

明 細 書

発明の名称：フェノキシピリジン誘導体の製造方法（３）

技術分野

[0001] 本発明は、肝細胞増殖因子受容体（Hepatocyte growth

factor receptor；以下、「HGFＲ」と略す）阻害作用

、抗腫瘍作用、血管新生阻害作用および癌転移抑制作用などを有する抗腫瘍

剤、癌転移抑制剤として有用なフェノキシピリジン誘導体の製造方法に関す

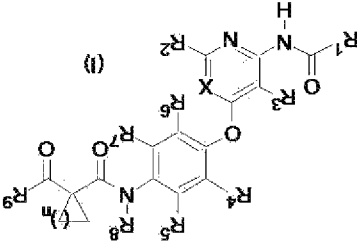
る。

背景技術

[0002] 特許文献１には、HGFＲ阻害作用を有し、抗腫瘍剤、血管新生阻害剤ま

たは癌転移抑制剤として有用なフェノキシピリジン誘導体が開示されている

[化１]



（式中、R¹は、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基などを意味する。R²およびR³は、水素原子を意味する。R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、同一または異なる、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基などを意味する。R⁸は、水素原子などを意味する。R⁹は、３～１０員非芳香族ヘテロ環式基などを意味する。nは、１ないし２の整数を意味する。Xは、式－CH＝で表される基または窒素原子を意味する。）

[0003] 該フェノキシピリジン誘導体の製造方法として、特許文献１の実施例４８

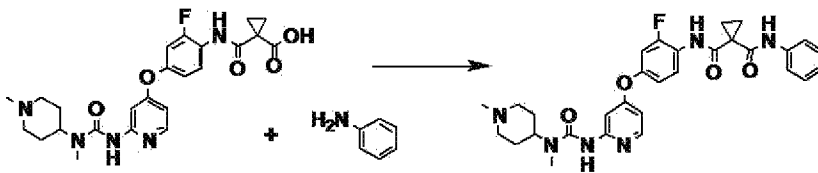
には、N，N－ジメチルホルムアミド中、トリエチルアミンおよびベンゾ

リアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキ

サフルオロホスフエートの存在下で以下の反応を行うことが記載されている

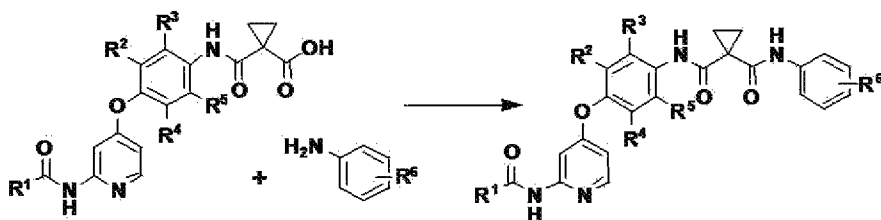
。

[化2]



[0004] 特許文献2には、該フェノキシピリジン誘導体の工業的な大量合成に適した製造方法として、縮合剤存在下、アニリン誘導体とカルボン酸誘導体とを反応させる製造方法が開示されている。

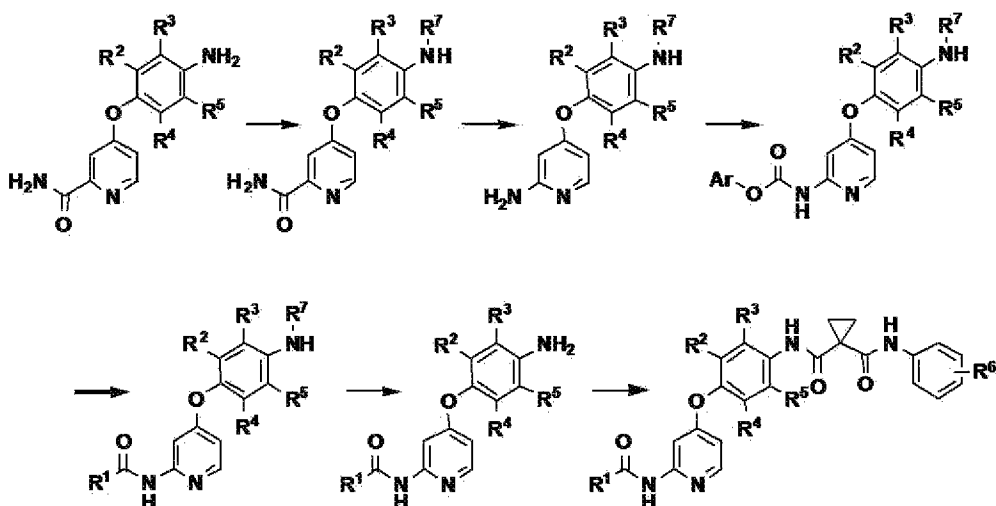
[化3]



