

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-7240

(P2020-7240A)

(43) 公開日 令和2年1月16日(2020.1.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C086
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2018-127418 (P2018-127418)	(71) 出願人	000002093 住友化学株式会社 東京都中央区新川二丁目27番1号
(22) 出願日	平成30年7月4日(2018.7.4)	(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
		(72) 発明者	熊澤 洋治 大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 住友化学株式会社内
		(72) 発明者	秋山 雅紀 大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 住友化学株式会社内
		Fターム(参考)	4C063 AA03 BB01 CC31 DD12 EE01 4C086 AA04 BC42 GA07 GA08 MA01 MA04 NA20 ZB27 ZC20

(54) 【発明の名称】 ベンズアミド化合物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】本発明は、4-メチル-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル}アミノ}-安息香酸からその酸クロリドを経てニロチニブを製造する反応において、核塩素化物を抑制して高純度のニロチニブを製造する方法を提供する。

【解決手段】4-メチル-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル}アミノ}ベンザミドの製造方法であって、(1)オレフィン化合物の存在下で、4-メチル-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル}アミノ}-安息香酸に塩化チオニルを反応させて、4-メチル-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル}アミノ}-安息香酸クロリドを得る工程、及び(2)工程(1)で得られた4-メチル-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル}アミノ}-安息香酸クロリドに、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させる工程、を包含する、製造方法に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4-メチル-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンズアミド}の製造方法であって、

(1) オレフィン化合物の存在下で、4-メチル-3-{{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-安息香酸に塩化チオニルを反応させて、4-メチル-3-{{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-安息香酸クロリドを得る工程、及び

(2) 工程(1)で得られた4-メチル-3-{{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-安息香酸クロリドに、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させる工程、

を包含する、製造方法。

【請求項 2】

オレフィン化合物が、シクロヘキセン又はスチレンである、請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

4-メチル-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンズアミド}中の核塩素化物の含有量が 0.06% 未満である、請求項 1 又は 2 に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

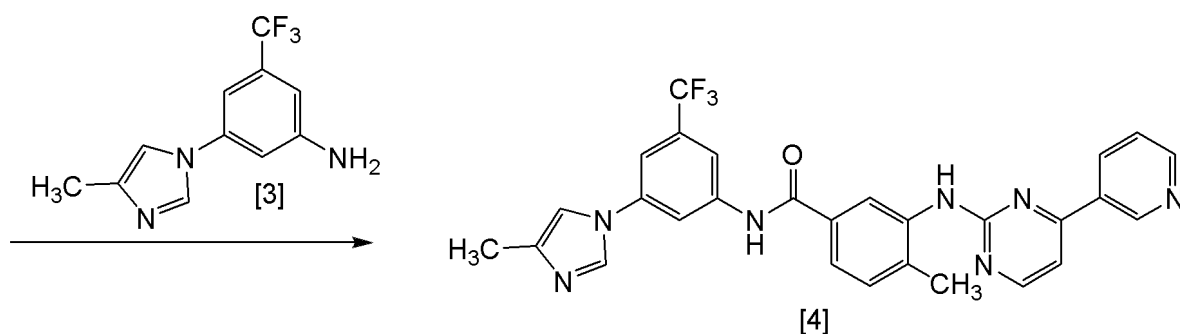
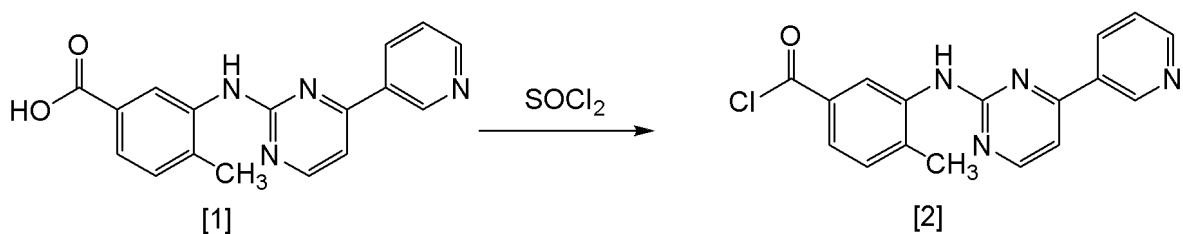
【0001】

