

(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2009-503120  
(P2009-503120A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.

C07D 401/04

(2006.01)

F 1

テーマコード(参考)

C07D 295/14

(2006.01)

C07D 401/04

4 C 0 6 3

C07D 295/14

A

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2008-541513 (P2008-541513)  
 (86) (22) 出願日 平成19年10月26日 (2007.10.26)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年12月4日 (2007.12.4)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2007/022637  
 (87) 國際公開番号 WO2008/051597  
 (87) 國際公開日 平成20年5月2日 (2008.5.2)  
 (31) 優先権主張番号 60/854,774  
 (32) 優先日 平成18年10月26日 (2006.10.26)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 60/860,624  
 (32) 優先日 平成18年11月22日 (2006.11.22)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 60/874,420  
 (32) 優先日 平成18年12月11日 (2006.12.11)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 505216117  
 シコール インコーポレイティド  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 926  
 18, アーバイン, ヒューズ 19  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敏  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100108903  
 弁理士 中村 和広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】イマチニブの調製方法

## (57) 【要約】

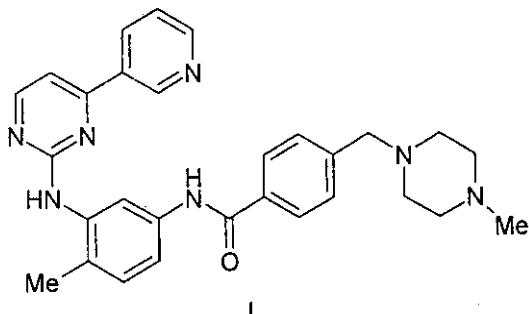
本発明は、イマチニブ(Imatinib)及びイマチニブ塩の調製方法、及びイマチニブの調製のための中間体の調製方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 I :

## 【化 1】

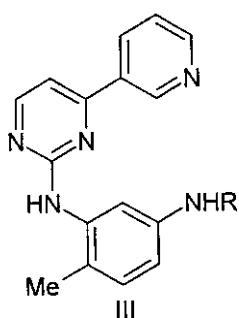


10

で表されるイマチニブ (Imatinib) の調製方法であって、下記式 III :

## 【化 2】

20

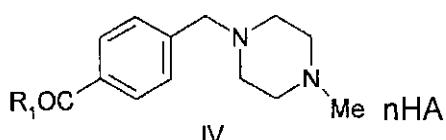


30

[式中、Rは、H又は炭化水素基のいずれかである]

で表されるアミンと、下記式 IV :

## 【化 3】



40

[式中、nは、0, 1又は2であり；R<sub>1</sub>はH、Cl、Br、メシリル及びトシリルから成る群から選択された脱離基であり；そしてHAは酸である]

で表される4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体、及び式 III の化合物1g当たり約2～約10体積の量でのピリジンとを反応することを含んで成る方法。

## 【請求項 2】

R<sub>1</sub>がClであり、そしてn = 0である請求項 1記載の方法。

50

## 【請求項3】

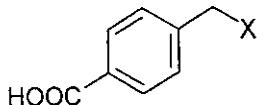
$R_1$ がClであり、そして $n = 2$ である請求項1記載の方法。

## 【請求項4】

前記式IVの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体が、

a) 下記式：

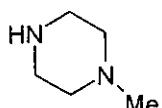
## 【化4】



10

で表される4-安息香酸誘導体と、下記式；

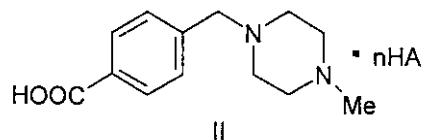
## 【化5】



20

で表されるN-メチルピペラジンとを反応せしめて、下記式II：

## 【化6】



30

[式中、 $n = 0$ である]

で表される4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸を得；そして

b) 式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸を、式IVの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体に転換する；  
ことにより調製される請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項5】

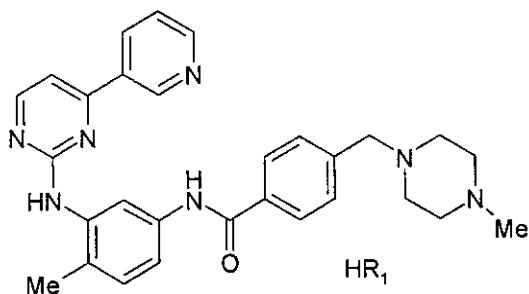
4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体又はその塩が、ピリジン中、式IIIのアミンの溶液に、約0～約25の温度で添加され、反応混合物が得られる請求項1～4のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項6】

前記反応混合物が、約10～約30の温度で維持され、下記式：

40

## 【化7】



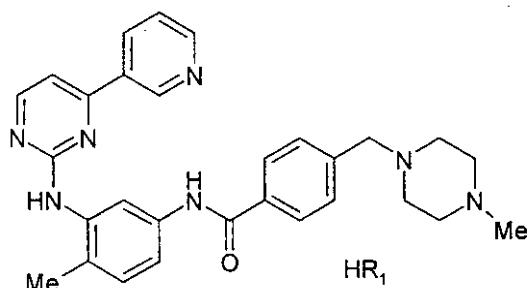
10

で表されるイマチニブ塩が得られる請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項7】

下記式：

## 【化8】



20

[式中、R<sub>1</sub>は式IIの化合物に由来する]

で表されるイマチニブの塩を含んで成る生成物混合物と水とを混合し、そしてイマチニブ塩と塩基とを反応せしめて、イマチニブを得る段階を含んで成る、前記生成物混合物からイマチニブを回収する段階をさらに含んで成る請求項1～6のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項8】

前記塩基が無機塩基である請求項1～7のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項9】

前記無機塩基が、水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムから成る群から選択される請求項8記載の方法。

## 【請求項10】

前記無機塩基がアンモニウムである請求項9記載の方法。

## 【請求項11】

イマチニブが、追加量の水の添加により沈殿される請求項1～10のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項12】

式Iのイマチニブをイマチニブ塩に転換することを含んで成る、イマチニブ塩をさらに調製する請求項1～11のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項13】