(式中、 R^1 は、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基等を意味する。 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。 R^6 は、水素原子またはフッ素原子を意味する。)

[0005] 特許文献3には、該フェノキシピリジン誘導体の別の製造方法として、下記スキームで示す製造方法が開示されている。

[化4]



(式中、 R^1 は、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-

イル基または3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基を意味する。 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。ただし、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうち、2または3個は水素原子である。 R^6 は、水素原子またはフッ素原子を意味する。 R^7 は、アミノ基の保護基を意味する。 Ar は、フェニル基等を意味する。)

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2007/023768号

特許文献2：国際公開第2008/026577号

特許文献3：国際公開第2009/104520号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、上記特許文献2および3に記載の製造方法は、工業的製造方法として利用可能であるものの、より高い収率、より高い純度またはより短い反応時間などを目指す上で必ずしも十分とはいえなかった。また、近年、有機溶媒を可能な限り使用しない等、環境に配慮した、いわゆるグリーンケミストリー技術が注目されているが、上記特許文献2および3に記載の製造方法は、環境への配慮が必ずしも十分とはいえなかった。

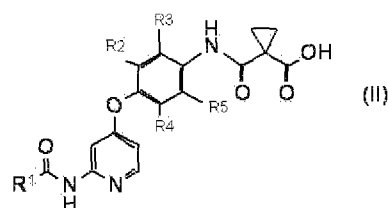
課題を解決するための手段

[0008] そこで、本発明者らは、鋭意努力の結果、より工業的製造方法に適し、かつ環境に配慮した製造方法である、本願発明を見出した。

[0009] すなわち、本発明は、

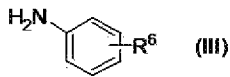
(1) 式(II)で表される化合物またはその塩

[化5]



と、式（ⅠⅠⅠ）で表されるアニリン誘導体

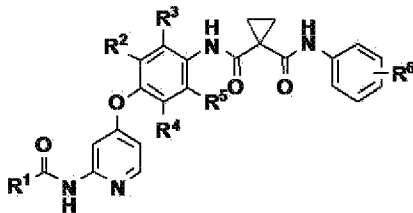
[化6]



とを、水中または水と有機溶媒の混合溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の存在下かつ実質的に塩基非存在下で反応させることを特徴とする、

式（Ⅰ）で表される化合物またはその塩

[化7]



の製造方法。

[式中、R¹は4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-イル基、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基またはメチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ基であり、

R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ同一または相異なって、水素原子またはフッ素原子を意味し、

R⁶は水素原子またはハロゲン原子を意味する。]

(2) R¹が4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル基である、(1)記載の製造方法。

(3) R²、R⁴およびR⁵が水素原子であり、R³がフッ素原子である、(1)または(2)記載の製造方法。

(4) 式（ⅠⅠⅠ）で表されるアニリン誘導体が4-フルオロアニリンである、(1)ないし(3)いずれか1つに記載の製造方法。

である。

発明の効果

[0010] 本発明にかかるフェノキシピリジン誘導体の製造方法は、従来の製造方法と比較して、高収率であり、有機溶媒の使用量が少ない。

発明を実施するための形態

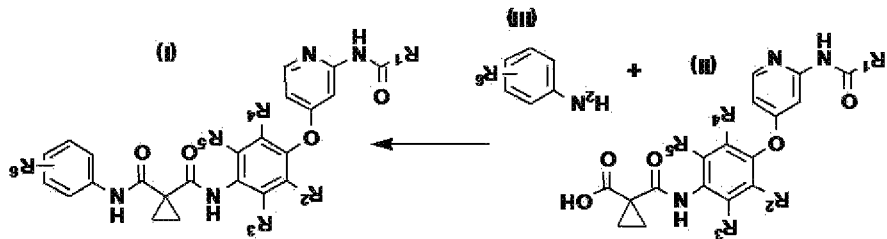
[0011] 以下に、本明細書において記載する記号、用語などの定義などを示して、本発明を詳細に説明する。

