

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102009901713316A1

Publication Date

20100916

Applicant

EOS ETHICAL ONCOLOGY SCIENCE SPA IN FORMA ABBREVIATA EOS SPA

Title

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DELLA
6-(7-((1-AMMINOCICLOPROPIL)METOSSI)-6-METOSSICHINOLIN-4-ILOSSI)-N
-METIL-1-NAFTAMMIDE E SUOI INTERMEDI DI SINTESI

8752 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **“PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DELLA 6-(7-((1-AMMINOCICLOPROPIL)METOSSI)-6-METOSSICHINOLIN-4-ILOSSI)-N-METIL-1-NAFTAMMIDE E SUOI INTERMEDI DI SINTESI”**

a nome : **EOS ETHICAL ONCOLOGY SCIENCE S.p.A. in forma abbreviata EOS S.p.A.**

con sede in: Milano

* * *

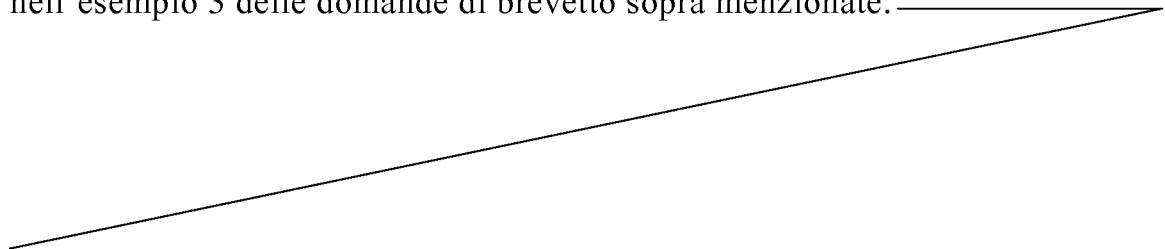
Campo dell'invenzione

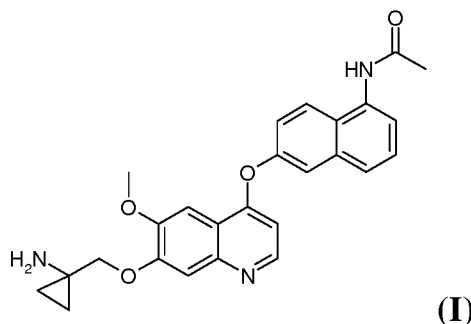
Oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di 6-(7-((1-amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-naftammide di formula (I) e suoi sali accettabili per uso farmaceutico. Un ulteriore oggetto dell'invenzione sono nuovi intermedi utili per la preparazione del composto (I).

Stato della tecnica

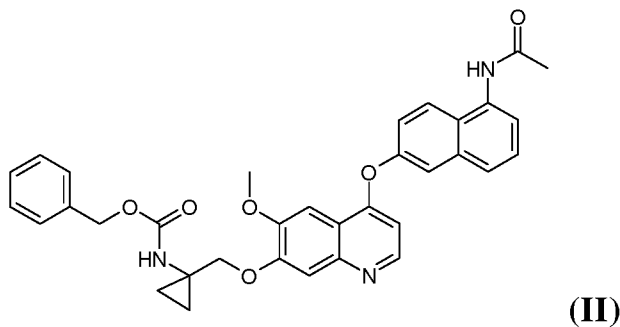
Le domande di brevetto WO 2008/112408 A1 e US 2008/0227812 A1 descrivono inibitori dell'angiogenesi a struttura chinolinica, utili per il trattamento di patologie neoplastiche.

Uno dei prodotti descritti è la 6-(7-((1-amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-naftammide di formula (I), descritta nell'esempio 3 delle domande di brevetto sopra menzionate.



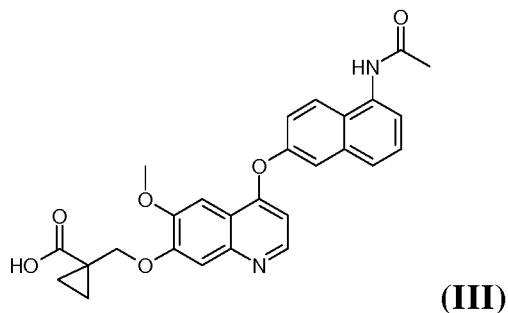


Il metodo riportato per la preparazione del composto (I) è la rimozione, in ambiente acido o mediante idrogenolisi, del gruppo protettivo benzilossicarbonile dal prodotto benzil 1-((6-metossi-4-(5-(metilcarbammoil)-naftalen-2-ilossi)chinolin-7-ilossi)metil)ciclopropil carbammato (II):



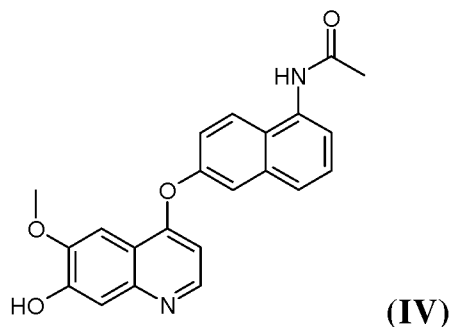
a dare il composto (I).

Il composto (II) è ottenuto in più passaggi con diversi procedimenti in cui la porzione 1-ammino-1-ciclopropilmetilica protetta con il gruppo benzilossicarbonile è introdotta mediante un riarrangiamento di Curtius, in presenza di alcool benzilico, della acilazide ottenuta dall'acido 1-((6-metossi-4-(5-(metilcarbammoil)naftalen-2-ilossi)chinolin-7-ilossi)metil)ciclopropan-carbossilico di formula (III):

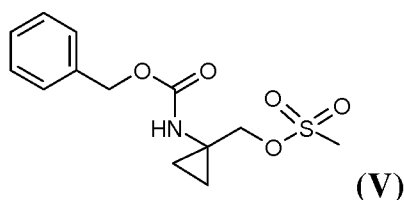


o per alchilazione della 6-(7-idrossi-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-

naftammide di formula (IV):



con il 1-benzilossicarbonilammino-1-metilsolfonilossimetil-ciclopropano di formula (V):



Non vengono fornite rese per la preparazione del composto (II) mediante le due suddette reazioni, né per la conversione del composto (II) in (I).

Il composto (III) è preparato in un procedimento in cui la porzione 1-carbossi-1-ciclopropilmetilica è introdotta nel 4-idrossi-3-metossiacetofenone sotto forma di estere etilico, a cui segue la costruzione dell'anello 4-idrossichinolinico ed, infine, l'introduzione del frammento 1-naftilcarbossiammidico.

È ben noto che le reazioni che richiedono l'impiego di azidi, come la formazione di acilazidi, o il riarrangiamento di Curtius di queste ultime sono potenzialmente pericolose per il rischio di esplosioni e che non sono pertanto adatte all'impiego in preparazioni su larga scala.

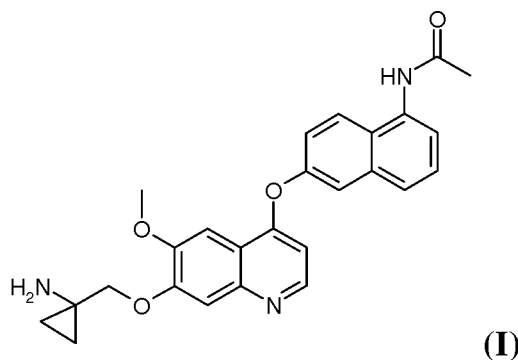
Tra i metodi sintetici riportati in WO 2008/112408 e in US 2008/0227812 viene riportato un generico schema di sintesi in cui la porzione cicloalchil-alchilica dei prodotti è introdotta per reazione tra un

generico cicloalchil-alchil mesilato ed un generico idrossi o ammino acetofenone, seguita dai passaggi di nitratura a dare un nitroacetofenone, riduzione del gruppo nitro a gruppo amminico, costruzione dell'anello 4-idrossichinolinico e ulteriore elaborazione di quest'ultimo ai prodotti finali. Le suddette domande non forniscono esempi dell'utilizzo di questo procedimento per il composto (I) o per gli altri prodotti da esse descritti.

Descrizione dell'invenzione

La presente invenzione fornisce un procedimento per la preparazione in elevate rese e purezza del composto (I) e di suoi sali con acidi accettabili per l'utilizzo farmaceutico. Il procedimento presenta vari vantaggi rispetto a quelli precedentemente descritti, in particolare evita i passaggi di formazione della acilazide corrispondente al prodotto (III) ed il suo riarrangiamento di Curtius a dare il prodotto (II). L'invenzione inoltre fornisce nuovi intermedi utili per la preparazione del composto (I).

