

(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2012-524769

(P2012-524769A)

(43) 公表日 平成24年10月18日 (2012. 10. 18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 5 4
C O 7 D 211/46 (2006. 01)	C O 7 D 211/46	4 C O 6 3
C O 7 C 257/12 (2006. 01)	C O 7 C 257/12	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/506 (2006. 01)	A 6 1 K 31/506	4 H O O 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁)		

(21) 出願番号	特願2012-506579 (P2012-506579)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成22年4月22日 (2010. 4. 22)		アストラゼネカ アクチボラグ
(85) 翻訳文提出日	平成23年12月7日 (2011. 12. 7)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2010/050653		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02010/122340	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開日	平成22年10月28日 (2010. 10. 28)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	61/171, 994	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成21年4月23日 (2009. 4. 23)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		(74) 代理人	100126985
			弁理士 中村 充利
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバモイルメチル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリンの製造方法

(57) 【要約】

4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバモイルメチル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン、その塩の製造方法、およびその製造に用いる中間体を記載する。

【選択図】 図 1

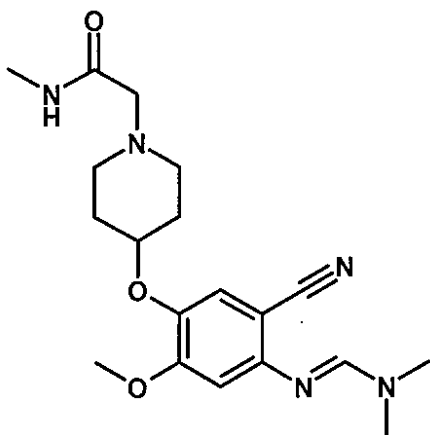
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバモイルメチル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリンまたはその塩の製造方法であって：

(a) 式 (I I) の化合物：

【化 1】

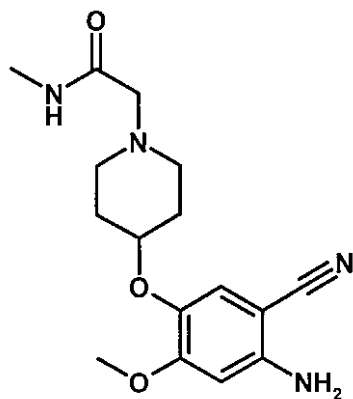


II

を適切な酸の存在下で 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンと反応させること；または

(b) 式 (I I I) の化合物：

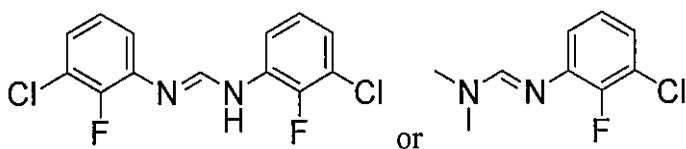
【化 2】



III

を適切な酸の存在下で式 (X I) または式 (X I I) の化合物：

【化 3】



XI

XII

と反応させること；

を含む方法。

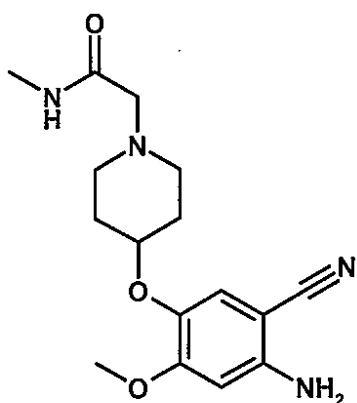
【請求項 2】

酸が酢酸、ブタン二酸、フマル酸またはプロパン酸である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

式 (I I) の化合物が、式 (I I I) の化合物 :

【化 4】



III

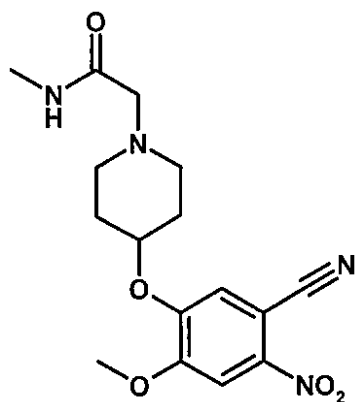
10

を N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることを含む方法により製造される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

式 (I I I) の化合物が、式 (I V) の化合物 :

【化 5】



IV.

20

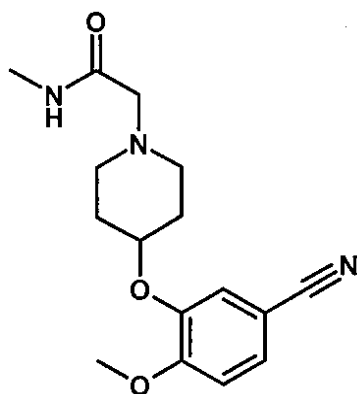
30

の還元を含む方法により製造される、請求項 1 または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

式 (I V) の化合物が、式 (V) の化合物 :

【化 6】



V.

40

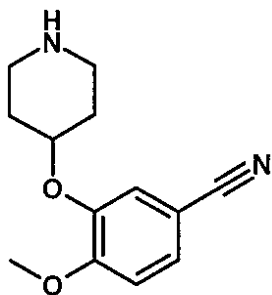
のニトロ化を含む方法により製造される、請求項 4 に記載の方法。

50

【請求項 6】

式 (V) の化合物が、式 (V I) の化合物：

【化 7】

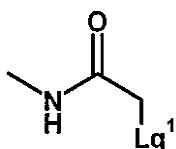


VI

10

を式 (V I I) の化合物：

【化 8】



VII

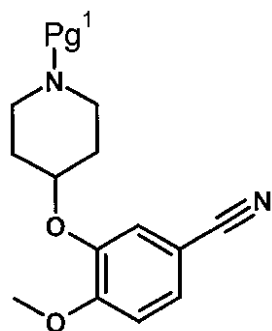
20

(式中、 Lg^1 は適切な脱離基である) と反応させることを含む方法により製造される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

式 (V I) の化合物が、式 (V I I I) の化合物：

【化 9】



VIII

30

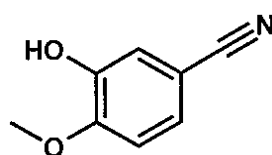
(式中、 Pg^1 は適切なアミノ保護基である) の脱保護を含む方法により製造される、請求項 6 に記載の方法。

40

【請求項 8】

式 (V I I I) の化合物が、式 (X) の化合物：

【化 10】

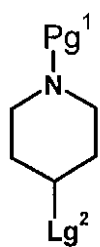


X

50

を式 (IX) の化合物 :

【化 1 1】



IX

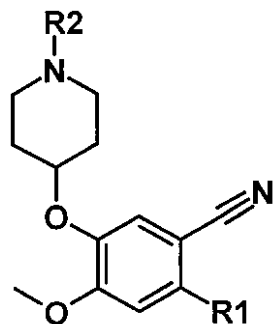
10

(式中、Lg² は適切な脱離基であり、Pg¹ は適切なアミノ保護基である) と反応させることを含む方法により製造される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

式 (XIII) の化合物またはその塩 :

【化 1 2】

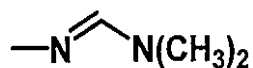


XIII

20

(式中、R¹ は、H、-NH₂、-NO₂、または

【化 1 3】



30

であり ;

R² は、H、N - メチルカルバモイルメチル、または Pg¹ であり ;

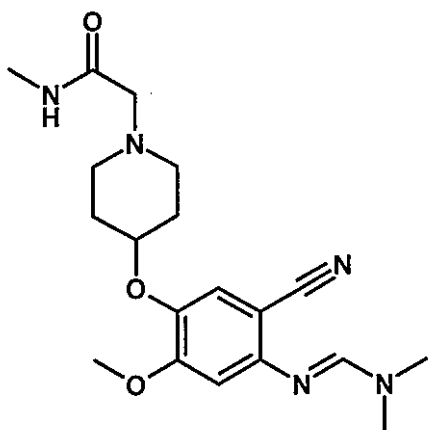
Pg¹ は、アミノ保護基であり ;

ただし、R² が H またはアミノ保護基である場合は R¹ は H である)。

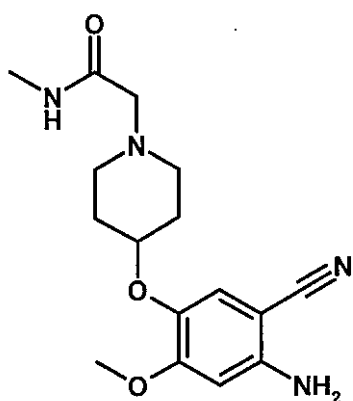
【請求項 10】

式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) および (VII) のいずれかの化合物から選択される、請求項 9 に記載の化合物 :

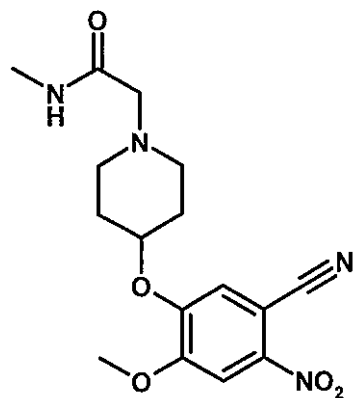
【化 1 4】



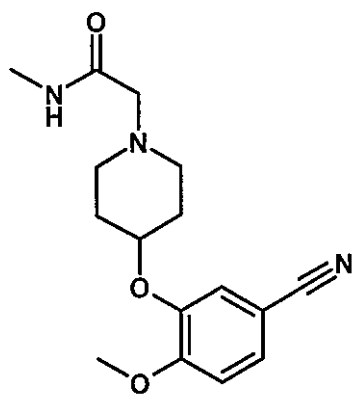
II



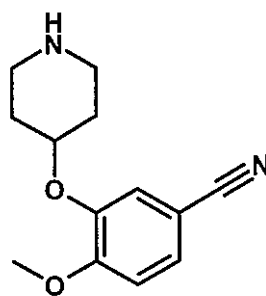
III



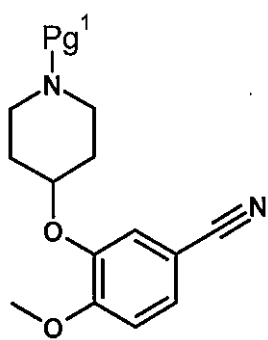
IV



V



VI

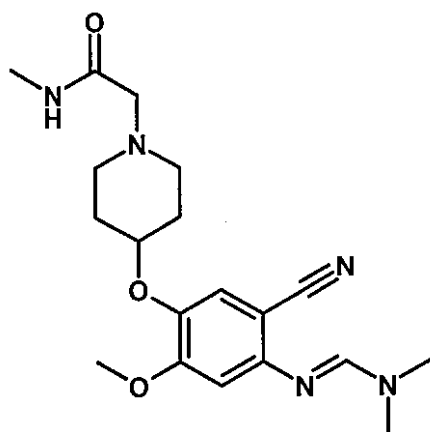


VIII

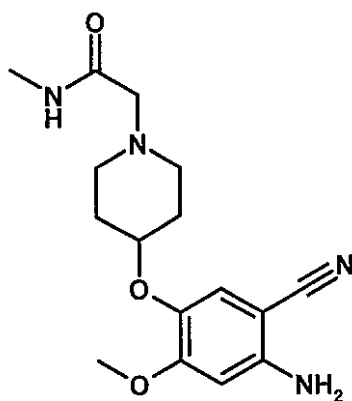
【請求項 1 1】

式 (I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I) および (V I I I) のいずれかの化合物の塩から選択される、請求項 9 に記載の化合物の塩：

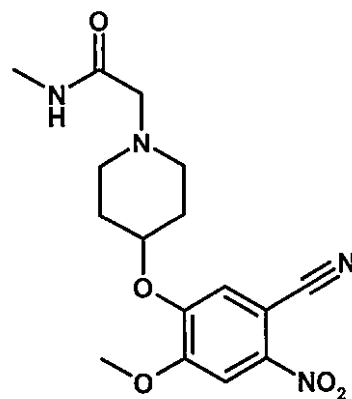
【化 1 5】



II

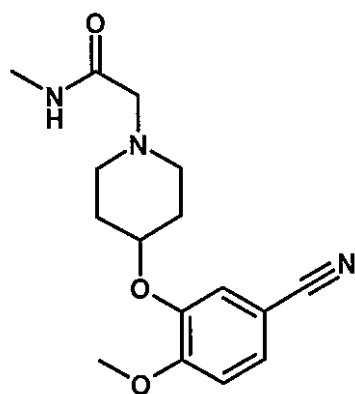


III

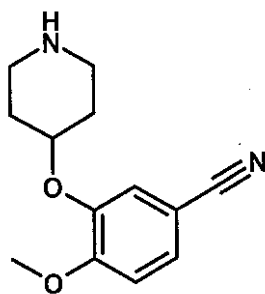


IV

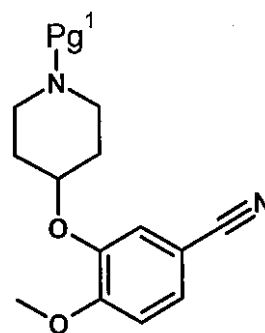
10



V



VI



VIII

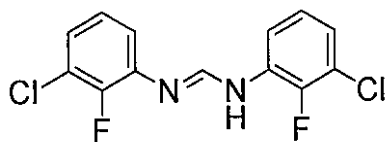
20

30

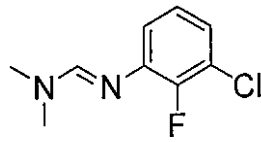
【請求項 1 2】

式 (X I)、式 (X I I) またはその塩から選択される化合物：

【化 1 6】



XI



XII

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバメトイルミル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリンまたはその塩（以下、「化合物 (I)」）の製造方法、および化合物 (I) の製造に用いる中間体に関する。

【背景技術】

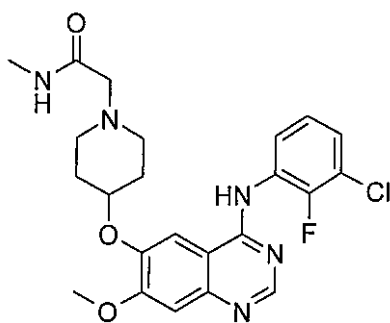
【0002】

式 (I) の化合物は、国際特許出願公開番号 WO2005/028469 に例 1 として開示され、以下の構造である。

50

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】



化合物 (I)

10

【 0 0 0 4 】

化合物 (I) は e r b B 受容体型チロシンキナーゼの阻害薬であり、特に化合物 (I) は E G F R および e r b B 2 受容体型チロシンキナーゼの有効な阻害薬である。化合物 (I) は、リガンド刺激された E G F R / e r b B 3 および / または e r b B 2 / e r b B 3 ヘテロ二量体化に続く e r b B 3 リン酸化の阻害により、e r b B 3 仲介シグナル伝達をも阻害する。化合物 (I) は、癌などの過増殖性障害の処置に有用であると予想される。