[0012] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表わすところがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる全ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学活性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。

[0013] したがって、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては一方に限定されず、いずれも含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよい。そして、本発明に係る化合物には、無水物と水和物が包含される。

[0014] 本発明に係る製造方法を以下に詳述する。

[化8]



[0015] 本反応は、式(11)で表わされる化合物またはその塩と式(111)で表されるアニリン誘導体とを水中または水と有機溶媒の混合溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩存在下かつ実質的に塩基非存在下で反応させることにより、式(1)で表される化合物またはその塩を得る反応である。

[0016] 式(11)で表される化合物またはその塩は、公知の化合物、購入可能な化合物または購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造

することができる化合物から入手可能である。

[0017] 式(111)で表されるアニリン誘導体は、公知の化合物、購入可能な化合物または購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物から入手可能である。

[0018] 本工程で用いる溶媒は、上述したように、水単独でもよいし、水と水に可溶な有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン（THF）、アセトニトリル等）との混合溶媒であってもよい。好ましくは、水単独の溶媒である。

[0019] 反応温度は、通常、出発原料、溶媒、その他反応に用いられる試薬によって異なり、好ましくは、0～50℃であり、より好ましくは、0～30℃である。

[0020] 反応時間は、通常、出発原料、溶媒、その他反応に用いられる試薬によって異なり、好ましくは、10分～12時間であり、より好ましくは、30分～6時間である。

[0021] 式(111)で表されるアニリン誘導体は、式(11)で表される化合物またはその塩に対し、1.0～3.0倍モル当量を用いることができるが、好ましくは、1.0～1.5倍モル当量である。

[0022] 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（EDC）は、式(11)で表される化合物またはその塩に対して、1.0～3.0倍モル当量用いることができるが、好ましくは、1.0～1.5倍モル当量である。

[0023] 通常、EDCを使用してアミンとカルボン酸を反応させてアミド結合を形成する場合、塩基の存在が必要となる。しかしながら、驚くべきことに、本反応においては、実質的に塩基非存在下でも、収率の低下や反応時間の延長を伴うことなく、効率よく反応が進行することを見出した。本発明にいう「実質的に塩基非存在下」とは、塩基が反応中に存在しないかまたは、実質的に本発明に係る反応に影響を及ぼさない程度に塩基を含んでもよいことを意味する。ここで、「塩基」とは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム

、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウムなどの無機塩基、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミドなどの有機金属試薬、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのハイドライド、イミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどのヘテロ環、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン等が挙げられる。

[0024] また、本反応は、後述の実施例に記載された反応条件、反応後操作、精製方法などを参考にして行うことができる。

[0025] 式(1)で表される化合物の塩および式(11)で表される化合物の塩は特に限定されず、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などがあげられる。

[0026] 無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。

[0027] 無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩との塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などとの塩があげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。

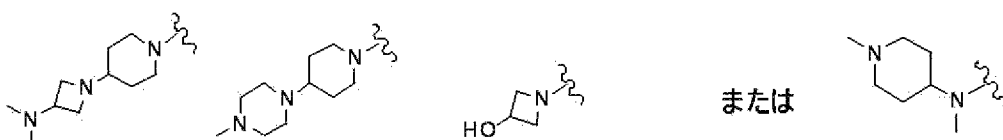
[0028] 酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルチニンなどとの塩があげられる。

[0029] 以下に、式(1)、式(11)または式(111)で表される化合物の各置換基について説明する。

[R¹の意義]

[0030] R¹は、4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-イル基、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル基、3-ヒドロシアゼチジン-1-イル基またはメチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ基である。各基の構造式を以下に示す。

[化9]



好ましくは、R¹は4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル基である。

[R²、R³、R⁴およびR⁵の意義]

