

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-544819  
(P2013-544819A)

(43) 公表日 平成25年12月19日(2013.12.19)

(51) Int.Cl.	F 1	C O 7 D 215/56 C S P	テーマコード (参考) 4 C O 3 1
<b>C 07D 215/56</b> (2006.01)		C O 7 D 215/56 C S P	4 C O 3 1
<b>A 61K 31/4704</b> (2006.01)		A 61 K 31/4704	4 C O 8 6
<b>A 61P 25/00</b> (2006.01)		A 61 P 25/00	4 H 006
<b>A 61P 1/04</b> (2006.01)		A 61 P 1/04	
<b>A 61P 29/00</b> (2006.01)		A 61 P 29/00 1 O 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-540488 (P2013-540488)	(71) 出願人	511224254 マピ ファーマ リミテッド イスラエル国, 74140 ネス ジオナ , ピオービー, 4113, ウェイズマン サイエンス パーク, 16 アインシュ タイン ストリート
(86) (22) 出願日	平成23年11月28日 (2011.11.28)	(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(85) 翻訳文提出日	平成25年5月27日 (2013.5.27)	(74) 代理人	100121511 弁理士 小田 直
(86) 國際出願番号	PCT/IL2011/050030	(72) 発明者	マロム, エフド イスラエル国, 44308 クファール サバ, 16 ハー ジン ストリート
(87) 國際公開番号	W02012/070051		
(87) 國際公開日	平成24年5月31日 (2012.5.31)		
(31) 優先権主張番号	61/417,431		
(32) 優先日	平成22年11月28日 (2010.11.28)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラキニモドナトリウムのようなキノリン誘導体の調製のための中間の化合物およびプロセス

## (57) 【要約】

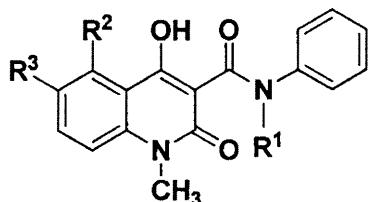
本発明は、ナトリウム5-クロロ-3-(エチルフェニルカルバモイル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-4-オラート(ラキニモドナトリウム)などのキノリン-3-カルボン酸アミド誘導体の調製のためのプロセスに関する。本発明は、さらにこのようなプロセスで形成される中間体に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物、

## 【化 2】



(I)

10

またはその塩であって、式中、

 $\text{R}^1$ が水素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソ-プロピル、 $n$ -ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチルおよびアリルから選択され； $\text{R}^2$ がメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソ-プロピル、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され； $\text{R}^3$ が水素であるか；または $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ が一緒になって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシおよびイソプロピリデンジオキシから選択される、化合物またはその塩の調製のためのプロセスであって；前記プロセスは、以下の工程：

a ) 式(7A)のアントラニル酸誘導体

## 【化 3】

20



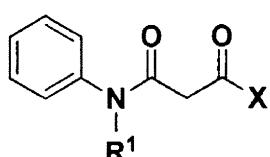
(7A)

30

であって、式中 $\text{R}$ が、アルキル、アリールまたはアルキルアリールである誘導体と、式(8A)の3-オキソプロパン酸誘導体

## 【化 4】

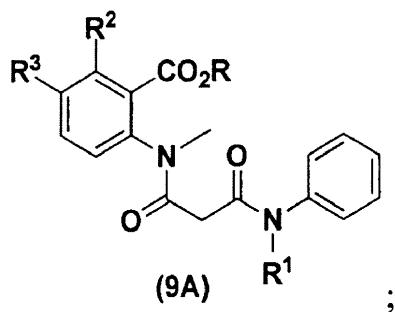
40



(8A)

であって、式中、 $\text{X}$ が $\text{O H}$ または脱離基である誘導体とを反応させて、それによって、式(9A)の化合物：

## 【化5】



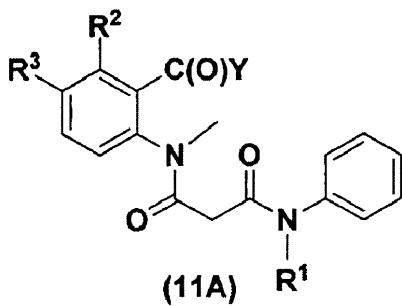
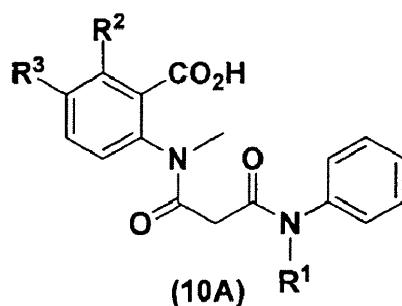
;

10

を得る工程と；

b ) 必要に応じて、化合物(9A)のエステル基CO<sub>2</sub>Rを、対応するカルボン酸CO<sub>2</sub>Hへけん化して、式(10A)の化合物を得る工程、および酸(10A)を式(11A)：

## 【化6】



20

のその活性化された誘導体へ変換する工程であって、

ここで、Yが脱離基である工程と；

c ) 工程(a)で得られた化合物(9A)、または工程(b)で得られた化合物(11A)を、塩基の存在下において式(I)の化合物またはその塩に変換する工程と；  
を包含する、プロセス。

## 【請求項2】

請求項1に記載のプロセスであって、以下の工程：

a ) 式(7A)のアントラニル酸誘導体と式(8A)の3-オキソプロパン酸誘導体とを反応させ、それによって式(9A)の化合物を得る工程と；

b ) 工程(a)で得られた化合物(9A)を、塩基の存在下で、式(I)の化合物またはその塩に変換する工程と；  
を包含する、プロセス。

## 【請求項3】

請求項1に記載のプロセスであって、以下の工程：

a ) 式(7A)のアントラニル酸誘導体と式(8A)の3-オキソプロパン酸誘導体とを反応させ、それによって式(9A)の化合物を得る工程と；

b ) 化合物(9A)中のエステル基CO<sub>2</sub>Rを、対応するカルボン酸CO<sub>2</sub>Hへけん化し、それによって、式(10A)の化合物を得る工程、および酸(10A)を式(11A)のその活性化された誘導体へ変換する工程と；

c ) 工程(b)で得られた化合物(11A)を、塩基の存在下で、式(I)の化合物またはその塩へ変換する工程と；  
を包含する、プロセス。

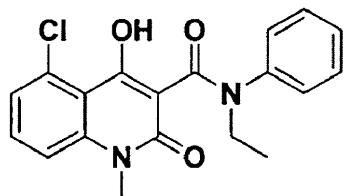
## 【請求項4】

40

50

請求項 1 に記載のプロセスであって、ここで R<sup>1</sup> がエチルであり、R<sup>2</sup> がクロロであり、および R<sup>3</sup> が H であり、ならびに前記化合物が、式 (I) の化合物であるラキニモドであって、式 (1) の構造：

【化 7】



10

(1)

によって示される化合物または式 (1) の前記化合物の塩である、プロセス。

【請求項 5】

前記塩がナトリウム塩である、請求項 4 に記載のプロセス。

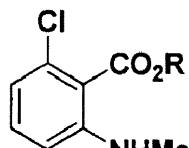
【請求項 6】

請求項 4 または 5 に記載のプロセスであって、以下の工程：

a ) 式 (7) の N - メチル 6 - クロロアントラニル酸塩

20

【化 8】

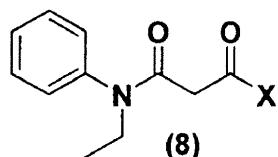


(7)

と、式 (8) の 3 - (エチル (フェニル) アミノ) - 3 - オキソプロパン酸誘導体

30

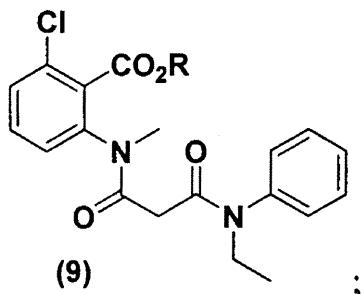
【化 9】



40

とを反応させて、式 (9) の 2 - クロロ - 6 - (3 - (エチル (フェニル) アミノ) - N - メチル - 3 - オキソプロパンアミド) 安息香酸塩

【化 1 0】

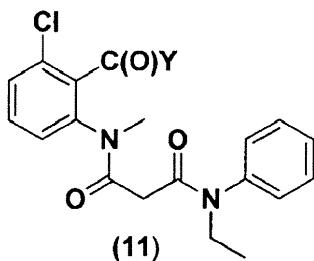
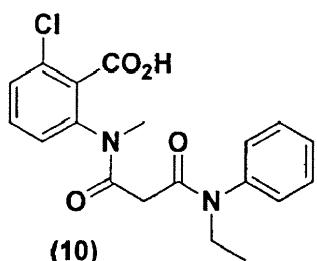


10

## を得る工程と；

b) 必要に応じて、化合物(9)のエステル基 $\text{CO}_2\text{R}$ を、対応するカルボン酸 $\text{CO}_2\text{H}$ へけん化して、それによって、式(10)の化合物を得る工程、および酸(10)を式(11)のその活性化された誘導体へ変換する工程と：

【化 1 1】



20

c) 工程(a)において得られる化合物(9)または工程(b)で得られる化合物(11)を、塩基の存在下で、ラキニモド(1)またはその塩に変換する工程と；  
を包含する、プロセス。

30

### 【請求項 7】

請求項 6 に記載のプロセスであって、以下の工程：

a) 式(7)のN-メチル6-クロロアントラニル酸塩と、式(8)の3(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン誘導体とを反応させて、それによって式(9)の2-クロロ-6-(3-(エチル(フェニル)アミノ)-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)安息香酸塩を得る工程と：

b) 工程 (a) において得られる化合物 (9) を、塩基の存在下において、ラキニモド (1) またはその塩に変換する工程と；  
を包含する。プロセス。

【請求項 8】

請求項 6 に記載のプロヤスであって、以下の工程：

a) 式(7)のN-メチル6-クロロアントラニル酸塩と、式(8)の3(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン酸誘導体とを反応させ、それによって式(9)の2-クロロ-6-(3-(エチル(フェニル)アミノ)-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)安息香酸塩を得る工程と：

b) 化合物(9)におけるエステル基  $\text{CO}_2\text{R}$  を、対応するカルボン酸  $\text{CO}_2\text{H}$  へけん化し、それによって、式(10)の化合物を得る工程、および酸(10)を式(11)のその活性化された誘導体へ変換する工程と：

c) 工程 (b) で得られる式 (11) の化合物を、塩基の存在下においてラキニモド (1) またはその塩に変換する工程と：

を包含する、プロセス。

**【請求項 9】**

Rがメチル、エチルまたはベンジルである、請求項1～8のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 10】**

XおよびYが各々、ハロゲン、好ましくはクロロである、請求項1～9のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 11】**

XがOHである、請求項1～10のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 12】**

工程(a)が、活性化剤の存在下で行われる、請求項1～11のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 13】**

前記活性化剤が、クロロギ酸エステル、好ましくはメチル、エチルまたはクロロギ酸ベンジル；ジホスゲン、トリホスゲン、および塩化アシル、好ましくは塩化ピバロイルからなる群より選択される、請求項12に記載のプロセス。

**【請求項 14】**

工程(a)において、化合物(8A)が、別々の工程で調製され、次いで化合物(7A)との反応に導入される、請求項1～13のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 15】**

工程(a)において、化合物(8A)が、その場で調製されて、一工程で化合物(7A)と反応される、請求項1～14のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 16】**

工程(a)が、塩基の存在下で行われる、請求項1～15のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 17】**

化合物(9A)を化合物(I)へ、または化合物(9)を化合物(1)へ変換する前記工程が、塩基、好ましくは、アルカリ金属アルコキシドの存在下において行われる、請求項1、2、4～7および9～16のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 18】**

化合物(11A)を化合物(I)へ、または化合物(11)を化合物(1)へ変換する前記工程が、塩基、好ましくは、アルカリ金属アルコキシドの存在下において、および必要に応じて、ルイス酸の存在下において行われる、請求項1、3～6、および8～16のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 19】**