前記塩がメシレート塩である請求項12記載の方法。

40

50

## 【請求項 14】

前記ピリジンが、式IIIの化合物1g当たり約4～約7体積である請求項1～13のいずれか1項記載の方法。

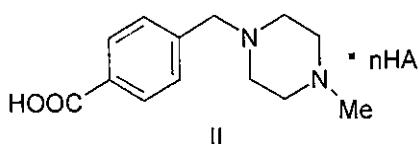
## 【請求項 15】

前記ピリジンが、式IIIの化合物1g当たり約5～約6体積である請求項14記載の方法。

## 【請求項 16】

下記式II：

## 【化 9】

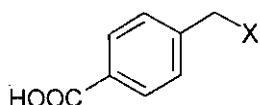


[式中、nは0である]

で表される式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸の調製方法であって、下記式：

## 【化 10】

20

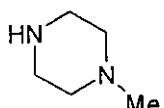


[式中、XはCl, Br, I, メシリル又はトシリである]

で表される4-安息香酸誘導体と、下記式：

## 【化 11】

30



で表されるN-メチルピペラジンとを反応することを含んで成る方法。

## 【請求項 17】

40

XがClであり、そしてn=0である請求項16記載の方法。

## 【請求項 18】

段階a)における反応が、プロトン性有機溶媒において行われる請求項16又は17記載の方法。

## 【請求項 19】

前記プロトン性有機溶媒がC<sub>1-6</sub>アルコールである請求項18記載の方法。

## 【請求項 20】

前記C<sub>1-6</sub>アルコールが、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソ-プロパノール、n-ブタノール、イソ-ブタノール、sec-ブタノール、n-ペンタノール、イソ-ペンタノール、sec-ペンタノール、n-ヘキサノール、及びそれらの混合物から成る

50

群から選択され、最も好ましくはn-ブタノールである請求項19記載の方法。

【請求項21】

前記C<sub>1-6</sub>アルコールがn-ブタノールである請求項20記載の方法。

【請求項22】

前記2種の反応体及びプロトン性有機溶媒の溶液が、式IIの化合物を得るために約15～約30の温度で維持される請求項18～21のいずれか1項記載の方法。

【請求項23】

前記温度が約20～約25である請求項22記載の方法。

【請求項24】

式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸を回収することをさらに含んで成る請求項16～23のいずれか1項記載の方法。 10

【請求項25】

前記回収段階b)が、

a)上記混合物から溶媒を添加し；

b)プロトン性有機溶媒を添加して、第2混合物を得；

c)前記第2混合物を、約70～約90の温度に加熱し；

d)前記加熱された第2混合物を冷却し、沈殿物を得；そして

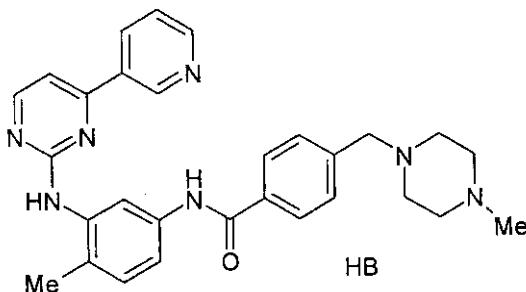
e)前記沈殿物を濾過し、式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸を得る；

ことを含んで成る請求項24記載の方法。 20

【請求項26】

式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸及びその塩を、イマチニブ塩に転換することにより、次の式：

【化12】



30

[式中、HBは酸である]

で表されるイマチニブ塩を調製することをさらに含んで成る請求項18～25のいずれか1項記載の方法。 40

【請求項27】

HBがメタンスルホン酸である請求項26記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野：

本出願は、イマチニブ(Imatinib)、医薬的に許容できるその塩、及びイマチニブの調製において有用な中間体の調製方法に関する。

【背景技術】

【0002】

40

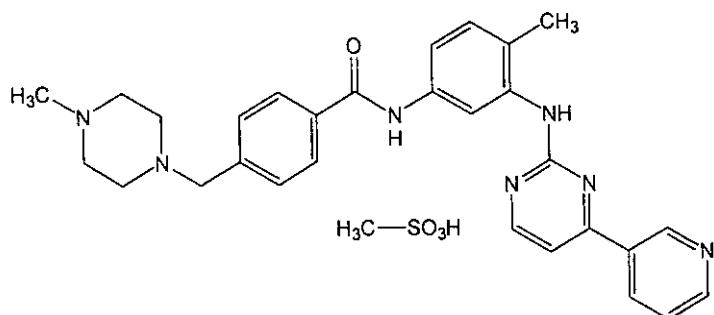
50

発明の背景：

イマチニブは、イマチニブ塩、例えばイマチニブメシレートの調製のための中間体である。イマチニブメシレート(4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[(4-ピリニン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミドメシレート)、すなわち次の化学構造：

【0003】

【化1】



10

20

【0004】

を有する化合物は、種々のタイプの癌の処理において特に有用なタンパク質・チロシンキナーゼインヒビターであり、そしてまた、アテローム硬化症、血栓症、再狭窄又は線維症の処理のためにも使用され得る。従ってイマチニブはまた、非悪性疾患の処理のためにも使用され得る。イマチニブは通常、適切な塩の形で、例えばイマチニブメシレートの形で経口投与される。

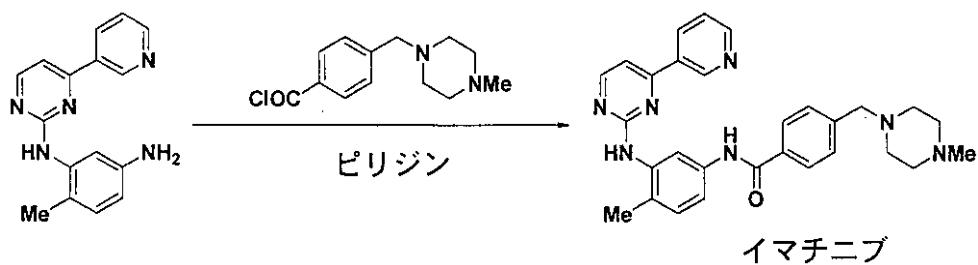
【0005】

ヨーロッパ特許第0564409号に報告されるようなイマチニブの調製は、下記スキームにより例示されるように、N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリジンアミンと、4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]塩化ベンゾイルとの間のカップリング反応を記載する：