20

【 0 0 0 5 】

WO 03/082831 には、種々の 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) キナゾリン類の製造が開示されている。しかし、化合物 (I) はそこに開示されていない。

【 0 0 0 6 】

WO2005/028469 には、例 1 として化合物 (I) の製造法が以下のように開示されている。

【 0 0 0 7 】

2 - クロロ - N - メチルアセトアミド (3 2 m g , 0 . 3 m m o l) を、4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - [(ピペリジン - 4 - イル) オキシ] キナゾリン (1 2 0 m g , 0 . 3 m m o l) 、ヨウ化カリウム (1 6 m g , 0 . 1 m m o l) および炭酸カリウム (5 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) のアセトニトリル (5 m l) 中における混合物に添加した。この混合物を 1 時間、加熱還流した。溶媒を真空下で蒸発させた後、残留物をジクロロメタンに装入した。この有機溶液を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空下で蒸発させた後、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン中、1 % - 2 % の 7 N メタノール性アンモニア) により精製して、化合物 (I) が得られた。

30

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 WO 2005/028469

40

【 特許文献 2 】 WO 03/082831

【 発明の概要 】

【 0 0 0 9 】

本発明者らは化合物 (I) を製造するための別法を見出した。この方法は、少ない数の製造工程で高収率において不純物が最少である化合物 (I) を提供する。したがってこの方法は、化合物 (I) の大規模製造に使用するのに適している。

【 0 0 1 0 】

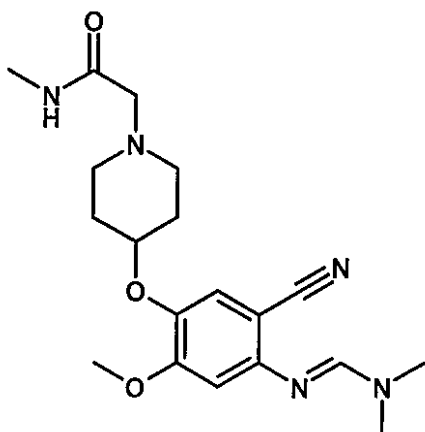
1 つの態様は、4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバモイルメチル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリンまたはその塩の製造方法であって：

50

(a) 式 (I I) の化合物 :

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



II

10

【 0 0 1 2 】

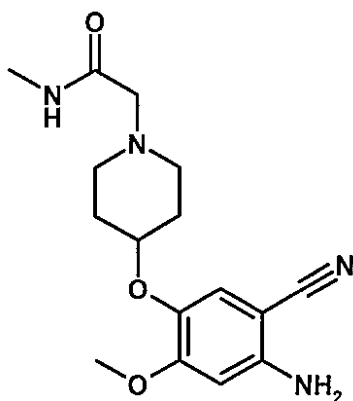
を適切な酸の存在下で 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンと反応させること ; または

(b) 式 (I I I) の化合物 :

20

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



III

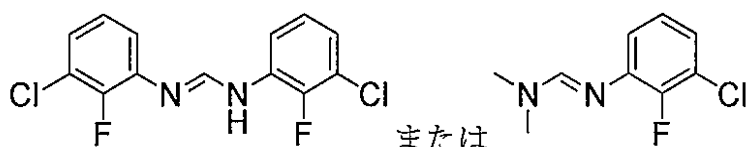
30

【 0 0 1 4 】

を適切な酸の存在下で式 (X I) または式 (X I I) の化合物 :

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



XI

XII

40

【 0 0 1 6 】

と反応させること ;

を含む方法を提供する。

【 図面の簡単な説明 】

50

【 0 0 1 7 】

【 図 1 】 図 1 は、化合物（ I ）ジフマレート形態 A についての X 線粉末回折パターン（ X R P D ）を示す。 x 軸は 2 θ 値を示し、 y 軸はカウントを示す。

【 図 2 】 図 2 は、 2 - メチルテトラヒドロフラン溶媒和物としての化合物（ I ）の X 線粉末回折パターン（ X R P D ）を示す。 x 軸は 2 θ 値を示し、 y 軸はカウントを示す。

【 図 3 】 図 3 は、水和物としての化合物（ I ）の X 線粉末回折パターン（ X R P D ）を示す。 x 軸は 2 θ 値を示し、 y 軸はカウントを示す。

【 図 4 】 図 4 は、イソプロパノール溶媒和物としての化合物（ I ）の X 線粉末回折パターン（ X R P D ）を示す。 x 軸は 2 θ 値を示し、 y 軸はカウントを示す。

【 発明を実施するための形態 】

10

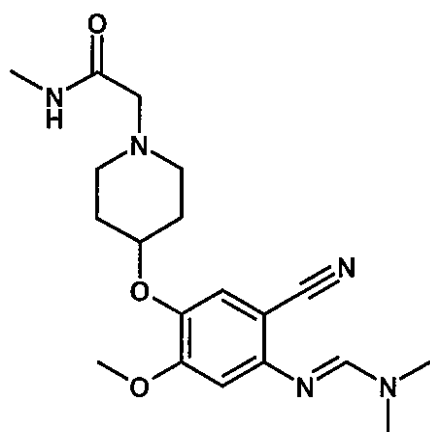
【 0 0 1 8 】

1 態様は、 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバモイルメチル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリンまたはその塩の製造方法であって：

(a) 式（ I I ）の化合物：

【 0 0 1 9 】

【 化 5 】



20

II

30

【 0 0 2 0 】

を適切な酸の存在下で 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンと反応させることを含む方法を提供する。

【 0 0 2 1 】

この反応は、適切には、適切な酸、たとえば酢酸、ブタン二酸、プロパン酸、コハク酸、フマル酸およびクエン酸、またはその混合物から選択される 1 種類以上の酸の存在下で実施される。本発明の 1 態様において、酸は酢酸である。

【 0 0 2 2 】

この反応は、適切には、不活性溶媒、たとえばシクロヘキサン、芳香族炭化水素系溶媒、たとえばトルエン、メトキシベンゼンもしくはキシレン；ニトリル系溶媒、たとえばアセトニトリル；エーテル類、たとえば 2 - メチルテトラヒドロフラン；またはエステル、たとえば酢酸イソプロピルの存在下で実施される。 1 態様において、溶媒はトルエン、シクロヘキサン、メトキシベンゼン、キシレン、アセトニトリル、 2 - メチルテトラヒドロフランおよび酢酸イソプロピルから選択される。他の態様において、溶媒はトルエン、シクロヘキサン、メトキシベンゼンおよびキシレンから選択される。さらに他の態様において、溶媒はメトキシベンゼンである。

40

【 0 0 2 3 】

この反応は、適切には高められた温度、たとえば約 80 から約 120 °C まで、たとえば約 90 ~ 120 °C、適切には約 90 °C で実施される。

50

【 0 0 2 4 】

適切には、式（ⅠⅠ）の化合物に対して等モルまたは過剰モルの 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンを使用する。たとえば、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンと式（ⅠⅠ）の化合物のモル比は、約 1 : 1 から約 1 : 2 まで、適切には約 1 : 1 である。

【 0 0 2 5 】

いずれの態様においても、化合物（Ⅰ）を常法により単離することができる。たとえば、実施例に記載するように化合物（Ⅰ）を水中に抽出し、そして溶液から結晶化させることができる。必要であれば、溶液からの化合物（Ⅰ）の結晶化はその溶液に化合物（Ⅰ）の種晶を添加することにより開始できる。生成した固体を次いで常法により、たとえば化合物（Ⅰ）の濾過および乾燥により採集することができる。

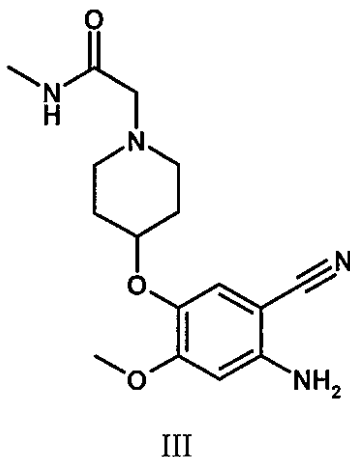
10

【 0 0 2 6 】

本発明のさらに他の観点によれば、式（ⅠⅠ）の化合物の製造方法であって、式（ⅠⅠⅠ）の化合物：

【 0 0 2 7 】

【 化 6 】



20

【 0 0 2 8 】

を N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることを含む方法が提供される。

30

【 0 0 2 9 】

この反応は、適切には酸性条件下で実施される。たとえば、この反応は適切には酢酸の存在下で実施される。

【 0 0 3 0 】

この反応は、好都合には適切な溶媒、たとえばエーテル類、たとえば 2 - メチルテトラヒドロフラン、または芳香族炭化水素、たとえばトルエンの存在下で実施される。この反応は、適切には高められた温度、たとえば約 70 ~ 105 、適切には約 76 で実施される。

40

【 0 0 3 1 】

他の態様において、化合物（Ⅰ）は、式（ⅠⅠⅠ）の化合物を N , N' - ビス（3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル）イミドホルムアミド（化合物（XⅠ））と反応させることにより、式（ⅠⅠⅠ）の化合物から直接製造できる。この反応は、適切には酸性条件下で実施される。この反応は、適切には、適切な酸、たとえば酢酸、ブタン二酸、プロパン酸、コハク酸、フマル酸およびクエン酸、またはその混合物から選択される 1 種類以上の酸の存在下で実施される。本発明の 1 態様において、酸はフマル酸である。

【 0 0 3 2 】

この反応は、好都合には適切な溶媒、たとえばエーテル類、たとえば 2 - メチルテトラヒドロフランの存在下で実施される。この反応は、適切には高められた温度、たとえば約 70 ~ 105 、適切には約 90 で実施される。

50

【 0 0 3 3 】

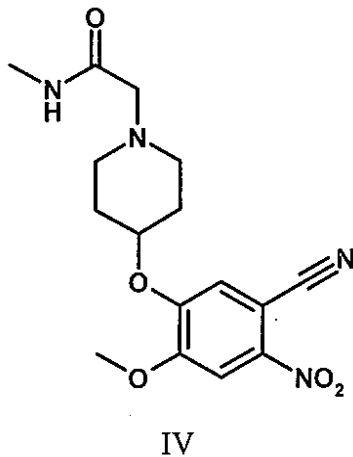
他の態様において、化合物（Ⅰ）は、式（ⅠⅠⅠ）の化合物を N' - （ 3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル ） - N , N - ジメチル - ホルムアミジン（化合物（ⅩⅠⅠ））と反応させることにより、式（ⅠⅠⅠ）の化合物から直接製造できる。この反応は、適切には酸性条件下で実施される。この反応は、適切には、適切な酸、たとえば酢酸、ブタン二酸、プロパン酸、コハク酸、フマル酸およびクエン酸、またはその混合物から選択される 1 種類以上の酸の存在下で実施される。本発明の 1 態様において、酸はフマル酸である。

【 0 0 3 4 】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物は、式（ⅠⅤ）の化合物：

【 0 0 3 5 】

【 化 7 】



【 0 0 3 6 】

の還元を含む方法により製造できる。

【 0 0 3 7 】

ニトロ基をアミンに還元するのに適した還元反応は周知である。たとえば、式（ⅠⅤ）の化合物を、適切な還元剤、たとえば亜ジオチン酸ナトリウムの存在下での還元により還元することができる。この反応は適切には水性溶媒、たとえば水性メタノールの存在下で実施される。この反応は、好都合には高められた温度、たとえば 40 ~ 60 で実施される。

【 0 0 3 8 】

あるいは、式（ⅠⅤ）の化合物の還元は水素化により、たとえば適切な触媒、たとえばカーボン上パラジウム触媒、たとえばカーボン上 10 % パラジウム触媒、または白金 / パナジウム触媒、たとえばカーボン上 1 % 白金 + 2 % パナジウム触媒を用いる接触水素化により実施できる。この水素化は好都合には水性溶媒、たとえばメタノールまたはアセトニトリルの存在下で実施される。他の態様において、別の溶媒、たとえばメタノール、イソプロパノール、または 1 : 1 の比率のメタノール : イソプロパノールの混合物も使用できる。

【 0 0 3 9 】

式（ⅠⅤ）の化合物は、式（Ⅴ）の化合物：

【 0 0 4 0 】

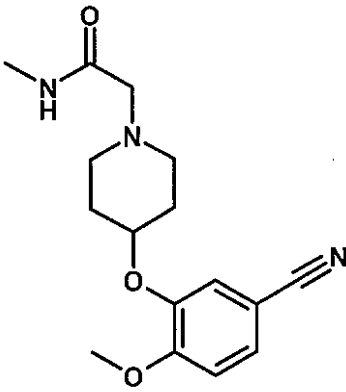
10

20

30

40

【化 8】



V

【 0 0 4 1】

のニトロ化を含む方法により製造できる。

【 0 0 4 2】

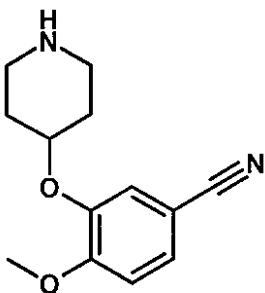
式 (V) の化合物のニトロ化は、芳香環のニトロ化のための周知の方法を用いて、たとえばそのような反応について周知の条件を用いて本明細書の実施例に示すように、式 (V) の化合物を硫酸の存在下に硝酸で処理することにより実施できる。

【 0 0 4 3】

式 (V) の化合物は、式 (VI) の化合物：

【 0 0 4 4】

【化 9】



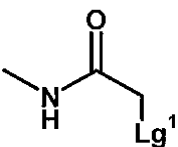
VI

【 0 0 4 5】

を式 (VII) の化合物：

【 0 0 4 6】

【化 10】



VII

【 0 0 4 7】

(式中、 Lg^1 は適切な脱離基である) と反応させることを含む方法により製造できる。

【 0 0 4 8】

Lg^1 により表わされる適切な脱離基には、たとえばハロゲン、たとえばクロロが含まれる。

【 0 0 4 9】

この反応は、適切には、適切な塩基、たとえばカーボネート、有機アミンまたはアルコ

10

20

30

40

50

キシドの存在下で実施される。具体的な塩基には、たとえば炭酸カリウムまたはトリエタノールアミンが含まれる。

【0050】

この反応は、好都合には、不活性溶媒、たとえばアセトニトリル、またはアルコール類、たとえばエタノールの存在下で実施される。この反応は、適切には、高められた温度、好都合には溶媒の還流温度で実施される。