式(I)の化合物の塩を生成する、請求項1～18のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 20】**

式(I)の化合物(ラキニモド)の塩を生成する、請求項1～19のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 21】**

前記塩が、ナトリウム塩である、請求項20に記載のプロセス。

**【請求項 22】**

式(I)の化合物をその塩に変換する工程をさらに包含する、請求項1～18のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 23】**

式(I)の前記化合物が、式(I)のラキニモドである、請求項22に記載のプロセス。

**【請求項 24】**

前記塩が、ナトリウム塩であり、前記プロセスが、ラキニモド(1)とナトリウム含有塩基とを反応する工程を包含する、請求項23に記載のプロセス。

10

20

30

40

50

## 【請求項 25】

前記ナトリウム含有塩基が、ナトリウムアルコキシド、好ましくは、ナトリウムメトキシド、エトキシド、またはtert-ブトキシドである、請求項24に記載のプロセス。

## 【請求項 26】

ラキニモドナトリウムを調製するプロセスが、以下の工程：

- (i) アルコール溶媒中にラキニモドを懸濁する工程と；
- (ii) ナトリウムアルコラートを添加して、溶液を形成する工程と；
- (iii) 溶媒の部分的な除去によって前記溶液を濃縮する工程と；
- (iv) 前記濃縮された溶液を冷却して、結晶を形成する工程と；
- (v) ラキニモドナトリウム結晶を単離する工程と；

10

を包含する、プロセス。

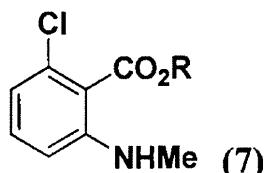
## 【請求項 27】

工程(i)で用いられる前記ラキニモドが、請求項1～18のいずれかに記載のプロセスによって調製される、請求項26に記載のプロセス。

## 【請求項 28】

式(7)の構造：

## 【化12】



によって示され、

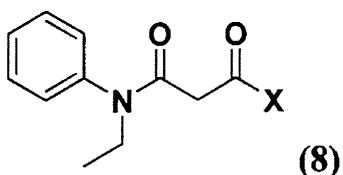
式中、Rが、アルキル、アリールまたはアルキルアリールであり、好ましくは式中、Rがメチル、エチルまたはベンジルである、化合物。

## 【請求項 29】

式(8)の構造：

## 【化13】

30



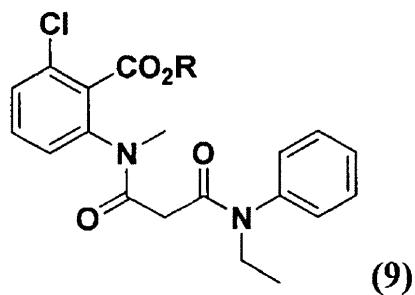
によって示され、式中Xが脱離基である、化合物。

## 【請求項 30】

40

式(9)の構造：

【化14】



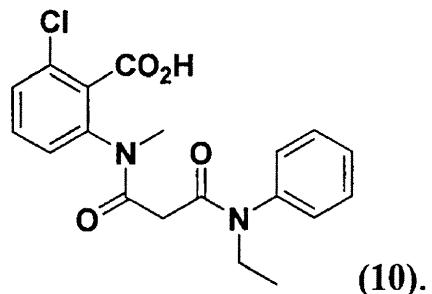
10

によって示され、式中 R がアルキル、アリールまたはアルキルアリールであり、好ましくは式中 R がメチル、エチルまたはベンジルである、化合物。

【請求項31】

式(10)の構造

【化15】



20

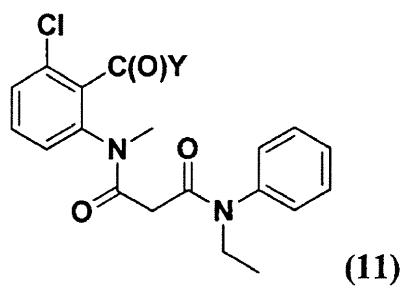
によって示される、化合物。

【請求項32】

式(11)の構造：

【化16】

30



40

によって示され、

式中 Y が脱離基である、化合物。

【請求項33】

多発性硬化症またはクローン病、関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病、ギランバレー症候群、およびループスより選択される自己免疫疾患を処置する方法であって、その必要な被験体に対して、請求項1～27のいずれかに記載のプロセスによって調製される、式(1)のラキニモド、またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項34】

多発性硬化症またはクローン病、関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病、ギランバレー

50

ー症候群、およびループスより選択される自己免疫疾患を処置するのにおける使用のための、請求項 1 ~ 27 のいずれかのプロセスによって、調製されるような、式(1)のラキニモド、またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キノリン - 3 - カルボキサミド誘導体、例えば、ナトリウム 5 - クロロ - 3 - (エチルフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート (ラキニモド (Laquinimod) ナトリウム) の調製のためのプロセスに関する。本発明はさらに、このようなプロセスで形成された中間体に関する。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

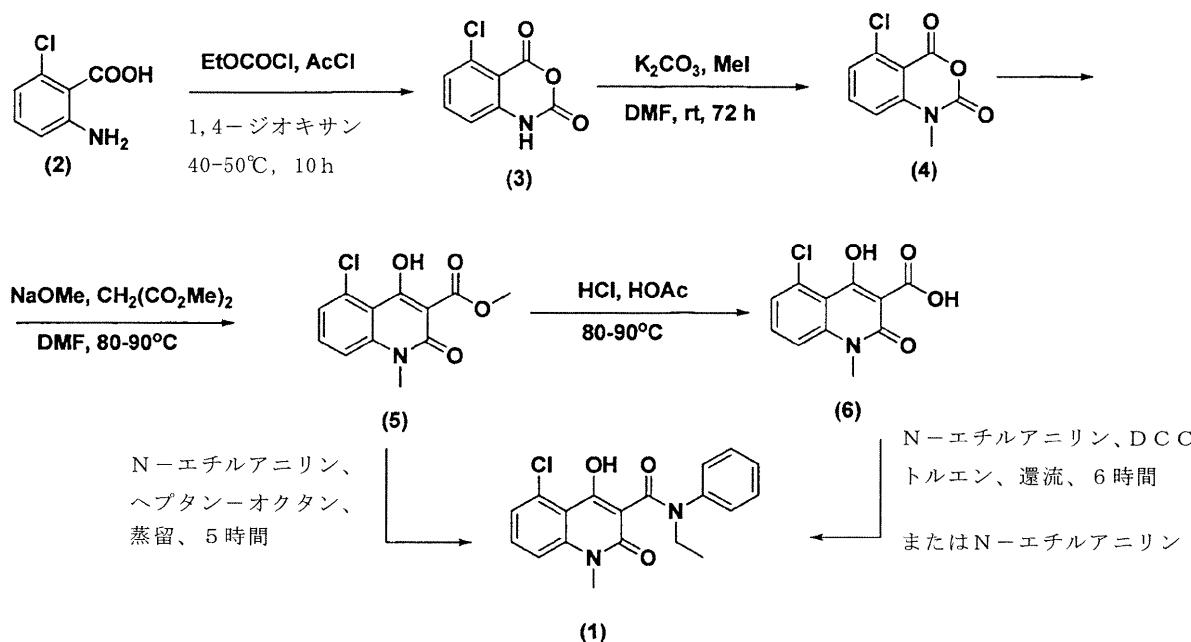
ナトリウム 5 - クロロ - 3 - (エチルフェニルカルバモイル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 4 - オラート、ALLEGRO、ABR - 215062 ナトリウムまたはTV - 5600 としても知られるラキニモドナトリウムは一日一回、経口的に投与される免疫調節因子化合物であって、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) のための疾患修飾性処置として開発された。ラキニモドは、クローン病、関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病、ギラン・バレー症候群、およびループス (狼瘡) のような他の自己免疫疾患の前臨床および臨床モデルにおいて強力な治療効果を示した。

20

【0003】

いくつかの特許、特許出願 (米国特許第 6077851 号、米国特許第 6875869 号、米国特許第 7560557 号、WO 2009/133468 および WO 2010/028015) および科学的刊行物 (Janssonら、J. Org. Chem. 2006, 71, 1658 ~ 1667; および Wennerbergら、Organic Process Research & Development, 2007 年, 11, 674 ~ 680) は、化合物ラキニモド、その薬理活性およびその調製のためのプロセスを開示している。典型的な調製のスキームを以下に要約する (スキーム 1) :

【化1】



30

40

スキーム 1

【発明の概要】

50

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

ラキニモド合成のための上述の方法は、中間体1, 2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-キノリン-3-カルボン酸(6)およびそのアルキル(メチル)エステル(5)に基づく。このようなアプローチの主な不利な点は、塩基性条件および酸性条件のもとでの酸の脱炭酸が容易である(Wennerbergらを参照のこと)であって、これは、最終生成物の収率の有意な低下につながり、かつ最終生成物精製およびナトリウム塩形成の段階を複雑にさせる。メチルエステル(5)でさえ、取り扱いには完全に無水の条件を必要とする。この背景を考えれば、ラキニモドおよび他のキノリン-3-カルボキサミド誘導体の大規模調製のためにさらに適切な合成配列が望ましい。

10

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

## 発明の要旨

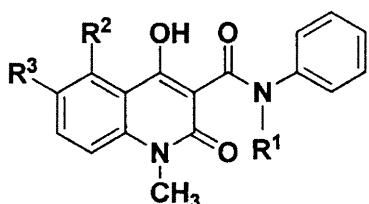
本発明は、キノリン-3-カルボキサミド誘導体、例えば、ラキニモドおよびその薬学的に許容される塩を調製するためのプロセスを提供する。本発明はさらに、このようなプロセスにおける特定の中間体に関する。

## 【0006】

本明細書で考慮されるとおり、本発明は概して、一般式(I)のキノリン-3-カルボキサミド誘導体

20

## 【化2】



(I)

30

またはその塩であって、式中、

R<sup>1</sup>が水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチルおよびアリルから選択され；

R<sup>2</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、メトキシ、エトキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択され；

R<sup>3</sup>が水素であるか；または

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって、メチレンジオキシ、エチレンジオキシおよびイソプロピリデンジオキシから選択される、誘導体またはその塩の調製のためのプロセスに関する。

40

## 【0007】

前記プロセスは、以下の工程：

a) 式(7A)のアントラニル酸誘導体

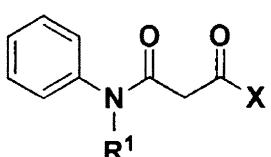
【化3】



10

であって、式中 R が、アルキル、アリールまたはアルキルアリールである誘導体と、式 (8 A ) の 3 - オキソプロパン酸誘導体

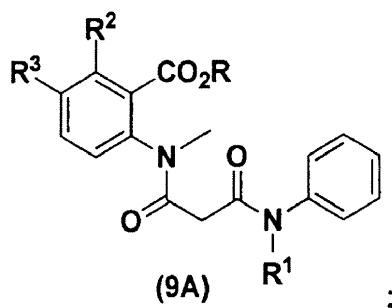
【化4】



20

であって、式中、 X が OH または脱離基である誘導体とを反応させて、それによって、式 (9 A ) の化合物 :

【化5】



30

を得る工程と；

b ) 工程 ( a ) で得られた化合物 ( 9 A ) を、塩基の存在下で式 ( I ) の化合物、またはその塩に変換する（すなわち、環化する）工程と；

を包含する。

【0008】

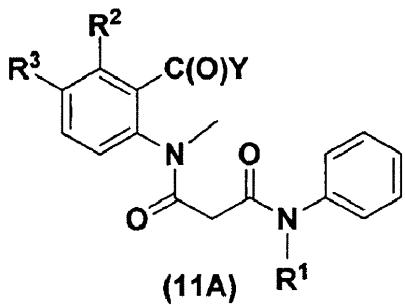
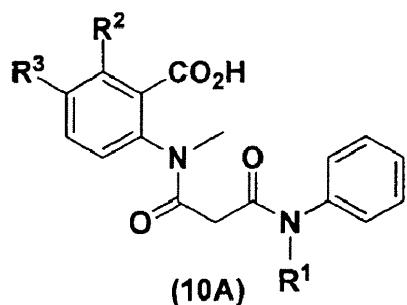
40

