

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5805880号  
(P5805880)

(45) 発行日 平成27年11月10日(2015.11.10)

(24) 登録日 平成27年9月11日(2015.9.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 239/94 (2006.01)C07D 401/12  
C07D 239/94

請求項の数 15 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2014-534478 (P2014-534478)  
 (86) (22) 出願日 平成24年10月5日 (2012.10.5)  
 (65) 公表番号 特表2014-528444 (P2014-528444A)  
 (43) 公表日 平成26年10月27日 (2014.10.27)  
 (86) 國際出願番号 PCT/KR2012/008077  
 (87) 國際公開番号 WO2013/051883  
 (87) 國際公開日 平成25年4月11日 (2013.4.11)  
 審査請求日 平成26年5月29日 (2014.5.29)  
 (31) 優先権主張番号 10-2011-0101422  
 (32) 優先日 平成23年10月5日 (2011.10.5)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 510323554  
 ハンミ・サイエンス・カンパニー・リミテッド  
 HANMI SCIENCE CO., LTD.  
 大韓民国 445-813キョンギド、ファソンシ、ドンタンミョン、ドンタンギエン  
 グロ 550番  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリ  
 ン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパン-2-エン-1-オン塩酸塩の製造方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の工程:

(1) 有機塩基の存在下において式(VIII)の化合物をハロゲン化剤と反応させた後、式(X)の化合物と反応させて式(VI)の化合物を製造すること;

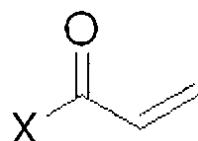
(2) 極性プロトン性溶媒中において式(VI)の化合物をアンモニア溶液と反応させて式(V)の化合物を製造すること;

(3) 塩基の存在下、不活性極性プロトン性溶媒中において、該式(V)の化合物を式(IX)の化合物と反応させて式(IV)の化合物を製造すること;

(4) 不活性溶媒中において該式(IV)の化合物を塩酸と反応させて式(III)の化合物を製造すること; 10

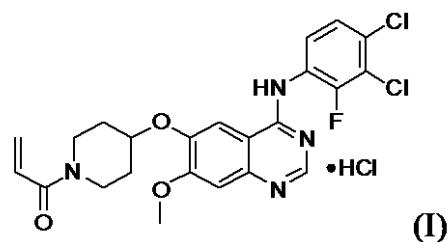
(5) 塩基の存在下において、該式(III)の化合物を、

## 【化 1】

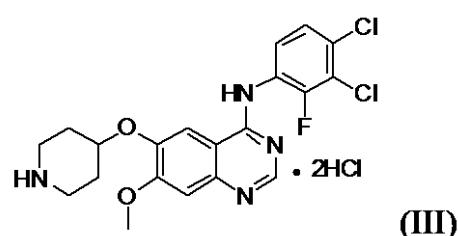
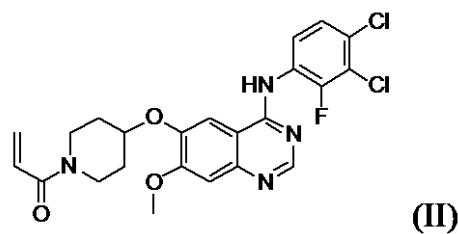


(式中、Xはハロゲンである)とアクリル化反応させて式(II)の化合物を製造すること; および、

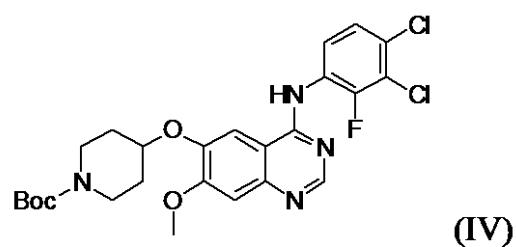
(6) 該式(II)の化合物を塩酸と反応させて式(I)の化合物を製造すること:  
【化2】



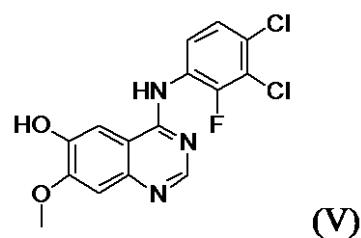
10



20

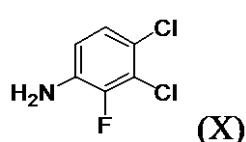
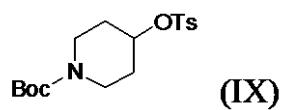
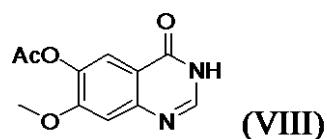
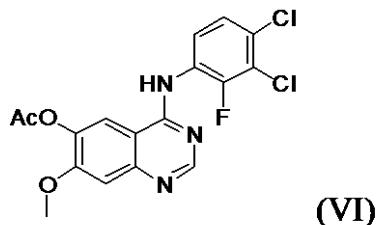