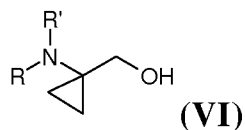
Un aspetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione del composto 6-(7-((1-amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-naftammide di formula (I):



o di un suo sale accettabile per uso farmaceutico, comprendente i seguenti passaggi:

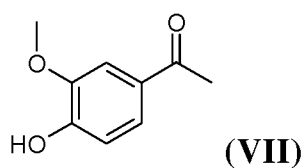
a) Reazione di un 1-ammino-1-idrossimetilciclopropano protetto al

gruppo amminico di formula (VI):

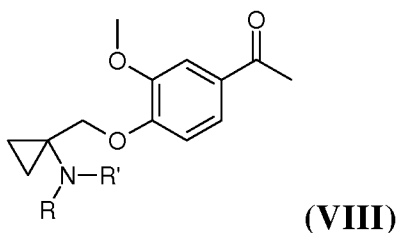


in cui R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati rappresentano un gruppo amminico primario protetto,

con il 4-idrossi-3-metossiacetofenone di formula (VII):

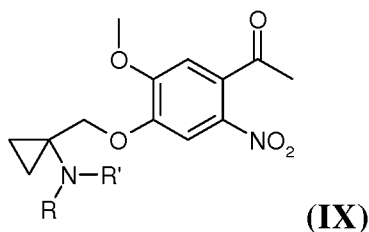


nelle condizioni della reazione di Mitsunobu, a dare un composto di formula (VIII):



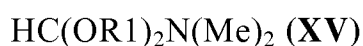
in cui R ed R' sono come sopra definiti;

b) Nitrazione di un composto di formula (VIII) a dare un composto di formula (IX):

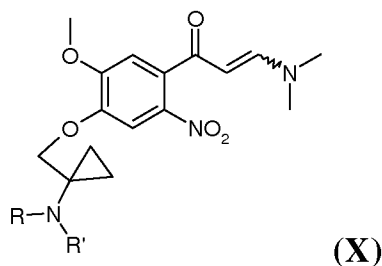


in cui R ed R' sono come sopra definiti;

c) Reazione di un composto di formula (IX) con un composto di formula (XV):

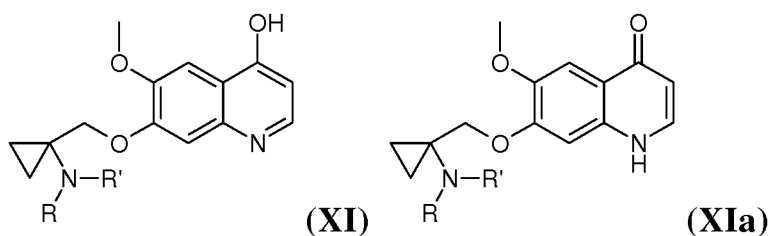


in cui R1 è un C₁-C₆ alchile lineare o ramificato o un C₃-C₆-cicloalchile, a dare un composto di formula (X):



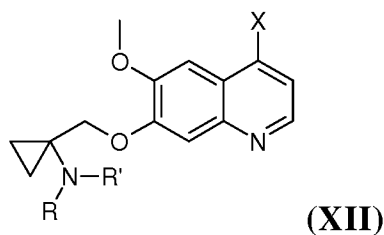
in cui R ed R' sono come sopra definiti e il tratto indica che il doppio legame del gruppo beta-enamminochetonico può essere in configurazione cis o trans;

d) Riduzione del gruppo nitro di un composto di formula (X) e concomitante ciclizzazione a dare un composto di formula (XI) che può essere in equilibrio con la sua forma tautomerica (XIa):



in cui R ed R' sono come sopra definiti;

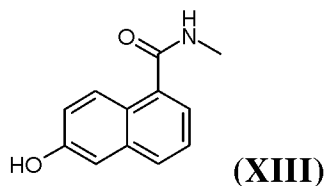
e) Conversione di un composto di formula (XI) o (XIa) in un composto di formula (XII):



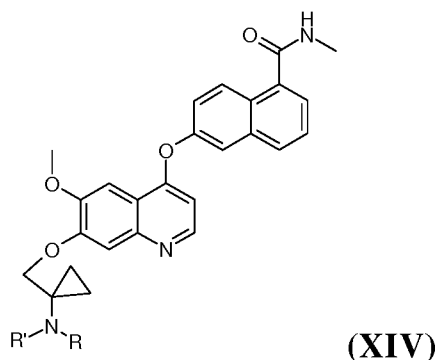
in cui X è scelto tra Cl, Br o I ed R ed R' sono come sopra definiti;

f) Reazione di un composto di formula (XII) con la 6-idrossi-N-metil-1-

naftammide di formula (XIII):



a dare un composto di formula (XIV):



in cui R ed R' sono come sopra definiti;

- g) Deprotezione del gruppo amminico primario protetto da un composto di formula (XIV) per dare il composto di formula (I);
- h) Opzionale conversione del composto (I) in un suo sale accettabile per uso farmaceutico attraverso metodi noti.

La protezione della funzione amminica primaria presente nei composti (VI) e (VIII)-(XII) può essere ottenuta utilizzando uno qualsiasi dei gruppi protettivi noti e compatibili con le condizioni di reazione a cui i suddetti composti sono sottoposti. Esempi di gruppi protettori vantaggiosamente impiegabili sono quelli per cui nei composti (VI) e (VIII)-(XII) R' è idrogeno ed R è scelto nel gruppo di; benzile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile; C₁-C₃ acile o C₇-C₁₁ aroile quali ad esempio acetile e benzoile; C₁-C₃ solfonile o C₆-C₁₀ arilsolfonile quali ad esempio trifluorometansolfonile, benzensolfonile, p-toluensolfonile; C₁-C₄ alcossicarbonile quali ad esempio metossicarbonile,

etossicarbonile, terz-butossicarbonile, allilossicarbonile; benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile, quale ad esempio benzilossicarbonile; oppure R' è un tri (C₁-C₃ alchil)silil derivato ed R è un C₁-C₄ alcossicarbonile o un benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile, così da formare assieme all'atomo di azoto a cui sono legati un carbammato N-sililato come ad esempio il terz-butil N-trimetisilil carbammato (Tetrahedron Lett., 1997, 38, 191); oppure R' ed R assieme all'atomo di azoto a cui sono legati formano un gruppo ftalimmido.

I composti (VI) sono noti o possono essere preparati con metodi noti. Alcuni di essi, ad esempio il composto di formula (VI) in cui R è un benzilossicarbonile, sono anche commercialmente disponibili (China Gateway).

La reazione tra un composto (VI) ed il 4-idrossi-3-metossiacetofenone (VII) a dare un composto (VIII) avviene nelle condizioni comunemente utilizzate per la reazione di Mitsunobu, una reazione ben nota (Synthesis 1981, 1-28; Org. React. 1992, 42, 335-656) che può essere utilizzata per la preparazione di alchil aril eteri in condizioni blande. Per la preparazione dei composti (VIII) può essere impiegato qualunque reagente comunemente impiegato nella reazione di Mitsunobu tra un fenolo ed un alcool. La preparazione dei composti (VIII) viene generalmente condotta impiegando una quantità equimolare o un lieve eccesso molare di una fosfina e di un azodicarbossilato o di un'azodiammide che possono essere utilizzati nella reazione di Mitsunobu, rispetto al 3-idrossi-4-metossiacetofenone ed al composto (VI). Questi ultimi sono generalmente impiegati in rapporti tra loro

equimolari o impiegando un eccesso fino al 30% del composto (VI) rispetto al 3-idrossi-4-metossiacetofenone. La reazione viene generalmente condotta in un solvente organico quale, ad esempio, tetraidrofurano, diossano, cloruro di metilene, o loro miscele. Esempi di fosfine che possono essere utilizzate sono trialchilfosfine quali tributilfosfina e tri-terz-butilfosfina; dialchilarilfosfine quali, ad esempio la dietilfenilfosfina; diarilalchilfosfine quali, ad esempio, la difenilisopropilfosfina; triarilfosfine quali ad esempio la trifenilfosfina, la (4-dimetilamminofenil)difenilfosfina e la difenil(2-piridil)fosfina.