30

【0006】

【化2】



40

【0007】

上記反応は、ICHガイドラインに従って毒性溶媒であることが知られている多量のピリジンのそのような工程への使用を導く、高いピリジン：出発アミン(N-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-4-(3-ピリジル)-2-ピリジンアミン)比(約40部v/wに等しい約138当量)の存在下で行われる。反応の調査が、残存するピリジンの蒸発、水による処理、及びジクロロメタン/メタノール混合物におけるスラリー段階により行われる。次に、得られる生成物は、高価であり且つ時間の浪費であるので、産業規模での工程に

50

においては高く所望されない、クロマトグラフィーにより精製される。

【0008】

類似する合成アプローチが、最近公開された特許出願、アメリカ特許出願番号2006/0149061号及び2006/0223817号に報告されている。それらの公開された出願は、ヨーロッパ特許第0564409号に記載されるように、類似するピリジン/出発アミン比（約41部v/wに等しい140当量）及び類似する量のピリジンの使用を記載する。さらに、上記出版物に記載される方法はまた、残存するピリジンの蒸発及び塩基性水性相からの生成物のジクロロメタンによる継く抽出による、得られる生成物の回収を報告している。次に、得られる生成物は、酢酸エチルにおけるスラリーにより精製される。

【0009】

もう1つの類似する合成アプローチは、WO2004/074502号に報告されている。この公開は、アミン（N-（5-アミノ-2-メチルフェニル）-4-（3-ピリジル）-2-ピリジンアミン）と、塩化アシル（4-[（4-メチル-1-ピペラジニル）メチル]塩化ベンゾイル）との、不活性有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、N-メチルピロリドン（NMP）、スルホラン、ジグリム（diglyme）、ジオキサン及びテトラヒドロフラン（THF）下での反応、イマチニブのヒドロハロゲン化物塩の供給、イマチニブ遊離塩基及び次に、イマチニブメシレートへの転換を記載する。

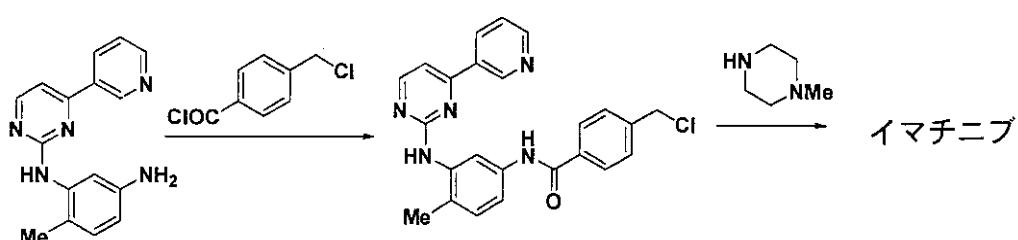
【0010】

上記アプローチにおいては、4-[（4-メチル-1-ピペラジニル）メチル]塩化ベンゾイル又はその誘導体が使用される。アメリカ特許第4,623,486号（調製Cにおける）においては、4-[（4-メチル-1-ピペラジニル）メチル]塩化ベンゾイルの塩の調製方法が記載されている。上記塩化ベンゾイルは、エタノールにおいて調製され、そして二塩酸塩が単離される。さらに、EP208404号（調製A）は、その一塩酸塩が単離される方法を記載する。

【0011】

異なったアプローチが、アメリカ特許出願2004/0248918号に記載されており、そして次のスキームにより例示される：

【化3】



【0012】

上記スキームに記載される反応の最後の段階は、反応溶媒としてのテトラヒドロフラン（THF）及び塩基としてのピリジンの存在下で行われる。反応は12時間、還流され、そして生成物は、大規模での反応、継く結晶化を行う場合、適切な精製方法ではない、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：クロロホルム/メタノール、3:1v/v）により精製される。

【0013】

従って、大規模のために適切であり、多量のピリジンの使用を必要とせず、そして精製の手段としてのクロマトグラフィーの使用を必要としない。イマチニブを調製するための他の方法についての必要性がある。

【発明の開示】

【0014】

10

20

30

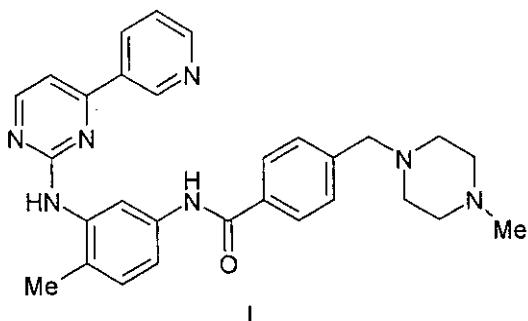
40

50

発明の要約：

1つの態様においては、本発明は、下記式I：

【化4】



10

## 【0015】

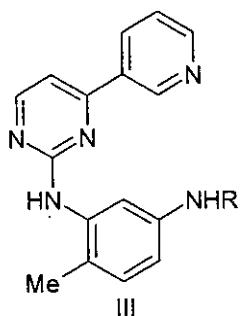
で表されるイマチニブの調製方法に関し、ここで前記方法は、

a) 下記式III：

## 【0016】

## 【化5】

20



30

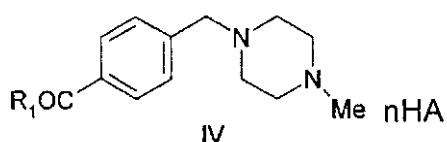
## 【0017】

[式中、RはH又は炭化水素基、好ましくはHである]

で表されるアミンと、下記式IV：

## 【化6】

40



## 【0018】

[式中、nは0、1又は2である；R<sub>1</sub>は、H、Cl及びBrから成る群から選択された脱離基であり、好ましくはR<sub>1</sub>はClであり；そしてHAはHCl、HBr、HI、メタンスルホン酸及びパラ-トルエンスルホン酸から成る群から選択された酸であり、好ましくはHAはHClである]

50

で表される 4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル] ベンゾイル誘導体、及び式 III の化合物 1g 当たり、約 2 ~ 約 10 体積 (7 ~ 35 当量)、好ましくは約 4 ~ 約 7 体積、より好ましくは約 3 ~ 約 6 体積のピリジンとを反応せしめ；そして

b) 任意には、式 I のイマチニブを回収する；  
ことを含んで成る。

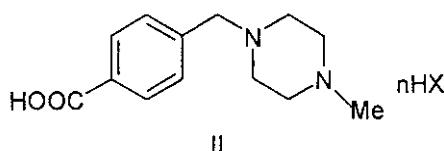
## 【0019】

もう 1 つの態様においては、本発明は、本発明の方法により式 I のイマチニブを調製し、そしてそれをイマチニブ塩に転換することを含んで成る、イマチニブの調製方法を包含する。好ましくはイマチニブメシレートである。

