

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6208140号
(P6208140)

(45) 発行日 平成29年10月4日(2017. 10. 4)

(24) 登録日 平成29年9月15日(2017. 9. 15)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 C 231/02 (2006. 01) C O 7 C 231/02
C O 7 C 233/59 (2006. 01) C O 7 C 233/59
C O 7 D 215/22 (2006. 01) C O 7 D 215/22
A 6 1 P 35/00 (2006. 01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 31/5377 (2006. 01) A 6 1 K 31/5377

請求項の数 19 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-537359 (P2014-537359)
(86) (22) 出願日 平成24年10月22日(2012. 10. 22)
(65) 公表番号 特表2014-530880 (P2014-530880A)
(43) 公表日 平成26年11月20日(2014. 11. 20)
(86) 国際出願番号 PCT/US2012/061320
(87) 国際公開番号 W02013/059788
(87) 国際公開日 平成25年4月25日(2013. 4. 25)
審査請求日 平成27年10月19日(2015. 10. 19)
(31) 優先権主張番号 61/549, 312
(32) 優先日 平成23年10月20日(2011. 10. 20)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 504408797
エクセリクシス, インク.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
80, サウス サン フランシスコ,
イースト グランド アヴェニュー 21
0
(74) 代理人 110002077
園田・小林特許業務法人
(72) 発明者 ウィルソン, ジョー アン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 941
14, サンフランシスコ, シェアード
ストリート 74

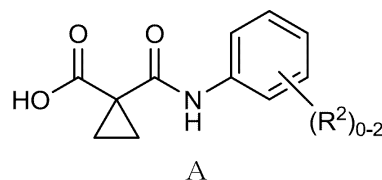
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリン誘導体の調製プロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

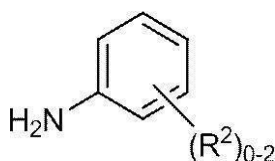
式 A :



の化合物を調製するプロセスであって、

式中、 R^2 は、H、F、Cl、または Br であり；

(a) 酢酸イソプロピルである極性非プロトン溶媒中で、室温で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、チオニルクロリドと接触させるステップ；および

(b) ステップ (a) の混合物に、アニリン

および三級アミン塩基を加え化合物 A を提供するステップ、を含むプロセス。

10

20

【請求項 2】

使われる 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸の容量の、約 5～10 倍容量の極性非プロトン性溶媒が使用される請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

使われる 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸の容量の、約 8 倍容量の極性非プロトン性溶媒が使用される請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 4】

約 1.01～1.2 モル当量のチオニルクロリドが使用される請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 5】

約 1.05 モル当量のチオニルクロリドが使用される請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 6】

ステップ (a) の前記混合物が、室温で 2～24 時間攪拌される請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 7】

ステップ (a) の前記混合物が、約 24～26℃で 6～16 時間攪拌される請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 8】

アニリン及び三級アミン塩基が、極性非プロトン溶媒中の混合物として、前記ステップ (a) の混合物に添加される請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 9】

前記アニリンが 4-フルオロアニリン、および前記三級アミン塩基がトリエチルアミンである請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 10】

使われる 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸のモル数に対し、約 1.01～1.5 モル当量のアニリンが使用され、使われる 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸のモル数に対し、約 1.01～1.5 モル当量の三級アミン塩基が使用される請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 11】

ステップ (b) の前記極性非プロトン溶媒が、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、およびジメチルスルホキシド、またはこれらの組み合わせ、からなる群より選択される請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 12】

ステップ (b) の前記極性非プロトン溶媒が、酢酸イソプロピルである請求項 8 に記載のプロセス。

【請求項 13】

約 2 倍容量の酢酸イソプロピルが使われる請求項 12 に記載のプロセス。

【請求項 14】

ステップ (b) で得られた混合物を、室温で約 0.75～4 時間攪拌させる請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 15】

濃塩基水溶液を使って、ステップ (b) の前記混合物の反応を停止させるステップをさらに含む請求項 1 に記載のプロセスであって、

前記塩基水溶液が、NaOH、KOH、または K_3PO_4 からなる群より選択されるプロセス。

【請求項 16】

請求項 1 から 15 に記載のプロセスであって、

(a) 酢酸イソプロピル中、室温で 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、チオニルクロリドと接触させるステップ；

10

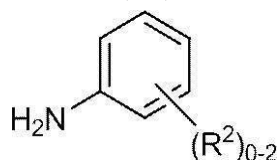
20

30

40

50

(b) ステップ (a) の前記混合物に、



およびトリエチルアミンを添加するステップ；

(c) 濃水酸化ナトリウム水溶液を使って、前記混合物の反応を停止させるステップ；

(d) 化合物 A を、希釈塩基水溶液中に抽出するステップ；

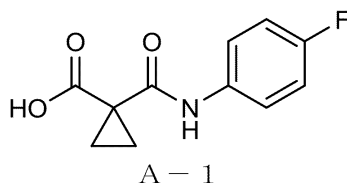
(e) 前記混合物を、HCl を使って酸性化するステップ；および

(f) 化合物 A を濾過により単離するステップ、を含むプロセス。

【請求項 17】

請求項 16 に記載のプロセスであって、

式 A の化合物が、式 A-1：



の化合物であり、

(a) 酢酸イソプロピル中、室温で 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、チオニルクロリドと接触させるステップ；

(b) 4-フルオロアニリンおよびトリエチルアミンを含む酢酸イソプロピル中混合物を、ステップ (a) の前記混合物に添加するステップ；

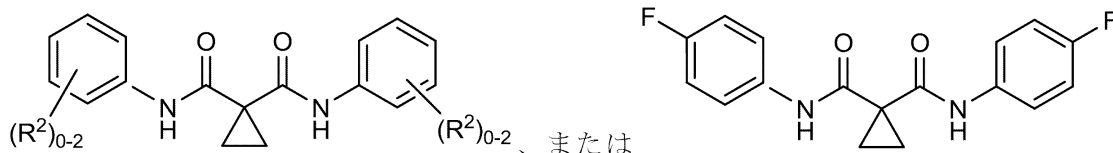
(c) 濃水酸化ナトリウム水溶液を使って、ステップ (b) の前記混合物の反応を停止させるステップ；

(d) 化合物 A-1 を希釈塩基水溶液中に抽出するステップ；

(e) ステップ (d) の前記混合物を HCl で酸性化するステップ；および

(f) 化合物 A を濾過により単離するステップ、を含み、

前記生成物の化合物 A または A-1 に、約 5 パーセント以下のビスアミドが混入しているプロセス。



【請求項 18】

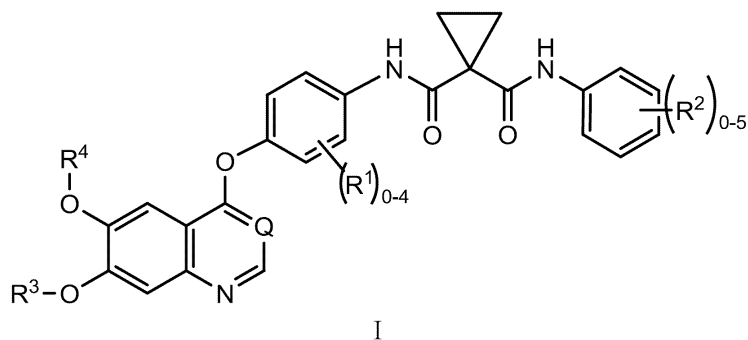
式 I：

10

20

30

40



10

の化合物を調製するプロセスであって、
式中、

R^1 は、ハロであり；

R^2 は、ハロであり；

R^3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたはヘテロシクロアルキルで任意に置換されてもよい $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

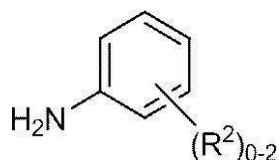
R^4 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；および

Q は、CH または N であり、

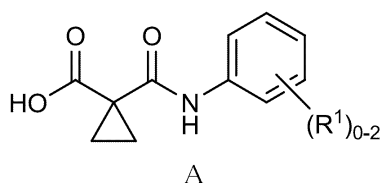
(a) 酢酸イソプロピルである極性非プロトン溶媒中で、室温で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、チオニルクロリドと接触させるステップ；

20

(b) ステップ (a) の前記混合物に、アニリン



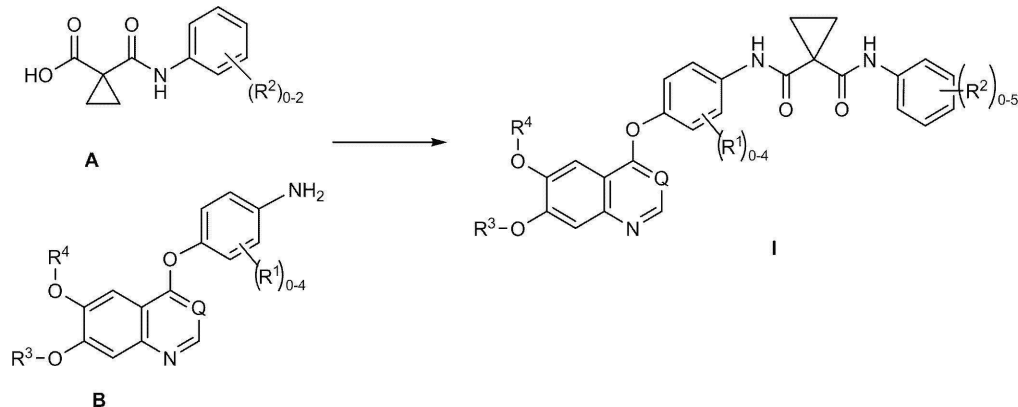
および三級アミン塩基を添加し、式 A：



30

の化合物を生成させるステップ；

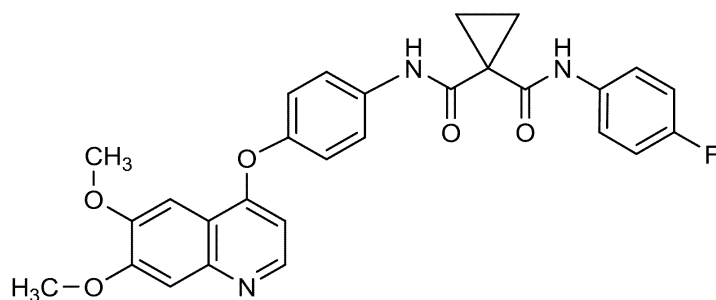
(c) 式 A の化合物と式 B のアミンをカップリングさせ、式 I の化合物を生成させるステップ、
を含むプロセス。



40

【請求項 19】

式 I の前記化合物が化合物 1 である請求項 18 に記載のプロセス。



化合物 1

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2011年10月20日出願の米国特許仮出願第61/549,312号の優先権の利益を主張する。この特許の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本開示は、プロテインキナーゼ酵素活性の調節に有用な化合物の調製プロセスに関する。さらに具体的には、本開示は、増殖、分化、プログラム細胞死、遊走、および化学浸潤、などの細胞活動の調節に有用な化合物の調製プロセスに関する。

20

【背景技術】

【0003】

腫瘍増殖と生存に必要な2つの重要な細胞プロセスである細胞増殖および血管新生の調節（特に阻害）（Matter A. Drug Disc Technol 2001 6, 1005-1024）は、小分子薬剤の開発にとって魅力的な目標である。抗血管新生療法は、固形腫瘍、および虚血性冠状動脈疾患、糖尿病性網膜症、乾癬、および関節リウマチ、などの調節不全血管新生に関連する他の疾患の治療にとって重要な手法となりうる。また、細胞抗増殖性薬剤は、腫瘍の増殖を遅らせるか、または停止させるのに望ましい。

30

【0004】

抗血管新生および抗増殖作用の小分子による調節のこのような標的のひとつは、c-Metである。キナーゼc-Metは、Met、RonおよびSeaを含むヘテロ二量体受容体チロシンキナーゼ（RTK）のサブファミリーのプロトタイプメンバーである。c-Metの発現は、上皮、内皮、および間葉細胞を含む各種細胞型中で起こり、そこで、受容体の活性化により細胞遊走、浸潤、増殖および「浸潤細胞増殖」に関連する他の生物学的活性が誘導される。このように、c-Met受容体活性化を介したシグナル伝達は、腫瘍細胞の多くの特性に関与する。

【0005】

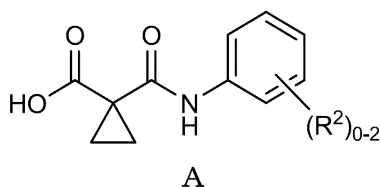
N-（4-（{6,7-ビス（メチルオキシ）キノリン-4-イル}オキシ）フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド、およびN-〔3-フルオロ-4-（{6-（メチルオキシ）-7-〔（3-モルホリン-4-イルプロピル）オキシ}キノリン-4-イル}オキシ）フェニル〕-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミドは、各種癌の治療薬として臨床試験を現在実施中の2つの小分子c-Met阻害剤である。従って、これらの2つの有望な癌治療薬を作る新規で効率的なプロセスに対し、継続したニーズがある。