30



40

## 【化3】



を含む、式(I)の1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩の製造方法。

## 【請求項2】

工程(1)がトルエン、ベンゼンおよびそれらの混合物からなる群から選択される溶媒中において行われる、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

工程(1)における該有機塩基が、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ジイソブロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルピリジン、モルホリンおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項4】

工程(1)における該ハロゲン化剤が、塩化チオニル、オキシ塩化リソリドおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項5】

工程(2)における該極性プロトン性溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノールおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項6】

工程(3)における該不活性極性プロトン性溶媒が、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシドおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項7】

工程(3)における該塩基が、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムおよびそれらの混合物からなる群から選択されるアルカリ金属炭酸塩である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項8】

該塩基が、式(V)の化合物の1モル当量に基づいて1~5モル当量の量で用いられる、請求項7に記載の方法。

30

40

50

**【請求項 9】**

工程(4)における該不活性溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸エチル、酢酸メチル、アセトンおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 10】**

工程(4)における該塩酸が、式(IV)の化合物の1モル当量に基づいて3~10モル当量の量で用いられる、請求項1に記載の方法。

**【請求項 11】**

工程(5)が、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシド、ならびに該有機溶媒と水の混合液からなる群から選択される有機溶媒中で行われる、請求項1に記載の方法。10

**【請求項 12】**

工程(5)における該塩基が、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸セシウム、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンおよびジエチルアミンからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 13】**

工程(5)における該塩基が、式(III)の化合物の1モル当量に基づいて3~5モル当量の量で用いられる、請求項1に記載の方法。20

**【請求項 14】**

工程(5)が、式(II)の化合物を、式(III)の化合物の量に基づいて15~30(w/v)倍の量のアセトン水溶液を用いて再結晶化させることをさらに含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 15】**

工程(6)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、ブタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサンおよびそれらの混合物からなる群から選択される有機溶媒中で行われる、請求項1に記載の方法。。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】**

30

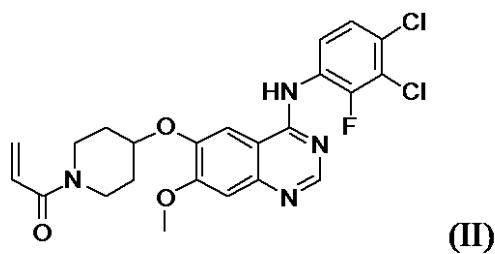
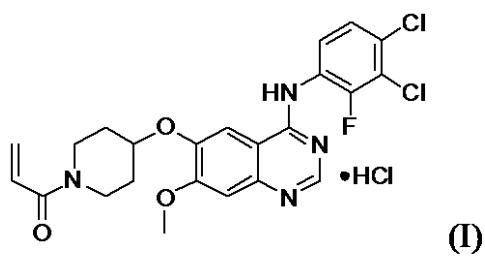
**【0001】**

本発明は、上皮増殖因子受容体の過剰発現により誘発される癌細胞の増殖を選択的および効果的に阻害し、チロシンキナーゼの変異により引き起こされる薬物耐性の発生を防止する、1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩の製造のための改良方法、ならびに該方法で用いられる中間体に関する。

**【背景技術】****【0002】**

下記式(I)の1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩は、抗増殖活性(例えば抗腫瘍活性)を有する重要な薬物であり、チロシンキナーゼ変異により引き起こされる薬物耐性を選択的および効果的に処置するために用いられ得る。その遊離塩基形態、すなわち、下記式(II)で示される1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパ-2-エン-1-オンは、CAS登録番号 1092364-38-9として同定されている。40

【化 1】

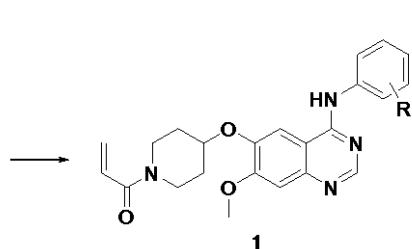
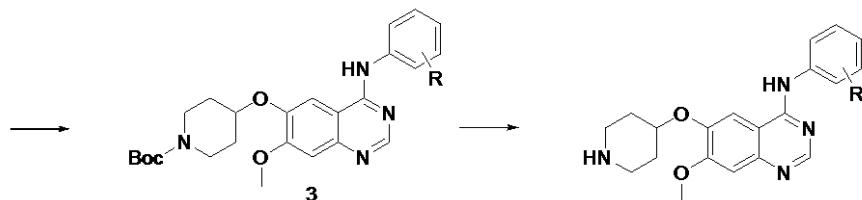
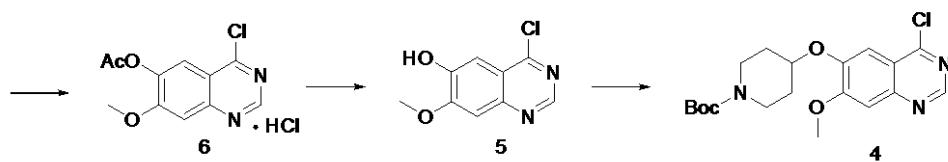
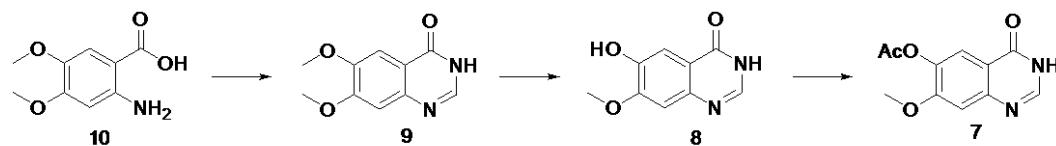