好ましくは、この塩は薬学的に許容される塩である。

【0009】

あるいは、別の実施形態では、化合物 ( 9 A ) は最初に、化合物 ( 9 A ) におけるエステル基  $\text{CO}_2\text{R}$  を対応するカルボン酸  $\text{CO}_2\text{H}$  へけん化して、式 ( 10 A ) の化合物を得ること、および酸 ( 10 A ) を式 ( 11 A ) のその活性化された誘導体へ変換することによって、その活性化されたエステル誘導体へ変換され得：

【化6】



10

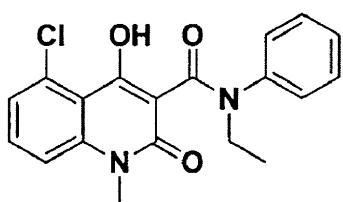
ここで、 $\text{Y}$ は脱離基である。化合物(11A)は次に、塩基の存在下で、および必要に応じてさらにルイス酸の存在下で、式(I)の化合物またはその塩へ変換(環化)される。

【0010】

1つの現在好ましい、ただし非限定的な実施形態では、本発明に記載されるプロセスを用いて、式(I)の化合物であって、式中 $\text{R}^1$ が、エチルであり、 $\text{R}^2$ がクロロであり、かつ $\text{R}^3$ がHである化合物が調製される。この化合物は、式(1)の構造によって示されるラキニモド、またはその塩、例えば、ナトリウム塩である：

【化7】

20



(1)

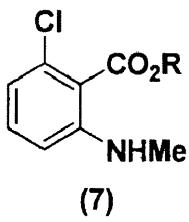
30

【0011】

この実施形態によれば、このプロセスは以下の工程：

a) 式(7)のN-メチル6-クロロアントラニル酸塩

【化8】

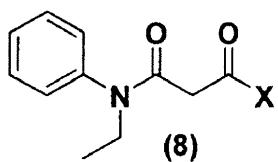


(7)

40

であって、式中 $\text{R}$ がアルキル、アリールまたはアルキルアリールであるN-メチル6-クロロアントラニル酸塩と、式(8)の3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン酸誘導体

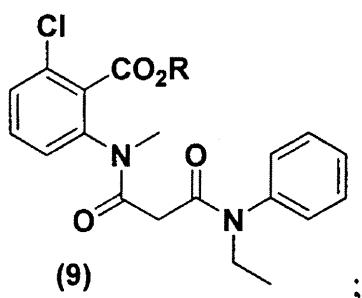
【化 9】



10

であつて、式中 X が OH または離脱基である誘導体とを反応させて、式(9)の 2-クロロ-6-(3-(エチル(フェニル)アミノ)-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)安息香酸塩

【化 10】



20

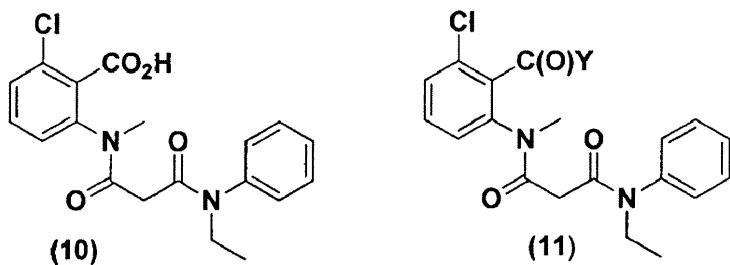
## を得る工程と；

b) 工程 (a) で得られる化合物 (9) を、塩基の存在下において、ラキニモド (1) またはその塩へ変換する（すなわち環化する）工程と、を包含する。

[ 0 0 1 2 ]

あるいは、別の実施形態によれば、工程( a )で得られる化合物( 9 )は、最初に、化合物( 9 )におけるエステル基  $\text{C O}_2\text{R}$  を対応するカルボン酸  $\text{C O}_2\text{H}$  へ転化して、式( 10 )の化合物を得ること、および酸( 10 )を式( 11 )のその活性化された誘導体へ変換することによって、その活性化されたエステル誘導体へ変換され得：

【化 11】



30

40

式中、Yは脱離基である。化合物(11)は次に、塩基の存在下で、および必要に応じてさらにルイス酸の存在下で、式(I)のリキニモドまたはその塩へ変換(環化)される。

[ 0 0 1 3 ]

一実施形態では、塩基の存在下において、化合物(11A)を化合物(I)へ変換する工程は、化合物(I)の塩を直接生成する。別の実施形態では、塩基の存在下において、化合物(11)を化合物(1)に変換する工程は、化合物(1)(ラキニモド)の塩を直

50

接生成する。次いで、酸が、化合物(Ⅰ)または(1)の塩を、対応する酸型(すなわち、エノール)に変換するために必要に応じて追加されてもよく、必要に応じて、塩基が、化合物(Ⅰ)または(1)の塩型を形成するために追加されてもよい。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。

#### 【0014】

本明細書に記載されるプロセスで用いられる中間化合物におけるR基は、アルキル、アリール、またはアリールアルキルである。好ましくは、Rは、メチル、エチルまたはベンジルである。

#### 【0015】

本明細書に記載のプロセスで用いられるX基およびY基は、各々が脱離基、例えばハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、またはスルホニルオキシ(例えば、メシラート(OMs)、トリフラート(OTr)、トシラート(OTS)など)である。XおよびYの他の例としては、限定するものではないが、OBt、ONSuまたはOC(O)R'が挙げられ、ここでR'がアルキル、アリールまたはアリールアルキルである。他の適切な脱離基はさらに、本明細書において以降に記載されている。好ましくは、XおよびYのいずれかは、ハロゲン、例えばClである。別の好ましい実施形態では、XはOHである。

10

#### 【0016】

プロセスの工程(a)、すなわち、化合物(7A)と化合物(8A)との反応(または、例えば、化合物(7)と化合物(8)の反応)は、活性化剤の存在下で行われてもよい。活性化剤の非限定的な例は、クロロギ酸エステル類(例えば、好ましくはメチル、エチルまたはクロロギ酸ベンジル);ホスゲン類、例えば、ジホスゲンおよびトリホスゲン;ならびに塩化アシル、例えば、塩化ビバロイルである。工程(a)は必要に応じて、さらに塩基の存在下において行われてもよい。

20

#### 【0017】

活性化アシル基を含む式(8A)の化合物は、工程(a)の前に別の工程で調製されて、化合物(7A)との反応に加えられてもよく、あるいは、化合物(8A)は、その場で形成されて、化合物(7A)と一緒に反応されてもよい。

20

#### 【0018】

化合物(9A)を化合物(Ⅰ)へ変換する工程は、塩基、好ましくはアルカリ金属アルコキシドの存在下で行われてもよい。化合物(9A)が最初にアシル化誘導体(11A)に変換される場合には、化合物(11A)を化合物(Ⅰ)に変換する工程は、塩基の存在下において、必要に応じてさらにルイス酸の存在下において行われてもよい。

30

#### 【0019】

いくつかの実施形態では、化合物(9A)を化合物(Ⅰ)に変換する工程は、式(I)の塩を直接生成する。他の実施形態では、この塩は、酸性型(すなわち、エノール)に戻されてもよく、塩基が追加されて塩が再形成されてもよい。従って、一実施形態では、本発明のプロセスはさらに、式(I)の化合物をその塩に変換する工程を包含する。例えば、式(I)の化合物が、式(I)のラキニモドである場合、そのプロセスはさらに、ラキニモドをその塩、好ましくはナトリウム塩に変換することを包含する。この実施形態によれば、このプロセスは、ラキニモド(1)とナトリウム含有の塩基とを反応させ、それによってそのナトリウム塩を得る工程を包含する。そのナトリウム含有塩基は、ナトリウムアルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドなどであってもよい。一実施形態では、ラキニモドをそのナトリウム塩に変換するためのプロセスは、以下の工程を包含する:

40

- (i) アルコール溶媒中にラキニモドを懸濁する工程と;
- (ii) ナトリウムアルコラートを添加して、透明な溶液を形成する工程と;
- (iii) 溶媒の部分的な除去によってこの溶液を濃縮する工程と;
- (iv) この濃縮された溶液を冷却して、結晶を形成する工程と;
- (v) ラキニモドナトリウム結晶を単離する工程と。

#### 【0020】

50

他の実施形態では、本発明は、多発性硬化症またはクローン病、関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病、ギランバレー症候群、およびループスより選択される自己免疫疾患を処置する方法であって、その必要な被験体に対して、本明細書に記載されるプロセスによって調製された、式(1)のラキニモド、またはその薬学的に許容される塩の治療上有効な量を投与する工程を包含する、方法を提供する。

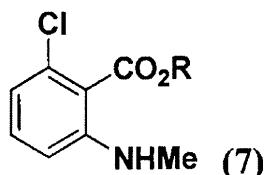
## 【0021】

さらに他の実施形態では、本発明は、多発性硬化症またはクローン病、関節リウマチ、インスリン依存性糖尿病、ギランバレー症候群、およびループスより選択される自己免疫疾患を処置するのにおける使用のための、本明細書に記載されるプロセスによって調製された、式(1)のラキニモド、またはその薬学的に許容される塩に関する。 10

## 【0022】

本明細書に記載されるプロセスによって生成される特定の中間体は、新規であり、かつ本発明のさらなる実施形態に相当する。例えば、一実施形態では、本発明は、式(7)の構造:

## 【化12】



20

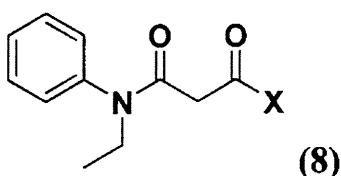
によって示され、

式中、Rが、アルキル、アリールまたはアルキルアリールであり、好ましくは式中、Rがメチル、エチルまたはベンジルである、中間化合物を提供する。

## 【0023】

別の実施形態では、本発明は、式(8)の構造:

## 【化13】



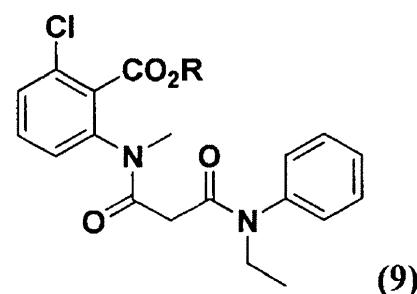
30

によって示され、式中Xが脱離基である、中間化合物を提供する。

## 【0024】

別の実施形態では、本発明は、式(9)の構造:

## 【化14】



40

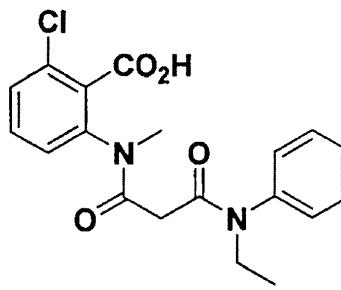
50

によって示され、式中 R がアルキル、アリールまたはアルキルアリールであり、好ましくは式中 R がメチル、エチルまたはベンジルである、中間化合物を提供する。

【0025】

別の実施形態では、本発明は、式(10)の構造

【化15】



10

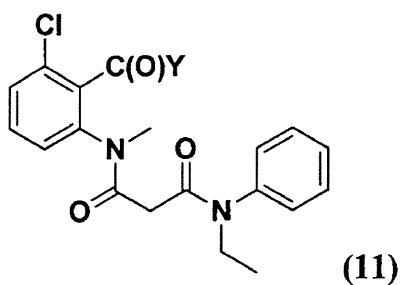
によって示される、中間化合物を提供する。

【0026】

別の実施形態では、本発明は、式(11)の構造：

【化16】

20



によって示され、

30

式中 Y が脱離基である、中間化合物を提供する。

【0027】

さらに、本発明の実施形態および適用性の全範囲は、本明細書において以降に示される詳細な説明から明らかになる。しかし、その詳細な説明および特定の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示しているが、例示のために示しているに過ぎないことが理解されるべきである。なぜならこの詳細な説明によれば、当業者には、本発明の主旨および範囲内の種々の変化および改変が明白になるからである。