40

【発明の概要】

【0006】

これら、および他のニーズは、式A：



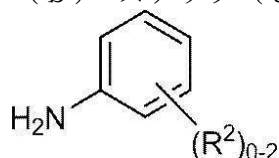
の化合物の調製プロセスに関する本発明により、満たされる。

式中、 R^2 は、H、F、Cl、またはBrであり；

調製プロセスは、

(a) 極性非プロトン溶媒中で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、チオニルクロリドと接触させるステップ；および

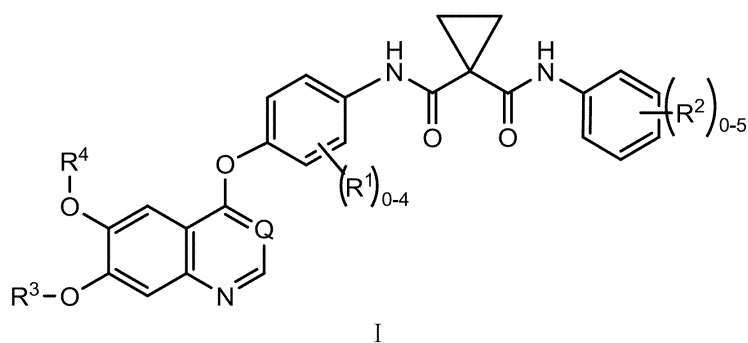
(b) ステップ (a) の混合物に、



および三級アミン塩基を添加するステップ、を含む。

【0007】

式Aの化合物を使って式I：



の化合物が生成され、

式中、

R^1 は、ハロであり；

R^2 は、ハロであり；

R^3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたはヘテロシクロアルキルで任意に置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；

R^4 は、($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；および

Qは、CHまたはNである。

【0008】

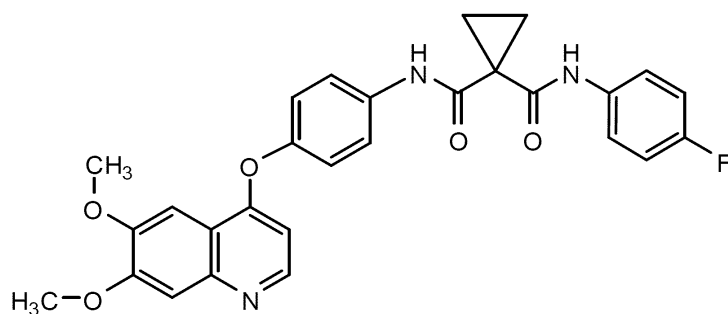
一実施形態では、式Iの化合物は、化合物1：

10

20

30

40



化合物 1

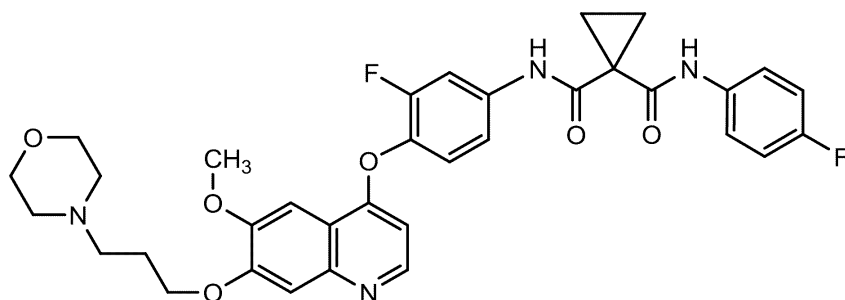
10

であるか、または薬学的に許容可能なその塩である。化合物 1 は、N-（4- { [6, 7-ビス（メチルオキシ）キノリン-4-イル] オキシ} フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミドとして既知である。国際公開第 2005/030140 号は、N-（4- { [6, 7-ビス（メチルオキシ）キノリン-4-イル] オキシ} フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド（実施例 12、37、38、および 48）の合成に関し記載しており、また、キナーゼのシグナル伝達の阻害、制御、および／または調節に対するこの分子の治療活性を開示している（アッセイ、表 4、エントリー 289）。実施例 48 は、国際公開第 2005/030140 号の段落 [0353] にあり、この特許の全内容は、

20

【0009】

別の実施形態では、式 I の化合物は、化合物 2：



化合物 2

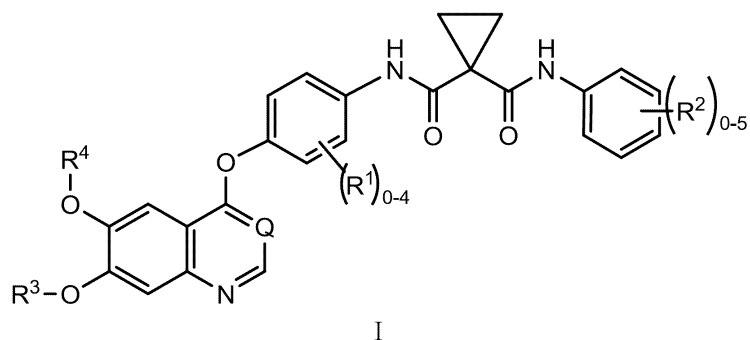
30

または薬学的に許容可能なその塩である。化合物 2 は、N- [3-フルオロ-4-（ {6-（メチルオキシ）-7- [（3-モルホリン-4-イルプロピル）オキシ] キノリン-4-イル} オキシ）フェニル] -N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミドとして既知である。国際公開第 2005-030140 号は、化合物（I）（実施例 25、30、36、42、43 および 44）の合成に関し記載しており、また、キナーゼのシグナル伝達の阻害、制御、および／または調節に対するこの分子の治療活性を開示している（アッセイ、表 4、エントリー 312）。化合物 2 は、約 0.6 ナノモル（nM）の c-Met IC₅₀ 値を有すると測定された。2008 年 11 月 13 日出願の米国特許仮出願第 61/199,088 号の優先権を主張している国際出願第 PCT/US09/064341 号は、化合物 2 のスケールアップ合成に関し記載している。

40

【0010】

従って、別の態様では、本発明は、上記で定義の式 I：

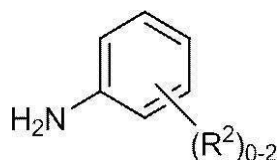


10

の化合物を調製するプロセスに関し、このプロセスは、

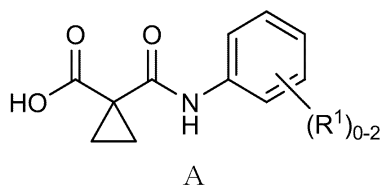
(a) 極性非プロトン溶媒中で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、チオニルクロリドと接触させるステップ；

(b) ステップ (a) の混合物に、

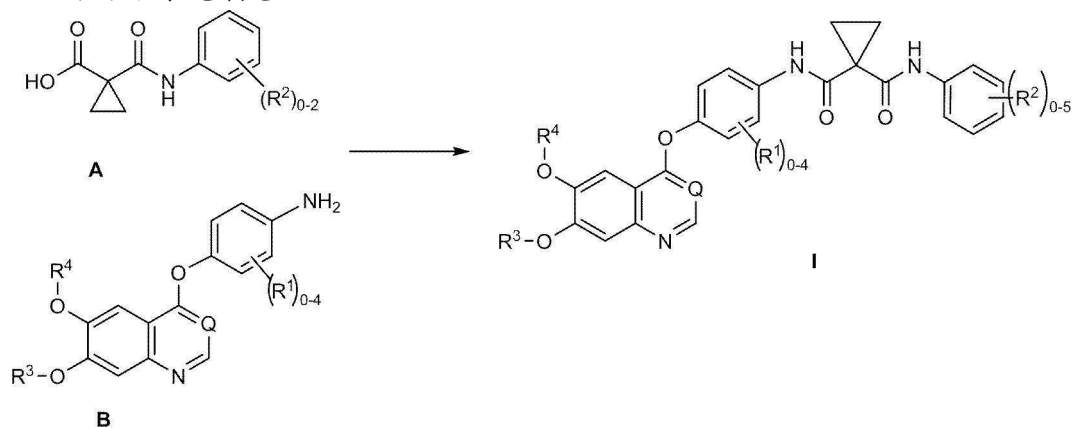


および三級アミン塩基を添加し、式 A の化合物を生成するステップ；および

20



(c) 式 A の化合物と、式 B のアミンをカップリングさせて、式 I の化合物を生成させるステップ、を含む：



30

【0011】

前に述べたように、式 B の化合物は、国際公開第 2005/030140 号で記載のように調製でき、その全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。式 I の化合物、化合物 A、化合物 B、ならびに化合物 1 および 2 の代替合成手法は、追加の国際出願第 PCT/2009/643411 号および国際出願第 PCT/US2010/021194 号で開示されており、各特許の全内容は、参照により本明細書で開示される。

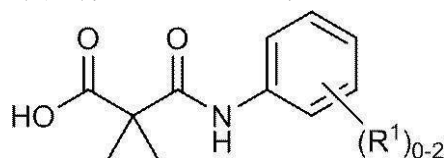
40

【0012】

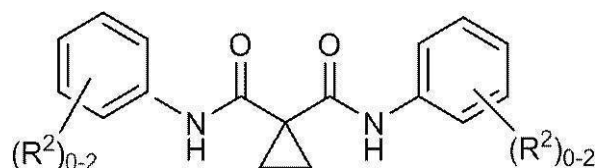
本明細書で開示され、請求されるモノアミド化プロセスは、いくつかの重要な処理上の利点を示す。化合物 A を作る従来の手法では、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をトリエチルアミンと混合し、その後、チオニルクロリドに続いて、アニリンを添加する必要がある。この反応は、通常、望ましくないことに、発熱性であった。発明者等は、試薬添加手順を並び替えることにより発熱が取り除かれることを見出した。反応時間は、著し

50

く短縮され、得られた生成物は、追加の精製を必要としない。さらに、本明細書で開示の本発明のプロセスは、モノアミド化生成物である化合物 A :



の生成に対し、ビスアミド :



の生成に比べて、高度に選択的である。

ビスアミドは、存在する場合には、発明者等により開発された単離条件を使って容易に取り除くことができる。

【0013】

本明細書で請求されるプロセスは、多数の一級または二級アミンを使って、対称型ジカルボン酸の選択的モノアミド化を一般化できる。従って、別の態様では、本発明は、対応するジカルボン酸からモノアミドを作るプロセスを提供し、このプロセスは、

(a) 極性非プロトン溶媒中で、ジカルボン酸を、チオニルクロリドと接触させるステップ; および

(b) 得られた混合物に、一級アミンおよび三級アミン塩基を添加するステップ、を含む。

【0014】

本明細書で以下に記載の開示の多くの異なる態様および実施形態が存在し、それぞれの態様およびそれぞれの実施形態は、本開示の範囲に関しては、非限定的である。用語の「態様」および「実施形態」は、用語の「態様」または「実施形態」が登場する本明細書中の場所に関係なく、非制限的であることが意図されている。「含む (including)」、「含む (containing)」、または「を特徴とする (characterized by)」と同義語である本明細書で使われる移行語の「含む (comprising)」は、包括的またはオープンエンドであり、追加の、非列挙要素を除外しない。

【発明を実施するための形態】

【0015】

発明の詳細な説明
略語と定義

下記の略語および用語は、全体を通して、示された意味をもつ。

略語	意味
Ac	アセチル
br	ブロード
°C	セ氏温度
c-	シクロ
CBZ	カルボベンゾキシ=ベンジルオキシカルボニル
d	二重項
dd	ダブルダブレット
dt	ダブルトリプレット
DCM	ジクロロメタン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスファノ)フェロセン
DSC	示差走査熱量測定
EI	電子衝突イオン化
Et	エチル
g	グラム
GVS	重量法による蒸気収着
h または hr	時間
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
KF	カールフィッシャー水分定量
Kg	キログラム
kV	キロボルト
L	リットル
LCMS	液体クロマトグラフィー - 質量分析
mA	ミリアンペア
Me	メチル
M	モルまたはモル濃度
m	多重線
Mm	ミリメートル
MEK	メチルエチルケトン

10

20

30

略語	意味
mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ (周波数)
Min	分
mL	ミリリットル
μL	マイクロリットル
μm	マイクロメータ
μM	マイクロモルまたはマイクロモル濃度
mM	ミリモル濃度
mmol	ミリモル
Mol	モル
MS	質量スペクトル分析
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
N	規定または規定度
nM	ナノモル濃度
NMR	核磁気共鳴分光法
q	四重項
psi	ポンド／平方インチ
rpm	回転数／分
RH	相対湿度
RT	室温
S	一重項
t または tr	三重項
TFA	トリフルオロ酢酸
TGA	熱重量分析
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
XRPD	X線粉末回折
⊖	回転角度 (ラジアン)