本発明は、ベンズアミド化合物の製造方法に関する。さらに詳しくは、4-メチル-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンズアミド(以下、化合物[4]と表記する)の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

下記構造で示される化合物[4]は、蛋白質チロシンキナーゼを阻害することによって慢性骨髄性白血病治療薬として有用であるニロチニブとして有用であることが知られている(特許文献 1 参照)。



【0003】

特許文献 2 には、4-メチル-3-{{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-安息香酸(以下、化合物[1]と表記する)と塩化チオニルとを反応させて、4-メチル-3-{{[4-(

ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-安息香酸クロリド(以下、化合物[2]と表記する)を得、次いで化合物[2]と3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(以下、化合物[3]と表記する)を反応させることにより、化合物[4]を得る製造方法が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特許第4110140号

【特許文献2】国際公開第2010/009402号

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかし、特許文献2に記載された方法では、目的の化合物[4]だけでなく、化合物[4]の芳香環が核塩素化された化合物(以下、核塩素化物と示す)が副生する。この核塩素化物は、目的の化合物[4]とごく一部の構造において異なるのみであるため、これらの混合物から核塩素化物のみを除去することは困難である。そのため、核塩素化物の副生自体を抑えることが望ましい。

【0006】

よって、本発明は、化合物[1]から化合物[2]を経て化合物[4]を製造する反応において、核塩素化物を抑制して高純度の化合物[4]を製造する方法を提供することを課題とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討した結果、化合物[1]から化合物[2]を経て化合物[4]を製造する反応において、オレフィン化合物を添加することにより核塩素化物の副生を抑制できることを見出した。かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0008】

即ち、本発明は以下の製造方法を提供する。

[1] 4-メチル-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンズアミド(ニロチニブ)の製造方法であって、

30

(1) オレフィン化合物の存在下で、4-メチル-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-安息香酸に塩化チオニルを反応させて、4-メチル-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-安息香酸クロリドを得る工程、及び

(2) 工程(1)で得られた4-メチル-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}-安息香酸クロリドに、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを反応させる工程、

を包含する、製造方法。

[2] オレフィン化合物が、シクロヘキセン又はスチレンである、[1]に記載の製造方法。

40

[3] 4-メチル-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{{4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンズアミド中の核塩素化物の含有量が0.06%未満である、[1]又は[2]に記載の製造方法。

【発明の効果】

【0009】

本発明の製造方法によれば、化合物[1]から化合物[2]を経て化合物[4]を製造する反応において、核塩素化物の生成を抑制して、高収率かつ高純度で化合物[4]を製造することができる。化合物[4]は慢性骨髄性白血病治療薬であるニロチニブであり、本発明の製造方法により、高品質の医薬品(ニロチニブ)を提供することができる。また、本発明の

50

製造方法を用いることにより、高品質のニロチニブの1塩酸塩を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

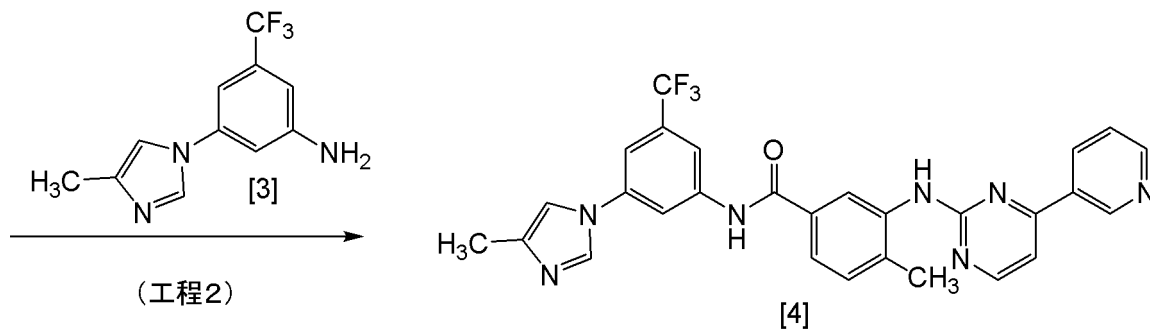
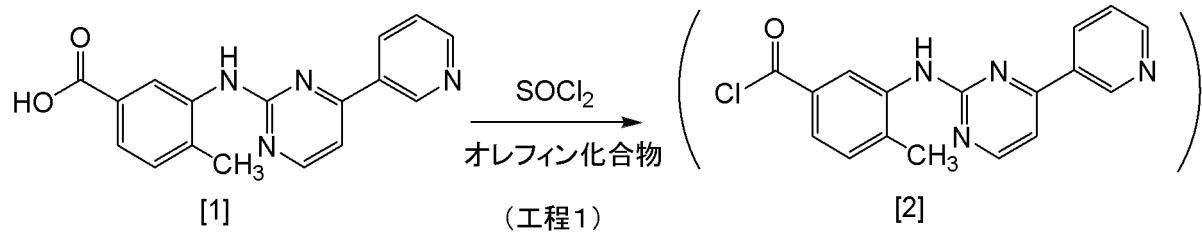
【図1】実施例2で得られたニロチニブ塩酸塩水和物の粉末X線回折(PXRD)データを示す。