Esempi di azodicarbossilati sono il dimetilazodicarbossilato, il dietilazodicarbossilato, il diisopropilazodicarbossilato ed il dibenzilazodicarbossilato. Esempi di azodiammidi sono la N,N,N',N'-tetrametilazodicarbossiammide e la 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. Come fosfina viene preferibilmente utilizzata una triarilfosfina, ad esempio la trifenilfosfina. Come azodicarbossilato viene preferibilmente impiegato il diisopropilazodicarbossilato. La reazione viene preferibilmente condotta in tetraidrofurano ad una temperatura tra -10°C e 10°C, preferibilmente 0°C, mettendo preventivamente a contatto trifenilfosfina e diisopropilazodicarbossilato, aggiungendo quindi il 4-idrossi-3-metossiacetofenone ed infine il composto (VI).

La nitratura di un composto (VIII) a dare un composto (IX) può essere utilizzata impiegando le classiche condizioni di nitratura di derivati aromatici. La reazione viene generalmente condotta ad una temperatura compresa tra -5°C e 5°C, preferibilmente a 0°C, impiegando come reagente di nitratura una miscela di acido nitrico concentrato ed anidride acetica.

La reazione tra un composto (IX) ed un composto (XV) a dare un composto (X) viene generalmente condotta in un solvente organico scelto tra

toluene, xilene, N,N-dimetilformammide, N,N-dimetilacetammide, N-metilpirrolidinone, o loro miscele, impiegando un eccesso molare del composto (XV) ad una temperatura compresa tra 50°C e la temperatura di ebollizione del solvente e per un tempo compreso 1 ora e 24 ore. I composti (XV) sono noti e commercialmente disponibili. Preferibilmente la reazione viene condotta in N,N-dimetilformammide per circa due ore alla temperatura di circa 100°C, impiegando 2 equivalenti molari di N,N-dimetilformammide dimetil acetale rispetto al composto (IX).

La trasformazione di un composto (X) in un derivato 4-idrossichinolinico (XI) o nella forma tautomera di (XI) a struttura 4-chinolonica (XIa) viene condotta tramite una ciclizzazione riduttiva utilizzando una modifica della reazione di Leimgruber-Batcho, una reazione generalmente utilizzata per la sintesi di indoli (Organic Syntheses, 1985, vol. 63, 314) ma utile anche per la sintesi di derivati 4-idrossichinolinici/4-chinolonici, come ad esempio descritto in Tetrahedron Letters, 2005, Vol. 46, 735-737. Come agente riducente possono essere impiegati tutti i reagenti capaci di ridurre un gruppo nitro aromatico a gruppo amminico, quali, ad esempio, idrogenazione catalitica; idrogenazione per trasferimento di idrogeno quale, ad esempio, ammonio formiato in presenza di palladio su carbone; riduzioni con metalli quali ad esempio zinco in acido acetico, ferro in acido acetico, cloruro stannoso; ditionito di sodio. Agli scopi dell'invenzione come agente riducente viene preferibilmente utilizzato ferro in polvere e la reazione viene generalmente condotta ad una temperatura di 80°C in presenza di acido acetico come solvente.

La conversione dei composti (XI)/(XIa) in composti (XII) avviene attraverso le ben note reazioni di trasformazione di derivati

4-idrossichinolinici/4-chinolonici in derivati 4-alogenochinolinici. Condizioni di reazione che possono vantaggiosamente essere impiegate comprendono l'impiego di un eccesso molare di un ossialogenuro di fosforo quale POCl_3 o POBr_3 rispetto al composto di formula (XI)/(XIa), opzionalmente in presenza di un solvente quale cloroformio o cloruro di metilene e di una base organica terziaria quale ad esempio la trietilammina o la dietilisopropilammina. La reazione viene preferenzialmente condotta impiegando POCl_3 come solvente di reazione ed operando ad una temperatura tra circa 60°C e circa 100°C , più preferibilmente a circa 80°C .

La reazione di un composto (XII) con la 6-idrossi-N-metil-1-naftammide (XIII) a dare un composto (XIV) può essere condotta facendo reagire una quantità equimolare o un lieve eccesso del composto (XIII) rispetto al composto (XII) in un solvente organico quale ad esempio acetato di etile, tetraidrofurano, diossano, dimetilformammide, dimetilacetammide, N-metilpirrolidinone, dimetilsolfossido, piridina, 2,6-dimetilpiridina, opzionalmente in presenza di una base inorganica quale l'idrossido di un metallo alcalino o alcalino terroso o il carbonato o il bicarbonato di un metallo alcalino, o in presenza di una base organica quale ad esempio trietilammina, diisopropiletilammina, piridina o 4-dimetilamminopiridina. Generalmente la reazione viene condotta in diossano o 2,6-dimetilpiridina alla temperatura di riflusso, in presenza di un eccesso molare del 10-20% del composto (XIII) rispetto al composto (XII), operando in presenza di un eccesso molare del 5% di 4-dimetilamminopiridina rispetto al composto (XII).

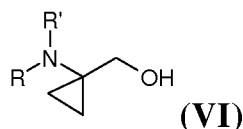
Il composto (XIII) è noto e può essere preparato attraverso metodi noti, quale ad esempio quello descritto in WO 2008/112408.

La reazione di un composto (XIV) a dare il composto (I) consiste nella rimozione del gruppo protettivo del gruppo amminico primario da un composto (XIV), utilizzando specifici metodi a seconda del gruppo protettivo presente, metodi ben noti. Ad esempio, quando R' è idrogeno ed il gruppo R è metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, benzilossicarbonile vengono preferibilmente impiegate condizioni di idrolisi in ambiente acido, quali ad esempio il trattamento del composto (XIV) con un acido inorganico quale ad esempio acido cloridrico o bromidrico o, nel caso del terz-butossicarbonile, il trattamento con un acido organico quale ad esempio l'acido trifluoroacetico. Il gruppo benzilossicarbonile può anche essere rimosso in condizioni di idrogenolisi, mediante idrogenazione catalitica o idrogenazione per trasferimento di idrogeno. La rimozione del gruppo benzilossicarbonile viene preferenzialmente effettuata in condizioni acide con acido bromidrico in acido acetico, operando ad una temperatura compresa tra circa 20°C e circa 50°C, preferibilmente a circa 30°C.

Il composto (I) può opzionalmente essere convertito in un suo sale accettabile per uso farmaceutico attraverso metodi convenzionali.

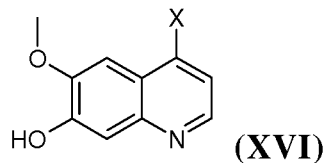
Un ulteriore aspetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione del composto 6-(7-((1-amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-naftammide di formula (I) o di un suo sale accettabile per uso farmaceutico, comprendente i seguenti passaggi:

i) reazione tra un composto di formula (VI):

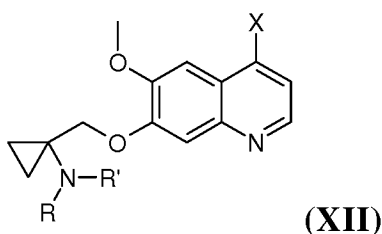


in cui R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati

rappresentano un gruppo amminico primario protetto, con un composto di formula (XVI):



in cui X è scelto tra Cl, Br o I nelle condizioni della reazione di Mitsunobu, a dare un composto di formula (XII):



in cui X, R ed R' sono come sopra definiti, seguita da

- ii) trasformazione del composto di formula (XII) in composto di formula (I) attraverso metodi noti.

La reazione di Mitsunobu tra un composto (VI) ed un composto (XVI) può essere condotta nelle condizioni sopra descritte per la reazione tra un composto (VI) ed il 4-idrossi-3-metossiacetofenone (VII). Preferibilmente viene impiegato un composto (XVI) in cui X è Cl o Br.

I composti (XVI) possono essere preparati con metodi noti. Ad esempio, il composto (XVI) in cui X è Cl può essere preparato secondo quanto descritto in J. Med. Chem. 2008, 51, 5766-5779. Il composto (XVI) in cui X è Cl è anche commercialmente disponibile.

I composti (VIII), (IX), (X), (XI) e (XII) sono nuovi e costituiscono un ulteriore aspetto dell'invenzione.

Un altro aspetto dell'invenzione è l'uso dei composti di formula (VIII),

(IX), (X), (XI) o (XII) in un procedimento per la preparazione de prodotto (I) o dei suoi sali accettabili per uso farmaceutico.

L'invenzione viene ora illustrata attraverso i seguenti esempi.

Esempi

Negli esempi vengono utilizzate le abbreviazioni di seguito riportate. Tutte le altre abbreviazioni sono rappresentazioni convenzionali di formule chimiche.