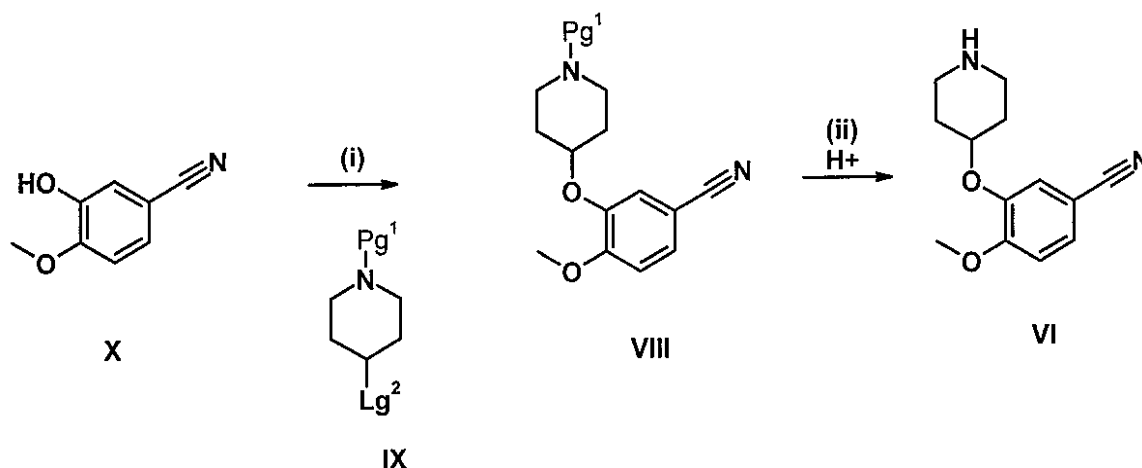
【0051】

式(VI)の化合物は、たとえば反応スキーム1に示すようにして製造できる：

【0052】

【化11】

10



20

反応スキーム1

【0053】

(スキーム1の脚注)

工程(i)：Lg²は適切な脱離基、たとえばハロゲノ、アルカンスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシ基、たとえばクロロ、プロモ、メタンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシまたはトルエン-4-スルホニルオキシ基である。適切にはLg²はメタンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシまたはトルエン-4-スルホニルオキシ基であり、たとえばLg²はメタンスルホニルオキシである。

30

【0054】

Pg¹は適切なアミン保護基である。そのような基は、たとえばこの主題に関する多数の一般的テキストのいずれかに記載されているように周知である：たとえば‘Protective Groups in Organic Synthesis’, Theodora Green著(出版社：John Wiley & Sons)。アミノ保護基の例には、アシル基、たとえばアルカノイル基、たとえばアセチル、アルコキシカルボニル基、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルもしくはtert-ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、たとえばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、たとえばベンゾイルが含まれる。Pg¹の格別な例はtert-ブトキシカルボニルである。

40

【0055】

この反応は、適切には塩基、たとえばカーボネート、たとえば炭酸カリウムの存在下で実施される。この反応は、好都合には、適切な不活性溶媒、たとえばアルコール類、たとえばイソプロパノールの存在下で実施される。この反応は、適切には、高められた温度、好都合には溶媒の還流温度で実施される。

【0056】

工程(ii)：保護基Pg¹は常法により除去される。たとえばPg¹がtert-ブトキシカルボニルである場合、それは塩酸、硫酸もしくはリン酸またはトリフルオロ酢酸

50

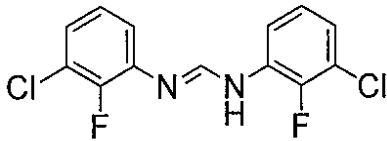
など適切な酸で処理することにより除去できる。

【 0 0 5 7 】

他の態様において、化合物 (I) は、式 (I I I) の化合物を式 (X I) の化合物と反応させることにより、式 (I I I) の化合物から直接製造できる。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 2 】



XI.

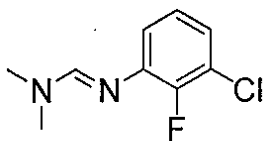
10

【 0 0 5 9 】

式 (X I) の化合物は N , N ' - ビス (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) イミドホルムアミドとも呼ばれる。他の態様において、化合物 (I) は、式 (I I I) の化合物を式 (X I I) の化合物と反応させることにより、式 (I I I) の化合物から直接製造できる。

【 0 0 6 0 】

【 化 1 3 】



XII.

20

【 0 0 6 1 】

式 (X I I) の化合物は N ' - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - N , N - ジメチル - ホルムアミジンと呼ばれる。これらの反応はいずれも、適切には酸性条件下で実施される。たとえば、この反応は、適切には酢酸、ブタン二酸、フマル酸またはプロパン酸の存在下で実施される。

30

【 0 0 6 2 】

この反応は、好都合には適切な溶媒、たとえばエーテル類、たとえば 2 - メチルテトラヒドロフラン、またはアルコール類、たとえばエタノールまたは tert - ブチルアルコールの存在下で実施される。この反応は、適切には高められた温度、たとえば約 7 0 ~ 約 1 0 5 で実施される。ある態様において、この反応は約 8 0 ~ 約 9 0 で実施できる。

【 0 0 6 3 】

式 (X I) の化合物は、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンをオルトギ酸エチルと反応させることにより製造できる。この反応は、適切には酸性条件下で実施される。たとえば、この反応は、適切には酢酸の存在下で実施される。

40

【 0 0 6 4 】

この反応は、好都合には適切な溶媒、たとえばシクロヘキサンの存在下で実施される。この反応は、適切には高められた温度、たとえば約 4 0 ~ 約 6 0 、適切には約 5 0 で実施される。

【 0 0 6 5 】

したがって、化合物 (I) は式 (I I I) の化合物から前記のいずれかの経路で製造できる。

【 0 0 6 6 】

本発明の他の観点によれば、下記の工程を含む、化合物 (I) またはその医薬的に許容できる塩の製造方法が提供される：

(2 a) 式 (I I) の化合物を適切な酸の存在下で 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンと

50

反応させる工程；および

(1) 化合物(I)を単離する工程。

【0067】

工程1～2に適切な条件は前記に定めたとおりである。

【0068】

さらに他の観点において、上記方法はさらに下記の工程を含むことができる：

(3a) 前記に定めた式(III)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、前記に定めた式(II)の化合物にする工程。

【0069】

本発明の他の観点によれば、下記の工程を含む、化合物(I)またはその医薬的に許容
10 できる塩の製造方法が提供される：

(2b) 前記に定めた式(III)の化合物を前記に定めた式(XI)の化合物と反応させる工程；および

(1) 化合物(I)を単離する工程。

【0070】

さらに他の観点において、上記方法はさらに下記の工程を含むことができる：

(3b) 3-クロロ-2-フルオロアニリンをオルトギ酸エチルと反応させて、式(XI)
の化合物にする工程。

【0071】

あるいは、本発明の他の観点において、下記の工程を含む、化合物(I)またはその医
20 薬的に許容できる塩の製造方法が提供される：

(2c) 前記に定めた式(III)の化合物を前記に定めた式(XII)の化合物と反応させる工程；および

(1) 化合物(I)を単離する工程。

【0072】

上記方法はさらに下記の工程を含むことができる：

(3c) 3-クロロ-2-フルオロアニリンをN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、式(XII)の化合物にする工程。

【0073】

さらに他の観点において、上記方法はさらに下記の工程を含むことができる：

(4) 前記に定めた式(IV)の化合物を還元して、前記に定めた式(III)の化合物
30 にする工程。

【0074】

さらに他の観点において、上記方法はさらに下記の工程を含むことができる：

(5) 前記に定めた式(V)の化合物をニトロ化して、前記に定めた式(IV)の化合物
にする工程。

【0075】

さらに他の観点において、上記方法はさらに下記の工程を含むことができる：

(6) 前記に定めた式(VI)の化合物を前記に定めた式(VII)の化合物と反応させ
て、前記に定めた式(V)の化合物にする工程。
40

【0076】

さらに他の観点において、上記方法はさらに下記の工程を含むことができる：

(7) 式(VIII)の化合物を脱保護して、前記に定めた式(VI)の化合物にする工
程。

【0077】

さらに他の観点において、上記方法はさらに下記の工程を含むことができる：

(8) 前記に定めた式(X)の化合物を前記に定めた式(IX)の化合物と反応させて、
前記に定めた式(VIII)の化合物にする工程。

【0078】

本発明の他の観点によれば、下記の工程を含む、化合物(I)またはその医薬的に許容
50

できる塩の製造方法が提供される：

(3a) 前記に定めた式(III)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、前記に定めた式(II)の化合物にする工程；

(2a) 式(II)の化合物を適切な酸の存在下で3-クロロ-2-フルオロアニリンと反応させる工程；および

(1) 化合物(I)を単離する工程。

【0079】

工程1～3に適切な条件は前記に定めたとおりである。

【0080】

本発明の他の観点によれば、下記の工程を含む、化合物(I)またはその医薬的に許容できる塩の製造方法が提供される：

(4) 前記に定めた式(IV)の化合物を還元して、前記に定めた式(III)の化合物にする工程；

(3a) 式(III)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、前記に定めた式(II)の化合物にする工程；

(2a) 式(II)の化合物を適切な酸の存在下で3-クロロ-2-フルオロアニリンと反応させる工程；および

(1) 化合物(I)を単離する工程。

【0081】

工程1～4に適切な条件は前記に定めたとおりである。

【0082】

本発明の他の観点によれば、下記の工程を含む、化合物(I)またはその医薬的に許容できる塩の製造方法が提供される：

(5) 前記に定めた式(V)の化合物をニトロ化して、前記に定めた式(IV)の化合物にする工程；

(4) 式(IV)の化合物を還元して、前記に定めた式(III)の化合物にする工程；

(3a) 式(III)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、前記に定めた式(II)の化合物にする工程；

(2a) 式(II)の化合物を適切な酸の存在下で3-クロロ-2-フルオロアニリンと反応させる工程；そして

(1) 化合物(I)を単離する工程。

【0083】

工程1～5に適切な条件は前記に定めたとおりである。

【0084】

本発明の他の観点によれば、下記の工程を含む、化合物(I)またはその医薬的に許容できる塩の製造方法が提供される：

(6) 前記に定めた式(VI)の化合物を前記に定めた式(VII)の化合物と反応させて、前記に定めた式(V)の化合物にする工程；

(5) 式(V)の化合物をニトロ化して、前記に定めた式(IV)の化合物にする工程；

(4) 式(IV)の化合物を還元して、前記に定めた式(III)の化合物にする工程；

(3a) 式(III)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、前記に定めた式(II)の化合物にする工程；

(2a) 式(II)の化合物を適切な酸の存在下で3-クロロ-2-フルオロアニリンと反応させる工程；および

(1) 化合物(I)を単離する工程。

【0085】

工程1～6に適切な条件は前記に定めたとおりである。

【0086】

本発明の他の観点によれば、下記の工程を含む、化合物(I)またはその医薬的に許容できる塩の製造方法が提供される：

10

20

30

40

50

(8) 前記に定めた式 (X) の化合物を前記に定めた式 (I X) の化合物と反応させて、前記に定めた式 (V I I I) の化合物にする工程；

(7) 式 (V I I I) の化合物を脱保護して、前記に定めた式 (V I) の化合物にする工程；

(6) 式 (V I) の化合物を前記に定めた式 (V I I) の化合物と反応させて、前記に定めた式 (V) の化合物にする工程；

(5) 式 (V) の化合物をニトロ化して、前記に定めた式 (I V) の化合物にする工程；

(4) 式 (I V) の化合物を還元して、前記に定めた式 (I I I) の化合物にする工程；

(3 a) 式 (I I I) の化合物を N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、前記に定めた式 (I I) の化合物にする工程；

(2 a) 式 (I I) の化合物を適切な酸の存在下で 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンと反応させる工程；および

(1) 化合物 (I) を単離する工程。

【 0 0 8 7 】

工程 1 ~ 8 に適切な条件は前記に定めたとおりである。

【 0 0 8 8 】

前記のいずれかの方法において、工程 2 a) および 3 a) を下記の工程 2 b) および 3 b) で置き換えることができる；

(2 b) 前記に定めた式 (I I I) の化合物を前記に定めた式 (X I) もしくは (X I I) の化合物と反応させる工程；および / または

(3 b) 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンをオルトギ酸エチルと反応させて、式 (X I) の化合物にする工程。

【 0 0 8 9 】

前記のいずれかの方法において、工程 2 a) および 3 a) を下記の工程 2 c) および 3 c) で置き換えることができる；

(2 c) 前記に定めた式 (I I I) の化合物を前記に定めた式 (X I I) の化合物と反応させる工程；および / または

(3 c) 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンを N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、式 (X I I) の化合物にする工程。

【 0 0 9 0 】

所望により、目的化合物 (I) を医薬的に許容できる塩に変換することができる。W02005/028469 に化合物 (I) の塩類の例、たとえば化合物 (I) と無機酸または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸との酸付加塩が記載されている。格別な塩は実施例に記載するように化合物 (I) のジフマレート塩 (ニフマル酸塩) である。

【 0 0 9 1 】

本発明による方法に使用する特定の中間体は新規であり、本発明のさらに他の観点をなす。本発明において提供される中間体またはその塩は下記の構造をもつことができる：

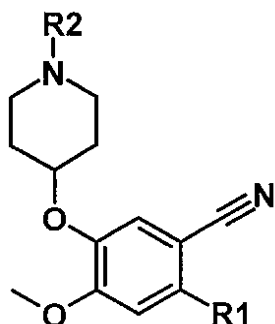
【 0 0 9 2 】

10

20

30

【化 1 4】



XIII

10

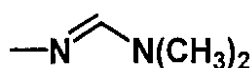
【0093】

式中：

R 1 は、H、-NH₂、-NO₂、または

【0094】

【化 1 5】



【0095】

であり；

R 2 は、H、N - メチルカルバモイルメチル、または P g¹ であり；P g¹ は、アミノ保護基であり；

ただし、R 2 が H またはアミノ保護基である場合は R 1 は H である。

【0096】

したがって、本発明の他の観点は、式 (I I)、(I I I)、(I V)、(V)、(V I) および (V I I I) のいずれかの化合物、またはその塩から選択される化合物を提供する。本発明の他の観点は、式 (X I) の化合物またはその塩を提供する。本発明の他の観点は、式 (X I I) の化合物またはその塩を提供する。

【0097】

1 態様において、たとえば式 (V I I I) の化合物において P g¹ が t e r t - ブトキシカルボニルである化合物が提供される。

【0098】

式 (I I)、(X I) および (X I I) の化合物を含めて本明細書に記載する化合物は幾何異性中心をもつ場合があり、E - および Z - 異性体として存在する可能性がある。本発明はそのような幾何異性体およびその混合物をすべて包含すると理解すべきである。本発明の 1 態様において、式 (I I) の化合物は実質的に E - 異性体として存在する。本発明の他の態様において、式 (I I) の化合物は実質的に Z - 異性体として存在する。本発明の 1 態様において、式 (X I) の化合物は実質的に E - 異性体として存在する。本発明の他の態様において、式 (X I) の化合物は実質的に Z - 異性体として存在する。本発明の 1 態様において、式 (X I I) の化合物は実質的に E - 異性体として存在する。本発明の他の態様において、式 (X I I) の化合物は実質的に Z - 異性体として存在する。