## 【0020】

さらにもう 1 つの態様においては、本発明は、下記式 II :

## 【化 7】



10

20

## 【0021】

[式中、n は 0 であり、そして HX は、HCl、HBr、HI、メタンスルホン酸及びパラ - トルエンスルホン酸から成る群から選択された酸であり、好ましくは HX は HCl である]

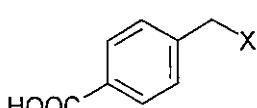
で表される 4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル] 安息香酸の調製方法に関し、ここで前記方法は、

## 【0022】

a) 下記式 :

## 【化 8】

30



## 【0023】

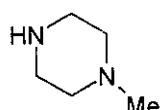
[式中、X は Cl、Br、I、メシリルオキシ及びトシリルオキシから成る群から選択された脱離基であり、好ましくは X は Cl である]

で表される 4 - 安息香酸誘導体と、下記式 :

40

## 【0024】

## 【化 9】



50

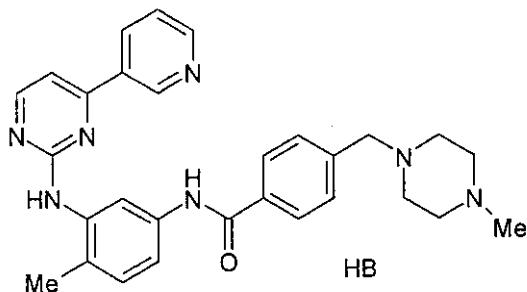
〔 0 0 2 5 〕

で表されるN-メチルピペラジン(好ましくは、約4~5当量)とを反応し；そして  
b) 任意には、式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸を回収することを含んで成る。

〔 0 0 2 6 〕

もう1つの態様においては、本発明は、下記式：

【化 1 0 】



【 0 0 2 7 】

[式中、HBは酸、好ましくはメタンスルホン酸である]

で表されるイマチニブ塩の調製方法に関し、ここで前記方法は、本発明の方法により式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸を調製し、そしてそれを、イマチニブ塩に転換することを含んで成る。

## 【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 8 】

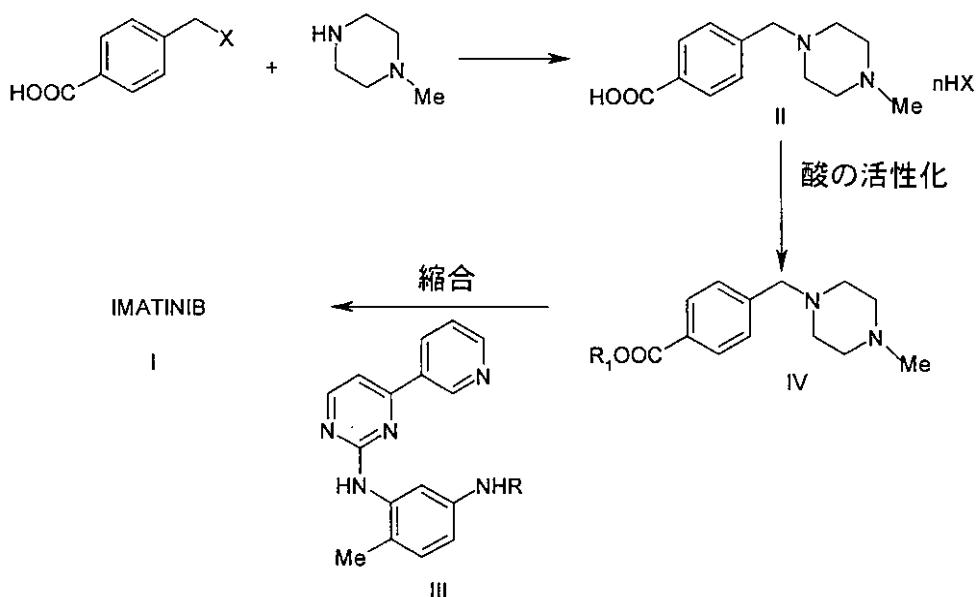
### 発明の特定の記載：

本発明は、イマチニブ、その中間体及び医薬的に許容できるその塩の調製方法に関する。本発明のそれらの方法は、高い収率及び純度を提供する。また、それらの方法は、ピリジンが溶媒として使用される場合、それは少量で存在するので、産業規模に容易に適合され得、そして実質的に純粋な生成物の回収が単純で且つ時間の浪費ではない。

[ 0 0 2 9 ]

前記方法は次のスキームにより例示され得る：

【化 1 1】



10

20

[ 0 0 3 0 ]

前記式中、XはCl, Br, I, メシリオキシ又はトシリオキシであり、好ましくはXはClであり；nは0, 1又は2であり、好ましくはnは0であり；HXはHCl, HBr, HI, メタンスルホン酸及びパラ-トルエンスルホン酸から成る群から選択された酸であり、好ましくはHXはHClであり；R<sub>1</sub>はH, Cl及びBrから成る群から選択された脱離基であり；そしてRはH又は炭化水素基のいずれか、好ましくはHである。

【 0 0 3 1 】

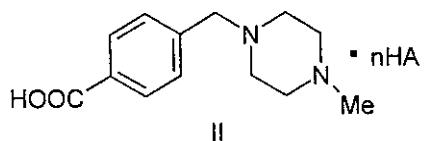
30

好ましくは、炭化水素基はアルキル又はアリール基である。好ましくは、アルキル基は任意には、ヘテロ原子により置換される。より好ましくは、アルキル基はC<sub>3-8</sub>シクロ-アルキル、C<sub>4-8</sub>シクロアルケニル又はC<sub>3-8</sub>アルコキシである。好ましくは、アリール基はフェニルである。

【 0 0 3 2 】

それらの方法における第1段階は、下記式11：

【化 1 2】



40

【 0 0 3 3 】

[式中、nは0であり；そしてHXはHCl、HBr、HI、メタンスルホン酸及びパラ-トルエンスルホン酸から成る群から選択された酸であり、好ましくはHXはHClである]で表される4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸を調製することを含んで成る。