10

20

30

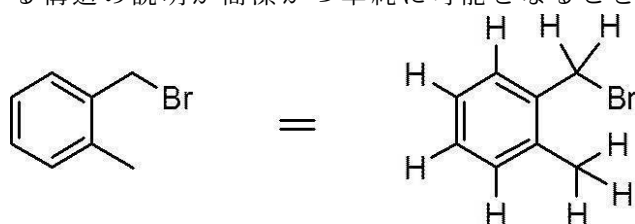
【0016】

記号「—」は、一重結合を、「=」は、二重結合を意味する。

【0017】

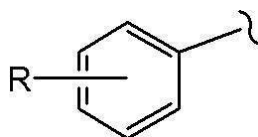
化学構造が示されるか、または記載される場合、明示的に別義が示されない限り、全ての炭素は水素置換を有し、原子価4を満たすと仮定される。例えば、下記の図の左側の構造では、9個の水素が暗に含まれている。9個の水素は、右側の構造で示されている。また、構造中の特定の原子が、水素または複数水素による置換（明示的に定義された水素）が存在するとして、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ のように、テキストの式で記載される場合がある。上述の記述手法は、化学技術分野ではよく使われ、それ以外の方法では複雑になる構造の説明が簡潔かつ単純に可能となることは、当業者には理解されよう。

40



【0018】

環系で、基「R」が、例えば、式：

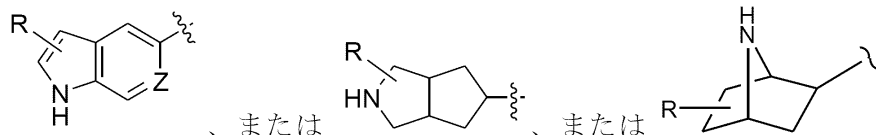


のように、「フローティング (floating)」として示される場合、別義が規定されていない限り、置換基「R」は、安定な構造が形成される限りにおいて、1個の環原子の示された、暗示された、または明示的に定義された水素の置換を前提として、環系のいずれの原子に結合してもよい。

【0019】

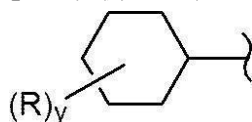
縮合環系で、基「R」が、例えば、式：

10



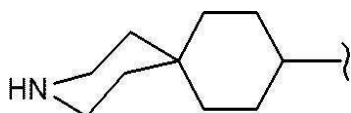
のようにフローティングとして示される場合、別義が規定されていない限り、安定な構造が形成される限りにおいて、1つの環原子の、示された水素（例えば、上式の—NH—）、暗示された水素（例えば、上式で、水素は示されていないが、存在することがわかる）、または明示的に定義された水素（例えば、上式で、「Z」は、=CH—に等しい）の置換を前提として、置換基「R」は、縮合環系のいずれの原子に結合してもよい。示された例では、「R」基は、縮合環系の5員環に結合しても、6員環に結合してもよい。基「R」が、例えば、式：

20



のように飽和炭素を含む環系上に存在するとして示される場合、この例では、「y」は、それぞれが、現在示されている、暗示されている、または明示的に定義されている環上の水素を置換することを前提として、2つ以上であってもよい。従って、別義が定義されていない限り、得られる構造が安定であれば、2個の「R」が同じ炭素に結合してもよい。単純な例は、Rがメチル基の場合であり、示された環の炭素（「環状」炭素）上にジェミナルジメチルが存在してもよい。別の例では、同じ炭素上のその炭素を含む2個のRは、環を形成でき、その結果、例えば、式：

30



のように示された環との間でスピロ環（「スピロ環」基）構造を形成する。

【0020】

「(C₁~C₆) アルキル (Alkyl)」または「アルキル (alkyl)」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖または分岐炭化水素基を意味する。低級アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、などが含まれる。「C₆ アルキル」は、例えば、n-ヘキシル、イソヘキシル、などを意味する。

40

【0021】

「ヘテロシクロアルキル」は、3~8個の環原子の飽和もしくは部分不飽和一価単環式基、または5~12個の環原子の飽和もしくは部分不飽和一価縮合二環式基を意味し、これらの環では、1個または複数の、例えば、1、2、3、または4個の環ヘテロ原子が、—O—、—S(O)_n— (nは0、1、または2)、—N=、—N(R^y)— (R^yは水素、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、またはアルキルスルホニル) から独立に選択され、残りの環原子は炭素である。1個または2個の環炭素原子が、—C(O)—、—C(S)—、または—C(=NH)—基で置換されてもよい。縮合二環式ラジカルは

50

、架橋環系を含む。別義が示されない限り、基は、ラジカル、結合価則が許す範囲内で、いずれの環のいずれの原子に結合してもよい。特に、結合点が窒素原子上にある場合、R^Yは存在しない。別の実施形態では、用語のヘテロシクロアルキルには、限定されないが、アゼチジニル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロリル、ペリリジニル、4-ペリリドニル、モルホリニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、テトラヒドロピラニル、2-オキソピペリジニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、ペルヒドロアゼピニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、デカヒドロイソキノリル、テトラヒドロフリル、およびテトラヒドロピラニル、ならびにこれらの誘導体、およびこれらのN-オキシドまたは保護誘導体が含まれる。

10

【0022】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0023】

本明細書記載の各反応の「収率」は、理論的収率の%で表される。

【0024】

本発明の目的に対する「患者」は、ヒトおよび他の動物、特に、哺乳動物および他の生物を含む。従って、プロセスは、ヒトの治療および獣医学用途の両方に適用可能である。別の実施形態では、患者は、哺乳動物であり、別の実施形態では、患者は、ヒトである。

20

【0025】

化合物の「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能で、親化合物の所望の薬理学的作用を持つ塩を意味する。薬学的に許容可能な塩が、非毒性であることは理解されよう。適切な薬学的に許容可能な塩に関する追加の情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985、またはS. M. Berge, et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19 (両文献は、参照により本明細書に組み込まれる)、で見つけることができる。

【0026】

30

薬学的に許容可能な酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、などの無機酸、ならびに、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、ショウノウスルホン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エノール-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸、などの有機酸との間で形成されたものが含まれる。

40

【0027】

「プロドラッグ」は、例えば、血液中での加水分解により、生体内で変換されて（通常、急速に）、上記式の親化合物が得られる化合物を意味する。よくある例には、限定されないが、カルボン酸部分を持った活性型を有するエステルおよびアミド型の化合物が含まれる。本発明の化合物の薬学的に許容可能なエステルの例には、限定されないが、アルキルエステル（例えば、約1〜約6個の炭素で、アルキル基は、直鎖または分岐鎖である）が含まれる。また、許容可能なエステルには、シクロアルキルエステル、および限定されないが、ベンジルなどのアリールアルキルエステルが含まれる。薬学的に許容可能な本発

50

明の化合物のアミドの例には、限定されないが、一級アミド、ならびに二級および三級アルキルアミド（例えば、約1～約6個の炭素の）が含まれる。本発明の化合物のアミドおよびエステルは、従来のプロセスに従って調製できる。プロドラッグの総括的考察は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" Vol 14, A. C. S. Symposium Series、および「Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されている。両文献は、あらゆる目的において、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0028】

「治療有効量」は、患者に投与した場合、疾患の症状を回復させる本発明の化合物の量である。治療有効量は、c-Met、および／またはVEGFR2を調節するのに有効な、または癌を治療する、または予防するのに有効な、単独または他の有効成分と組み合わせた化合物の量を含むことが意図される。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態およびその重症度、治療される患者の年齢などに応じて変わるであろう。治療有効量は、自らの知識と本開示を考慮して、当業者なら判断可能である。

【0029】

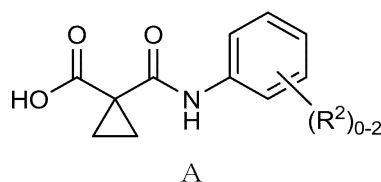
本明細書で使われる疾患、障害、または症候群の「治療 (Treating)」または「治療 (treatment)」は、(i) ヒトの疾患、障害、または症候群の発生の予防、すなわち、疾患、障害、または症候群に暴露されたか、または罹りやすい可能性があるが、まだ、疾患、障害、または症候群を経験していないか、または症状が出ていない動物で疾患、障害、または症候群の臨床症状を発生させないこと、(ii) 疾患、障害、または症候群の抑制、すなわち、その進展を阻止すること、および(iii) 疾患、障害、または症候群を軽減すること、すなわち、疾患、障害、または症候群を退行させること、を含む。当技術分野で知られているように、全身性対局所的送達、年齢、体重、総体的な健康、性別、食事、投与時間、薬剤相互作用および状態の重症度に対する調整が必要になる場合があるが、日常的経験から判断可能であろう。

20

【0030】

プロセス
一態様では、本開示は、式A：

30



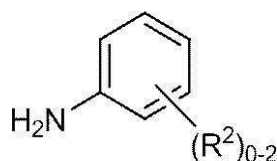
の化合物の調製プロセスに関し、

式中、 R^2 は、H、F、Cl、またはBrであり；
プロセスは、

40

(a) 極性非プロトン溶媒中で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をチオニルクロリドと接触させるステップ；および

(b) ステップ(a)の混合物に、



および三級アミン塩基を添加するステップ、
を含む。

50

【0031】

このプロセスで、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸は、極性非プロトン溶媒と組み合わせられて混合物を形成する。一実施形態では、極性非プロトン溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、およびジメチルスルホキシド、またはこれらの組み合わせ、からなる群より選択される。別の実施形態では、極性非プロトン溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、ジメチルホルムアミド、およびアセトニトリル、またはこれらの組み合わせ、からなる群より選択される。別の実施形態では、極性非プロトン溶媒は、酢酸イソプロピルである。

10

【0032】

使用される極性非プロトン溶媒の容量は、反応規模に応じて変化する。典型的な例では、使われる1, 1-シクロプロパンジカルボン酸の容量の、約5～10倍容量の極性非プロトン性酸が使われる。さらに典型的な例では、6～9倍容量の極性非プロトン性酸が使われる。さらに典型的な例では、7.5～8.5倍容量の極性非プロトン性酸が使われる。約8倍容量の極性非プロトン性酸が使われるのが好ましい。

【0033】

次に、チオニルクロリドが、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸および極性非プロトン性酸を含む混合物に添加される。使われる1, 1-シクロプロパンジカルボン酸のモル数に対し、モル過剰のチオニルクロリドが使用される。典型的な例では、使われる1, 1-シクロプロパンジカルボン酸のモル数の、約1.01～1.5モル当量のチオニルクロリドが使われる。さらに典型的な例では、約1.01～1.2モル当量のチオニルクロリドが使われる。さらに典型的な例では、約1.01～1.1モル当量のチオニルクロリドが使われる。さらに典型的な例では、約1.05モル当量のチオニルクロリドが使われる。

20

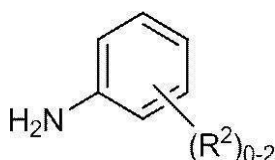
【0034】

1, 1-シクロプロパンジカルボン酸、チオニルクロリド、および極性非プロトン溶媒を含む混合物を2～24時間攪拌するか、または他の方法でかき混ぜる。「室温」は、通常、加熱ジャケット、加熱マントル、などの外部加熱装置が混合物の温度を上げるために採用されないことを意味する。典型的な例では、室温は、約23～27℃である。さらに典型的な例では、室温は、約24～26℃である。典型的な例では、室温は、約25℃である。室温での攪拌は、典型的な例では、約6～16時間続く。さらに典型的な例では、攪拌は、約25℃で約13～15時間続く。

30

【0035】

次に、極性非プロトン溶媒中の任意に置換されてもよいアニリン：



40

および三級アミン塩基の混合物を、上記混合物に添加する。典型的な例では、任意に置換されてもよいアニリンは、4-フルオロアニリンである。

【0036】

1, 1-シクロプロパンジカルボン酸のモル数に対し、モル過剰のアニリンが使われる。典型的な例では、使われる1, 1-シクロプロパンジカルボン酸のモル数に対し、約1.01～1.5モル当量のアニリンが使われる。さらに典型的な例では、約1.01～1.2モル当量のアニリンが使われる。さらに典型的な例では、約1.05～1.15モル当量のアニリンが使われる。さらに典型的な例では、約1.1モル当量のアニリンが使われる。

【0037】

50

三級アミン塩基は、典型的な例では、トリアルキルアミンであり、この場合、アルキル基は、同じまたは異なっており、直鎖でも、分岐でもよい。トリアルキルアミン塩基の使用は、当業者にはよく知られており、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの多くが市販されている。典型的な例では、三級アミン塩基は、トリエチルアミンである。1, 1-シクロプロパンジカルボン酸のモル数に対し、モル過剰の三級アミン塩基が使われる。典型的な例では、使われる1, 1-シクロプロパンジカルボン酸のモル数に対し、約1.01~1.5モル当量の三級アミン塩基が使われる。さらに典型的な例では、約1.01~1.2モル当量の三級アミン塩基が使われる。さらに典型的な例では、約1.05~1.15モル当量のアニリンが使われる。さらに典型的な例では、約1.1モル当量の三級アミン塩基が使われる。