【図2】実施例3で得られたニロチニブ塩酸塩水和物の粉末X線回折(PXRD)データを示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本発明の態様について詳細に説明する。本発明の反応式を以下に示す。



【0012】

(工程1)

工程1では、化合物[1]と塩化チオニルとを、オレフィン化合物の存在下に反応させて化合物[2]を得る。工程1の反応は、化合物[1]とオレフィン化合物との混合物に塩化チオニルを添加する方法で実施するのが好ましい。

30

【0013】

工程1では、通常、溶媒が用いられ、かかる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒；ジクロロベンゼン、モノクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒；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-2-ピロリドン等のアミド溶媒等の溶媒が挙げられる。好ましくはN-メチル-2-ピロリドンが挙げられる。

【0014】

工程1で用いるオレフィン化合物としては、例えば、エチレン、プロピレン、1-ブテン、2-ブテン、1-ペンテン、2-ペンテン、1-ヘキセン、2-ヘキセン、3-ヘキセン、シクロヘキセン、スチレン等が挙げられる。シクロヘキセン又はスチレンが好ましく、シクロヘキセンがより好ましい。

40

【0015】

工程1で用いる溶媒の使用量は、化合物[1]100重量部に対して、通常100重量部以上、好ましくは、100~1000重量部であり、より好ましくは200~800重量部であり、特に好ましくは300~700重量部である。

【0016】

工程1で用いるオレフィン化合物の使用量は、化合物[1]1モルに対して、通常0.005モル以上、好ましくは、0.01~0.1モルであり、より好ましくは0.01~0.05モルであり、特に好ましくは0.01~0.03モルである。

50

【0017】

工程1で用いる塩化チオニルの使用量は、化合物[1]1モルに対して、通常1モル以上、好ましくは1~3モルであり、より好ましくは1.1~2モルであり、特に好ましくは1.2~1.8モルである。

【0018】

化合物[1]とオレフィン化合物と溶媒の混合液に、塩化チオニルを添加する。塩化チオニルの添加時の反応液の温度は、通常0~溶媒の沸点の範囲内、好ましくは20~40である。すべての成分を加えた後の反応液の温度は、通常0~溶媒の沸点の範囲内、好ましくは50~70である。反応時間は通常1~3時間である。

【0019】

(工程2)

工程2では、工程1で得られた化合物[2]及び化合物[3]を混合することにより、化合物[4]を得る。

【0020】

本反応は、効率的に作業できる観点から、工程1で得られた化合物[2]含む反応混合物と化合物[3]とを混合することが好ましい。その混合は、化合物[2]含む反応混合物に化合物[3]を添加する形態が好ましい。

【0021】

反応に用いる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒；ジクロロベンゼン、モノクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒；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-2-ピロリドン等のアミド溶媒等の溶媒が挙げられる。好ましくはN-メチル-2-ピロリドンが挙げられる。