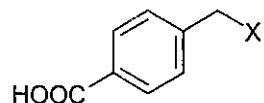
【 0 0 3 4 】

50

この方法は、

a ) 下記式：

【化 1 3 】



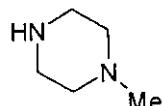
10

【 0 0 3 5 】

[式中、XはCl, Br, I, メシリルオキシ及びトリルオキシから成る群から選択された脱離基であり、好ましくはXはClである]

で表される4 - 安息香酸誘導体と、下記式：

【化 1 4 】



20

で表されるN - メチルピペラジンとを反応せしめ；そして

b ) 任意には、式IIの4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル] 安息香酸を回収する；

ことを含んで成る。

【 0 0 3 6 】

段階 a ) の反応におけるN - メチルピペラジンの量は、それが反応される安息香酸誘導体の量の約3 ~ 約6、好ましくは約4 ~ 約5当量である。

30

【 0 0 3 7 】

本発明の上記方法においては、反応は、有機溶媒の存在下で行われる。好ましくは、有機溶媒は、プロトン性有機溶媒、より好ましくはアルコール、さらにより好ましくはC<sub>1</sub> - 6アルコール、より好ましくはメタノール、エタノール、n - プロパノール、イソ - プロパノール、n - ブタノール、イソ - ブタノール、sec - ブタノール、n - ペンタノール、イソ - ペンタノール、sec - ペンタノール、n - ヘキサノール、及びそれらの混合物から成る群から選択され、最も好ましくはn - ブタノールである。

【 0 0 3 8 】

2種の反応体及び溶媒の組み合わせにより、溶液が得られる。その溶液は、約15 ~ 約30、好ましくは約20 ~ 約25の温度で維持される。好ましくは、溶液は、約2 ~ 約10時間、より好ましくは約3 ~ 約6時間、維持され；この間、式IIの4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル] 安息香酸の形成が予測される。

40

【 0 0 3 9 】

式IIの化合物は、いずれかの既知方法により、好ましくは上記混合物から溶媒を蒸発し；プロトン性有機溶媒を添加し、第2混合物を得；前記第2混合物を、約70 ~ 約90、好ましくは約70 ~ 約82の温度で、より好ましくは約80 ~ 約82の温度に加熱し；前記加熱された第2混合物を冷却し、沈殿物を得；そして沈殿物を濾過することにより回収される。

【 0 0 4 0 】

50

好ましくは、有機溶媒は、プロトン性有機溶媒、より好ましくはアルコール、さらにより好ましくはC<sub>1-6</sub>アルコール、最も好ましくはメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソ-プロパノール、n-ブタノール、イソ-ブタノール、sec-ブタノール、n-ペンタノール、イソ-ペンタノール、sec-ペンタノール、n-ヘキサノール、及びこれらの混合物から成る群から選択され、最も好ましくはn-ブタノールである。

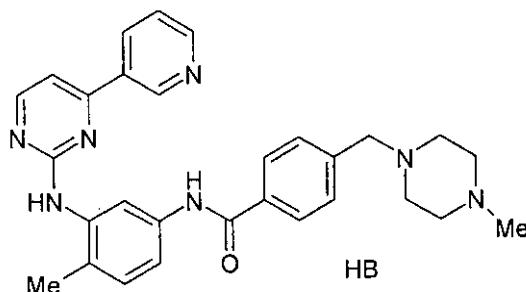
## 【0041】

好ましくは、前記加熱された第2混合物は、約15～約30、より好ましくは約20～約25の温度に冷却され、沈殿物が得られる。回収はさらに、濾過された沈殿物を洗浄し、そして乾燥することを含んで成る。

式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸の調製方法はさらに、  
式IIの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]安息香酸の、下記式：

## 【0042】

## 【化15】



10

20

30

40

## 【0043】

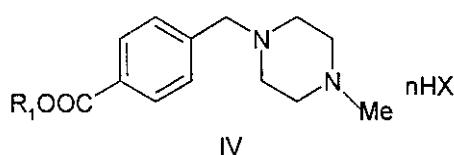
[式中、HBは酸、好ましくはメタンスルホン酸である]

で表されるイマチニブ塩への転換を包含する。その酸性塩形の代わりに式IIの化合物の使用は、反応媒体におけるその溶解性のために、イマチニブ又はその塩の調製方法の性能を改良する。

式IIの化合物のイマチニブ塩への転換は、例えばヨーロッパ特許第208404号、調製Pに開示される方法により実施され得る。この方法は、式IIの酸の塩酸塩が、下記式：

## 【0044】

## 【化16】



## 【0045】

[式中、X及びR<sub>1</sub>は前述の通りである]

で表される式IVの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体又はその塩を、活性化された酸誘導体に転換し、そして前記式の化合物を単離する段階を包含する。

## 【0046】

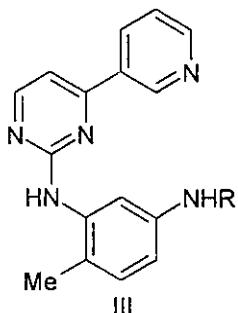
好ましい態様においては、式IVの4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体又はその塩からイマチニブを調製するための反応は、

50

## 【0047】

a) 下記式III:

## 【化17】



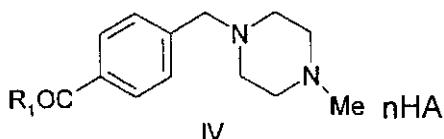
## 【0048】

[式中、RはH又は炭化水素基、好ましくはHである]

で表されるアミンと、下記式IV:

## 【化18】

20



## 【0049】

30

[式中、nは0, 1又は2である; R<sub>1</sub>は、H, Cl 及びBrから成る群から選択された脱離基であり、好ましくはR<sub>1</sub>はClであり; そしてHAはHCl、HBr、HI、メタンスルホン酸及びパラ-トルエンスルホン酸から成る群から選択された酸であり、好ましくはHAはHClである]

で表される4-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体、及び式IIIの化合物1g当たり、約2～約10体積(7～35当量)、好ましくは約4～約7体積、より好ましくは約3～約6体積のピリジンとを反応せしめ; そして

b) 任意には、式Iのイマチニブを回収する;