10

【0038】

任意に置換されてもよいアニリンおよび三級アミン塩基は、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸/チオニルクロリド/酢酸イソプロピル混合物に添加される前に、通常、極性非プロトン溶媒中で混合される。使われる極性非プロトン溶媒は、通常、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸混合物を形成するのに使われる溶媒と同じであり、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、およびジメチルスルホキシド、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される。別の実施形態では、極性非プロトン溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、アセトン、ジメチルホルムアミド、およびアセトニトリル、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される。別の実施形態では、極性非プロトン溶媒は、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、および酢酸イソプロピル、またはこれらの組み合わせからなる群より選択される。一実施形態では、極性非プロトン溶媒は、酢酸イソプロピルである。

20

【0039】

アニリン/三級アミン塩基混合物を形成するのに使われる極性非プロトン溶媒の容量は、反応規模に応じて変化する。典型的な例では、使われる任意に置換されてもよいアニリンの容量の、約1~5倍容量の極性非プロトン性酸が使用される。さらに典型的な例では、1.5~3倍容量の極性非プロトン性酸が使用される。さらに典型的な例では、約2倍容量の極性非プロトン性酸が使用される。

【0040】

生成した組み合わせ混合物は、室温で0.5~5時間混合してもよいが、1~3時間の混合がより好ましい。さらに典型的な例では、混合物は、2時間混合してもよい。

30

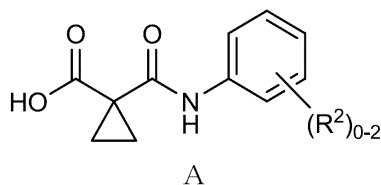
【0041】

この時点では、通常、化合物Aを含むスラリーである混合物を、次に、5NのNaOH、KOH、または K_3PO_4 水溶液、などの濃塩基水溶液を使って処理し、反応を停止させる。一実施形態では、塩基は、NaOHである。反応を停止するのに使われる塩基水溶液の量は、反応規模に応じて変化する。上述の規模に対しては、典型的な例では、約4~6倍容量の5N NaOHが使われる。その後、得られた2相混合物中の有機相を0.5N NaOHによる複数回の洗浄で抽出し、水相を合わせる。合わせた塩基抽出物をヘプタンなどの非プロトン溶媒で逆抽出する。その後、合わせた水相を、HCl、 H_2SO_4 などの鉱酸の水溶液で酸性化する。典型的な例では、使用される酸は、30パーセントHCl水溶液である。酸を合わせた水相に加え、スラリーを形成する。その後、化合物Aが濾過により単離される。

40

【0042】

さらなる実施形態では、式A：



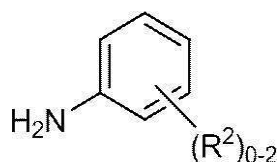
の化合物を調製するプロセスが提供され、

式中、 R^2 は、H、F、Cl、またはBrであり；

プロセスは、

(a) 酢酸イソプロピル中、室温で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をチオニルクロリドと接触させるステップ；および 10

(b) 酢酸イソプロピル中の、

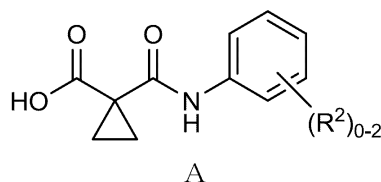


およびトリエチルアミンを含む混合物を、得られた混合物に添加するステップ、を含む。

【0043】

さらなる実施形態では、式A：

20



の化合物を調製するプロセスが提供され、

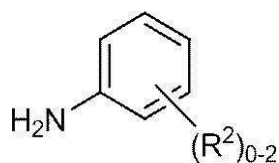
式中、 R^2 は、H、F、Cl、またはBrであり；

プロセスは、

30

(a) 酢酸イソプロピル中、室温で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をチオニルクロリドと接触させるステップ；

(b)



およびトリエチルアミンを混合物に添加するステップ；

(c) 濃水酸化ナトリウム水溶液を使って、ステップ(b)の混合物を反応停止させるステップ；

40

(d) 化合物Aを希釈塩基水溶液中に抽出するステップ；

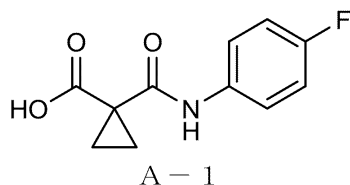
(e) 混合物をHClで酸性化するステップ；および

(f) 化合物Aを濾過により単離するステップ、

を含む。

【0044】

さらなる実施形態では、式A-1：



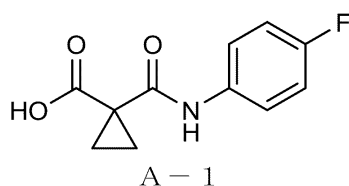
の化合物の調製プロセスが提供され、
プロセスは、

(a) 酢酸イソプロピル中、室温で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をチオ 10
ニルクロリドと接触させるステップ；および

(b) 4-フルオロアニリンおよびトリエチルアミンの酢酸イソプロピル中混合物
を、得られた混合物に添加するステップ、
を含む。

【0045】

さらなる実施形態では、式 A - 1：



の化合物を調製するプロセスが提供され、
プロセスは、

(a) 酢酸イソプロピル中、室温で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、チ
オニルクロリドと接触させるステップ；

(b) 4-フルオロアニリンおよびトリエチルアミンを含む酢酸イソプロピル中混
合物を、得られた混合物に添加するステップ；

(c) 濃水酸化ナトリウム水溶液を使って混合物を反応停止させるステップ； 30

(d) 化合物 A - 1 を希釈塩基水溶液中に抽出するステップ；

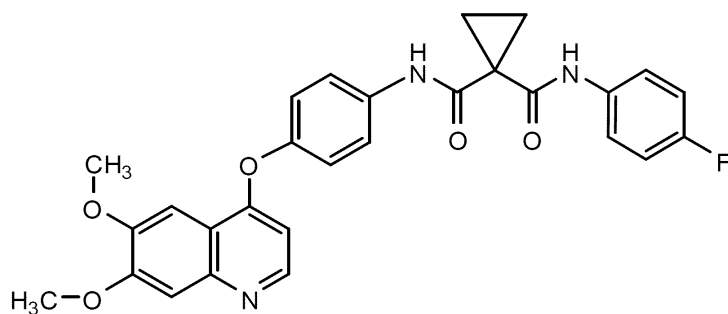
(e) 混合物を HCl で酸性化するステップ；および

(f) 化合物 A を濾過により単離するステップ、

を含む。

【0046】

別の実施形態では、本発明は、化合物 1：



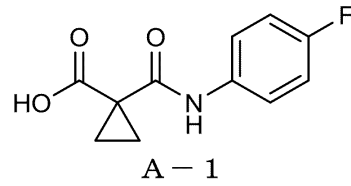
化合物 1

を調製するプロセスに関し、
プロセスは、

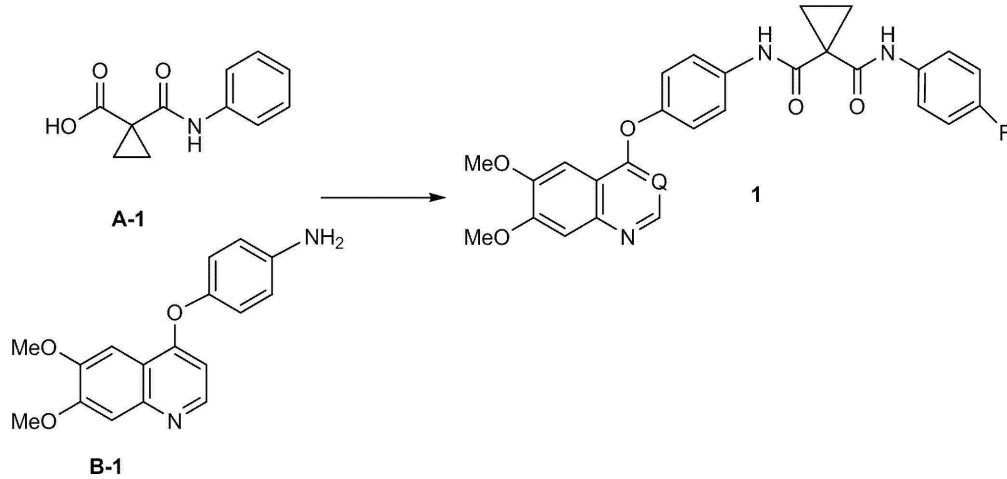
(a) 極性非プロトン溶媒中で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をチオニル 50

クロリドと接触させるステップ；

(b) 4-フルオロアニリンおよびトリエチルアミンをステップ (a) の混合物に添加し、式 A の化合物を生成するステップ；および



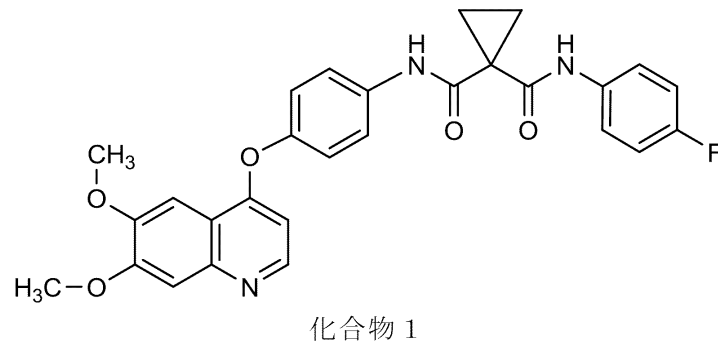
(c) 式 A-1 の化合物を式 B-1 のアミンとカップリングさせ、化合物 1 を生成するステップ、



を含む。

【0047】

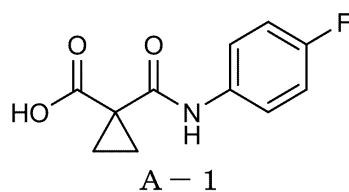
別の実施形態では、本発明は、化合物 1：



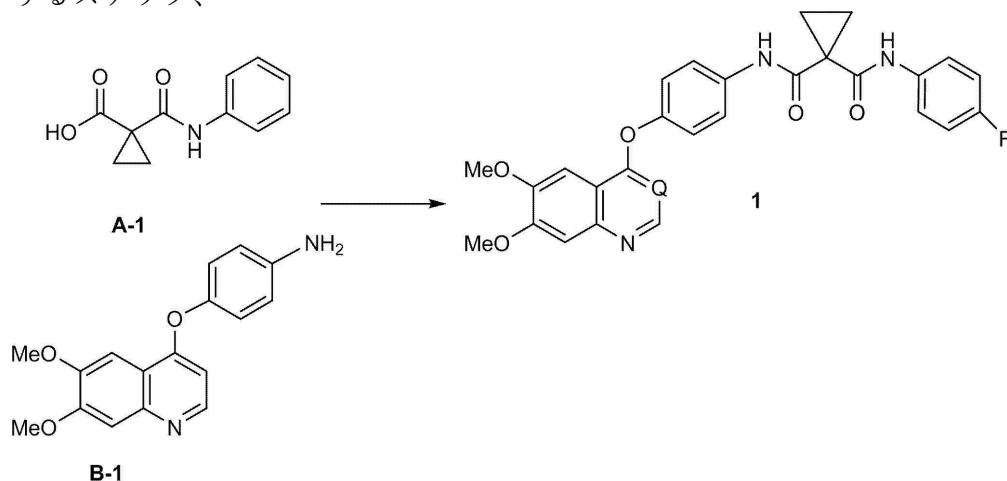
を調製するプロセスに関し、
プロセスは、

(a) 極性非プロトン溶媒中で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をチオニルクロリドに接触させるステップ；

(b) 4-フルオロアニリンおよびトリエチルアミンを、ステップ (a) の混合物に添加し、式 A の化合物を生成するステップ；



- (c) 濃水酸化ナトリウム水溶液を使って混合物を反応停止させるステップ；
 (d) 化合物 A-1 を希釈塩基水溶液中に抽出するステップ；
 (e) 混合物を HCl で酸性化するステップ；
 (f) 式 A-1 の化合物を濾過により単離するステップ；および
 (g) 式 A-1 の化合物を式 B-1 のアミンとカップリングさせ、化合物 1 を生成するステップ、