ACN: acetonitrile, AcOH: acido acetico, Ac₂O: anidride acetica, DEAD: dietil azodicarbossilato, DIAD: diisopropil azodicarbossilato, DIPEA: diisopropiletilammina, DCM: diclorometano, DMF: N,N-dimetilformammide, DMAP: 4-dimetilamminopiridina, EtOAc: acetato di etile, EtOH: etanolo, MeOH: metanolo, THF: tetraidrofurano, TEA: trietilammina, TFA: acido trifluoroacetico.

Gli spettri ¹H NMR sono stati registrati nel solvente indicato impiegando uno spettrometro Bruker AVIII500 (Software: TOPSPIN VERSION 2.1; Probe: 5 mm PABBO BB-1H/D Z-GRD) o uno spettrometro Varian Mercuryplus300 (Software: Vnmr6.1C; Probe: ID_PFG), operanti, rispettivamente, a 500MHz ed a 300 MHz. Sono state utilizzate le seguenti abbreviazioni: s, singoletto; d, doppietto; m, multipletto.

Gli spettri di LC-MS sono stati registrati nelle seguenti condizioni:

Strumento: Agilent 1200&6110MS, ELSD Varian 380-LC.

Colonna: Waters Sunfire C-18 50 mm x 4,6 mm, 3,5 μm, termostatata a 40°C.

Fase mobile A: 0,05% TFA in acqua.

Fase mobile B: 0,05%TFA in ACN.

Gradiente:

Tempo (min)	0,1	1,70	2,60	2,70
% B	1	99	99	1

Flusso: 3,0 mL/min.

Detector: UV @ 214 nm/bw 4 nm

UV @ 254 nm/bw 4 nm

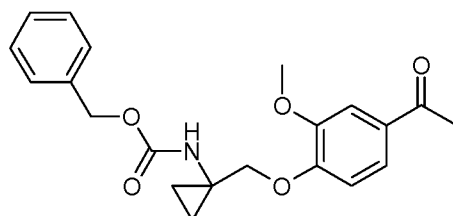
MS

ELSD

Iniezione: 1 µl.

Tempo di analisi: 2,7 min.

**Esempio 1: Preparazione dell' 1-[(4-acetil-2-metossifenossi)metil]-
N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano**



In un reattore da 10 L munito di agitatore meccanico sono stati introdotti trifenilfosfina (340,0 g, 1,296 mol) e THF (2 L) e la sospensione è stata raffreddata con un bagno di ghiaccio. Alla sospensione mantenuta sotto agitazione è stata quindi aggiunta lentamente nel tempo di 30 minuti DIAD (264 g, 1,296 mol). Dopo agitazione per 30 min a 0°C nella sospensione mantenuta sotto agitazione è stata gocciolata una soluzione di 4-idrossi-3-metossiacetofenone (180 g, 1,08 mol) e DIPEA (210 g, 1,62 mol) in THF (1500 mL). Dopo aver lasciato la sospensione sotto agitazione per 45 min a 0°C, in essa è stata gocciolata una soluzione di 1-benzilossicarbonilammino-

1-idrossimetilciclopropano (China Gateway) (240 g, 1,08 mol) in THF (1500 mL). Dopo 1h, l'analisi LC-MS di un prelievo della miscela di reazione ha mostrato la completa scomparsa dell'1-benzilossicarbonilammino-1-idrossimetilciclopropano. La miscela di reazione è stata evaporata ed il prodotto grezzo è stato ricristallizzato con EtOH 95% (4000 mL) per dare 1-[(4-acetil-2-metossifenossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano (214 g, resa: 53,5%) sotto forma di solido bianco.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ : 7,41-7,45 (m, 2 H), 7,26 (s, 5 H), 6,77 (d, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,49 (s, 3H), 0,92 (m, 4 H).

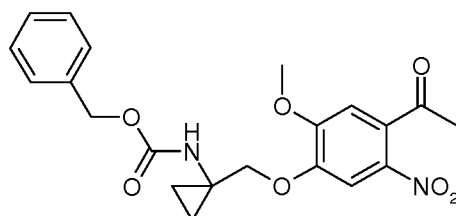
LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$: 370,4

Vengono similmente preparati:

1-[(4-Acetil-2-metossifenossi)metil]-N-etossicarbonil-1-amminociclopropano;

1-[(4-Acetil-2-metossifenossi)metil]-N-terz-butossicarbonil-1-amminociclopropano.

Esempio 2: Preparazione dell'1-[(4-acetil-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano



Ad una soluzione di HNO_3 (65%, 3 mL) in Ac_2O (2 mL) a 0°C è stata aggiunta lentamente una sospensione del composto dell'Esempio 1 (1,1 g, 2,9 mmol) in Ac_2O (3 mL). Dopo agitazione a 0°C per 2 h, la miscela di

reazione è stata versata in 50 mL di acqua e ghiaccio ed il precipitato è stato recuperato mediante filtrazione. Il solido giallo ottenuto è stato ricristallizzato con EtOH 95% (5 mL) per dare 1-[(4-acetil-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano (0,69 g, resa 56%) sotto forma di solido giallo.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 : δ : 7,52 (s, 1 H), 7,26 (s, 5 H), 6,67 (s, 1 H), 5,36 (s, 1H), 5,02 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 0,94 (m, 4 H).

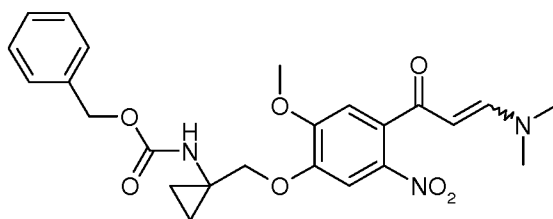
LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$: 414,41

Vengono similmente preparati:

1-[(4-Acetil-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-etossicarbonil)-1-amminociclopropano;

1-[(4-Acetil-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-(terz-butossicarbonil)-1-amminociclopropano.

Esempio 3: Preparazione dell'1-[(4-(3-dimetilaminopropenoil)-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano



Una miscela del composto ottenuto nell'Esempio 2 (1,7 g, 4,1 mmol) e N,N-dimetilformamide dimetilacetale (0,9 g, 8,2 mmol) in DMF (6 mL) è stata agitata a 100°C per 2 h. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente la miscela di reazione è stata diluita con acqua (30 mL) ed estratta con EtOAc (3 × 50 mL). La fase organica riunita è stata lavata con salamoia (2 × 50 mL),

seccata ed evaporata per dare l'1-[(4-(3-dimetilaminopropenoil)-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano (1,9 g, resa 95%) sotto forma di solido giallo.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 : δ :7,50 (s, 1 H), 7,27 (s, 5 H), 6,75 (s, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 5,11 (br, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,04 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,78-3,00 (m, 6 H), 0,94 (m, 4 H)

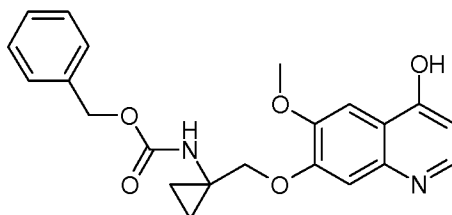
LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$: 470,49

Vengono similmente preparati:

1-[(4-(3-Dimetilaminopropenoil)-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-etossicarbonil-1-amminociclopropano;

1-[(4-(3-Dimetilaminopropenoil)-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-terz-butossicarbonil-1-amminociclopropano.

Esempio 4: Preparazione dell'1-[(4-idrossi-6-metossichinolin-7-ilossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano



Una miscela del composto ottenuto nell'Esempio 3 (1,5 g, 3,2 mmol) e polvere di ferro (1,8 g, 32 mmol) in AcOH (15 mL) è stata agitata a 80°C per 2 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente, diluita con EtOAc (150 mL), filtrata e lavata con 50 mL di EtOAc. Le acque di filtrazione sono state riunite, lavate con acqua (2 x 100 mL) e con una soluzione satura di NaHCO_3 (2 x 100 mL), seccate ed evaporate per dare l'1-[(4-idrossi-6-metossichinolin-7-ilossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-

amminociclopropano (1,2 g, resa 95%) come solido giallo.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ :7.75 (d, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.15 (m, 5 H), 6.80 (br, 1 H), 6.20 (d, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 0.87 (m, 4 H).