【 0 0 0 3 】

式(II)の化合物は、例えば、特許文献1に開示されている方法(その反応メカニズムは下記反応スキーム1に示される)によって、製造されうる。次いで、反応スキーム1に従って製造された式(II)の化合物を塩酸と反応させて、式(I)の化合物を製造してもよい。

### 〈反応スキーム1〉

【化 2】



( 式中、Rはハロゲンである。 )

【 0 0 0 4 】

反応スキーム1において、式10の化合物を高温(例えば、210°C)でホルムアミジン塩酸塩

10

30

30

10

反応スキーム1において、式10の化合物を高温(例えば、210°C)でホルムアミジン塩酸塩 50

と縮合反応させて式9の化合物を製造し、次いでそれを有機酸(例えば、メタンスルホン酸)中においてL-メチオニンと反応させることにより式9の化合物のC-6位にてメチル基を除去して、式8の化合物を製造する。

【0005】

その後、該式8の化合物を塩基(例えば、ピリジン)および無水酢酸中において保護反応で処理して式7の化合物を製造し、次いでそれを、触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドの存在下、還流条件下において、無機酸(例えば、塩化チオニルまたはオキシ塩化リン)と反応させて塩酸塩(hydrochlorate)形態の式6の化合物を製造する。

【0006】

攪拌下において式6の化合物をアンモニア含有アルコール溶液(例えば、7Nアンモニア含有メタノール溶液)に加えることにより、アセチル基を除去して式5の化合物を製造する。該式5の化合物を、tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレートとの光延反応で処理して式4の化合物を製造し、次いで、それを有機溶媒(例えば、2-プロパノールまたはアセトニトリル)中でアニリンとの置換反応で処理して、式3の化合物を製造する。アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジエチルまたはアゾジカルボン酸ジ-t-ブチル、およびトリフェニルホスフィンを光延反応に用いてもよい。式3の化合物を、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン)中において、有機酸または無機酸(例えば、トリフルオロ酢酸または重塩酸)と反応させることによりt-ブトキカルボニル基を除去して、式2の化合物を製造する。

【0007】

その後、式1の化合物(すなわち、本発明の式(I)の化合物)の製造のために、該式2の化合物を、有機溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)と水の混合液中かまたはジクロロメタン中で、無機もしくは有機塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、ピリジンまたはトリエチルアミン)の存在下において、アクリロイルクロリドを用いたアシル化反応で処理する。別法として、該式2の化合物を、カップリング剤(例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロピル)-カルボジイミド(EDC)または2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルユウロピウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム(HATU))の存在下において、アクリル酸との縮合反応で処理する。

【0008】

しかしながら、上記方法に従うと、式9の化合物の製造工程は、溶媒を用いずに高温で実施されるため危険であり、該反応が均一に進行しない場合がある。さらに、式5の化合物を製造するための工程では過剰量の塩化チオニルが用いられるが、これによりその後の工程において困難が生じる。それ故に、この方法は商業化には適していない。

【0009】

式(I)の化合物を製造するための上記方法の主な欠点は、該アクリル化反応(acrylic reaction)における最終生成物の収率が非常に低いこと(すなわち、13%)、ならびに、該反応には多くの副反応が付随するため、カラムクロマトグラフィーによる精製工程が必要であることがある。また、該式3の化合物を光延反応により製造する場合、様々な副生成物が生じるため、カラムクロマトグラフィーによる精製工程が必要とされうる。そのような場合においては、高額なシリカゲルおよび大量の移動相溶媒が必要であるので、該上記方法は商業化には適していない。

【0010】

従って、本発明者らは、高純度および高収率で式(I)の化合物を製造するための新規の方法、経済的で商業化に適した方法を開発しようと努力してきた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】韓国特許第1013319号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

## 【0012】

本発明は、上皮増殖因子受容体の過剰発現により誘発される癌細胞の増殖を選択的および効果的に阻害し、チロシンキナーゼの変異により引き起こされる薬物耐性の発生を防止する、1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩の製造のための改良方法、ならびに該方法で用いられる中間体に関する。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0013】

発明の概要

従って、本発明の目的は、1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩の製造方法を提供することである。

10

## 【0014】

本発明の別の目的は、1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩の製造で用いる中間体を提供することである。