[0031] R²、R³、R⁴およびR⁵は、それぞれ同一または相異なって、水素原子またはフッ素原子を意味する。R²、R³、R⁴およびR⁵の全てが水素原子であってもよく、全てがフッ素原子であってもよく、または一部が水素原子で、残りがフッ素原子であってもよいが、好ましくは、R²、R⁴およびR⁵が水素原子であり、R³がフッ素原子である。

[R⁶の意義]

[0032] R⁶は水素原子またはハロゲン原子を意味する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。式(III)で表されるアニリン誘導体におけるR⁶の位置は、アミノ基に対してオルト位、メタ位及びパラ位のいずれでもよい。好ましくは、R⁶はハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子であり、最も好ましくはアミノ基に対してパラ位に結合したフッ素原子である。

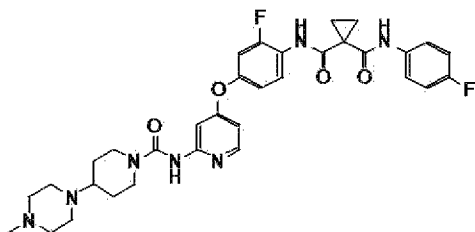
実施例

[0033] 以下に本発明の実施例を掲げるが、本発明はこれに限定されることはない。

実施例1：N-(2-フルオロ-4-{[2-(4-(4-メチルピペ

ラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル］カルボニル｝アミノ）ピリジン
－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の合成

[化10]



１－〔２－フルオロ－４－（２－〔４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル〕アミノ〕ピリジン－４－イロキシ）フェニルカルバモイル〕シクロプロパンカルボキシリック アシド 三塩酸塩二水和物（１４９５．５ｇ）と４－フルオロアニリン（２５０ｇ）の水（７．５ｋｇ）溶液に、１５℃にて１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（４９３．２ｇ）を加え、１時間攪拌した。反応液にアセトン（６．９５ｋｇ）と５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．９２ｋｇ）を加え、ｐＨをアルカリに調整後、国際公開第２００８／０２６５７７号記載の方法で得られたＮ－（２－フルオロ－４－〔２－（〔４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル〕カルボニル｝アミノ）ピリジン－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の種結晶（１．５ｇ）を投入した。１６．５時間１５℃で攪拌して結晶の析出を確認後、水（８．８２ｋｇ）を加え、さらに２３時間攪拌した。得られた固体をろ取して乾燥することにより、表記化合物１．２９ｋｇを得た。

[0034] 国際公開第２００８／０２６５７７号の実施例９（方法３）と同様の方法を比較例として、実施例１に記載の方法と、縮合反応時間、収率及び純度を比較したものを下表に示す。なお、純度とは、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）による分析において、所望の化合物のピーク面積をすべてのピークの面積の合計で除した数値を意味する。

[表1]

	縮合反応時間	収率	純度
実施例1	約1時間	89.7%	98.5%
比較例	約5時間	47.4%	96.7%

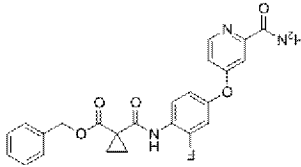
[0035] なお、本願発明に用いられる式(11)で表される化合物は、以下の参考

例を出発物質として合成することもできる。

[0036] (参考例1)

1-[4-(2-カルバモイルピリジン-4-イロキシ)-2-フルオロフェニルカルバモイル]シクロプロパルボキシリク アシド ベンジル
エスチル

[化11]

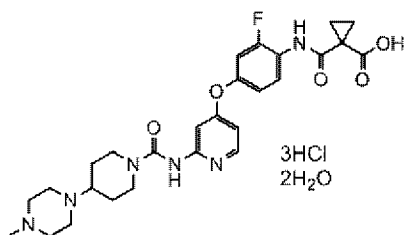


1-(ベンジロキシカルボニル)シクロプロパルボキシリク アシ
ド(97.98g)のナトリウムフロライド(200mL)とN-メチルピロ
リドン(200mL)溶液に-20℃にて塩化チオニルを加え、30分攪拌
した。同温で反応液に4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)ピリジ
ン-2-カルボキシアミド(100g)とN-メチルモルホリン(40.91g
)のN-メチルピロリドン(600mL)の溶液を加えた後、10℃で1時
間攪拌した。反応液に水(100g)を加え、20℃で1時間攪拌した。結
晶の析出を確認後、1N水酸化ナトリウム水溶液(1L)を加え、さらに1
9時間攪拌した。析出した固体をろ取して、水(500g)で洗浄した。6
0℃で20時間乾燥することにより、表記化合物176.7gを得た。