【発明を実施するための形態】

【0028】

発明の詳細な説明

40

本発明は、一般式(I)のキノリン-3-カルボキサミド誘導体、またはその塩の合成のためのプロセスに関する。このようなプロセスの非限定的な例は、構造式(1)のラキニモドまたはラキニモドナトリウムのようなその塩の調製に関する。本発明はさらにこのようなプロセスで形成される特定の中間体に関する。

【0029】

化学的な定義：

「アルキル」基とは、直鎖および分岐鎖を含む任意の飽和脂肪族化合物を指す。一実施形態では、このアルキル基は、本明細書において C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> - アルキルと命名される 1 ~ 12 個の炭素を有する。別の実施形態では、このアルキル基は、本明細書において C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> - アルキルと命名される 1 ~ 6 個の炭素を有する。別の実施形態では、このアルキ

50

ル基は、本明細書において C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - アルキルと命名される 1 ~ 4 個の炭素を有する。このアルキル基は、非置換であってもよいし、またはハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミド、アルキルアミド、ジアルキルアミド、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシル、チオおよびチオアルキルから選択される 1 つ以上の基によって置換されてもよい。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。

## 【0030】

「アリール」基とは、6 ~ 14 個の炭素原子を含む芳香族環系を指す。アリール環は、単環式、二環式、三環式などであってもよい。アリール基の非限定的な例は、フェニル、ナフチルであり、これには、1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルなどを含む。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。  
10

## 【0031】

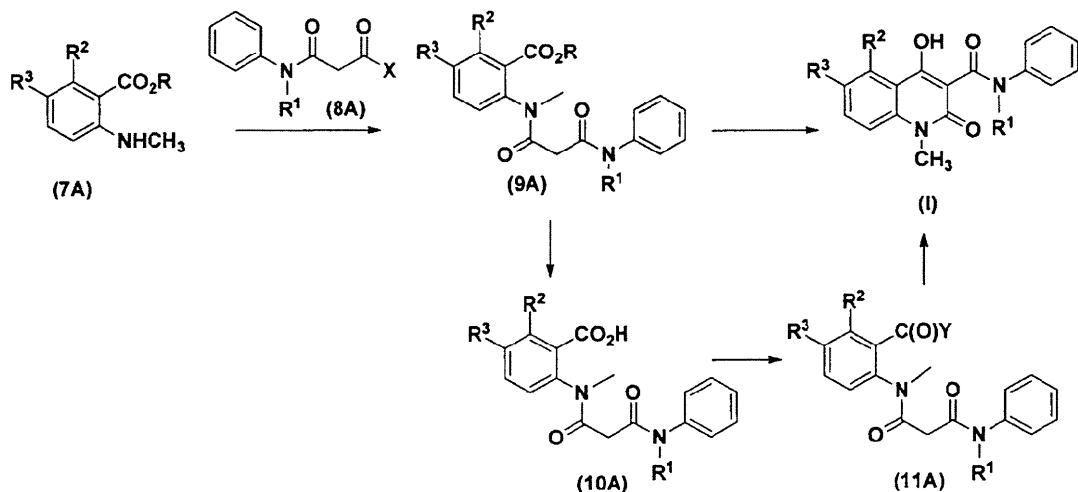
「アルキルアリール」基とは、本明細書に記載のアリール基に結合された本明細書に記載のようなアルキル基である。このアリール基は、非置換であっても、または利用可能な炭素原子を通じて、アルキルについて本明細書において上記で規定される 1 つ以上の基で置換されてもよい。

## 【0032】

一般式 (I) のキノリン - 3 - カルボキサミド誘導体を調製するための本発明のプロセスは、スキーム 2 :

## 【化17】

20



30

スキーム 2

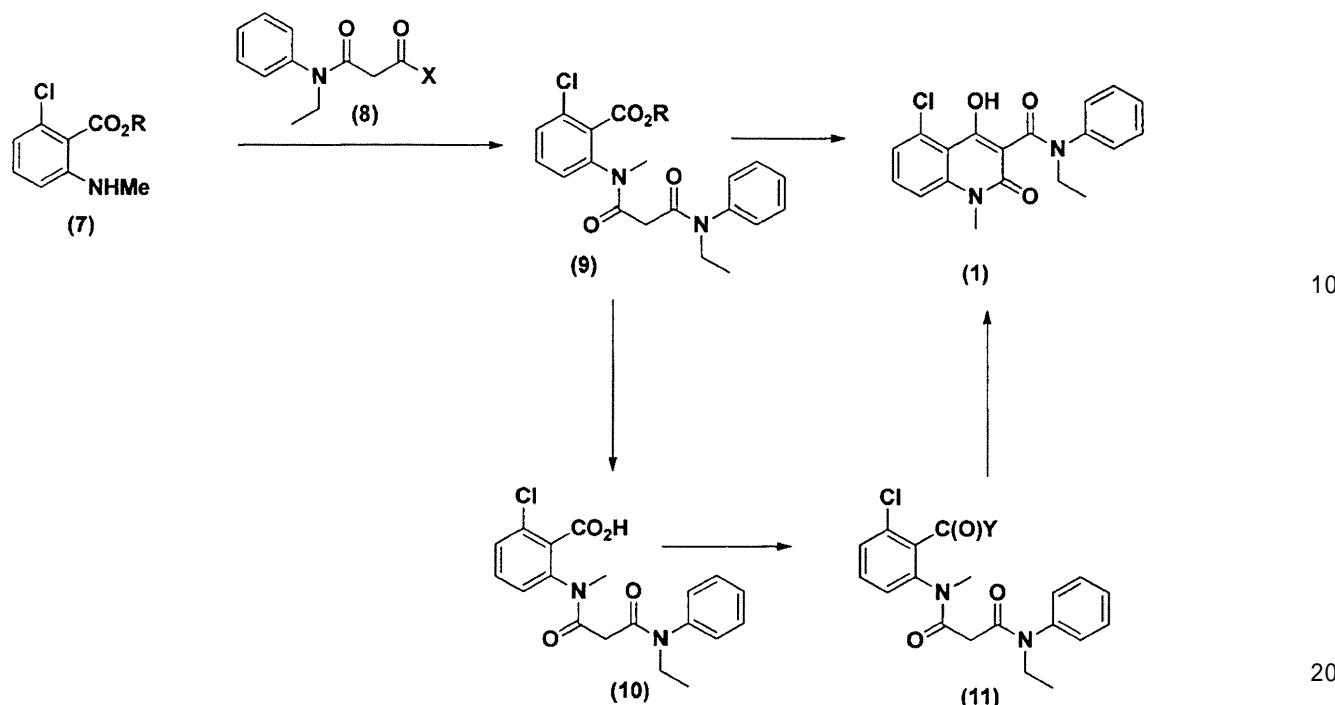
に図示される。

## 【0033】

40

このプロセスは、スキーム 3 :

## 【化18】



スキーム 3

に図示される、式(1)のラキニモドを調製するために用いられ得る。

## 【0034】

別の実施形態の各々についてさらにここで言及する。しかし、当業者には、本明細書に提供される任意の説明が実際は代表例であって、本発明の広範な範囲を限定すると解釈されるべきではないことが明らかである。

30

## 【0035】

このプロセスの工程(a)は、式(7A)のアントラニル酸誘導体と、式(8A)の3-オキソプロパン酸誘導体とを反応させ、それによって式(9A)の化合物を得る工程を包含する。例えば、ラキニモドを調製するために適用される場合、この工程は、N-メチル6-クロロアントラニル酸塩(7)と3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン酸誘導体(8)とを反応させ、それによって、式(9)の化合物を得る工程を包含する。化合物(7A)、(9A)、(7)または(9)におけるRは、アルキル、アリールまたはアルキルアリール、好ましくはメチル、エチルまたはベンジルである。化合物(8A)または(8)における置換基Xは、OHまたは脱離基、例えば、ハロゲン、O-スルホニル(すなわち、スルホニルオキシ)、OBt(O-ベンゾトリアゾール)、ONa(スクシンイミド-オキシ)、またはOC(=O)R<sup>b</sup>(式中R<sup>b</sup>は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール、好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、t-ブチルまたはフェニルなど)である。現在好ましい脱離基は、ハロゲン、例えば、Clである。適切な脱離基の他の例は、本明細書において以下に記載される。

40

## 【0036】

本明細書において原料として用いられる、N-メチル6-クロロアントラニル酸塩(7)(または式(7A)の他の同様の誘導体)は、本明細書に例示されるような市販の6-クロロアントラニル酸から生成されてもよいし、および/またはWO2006/072370、WO2002/028818、独国特許発明第3936229号、米国特許第4,633,009号、またはOrg. Lett., 2009年, 第11巻, 第8号, 第167

50

7 ~ 1680 頁（各々の内容が、本明細書において参照によって援用される）に記載される周知の方法によって生成されてもよい。

【0037】

3 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - オキソプロパン酸(8, X = OH)（または式8Aの他の類似の誘導体）を、市販のN - エチルアニリン（または他のN - アルキル化アニリン類）およびマロン酸誘導体（例えば、メルドラム酸またはモノアルキルマロネート、例えばモノエチルマロネートまたはその対応するアシル誘導体）から、本明細書に例示される手順、および/または例えば、*Tetrahedron Lett.*, 1989, 第30巻, 第23号, 第3073 ~ 3076頁; *Chem. Pharm. Bull.*, 1985年, 第33巻, 第4878 ~ 4888頁; および*Org. Lett.*, 2002年, 第4巻, 第9号, 第1415 ~ 1418頁（各々の内容が本明細書において参照によって援用される）によって生成され得る。

【0038】

工程(a)は、式(1)のラキニモドの調製に適用される場合、N - メチル6 - クロロアントラニル酸塩(7)と3 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - オキソプロパン酸誘導体(8)とを反応させることによって、N - メチル6 - クロロアントラニル酸塩(7)をラキニモド中間体(9)へと変換する工程を包含する。さらに、一般的には、工程(a)は、アミン(7A)とカルボン酸(8A)とを反応させることによって、式(9A)の化合物を調製する工程を包含する。X = OHについては、このプロセスは、アミン(7)または(7A)、およびカルボン酸(8)または(8A)の反応に相当し、ここでアミド結合が形成されている。アミド結合は典型的には、カルボン酸類およびアンモニアまたはアミン類の縮合から合成される；しかし、水の排除は高温（例えば、200 を超える）でのみ生じるので、これらの2つの官能基の融合は一般的には、環境温度では自然には発生しない。従って、本発明のプロセスは、化合物(8)または(8A)（ここでX = OHである）で行われてもよいが、通常は最初に、カルボン酸を活性化すること（アミンでの処理の前に、酸の-OHを良好な脱離基に変換することによって通常は生じるプロセス）が好ましい。カルボン酸を活性化するために、当業者は、いわゆるカップリング試薬を使用してもよく、カップリング試薬は、独立型の試薬として機能して、酸塩化物、（混合）無水物、二酸化炭素（carbonic anhydride）または活性なエステル類などのような化合物を生成する。従って、Xは、任意の脱離基、例えば、限定するものではないが以下であってもよい：

(a) ハロゲン、例えば、F、Cl、BrまたはI、さらに好ましくは、C1。  
 (b) OR<sup>a</sup>、式中、R<sup>a</sup>は、アルキル、例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>の直鎖または分岐のアルキル、アリール、例えば、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>アリール、またはアルキルアリール、例えば、C<sub>7</sub> ~ C<sub>12</sub>アリールアルキルである。好ましくは、R<sup>a</sup>は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub>の直鎖または分岐のアルキル、フェニルまたはベンジルである。さらに好ましくは、R<sup>a</sup>はメチルまたはエチルである。

(c) OC(O)R<sup>b</sup>、式中R<sup>b</sup>はアルキル、アリールまたはアルキルアリール、好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、t - ブチルまたはフェニルである。