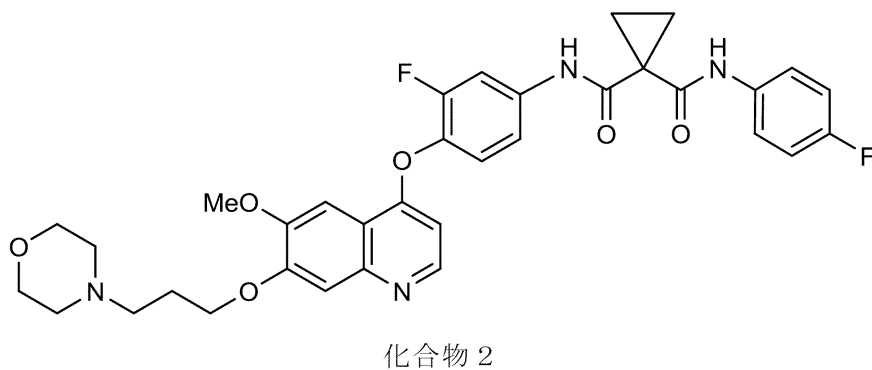
10

を含む。

20

【0048】

別の実施形態では、本発明は、化合物 2：

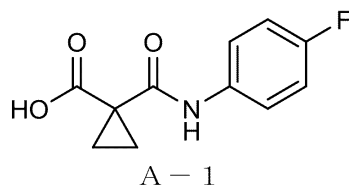


30

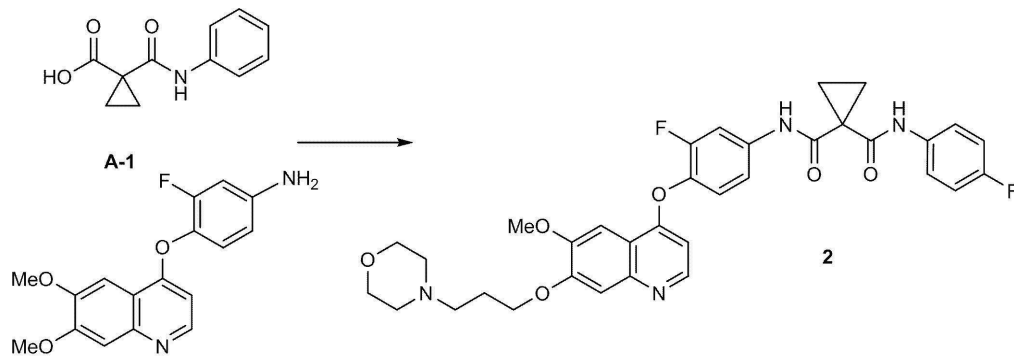
を調製するプロセスに関し、
 プロセスは、

- (a) 極性非プロトン溶媒中で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をチオニルクロリドと接触させるステップ；
 (b) 4-フルオロアニリンおよびトリエチルアミンを、ステップ (a) の混合物に添加し、式 A の化合物を生成するステップ；および

40



- (c) 式 A-1 の化合物を式 B-2 のアミンとカップリングさせ、化合物 1 を生成するステップ、

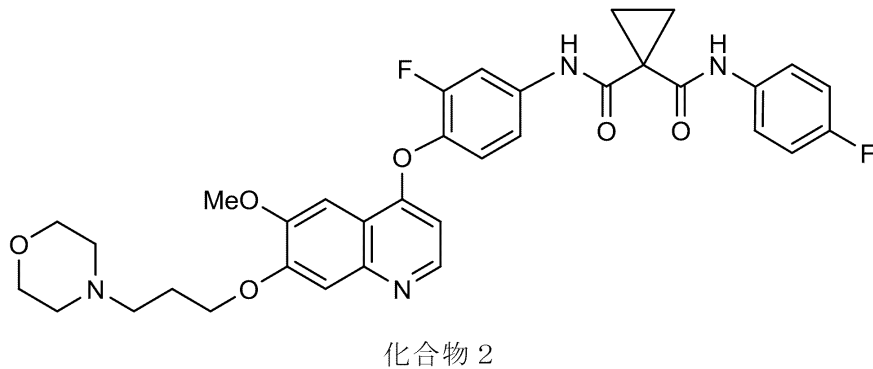


10

B-2
を含む。

【0049】

別の実施形態では、本発明は、化合物 1：



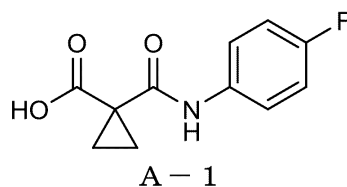
20

を調製するプロセスに関し、
プロセスは、

(a) 極性非プロトン溶媒中で、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸をチオニルクロリドと接触させるステップ；

(b) 4-フルオロアニリンおよびトリエチルアミンを、ステップ (a) の混合物に添加し、式 A の化合物を生成するステップ；

30



(c) 濃水酸化ナトリウム水溶液を使って混合物を反応停止させるステップ；

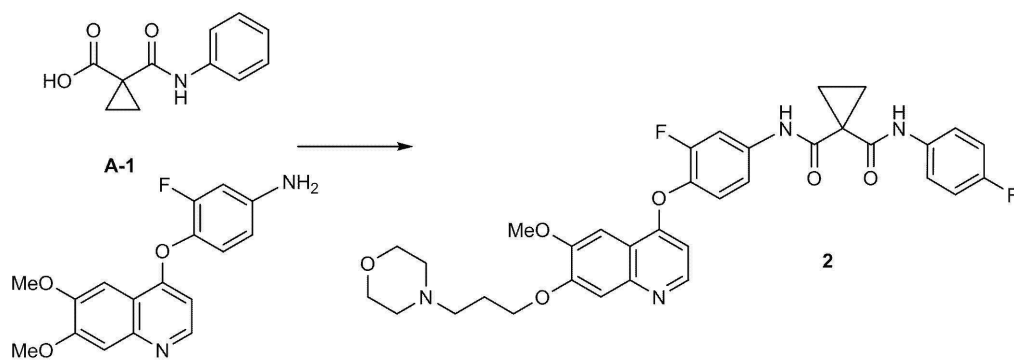
(d) 化合物 A-1 を希釈塩基水溶液中に抽出するステップ；

40

(e) HCl で混合物を酸性化するステップ；

(f) 式 A-1 の化合物を濾過により単離するステップ；および

(g) 式 A-1 の化合物を式 B-1 のアミンとカップリングさせ、化合物 1 を生成するステップ、
を含む。

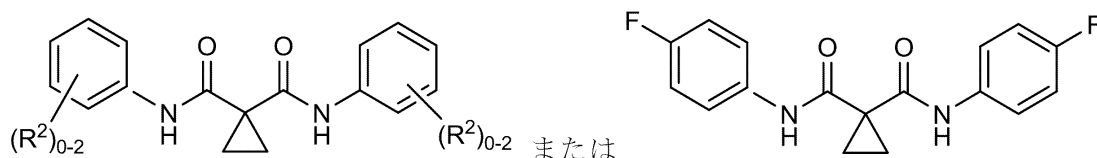


B-2
【0050】

本明細書記載のように、極性非プロトン溶媒でのチオニルクロリドと1, 1-シクロプロパンジカルボン酸との反応は、発熱反応ではないという点で、以前のプロセスに比べて大きな利点を与える。1, 1-シクロプロパンジカルボン酸およびEt₃Nのテトラヒドロフラン中混合物にSOCl₂が添加された以前の反応の変種は、極めて発熱性であった。本明細書記載のプロセスは、室温でSOCl₂と処理した場合、カルボン酸が、通常、対応するアシルクロリドに転換しないという点で、注目に値する。

【0051】

本明細書で開示の発明プロセスは、ビスアミドよりも、モノアミド化生成物の化合物Aの生成に対し、高度に選択的である。



工程中試料のHPLC分析からも明らかなように、本明細書で請求のプロセスにより、典型例では、5パーセント未満、またはさらに典型的な例では、1パーセント未満のビスアミドが生成される。さらに、ビスアミド（存在する場合）は、通常、単離条件を使って完全に取り除かれる。

【0052】

好都合なことに、記載プロセスは、また、化合物Aのバッチの生産に必要な時間をかなり短縮する。現状では、化合物Aの大規模生産プロセスには、数日が必要で、また、その後の再結晶化による精製も必要である。改善されたプロセスを使えば、典型的な生産時間は、1～2日でよいことが期待され、追加の再結晶化も必要ない。

【0053】

実験方法

本発明は、下記のスキーム1の実施例およびその説明によりさらに例証されるが、そこに記載の特定の方法に本発明の範囲または趣旨を制限するものと解釈されるべきではない。当業者なら、下記の実施例により示されるように、出発材料は変わってもよく、化合物を作るために採用される追加のステップも本発明に包含されるうることを理解するであろう。また、当業者なら、上記変換を実現するために、異なる溶剤または試薬を利用する必要が生ずる可能性があることを理解するであろう。

【0054】

特段の指定がない限り、全ての試薬と溶剤は、標準的市販グレードであり、それ以上精製せずに使用される。適切な反応雰囲気、例えば、大気、窒素、アルゴン、などは、当業者には明らかであろう。

【0055】

1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボン酸（化合物A-1）の調製

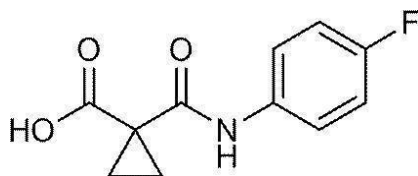
10

20

30

40

50



出発1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、25℃の温度下、約8倍容量の酢酸イソプロピル中、チオニルクロリド(1.05当量)で、5時間処理した。次に、得られた混合物を、4-フルオロアニリン(1.1当量)とトリエチルアミン(1.1当量)の酢酸イソプロピル(2倍容量)中溶液で1時間処理した。生成物スラリーを5N NaOH溶液(5倍容量)で反応停止させ、水相を廃棄した。有機相を0.5N NaOH溶液(10倍容量)で抽出し、塩基性抽出物をヘプタン(5倍容量)で洗浄し、その後、30% HCl溶液で酸性化し、スラリーを得た。化合物A-1を濾過により単離した。

【0056】

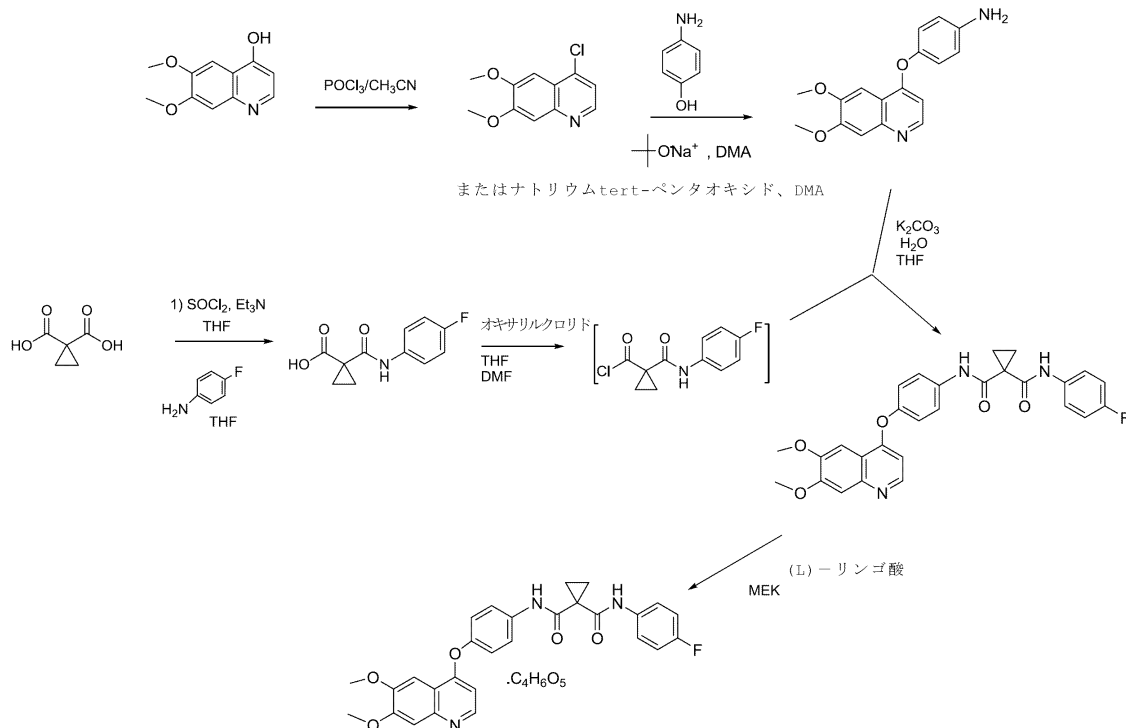
化合物A-1を、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を限定試薬として使って、1.00kg規模で調製し、1.32kgの化合物A-1を得た(77%単離収率; 84%物質収支)。99.92%純度(HPLC)および100.3%定量分析。

【0057】

N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミド(化合物1)およびその(L)-リンゴ酸塩の調製

N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミドおよびその(L)-リンゴ酸塩の調製に使用できる合成経路をスキーム1に示す。