## 【0015】

本発明の一態様に従って、工程：

(1)有機塩基の存在下において式(VIII)の化合物をハロゲン化剤と反応させた後、式(X)の化合物と反応させて式(VI)の化合物を製造すること；

20

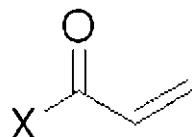
(2)極性プロトン性溶媒中において該式(VI)の化合物をアンモニア溶液と反応させて式(V)の化合物を製造すること；

(3)塩基の存在下、不活性極性プロトン性溶媒中において、該式(V)の化合物を式(IX)の化合物と反応させて式(IV)の化合物を製造すること；

(4)不活性溶媒中において該式(IV)の化合物を塩酸と反応させて式(III)の化合物を製造すること；

(5)塩基の存在下において、該式(III)の化合物を、

## 【化3】

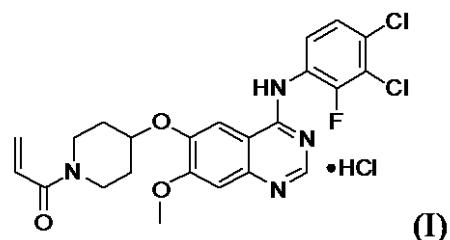


30

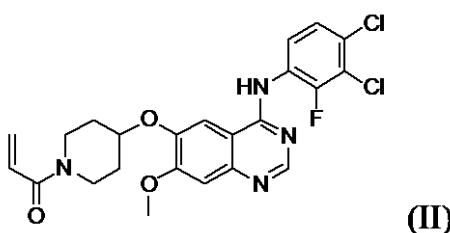
(式中、Xはハロゲンである)とアクリル化 (acrylation) 反応させて式(II)の化合物を製造すること；そして、

(6)該式(II)の化合物を塩酸と反応させて該式(I)の化合物を製造すること：

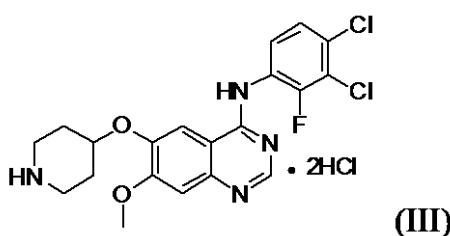
【化 4】



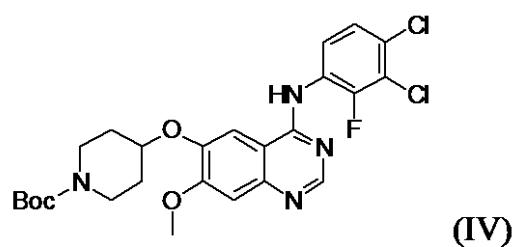
10



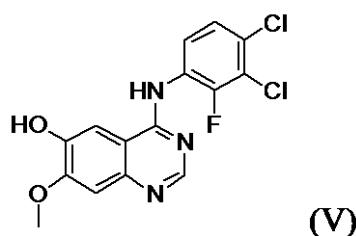
20



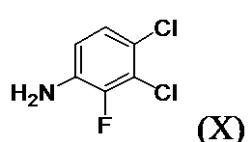
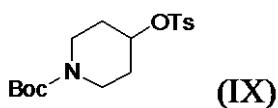
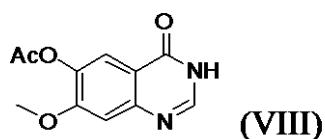
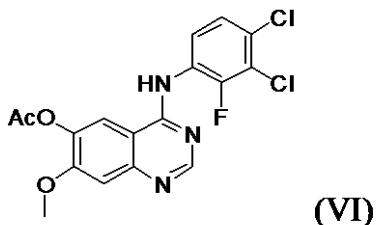
30



40



## 【化5】



を含む、式(I)の1-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩の製造方法を提供する。

## 【0016】

本発明の別の態様に従って、式(III)のN-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン二塩酸塩、式(IV)のtert-ブチル4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート、および式(V)の4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オールを提供し、それらは式(I)の化合物を製造するための中間体として用いられ得る。

## 【発明を実施するための形態】

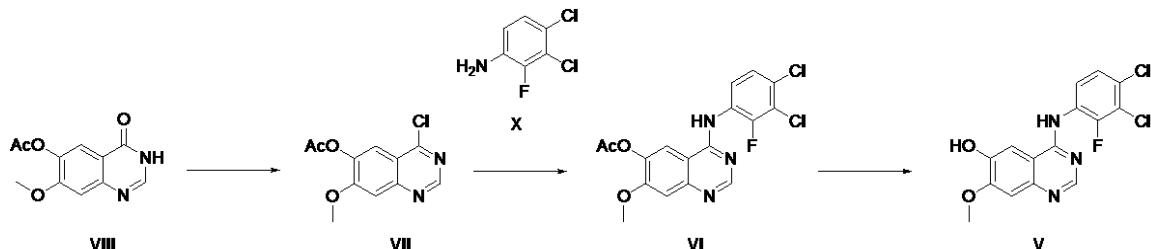
## 【0017】

本発明の詳細な説明

本方法は、下記反応スキーム2~6に示す通り実施されうる。本方法の工程(1)および(2)は反応スキーム2に従って実施され得る：

## &lt;反応スキーム2&gt;

## 【化6】



10

20

30

40

50

## 【0018】

工程(1)において、出発物質としての式(VIII)の化合物を溶媒(例えばトルエンまたはベンゼン)中において有機塩基の存在下でハロゲン化剤と反応させた後、該式(X)の化合物と反応させて、式(VI)の4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル アセテートを製造する。