(d) アジド(N<sub>3</sub>)。

(e) イミダゾリル。

(f) OR<sup>c</sup>、式中R<sup>c</sup>は、1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、N - ヒドロキシマレイミド、N - ヒドロキシ - 5 - ノルボルネン - 2 , 3 - ジカルボン酸イミド、N - ヒドロキシタルイミド、N - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシスルホスクシンイミドナトリウム塩、2 - 、3 - 、または4 - ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2 , 4 , 5 - トリクロロフェノール、エトキシアセチレンなどである。

(g) OR<sup>d</sup>、式中R<sup>d</sup>はアシル、ジアルキル - またはジアリールホスフェートまたはリン含有酸、ホウ素含有誘導体などの他の誘導体である。

(h) OR<sup>e</sup>、式中R<sup>e</sup>は、イソウレア(isourea)であり、ジシクロヘキシリ

10

20

30

40

50

カルボジイミド( DCC )、ジイソプロピルカルボジイミド( DIC ) 1 - エチル - 3 - ( 3 ' - ジメチルアミノ ) カルボジイミド HCl 塩( EDC または WSC ) などのようなカルボジイミド類由来である。

( i ) SR<sup>f</sup> 、式中 R<sup>f</sup> は、 2 - メルカプトピリジン、 2 - チアゾリン - 2 - チオールなどに由来する。

( j ) 塩化シアヌルまたはフッ化シアヌルの誘導体、例えば 4 - ( 4 , 6 - ジメトキシ - ( 1 , 3 , 5 ) - トリアジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - モルホリニウムクロライド( DMTMM ) ; イソオキサゾリウム塩類、例えば、 N - エチル - 5 - フェニルイソオキサゾリウム - 3 ' - スルホナート、 N - エチルベンズイソキサゾリウム - テトラフルオロボラート ; 向山試薬 - 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウムヨージドなど、例えば 2 - プロモ - 3 - エチル - 4 - メチルチアゾリウムテトラフルオロ - ボラート ( BEMT ) 。 10

#### 【 0039 】

上で言及した置換基 X についての各々の可能性は、本発明の別の実施形態に相当する。

#### 【 0040 】

一実施形態では、活性化された酸誘導体は、酸塩化物であっても、または他の酸ハロゲン化物であってもよい。酸塩化物形成は、塩化チオニル、塩化オキサリル、ホスゲン、トリホスゲン、 POCl<sub>3</sub> 、 PCl<sub>3</sub> 、 PCl<sub>5</sub> など、好ましくは塩化チオニルのような試薬を用いることによって行ってもよい。この酸塩化物を、 N - メチル 6 - クロロアントラニル酸塩( 7 )またはより一般的には、式( 7A )の化合物で処理して、式( 9 )の化合物またはより一般的には、式( 9A )の化合物を生成する。この反応は、典型的には、有機溶媒の存在下で行われる。適切な有機溶媒としては限定するものではないが、ハロゲン化された炭化水素、芳香族炭化水素、エステル類、エーテル類、ニトリル類、ケトン類、アミド類およびそれらの混合物；好ましくはジクロロメタン、トルエン、またはジイソプロピルエーテルが挙げられる。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。 20

#### 【 0041 】

あるいは、活性化された酸誘導体は、化合物( 8 )またはより一般的には、式( 8A )の化合物の混合された無水物であってもよく、これは、例えば、メチル、エチルまたはイソプロピルクロロギ酸エステル、塩化ピバロイル、または Boc 無水物などの処理によって当該分野で公知の任意の方法によって調製され得る。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。 30

#### 【 0042 】

アミド( 9 )または( 9A )の調製はまた、活性剤、例えば、塩化ピバロイルを、塩基の存在下で有機溶媒中の化合物( 8 )または( 8A )の溶液に導入して、それによって混合無水物を得ること、続いてこの混合無水物とアミン( 7 )または( 7A )とを反応させることによって行ってもよい。この反応は好ましくは、混合無水物の分離および精製なしに、すなわち、「ワンポット」合成によって、行われる。この反応は典型的には、有機溶媒の存在下で行われる。適切な有機溶媒としては、限定するものではないが、ハロゲン化された炭化水素、芳香族炭化水素、エステル類、エーテル類、環状エーテル類、 DMF 、 NMP およびそれらの混合物；好ましくは塩化メチレンが挙げられる。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。この工程で用いられる有機塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N - メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、およびピコリン、好ましくはピリジンからなる群より選択され得る。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。 40

#### 【 0043 】

化合物( 9 )またはより一般的には、化合物( 9A )は典型的には、次の工程での使用のために十分に純粋であるが、必要である場合、任意の適切な技術によって、例えば、結晶化( 例えば、メタノール、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールのようなアルコールから )によって、またはカラムクロマトグラフィーによって、さらに精製されてもよい。

#### 【 0044 】

10

20

30

40

50

このプロセスの次の工程では、式(Ⅰ)の化合物は、塩基の存在下において、化合物(9A)のディークマン(Dieckmann)環化によって調製される。例えば、一実施形態では、ラキニモド(1)は、塩基の存在下において、化合物(9)の環化によって調製される。この工程のための適切な塩基の例としては、限定するものではないが、金属水素化物(例えば、アルカリ金属水素化物、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、金属炭化水素(例えば、アルカリ金属とC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基、例えば、n-ブチルチリウムなど)、アルコラート類(例えば、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコール類のヒドロキシ水素が、アルカリ金属、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、チリウムメトキシド、チリウムエトキシド、チリウムt-ブトキシドなどによって置換されている化合物)、アルカリ金属水酸化物(例えば、NaOH、KOHなど)、塩基性炭酸塩(例えば、炭酸塩のアルカリ金属塩類、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など、または炭酸塩のアルカリ土類金属塩類、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など)、塩基性炭酸水素塩(例えば、炭酸水素塩のアルカリ金属塩類、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、有機塩基類(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなど)、塩基性樹脂およびポリマー、例えば、Amberlyst A-26樹脂(OH<sup>-</sup>型)および好ましくは金属水素化化合物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、アルコラート類(例えば、NaOME、NaOEt、t-BuONa、t-BuOKなど)、塩基性樹脂類が挙げられる。現在の好ましい実施形態としては、アルコラート類(例えば、NaOME、NaOEt、t-BuONa、t-BuOKなど)および塩基性樹脂類(例えば、Amberlyst A-26)が挙げられる。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。上述の反応に用いられる塩基の量は、式(9)の化合物に基づいて、約0.1~100当量、好ましくは約1~5当量である。

#### 【0045】

反応と干渉しないならば任意の溶媒を用いてもよく、この溶媒としては、例えば、ハロゲン化された溶媒(例えば、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルムなど)、脂肪族炭化水素(例えば、n-ヘキサンなど)、芳香族炭化水素(例えば、ベンゼン、トルエンなど)、エーテル類(例えば、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテルなど)、極性の溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)など)、アルコール類(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-メトキシエタノールなど)など、好ましくはアルコール類(例えば、メタノール、エタノールなど)が挙げられる。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。

#### 【0046】

本発明の別の実施形態では、式(9A)の中間体は、式(Ⅰ)の化合物に直接変換されるのではなく、化合物(9A)は最初に、けん化されて、エステル部分CO<sub>2</sub>Rを対応するカルボン酸CO<sub>2</sub>H(化合物10A)に変換され、続いて化合物(10A)をその活性化された誘導体化合物(11A)に変換され、ここでこの置換基Yは、置換基Xについて上記された任意の基であってもよく、ここで各々の可能性は、本発明の別の実施形態を規定する。次いで、化合物(11A)を環化して式(Ⅰ)の化合物を生成する。

#### 【0047】

けん化とは、アルコールおよびカルボン酸の塩(カルボン酸塩)を形成するための塩基性条件下におけるエステルの加水分解である。このけん化工程は、以下の2つのサブ工程にわけることができる:

i) 塩基の添加による化合物(10A)の塩の形成;

ii) 酸の添加による反応混合物の酸化、続いて式(10A)の化合物の分離。

#### 【0048】

10

20

30

40

50

この反応での使用のための適切な塩基としては限定するものではないが、アルカリ金属およびアルカリ土類の炭酸塩類および水酸化物類、例えば、重炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなど；一級、二級および三級のアミン類、例えば、ピペリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、ルチジンなど；アンモニアおよび塩基性の樹脂などが挙げられる。現在好ましい塩基は、水酸化物、例えば、NaOHまたはKOHである。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。けん化のための塩基の適切な量とは、例えば、対応するエステルに対して少なくとも一当量、好ましくは約1～約5当量；さらに好ましくはエステルの量に基づいて約1～約3当量である。この塩基は、適切な溶媒中の溶液として用いられてもよく、好ましい塩基性溶液は、アルコール中の無機水酸化物の溶液、例えば、限定するものではないが、メタノール中の水酸化ナトリウムの溶液である。

10

## 【0049】

けん化は、好ましくは約20～約100、好ましくは約40～約70、さらに好ましくは約50～約55の温度範囲で行われる。けん化のための反応時間は一般的には、約15分～約48時間、好ましくは約30分～約18時間、およびさらに好ましくは約1～約5時間である。けん化は、通常圧力で行われても、上昇した圧力で行われても、または減圧で行われても、好ましくは正常圧力で行われてもよい。

20

## 【0050】

けん化反応のための適切な溶媒としては、限定するものではないがアルコール類、エーテル類、DMF、NMP、DMSO、水またはこれらの溶媒の適切な混合物が挙げられる。溶媒のいくつかの非限定的な例は、アルコール類、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたはそれらと水との混合物である。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。

20

## 【0051】

化合物(10A)の塩の形成後、酸を添加し、それによってカルボン酸部分を形成する。酸を添加して、約5～7.5の値、好ましくは約6.5～7の値までこの反応混合物のpHの調節をもたらす。適切な酸とは、無機の酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、または硫酸；または有機の酸、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸またはプロピオン酸である。無機の酸、例えば、塩酸が現在好ましい。この酸は、典型的には、約-10～約75、特に約10～約25の温度範囲で添加される。

30

## 【0052】

次いで、化合物(10A)を、この反応混合物から、この反応混合物に水を添加して、2つの相を得ること、この有機層を分離すること、およびこの有機層をエバポレートして残渣を得ることによって単離してもよい。エバボレーションは、約45～約60の上昇した温度で、および/または約1気圧未満の圧力で行ってもよい。

30

## 【0053】

化合物(10A)の-COOH基を変換して活性化された酸誘導体(11A)、好ましくは塩化アシリル(Y=Cl)を得ることは、酸(8A; X=OH)のその活性化された酸誘導体への変換について上記された方法を用いることによって行われ得る。

40

## 【0054】

最終的に、活性化された化合物(11A)の式(I)の化合物への環化は、有機溶媒中の塩基の存在下において行ってもよい。上記のディークマン環化について上記で用いられた任意の塩基および溶媒は、化合物(11A)の化合物(I)への環化のための塩基および溶媒として機能し得る。適切な塩基の非限定的な例は、極性溶媒、例えば、NMP、トリエチルアミンもしくはピリジンの中、塩素系溶媒、例えばジクロロメタン、ジクロロエタンの中、またはトルエンの中の炭酸カリウムである。

## 【0055】

この反応はまた、限定するものではないが、MgCl<sub>2</sub>、ZnCl<sub>2</sub>、AlCl<sub>3</sub>、FeCl<sub>3</sub>、BiCl<sub>3</sub>、InCl<sub>3</sub>、H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>、LaCl<sub>3</sub>、NdCl<sub>3</sub>、SmCl<sub>3</sub>

50

、 $DyCl_3$ 、 $ErCl_3$ 、 $YbCl_3$  および  $Yb(OTf)_3$  を含む、ルイス酸の添加によって促進され得る。

#### 【0056】

一実施形態では、このプロセスは、式(1)のラキニモドの調製のために適用される。このプロセスは以下の工程：

- a) エステル(9)の酸(10)へのけん化と；
- b) 酸(10)を、活性化された誘導体(11)、例えば、アシルハロゲン化物または任意の他の適切な活性なエステルへ変換する工程と；
- c) このようにして得られた化合物(11)のラキニモド(1)への環化と、を包含する。