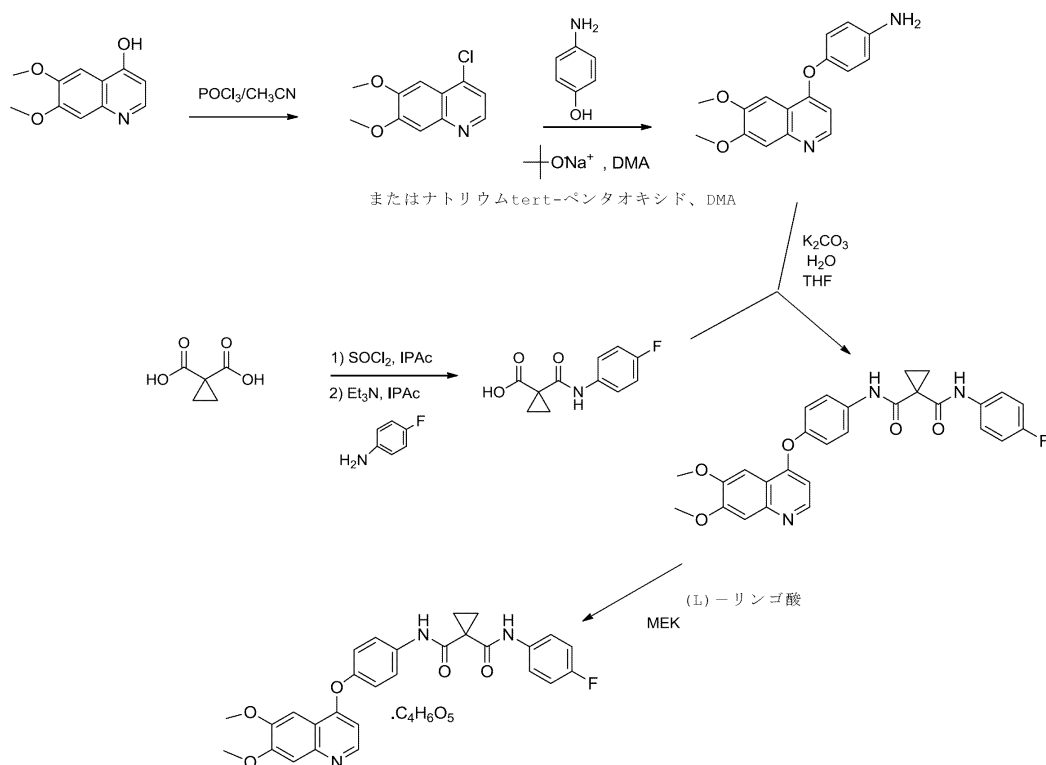
スキーム1



【0058】

N-(4-{[6, 7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1, 1-ジカルボキシアミドおよびその(L)-リンゴ酸塩の調製に使用できる別の合成経路をスキーム2に示す。

スキーム 2



10

20

【0059】

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンの調製

反応器に、6,7-ジメトキシキノリン-4-オール（47.0 kg）およびアセトニトリル（318.8 kg）を順次加えた。得られた混合物を約60℃に加熱し、リンオキシクロリド（POCl₃、130.6 kg）を加えた。POCl₃の添加後、反応混合物の温度を約77℃に上げた。残っている出発材料が3%未満（高速液体クロマトグラフィー〔HPLC〕工程中分析）の場合、反応が完了したと見なした（約13時間）。反応混合物を約2～7℃まで冷却し、その後、ジクロロメタン（DCM、482.8 kg）、26% NH₄OH（251.3 kg）、および水（900 L）からなる冷却溶液中で反応を停止させた。得られた混合物を約20～25℃に温め、相分離させた。有機相をAWハイフラスーパーセルNF（セライト；5.4 kg）のベッドを通して濾過し、フィルターベッドをDCM（118.9 kg）で洗浄した。合わせた有機相をブライン（282.9 kg）で洗浄し、水（120 L）と混合した。相分離し、減圧蒸留により有機相から溶媒を除去して濃縮した（約95 L残留量）。DCM（686.5 kg）を、有機相を含む反応器に加え、減圧蒸留により溶媒を除去して濃縮した（約90 L残留量）。次に、メチルターブチルエーテル（MTBE、226.0 kg）を加え、混合物の温度を-20～-25℃に調節し、2.5時間保持して、固形沈殿物を得た。これを濾過後、n-ヘプタン（92.0 kg）で洗浄し、約25℃にて窒素雰囲気下、フィルター上で乾燥し、標記化合物（35.6 kg）を得た。

30

40

【0060】

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミンの調製

N,N-ジメチルアセトアミド（DMA、184.3 kg）に溶解した4-アミノフェノール（24.4 kg）を、4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（35.3 kg）、ナトリウムtert-ブトキシド（21.4 kg）、およびDMA（167.2 kg）を含む反応器に20～25℃で加えた。次に、この混合物を100～105℃に約13時間加熱した。工程中HPLC分析を使って判定して、反応が完了したと判断された（出発材料の残存が2%未満）後で、反応器の含有物を15～20℃に冷却し、水（2～7℃に予冷却、

50

587 L) を15～30℃の温度が維持できる速度で添加した。得られた固形沈殿物を濾過し、水(47 L)とDMA(89.1 kg)の混合物、および、最後に、水(214 L)で洗浄した。その後、フィルターケーキをフィルター上で約25℃にて乾燥して、粗製4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミン(59.4 kg 湿、41.6 kg 乾(LODに基づき計算))を得た。粗製4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミンを、テトラヒドロフラン(THF、211.4 kg)およびDMA(108.8 kg)の混合物中で約1時間還流(約75℃)した後、0～5℃に冷却し、約1時間熟成した。その後、固形物を濾過し、THF(147.6 kg)で洗浄後、フィルター上で、真空下約25℃で乾燥して4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン(34.0 kg)を得た。

10

【0061】

4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミンの代替調製法
4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(34.8 kg)、4-アミノフェノール(30.8 kg)およびナトリウムtert-ペンタオキシド(1.8当量; 88.7 kg、THF中35重量パーセント)を反応器に加え、続けて、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA、293.3 kg)を添加した。その後この混合物を105～115℃で約9時間加熱した。工程中HPLC分析を使って判定して、反応が完了したと判断された(出発材料の残存が2%未満)後、反応器中含有物を15～25℃に冷却し、20～30℃の温度下で保持中、2時間にわたり、水(315 kg)を加えた。その後、反応混合物を20～25℃でさらに1時間攪拌した。粗生成物を濾過により集め、88 kgの水と82.1 kgのDMA混合物で洗浄し、続けて、175 kgの水で洗浄した。生成物をフィルタードライヤーで53時間乾燥した。LODは、1%w/w未満であった。

20

【0062】

代替法では、1.6当量のナトリウムtert-ペンタオキシドを使い、反応温度を110から120℃に上げた。さらに、冷却温度を35～40℃に上げ、水添加の出発温度を35～40℃に調節して、45℃までの発熱を許容した。

【0063】

1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニルクロリドの調製
オキサリルクロリド(12.6 kg)を、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボン酸(22.8 kg)のTHF(96.1 kg)とN,N-ジメチルホルムアミド(DMF; 0.23 kg)混合物中溶液に、バッチ温度が25℃を超えないような速度で添加した。この溶液を、これ以上処理しないで、次のステップで使用した。

30

【0064】

1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニルクロリドの代替調製法

1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボン酸(35 kg)、344 gのDMF、および175 kgのTHFを反応器に加えた。反応混合物を12～17℃に調節した後、19.9 kgのオキサリルクロリドを反応混合物に1時間かけて加えた。反応混合物を12～17℃で、3～8時間攪拌を続けた。この溶液を、これ以上処理しないで、次のステップで使用した。

40

【0065】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミド(4-フルオロフェニル)アミドの調製

1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニルクロリドを含む前のステップからの溶液を、THF(245.7 kg)と水(116 L)中の化合物4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミン(23.5 kg)および炭酸カリウム(31.9 kg)の混合物に、バッチ温度が30℃を超えないような速度で添加した。反応が完了すると(約20分)、水(653 L)を加えた。混合物を20～25℃で約10時間攪拌することにより、生成物の沈殿が得られた。生成物を濾過により回収し、THF(68.6 kg)と水(256 L)の予め作製された溶液で洗浄後、最初、

50

約 25℃の窒素雰囲気下、フィルター上で乾燥し、その後、約 45℃の真空下で乾燥し、標記化合物 (41.0 kg、38.1 kg (LODに基づいて計算)) を得た。

【0066】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミド (4-フルオロフェニル)アミドの代替調製法

反応器に、4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミン (35.7 kg、1当量)、続けて、412.9 kgのTHFを加えた。反応混合物に、48.3 K₂CO₃の169 kgの水中溶液を添加した。20~30℃の温度を少なくとも2時間にわたり維持している間、上記1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニルクロリドの代替法で記載の酸クロリド溶液を4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミンを含む反応器に移した。反応混合物を20~25℃で少なくとも3時間攪拌した。次に、反応温度を30~25℃に調節し、混合物を攪拌した。攪拌を停止し、混合物の相を分離させた。下層の水相を取り出し、廃棄した。残った上層の有機相に水804 kgを加えた。反応混合物を15~25℃で、少なくとも16時間攪拌し続けた。

10

【0067】

生成物が沈殿した。生成物を濾過し、179 kg水と157.9のTHFの混合物で2回に分けて洗浄した。粗生成物を真空下で少なくとも2時間乾燥した。その後、乾燥生成物を285.1 kgのTHFに溶解した。得られた懸濁液を反応容器に移し、懸濁液が透明な (溶解された) 溶液になるまで (30~35℃で約30分の加熱が必要であった) 攪拌した。次に、溶液に456 kg水、ならびに20 kgのSDAG-1エタノール (メタノールで2時間変性したエタノール) を加えた。混合物を15~25℃で少なくとも16時間攪拌した。生成物を濾過し、143 kg水と126.7のTHFで2回に分けて洗浄した。生成物を40℃の最大設定温度で乾燥した。

20

【0068】

代替調製法では、酸クロリド生成の間の反応温度を10~15℃に調節した。再結晶化温度を15~25℃から45~50℃で1時間に変更し、その後、15~25℃で2時間冷却した。

【0069】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミド (4-フルオロフェニル)アミド、XL184 (L) リンゴ酸塩の調製

30

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミド (4-フルオロフェニル)アミド (1-5; 13.3 kg)、L-リンゴ酸 (4.96 kg)、メチルエチルケトン (MEK; 188.6 kg) および水 (37.3 kg) を反応器に加え、混合物を2時間加熱還流 (約74℃) した。反応器の温度を50~55℃に下げ、反応器の含有物を濾過した。同様な量の1-5 (13.3 kg)、L-リンゴ酸 (4.96 kg)、MEK (198.6 kg)、および水 (37.2 kg) から出発して、上述のこれらの逐次ステップをさらに2回繰り返した。合わせた濾液をMEK (1133.2 kg) (約残留量711 L; KF<0.5% w/w) を使って、約74℃で大気圧下、共沸乾燥した。反応器の含有物の温度を20~25℃に下げ、約4時間保持し、固形沈殿物を得て、これを濾過後、MEK (448 kg) で洗浄し、真空下、50℃で乾燥して、標記化合物 (45.5 kg) を得た。

40

【0070】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミド (4-フルオロフェニル)アミド、(L) リンゴ酸塩の代替調製法

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミド (4-フルオロフェニル)アミド (47.9 kg)、L-リンゴ酸 (17.2)、658.2 kgメチルエチルケトン、および129.1 kg水 (37

50

． 3 k g) を反応器に加え、混合物を 5 0 ～ 5 5 ° C で約 1 ～ 3 時間加熱した後、 5 5 ～ 6 0 ° C でさらに 4 ～ 5 時間加熱した。 1 μ m カートリッジを通して濾過後、混合物は透明になった。反応器温度を 2 0 ～ 2 5 ° C に調節し、 1 5 0 ～ 2 0 0 m m H g の真空下、最大ジャケット温度 5 5 ° C で 5 5 8 ～ 7 3 1 L の容量まで真空蒸留した。

【 0 0 7 1 】

3 8 0 k g および 3 8 0 . 2 k g メチルエチルケトンをそれぞれ加えて、さらに 2 回、減圧蒸留を行った。 3 回目の蒸留後、 1 5 9 . 9 k g メチルエチルケトンを加えて、バッチの容量を 1 8 v / w のシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 [4 - (6 , 7 -ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミド (4 -フルオロフェニル) アミドに調節し、全容積を 8 8 0 L とした。 2 4 5 . 7 メチルエチルケトンを調節することにより追加の減圧蒸留を行った。反応混合物を 2 0 ～ 2 5 ° C で少なくとも 2 4 時間、中等度の撹拌を続けた。生成物を濾過し、 4 1 5 . 1 k g メチルエチルケトンで 3 回に分けて洗浄した。生成物を真空下、ジャケット設定温度 4 5 ° C で乾燥した。