30

40

【0099】

これらの中間体は遊離塩基として、または適切な塩の形で使用できる。そのような塩類には、医薬的に許容できる塩類および医薬的に許容できない塩類の両方が含まれる。医薬的に許容できない塩の形の中間体の使用は、本発明による方法に有利な場合がある。たとえば、そのような塩類は中間体の単離または精製のために有用な可能性がある。必要であれば、それらの中間体を常法により修飾して、その化合物の医薬的に許容できる塩にすることができる。そのような方法は当業者に周知であり、たとえば医薬的に許容できる対イオンの存在下での化合物のイオン交換法または再沈殿を含む。したがって、本発明は前記

50

の中間体およびその塩類を含むものであると理解すべきである。

【0100】

化合物(I)およびその塩類、たとえばジフマレート塩は、適切には適切な医薬組成物、たとえば錠剤、カプセル剤または顆粒配合物の形で患者に経口投与される。

【0101】

たとえば化合物(I)のジフマレートは、適切には下記の賦形剤を用いて錠剤として配合される：

錠剤コア：

化合物(I)のジフマレート(たとえば形態A)；

乳糖；

微結晶性セルロース；

クロスポビドン；

ポリビドン(PVP)；および

ステアリン酸マグネシウム。

10

【0102】

錠剤コアをフィルムコーティング、たとえばHPMCベースのフィルムコーティングでコートすることができ、このコーティングは場合により1種類以上の着色剤および/または光保護剤を含有する。

【0103】

錠剤は常法により、実施例に示したように製造できる。

20

【0104】

1種類以上の賦形剤と合わせて単一剤形を製造する有効成分の量は、処置されるホストおよび個々の投与経路に応じて必然的に異なるであろう。たとえば、ヒトに経口投与するための配合物は一般に、たとえば0.5mgから0.5gまでの有効薬剤(より適切には、0.5から200mgまで、たとえば1から100mgまで)を、適切かつ好都合な量の賦形剤と配合して含有するであろう；賦形剤は組成物全体の約5から約98重量%の範囲であってもよい。

【0105】

治療または予防のための化合物(I)およびその塩類、たとえばジフマレート塩の用量サイズは、その状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に従い、周知の医薬原理に従って、当然異なるであろう。1態様において、癌、たとえば乳癌の処置に用いるのに適切な化合物(I)の量は、40、80、100、160、200または240mgを1日2回である。

30

【0106】

化合物(I)は抗増殖特性、たとえば抗癌特性をもち、これはそれらのerbBファミリー受容体型チロシンキナーゼ阻害活性、特に混合erbB2/EGFおよび/またはerbB3/EGFプロフィールから生じると考えられる。

【0107】

したがって、本発明の化合物は、もっぱらまたは部分的にerbB受容体型チロシンキナーゼにより仲介される疾患または病的状態の処置に有用であると予想される。したがって、本発明の化合物は、乾癬、良性前立腺肥大(BPH)、アテローム性硬化症および再狭窄および/または癌の処置に際して、抗増殖作用をもたらすことにより、特にerbB受容体型チロシンキナーゼ感受性癌の処置に有用であると予想される。そのような良性または悪性腫瘍はいかなる組織にも影響を及ぼす可能性があり、これには非充実性腫瘍、たとえば白血病、多発性骨髄腫またはリンパ腫、ならびに充実性腫瘍、たとえば胆管癌、骨癌、膀胱癌、脳/CNS癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、胃癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌、神経癌、食道癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および外陰癌が含まれる。特に、化合物(I)は乳癌の処置に有用であると予想される。

40

【0108】

50

化合物 (I) およびその塩類、たとえばジフマレートは、エストロゲンおよび / またはプロゲステロン陽性乳癌の処置に際して、有効量のアロマターゼ阻害薬、たとえばアナストロゾール (anastrozole) と組み合わせて使用できる。この組み合わせは、以前に内分泌療法、たとえば選択的エストロゲン受容体調節薬、たとえばタモキシフェン (tamoxifen) 、アロマターゼ阻害薬、たとえばアナストロゾール、またはエストロゲンダウンレギュレーターで処置されていない患者の処置に特に有益な可能性がある。

【 0 1 0 9 】

化合物 (I) およびその塩類、たとえばジフマレート塩は、タキサン類、たとえばパクリタキセル (paclitaxel) またはドセタキセル (docetaxel) と組み合わせて使用できる。この組み合わせは乳癌の処置に有用な可能性がある。たとえば、e r b B 2 の過剰発現が低い乳癌の処置に際して。用語「e r b B 2 の過剰発現が低い (low over-expression of erbB2) 」は、H e r 2 の蛍光インサイチュハイブリダイゼーション (fluorescent in-situ hybridization, F I S H) が陰性である腫瘍を表わす。「e r b B 2 の過剰発現が低い」腫瘍である具体的な腫瘍は下記のものである：

(i) 免疫組織学化学 (immunohistochemistry, I H C) により H e r 2 + ; および / または

(i i) I H C により H e r 2 + + 、かつ H e r 2 蛍光インサイチュハイブリダイゼーション (F I S H) 陰性。

【 実施例 】

【 0 1 1 0 】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、それらは本発明の幾つかの態様を詳述するためのものである。これらの実施例は本発明の範囲を限定するためのものではなく、そのように解釈すべきでもない。ここに具体的に記載したもの以外の形で本発明を実施できることは明らかであろう。本明細書中の教示からみて本発明の多数の改変および変更が可能であり、それらは本発明の範囲に含まれる。

【 0 1 1 1 】

実施例中において別途記載しない限り、下記のとおりである。

【 0 1 1 2 】

(i) 収率は、説明のために示したにすぎず、必ずしも達成可能な最大値ではない。

【 0 1 1 3 】

(i i) 融点は、Mettler DSC820e装置を用いて D S C 分析により測定した。つまり、1 ~ 2 m g の試料を精確に秤量し、ペント付き試料皿内で分析した (加熱を 1 0 / 分で 2 5 から 3 2 5 まで行なった) 。別途記載しない限り、本明細書中の融点は D S C を用いて測定した融解吸熱の開始温度を表わす。

【 0 1 1 4 】

(i i i) 質量分析は 7 0 電子ボルトの電子エネルギーにより化学イオン化 (C I) モードで直接曝露プローブを用いて行なった。指示した場合には、イオン化を電子衝突 (E I) 、高速原子衝撃 (F A B) またはエレクトロスプレー (E S P) により行なった。m / z に関する数値を示す。一般に親質量を指示するイオンのみを報告する。別途記載しない限り、引用した質量イオンは (M + H) + であり、これはプロトン化質量イオンを表わす。M + という表示は電子の喪失により生じた質量イオンに対するものである。 (M - H) - という表示はプロトンの喪失により生じた質量イオンに対するものである。

【 0 1 1 5 】

(i v) N M R データを示した場合、それは主診断プロトンについてのデルタ値の形であり、内標準物質としてのテトラメチルシラン (T M S) と対比した百万分率 (p p m) で示され、別途指示しない限り、5 0 0 M H z でペルジウテリオジメチルスルホキシド (D M S O - d ₆) を溶媒として用いて測定した。以下の略号を用いた：s，一重線；d，二重線；t，三重線；q，四重線；m，多重線；b r (broad)，ブロード。

【 0 1 1 6 】

(v) 化学記号はそれらの通常の意味を有する。S I 単位ないし記号を用いる。

【 0 1 1 7 】

(v i) 溶媒比は体積：体積 (v / v) により示される。

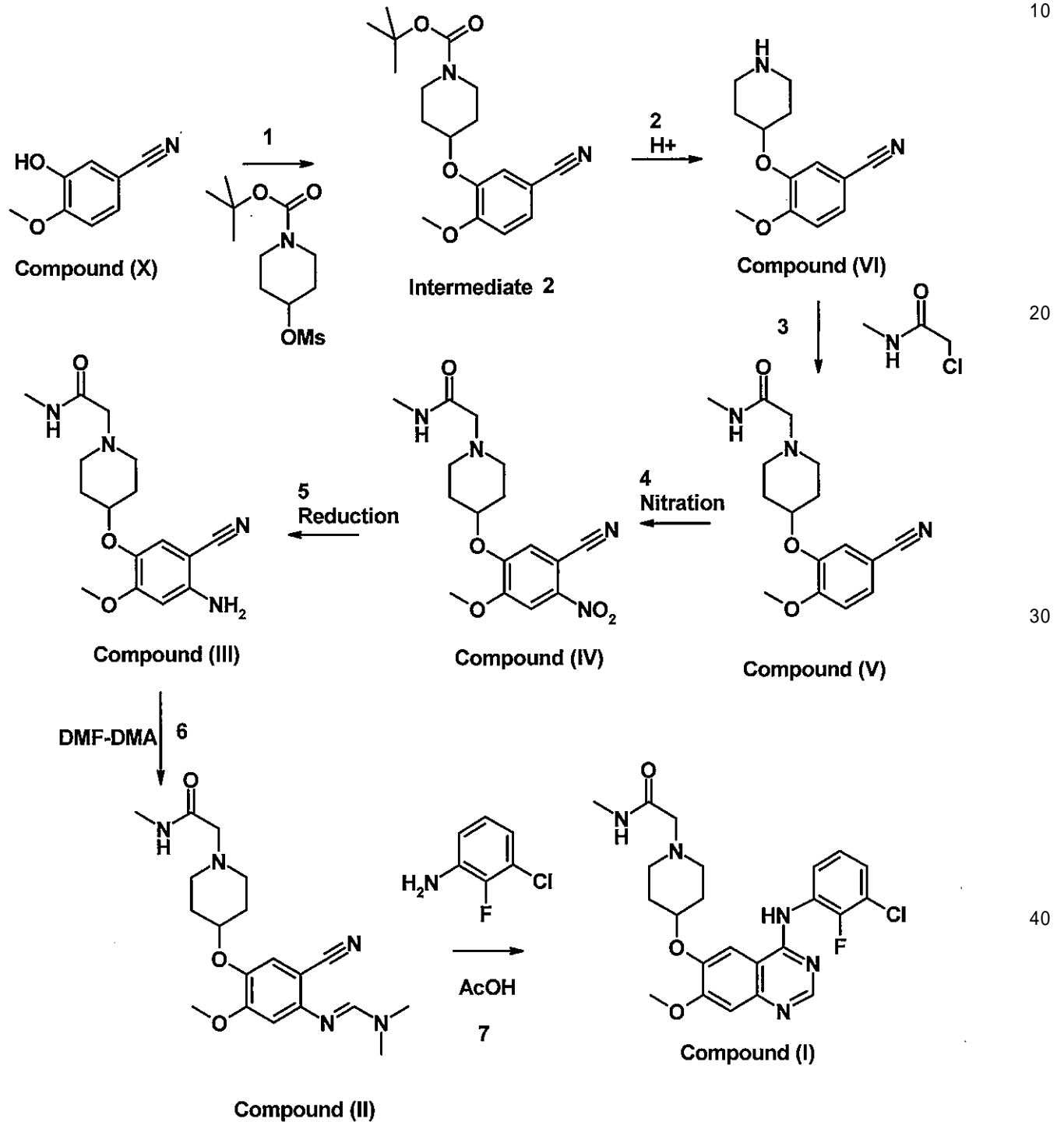
【 0 1 1 8 】

【 実施例 1 】 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバモイルメチル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン (化合物 (I)) の製造

化合物 (I) を以下に示すスキームに従って製造した。

【 0 1 1 9 】

【 化 1 6 】



Compound: 化合物, Intermediate: 中間体, Reduction: 還元, Nitration: ニトロ化

【 0 1 2 0 】

(工程1) 4-(5-シアノ-2-メトキシフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(中間体2)の製造。

【0121】

3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾニトリル(化合物(X), 6.00 g, 39.6 mmol)、(4-メタンスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(16.6 g, 59.44 mmol)(Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829)、および炭酸カリウム(6.71 g, 47.55 mmol)をイソプロパノール(78.98 g)に懸濁し、混合物を攪拌しながら加熱還流した。さらに(4-メタンスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.08 g, 7.43 mmol)を添加して反応を促進し、完了させた。次いで混合物を水(100.47 g)の添加により冷却し、停止させた。中間体2の種晶を添加し、続いて0℃に冷却すると結晶質生成物が生成し、これを濾過により単離した。フィルターケーキを水(8.86 g)とイソプロパノール(6.97 g)の混合物、続いて水(23.64 g)で洗浄し、次いで乾燥させて、中間体2を得た(10.75 g, 80%の収率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.39 (s, 9 H) 1.48 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H) 3.13 (m, 2 H) 3.67 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.56 (tt, J=8.1, 3.8 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=1.9 Hz, 1 H); 質量分析 m/z (M + H)⁺ 333.1。

10

【0122】

(工程2) 4-メトキシ-3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル(化合物(VI))の製造。

20

【0123】

中間体2(39.31 g, 118.26 mmol)をエタノール(155.53 g)に懸濁し、40℃に加熱した。このスラリーにHCl(46.61 g, 573.04 mmol)を徐々に添加した。混合物を60℃に加熱し、3時間保持した。反応混合物を20℃に冷却し、種晶を装入して結晶化を開始させた。生成した固体を0℃で濾過により単離し、エタノール(62.21 g)で2回洗浄し、次いで乾燥させて化合物(VI)を塩酸塩として得た(29.84 g, 77%の収率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.84 (m, 2 H) 2.09 (m, 2 H) 3.02 (ddd, J=12.7, 8.9, 3.4 Hz, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.63 (tt, J=7.7, 3.6 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 9.16 (br. s, 2 H); 質量分析 m/z (M + H)⁺ 233.2。

30

【0124】

(工程3) 2-[4-(5-シアノ-2-メトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-N-メチルアセトアミド(化合物(V))の製造。

【0125】

化合物(VI)(28.36 g, 95.82 mmol)、2-クロロ-N-メチルアセトアミド(12.37 g, 114.98 mmol)および炭酸カリウム(33.11 g, 239.55 mmol)を、アセトニトリル(161.36 g)に懸濁した。反応混合物を3時間、加熱還流した。反応混合物を20℃に冷却し、水(386.26 g)を装入した。反応物を75℃に加熱し、蒸留により体積を減らした。冷却すると結晶化が起きた。生成した固体を濾過により単離し、水で2回洗浄し(77.25 gおよび128.75 g)、次いで乾燥させて化合物(V)を得た(27.95 g, 94%の収率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.68 (m, 2 H) 1.91 (m, 2 H) 2.29 (m, 2 H) 2.61 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.67 (m, 2 H) 2.88 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.41 (tt, J=8.3, 4.0 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 7.68 (q, J=4.7 Hz, 1 H); 質量分析 m/z (M + H)⁺ 304.2。

40

【0126】

(工程4) 2-[4-(5-シアノ-2-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-イル]-N-メチルアセトアミド(化合物(IV))の製造。

50

【0127】

化合物(V) (8.78 g, 26.11 mmol) を酢酸 (22.82 g, 364.87 mmol) に懸濁し、得られた反応混合物を5 に冷却した。これに、温度を30 より低く維持しながら硫酸 (23.64 g, 234.95 mmol) を添加した。得られた溶液に硝酸 (2.40 g, 26.63 mmol) を添加した。次いで反応混合物を35 に加熱し、3時間保持した。さらに硝酸 (117 mg, 1.31 mmol) および硫酸 (1.31 g, 13.1 mmol) を装入し、反応混合物を35 で30分間加熱した。この溶液を20 に冷却し、アンモニア水 (92.45 g, 1.36 mol) で停止させると、温度が50 に上昇した。得られたスラリーに、プロピオニトリル (61.58 g, 1.12 mol) および水 (19 g) を添加した。反応混合物を80 に加熱すると透明な溶液が得られ、これは沈降すると2層になった。下層を分離した。反応混合物を20 に冷却すると濃厚なスラリーが得られた。固体を濾過により単離し、プロピオニトリル (6.16 g, 112.0 mmol) で洗浄し、乾燥させて化合物(IV)を得た (7.44 g, 82%の収率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.72 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.35 (m, 2 H) 2.61 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.90 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.73 (tt, J=8.4, 4.0 Hz, 1 H) 7.71 (q, J=4.7 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H). 質量分析 m/z (M + H)⁺ 349.2.