10

#### 【0057】

エステル(9A)のカルボン酸(10A)へのけん化、(10A)の活性化された誘導体(11A)への変換、および(11A)の化合物(I)への環化について上記された任意の条件は、エステル(9)をラキニモド(1)へ変換するプロセスに適切である。

#### 【0058】

上述のプロセスは、式(I)の化合物をその塩型で直接生成し得る。次いで、酸を必要に応じて、添加して、化合物(I)の塩を対応する酸型(すなわち、エノール)に変換してもよく、必要に応じて、塩基を添加して、化合物(I)の塩型を再形成してもよい。例えば、ラキニモドが調製される場合、塩基の存在下における環化の工程で、ラキニモドはその塩型で直接生成され得る。必要に応じて、酸を添加して、塩を中和し、ラキニモドをそのエノール型で形成してもよい。

20

#### 【0059】

次に、必要に応じて、ラキニモドは、さらにその塩型、例えばそのナトリウム塩に変換され得る。ラキニモドのナトリウム塩の調製のためのプロセスは、米国特許第6,077,851号、および米国特許第6,875,869号(各々の内容が本明細書において参照によって援用される)に開示される。米国特許第6,077,851号に例示される実施形態によれば、ナトリウム塩は、エタノール中にラキニモドを懸濁すること、5Mの水酸化ナトリウムをこの懸濁液に添加することによってpHを8~12に調節すること、この反応混合物を環境温度で30分間攪拌すること、および沈殿したラキニモドナトリウムを回収することによって得られる。このような方法では、ラキニモドナトリウムは、溶媒に溶解されず、従って、もしラキニモドナトリウム懸濁液中に存在するならば、どのような固体不純物も濾過によって除去されない。

30

#### 【0060】

PCT公開番号WO2007/047863は、水にラキニモドナトリウムを溶解して水溶液を形成することと、この溶液を濃縮して濃縮溶液を形成することと、水混和性貧溶媒をこの濃縮溶液に添加してラキニモドナトリウム結晶を形成することと、ラキニモドナトリウム結晶を単離することとを包含する、ラキニモドナトリウムの再結晶化のためのプロセスを開示する。この出願は、ラキニモドナトリウムがアルコールにわずかに溶けるが、アルコール中の少量の水はラキニモドナトリウムの溶解度を有意に増大し、結晶化を完全に妨げ得ると述べている。従って、貧溶媒の添加は明らかに、ラキニモドナトリウムの沈殿に必須である。この改良されたプロセスにおいてさえ、塩形成の収率は、70から90%へ変化される。

40

#### 【0061】

PCT公開番号WO2010/001257は、多形相でラキニモドナトリウムを調製するためのプロセスであって、溶媒(アルコールまたはケトン)中にラキニモドを懸濁すること、続いて水酸化ナトリウム水溶液との懸濁液を添加すること、次いで得られた塊を加熱して透明な溶液を形成することとを包含するプロセスを開示する。得られた溶液を必要に応じて濾過して、なんらかの外来物を除去するか、または炭素処理もしくはシリカゲル(silica gel)処理する。ラキニモドナトリウムの結晶型での単離は、冷却、シーディング、溶液からの溶媒の部分的除去、溶液に貧溶媒を添加すること、またはそれ

50

らの組み合わせによって行う。所望の化合物の収率は約 70 ~ 80 % である。

#### 【0062】

ラキニモドをラキニモドナトリウムに変換するために本発明の状況では任意の上記の方法を用いてもよいが、本発明はさらに、ラキニモドナトリウムの調製のための改良されたプロセスであって、以下：

- ( i ) アルコール中にラキニモドを懸濁することと；
- ( i i ) ナトリウムアルコラートを添加して、透明溶液を形成する工程と；
- ( i i i ) 溶媒の部分的な除去によってこの溶液を濃縮する工程と；
- ( i v ) この濃縮された溶液を冷却して、結晶を形成する工程と；
- ( v ) ラキニモドナトリウム結晶を単離する工程と、

10

を包含するプロセスを提供する。

#### 【0063】

工程 ( a ) で用いられる適切なアルコール類としては、限定するものではないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、2 - メトキシエタノールなど、好ましくは、メタノールおよびエタノールが挙げられる。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。工程 ( b ) で用いる好ましいナトリウムアルコラートは、工程 ( a ) で用いられるナトリウムおよびアルコールから形成されるアルコラートである。透明な溶液の形成は、室温でのラキニモドの完全な溶解までアルコール中でラキニモドとナトリウムアルコラートとを攪拌することによって、または必要に応じて、還流温度で、続いてなんらかの外因物質から溶液を濾過することによって達成され得る。

20

#### 【0064】

工程 ( c ) は、当業者に公知の手段による溶媒の部分的な除去、例えば、室温または加熱下で、大気圧または減圧下でのエバボレーションによる除去を包含する。その溶液は、そのもとの容積の約 10 ~ 90 % まで、例えばそのもとの容積の約 10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 % または 90 % まで濃縮され得る。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。

20

#### 【0065】

次いで、工程 ( d ) は、この濃縮された溶液を約 10 以下の温度、例えば 5 、 0 またはそれ以下の温度まで冷却することによって実行される。

30

#### 【0066】

上記の単離工程 ( e ) は、濾過、真空濾過、デカンテーション、遠心分離またはそれらの組み合わせなどの方法によって行ってもよい。上記のプロセスによって得られる実質的に純粋なラキニモドナトリウム結晶をさらに、乾燥して、残留溶媒を排除する。乾燥装置の選択は、十分に当業者の能力内である。乾燥は、50 ~ 200 mmHg のような減圧下で、約 35 ~ 約 75 のような温度で、残留溶媒の含量が所望のレベルに減少するまで行ってもよい。この乾燥は、約 1 ~ 20 時間のような、所望の結果を得る任意の所望の期間、行ってもよい。乾燥はまた、生成物の仕様次第により短時間行われても、またはより長時間行われてもよい。温度および圧力は、用いられている溶媒の揮発性に基づいて選択され、前述は一般的な手引きとしてのみ解釈されるべきである。

40

#### 【0067】

ラキニモドナトリウムを調製するプロセスは、簡易であり、かつ容易にリサイクルできる単純な溶媒のみを用いる。無水プロセス条件は、化合物の結晶化および乾燥を容易にする。このプロセスは、所望の純度 (> 98 . 5 %) および収率 (> 90 %) でラキニモドナトリウムを提供する。

#### 【0068】

本出願によって記載されるプロセスによって調製され得るラキニモドの他の適切な塩類としては、限定するものではないが、チリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、マンガン、銅、亜鉛、アルミニウムおよび鉄が挙げられる。各々の可能性は、本発明の別々の実施形態に相当する。好ましくは、この塩は薬学的に許容される塩である。これらの

50

塩を生成するには、ラキニモドを、適切な試薬と反応させ、それによって、当業者に公知の方法を用いて、関連の陽イオンを導入する。

【0069】

中間体およびその調製のためのプロセス

本明細書に記載されるプロセスによって生成される特定の中間体は、新規であって、かつ本発明のさらなる実施形態に相当する。例えば、一実施形態では、本発明は、式(7)の構造によって提示される中間体化合物であって、式中Rがアルキル、アリールまたはアルキルアリールであり、好ましくは式中Rがメチル、エチルまたはベンジルである化合物を提供する。

【0070】

別の実施形態では、本発明は、Xが脱離基である式(8)の構造によって示される中間化合物を提供する。

【0071】

別の実施形態では、本発明は、式(9)の構造によって提示される中間体化合物であって、式中Rがアルキル、アリールまたはアルキルアリールであり、好ましくは式中Rがメチル、エチルまたはベンジルである化合物を提供する。

【0072】

別の実施形態では、本発明は、式(10)の構造によって示される中間化合物を提供する。

【0073】

別の実施形態では、本発明は、Yが脱離基である式(11)の構造によって示される中間化合物を提供する。

【0074】

以下の実施例は、本開示を図示する目的について示しており、本発明の範囲または趣旨に対する制限と解釈されるべきではない。

【0075】

実験のセクション

本発明を代表する特定の化合物は、以下の実施例および反応順序のとおり調製した。いかなる反応でも得られる収率を最適化するための試みは行わなかった。別段注記しない限り、本実施例で用いる材料は、容易に入手可能な市販の供給業者から入手するか、または化学合成の当業者に公知の標準的な方法によって合成した。各々の工程における仕上げの処理を、典型的な方法によって適用してもよく、ここでは、単離および精製は、必要に応じて、従来の方法、例えば、結晶化、再結晶化、蒸留、分配、カラムクロマトグラフィー、分取HPLCなどを選択または組み合わせることによって行う。

【0076】

実施例1.

ラキニモドナトリウムの調製

A. 2-アミノ-6-クロロ-安息香酸のアミノ基のモノメチル化およびその引き続くエステル化によるメチル2-クロロ-6-メチルアミノ-ベンゾエート(II)の調製(スキーム4)

10

20

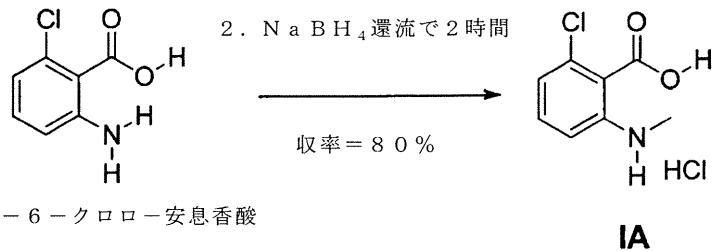
30

40

## 【化19】

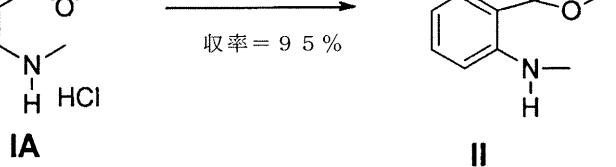
工程1：

1. MeOHに含有される  
 $(CH_2O)_nNaOMe$   
 $0^\circ C \sim$ 還流 1. 5時間



工程2：

1. MeI、 $K_2CO_3$   
(DMFに含有される)  
 $90^\circ C$ で



10

20

スキーム4

## 【0077】

工程1：2-クロロ-6-メチルアミノ-安息香酸塩酸塩(Ⅰ)の調製：

無水メタノール(10ml)を、乾燥した丸底フラスコ中に20~25で、窒素雰囲気下で充填した。2-アミノ-6-クロロ-安息香酸(201mg、1.17mmol)を添加し、続いてパラホルムアルデヒド(351.1mg、1.17mmol)を添加した。その混合物を攪拌して0~5まで冷却した。ナトリウムメトキシドの30重量%溶液(0.975ml, 5.26mmol)を滴下して、攪拌しながら温度を0~5に維持した。その混合物を室温(r.t.)まで温めさせた。次いで、得られた溶液を1.5時間加熱還流し、次いでr.t.まで冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(209.1mg、5.5mmol)を一度に添加し、得られた混合物を2時間加熱還流し、次いでr.t.まで冷却した。その反応物を、減圧下で溶媒の除去によって濃縮した。クロロホルム(30ml)およびDM水(20ml)を添加し、その混合物を0~5まで冷却し、そのpHを、攪拌しながら1NのHClを用いてpH=2~3に調節した。その有機相を分離して、わきにおいておいた。クロロホルム(30ml)を用いる抽出工程を、2回以上繰り返し、その有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶媒を減圧下で除去し、黄色っぽい固体を得た。収率：80%。単離された生成物(中間体Ⅰ-A)の純度は97%であった(HPLCの面積%)。

30

40

## 【0078】

解析評価：

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.24(m, 1H)、6.72(d, J=7.5Hz, 1H)、6.59(d, J=8.4Hz, 1H)、2.88(s, 3H)。  
MS: M+ : 186