## 【0019】

該式(VIII)の化合物は、韓国特許第1013319号に開示された方法によって製造され得る。

## 【0020】

本方法の工程(1)で用いられる有機塩基は、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルピリジン、モルホリンおよびそれらの混合物からなる群から選択されてもよく;該ハロゲン化剤は、塩化チオニル、オキシ塩化リンおよびそれらの混合物からなる群から選択されてもよい。

## 【0021】

該反応は、50 ~ 150 の温度、好ましくは60 ~ 90 、より好ましくは約75 にて実施されてもよい。該ハロゲン化剤との反応の結果、式(VIII)の化合物は有機溶媒中に含まれる(容易に分離できない)ものとして製造されうる。その後、有機溶媒中に含まれる式(VIII)の化合物を式(X)の化合物と反応させて、式(VI)の4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル アセテートを製造する。

## 【0022】

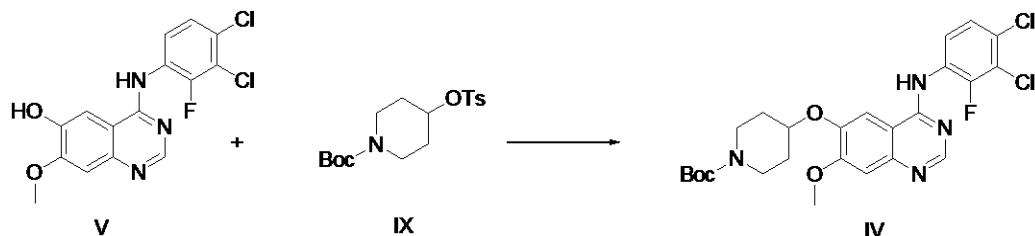
工程(2)において、極性プロトン性溶媒(例えば、メタノール、エタノールおよびプロパンノール)中において、0 ~ 40 、好ましくは10 ~ 30 、より好ましくは約25 の温度にて、工程(1)で製造された式(VI)の化合物をアンモニア溶液またはアンモニアガスと反応させて、式(V)の4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オールを製造する。

## 【0023】

工程(3)において、反応スキーム3に示される通り、不活性極性プロトン性溶媒中で塩基の存在下において、式(V)の化合物を式(IX)のtert-ブチル 4-(トシリオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートと反応させて式(IV)のtert-ブチル 4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを製造する。

## &lt;反応スキーム3&gt;

## 【化7】



## 【0024】

本方法の工程(3)で用いられる不活性極性プロトン性溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシドおよびそれらの混合物からなる群から選択されてもよい。該塩基は、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムおよびそれらの混合物からなる群から選択されるアルカリ金属炭酸塩であってよい。該塩基は、式(V)の化合物の1モル当量に基づく1~5モル当量の量で用いられる。該反応は、60 ~ 100 、好ましくは70 ~ 90 、より好ましくは約80 の温度にて実施されてもよい。

## 【0025】

10

20

30

40

50

本発明の一実施態様に従って、式(IV)の化合物を、本方法の工程(3)における $K_2CO_3$ による単純な再結晶化により、高純度および高収率で製造することができる。対照的に、韓国特許第1013319号に開示されている従来の方法に従うと、主要な試薬として高額のアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)を用いる必要があり、また、カラムクロマトグラフィーにより生成物を精製する必要がある。それ故に、該従来の方法は非経済的なだけでなく、また、収率および純度の観点において本方法と比べて効果的でない(表1参照)。

表1

【表1】

主要な試葉*		精製方法	収率	純度
従来方法	DIAD	1,300,000 KRW/Kg カラム クロマトグラフィー	73%	95%
本方法	$K_2CO_3$	61,000 KRW/Kg 再結晶化	83%	>98%

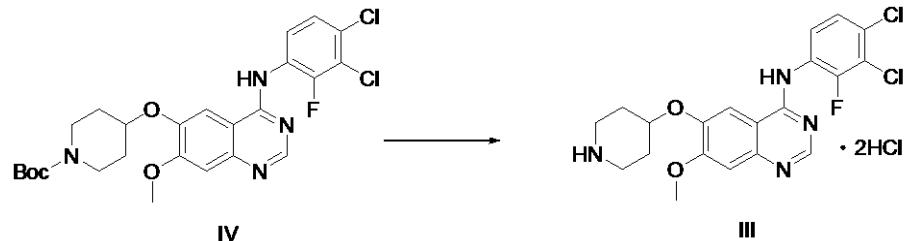
\*Aldrichハンドブックに基づく価格(2009-2010)