[0037] (参考例2)

1-[2-フルオロ-4-(2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イ
ル)ピペリジン-1-カルボニル]アミノ}ピリジン-4-イロキシ)フェ
ニルカルバモイル]シクロプロパルボキシリク アシド 三塩酸塩二
水和物

[化12]

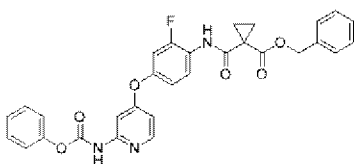


1- [2-フルオロ-4- (2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イロキシ) フェニルカルバモイル] シクロプロパンカルボキシリック アシド ベンジルエステル 三塩酸塩 (20 g) のテトラヒドロヒドロフラン (200 ml) 溶液に、室温にて5 N水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を加え、2時間42分攪拌した。反応終了後、反応液を静置して分層した。得られた有機層をアセトン (200 ml)、水 (20 ml)、35%塩酸 (16 ml) と国際公開第2008/026577号の実施例8-2に記載の方法で得られた1- [2-フルオロ-4- (2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボニル] アミノ} ピリジン-4-イロキシ) フェニルカルバモイル] シクロプロパンカルボキシリック アシド 三塩酸塩二水和物の種結晶 (0.2 g) の懸濁溶液の中に室温にて1時間5分かけて滴下投入した。2時間28分間、室温で攪拌して結晶の析出を確認後、アセトン (100 ml) を加え、さらに1時間25分攪拌した。得られた固体をろ取して乾燥することにより、表記化合物19.2 gを得た。

[0038] (参考例3)

1- [2-フルオロ-4- (2-フェノキシカルボニルアミノピリジン-4-イロキシ) フェニルカルバモイル] シクロプロパンカルボキシリック アシド ベンジルエステル

[化13]

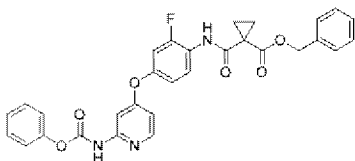


テトラヒドロフラン（４０ｍｌ）に、ピリジン（５０ｍｌ）を混合し、１０℃に冷却する。クロロギ酸フェニル（４．８３ｇ）のアセトニトリル（５０ｍｌ）溶液、および１－〔４－（２－アミノピリジン－４－イロキシ）－２－フルオロフェニルカルバモイル〕シクロプロパンカルボキシリック アシド ベンジルエステル（１０．００ｇ）のテトラヒドロフラン（８０ｍｌ）溶液を、１０℃で２時間かけてテトラヒドロフラン－ピリジン溶液に滴下した。このとき、クロロギ酸フェニル－アセトニトリル溶液と１－〔４－（２－アミノピリジン－４－イロキシ）－２－フルオロフェニルカルバモイル〕シクロプロパンカルボキシリック アシド ベンジルエステル／テトラヒドロフラン溶液の滴下量は、それぞれの溶液が２時間で滴下できるように一定の速度に滴下を調整した。滴下とともに結晶が析出した。滴下終了後、反応終了をＨＰＬＣ装置で確認した。次いで水（１０ｍｌ）とアセトニトリル（５０ｍｌ）の混合液を反応混合物に加えた。結晶をろ取し、テトラヒドロフラン（１５ｍｌ）－アセトニトリル（１５ｍｌ）の混合液で洗浄後、減圧乾燥して表記化合物（１２．７４ｇ）を得た。見かけ収率９８．０％、純度９４．６％（ＨＰＬＣ面積百分率）

[0039]（参考例４）

１－〔２－フルオロ－４－（２－フェノキシカルボニルアミノピリジン－４－イロキシ）フェニルカルバモイル〕シクロプロパンカルボキシリック アシド ベンジルエステル

[化14]