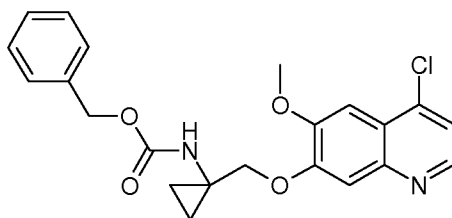
LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$: 395,2

Vengono similmente preparati:

1-[(4-Idrossi-6-metossichinolin-7-ilossi)metil]-N-etossicarbonil-1-amminociclopropano;

1-[(4-Idrossi-6-metossichinolin-7-ilossi)metil]-N-terz-butossicarbonil-1-amminociclopropano.

Esempio 5: Preparazione dell'1-[(4-cloro-6-metossichinolin-7-ilossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano



a) Per clorurazione del composto ottenuto nell'Esempio 4

In un pallone da 50 ml equipaggiato con agitatore magnetico, termometro, condensatore e mantenuto in atmosfera di azoto, si caricano a 20°/25°C 3,90 g (9,89 mmol) del composto ottenuto nell'esempio 4 e 25 ml di POCl_3 . Inizialmente si ottiene una sospensione che dopo qualche minuto in agitazione, diviene soluzione. Si scalda la soluzione a 85°C interni e dopo 30 minuti la reazione viene monitorata mediante TLC evidenziando la scomparsa del prodotto di partenza. La soluzione viene raffreddata e gocciolata, in circa 30 minuti mantenendo la temperatura al di sotto di 10°C,

in una miscela, raffreddata a 0°C, costituita da 250 ml di DCM e 250 ml di acqua. Dopo fine aggiunta, si mantiene in agitazione a 0°-10°C per 30 minuti. Si separano le fasi e si lava la fase acquosa con 150 ml di DCM; si separano le fasi e si riuniscono le fasi organiche. Alla fase organica riunita si aggiungono 150 ml di acqua, si agita a 20°/25°C per 15 minuti e si corregge il pH a 7-8 con soluzione satura di sodio bicarbonato. Si separano le fasi e si lava la fase organica con 150 ml di acqua; si separano le fasi, si anidrifca la fase organica con sodio solfato, si filtra ed il solvente viene eliminato mediante distillazione sotto vuoto; dopo strippaggio con etere etilico, si ottengono 3,8 g di solido marroncino. Si riprende il residuo solido con 20 ml di *terz*-butil metil etere, si mantiene in agitazione a 20°/25°C per un'ora; si filtra e si lava con *terz*-butil metil etere e dopo essiccamento si ottiene il 1-[(4-cloro-6-metossichinolin-7-ilossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano (3,4 g; resa: 87%) avente un titolo (¹H-NMR) del 95%.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,61 (d, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,29 (m, 5 H), 4,99 (s, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 0,87 (m, 4 H).

b) Per reazione di Mitsunobu tra 4-cloro-7-idrossi-6-metossichinolina e 1-benzilossicarbonilammino-1-idrossimetilciclopropano

A 20 ml di DCM sono stati aggiunti 4-cloro-7-idrossi-6-metossichinolina (300 mg, 1,43 mmol; ottenuto da China Gateway), 1-benzilossicarbonilammino-1-idrossimetilciclopropano (412 mg, 1,87 mmol, 1,3 eq; ottenuto da China Gateway) e trifenilfosfina (490 mg, 1,87 mmol, 1,3 eq). Nella soluzione è stata gocciolata una soluzione di DEAD (378 mg, 1,87 mmol, 1,3 eq) in 3 ml di DCM, mantenendo la temperatura a 0°C per

2 ore. La miscela è stata poi lasciata a 10°C per 20 ore, quindi è stata filtrata per recuperare della 4-cloro-7-idrossi-6-metossichinolina non reagita. Il filtrato è stato evaporato sotto vuoto ed al residuo ottenuto sono stati aggiunti 20 ml di 95% EtOH lasciando poi sotto agitazione per 30 min. Il solido è stato raccolto per filtrazione, lavato con 5 ml di 95% EtOH ed essiccato sotto vuoto per dare 1-[(4-cloro-6-metossichinol-7-ilossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano (273 mg; resa 46%).

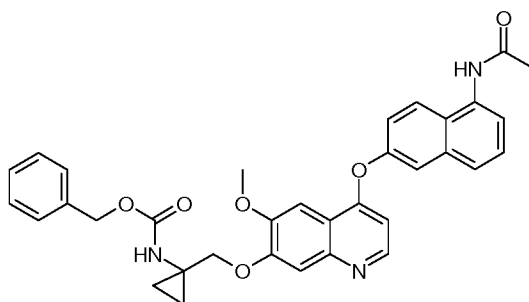
LC-MS: $M+H^+$: 413,1

Vengono similmente preparati:

1-[(4-Cloro-6-metossichinol-7-ilossi)metil]-N-etossicarbonil-1-amminociclopropano;

1-[(4-Cloro-6-metossichinol-7-ilossi)metil]-N-terz-butossicarbonil-1-amminociclopropano.

Esempio 6: Preparazione del benzil 1-[(6-metossi-4-(5-(metilcarbammioil)naftalen-2-ilossi)chinolin-7-ilossi)metil]ciclopropil carbammato (II)



Ad una soluzione costituita da 0,51 g (2,53 mmol) di 6-idrossi-N-metil-1-naftammide della Preparazione 2, 7 ml di 2,6-lutidina e 0,3 g (2,42 mmol) di DMAP, mantenuta a 20°/25°C ed in atmosfera di azoto, viene aggiunto il prodotto ottenuto nell'esempio 5 (1,0 g, titolo NMR 95%, 2,30 mmol). Si scalda la sospensione a 140°C interni per 6 ore; si raffredda a 20°/25°C e si

soluzione acquosa è stata gocciolata una soluzione di NaOH al 50% fino a raggiungere pH 10. La miscela è stata estratta con DCM (3 x 20 mL) e le fasi organiche riunite sono state seccate ed evaporate per dare un grezzo contenente la 6-(7-((1-amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-naftammide (I) con purezza superiore al >94% all'analisi LC-MS. Questo grezzo è stato ulteriormente purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice eluendo con DCM/MeOH 10:1), fornendo la 6-(7-((1-amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-naftammide (I) avente purezza superiore al 98% all'analisi LC-MS (140 mg, resa 76%).

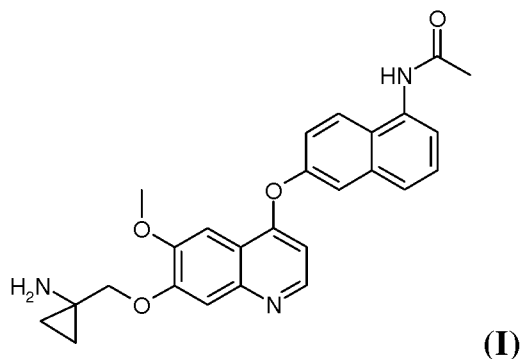
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,47 (d, 2 H), 7,87 (d, 1 H), 7,53 (m, 3 H), 7,51 (m, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 6,16 (d, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,12 (d, 3 H), 2,09 (m, 2 H), 0,80 (m, 4 H).

LC-MS: $\text{M}+\text{H}^+$: 444,0



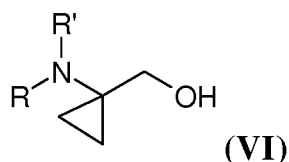
RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione del composto 6-(7-((1-amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-naftammide di formula (I):

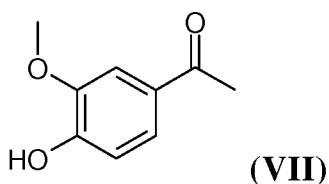


o di un suo sale accettabile per uso farmaceutico, comprendente i seguenti passaggi:

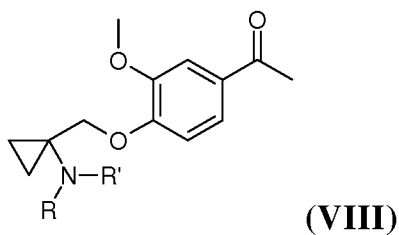
- a) Reazione di un 1-ammino-1-idrossimetilciclopropano protetto al gruppo amminico di formula (VI):



in cui R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati rappresentano un gruppo amminico primario protetto, con il 4-idrossi-3-metossiacetofenone di formula (VII):