〔 0 0 2 6 〕

工程(4)において、反応スキーム4に示す通り、不活性溶媒中において式(IV)の化合物を塩酸と反応させて、式(III)のN-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン二塩酸塩を製造する。

### 〈反応スキーム4〉

【化 8】



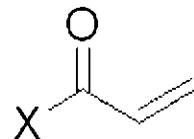
〔 0 0 2 7 〕

本方法の工程(4)で用いられる不活性溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸エチル、酢酸メチル、アセトンおよびそれらの混合物からなる群から選択されてもよい。塩酸は、1モル当量の式(IV)の化合物に基づいて3~10モル当量の量で用いられる。該反応は、0~60、好ましくは10~40、より好ましくは約25の温度にて、攪拌下において、1~24時間行われる。

【 0 0 2 8 】

工程(5)において、反応スキーム5に示す通り、塩基の存在下において、式(III)の化合物を、

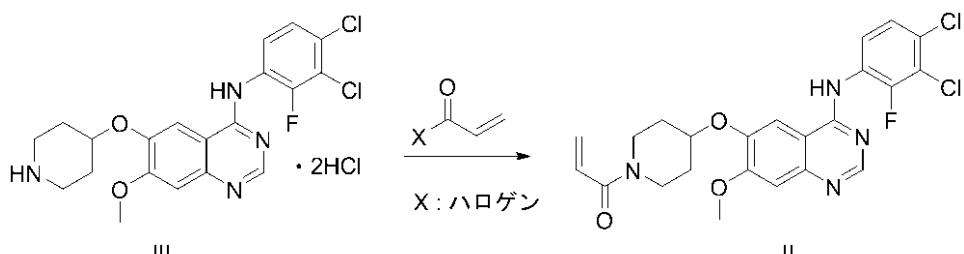
【化 9 】



(式中、Xはハロゲンである)(例えば、アクリロイルクロリド)とのアクリル化反応で処理して、式(11)の1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを製造する。

### 〈反応スキーム5〉

【化 1 0】



[ 0 0 2 9 ]

本方法の工程(5)は、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、四塩化炭素、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシド）、または該有機溶媒と水の混合液中において行われ得る。テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトン、1,4-ジオキサンおよびアセトニトリルからなる群から選択される有機溶媒と水の混合液が好ましい。

10

[ 0 0 3 0 ]

工程(5)で用いられる塩基は、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは炭酸セシウムといった有機塩基か、あるいはジイソプロピルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンまたはジエチルアミンといった有機塩基からなる群から選択されてもよい。この反応において、該塩基は、1モル当量の式(111)の化合物に基づいて3~5モル当量の量で用いられる。アクリル化反応は、-30 ~ 20 、好ましくは約0 の温度にて、20分~3時間、攪拌下において行われる。

20

[ 0 0 3 1 ]

該反応の完了後、得られた混合物を、式(111)の化合物の量に基づいて15~30(w/v)倍の量のアセトン水溶液を用いて再結晶化させる。

[ 0 0 3 2 ]

本発明の一実施態様に従って、式(11)の化合物を、本方法の工程(5)における単純な再結晶化により、高純度および高収率で製造することができる。一方で、韓国特許第1013319号に開示されている従来の方法に従うと、該生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製する必要がある。従って、該従来の方法は、収率および純度の観点において、本方法を比べて効果的でない(表2参照)。

88

表2

【表2】

	精製方法	収率	純度
従来の方法	カラムクロマトグラフィー	13%	95%
本方法	再結晶化 (アセトン水溶液)	75%	>98%

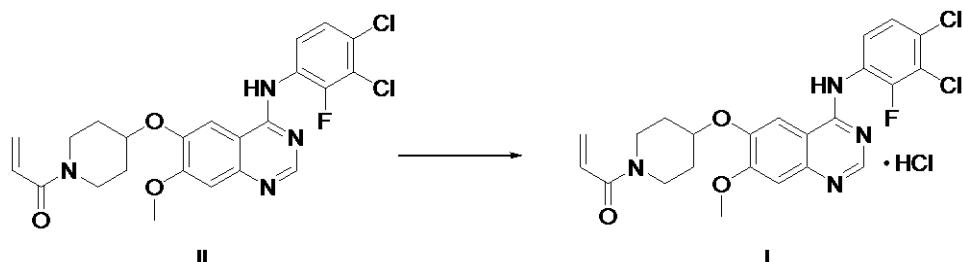
[ 0 0 3 3 ]

工程(6)において、反応スキーム6に示す通り、有機溶媒中において、式(11)の化合物を塩酸と反応させて式(1)の1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩を製造する。

40

〈反応スケートル〉

## 【化11】



## 【0034】

本方法の工程(6)において用いられる有機溶媒は、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロパノール、ブタノール、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、1,4-ジオキサンおよびそれらの混合物からなる群から選択されてもよい。該反応は、0 ~ 60 、好ましくは10 ~ 40 、より好ましくは約25 の温度にて行われる。