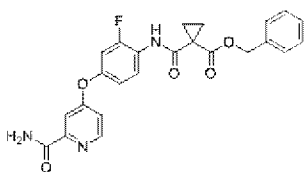
１－〔４－（２－アミノピリジン－４－イロキシ）－２－フルオロフェニルカルバモイル〕シクロプロパンカルボキシリック アシド ベンジルエステル（１７６．０ｋｇ）、テトラヒドロフラン（１８７６ｋｇ）、アセトニトリル（６９２ｋｇ）およびピリジン（８６０ｋｇ）を混合し、１０℃に冷却

した。混合液にクロロギ酸フェニル（１０５ｋｇ）を１０℃で１時間かけて滴下した。滴下とともに結晶が析出した。滴下終了後、反応終了をＨＰＬＣ装置で確認した。次いでアセトニトリル（６９２ｋｇ）を反応混合物に加えた。結晶をろ過し、テトラヒドロフラン（２３４ｋｇ）とアセトニトリル（２０７ｋｇ）の混合液で洗浄の後、減圧下に乾燥して１－〔２－フルオロ－４－（２－フェノキシカルボニルアミノピリジン－４－イロキシ）フェニルカルバモイル〕シクロプロパンカルボキシリック アシド ベンジルエステルの粗結晶（２０２．９ｋｇ）を得た。該粗結晶（２０２．９ｋｇ）、アセトニトリル（６３８ｋｇ）および水（８１２Ｌ）を２０℃で１時間攪拌した。結晶をろ取し、アセトニトリル（３１９ｋｇ）で洗浄の後、減圧下に乾燥して表記化合物（１７４．８ｋｇ）を得た。見かけ収率７７．１％、純度９３．９％（ＨＰＬＣ面積百分率）

[0040]（参考例５）

１－〔４－（２－カルバモイルピリジン－４－イロキシ）－２－フルオロフェニルカルバモイル〕シクロプロパンカルボキシリック アシド ベンジルエステル

[化15]

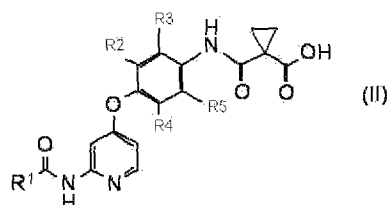


４－（４－アミノ－３－フルオロフェノキシ）ピリジン－２－カルボキシアミド（１．０ｇ）と１－（ベンジルオキシカルボニル）シクロプロパンカルボキシリック アシド（１．０７ｇ）のアセトン（１０ｍｌ）、水（１０ｍｌ）、５Ｎ塩酸溶液（１．４ｍｌ）の溶液に、室温にて１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１．１６ｇ）を加え、５分攪拌した。反応の進行を確認後、得られた固体をろ取して、水（５ｍｌ）で洗浄後、乾燥することにより、表記化合物１．５２ｇを得た。

請求の範囲

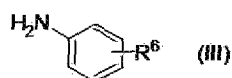
[請求項1] 式 (I I) で表される化合物またはその塩

[化1]



と、式 (I I I) で表されるアニリン誘導体

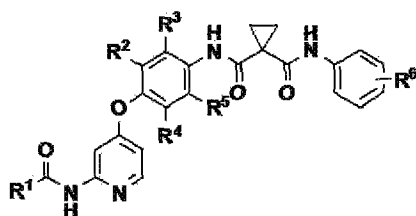
[化2]



とを、水中または水と有機溶媒の混合溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩の存在下かつ実質的に塩基非存在下で反応させることを特徴とする、

式 (I) で表される化合物またはその塩

[化3]



の製造方法。

[式中、R¹は4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]ピペリジン-1-イル基、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基またはメチル(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ基であり、R²、R³、R⁴およびR⁵はそれぞれ同一または相異なって、水素原子またはフッ素原子を意味し、

R⁶は水素原子またはハロゲン原子を意味する。]

[請求項2] R¹が4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-

イル基である、請求項 1 記載の製造方法。

[請求項3] R^2 、 R^4 および R^5 が水素原子であり、 R^3 がフッ素原子である、
請求項 1 または 2 記載の製造方法。

[請求項4] 式 (111) で表されるアニリン誘導体が 4-フルオロアニリンで
ある、請求項 1 ないし 3 いずれか 1 項記載の製造方法。