10

【0128】

(工程5) 2 - [4 - (4 - アミノ - 5 - シアノ - 2 - メトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアセトアミド (化合物(III)) の製造。

20

【0129】

化合物(IV) (7.42 g, 19.38 mmol) を水 (44.52 g) およびメタノール (5.35 g) に懸濁した。これに亜ジオチン酸ナトリウム (11.91 g, 58.15 mmol) を添加し、得られた反応混合物を60 に加熱した。反応混合物に塩酸 (46.98 g, 463.89 mmol) を添加すると溶液が得られ、これを60 に3時間保持した。次いで反応混合物を20 にまで放冷した。水酸化ナトリウム水溶液 (15.51 g, 182.2 mmol) 、続いて2 - メチルテトラヒドロフラン (58.0 g) を装入した。反応混合物を60 に加熱し、これは沈降すると2層になり、下層を廃棄した。反応混合物の体積を真空蒸留により減らし、メチル tert - ブチルエーテル (18.54 g) を添加するとスラリーが得られ、これを10 に冷却し、次いで固体を濾過により採集した。固体を2 - メチルテトラヒドロフラン (5.8 g) で洗浄し、乾燥させて化合物(III)を得た (5.4 g, 78%の収率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.62 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.20 (m, 2 H) 2.60 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.65 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.00 (tt, J=8.3, 4.0 Hz, 1 H) 5.66 (br. s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.65 (q, J=4.7 Hz, 1 H). 質量分析 m/z (M + H)⁺ 319.2.

30

【0130】

(工程6) 2 - [4 - (5 - シアノ - 4 - { [(ジメチルアミノ)メチレン]アミノ} - 2 - メトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアセトアミド (化合物(II)) の製造。

40

【0131】

化合物(III) (18.21 g, 52.05 mmol) を2 - メチルテトラヒドロフラン (99.62 g) に懸濁した。これに酢酸 (162.79 mg) およびN, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (DMA) (8.63 g, 70.27 mmol) を添加し、得られた反応混合物を76 で16時間加熱した。さらにN, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (639.41 mg, 5.20 mmol) を反応混合物に添加して、反応を確実に完了させた。反応混合物を30 に冷却すると、その間に結晶化が起きた。生成した固体を濾過により単離し、2 - メチルテトラヒドロフラン (14.23 g) で洗浄して、化合物(II)を得た (19.53 g, 97%の収率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.65 (m, 2 H) 1.86 (m, 2 H) 2.24 (m, 2 H) 2.60

50

(d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.87 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.19 (tt, J=8.2, 3.8 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.67 (q, J=4.7 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H); 質量分析 m/z (M + H)⁺ 374.2。

【 0 1 3 2 】

(工程 7) 化合物 (I) の製造。

【 0 1 3 3 】

2 - [4 - (5 - シアノ - 4 - { [(ジメチルアミノ)メチレン]アミノ} - 2 - メトキシフェノキシ)ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアセトアミド (化合物 (II)), 7.00 g, 17.71 mmol) をメトキシベンゼン (35.8 g) に懸濁した。酢酸 (16.6 g) を装入し、得られた溶液に 3 - クロロ - 2 - フルオロアニリン (2.71 g, 18.07 mmol) を添加した。反応混合物を 90 で 20 時間加熱し、次いで 20 に冷却した。水 (37.04 g) を反応混合物に装入し、有機層を廃棄した。得られた水性混合物にイソプロパノール (39.00 g)、続いてアンモニア水 (20.79 g, 25%) を装入した。反応混合物を 30 に加熱し、化合物 (I) の種晶を添加すると、これにより結晶化が誘発された。次いで反応物を 0 に冷却し、生成物を濾過により単離した。フィルターケーキを水 (7.28 g) とイソプロパノール (4.68 g) の混合物で 2 回洗浄し、次いで乾燥させて化合物 (I) を得た (5.65 g, 55% の収率); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.79 (m, 2 H) 2.04 (m, 2 H) 2.38 (m, 2 H) 2.62 (d, J=4.5 Hz, 3 H) 2.74 (m, 2 H) 2.94 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.56 (tt, J=8.1, 3.8 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 7.73 (q, J=4.5 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.56 (br.s, 1 H); 質量分析 m/z (M + H)⁺ 474.2, 476.2。

10

20

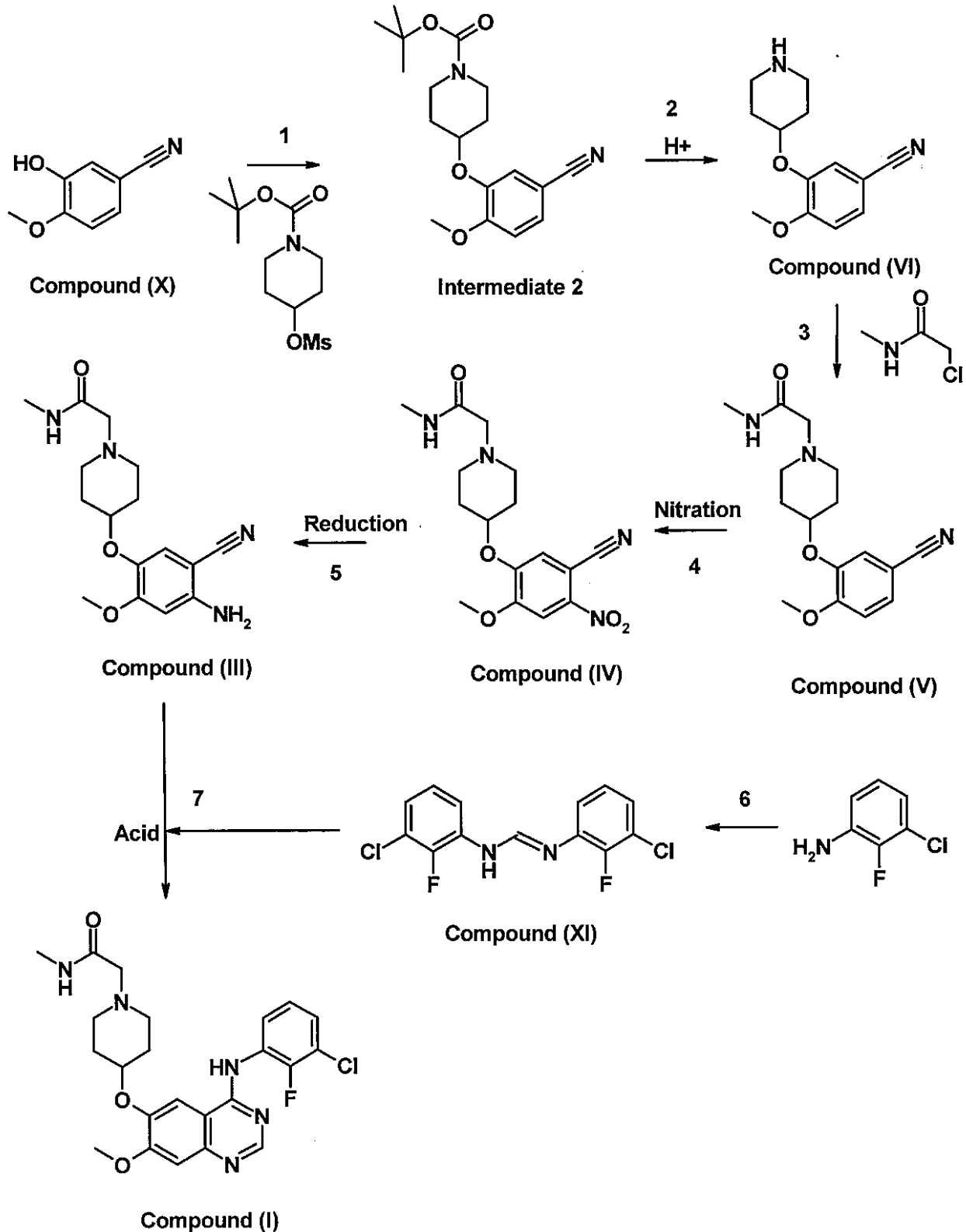
【 0 1 3 4 】

[実施例 2] 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバモイルメチル)ピペリジン - 4 - イル]オキシ}キナゾリン (化合物 (I)) の製造

化合物 (I) を以下に示すスキームに従って製造した。

【 0 1 3 5 】

【化 1 7】



Compound:化合物, Intermediate:中間体, Reduction:還元,
Nitration:ニトロ化, Acid:酸

【 0 1 3 6】

工程 1、2、3 および 4 は実施例 1 に示したとおりである。

【 0 1 3 7】

(工程 5, 別法 1) 化合物 (I I I) の製造。

【0138】

2 - [4 - (5 - シアノ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアセトアミド (化合物 (I V) , 15.00 g , 42.50 mmol) を水 (90.00 g) およびメタノール (59.38 g) に懸濁した。これに亜ジオチン酸ナトリウム (30.47 g , 148.75 mmol) および水 (90.00 g) を添加し、得られた反応混合物を 30 に加熱し、2 時間保持した。反応混合物に塩酸 (27.98 g , 276.25 mmol) を添加すると溶液が得られ、これを 60 に 2 時間保持した。水酸化ナトリウム水溶液 (30.60 g , 382.49 mmol) 、続いてライン洗浄 (line wash) 水 (30.00 g) を添加した。反応混合物を 25 に冷却するとスラリーが得られ、これを濾過により採集した。固体を水 (30.00 g) で洗浄し、乾燥させて化合物 (I I I) を得た (13.50 g , 82 % の収率) ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) ppm 1.62 (m , 2 H) 1.82 (m , 2 H) 2.20 (m , 2 H) 2.60 (d , J=4.7 Hz , 3 H) 2.65 (m , 2 H) 2.86 (s , 2 H) 3.72 (s , 3 H) 4.00 (tt , J=8.3 , 4.0 Hz , 1 H) 5.66 (br. s , 2 H) 6.39 (s , 1 H) 6.94 (s , 1 H) 7.65 (q , J=4.7 Hz , 1 H) . 質量分析 m/z (M+H) ⁺ 319.2.

10

【0139】

(工程 5 , 別法 2) 化合物 (I I I) の製造。

【0140】

化合物 (I V) (8.00 g , 22.67 mmol) およびカーボン上 1 % 白金 + 2 % パナジウム触媒 (1.23 g , 0.023 mmol) をアセトニトリル (94.00 g) に懸濁した。反応混合物を 3 Bar G の圧力で 35 の温度において 3 時間水素化した。完了した時点で反応混合物を濾過して触媒を分離し、アセトニトリル (31.33 g) で洗浄した。反応混合物の体積を真空蒸留により減らすとスラリーが得られ、これを 0 に冷却し、次いで固体を濾過により採集した。固体をアセトニトリル (12.53 g) で洗浄し、乾燥させて化合物 (I I I) を得た (5.88 g , 78 % の収率) ; ¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) ppm 1.62 (m , 2 H) 1.82 (m , 2 H) 2.20 (m , 2 H) 2.60 (d , J=4.7 Hz , 3 H) 2.65 (m , 2 H) 2.86 (s , 2 H) 3.72 (s , 3 H) 4.00 (tt , J=8.3 , 4.0 Hz , 1 H) 5.66 (br. s , 2 H) 6.39 (s , 1 H) 6.94 (s , 1 H) 7.65 (q , J=4.7 Hz , 1 H) . 質量分析 m/z (M+H) ⁺ 319.2.

20

【0141】

30

(工程 6) N , N ' - ビス (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) イミドホルムアミド (化合物 (X I)) の製造。

【0142】

3 - クロロ - 2 - フルオアニリン (51.21 g , 341.22 mmol) をシクロヘキサン (87.07 g) に懸濁した。これにオルトギ酸エチル (22.28 g , 150.32 mmol) および酢酸 (0.94 g , 15.03 mmol) を添加した。得られた反応混合物を撹拌しながら 48 に 12 時間加熱した。これに続いて反応混合物を 12 時間かけて 20 に冷却し、固体生成物を濾過により単離した。フィルターケーキをシクロヘキサン (26.12 g) で洗浄し、40 で真空乾燥して、化合物 (X I) を白色結晶質生成物として得た (33.95 g , 93 % の収率) ; ¹H NMR スペクトル (400 MHz , DMSO-d₆) ppm 7.14 (t , 2 H) 7.22 (m , 2 H) 8.14 (s , 1 H) , 9.98 (s , 1 H) ; 質量分析 (by GC-MS EI) : m/z (M⁺) 300.0.

40

【0143】

(工程 7 , 別法 1) 化合物 (I) の製造。

【0144】

2 - [4 - (4 - アミノ - 5 - シアノ - 2 - メトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアセトアミド (化合物 (I I I)) (10 g , 29.84 mmol) および N , N ' - ビス (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) イミドホルムアミド (化合物 (X I)) (11.46 g , 37.3 mmol) を 2 - メチルテトラヒドロフラン (30.4 ml) に懸濁し、80 に加熱した。この黄色懸濁液に酢酸 (7.6 ml , 127.