## 【0035】

本発明に従って、本方法で用いられる主要な中間体である、式(III)のN-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミンニ塩酸塩、式(IV)のtert-ブチル 4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート、および式(V)の4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オールといった新規化合物を提供する。これらの化合物は、上皮増殖因子受容体の過剰発現により誘発される癌細胞の増殖を選択的および効果的に阻害し、チロシンキナーゼの変異により引き起こされる薬物耐性の発生を防止する、式(I)の1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン塩酸塩の製造において用いられ得る。

## 【0036】

本発明に従って、式(I)および(II)の化合物を、簡単で低成本の方法により高収率で製造することができる。本方法に従って、式(VIII)の化合物をインシチューで式(VI)の化合物に簡単に変換させることができ、いずれの特別な精製工程を行わずに式(V)の化合物を製造することができる。また、式(II)、(III)および(IV)の化合物を製造するための従来の方法はさらなる精製または抽出工程(例えば、カラムクロマトグラフィーによる)を必要とし、それにより商業化に適しくないものとなっている。しかしながら、本方法は、反応混合液に溶媒を加えて固相の生成物を製造し、再結晶化させ、該生成物を濾過することによって、最終生成物を高純度および高収率で製造することを可能にする。

## 【0037】

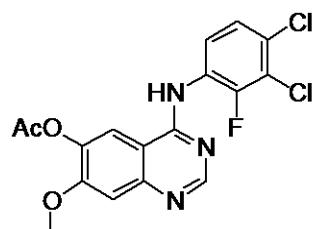
以下の実施例は、本発明を、その範囲を制限することなくさらに例示することを意図している。

## 【実施例】

## 【0038】

実施例1:4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルアセテート(式(VI)の化合物)の製造

## 【化12】



10

20

30

40

50

7-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-イル アセテート(100 g)を、トルエン(850 ml)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(82.5 ml)に加えた。そこにオキシ塩化リン(100 ml)を75 にて20分かけて加え、その後3時間攪拌した。得られた混合液にトルエン(450 ml)および3,4-ジクロロ-2-フルオロアニリン(84.6 g)を加え、その後2時間攪拌した。該反応の完了後、得られた混合液を25 まで冷却した。そのようにして得られた固形物を減圧濾過し、トルエン(400 ml)で洗浄した。イソプロパノール(1,000 ml)を該固形物に加えた後、2時間攪拌した。得られた固形物を濾過し、イソプロパノール(400 ml)で洗浄した。該固形物をオープン中において40 で乾燥させて式(VI)の化合物を得た(143 g, 収率: 83%)。

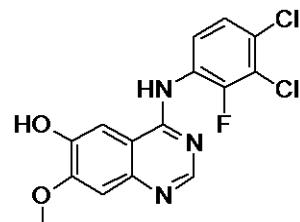
10

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.92 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

## 【0039】

実施例2:4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オール(式(V)の化合物)の製造

## 【化13】



20

4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル アセテート(100 g)をメタノール(1,000 ml)と混合した。該混合液を10~15 まで冷却し、アンモニア溶液(460 g)を加え、25 で3時間攪拌した。そのようにして得られた固形物を濾過し、メタノール(200 ml)および水(200 ml)の混合溶媒で洗浄した。得られた固形物をオープン中で40 にて乾燥させて、式(V)の化合物を得た(74 g, 収率: 83%)。

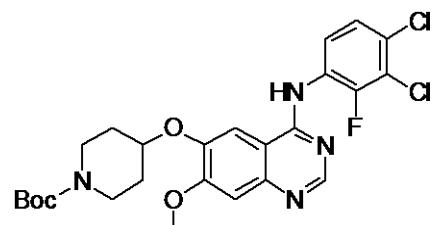
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 9.57 (br, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

30

## 【0040】

実施例3:tert-ブチル-4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(式(IV)の化合物)の製造

## 【化14】



40

4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-オール(60 g)を、攪拌下においてN-ジメチルホルムアミド(360 ml)と混合した後、tert-ブチル 4-(トシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(120 g)および炭酸カリウム(72 g)を該混合液に加えた。該反応温度を70 まで上昇させ、該混合液を14時間攪拌した。得られた溶液の温度を25 まで冷却し、そこに水(480 ml)をゆっくりと加えた。そのようにして得られた固形物を濾過し、乾燥させた。該固形物を、ジクロロメタンおよびメタノールの混合溶媒(600 ml)に溶解させた。次いで、そこに活性炭(6 g)を加えた後、30分間攪拌した。得

50

られた混合液をセライトパッドによって濾過し、減圧下において蒸留し、アセトン(300 ml)と混合し、2時間攪拌した。得られた固体物を濾過し、アセトン(100 ml)で洗浄した。該固体物をオープン中で40 °C にて乾燥させて、式(IV)の化合物を得た(75 g, 収率: 83%)。

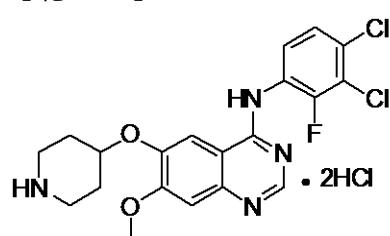
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 8.69 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