10

【 0 0 7 2 】

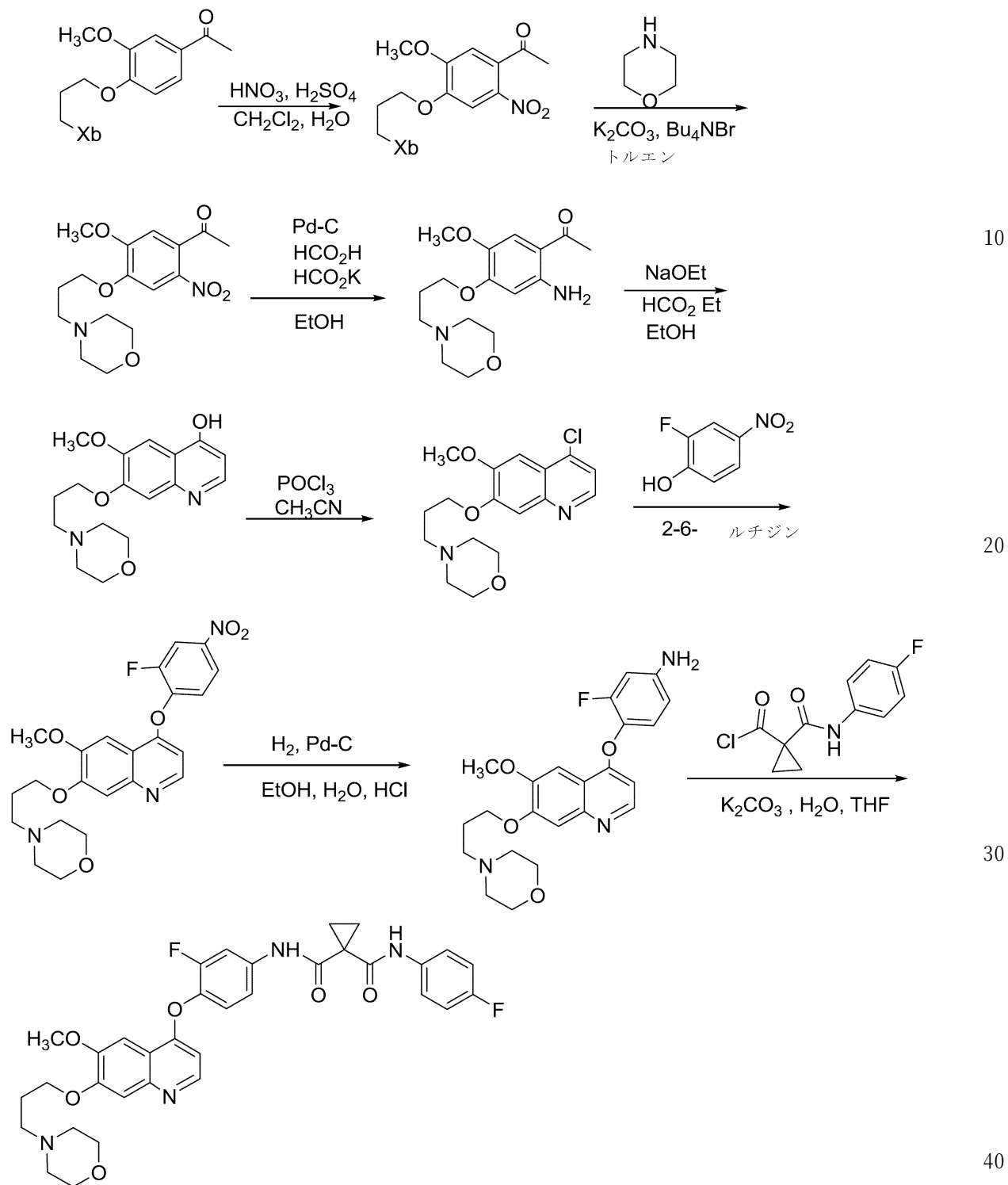
代替調製法では、添加順を変えて、 1 2 9 . 9 k g 水に溶解した 1 7 . 7 k g L-リンゴ酸溶液を、メチルエチルケトン (6 7 3 . 3 k g) 中シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 [4 - (6 , 7 -ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミド (4 -フルオロフェニル) アミド (4 8 . 7 k g) に添加した。

【 0 0 7 3 】

化合物 2 の調製
スキーム 3 および付随する実施例に示すように化合物 2 を調製した。

20

スキーム 3



【0074】

スキーム 3 では、Xb は、Br または Cl である。スキーム 3 の下の説明に記載の中間体の名称で、Xb は、ハロと呼ばれているが、これらの中間体でのこのハロ基は、Br または Cl のいずれかを意味する。

【0075】

1- [5-メトキシ-4-(3-ハロプロポキシ)-2-ニトロフェニル] エタノンの調製水 (70 L) を、1- [4-(3-ハロプロポキシ)-3-メトキシフェニル] エタノン (ブromoおよびクロロ化合物の両方が市販されている) の溶液に加えた。溶液を約 4℃ に冷却した。濃硫酸 (129.5 kg) を、バッチ温度が約 18℃ を超えないような速度で

10

20

30

40

50

添加した。得られた溶液を約 5℃に冷却し、70パーセント硝酸（75.8kg）をバッチ温度が約 10℃を超えないような速度で添加した。メチレンクロリド、水、および氷を、別の反応器に加えた。次に、酸性反応混合物をこの混合物に加えた。メチレンクロリド層を分離させ、水性層をメチレンクロリドで逆抽出した。合わせたメチレンクロリド層をカリウム重炭酸塩水溶液で洗浄し、減圧蒸留により濃縮した。1-ブタノールを加え、混合物を再度減圧蒸留により濃縮した。得られた溶液を約 20℃で攪拌し、その間に生成物が結晶化した。固形物を濾過により集め、1-ブタノールで洗浄して、標記化合物を溶媒ウェットケーキとして単離した。これを直接次のステップで使用した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 7.69（s、1H）、7.24（s、1H）；4.23（m、2H）、3.94（s、3H）、3.78（t）-3.65（t）（2H）、2.51（s、3H）、2.30-2.08（m、2H）LC/MS [M（Cl）+H]⁺の計算値：288.1、実測値：288.0；[M（Br）+H]⁺の計算値：332.0、334.0、実測値：331.9、334.0。

【0076】

1-〔5-メトキシ-4-（3-モルホリン-4-イルプロポキシ）-2-ニトロフェニル〕エタノールの調製

前のステップで単離された溶媒ウェットケーキをトルエンに溶解した。この溶液に、ヨウ化ナトリウム（67.9kg）と炭酸カリウム（83.4kg）の溶液、続けて、テトラブチルアンモニウムブロミド（9.92kg）およびモルホリン（83.4kg）を加えた。得られた2相混合物を約 85℃で約 9時間加熱した。次に、混合物を室温に冷却した。有機層を取り出した。水性層をトルエンで逆抽出した。合わせたトルエン層を、ナトリウムチオ硫酸塩飽和水溶液で2回、次に水で2回、順次洗浄した。得られた標記化合物溶液をこれ以上処理せずに次のステップで使用した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 7.64（s、1H）、7.22（s、1H）、4.15（t、2H）、3.93（s、3H）、3.57（t、4H）、2.52（s、3H）、2.44-2.30（m、6H）、1.90（quin、2H）；LC/MS [M+H]⁺計算値：339.2、実測値：339.2。

【0077】

1-〔2-アミノ-5-メトキシ-4-（3-モルホリン-4-イルプロポキシ）フェニル〕エタノールの調製

前のステップからの溶液を減圧下で元の約半分の容量に濃縮した。エタノールおよび10パーセントPd/C（50パーセント水ウェット、5.02kg）を加えた。得られたスラリーを約 48℃に加熱し、ギ酸（22.0kg）およびカリウム蟻酸塩（37.0kg）水溶液を加えた。添加が終わり、薄層クロマトグラフィー（TLC）により反応が完了したと判断されると、水を加えて副産物の塩を溶解した。混合物を濾過して不溶性触媒を除去した。濾液を減圧下濃縮し、トルエンを加えた。炭酸カリウム水溶液を加えて、混合物を塩基性にした（pH：約 10）。トルエン層を分離させ、水性層をトルエンで逆抽出した。合わせたトルエン相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。乾燥剤を濾過により除去し、得られた溶液を、これ以上処理しないで次のステップに使用した。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）：δ 7.11（s、1H）、7.01（br s、2H）、6.31（s、1H）、3.97（t、2H）、3.69（s、3H）、3.57（t、4H）、2.42（s、3H）、2.44-2.30（m、6H）、1.91（quin、2H）LC/MS [M+H]⁺計算値：309.2、実測値：309.1。

【0078】

6-メトキシ-7-（3-モルホリン-4-イルプロポキシ）キノリン-4-オール、ナトリウム塩の調製

ナトリウムエトキシド（85.0kg）のエタノール中溶液およびギ酸エチル（70.0kg）を、前のステップからの溶液に加えた。混合物を約 44℃で約 3時間温めた。反応混合物を約 25℃に冷却した。メチル-*t*-ブチルエーテル（MTBE）を加え、これにより生成物を沈殿させた。生成物を濾過により集め、ケーキをMTBEで洗浄後、減圧下、

室温で乾燥した。乾燥生成物をメッシュ篩を通して粉碎し、60.2 kgの標記化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 11.22 (br s、1H)、8.61 (d、1H)、7.55 (s、1H)、7.54 (s、1H)、7.17 (d、1H)、4.29 (t、2H)、3.99 (m、2H)、3.96 (s、3H)、3.84 (t、2H)、3.50 (d、2H)、3.30 (m、2H)、3.11 (m、2H)、2.35 (m、2H)、LC/MS [M+H]⁺ 計算値：319.2、実測値：319.1。

【0079】

4-クロロ-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル)キノリンの調製
亜リン酸オキシクロリド (26.32 kg) を、50～55℃に加熱した6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリン-4-オール (5.00 kg) のアセトニトリル中溶液に加えた。添加が終わると、混合物を加熱還流 (約82℃) し、この温度で保持して約18時間攪拌し、この時点で工程中HPLC分析用試料を採取した。出発材料の残存が5パーセント以下になった時点で反応が完了したと見なした。その後、反応混合物を20～25℃に冷却し、濾過して固形物を取り出した。その後、濾液を濃縮して残留物を得た。アセトニトリルを加え、得られた溶液を濃縮して残留物を得た。メチレンクロリドをその残留物に加え、メチレンクロリドおよび水酸化アンモニウム水溶液の混合物を使って得られた溶液の反応を停止させた。得られた2相混合物を分離させ、水性層をメチレンクロリドで逆抽出した。合わせたメチレンクロリド溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過後、濃縮して固形物を得た。固形物を30～40℃の減圧下で乾燥し、標記化合物 (1.480 kg) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.61 (d、1H)、7.56 (d、1H)、7.45 (s、1H)、7.38 (s、1H)、4.21 (t、2H)、3.97 (s、3H)、3.58 (m、2H)、2.50-2.30 (m、6H)、1.97 (quin、2H) LC/MS [M+H]⁺ 計算値：458.2、実測値：458.0。

【0080】

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリンの調製
4-クロロ-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル)キノリン (2.005 kg、5.95 mol) および2-フルオロ-4-ニトロフェノール (1.169 kg、7.44 mol) の2,6-ルチジン中溶液を、140～145℃に加熱し、約2時間、攪拌し、この時点で、工程中HPLC分析用試料を採取した。出発材料の残存が5パーセント未満になった時点で、反応が完了したと見なした。次に、反応混合物を約75℃に冷却し、水を加えた。混合物に炭酸カリウムを加えて、室温で一晩攪拌した。沈殿した固形物を濾過により集め、炭酸カリウム水溶液で洗浄した後、55～60℃の減圧下で乾燥し、標記化合物 (1.7 kg) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : δ 8.54 (d、1H)、8.44 (dd、1H)、8.18 (m、1H)、7.60 (m、1H)、7.43 (s、1H)、7.42 (s、1H)、6.75 (d、1H)、4.19 (t、2H)、3.90 (s、3H)、3.56 (t、4H)、2.44 (t、2H)、2.36 (m、4H)、1.96 (m、2H)。LC/MS [M+H]⁺ 計算値：337.1、339.1、実測値：337.0、339.0。

【0081】

3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニルアミンの調製
濃塩酸 (1.5 L) を含むエタノールと水の混合物中の4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリン (2.5 kg) および10パーセントパラジウム炭素 (50パーセント水ウエット、250 g) を含む反応器を水素ガス (約40 psi) で加圧した。混合物を室温で攪拌した。工程中HPLC分析での判断により反応が完了すると (通常、2時間)、水素を排気し、反応器をアルゴンで不活性化した。反応混合物を、セライト (登録商標) のベッドを通して

濾過し、触媒を除去した。溶液のpHが約10になるまで濾液に炭酸カリウムを加えた。得られた懸濁液を20～25℃で約1時間攪拌した。固形物を濾過により集め、水で洗浄し、50～60℃にて減圧下で乾燥して、標記化合物(1.164kg)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 8.45(d、1H)、7.51(s、1H)、7.38(s、1H)、7.08(t、1H)、6.55(dd、1H)、6.46(dd、1H)、6.39(dd、1H)、5.51(br. s、2H)、4.19(t、2H)、3.94(s、3H)、3.59(t、4H)、2.47(t、2H)、2.39(m、4H)、1.98(m、2H)。LC/MS [M+H]⁺ 計算値: 428.2、実測値: 428.1。