## 【0079】

工程2：メチル2-クロロ-6-メチルアミノ-安息香酸塩(Ⅱ)の調製：

無水ジメチルホルムアミド(29ml, 5.5mmol)を乾燥した丸底フラスコに、

50

20 ~ 25 で、窒素雰囲気下で添加した。2-クロロ-6-メチルアミノ-安息香酸(2.7 g、12.15 mmol)（工程1由来の中間体・IA）を、20 ~ 25 で添加し、続いて無水炭酸カリウム(2.517 g、18.24 mmol)を添加し、得られた懸濁物を攪拌した。この混合物を90 ~ 95 まで加熱し、30分間攪拌した。無水ジメチルホルムアミド(10 ml)中のヨウ化メチル(1.136 ml、18.24 mmol)の溶液を調製して、約1時間にわたってこの混合物に添加し、90 ~ 95 の温度に維持し攪拌した。その混合物を90 ~ 95 で30分間攪拌し、次いでr.t.（室温）まで冷却した。DM水(300 ml)、ヘキサン(56 ml)および酢酸エチル(24 ml)を添加し、その反応物を混合し、その相を分離した。その有機の相を分離して、わきに置いておいた。ヘキサン(56 ml)および酢酸エチル(24 ml)を用いる抽出工程を2回以上繰り返し、その有機の相を合わせて、100 mlのブラインで3回洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過した。その溶媒を減圧下で除去し、黄色っぽい油状物を得た。収率：95%。単離された生成物の純度は、93%であった(HPLCの面積%)。

10

20

30

## 【0080】

## 解析評価：

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.18(t, 1H)、6.69(d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.55(d, J = 6.3 Hz, 1H)、3.92(s, 3H)、2.84(s, 3H)。

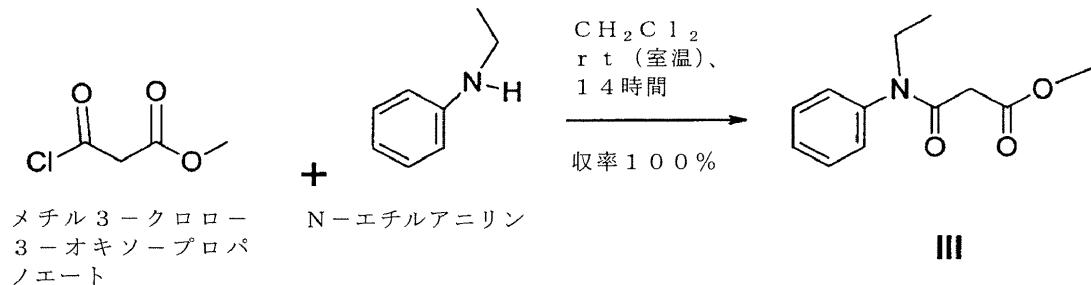
MS: MH<sup>+</sup>: 200

## 【0081】

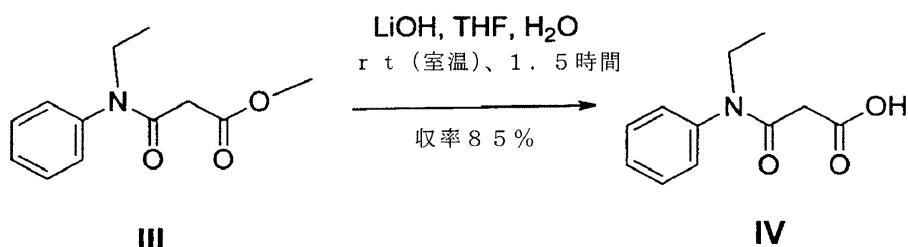
B. メチル-3-クロロ-3-オキソ-プロパンエートとN-エチルアニリンとの間の縮合による3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソ-プロパン酸(IV)の調製、およびその後の加水分解(スキーム5)

## 【化20】

## 工程3



## 工程4



スキーム5

40

50

## 【0082】

工程3：メチル3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソ-プロパノエート(I  
II)の調製：

ジクロロメタンを乾燥丸底フラスコに20~25で、窒素雰囲気下で添加した。メチル3-クロロ-3-オキソ-プロパノエート(2.59ml、24.15mmol)を添加し、続いてN-エチルアニリン(2.97ml 24.13mmol)を添加し、その溶液をr.t.(室温)で14時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去して、黄色っぽい油状物を得た。収率：100%。単離された生成物の純度：98%(HPLCの面積%)。

## 【0083】

解析評価：

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40(m, 3H)、7.19(m, 2H)、3.79(m, 2H)、3.66(s, 3H)、3.16(s, 2H)、1.13(t, J = 7.2Hz, 3H)。

MS : MH<sup>+</sup> : 222 ; MN a<sup>+</sup> : 244

## 【0084】

工程4：3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソ-プロパン酸(IV)の調製  
テトラヒドロフラン(24ml)およびメチル-3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソ-プロパノエート(III)(5.338g, 24.13mmol)を、丸底フラスコに添加した。水酸化チリウム(1.16g, 48.26mmol)DM水(23.2ml)の溶液を調製して、反応物に一度に添加した。その反応物をr.t.(室温)で1.5時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチル(40ml)および水(20ml)を添加した。その混合物を0~5まで冷却し、そのpHを、攪拌しながら1MのHClを用いてpH = 2~3まで調節した。有機の相を分離して、わきに置いておいた。酢酸エチル(40ml)およびDM水(20ml)での抽出を、2回以上繰り返し、その有機の相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。その溶媒を減圧下で除去して、黄色っぽい固体を得た。収率：85%。単離された生成物の純度：95%(HPLCの面積%)。

## 【0085】

解析評価：

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44(m, 3H)、7.16(m, 2H)、3.2(q, J = 7.2Hz, 2H)、3.06(s, 3H)、1.18(t, J = 7.2Hz, 3H)。

MS : MH<sup>+</sup> : 208 ; MN a<sup>+</sup> : 230

## 【0086】

C. 中間体IIおよびIVと中間体-IVとの間の縮合でメチル2-クロロ-6-[3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソ-プロパノイル]-メチルアミノ]安息香酸塩(V)(化合物9)を得る(スキーム6)

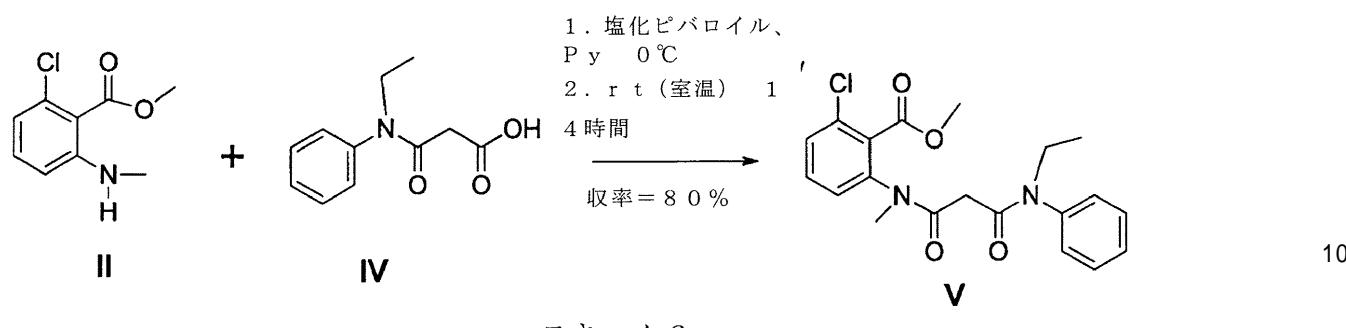
10

20

30

## 【化 2 1】

## 工程 5



## 工程 5 :

無水ジクロロメタン (50 ml)、3 - (エチル(フェニル)アミノ) - 3 - オキソ - プロパン酸 (IV) (2.634 g、12.71 mmol) およびピリジン (2.8 ml、34.66 mmol) を、丸底フラスコに 20 ~ 25 ℃ で、窒素雰囲気下で添加し、得られた混合物を r.t. (室温) で 0.5 時間攪拌し、次いで攪拌しながら 0 ~ 5 ℃ まで冷却した。塩化ピバロイル (2.1 ml、17.32 mmol) を、温度を 5 ℃ 未満に保持しながら滴下し、その混合物をさらに 1 時間 0 ~ 5 ℃ で攪拌した。メチル 2 - クロロ - 6 - メチルアミノ - 安息香酸塩 (II) (2.3064 g、11.55 mmol) が含有される無水ジクロロメタン (11 ml) の溶液を調製して、0 ℃ で反応物に添加した。その反応物を r.t. (室温) まで温めさせて、この温度で 14 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。酢酸エチル (180 ml) および 0.1 N の HCl (80 ml) の溶液を添加して、その相を混合して、水相を廃棄した。0.1 N の HCl (80 ml) による洗浄工程を、2 回以上繰り返し、次いでその反応物を 80 ml のブラインを用いて 2 回、80 ml の NaHCO<sub>3</sub> を用いて 3 回洗浄した。その有機の相を、硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、その溶媒を減圧下で除去して、残渣を得て、これをイソプロパノールから再結晶化し、オフホワイトの固体を得た。収率：80%。単離された生成物の純度は 100% であった (HPLC の面積 %)。

20

30

## 【0087】

## 解析評価 :

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37 (m, 5H)、7.24 (m, 1H)、6.94 (m, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.2 (q, J = 4.8 Hz, 2H)、3.13 (s, 3H)、2.94 (s, 2H)、1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

MS : M+ : 389 ; Mn+ : 411

## 【0088】

## D. 化合物 (V) の分子内環化によるラキニモドナトリウムの調製 (スキーム 7)

10

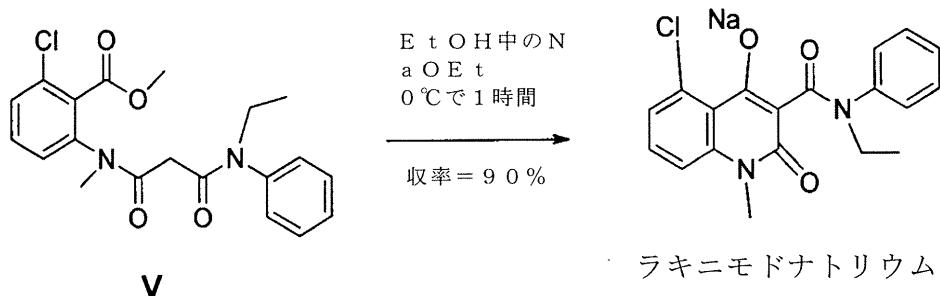
20

30

40

## 【化22】

工程6



スキーム7

10

20

30

30

40

50

## 【0089】

工程6：

メチル2-クロロ-6-[3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソ-プロパノイル]-メチル-アミノ]安息香酸塩（Int er - V）（1.5 g、3.858 mmol）および無水エタノール（40 ml）を、丸底フラスコに20~25で、窒素雰囲気下で添加し、その混合物を窒素下で、透明な溶液が得られるまで攪拌した。その溶液を0~5まで冷却し、ナトリウムエトキシドの21重量%の溶液を、攪拌しながら0~5で温度を維持しながら添加した（1.51 ml、4.051 mmol）。その混合物を、さらに1時間0~5で攪拌し、そのフラスコを冷蔵庫中に12時間置いた。その沈殿物を濾過して、白色粉末を得て、これを真空下で、25で乾燥した。収率：90%。単離された精製物の純度は、100%であった（HPLCの面積%）。

## 【0090】

解析評価：

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO) 7.29 (m, 2H)、7.17-7.05 (m, 5H), 6.82 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

MS : MH<sup>+</sup> : 357 ; MNa<sup>+</sup> : 379

## 【0091】

実施例2.