ことを含んで成る。

## 【0050】

40

前記反応は、1g当たり約2～約10体積(7～35当量)、好ましくは約4～約7体積、より好ましくは約5～約6体積である最少量のピリジン(溶媒及び塩基として作用することができる)の存在下で行われる。

式IIIのアミンは、ピリジンと組合され、溶液が得られる。この溶液に、式IVの4-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体が添加される。この添加は、不純物の形成を回避するために、低温で行われる。好ましくは、添加は、約0～約25、より好ましくは約15～約25の温度で行われる。

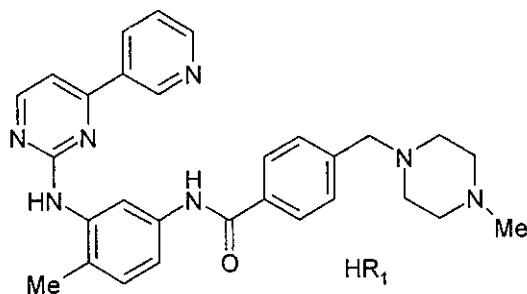
## 【0051】

前記添加により、反応混合物が得られる。好ましくは、その反応混合物は、約10～約30。より好ましくは約15～約25の温度で維持される。好ましくは、反応混合物は、約30分～約4時間、より好ましくは約1時間、維持され; この間、下記式:

## 【0052】

50

## 【化19】



10

## 【0053】

[式中、R<sub>1</sub>は、式IVの化合物に由来し、好ましくはCIである]

を有するイマチニブの形成が存在する。イマチニブは、イマチニブ塩を含んで成る反応混合物と水とを混合し、そして塩基と反応することを含んで成る方法により、前記混合物から回収される。

## 【0054】

好ましくは、塩基の水溶液が使用される。好ましくは、塩基は、水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムから成る群から選択され、好ましくはアンモニウムである。好ましくは、塩基の添加の前、約30～約50、より好ましくは約40の温度への加熱が行われる。塩基の添加によりイマチニブが得られ、これは追加の量の水の添加により沈殿する。好ましくは、第2量の水の添加の後、混合物は15～約25で維持され、沈殿されたイマチニブの収率が高められる。さらに、収率をより高めるためには、混合物は一晩、維持され、好ましくは、一晩は、約12～約16時間である。

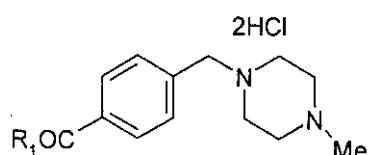
イマチニブの回収工程はさらに、沈殿されたイマチニブの濾過、洗浄及び乾燥を包含する。

## 【0055】

出発材料、4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル誘導体は、nが0である場合、遊離塩基であるか、又はnが1又は2のいずれかである場合、その対応する塩誘導体であり得る。従って、nが2であり、そしてXがCIである場合、式IVの化合物は、下記式：

## 【0056】

## 【化20】



40

## 【0057】

で表される4-[ (4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]ベンゾイル二塩酸塩に対応する。

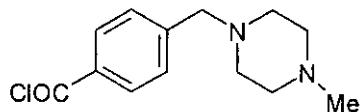
## 【0058】

式IVの化合物におけるR<sub>1</sub>は、上記に定義されるような脱離基であり、好ましくはR<sub>1</sub>はCIである。従って、nが0であり、そしてR<sub>1</sub>がCIである場合、式IVの化合物は、下記式：

50

【0059】

【化21】



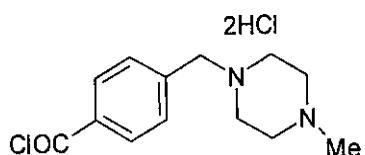
10

【0060】

で表される  $4 - [ (4 - \text{メチル} - 1 - \text{ピペラジニル}) \text{メチル}] \text{塩化ベンゾイル}$  に対応する。

$n$  が 2 であり、そして  $R_1$  が Cl である場合、式 IV の化合物は、下記式：

【化22】



20

【0061】

で表される  $4 - [ (4 - \text{メチル} - 1 - \text{ピペラジニル}) \text{メチル}] \text{塩化ベンゾイル二塩酸塩}$  に対応する。

【0062】

遊離塩基、すなわち式 IV の  $4 - [ (4 - \text{メチル} - 1 - \text{ピペラジニル}) \text{メチル}] \text{ベンゾイル}$  誘導体は、本出願において前に記載される方法に従って、又は当業者に知られているいづれかの方法により得られる。前記塩は通常、塩酸塩、好ましくは二塩酸塩である。二塩酸塩は市販源から得られる。

30

【0063】

イマチニブの調製方法はさらに、イマチニブ塩へのイマチニブの転換を包含する。好ましくは、前記塩は、メシレート塩である。イマチニブ塩へのイマチニブの転換は、2007年4月27日に出願されたUS出願番号11/796,573号に例示されるように、イマチニブと酸との反応により行われ得る。

【0064】

転換は、イマチニブ塩基と、 $C_1 - C_4$  アルコール、好ましくはエタノール、及び水の混合物とを組合すことにより実施され得る。温度は、室温以下、例えば約 -10 ~ 0 に低められ得る。次に、 $MeSO_3H$  の溶液、例えば  $C_1 - C_4$  アルコール中、 $MeSO_3H$  の溶液が添加される。反応混合物は播種され得る。次に、反応混合物は、維持され、メシレートの収率が高められる。メシレートは、残渣を得るために反応混合物から溶媒を蒸発することにより回収され得る。

40

【0065】

一定の好ましい態様について本発明を記載して来たが、他の態様も、本明細書の考慮から当業者に明らかに成るであろう。本特許出願において言及される引例の開示は、引例により本明細書に組み込まれる。本発明はさらに、アリピペラゾール結晶形の分析、及び本発明の結晶形の調製方法を詳細に記載する次の例により定義される。材料及び方法に対する多くの修飾が本発明の範囲内で行われ得ることは、当業者に明らかであろう。