【0082】

1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボニルクロリドの調製
オキサリルクロリド(291mL)を、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボン酸のTHF中の冷却(約5℃)溶液に、バッチ温度が10℃を超えないような速度で、ゆっくり添加した。添加が終わると、バッチを室温まで温め、攪拌しながら約2時間保持した。この時点で、工程中HPLC分析により反応が完了したことが示された。この溶液を、これ以上処理しないで次のステップに使用した。

【0083】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 {3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリン-4-イルアミノ]フェニル}アミド(4-フルオロフェニル)アミドの調製

3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニルアミン(1160kg)および炭酸カリウム(412.25g)のTHFと水中混合物に、バッチ温度が約15～21℃に維持されるような速度で、前のステップからの溶液を加えた。添加が終わると、バッチを室温に温め、約1時間攪拌しながら保持した。この時点で、工程中HPLC分析により反応が完了したことが示された。炭酸カリウム水溶液および酢酸イソプロピルをこのバッチに加えた。得られた2相混合物を攪拌した後、相を分離させた。水相を酢酸イソプロピルで逆抽出した。合わせた酢酸イソプロピル層を、水、続けて、塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、その後硫酸マグネシウムおよび活性炭の混合物を加えてスラリー化した。スラリーを、セライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を、約30℃にて真空下でオイルに濃縮して標記化合物を得て、これ以上処理しないで次のステップに移した。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 10.41(s、1H)、10.03(s、1H)、8.47(d、1H)、7.91(dd、1H)、7.65(m、2H)、7.53(m、2H)、7.42(m、2H)、7.16(t、2H)、6.41(d、1H)、4.20(t、2H)、3.95(s、3H)、3.59(t、4H)、2.47(t、2H)、2.39(m、4H)、1.98(m、2H)、1.47(m、4H)。LC/MS [M+H]⁺ 計算値: 633.2、実測値: 633.1。

【0084】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 {3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリン-4-イルアミノ]フェニル}アミド(4-フルオロフェニル)アミドのビスリン酸塩の調製

前のステップからのシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 {3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリン-4-イルアミノ]フェニル}アミド(4フルオロフェニル)アミドをアセトンと水中に溶解した。リン酸(85%、372.48g)をバッチ温度が30℃を超えないような速度で添加した。バッチを約15～30℃で攪拌しながら1時間維持し、この間に、生成物が沈殿した。固形物を濾過により集め、アセトンで洗浄後、約60℃にて真空下で乾燥し、標記化合物(1.533kg)を得た。標記化合物は、50nM未満のc-Met IC₅₀値を有する。ビスリン酸塩は、スキーム3には示されていない。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): (二リン酸塩) δ 10.41(s、1H)、10.02(s、1H)、8.4

10

20

30

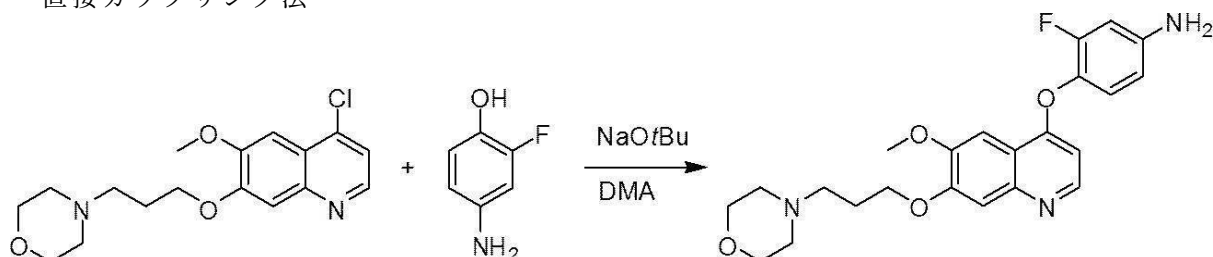
40

50

8 (d、1H)、7.93 (dd、1H)、7.65 (m、2H)、7.53 (d、2H)、7.42 (m、2H)、7.17 (m、2H)、6.48 (d、1H)、5.6 (br s、6H)、4.24 (t、2H)、3.95 (s、3H)、3.69 (bs、4H)、2.73 (bs、6H)、2.09 (t、2H)、1.48 (d、4H)。

【0085】

直接カップリング法



10

固形ナトリウム *tert*-ブトキシド (1.20 g; 12.5 mmol) を、クロロキノリン (3.37 g; 10 mmol) のジメチルアセトアミド (35 mL) 中懸濁液に加え、続いて、固形 2-フルオロ-4-ヒドロキシアニリンを加えた。暗緑色反応混合物を 95~100℃ で 18 時間加熱した。HPLC 分析は、約 18 パーセントの出発材料残存と約 79 パーセントの生成物を示した。反応混合物を 50℃ 未満に冷却し、追加のナトリウム *tert*-ブトキシド (300 mg; 3.125 mmol) およびアニリン (300 mg; 2.36 mmol) を加え、95~100℃ での加熱を再開した。18 時間後の HPLC 分析は、3 パーセント未満の出発材料の残存を示した。反応物を 30℃ 未満に冷却し、氷水 (50 mL) を加えて、温度を 30℃ 未満に維持した。室温で 1 時間の攪拌後、生成物を濾過により集め、水 (2 x 10 mL) で洗浄後、フィルター漏斗上で真空下乾燥し、黄褐色固体として 4.11 g のカップリング生成物を得た (96% 収率; 89%、水含量補正後)。¹H NMR および MS: 生成物と一致; 97.8% LCAP; 約 7 重量パーセント水 (KF 法による)。

20

【0086】

化合物 2 水和物の調製

4.9614 g の化合物 1 および 50 mL の *n*-プロパノールを 250 mL ビーカーに加えることにより、化合物 2 の水和物を調製した。懸濁液を磁気攪拌子により 200 rpm で攪拌しながら 90℃ に加熱した。2 時間後、固形物を琥珀色の溶液として完全に溶解した。1 時間目、2 時間目の時点で、10 mL の *n*-プロパノールを加えて蒸発の影響を相殺し、溶液の容量を 50 mL に戻した。次に、溶液を 1.6 μm ガラス繊維フィルターを通して熱濾過した。次に、溶液をビーカー中で一晩乾燥させ粉末にして、これを 150 mL のアセトンと水の 1:1 混合物に再溶解し、蒸発防止用フォイルの蓋をして、一晩 (16 時間) スラリー化した。その後、スラリー化された固形物を真空濾過により集めた。回収された最終重量は、3.7324 g (75% 収率) であった。このバッチを分析の日まで周囲条件下で数日間貯蔵した。

30

【0087】

標準的方法によりカールフィッシャー水分定量を行った。水含量を、703 Ti 攪拌子を備えた Brinkmann KF1V4 Metrohm 756 Coulometer を用い、Hydranal Coulomat AG 試薬を使って測定した。試料を固体として容器に導入した。滴定毎に約 30~35 mg の試料を使用した。実施例 1.1.2 で調製した結晶化合物 (I) の試料を 2 回測定し、平均水含量が 2.5% w/w であることがわかった。また、2 回のそれぞれの結果が 0.1% 以内で一致した。

40

【0088】

標準的手法で重量法による蒸気収着 (GVS) 試験を行った。試料を、DVSCFR ソフトウェアを備えた動的蒸気収着測定装置 (Surface Measurement Systems) で測定した。試料の量は、通常、10 mg とした。湿気吸脱着等温線測定を以下で略述するように行った。25℃ で行われる標準等温実験は、40% RH (相対

50

湿度)で開始し、湿度を90%RHに増やし、湿度を0%RHに減らし、再度、湿度を90%RHに増やして、最後に、湿度を0%RHまで10%RH間隔で減らすという、2サイクル工程である。実施例1. 1. 1で調製された結晶化合物1は、25℃および90%湿度にて、2.5%重量増加を示した。GVS吸脱着曲線により、水和物が同形脱溶媒和物(Stephenson, G. A.; Groleau, E. G.; Kleeman, R. L.; Xu, W.; Rigsbee, D. R. J. Pharm. Sci. 1998, 87, 536-42)のような挙動をすることが証明された。

【0089】

上で調製された化合物1結晶水和物のX線粉末回折パターンを、PANalytical X'Pert Pro diffractometerを使って取得した。試料をゼロバックグラウンドシリコンインサート試料ホルダー上で軽く平らに伸ばした。CuK α 線源、発生電力40kVと45mA、2°~50°の連続2 θ スキャン範囲を使用した。0.017度/ステップの2 θ ステップサイズ、40.7秒のステップ時間を使用した。試料を30rpmで回転させた。実験は、室温と環境湿度で行った。国際公開第2011/112896号(この特許の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる)には、N-[3-フルオロ-4-({6-(メチルオキシ)-7-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)オキシ]キノリン-4-イル} オキシ)フェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキシアミド結晶水和物のXRPDパターンが示されている。実験 $2\theta + 0.1$ において次のピークがXRPDパターン中で特定された: 6.6, 9.0, 10.2, 12.0, 12.2, 13.1, 13.3, 14.6, 15.6, 16.2, 17.0, 17.1, 17.4, 18.2, 18.4, 18.7, 20.0, 20.3, 20.8, 21.7, 22.1, 23.1, 23.4, 23.8, 24.2, 24.5, 25.0。通常、医薬品結晶型の特定に好ましいので、25 $^{\circ}$ 2 θ 未満のピークのみが示されている。ピークの全体リスト、またはそのサブセットにより、化合物1の水和物を十分に特徴付けることができる。

【0090】

DSCサーモグラムを、TA Instruments Q2000示差走査熱量計を使って取得した。化合物1結晶水和物の2.1500mgの試料質量をアルミニウムDSC天秤皿に直接秤量採取した。圧力を手で加え、それぞれの天秤皿の部分を押つけて天秤皿を密封した(緩い蓋の形態(loose lid configuration)としても知られる)。温度を25℃から225℃まで10℃/分の速度で上昇させた。ピーク融解温度137.4℃および融解吸熱の熱流量44.2J/gが測定された。融解イベント後、無水型への再結晶化が起こり、その後、194.1℃で融解する。

【0091】

TGAサーモグラムを、TA Instruments Q500 Thermogravimetric Analyzerを使って取得した。試料天秤皿を風袋測定し、9.9760ミリグラムの化合物(I)結晶水和物を天秤皿に置いた。温度を25℃から300℃まで、10℃/分の速度で上昇させた。160℃までで2.97%の重量減が観察され、200℃を超えると、分解による追加の重量減が観察された。

【0092】

異なる水和状態を持った化合物2結晶水和物の調製
上で調製した結晶水和物バッチから、5つの150mg分割量を採取し、10mLねじ蓋付きバイアル中に入れた。バイアルの蓋を取り除き、乾燥剤(Drierite(登録商標)、ケイ酸三カルシウム、RH2-3%)、飽和リチウムブロミド(6%RH)、飽和塩化リチウム(11%RH)、飽和塩化マグネシウム(33%RH)、および飽和塩化ナトリウム(75%RH)の入ったチャンバに、これらの分割量をそれぞれ貯蔵した。2週間後、試料を取り出し、分析用として直ちにキャップで密封し、特性解析を行った。

【0093】

前出の開示は、明確さとわかりやすさを目的として、説明と実施例を使って幾分詳細に記載されてきた。本発明は、種々の特定の、および好ましい実施形態と技術に関連して記

10

20

30

40

50

載されてきた。しかし、本発明の趣旨および範囲内で、多くの変化と修正が可能であることは理解されたい。添付請求項の範囲内で変更と修正ができることは、当業者には明らかであろう。従って、上の説明は、例示的であり、限定的ではないことを意図していることを理解されたい。従って、本発明の範囲は、上の記載を基準として判断されるべきではなく、代わりに、次に添付の請求項、ならびにこのような請求項から権利を与えられる全等価物を共に基準にして、判断すべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 31/47 (2006.01) A 6 1 K 31/47

(72)発明者 ナガナサン, スリラム
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 3, サン ノゼ, キュリー ドライブ 5 9 9
 (72)発明者 プファイファー, マシュー
 アメリカ合衆国 ユタ 8 4 1 0 3, ソルト レイク シティ, 6 番 アヴェニュー 5 6 7
 (72)発明者 アンデルセン, ニール ジー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 3 7, モンタラ, ピーオー ボックス 3 7 1 6 0
 8

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 0 / 0 8 3 4 1 4 (WO, A 1)
 国際公開第2 0 1 0 / 0 5 6 9 6 0 (WO, A 1)
 SAAVEDRA, BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, ELSEVIER SCIENCE, 2 0 0 9 年
 1 2 月 1 5 日, V19 N24, P6836-6839

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 C 1 / 0 0 - 4 0 9 / 4 4
 C 0 7 B 3 1 / 0 0 - 6 1 / 0 0
 C 0 7 D 2 1 5 / 0 0 - 2 1 5 / 6 0
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)