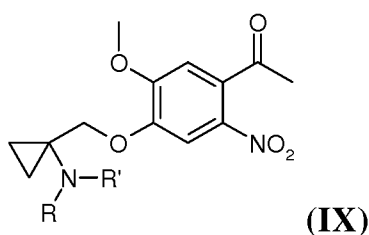


nelle condizioni della reazione di Mitsunobu, a dare un composto di formula (VIII):



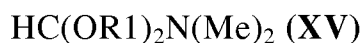
in cui R ed R' sono come sopra definiti;

- b) Nitrazione di un composto di formula (VIII) a dare un composto di formula (IX):

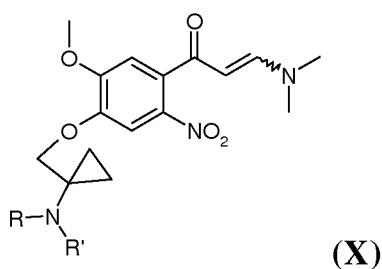


in cui R ed R' sono come sopra definiti;

- c) Reazione di un composto di formula (IX) con un composto di formula (XV):



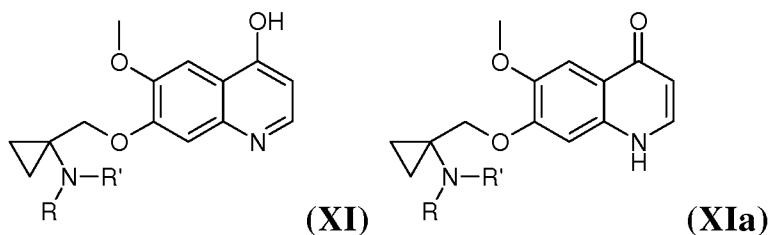
in cui R1 è un C₁-C₆ alchile lineare o ramificato o un C₃-C₆-cicloalchile, a dare un composto di formula (X):



in cui R ed R' sono come sopra definiti e il tratto indica che il doppio legame del gruppo beta-enamminochetonico può essere in configurazione cis o trans;

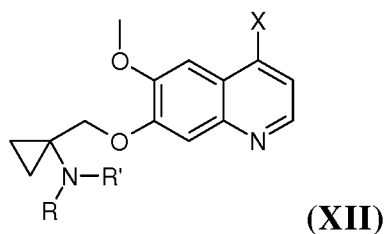
- d) Riduzione del gruppo nitro di un composto di formula (X) e concomitante ciclizzazione a dare un composto di formula (XI)

che può essere in equilibrio con la sua forma tautomerica (XIa):



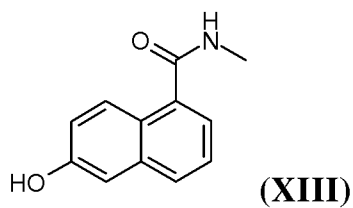
in cui R ed R' sono come sopra definiti;

e) Conversione di un composto di formula (XI) o (XIa) in un composto di formula (XII):

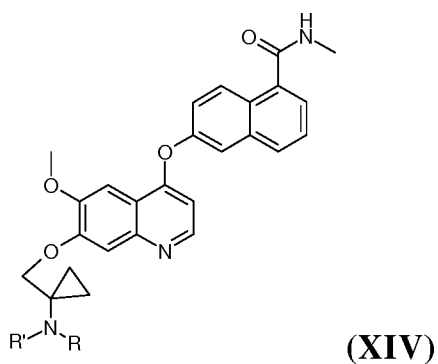


in cui X è scelto tra Cl, Br o I ed R ed R' sono come sopra definiti;

f) Reazione di un composto di formula (XII) con la 6-idrossi-N-metil-1-naftammide di formula (XIII):



a dare un composto di formula (XIV):



in cui R ed R' sono come sopra definiti;

- g) Deprotezione del gruppo amminico primario protetto da un composto di formula (XIV) per dare il composto di formula (I).
- h) Opzionale conversione del composto (I) in un suo sale accettabile per uso farmaceutico attraverso metodi noti.

2. Il procedimento della rivendicazione 1 in cui R' è idrogeno ed R è scelto nel gruppo di benzile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile; C₁-C₃ acile, C₇-C₁₁ aroile, C₁-C₃ alchilsolfonile, C₆-C₁₀ arilsolfonile, C₁-C₄ alcossicarbonile, benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile.

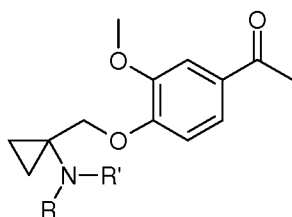
3. Il procedimento delle rivendicazione 2 in cui R è scelto nel gruppo di benzile, acetile, benzoile, trifluorometansolfonile, benzensolfonile, p-toluensolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, allilossicarbonile, benzilossicarbonile.

4. Il procedimento della rivendicazione 1 in cui R' è un tri (C₁-C₃ alchil)silile ed R è un C₁-C₄ alcossicarbonile o un benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile.

5. Il procedimento della rivendicazione 4 in cui R' è trimetilsilile ed R è terz-butossicarbonile.

6. Il procedimento della rivendicazione 1 in cui R ed R' assieme all'atomo di azoto a cui sono legati formano un gruppo ftalimmido.

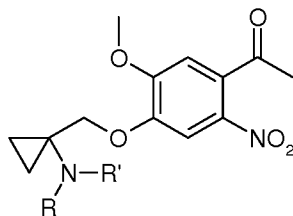
7. Un composto di formula (VIII):



(VIII)

in cui R' è idrogeno ed R è scelto tra benzile, acetile, benzoile, trifluorometansolfonile, benzensolfonile, p-toluensolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, allilossicarbonile e benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti tra alogeno, ciano e trifluorometile; oppure R' è trimetilsilile ed R è terz-butossicarbonile; oppure R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati formano un gruppo ftalimmido.

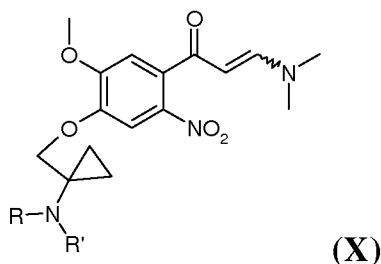
8. Un composto di formula (IX):



(IX)

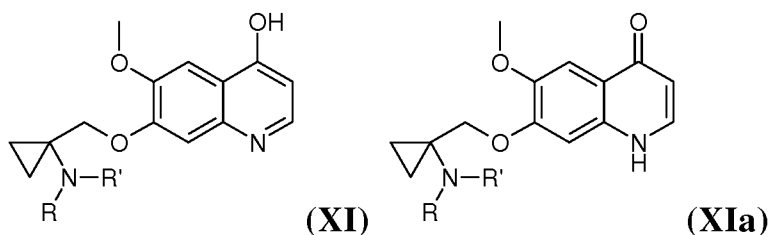
in cui R' è idrogeno ed R è scelto tra benzile, acetile, benzoile, trifluorometansolfonile, benzensolfonile, p-toluensolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, allilossicarbonile e benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti tra alogeno, ciano e trifluorometile; oppure R' è trimetilsilile ed R è terz-butossicarbonile; oppure R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati formano un gruppo ftalimmido.

9. Un composto di formula (X): _____



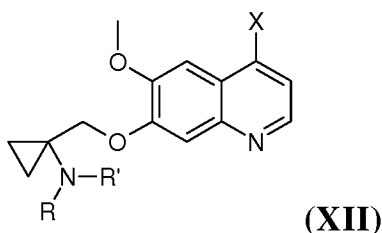
in cui R' è idrogeno ed R è scelto tra benzile, acetile, benzoile, trifluorometansolfonile, benzensolfonile, p-toluensolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, allilossicarbonile e benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti tra alogeno, ciano e trifluorometile; oppure R' è trimetilsilile ed R è terz-butossicarbonile; oppure R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati formano un gruppo ftalimmido; ed in cui il tratto $\sim\sim\sim$ indica che il doppio legame del gruppo beta-enamminochetonico può essere in configurazione cis o trans.

10. Un composto di formula (XI) o (XIa):



in cui R' è idrogeno ed R è scelto tra benzile, acetile, benzoile, trifluorometansolfonile, benzensolfonile, p-toluensolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, allilossicarbonile e benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti tra alogeno, ciano e trifluorometile; oppure R' è trimetilsilile ed R è terz-butossicarbonile; oppure R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati formano un gruppo ftalimmido.

11. Un composto di formula (XII):



in cui R' è idrogeno ed R è scelto tra benzile, acetile, benzoile, trifluorometansolfonile, benzensolfonile, p-toluensolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, allilossicarbonile e benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti tra alogeno, ciano e trifluorometile; oppure R' è trimetilsilile ed R è terz-butossicarbonile; oppure R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati formano un gruppo ftalimmido.