【実施例】

50

## 【0066】

## 例1：イマチニブの調製：

0 でのピリジン (400g) 中、N- (5-アミノ-2-メチルフェニル) - 4- (3-ピリジル) - 2- ピリジンアミン (80g) の溶液に、4- [ (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] 塩化ベンゾイル二塩酸塩 (1.1当量) を添加する。反応を搅拌下で 15 ~ 20 で 1 時間、維持し、次に水 (400ml) を添加する。その混合物を 40 まで加熱し、次に 26% NH<sub>4</sub>OH (200g) 及び水 (900g) を添加する。その反応混合物を、室温で一晩、搅拌下で維持する。固体物を濾過し、水により洗浄し、そして真空下で 75 で 3 ~ 4 時間、乾燥する。イマチニブを、黄色の粉末として得る (135g、95% の収率、98% 以上の純度)。

## 【0067】

## 例2：イマチニブの調製：

0 でのピリジン (400g) 中、4- [ (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] 安息香 (84g) の懸濁液に、SOCl<sub>2</sub> (44.8g、1.05当量) を添加し、そしてその混合物を、30 ~ 50 で 1 ~ 2 時間、搅拌下で維持する。0 で冷却した後、N- (5-アミノ-2-メチルフェニル) - 4- (3-ピリジル) - 2- ピリジンアミン (80g) を添加する。その反応を 15 ~ 20 で 1 時間、搅拌下で維持し、次に水 (400ml) を添加する。その混合物を 40 まで加熱し、次に、26% NH<sub>4</sub>OH (200g) 及び水 (900ml) を添加する。その反応混合物を、室温で一晩、搅拌下で維持する。固体物を濾過し、水により洗浄し、そして真空下で一晩、75 で乾燥する。イマチニブを、黄色の粉末として得る (125g、88% の収率、98% 以上の純度)。

## 【0068】

## 例3：イマチニブの調製：

20 でのピリジン (100g) 中、4- [ (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] 安息香二塩酸塩 (30g) の懸濁液に、SOCl<sub>2</sub> (11.5g、1.05当量) を添加し、そしてその混合物を、45 ~ 50 で 1 ~ 2 時間、搅拌下で維持する。0 で冷却した後、N- (5-アミノ-2-メチルフェニル) - 4- (3-ピリジル) - 2- ピリジンアミン (80g) を添加する。その反応を 15 ~ 20 で 1 時間、搅拌下で維持し、次に水 (100ml) を添加する。その混合物を 40 まで加熱し、次に、26% NH<sub>4</sub>OH (50g) 及び水 (225ml) を添加する。その反応混合物を、室温で一晩、搅拌下で維持する。固体物を濾過し、水により洗浄し、そして真空下で一晩、75 で乾燥する。イマチニブを、黄色の粉末として得る (32g、90% の収率、98% 以上の純度)。

## 【0069】

## 例4：イマチニブの調製：

室温でのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400g) 中、4- [ (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] 安息香酸 (10g) の懸濁液に、DCC (9.6g) 及びHOBT (9g) を添加する。18時間の搅拌の後、固体物を濾過し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100g) により洗浄する。N- (5-アミノ-2-メチルフェニル) - 4- (3-ピリジル) - 2- ピリジンアミン (9.5g) を、前記組合された濁液に添加し、その溶液を 15 ~ 25 で 1 時間、搅拌し、次に DMAP (1g) を添加し、そして搅拌を 2 日間、続ける。水 (200g) 及び 26% NH<sub>4</sub>OH (20g) の添加の後、有機相を分離し、そして蒸発する。残渣を、IPA (100g) により採取する。生成物を濾過し、IPA により洗浄し、そして乾燥する (13.5g、77% の収率、96.3% の純度)。

## 【0070】

## 例5：4- [ (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル] 安息香酸の合成：

4- (クロロメチル) 安息香酸 (58g) を、室温で n-BuOH (580g) 中、N- メチルピペラジン (150g) の溶液に添加する。3 ~ 6 時間の搅拌の後、溶媒を減圧下で蒸発し、そして残渣を IPA (440g) により採取する。その混合物を搅拌下で 15 分間、還流し、次に室温で 24 時間、搅拌する。固体物を濾過し、IPA (2 × 58g) により洗浄し、そして 70 で一晩、真空下で乾燥する。所望する生成物を、白色固体として得る (59.5g、75% の収率)。

。

## 【0071】

10

20

30

40

50

例 6 : アメリカ特許第6,874,051号に従ってのイマチニブメシレートの合成 :

4 - [ ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) メチル ] - N - [ 4 - メチル - 3 - [ [ 4 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - ピリミジニル ] アミノフェニル ] ベンズアミド ( 98.2g ) を、エタノール ( 1.4L ) に添加する。その懸濁液に、メタンスルホン酸 ( 19.2g ) を滴下する。その溶液を 68 度で濾過する。溶媒を蒸発し、そして残渣をエタノール ( 2.2L ) により採取し、そして還流下で、水 ( 30ml ) の添加により溶解する。その溶液を冷却し、そして 25 度で一晩、維持する。固体物を濾過し、そして 65 度で乾燥する。標記生成物を、薄いベージュ色の結晶として得る。

## 【 0 0 7 2 】

例 7 : 4 - [ ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) メチル ] 塩化ベンゾイルニ塩酸塩の合成

10

:

60 度 N<sub>2</sub> 下でのトルエン ( 35ml ) 及び DMF ( 1ml ) 中、化合物 II ( n = 2, A = Cl ) の懸濁液に、SOCl<sub>2</sub> ( 20g ) を 1 時間にわたって添加する。その混合物を、62 度で攪拌下で 20 時間、維持する。20 度での冷却の後、トルエン ( 20ml ) を添加し、そしてその混合物を 0.5 時間、攪拌する。固体物を濾過し、トルエン ( 50ml ) により洗浄し、そして 65 度で真空下で 15 時間、乾燥する。生成物を白色粉末 ( 21g ) として得る。

## 【 0 0 7 3 】

例 8 : イマチニブメシレートの調製 :

イマチニブ塩基 ( 60g, 0.1216 モル ) を、エタノール ( 900 ~ 1200ml ) に懸濁し、そして水 ( 2 ~ 5% v/v vs エタノール ) を攪拌下で添加した。温度を -10/-5 度に調節し、そしてエタノール中、MeSO<sub>3</sub>H の溶液 ( 79.8ml, 10% v/v ; 0.1213 モル ) を、温度を -10/05 度で維持しながら、2 分間にわたって添加した。