50

33 mmol) を添加し、得られた溶液を 92 に 6 時間加熱した。2 - メチルテトラヒドロフラン (66.5 ml) および水 (28.5 ml) を添加し、混合物を 55 に冷却した後、50% w/w 水酸化ナトリウム (7 ml, 131.29 mmol) を添加すると温度が 63 に上昇した。温度をさらに 69 に高め、沈降後に水層を廃棄した。有機層を水で洗浄し (3 × 20 ml)、それぞれ水層を沈降後に廃棄した。2 - メチルテトラヒドロフラン (100 ml, 997 mmol) を添加し、蒸留により体積を減らした。種晶を添加して結晶化を誘発し、得られた混合物を 15 に冷却した。上記実験から自然結晶化に伴って結晶質形態が最初に得られた。生成した固体を濾過により単離し、2 - メチルテトラヒドロフラン (19 ml) で 2 回洗浄し、40 で真空乾燥して、化合物 (I) を白色固体として得た (12.14 g, 95%) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.12 (d, J= 6Hz, 1.3H), 1.26 -1.36 (m, 0.4H), 1.75-1.97 (m, 3.3H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J= 4.7Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.52-3.59 (m, 0.4H), 3.72-3.87 (m, 0.86H), 3.95 (s, 3H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt J= 1Hz J= 8Hz, 1H), 7.51 (dt J= 7.4Hz, J= 18Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H). 質量分析 m/z (M+H)⁺ 474.0。上記の NMR データは 0.43 モル当量で存在する 2 - メチルテトラヒドロフラン溶媒に関する信号をも含む。溶媒に係する信号は ppm シフト 1.12, 1.26-1.36, 3.52-3.59 および 3.72-3.87 にあるものである。1.75-1.93 にあるクラスターは溶媒と親化合物に関する信号を含む。この化合物の XRPD を図 2 に示す。

10

【0145】

20

(工程 7, 別法 2) 化合物 (I) の製造。

【0146】

化合物 (III) (15 g, 44.76 mmol) および化合物 (XI) (17.19 g, 55.95 mmol) を 2 - メチルテトラヒドロフラン (45.6 ml) に懸濁し、83 に加熱した。この黄色懸濁液に酢酸 (11.4 ml, 190.99 mmol) を添加し、得られた溶液を 92 に 3.5 時間加熱した。2 - メチルテトラヒドロフラン (105 ml) および水 (50 ml) を添加し、混合物を 49 に冷却した後、50% w/w 水酸化ナトリウム (10.74 ml, 201.4 mmol) を添加すると温度が 62 に上昇した。温度を 62 に保持し、沈降後に水層を廃棄した。有機層を水で洗浄し (3 × 30 ml)、沈降後にそれぞれ水層を廃棄した。混合物を 15 に冷却し、種晶を添加して結晶化を誘発した。上記実験から自然結晶化に伴って結晶質形態が最初に得られた。生成した固体を濾過により単離し、2 - メチルテトラヒドロフラン (21 ml) で 2 回洗浄し、40 で真空乾燥して、化合物 (I) を白色固体として得た (20.12 g, 95%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.75-1.86 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J= 4.7Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt J= 1Hz J= 8Hz, 1H), 7.51 (dt J= 7.4Hz, J= 18Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H). 質量分析 m/z (M+H)⁺ 474.0。この化合物の XRPD を図 3 に示す。

30

【0147】

(工程 7, 別法 3) 化合物 (I) の製造。

40

【0148】

化合物 (III) (15.1 g, 45.06 mmol) および化合物 (XI) (17.31 g, 56.32 mmol) を 2 - メチルテトラヒドロフラン (46 ml) に懸濁し、80 に加熱した。この黄色懸濁液に酢酸 (12 ml, 458 mmol) を添加し、得られた溶液を 92 に 7 時間加熱した。2 - メチルテトラヒドロフラン (100 ml) および水 (43 ml) を添加し、混合物を 59 に冷却した後、50% w/w 水酸化ナトリウム (11 ml, 207 mmol) を添加すると温度が 71.5 に上昇した。温度を 69 に調整し、沈降後に水層を廃棄した。有機層を水で洗浄し (2 × 43 ml)、沈降後にそれぞれ水層を廃棄した。2 - メチルテトラヒドロフラン (72 ml) を大気圧蒸留により除去し、イソプロピルアルコール (72 ml) の添加により交換した。さらに 72 m

50

1 の溶媒を大気圧蒸留により除去し、イソプロピルアルコール (7 2 m l) により交換した。種晶を添加して結晶化を誘発し、得られた混合物を 1 5 に冷却した。固体を濾過により単離し、イソプロピルアルコール (3 2 m l) で 2 回洗浄し、4 0 で真空乾燥して、化合物 (I) を白色固体として得た (2 0 . 8 6 g , 8 7 %) . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.04 (d, J= 6Hz, 6H), 1.75-1.88 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J= 4.7Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d, J = 4.2Hz, 1H), 4.53-4.63 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (dt J= 1Hz J= 8Hz, 1H), 7.51 (dt J= 7Hz, J= 18Hz, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H). 質量分析 m/z (M+H)⁺ 474.0. NMR データは存在する 1 モル当量のイソプロパノールに関する信号を含む。この化合物の X R P D を図 4 に示す。

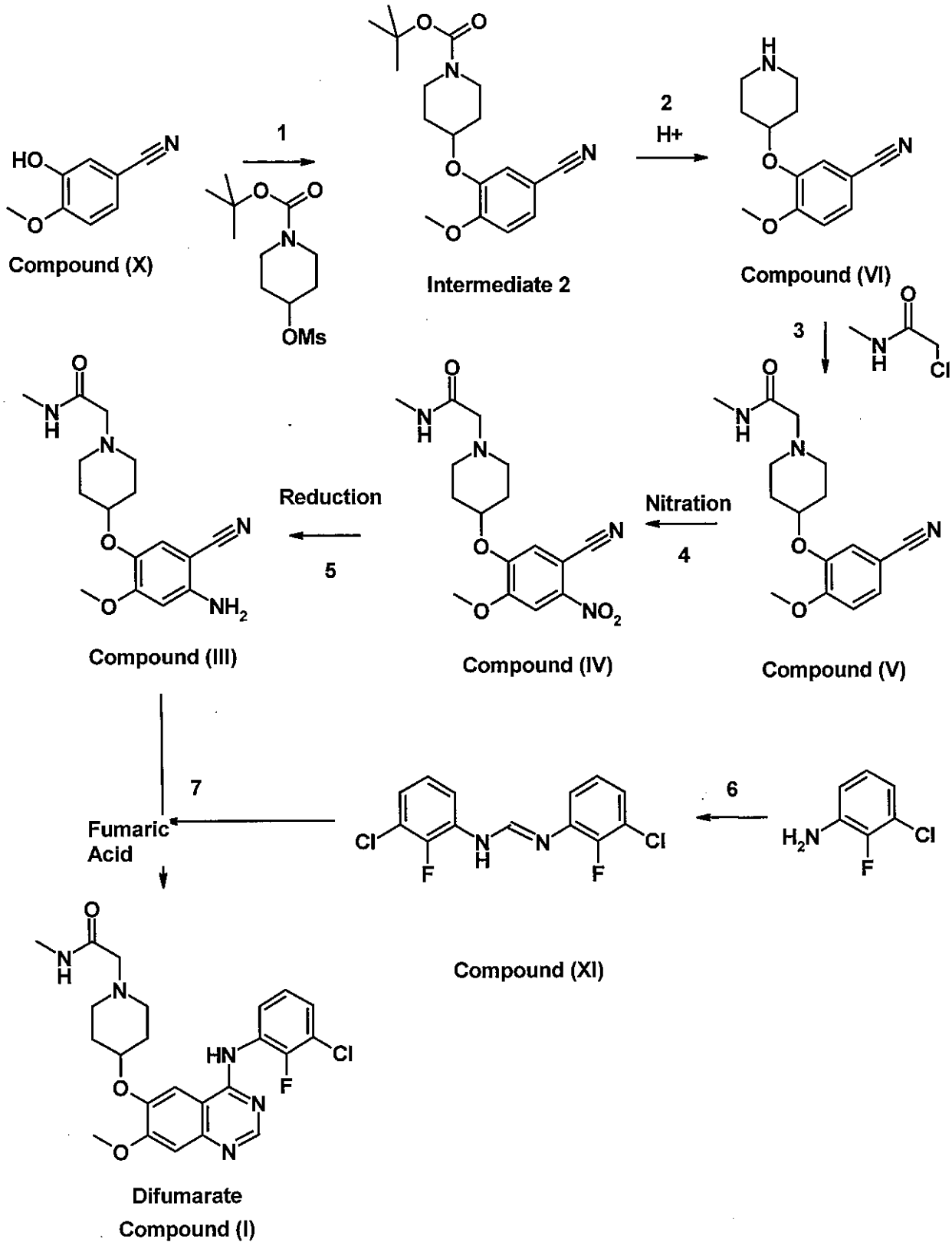
10

【 0 1 4 9 】

[実施例 3] 4 - (3 - クロロ - 2 - フルオロアニリノ) - 7 - メトキシ - 6 - { [1 - (N - メチルカルバモイルメチル) ピペリジン - 4 - イル] オキシ } キナゾリン ジ - [(2 E) - ブタ - 2 - エンジオエート] (化合物 (I) ジフマレート塩) の製造
化合物 (I) ジフマレート塩を以下に示すスキームに従って製造した。

【 0 1 5 0 】

【化 1 8】



Compound:化合物, Intermediate:中間体, Reduction:還元,
 Nitration:ニトロ化, Fumaric Acid:フマル酸, Difumarate:ジフマレート

【0151】

工程 1、2、3、4、5 および 6 は実施例 2 に示したとおり実施した。

【0152】

10

20

30

40

50

(工程7) 化合物(I)ジフマレート塩の製造。

【0153】

化合物(III)(17.90 mmol)およびN,N'-ビス(3-クロロ-2-フルオロフェニル)イミドホルムアミド(化合物(XI))(7.04 g, 23.27 mmol)をtert-ブチルアルコール(88.95 g)に懸濁した。この懸濁液にフマル酸(10.39 g, 89.52 mmol)を添加し、混合物を攪拌しながら80℃に2.5時間加熱した。水(11.40 g, 632.80 mmol)を装入し、反応をさらに21.5時間続けた。反応物を12時間かけて20℃にまで冷却すると、その間に結晶化が起きた。生成した固体を濾過により単離し、水(1.00 g)とtert-ブチルアルコール(7.80 g)の混合物で洗浄し、続いて水(0.50 g)とtert-ブチルアルコール(7.30 g)の混合物で洗浄した。固体を40℃で真空乾燥して、化合物(I)ジフマレート塩(8.17 g, 61.40%)をマスタード黄色粉末として得た; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.83 (m, 2 H, broad) 2.07 (m, 2 H, broad) 2.64 (d, J=5.0 Hz, 3 H) 2.80 (m, 2 H, broad) 3.03 (s, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.58 (m, 1 H) 6.63 (s, 4 H) 7.22 (s, 1 H) 7.29 (td, J=8.5, 1.0 Hz, 1 H) 7.51 (m, 2 H) 7.82 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H); 質量分析 m/z (M+H) $^+$ 474.0。

10

【0154】

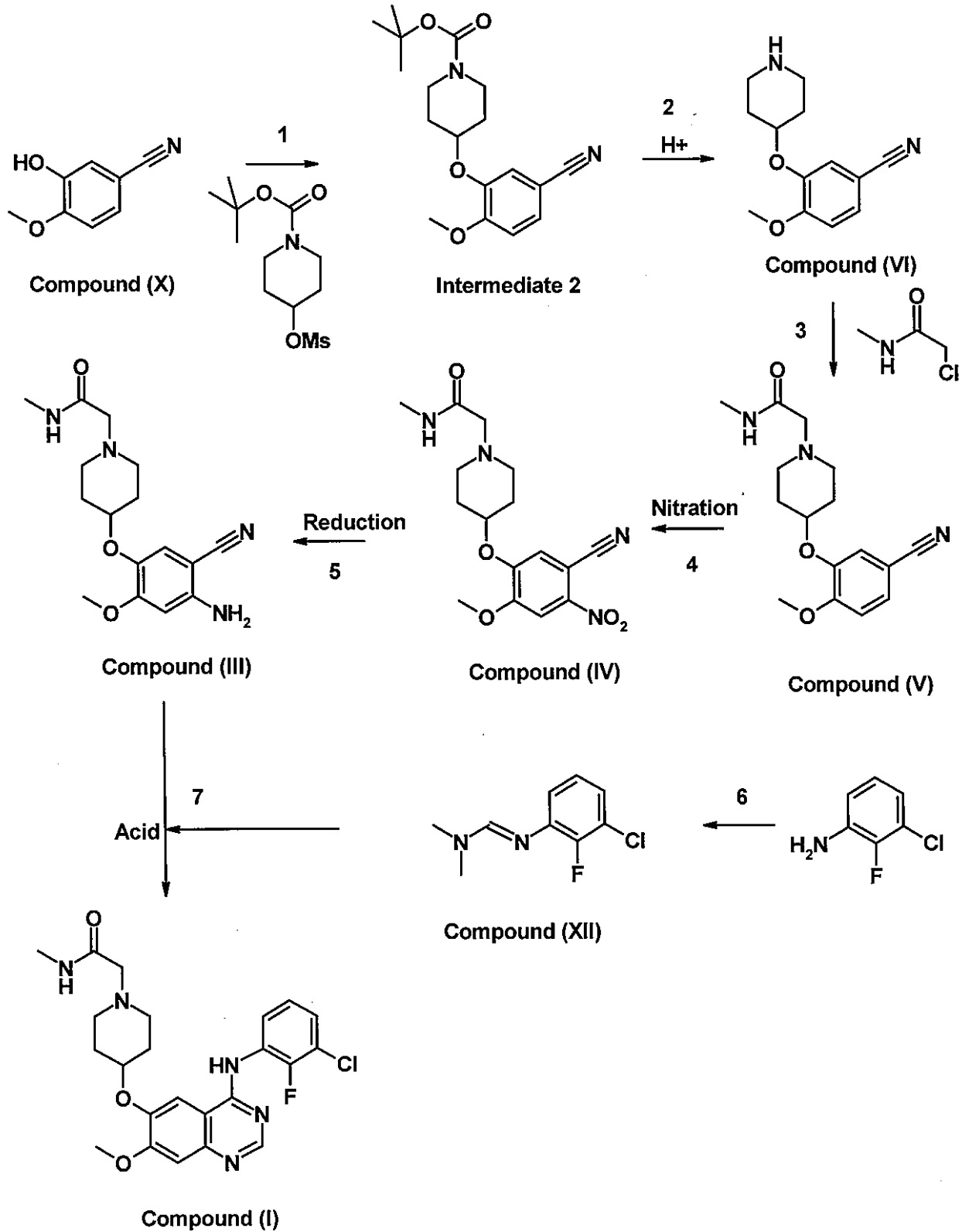
[実施例4] 4-(3-クロロ-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-{[1-(N-メチルカルバモイルメチル)ピペリジン-4-イル]オキシ}キナゾリン(化合物(I))の製造

20

化合物(I)を以下に示すスキームに従って製造した。

【0155】

【化 19】



Compound:化合物, Intermediate:中間体,
 Reduction:還元, Nitration:ニトロ化, Acid:酸

【0156】

工程 1、2、3、4 および 5 は実施例 2 に示したとおり実施した。

【0157】

(工程 6) N' - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - N, N - ジメチル - ホ