12. Un composto secondo una qualunque delle rivendicazioni 7-11 scelto tra:

1-[(4-Acetil-2-metossifenossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano;

1-[(4-Acetil-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano;

1-[(4-(3-Dimetilaminopropenoil)-2-metossi-5-nitrofenossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano;

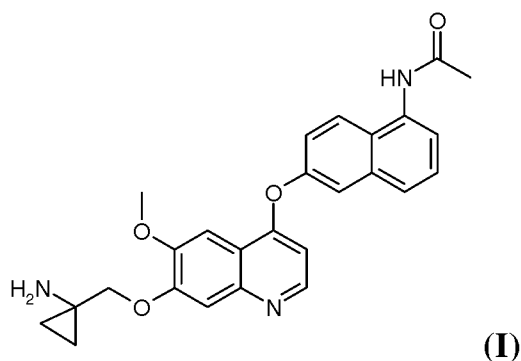
1-[(4-Idrossi-6-metossichinolin-7-ilossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano;

1-[(4-Cloro-6-metossichinolin-7-ilossi)metil]-N-benzilossicarbonil-1-amminociclopropano.

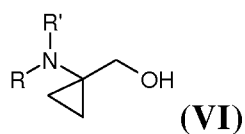
13. Uso di un composto secondo le rivendicazioni 7-12 come intermedio nella sintesi della 6-(7-((1 -amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-

metil-1-naftammide (I) o di un suo sale accettabile per uso farmaceutico.

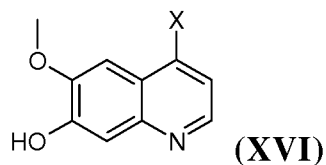
14. Procedimento per la preparazione del composto 6-(7-((1-amminociclopropil)metossi)-6-metossichinolin-4-ilossi)-N-metil-1-naftammide di formula (I):



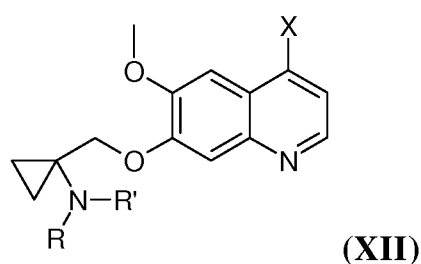
o di un suo sale accettabile per uso farmaceutico, comprendente la reazione tra un composto di formula (VI):



in cui R ed R' presi assieme all'atomo di azoto a cui sono legati rappresentano un gruppo amminico primario protetto, con un composto di formula (XVI):



in cui X è scelto tra Cl, Br o I nelle condizioni della reazione di Mitsunobu, a dare un composto di formula (XII):



in cui X, R ed R' sono come sopra definiti.

15. Il procedimento della rivendicazione 14 in cui nel composto di formula (VI) R' è idrogeno ed R è scelto nel gruppo di benzile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile; C₁-C₃ acile, C₇-C₁₁ aroile, C₁-C₃ alchilsolfonile, C₆-C₁₀ arilsolfonile, C₁-C₄ alcossicarbonile, benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile.

16. Il procedimento delle rivendicazione 15 in cui R è scelto nel gruppo di benzile, acetile, benzoile, trifluorometansolfonile, benzensolfonile, p-toluensolfonile, metossicarbonile, etossicarbonile, terz-butossicarbonile, allilossicarbonile, benzilossicarbonile.

17. Il procedimento della rivendicazione 14 in cui nel composto di formula (VI) R' è un tri (C₁-C₃ alchil)silile ed R è un C₁-C₄ alcossicarbonile o un benzilossicarbonile opzionalmente sostituito sull'anello aromatico da fino a tre sostituenti scelti nel gruppo di alogeno, ciano, trifluorometile.

18. Il procedimento della rivendicazione 17 in cui R è terz-butossicarbonile.

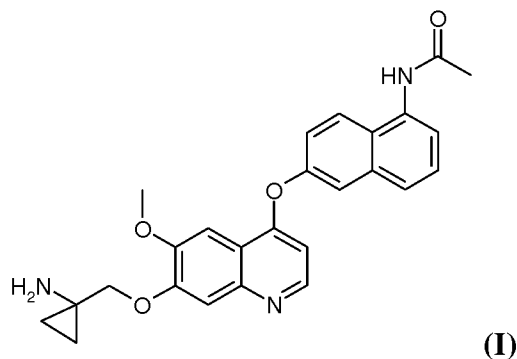
19. Il procedimento della rivendicazione 14 in cui nel composto di formula (VI) R ed R' assieme all'atomo di azoto a cui sono legati formano un gruppo ftalimmido.

20. Il procedimento della rivendicazione 14 in cui nel composto di formula (XVI) X è cloro.

Milano, 16 marzo 2009

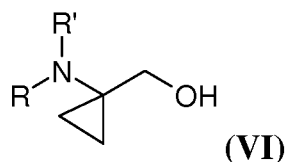
CLAIMS

1. Process for the preparation of the compound 6-(7-((1-aminocyclopropyl)methoxy)-6-methoxyquinolin-4-yloxy)-N-methyl-1-naphthamide of formula (I):

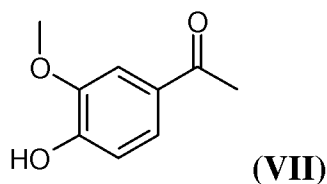


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising the following steps:

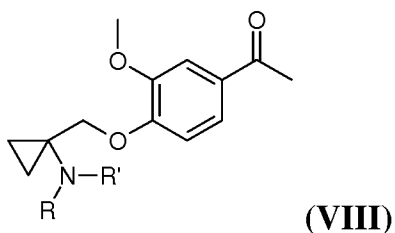
a) reaction of an 1-amino-1-hydroxymethylcyclopropane protected at the amino group of formula (VI):



wherein R and R' taken together with the nitrogen atom they are linked to represent a protected primary amino group, with 4-hydroxy-3-methoxyacetophenone of formula (VII):

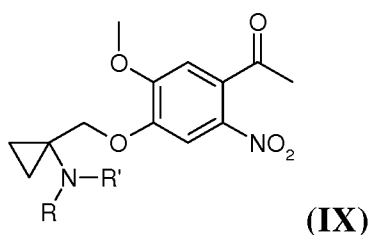


in the conditions of the Mitsunobu reaction, to give a compound of formula (VIII):



wherein R and R' are as defined above;

- b) nitration of a compound of formula (VIII) to give a compound of formula (IX):

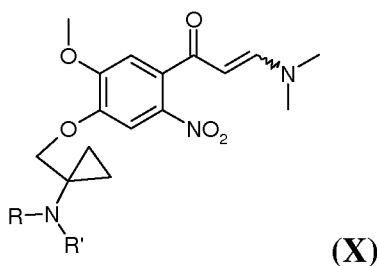


wherein R and R' are as defined above;

- c) reaction of a compound of formula (IX) with a compound of formula (XV):



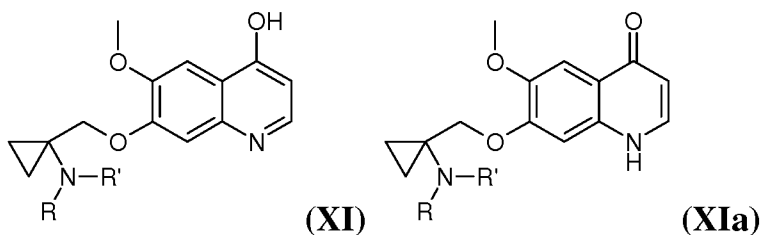
- wherein R₁ is straight or branched C₁-C₆ alkyl or a C₃-C₆-cycloalkyl, to give a compound of formula (X):



- wherein R and R' are as defined above and the line means that the double bond of the beta-enaminoketone group can be in cis or trans configuration;

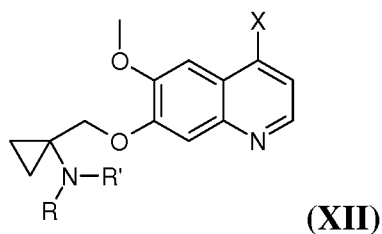
- d) reduction of the nitro group of a compound of formula (X) and concomitant cyclisation to give a compound of formula (XI) which can

be in equilibrium with its tautomeric form (XIa):