【0022】

工程2で用いる化合物[3]の使用量は、化合物[1]1モルに対して、通常1モル以上であり、好ましくは1~1.5モルであり、より好ましくは1~1.2モルであり、特に好ましくは1~1.1モルである。操作を簡便にする為に、化合物[3]は溶媒に溶解した溶液の状態に添加してもよい。

【0023】

化合物[3]を溶解する溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒；ジクロロベンゼン、モノクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒；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-2-ピロリドン等のアミド溶媒等の溶媒が挙げられる。好ましくはN-メチル-2-ピロリドンが挙げられる。

【0024】

化合物[3]の添加時の温度は、通常0~溶媒の沸点の範囲内、好ましくは50~70である。反応時間は通常1~2時間である。

【0025】

工程2の反応終了後は、例えば、反応混合物と化合物[4]に対する貧溶媒とを混合することにより、化合物[4]を析出させて単離することができる。貧溶媒としては、例えば水が好ましい。必要に応じて貧溶媒に塩基を添加し、混合液のpHを調整してもよい。pHは例えば、7~10の範囲に調整することができる。添加する塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。中でも、水酸化カリウム又は炭酸カリウムが好ましい。

【0026】

得られた化合物[4]は、公知の固液分離方法に従って取得することができる。具体的には、濾過、デカンテーションなどの固液分離操作が挙げられる。得られた化合物[4]は、必要により、溶媒による洗浄を行ってもよい。洗浄に用いる溶媒としては、例えば、ヘプタン、トルエン、キシレン等の炭化水素溶媒；およびメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール溶媒；水等が挙げられ、好ましくはメタノール、水、又はメタノールと水の混媒が挙げられる。その後、化合物[4]を、常圧又は減圧下で乾燥することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

化合物[4]の純度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等の分析手段により確認することができる。また、上記の反応で生成した副生物についても、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等の分析手段により確認することができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の製造方法によれば、得られた化合物[4]の純度を、通常99.9%以上、さらに99.95%以上にすることができる。また、得られた化合物[4]中の核水素化物の含有量を、通常0.05%未満、さらに0.02%未満、特に0.01%未満に低減できる。例えば、実施例の項を参照。

【実施例】

10

【 0 0 2 9 】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【 0 0 3 0 】

実施例において得られた化合物[4]の純度は、下記の条件に従って分析した。

< 高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析条件 >

- ・測定機器：島津製作所製LC20A
- ・カラム：InertSustain C18 4.6×150mm, 3μm
- ・移動相：A液 炭酸アンモニウム水（1.57g/1L）
B液 メタノール
- ・グラジエント条件：

20

【 0 0 3 1 】

【表1】

Time(min)	0	30	45	45.1	55
B conc.	25%	82%	82%	25%	Stop

【 0 0 3 2 】

[実施例1]

N-メチル-2-ピロリドン 400mLに、化合物[1] 80.0g (261mmol)、及びシクロヘキセン0.43g (5.2mmol)を加え、20-40℃において塩化チオニル43.5g(366mmol)を滴下後、60℃に昇温し、1h反応した。反応終点を確認後、反応マスに、化合物[3] 63.0g (261mmol)をN-メチル-2-ピロリドン400mLに溶解した溶液を滴下し、60℃で3h反応した。反応マスに水 400mLを流入後、80℃まで昇温し、20%KOH水溶液83.0gを滴下し、80℃で3h以上保温した。続いて、20%KOH水溶液112.3gを1h以上かけて滴下した。60℃に冷却後、40%K₂CO₃水溶液45.2gを滴下した後、約2hかけて40℃まで冷却し、保温後、濾過し、40℃に保温した20%メタノール水 480mL、メタノール320mLで洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥し、化合物[4] (ニロチニブ)128.6g(収率 93.0%)を得た。LCクロマトグラムにおける目的物のピークの面積百分率は、99.96%(核塩素化物は、検出されなかった)であった。

30

【 0 0 3 3 】

[比較例1]

シクロヘキセンを用いないこと以外は、上記実施例1と同様に反応を行った。LCクロマトグラムにおける目的物のピークの面積百分率：99.85%(核塩素化物 0.06%-LC/MS:ESI(+)) 564[M+H]⁺

40

【 0 0 3 4 】

[実施例2]