10

20

30

40

50

ルムアミジン（化合物（X I I））の製造。

【0158】

3 - クロロ - 2 - フルオアニリン（5.30 g, 35.29 mmol）を2 - メチルテトラヒドロフラン（52.94 g）に溶解した。これにN, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（6.07 g, 49.41 mmol）および酢酸（0.11 g, 1.76 mmol）を添加した。得られた反応混合物を攪拌しながら76 に3時間加熱した。これに続いて溶液を40 で真空下に除去して、化合物（X I I）を黄色の油として得た（6.60 g, 93%の収率）；¹H NMRスペクトル（400 MHz, DMSO-d₆）

ppm 2.74 (s, 0.29H), 2.89 (s, 0.31H), 2.94 (s, 2.75H), 3.03 (s, 2.66H), 3.34 (br s, 0.70H), 5.48 (s, 0.06H) 6.91-7.10 (m, 3H), 7.79 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H)。上記のNMRデータは0.06モル当量で存在するN, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールに関する信号を含む。N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールに係る信号は ppmシフト3.75、および6.90-6.95にあるものである。ppm 3.35にある信号は残留水によるものである。質量分析（LCMS EIによる）：m/z (M+H)⁺ 201.2

【0159】

（工程7） 化合物（I）の製造。

【0160】

2 - [4 - (4 - アミノ - 5 - シアノ - 2 - メトキシフェノキシ) ピペリジン - 1 - イル] - N - メチルアセトアミド（化合物（I I I））（0.50 g, 1.45 mmol）およびN' - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - N, N - ジメチル - ホルムアミジン（化合物（X I I））（0.32 g, 1.52 mmol）を、メトキシベンゼン（3.1 ml）に懸濁した。この黄色懸濁液に酢酸（1.52 ml, 25.51 mmol）を添加し、得られた溶液を90 に14時間加熱した。反応混合物を20 に冷却し、水（2.58 mL）を添加した。有機層を除去し、水層をメトキシベンゼン（1.4 mL）で洗浄した。エタノール（2.45 mL）およびアンモニア（1.94 mL, 25.55 mmol）を水層に添加した。この溶液を90 に加熱すると、若干のエタノールが蒸発により失われた。この溶液を40 に冷却した。種晶を添加して結晶化を誘発し、得られた混合物を20 に冷却した。固体を濾過により単離して、化合物（I）を白色固体として得た（0.61 g, 73%の収率）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） ppm 1.75-1.87 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.64 (d, J= 4.8Hz, 3H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 3.35 (s, 5.4H), 3.75 (s, 1.3H), 3.95 (s, 3H), 4.58 (hept., J=4.0Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 1.3H), 7.23 (s, 1.8H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.45-7.58 (m 2H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。上記のNMRデータは0.40モル当量で存在するメトキシベンゼン溶媒に関する信号を含む。この溶媒に係る信号は ppmシフト3.75、および6.90-6.95にあるものである。7.26-7.34にあるクラスターは溶媒と親化合物に関する信号を含む。ppm 3.35にある信号は残留水によるものである。質量分析 m/z (M + H)⁺ 474.0, 476.0。

【0161】

【実施例5】 化合物（I）ジフマレート形態A：2 - [4 - ({ 4 - [(3 - 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] - N - メチルアセトアミド ジ - [(2 E) - ブタ - 2 - エンジオエート] 形態Aの製造

フマル酸（2.7 g, 23.22 mmol）のメタノール（95 mL）中における溶液を、2 - [4 - ({ 4 - [(3 - 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] - N - メチルアセトアミド（化合物（I））（5.62 g, 89% w/wのもの, 10.55 mmol）のイソプロパノール（100 mL）中における混合物に、温度を> 65 に維持しながら添加した。混合物を澄清になるまで1時間、加熱還流した。反応混合物を90分間かけて30 にまで冷却し、30分間保持して結晶化を確立した。反応物を2時間かけて0 にまで冷却し

、1時間保持した後、濾過により単離した。フィルターケーキを冷イソプロパノールで2回洗浄し(2×10ml)、50℃で真空乾燥して、表題化合物を白色固体として得た(5.84g, 78%) ; ¹H NMRスペクトル: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (broad q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

【0162】

〔実施例6〕 化合物(I)ジフマレート形態A: 2-[4-({ 4-[(3-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]-N-メチルアセトアミド ジ-[(2E)-ブタ-2-エンジオエート]形態Aの製造

フマル酸(1.4kg, 12.1mol)のメタノール(26.6kg)中における溶液を、2-[4-({ 4-[(3-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]-N-メチルアセトアミド(2.93kg, 84.8% w/w, 5.24mol)のイソプロパノール(39kg)中における混合物に、温度を>65℃に維持しながら添加した。ライン洗浄メタノール(3.6kg)を装入した。混合物を澄清になるまで1時間、加熱還流し、続いてライン洗浄メタノール(7kg)を添加した。反応混合物を大気圧蒸留して47kgの留出物を除去した。イソプロパノール(15.8kg)を添加し、反応混合物を蒸留して15.6kgの留出物を除去した。蒸留中に結晶化が起きた。イソプロパノール(21kg)を添加し、反応物を8時間かけて0℃に冷却し、1時間保持した後、濾過により単離した。フィルターケーキを、冷却した50:50イソプロパノール:MeOH(4kg)、続いて冷イソプロパノール(4kg)で洗浄し、50℃で真空乾燥して、表題化合物を白色固体として得た(3.64kg, 98%) ; ¹H NMRスペクトル: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (broad q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

【0163】

〔実施例7〕 化合物(I)ジフマレート形態A: 2-[4-({ 4-[(3-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]-N-メチルアセトアミド ジ-[(2E)-ブタ-2-エンジオエート]形態Aの製造

2-[4-({ 4-[(3-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]-N-メチルアセトアミド(化合物(I))(60.19g, 88% w/wのもの, 111.8mmol)を酢酸エチル(1550ml)に溶解した。この溶液を濾過により澄清化し、フィルターを酢酸エチル(53ml)で洗浄した。この溶液を40℃に冷却した。次いで、フマル酸(26.60g, 257.0mmol)のイソプロパノール(408ml)中における澄清化した溶液を1時間かけて添加した。フマル酸溶液を澄清化するために用いたフィルターを、次いでイソプロパノール(37ml)で洗浄した。40℃に1時間保持した後、反応物を1時間かけて20℃にまで冷却した。反応混合物を13.5時間保持した後、生成物を濾過により単離した。フィルターケーキを酢酸エチル(82ml):イソプロパノール(24ml)で2回洗浄し、次いで40℃で真空乾燥して、表題化合物を白色固体として得た(72.32g, 90%) ; ¹H NMRスペクトル: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (broad q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

【0164】

〔実施例8〕 化合物(I)ジフマレート形態A: 2-[4-({ 4-[(3-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] - N - メチルアセトアミド ジ - [(2E) - ブタ - 2 - エンジオエート] 形態 A の製造

2 - [4 - ({4 - [(3 - 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] - N - メチルアセトアミド (化合物 (I)) (2.75 g, 推定 100% w/w のもの, 5.80 mmol) を、酢酸エチル (94 ml) およびイソプロパノール (14 ml) に溶解した。溶液を蒸留し、これにより 25.2 ml の留出物を採集した。溶液を 40 に冷却した。フマル酸 (1.38 g, 11.90 mmol) のイソプロパノール (21 ml) 中における澄明化した溶液を、次いで 1 時間かけて添加した。化合物 (I) ジフマレート形態 A の種晶 (3.7 mg, 5.3 μmol) を添加した。フマル酸溶液を澄明化するために用いたフィルターを、次いでイソプロパノール (2 ml) で洗浄した。40 に 1 時間保持した後、反応物を 2 時間かけて 20 にまで冷却した。反応混合物を 15 時間保持した後、生成物を濾過により単離した。フィルターケーキを酢酸エチル (4.3 ml) : イソプロパノール (1.2 ml) で 2 回洗浄し、次いで 40 で真空乾燥して、表題化合物を白色固体として得た (72.32 g, 90%) ; ¹H NMR スペクトル: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (broad q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

10

【0165】

[実施例 9] 化合物 (I) ジフマレート形態 A : 2 - [4 - ({4 - [(3 - 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] - N - メチルアセトアミド ジ - [(2E) - ブタ - 2 - エンジオエート] 形態 A の製造

20

2 - [4 - ({4 - [(3 - 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] - N - メチルアセトアミド (化合物 (I)) (1 g, 1.86 mmol) およびフマル酸 (0.44 g, 3.81 mmol) を水 (4.4 g) に懸濁し、85 に加熱した。反応混合物を 1 / 分で 60 にまで冷却し、温度が 77 になった時点で化合物 (I) 形態 A の種晶を添加した。生成した固体を濾過により単離し、アセトンで 2 回洗浄し (1 回の洗浄当たり 0.70 g)、40 で真空乾燥して、表題化合物を得た (0.89 g, 68% の収率) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84 (m, 2 H) 2.08 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.63 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.86 (m, 2 H) 3.12 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.59 (tt, J=7.8, 3.7 Hz, 1 H) 6.62 (s, 4 H) 7.21 (s, 1 H) 7.27 (td, J=8.1, 1.3 Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.86 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.63 (br. s., 1 H)。

30

【0166】

化合物 (I) ジフマレート形態 A はさらさらした粉末である。化合物 (I) ジフマレートの X 線粉末回折 (図 1) は、この物質が結晶質であることを示す。X 線粉末回折分析は、シンチレーション検出器を備えた Siemens D5000 粉末 X 線回折計を用いて実施した ; X 線源は、波長 1.54 を生じる Cu K であつた ; データを 2 - 範囲 2 ~ 40 ° にわたって 2 - 0.02 ° の増分で、増分当たり 1 秒を用いて収集し、次表に同定する

40

【0167】

【表 1】

相対強度 % *	定義
25 - 100	vs (きわめて強い)
10 - 25	s (強い)
3 - 10	m (中等度)
1 - 3	w (弱い)

10

* 相対強度はスリットを固定して測定した回折図から得られる

【0168】

X線粉末回折の技術分野の専門家には、ピークの相対強度が、たとえば試料の分析に影響を及ぼす30ミクロンを超えるサイズの結晶粒および不均一なアスペクト比により影響される可能性があることが分かるであろう。反射の位置は試料が回折計内で置かれた厳密な高さおよび回折計のゼロ目盛定めにより影響される可能性があることも当業者には分かるであろう。試料の表面平面性もわずかな影響をもつ可能性がある。したがって、提示した回折パターンデータは絶対値と解釈すべきではない(詳細な情報については、Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996を参照)。

20

【0169】

[実施例10] 化合物(I)ジフマレートの錠剤配合物

粉末成分をミキサーに装入し、混合して薬物の均一な分散物を得る。結合剤溶液を調製し、粉末に添加し、適切な湿潤素材が形成されるまでさらに混合する。湿潤素材をスクリーンに通し、得られた顆粒を乾燥させて適宜な含水率にする。乾燥顆粒を適宜なサイズのスクリーンに通し、そしてステアリン酸マグネシウムとブレンドした後、一般的な錠剤製造装置により圧縮して錠剤コアにする。圧縮したコアを、一般的な有孔ドラムコーターによりフィルムコーティング成分の水性懸濁液でコートする。

【0170】

30

上記に従って製造した、2.5、10、40および100mgの化合物(I)に相当する化合物(I)ジフマレート形態Aを含有するフィルムコートした錠剤を、下記の表1に示す。

【0171】

【表 2】

表 1

錠剤濃度 ¹	2.5 mg	10 mg	40 mg	100 mg
成分	g/バッチ	g/バッチ	g/バッチ	g/バッチ
錠剤コア				
化合物(I)ジフマレート形態 A ²	37.25	149.0	448.1	448.1
乳糖(450 メッシュ)	782.75	671.0	371.9	371.9
微結晶性セルロース(PH101)	100.0	100.0	100.0	100.0
クロスポビドン	50.0	50.0	50.0	50.0
ポリビドン	20.0	20.0	20.0	20.0
ステアリン酸マグネシウム	10.0	10.0	10.0	10.0
コア錠剤重量	100 mg	100 mg	133 mg	333 mg
錠剤コーティング				
Opadry White (03B28460)	23.0	23.0	23.3	23.0
ヒプロメロース ³	15.0	15.0	15.0	15.0
二酸化チタン ³	5.0	5.0	5.3	5.0
Macrogol 300 ³	3.0	3.0	3.0	3.0
精製水 ⁴	177.0	177.0	176.7	177.0
コーティング錠の公称重量	102.1 mg	102.1 mg	136.1 mg	140.6 mg