【0041】

実施例4:N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン二塩酸塩(式(III)の化合物)の製造

10

【化15】



アセトン(740 ml)をtert-ブチル 4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(75 g)に加えた後、攪拌した。該混合液に塩酸(145 ml)を10分間で加え、5時間攪拌した。反応の完了後、得られた混合液を濾過し、そのようにして得られた固体物をアセトン(73 ml)で洗浄した。該固体物をオープン中において30 °C で乾燥させて、式(III)の化合物を得た(71 g, 収率: 99%)。

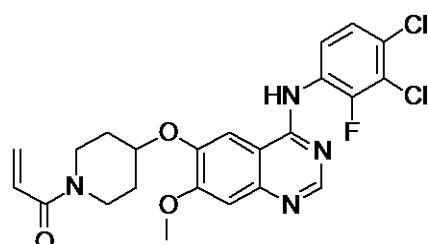
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 12.95 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H).

【0042】

実施例5:1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(式(II)の化合物)の製造

30

【化16】



N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)キナゾリン-4-アミン二塩酸塩(100 g)および炭酸水素ナトリウム(66 g)を、テトラヒドロフラン(630 ml)および水(1 L)の混合溶媒に加え、該反応混合液の温度を、氷水を用いて0 °C まで冷却した。テトラヒドロフラン(370 ml)で希釈したアクリロイルクロリド(24 ml)を該反応混合液に30分かけてゆっくりと加えた後、0 °C で30分間攪拌した。反応の完了後、アセトン水溶液(2.0 L)を得られた混合液に加え、12時間攪拌し、濾過して1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを得た(72 g, 収率: 75%)。そのようにして得られた固体物を、ジクロロメタン(200 ml)およびメタノール(100 ml)の混合溶媒に溶解させ、酢酸エチル(1.2 L)を加え、12時間攪拌した。得られた固体物を濾過し、酢酸エチル(100 ml)で洗浄

40

50

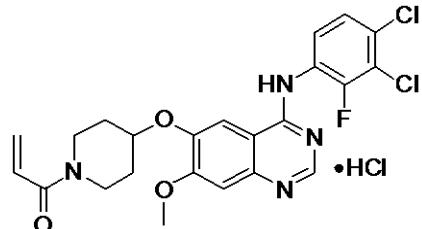
した。該固体物をオープン中で40 °C にて乾燥させて、式(II)の化合物を得た(55 g, 収率: 76%, 総収率 = 57%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, ppm) 8.68(s, 1H), 8.39(t, 3H), 7.31(m, 3H), 6.61(m, 1H), 6.29(m, 1H), 5.72(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.89(m, 2H), 3.60(m, 2H), 1.86(m, 4H).

【0043】

実施例6:1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン塩酸塩(式(I)の化合物)の製造

【化17】



10

1-(4-(4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(150 g)をメタノール(700 ml)に加えた。メタノール(300 ml)で希釈した塩酸(38.2 ml)をそこに加えた後、24時間攪拌した。そのようにして得られた固体物を濾過し、アセトン(100 ml)で洗浄した。得られた固体物をオープン中において40 °C で24時間乾燥させて、式(I)の化合物を得た(131 g, 収率: 81%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, ppm) 12.31 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 5H), 3.51 (t, 1H), 3.32 (t, 1H), 2.10 (t, 1H), 1.60 (t, 1H).

【0044】

本発明は、上記の特定の実施態様に関して記載されているけれども、本発明は当業者によって様々な改変および変更がなされてもよく、それもまた添付の特許請求の範囲により定義される本発明の範囲内であることが認識されるべきである。

20

30

---

フロントページの続き

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 パン・グクチャン

大韓民国 4 0 5 - 7 4 4 インチョン、ナムドング、マンス 2 ドン、マンス・ジュゴン・アパートメント 1 1 0 4 - 1 2 0 3

(72)発明者 ムン・ヨンホ

大韓民国 4 4 3 - 7 4 0 キョンギド、スウォンシ、ヨントング、ヨントンドン、ファンゴルマウル・ジュゴン・アパートメント 1 4 6 - 1 2 0 3

(72)発明者 チャン・ヨンキル

大韓民国 1 3 8 - 2 2 0 ソウル、ソンパグ、ジャムシルドン、ナンバー 4 4、レイク・パレス 1 2 1 - 1 3 0 1

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 9 1 1 5 (JP, A)

特表 2 0 0 7 - 5 0 5 8 7 8 (JP, A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 0 7 6 5 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 2 3 4 0 (WO, A 1)

特表 2 0 0 9 - 5 1 8 4 5 0 (JP, A)

Cancer Letters, 2 0 1 1 年 3 月 2 8 日, 302(2), p.155-165

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 2 3 9 / 0 0

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

(54)【発明の名称】1 - (4 - (4 - (3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシキナゾリ

ン - 6 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - イル) - プロパ - 2 - エン - 1 - オン塩酸塩の製造方法

および該方法で用いられる中間体