20

その反応混合物を、イマチニブメシレートフォーム X ( 300 ~ 500mg ) により播種し、そして攪拌下で -5 度で 3 時間、維持した。その懸濁液を、0 度以下に温度を維持しながら、MTBE ( 750 ~ 1000ml ) により希釈した。固体物を濾過し、MTBE により洗浄し、そして窒素雰囲気下でフィルター上で真空乾燥し、遊離エタノールを除去した。約 7% のエタノールを含む結晶性イマチニブメシレートを、92 ~ 95% の収率で得た。

## 【 0 0 7 4 】

例 9 : イマチニブメシレートの調製 :

30

イマチニブ塩基 ( 60g ; 0.1216 モル ) を、1200ml のエタノールに懸濁し、そして攪拌した。反応器を、すべての実験の間、窒素流下で維持した ( 6L / 時間 ) 。次に、24ml の水を、前記懸濁液に添加し、そして温度を -15 度で調節した。メタンスルホン酸のエタノール溶液 ( 79.8ml, 10% v/v ; 0.1213 モル ) を、反応混合物に 2 分間にわたって添加した。溶液の温度を、10 分間、-10 度で設定し、イマチニブ塩基を溶解し、そしてフォーム X の播種材料 ( 2g ) を添加した。結晶化工程を、攪拌下で 190 分間、続け、そして温度を -5 度に連続的に高めた。懸濁液を、約 -27 度でフリーザーに一晩、貯蔵した。次に、懸濁液を、1000ml の TBME により希釈し、窒素圧により濾過し、そして得られる結晶部分を 400ml の TBME により洗浄した。得られる結晶フォームを、フィルターを通して窒素流により乾燥し、遊離エタノールを除去した。エタノール含有率は約 7.5% であった ( 収量は 67.95g ( 85% ) であった ) 。

40

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/022637
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 C07D295/155		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 564 409 A (CIBA GEIGY AG [CH] NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 6 October 1993 (1993-10-06) cited in the application examples 2,19	1-3,5-15
X	EP 0 208 404 A (PFIZER [US]) 14 January 1987 (1987-01-14) cited in the application preparation C	16-25
X	DATABASE WPI Week 200363 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2003-666749 XP002469150 -& JP 2003 119184 A (TORAY IND INC) 23 April 2003 (2003-04-23) abstract	16-25
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>*T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&amp;* document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search  15 February 2008	Date of mailing of the International search report  26/02/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Seitner, Irmgard	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/022637

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/074502 A (CIPLA LTD [IN]; KANKAN RAJENDRA NARAYANRAO [IN]; RAO DHARMARAJ RAMACHA) 2 September 2004 (2004-09-02) cited in the application examples 1-3	1-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2007/022637

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0564409	A 06-10-1993	AT 188964 T AU 3569493 A CA 2093203 A1 CN 1077713 A CY 2229 A CZ 9300560 A3 DE 10299016 I1 DE 59309931 D1 DE 10299016 I2 DK 564409 T3 ES 2142857 T3 FI 931458 A GR 3032927 T3 HU 64050 A2 IL 105264 A JP 2706682 B2 JP 6087834 A LU 90908 A9 MX 9301929 A1 NL 300086 I1 NO 931283 A NZ 247299 A PT 564409 T RU 2125992 C1 SG 43859 A1 SK 28093 A3 ZA 9302397 A	15-02-2000 07-10-1993 04-10-1993 27-10-1993 18-04-2003 16-02-1994 29-08-2002 24-02-2000 24-08-2006 19-06-2000 01-05-2000 04-10-1993 31-07-2000 29-11-1993 11-04-1999 28-01-1998 29-03-1994 30-04-2003 29-07-1994 01-05-2002 04-10-1993 26-07-1995 30-06-2000 10-02-1999 14-11-1997 06-04-1994 04-10-1993
EP 0208404	A 14-01-1987	AU 557396 B1 CA 1270485 A1 CN 86103603 A DD 247451 A5 DE 3673710 D1 DK 249086 A EG 17811 A ES 8707211 A1 FI 862252 A GR 861389 A1 HU 43597 A2 HU 199839 B IL 78912 A JP 1863267 C JP 5075754 B JP 61277683 A NO 862124 A NZ 216310 A PH 23146 A PL 147843 B1 PT 82649 A SU 1538896 A3 SU 1531855 A3 US 4623486 A YU 90686 A1 ZA 8603986 A	18-12-1986 19-06-1990 21-01-1987 08-07-1987 04-10-1990 30-11-1986 30-08-1990 01-10-1987 30-11-1986 17-09-1986 30-11-1987 28-03-1990 12-07-1990 08-08-1994 21-10-1993 08-12-1986 01-12-1986 28-10-1988 11-05-1989 31-08-1989 01-06-1986 23-01-1990 23-12-1989 18-11-1986 31-10-1987 27-01-1988
JP 2003119184	A 23-04-2003	NONE	
WO 2004074502	A 02-09-2004	AU 2004213616 A1	02-09-2004

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2007/022637

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004074502 A		BR PI0407672 A	01-03-2006
		CA 2516370 A1	02-09-2004
		EP 1599462 A2	30-11-2005
		GB 2398565 A	25-08-2004
		JP 2006518360 T	10-08-2006
		KR 20050108358 A	16-11-2005
		US 2006173182 A1	03-08-2006

---

フロントページの続き

(31) 優先権主張番号 60/934,911  
(32) 優先日 平成19年6月14日(2007.6.14)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/958,367  
(32) 優先日 平成19年7月5日(2007.7.5)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/963,238  
(32) 優先日 平成19年8月2日(2007.8.2)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/967,617  
(32) 優先日 平成19年9月5日(2007.9.5)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/995,332  
(32) 優先日 平成19年9月25日(2007.9.25)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/997,849  
(32) 優先日 平成19年10月5日(2007.10.5)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 60/979,256  
(32) 優先日 平成19年10月11日(2007.10.11)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 マクドナルド,ペーター  
スイス国, ジエンティリノ, ピア ルビアナ, 14  
(72) 発明者 ロセット, ピエルルイジ  
スイス国, バレルナ, ピアツツア タルキニ, 67  
F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC29 DD12 EE01