ニロチニブ80.0g(151.1mmol)、メタノール969mL、及びアセトン 242mLを仕込み、50℃に昇温した。この混合物に35%塩酸 17.3g(166.2mmol)を滴下し、1h保温することによりほぼ溶液となった。濾過により不溶成分を除去し、メタノール40mLで洗浄した。濾洗液はあらかじめアセトン 1274mL、水 8.8mLを仕込み50℃に温調した溶液中に受け入れた。この溶液を45℃に冷却し、種晶を接種後、保温により結晶を析出させた。スラリー液を約6hか

50

けて-10 に冷却し、保温後、濾過し、-10 に調整したアセトン320mL及び水5.6mLの混媒で洗浄した。得られた結晶を減圧乾燥してニロチニブ塩酸塩水和物76.3g (収率84.6%)を得た。LCクロマトグラムにおける目的物のピークの面積百分率は、100%であった。

【0035】

得られたニロチニブ塩酸塩 $\times 2H_2O$ を、Hilgenberg社製1mm ポロシリケート・ガラスキャピラリーに封管した。

【0036】

ブルカー-AXS社製高分解能粉末回折装置D8 ADVANCE V rio1 (Cu K_{α1}) を用いてDebye-Scherrer光学系でPXRDデータを得た。また、粉末回折法の弱点である選択配向の寄与を低減するために毎分30回転で回転させながら室温で測定を行った。結果を図1に示す。

10

【0037】

測定条件

測定範囲 : 3.0 ~ 84.993 ° / 2 , ステップ幅 : 0.017 ° , 積算時間 : 10664.6 sec.
管電圧・管電流 : 40kV, 40mA

【0038】

[実施例3]

ニロチニブ50.0g(94.4mmol)、及びメタノール750mLを仕込み、55 に昇温した。この混合物に35%塩酸 10.8g(103.9mmol)を滴下し、1h保温することによりほぼ溶液となった。濾過により不溶成分を除去し、メタノール25mLで洗浄した。この溶液を40 に冷却し、種晶を接種後、保温により結晶を析出させた。スラリー液を約5hかけて-10 に冷却し、保温後、濾過し、-10 に調整したメタノール 200mLで洗浄した。得られた結晶を恒量となるまで減圧乾燥した後、40%RH以上に調湿した窒素を通気させてニロチニブ塩酸塩水和物47.4g (収率86.0%)を得た。LCクロマトグラムにおける目的物のピークの面積百分率は、99.96%であった。

20

【0039】

得られたニロチニブ塩酸塩をHilgenberg社製1mm ポロシリケート・ガラスキャピラリーに封管した。

【0040】

ブルカー-AXS社製高分解能粉末回折装置D8 ADVANCE V rio1 (Cu K_{α1}) を用いてDebye-Scherrer光学系でPXRDデータを得た。また、粉末回折法の弱点である選択配向の寄与を低減するために毎分30回転で回転させながら室温で測定を行った。結果を図2に示す。

30

【0041】

測定条件

測定範囲 : 3.0 ~ 84.993 ° / 2 , ステップ幅 : 0.017 ° , 積算時間 : 14930.4 sec.
管電圧・管電流 : 40kV, 40mA

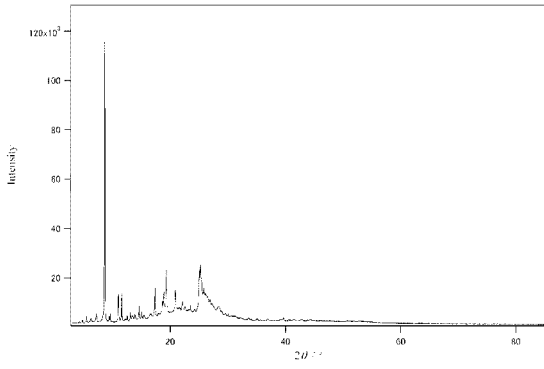
【産業上の利用可能性】

【0042】

本発明により、慢性骨髄性白血病治療薬の製造に有用な4-メチル-N-[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ベンザミド(ニロチニブ)を高収率かつ高品質で製造することができる。

40

【 図 1 】



【 図 2 】