¹. 錠剤濃度は、錠剤中に存在する化合物（I）遊離塩基に相当する量を表わす

². 化合物（I）ジフマレートを配合前に微細化して、約 5 μ m 未満の平均粒度にした

³. ヒプロメロース、macrogol 300および二酸化チタンは、Opadry White (03B28460、Colorconにより供給)として含有される

⁴. 精製水はフィルムコーティングに際して溶剤/キャリアー液として用いられ、コーティング過程で除去される。

【0172】

錠剤を製造するのに適した製造方法を下記に概説する。

【0173】

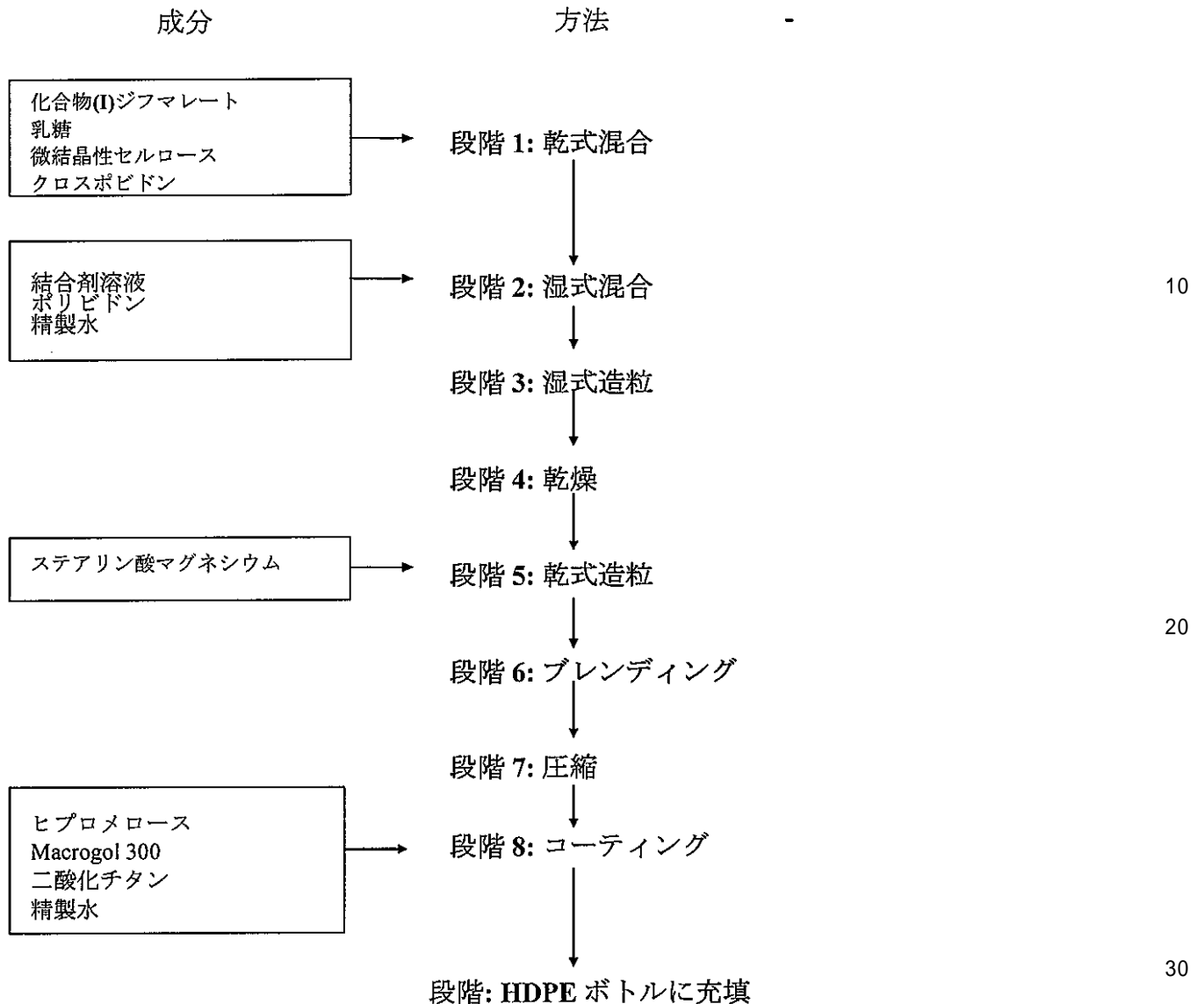
10

20

30

40

【表 3】



【0174】

本明細書に記載する化合物は遊離の非塩形で生じる可能性があり、あるいは塩類として生じる可能性があり、用語「化合物」の使用が遊離形の化合物および化合物の塩類を包含することは当業者には認識されるであろう。

【0175】

当業者に理解されるように、いずれかまたはすべての目的について、特に記述提示に関して、本明細書に開示するすべての範囲は、そのすべての可能な下位範囲および下位範囲の組合わせ、ならびにその範囲を構成する個々の数値、特に整数値をも包含する。列記した範囲はいずれも、その範囲が少なくとも2、3、4、5、6等分などされることを十分に記述および可能にすることは、容易に認識できる。限定ではない例として、本明細書中に述べる各範囲は、下1/3、中1/3、上1/3などに容易に分割できる。同様に当業者に理解されるように、「最高で(up to)」、「少なくとも(at least)」、「より大きい(greater than)」、「より少ない(less than)」、「より多い(more than)」、「またはそれより多い(or more)」などの語はすべて、引用した数値を含み、さらに前記に述べたように下位範囲に分割できる範囲を表わす。同様に、本明細書に開示するすべての比率は、その広い比率内に含まれるすべての下位比率をも含む。

【0176】

たとえばMarkushグループのようにメンバーを一般的な方法でグループにまとめた場合、本発明はまとめて挙げたグループ全体だけでなくそのグループの各メンバー個々および

その主グループの可能なすべての下位グループをも包含することも、当業者には容易に認識されるであろう。さらに、すべての目的に関して、本発明は主グループだけでなく1以上のグループメンバーが存在しない主グループをも包含する。本発明は本発明内のいずれか1以上のグループメンバーの明らかな除外をも考慮する。

【0177】

当業者に理解されるように、成分量、特性、たとえば分子量、反応条件などを表わすものを含めたすべての数値は概数であり、すべての例において用語「約」で修飾されていると理解される。これらの数値は、本発明の教示を利用して当業者が求める目的特性に応じて変動する可能性がある。そのような数値は本来、それらのそれぞれの試験測定値にみられる標準偏差から必然的に生じる変動性を含むことも理解される。

【0178】

本明細書に開示するすべての参考文献を、本明細書に具体的に援用する。

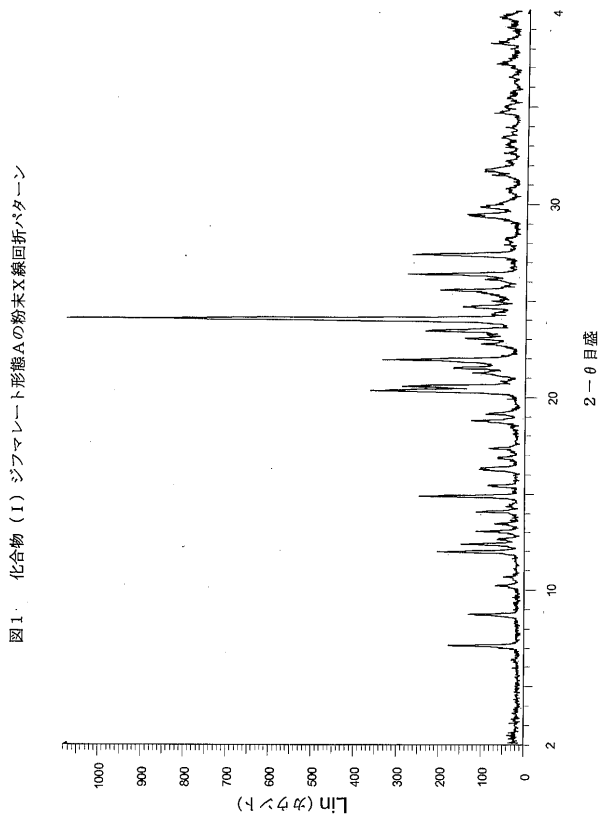
【0179】

本明細書中の「工程」という表記、または「工程」に付けた番号は便宜的に用いたものにすぎず、本明細書中に述べる本発明を分類、規定または限定しない。

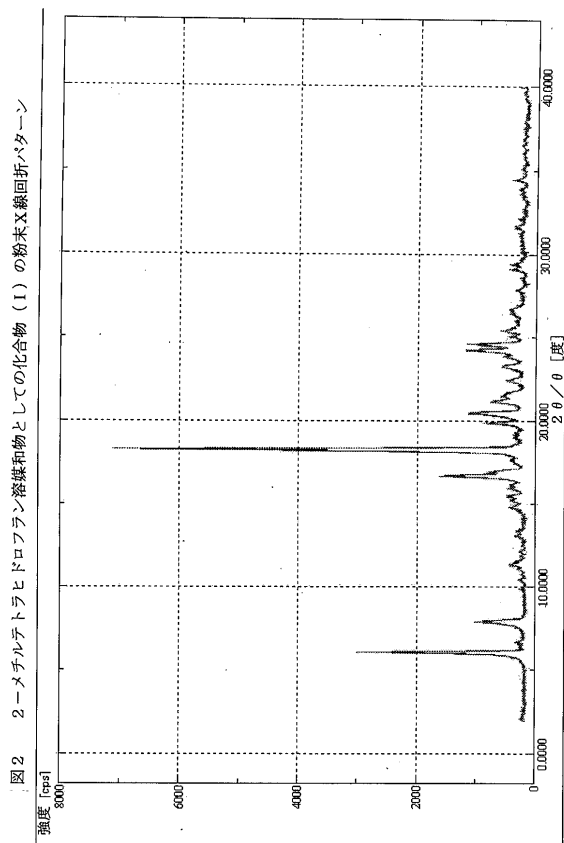
【0180】

特定の態様を説明および記載したが、これらの態様は本発明の範囲を限定しないこと、ならびに特許請求の範囲に定めた本発明の広い観点から逸脱することなく当業者が変更および改変しうることを理解すべきである。

【図1】

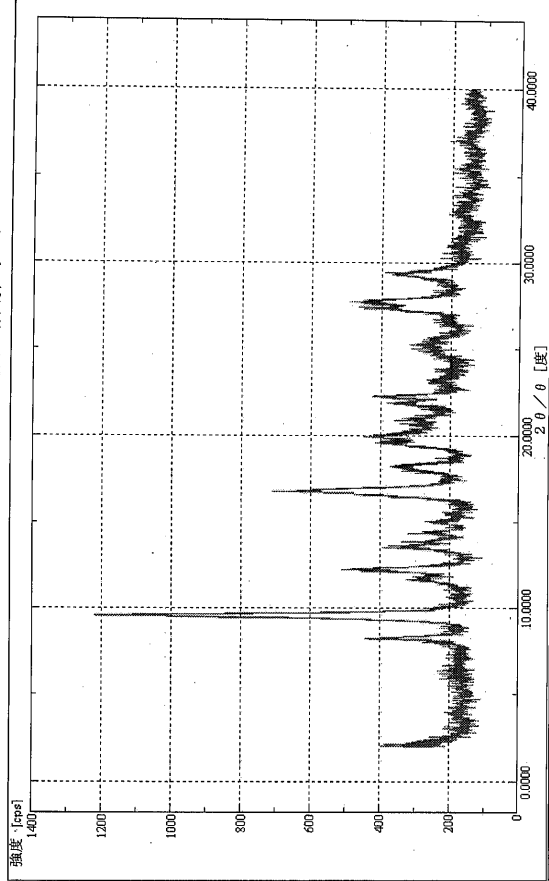


【図2】



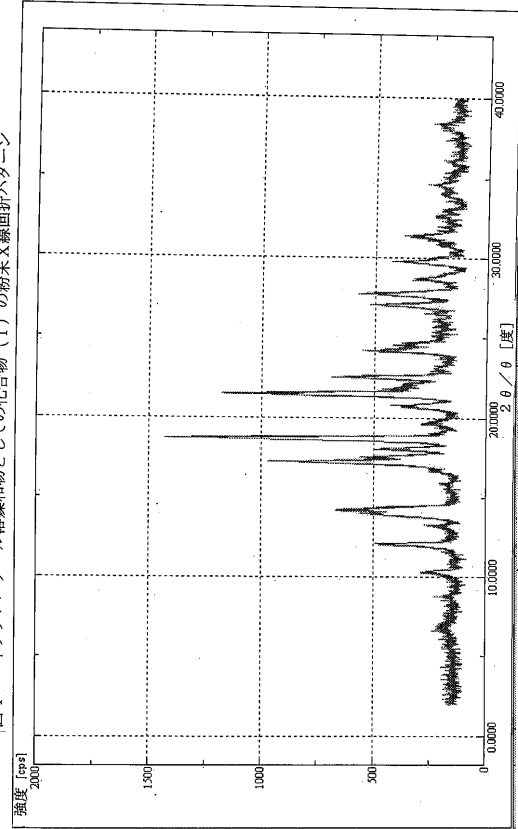
【 図 3 】

図 3 水和物としての化合物 (I) の粉末 X 線回折パターン



【 図 4 】

図 4 イソプロパノール溶液和物としての化合物 (I) の粉末 X 線回折パターン



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2010/050653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/46 C07D401/12 C07C257/12 ADD.		
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 C07C		
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) EP0-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/028469 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application page 28, line 9 - page 43, line 2; example 1	1-12
Y	WO 2005/115145 A2 (WYETH CORP) 8 December 2005 (2005-12-08) page 24, flowsheet 2; page 26, flowsheet 3; examples 1, 3, 10-14, 16, 21, 57-60, 230, 343, 353	1-5,8
Y	DATABASE CASREACT [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, XP002603411, Database accession no. 148:331709 abstract; pages 4-8, RX(3)-(6)	1,2,4-7, 9-12
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* 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 document 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		
"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 "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 "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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 July 2011		Date of mailing of the international search report 20/07/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van Amsterdam, Leen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2010/050653

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& IN 2006 CH00 903 A1 (VITTAL MALLYA SCIENTIFIC RESEARCH FOUNDATION) 30 June 2006 (2006-06-30) -----	
Y	WO 2005/023783 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL) 17 March 2005 (2005-03-17) the whole document -----	1,2,4-7, 9,10,12
X,P	WO 2009/138781 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL) 19 November 2009 (2009-11-19) page 38, line 8 - page 42, line 14 -----	1-10
X,P	WO 2009/138779 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL) 19 November 2009 (2009-11-19) page 41, line 1 - page 45, line 3 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2010/050653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005028469 A1	31-03-2005	AR 045762 A1 AT 352550 T AU 2004274227 A1 BR PI0414532 A CA 2538752 A1 CO 5680435 A2 DE 602004004553 T2 DK 1667992 T3 ES 2279441 T3 HK 1091489 A1 HR 20070113 T3 IS 8412 A JP 4036885 B2 JP 2007505875 A JP 2008037874 A KR 20060089742 A MX PA06003113 A NZ 545913 A RU 2370494 C2 US 2008096881 A1 UY 28522 A1	09-11-2005 15-02-2007 31-03-2005 07-11-2006 31-03-2005 29-09-2006 25-10-2007 30-04-2007 16-08-2007 01-06-2007 30-04-2007 12-04-2006 23-01-2008 15-03-2007 21-02-2008 09-08-2006 20-06-2006 31-01-2009 20-10-2009 24-04-2008 29-04-2005
WO 2005115145 A2	08-12-2005	US 2007299092 A1	27-12-2007
WO 2005023783 A1	17-03-2005	NONE	
WO 2009138781 A1	19-11-2009	AR 071714 A1 AU 2009247782 A1 CA 2723989 A1 CN 102088979 A EC SP100610 A EP 2303276 A1 KR 20110014192 A PE 19702009 A1 US 2009286982 A1 UY 31820 A	07-07-2010 19-11-2009 19-11-2009 08-06-2011 30-12-2010 06-04-2011 10-02-2011 05-02-2010 19-11-2009 05-01-2010
WO 2009138779 A1	19-11-2009	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ボードマン, ケイ・アリソン
イギリス国チェシャー エスケイ 10・2 エヌエイ, マックルズフィールド, チャーターウェイ,
アストラゼネカ

(72)発明者 カニンガム, オリバー・ロバート
イギリス国チェシャー エスケイ 10・2 エヌエイ, マックルズフィールド, チャーターウェイ,
アストラゼネカ

(72)発明者 ゴウンドリー, ウィリアム
イギリス国チェシャー エスケイ 10・2 エヌエイ, マックルズフィールド, チャーターウェイ,
アストラゼネカ

(72)発明者 ラファン, デヴィッド・ダーモット・パトリック
イギリス国チェシャー エスケイ 10・2 エヌエイ, マックルズフィールド, チャーターウェイ,
アストラゼネカ

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC01 CC09 CC10 DD01 EE01 FF25
4C063 AA01 BB08 CC29 DD10 EE01
4C086 AA04 BC42 GA01 GA07 NA20 ZC20
4H006 AA01 AB84