メチル2-クロロ-6-(3-(エチル(フェニル)アミノ)-N-メチル-3-オキソプロパンアミド)安息香酸塩（9）の調製

3-(エチル(フェニル)アミノ)-3-オキソプロパン酸（8）（11 mmol）、塩化メチレン（50 ml）およびピリジン（2.43 ml、30 mmol）の懸濁液を、室温で30分間攪拌した。次いでその溶液を0まで冷却し、塩化ビバロイル（1.84 ml、15 mmol）を滴下して、温度を5未満に保持した。0~5で10分間の攪拌後、N-メチル6-クロロアントラニル酸塩（7）（10 mmol）を添加した。

で1時間の攪拌後、その反応を室温で一晩（約20時間）進行させた。翌日、その反応溶液を酢酸エチル（100 ml）で希釈し、0.1 Nの塩酸（3回で各回に50 ml）、ブライン（50 ml）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（3回で各回に50 ml）およびブライン（50 ml）を連続して用いて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過してエバポレートした。

化合物（9）は、次の工程での使用に十分純粹であったが、必要であるならば、任意の適切な技術、例えば、結晶化によって、またはカラムクロマトグラフィーによってさらに精製してもよい。

## 【0092】

実施例3.

## ラキニモド(1)の調製

a). 無水エタノール(25ml)に溶解した(9)(5mmol)に5でナトリウムエトキシド(0.37g、5.2mmol)を添加した。この混合物を、この温度で1時間攪拌し、次いで室温で、TLC下で管理した。反応(約2~3時間)の終了後[この反応が、この時点までに完了しない場合は、この混合物をさらに1~2時間還流した]、水(100ml)をゆっくり添加し、続いて攪拌しながら1.0Nの塩酸(6ml)を滴下した。5で30分後、結晶を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧下で40で乾燥して、79%の収率で、98.6%というアッセイで(1)を得た。

## 【0093】

b). 無水THF(50ml)中の(9)(10mmol)の攪拌溶液に、ナトリウムメトキシド(MeOH中に0.5Mとして3.6mmol)を、N<sub>2</sub>雰囲気下で少しづつ滴下し、得られた混合物を2時間還流した。その混合物を冷却し、その溶媒を部分的にエバポレートして不溶性の塩を含有する濃縮溶液を得た。これをメタノール(30ml)、10MのNaOH(1.07mL、10.7mmol)、および水(15.0ml)の混合物に溶解した。次いで、5MのHCl(水溶液)(2.4ml、12.0mmol)を添加した。結晶性沈殿物を収集して、冷メタノールで洗浄し、乾燥して所望の化合物を87%の収率で、98.9%のアッセイで得た。

## 【0094】

c). 50mlのメタノール中の(9)(10mmol)の溶液を、TLCの管理下でAmberlyst A-26(OH<sup>-</sup>型)の存在下で攪拌した。反応の完了後(約15~16時間)、1MのNaOH(50ml)を添加し、その混合物を室温で30分間攪拌し、次いで濾過した。濾液のpHを2MのHClを用いて6.5に調節し、その溶液を、セライト(Celite)を通して濾過し、続いてpH6.5まで酸性にし、室温で1~2時間、5で2~3時間攪拌した。沈殿した生成物を濾過して、冷メタノールで洗浄し、減圧下で乾燥した。71%の収率の生成物を97.6%のアッセイで得た。

## 【0095】

d)無水MgCl<sub>2</sub>(0.47g、5.0mmol)を、5mLのCH<sub>2</sub>C<sub>1</sub>に添加し、攪拌し、その混合物を0~5まで冷却した。ピリジン(0.80mL、10.0mmol)を添加し、その冷混合物を15分間攪拌した。次に、そのままの(neat)酸塩化物(11)(5mmol)をゆっくり添加した。この冷反応混合物を15分間攪拌させた。次いで、この反応混合物を室温まで温めて、TLCの管理下で攪拌した。反応(約1時間)の終了後、その混合物を氷水でクエンチした。濾液のpHを、2MのHClを用いて6.5に調節し、その溶液を、セライトを通して濾過し、続いてpH1.5に酸性化し、室温で1~2時間、5で2~3時間、攪拌した。沈殿した生成物を濾過し、冷メタノールで洗浄し、減圧下で乾燥した。64%の収率の生成物を、90.8%のアッセイで得た。

## 【0096】

実施例4.

## ラキニモド(1)ナトリウムの調製

N-エチル-N-フェニル-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-5-クロロ-1-メチル-2-オキソキノリン-3-カルボキサミド(15g)を、メタノール(100ml)中に20~25で、攪拌しながら懸濁し、続いてナトリウムメトキシドのメタノール溶液(10mlのMeOH中に2.3gのMeONa)20~25で添加した。次いでこの反応物を15~30分間25~30で攪拌した。得られた溶液を濾過して、メタノールを、50~55でロータリーエバポレーターを用いて真空中で部分蒸留して、濃縮てラキニモド(I)ナトリウム溶液を得た。得られた塊を0~5に冷却し、続いて同じ温度で2時間攪拌した。このように形成した白色固体を濾過し、冷却したメタノール(20ml)で洗浄し、次いで真空中で60~65で乾燥して、15g(94%)のラキニモドナトリウム、HPLC純度：99.6%を得た。

10

20

30

40

50

**【 0 0 9 7 】**

0 ~ 5 で 1 時間の攪拌後、結晶が形成されなかった場合、得られた濾液を 25 ~ 30 まで温めて、純粹なラキニモドナトリウム (0.175 g m) をシードにし、次いで 25 ~ 30 で 4 時間、および 0 ~ 5 で 2 ~ 3 時間攪拌した。

**【 0 0 9 8 】**

本発明は、本明細書の上記において部分的に示され、記載されたものに限定されるものではないことが当業者には明らかである。本発明の範囲は、本明細書において上記の種々の特徴の組み合わせおよびサブの組み合わせの両方を包含し、同様に変化型および改変も包含する。従って、本発明は、部分的に記載される実施形態に制限されると解釈されべきではなく、本発明の範囲および概念は、添付の特許請求の範囲を参照すればさらに容易に理解できよう。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application NO. PCT/IL 11/50030																								
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/42; A61K 31/47 (2012.01) USPC - 14/311-312 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																										
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/311-312																										
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/253.06; 546/152, 170 (see search terms below)																										
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Database Searched: PUBWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB), Thomson Innovation (US Grant, CA Grant, US App, CA App, WO App, FR App, EP Grant, DE Util, EP App, DE Grant, GB App, DE App, JP App, KR Grant, KR App, Other, DWPI, JP Grant, CN App, CN Util, JP Util, KR Util), Google, Sciedencedirect. search terms: see supplemental box																										
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Category*</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X — A</td> <td>US 2007/0088050 A1 (Frankel et al.) 19 April 2007 (19.04.2007) especially para [0007]-[0008], [0011]-[0017]</td> <td>26 ----- 1-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Pronk et al. Anthanilate Derivatives, 2006, retrieved on 07 April 2012; especially pg 2 <a href="http://libdoc.who.int/publications/2006/9241660562_part2_d_eng.pdf">http://libdoc.who.int/publications/2006/9241660562_part2_d_eng.pdf</a></td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>3-[(4-METHOXYPHENYL)AMINO]-3-OXOPROPANOIC ACID, 2008, pg 1 retrieved from <a href="http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGWCB92455731_EN.htm">http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGWCB92455731_EN.htm</a> on 07 April 2012</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2009/133468 A1 (Dixit et al.) 05 November 2009 (05.11.2009) entire document, especially pg 4, In 10-28</td> <td>1-8 and 30-32</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,077,851 A (Bjork et al.) 20 June 2000 (20.06.2000) entire document, especially col 4, In 46 to col 5, In 10; col 5, In 14-50; col 5, In 51 to col 6, In 20</td> <td>1-8 and 30-32</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,875,869 B2 (Jansson) 05 April 2005 (05.04.2005) especially col 3, In 48 to col 4, In 12</td> <td>1-8 and 30-32</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 7,560,557 B2 (Jansson) 14 July 2009 (14.07.2009) especially col 3, In 48 to col 4, In 25</td> <td>1-8 and 30-32</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X — A	US 2007/0088050 A1 (Frankel et al.) 19 April 2007 (19.04.2007) especially para [0007]-[0008], [0011]-[0017]	26 ----- 1-8	X	Pronk et al. Anthanilate Derivatives, 2006, retrieved on 07 April 2012; especially pg 2 <a href="http://libdoc.who.int/publications/2006/9241660562_part2_d_eng.pdf">http://libdoc.who.int/publications/2006/9241660562_part2_d_eng.pdf</a>	28	X	3-[(4-METHOXYPHENYL)AMINO]-3-OXOPROPANOIC ACID, 2008, pg 1 retrieved from <a href="http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGWCB92455731_EN.htm">http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGWCB92455731_EN.htm</a> on 07 April 2012	29	A	WO 2009/133468 A1 (Dixit et al.) 05 November 2009 (05.11.2009) entire document, especially pg 4, In 10-28	1-8 and 30-32	A	US 6,077,851 A (Bjork et al.) 20 June 2000 (20.06.2000) entire document, especially col 4, In 46 to col 5, In 10; col 5, In 14-50; col 5, In 51 to col 6, In 20	1-8 and 30-32	A	US 6,875,869 B2 (Jansson) 05 April 2005 (05.04.2005) especially col 3, In 48 to col 4, In 12	1-8 and 30-32	A	US 7,560,557 B2 (Jansson) 14 July 2009 (14.07.2009) especially col 3, In 48 to col 4, In 25	1-8 and 30-32
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
X — A	US 2007/0088050 A1 (Frankel et al.) 19 April 2007 (19.04.2007) especially para [0007]-[0008], [0011]-[0017]	26 ----- 1-8																								
X	Pronk et al. Anthanilate Derivatives, 2006, retrieved on 07 April 2012; especially pg 2 <a href="http://libdoc.who.int/publications/2006/9241660562_part2_d_eng.pdf">http://libdoc.who.int/publications/2006/9241660562_part2_d_eng.pdf</a>	28																								
X	3-[(4-METHOXYPHENYL)AMINO]-3-OXOPROPANOIC ACID, 2008, pg 1 retrieved from <a href="http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGWCB92455731_EN.htm">http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGWCB92455731_EN.htm</a> on 07 April 2012	29																								
A	WO 2009/133468 A1 (Dixit et al.) 05 November 2009 (05.11.2009) entire document, especially pg 4, In 10-28	1-8 and 30-32																								
A	US 6,077,851 A (Bjork et al.) 20 June 2000 (20.06.2000) entire document, especially col 4, In 46 to col 5, In 10; col 5, In 14-50; col 5, In 51 to col 6, In 20	1-8 and 30-32																								
A	US 6,875,869 B2 (Jansson) 05 April 2005 (05.04.2005) especially col 3, In 48 to col 4, In 12	1-8 and 30-32																								
A	US 7,560,557 B2 (Jansson) 14 July 2009 (14.07.2009) especially col 3, In 48 to col 4, In 25	1-8 and 30-32																								
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																										
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																										
Date of the actual completion of the international search 07 April 2012 (07.04.2012)		Date of mailing of the international search report <b>01 MAY 2012</b>																								
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>																								

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.-

PCT/IL 11/50030

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
3.  Claims Nos.: 9-25, 27 and 33-34 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/IL 11/50030

## search terms:

Laquinimod sodium, crystal, Laquinimod, oxopropanamido, 6-chloroanthranilate, anthranilate, base, NaOH, sodium hydroxide, synthesis, prepara\$, manufac\$, N-methyl 6-chloroanthranilate, intermediate, 3-exopropanoic, quinoline

## フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
C 0 7 C 229/56 (2006.01)	C 0 7 C 229/56	
C 0 7 C 233/07 (2006.01)	C 0 7 C 233/07	
C 0 7 C 233/54 (2006.01)	C 0 7 C 233/54	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 ミジリツキー,ミカエル

イスラエル国, 7 6 2 1 7 レホボット, 8 アレフ / 3 レチ ストリート

(72)発明者 ルブノヴ, シャイ

イスラエル国, 6 5 2 1 4 テル アビブ, 4 2 マゼア ストリート

F ターム(参考) 4C031 PA05 PA09

4C086 AA01 AA04 BC29 MA01 MA04 ZA01 ZA68 ZA96 ZB07 ZB15

ZC35

4H006 AA01 AA03 AB20 AB84 BJ50 BM30 BM72 BS30 BU46 BV25