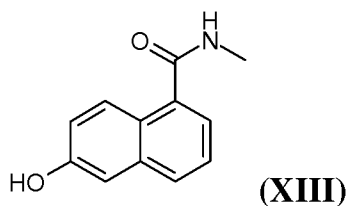
wherein R and R' are as defined above;

- e) conversion of a compound of formula (XI) or (XIa) in a compound of formula (XII):

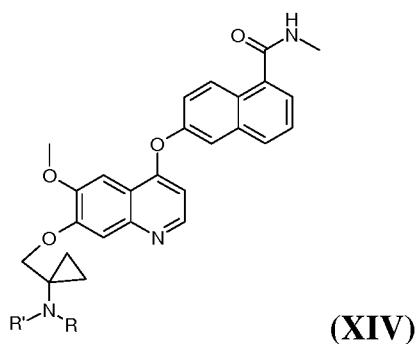


wherein X is selected from Cl, Br or I and R and R' are as defined above;

- f) reaction of a compound of formula (XII) with the 6-hydroxy-N-methyl-1-naphthamide of formula (XIII):

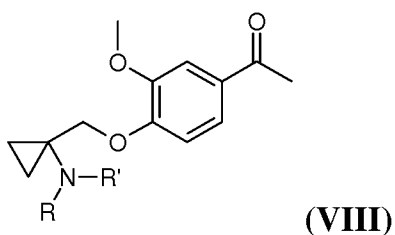


to give a compound of formula (XIV):



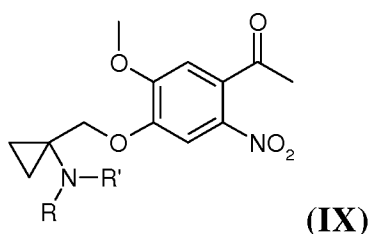
wherein R and R' are as defined above;

- g) deprotection of the protected primary amino group of a compound of formula (XIV) to give the compound of formula (I);
 - h) optional conversion of the compound (I) in a pharmaceutically acceptable salt thereof through known methods.
2. The process of claim 1 wherein R' is hydrogen and R is selected from the group consisting of benzyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, cyano, trifluoromethyl; C₁-C₃ acyl, C₇-C₁₁ aroyl, C₁-C₃ alkylsulfonyl, C₆-C₁₀ arylsulfonyl, C₁-C₄ alkoxy carbonyl, benzyloxy carbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, cyano, trifluoromethyl.
3. The process of claim 2 wherein R is selected from the group consisting of benzyl, acetyl, benzoyl, trifluoromethanesulfonyl, benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl, methoxy carbonyl, ethoxy carbonyl, tert-butoxy carbonyl, allyloxy carbonyl, benzyloxy carbonyl.
4. The process of claim 1 wherein R' is tri (C₁-C₃ alkyl)silyl and R is C₁-C₄ alkoxy carbonyl or benzyloxy carbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, cyano, trifluoromethyl.
5. The process of claim 4 wherein R' is trimethylsilyl and R is tert-butoxy carbonyl.
6. The process of claim 1 wherein R and R' together with the nitrogen atom they are linked to form a phthalimido group.
7. A compound of formula (VIII):



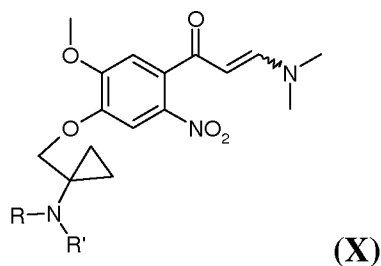
wherein R' is hydrogen and R is selected from benzyl, acetyl, benzoyl, trifluoromethanesulfonyl, benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, allyloxycarbonyl and benzyloxycarbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from halogen, cyano and trifluoromethyl; or R' is trimethylsilyl and R is tert-butoxycarbonyl; or R and R' taken together with the nitrogen they are linked to form a phthalimido group.

8. A compound of formula (IX):



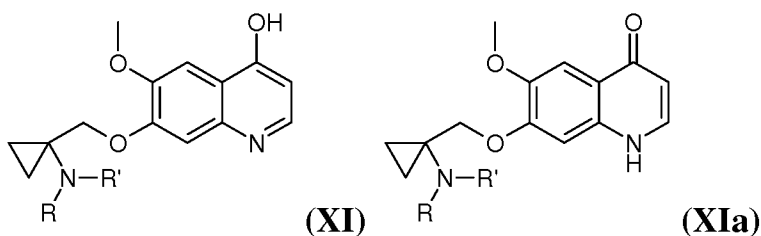
wherein R' is hydrogen and R is selected from benzyl, acetyl, benzoyl, trifluoromethanesulfonyl, benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, allyloxycarbonyl and benzyloxycarbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from halogen, cyano and trifluoromethyl; or R' is trimethylsilyl and R is tert-butoxycarbonyl; or R and R' taken together with the nitrogen they are linked to form a phthalimido group.

9. A compound of formula (X):



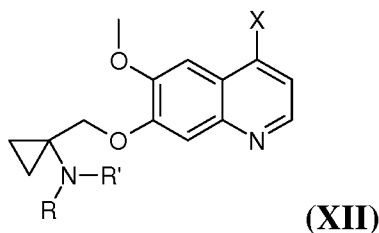
wherein R' is hydrogen and R is selected from benzyl, acetyl, benzoyl, trifluoromethanesulfonyl, benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, allyloxycarbonyl and benzyloxycarbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from halogen, cyano and trifluoromethyl; or R' is trimethylsilyl and R is tert-butoxycarbonyl; or R and R' taken together with the nitrogen atom they are linked to form a phthalimido group; and wherein the line $\sim\sim\sim$ means that the double bond of the beta-enaminoketone group can be in cis or trans configuration.

10. A compound of formula (XI) o (XIa):



wherein R' is hydrogen and R is selected from benzyl, acetyl, benzoyl, trifluoromethanesulfonyl, benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, allyloxycarbonyl and benzyloxycarbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from halogen, cyano and trifluoromethyl; or R' is trimethylsilyl and R is tert-butoxycarbonyl; or R and R' taken together with the nitrogen atom they are linked to form a phthalimido group.

11. A compound of formula (XII):



wherein R' is hydrogen and R is selected from benzyl, acetyl, benzoyl, trifluoromethanesulfonyl, benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, allyloxycarbonyl and benzyloxycarbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from halogen, cyano and trifluoromethyl; or R' is trimethylsilyl and R is tert-butoxycarbonyl; or R and R' taken together with the nitrogen atom they are linked to form a phthalimido group.

12. A compound as claimed in any one of claims 7-11 selected from:

1-[(4-Acetyl-2-methoxyphenoxy)methyl]-N-benzyloxycarbonyl-1-aminocyclopropane;

1-[(4-Acetyl-2-methoxy-5-nitrophenoxy)methyl]-N-benzyloxycarbonyl-1-aminocyclopropane;

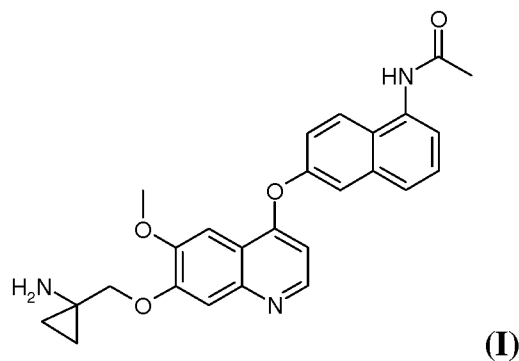
1-[(4-(3-Dimethylaminopropenoyl)-2-methoxy-5-nitrophenoxy)methyl]-N-benzyloxycarbonyl-1-aminocyclopropane;

1-[(4-Hydroxy-6-methoxyquinolin-7-yloxy)methyl]-N-benzyloxycarbonyl-1-aminocyclopropane;

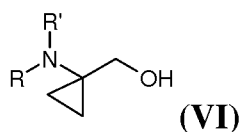
1-[(4-Chloro-6-methoxyquinolin-7-yloxy)methyl]-N-benzyloxycarbonyl-1-aminocyclopropane.

13. Use of a compound as claimed in claims 7-12 as an intermediate in the synthesis of 6-(7-((1-aminocyclopropyl)methoxy)-6-methoxyquinolin-4-yloxy)-N-methyl-1-naphthamide (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

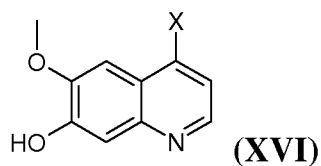
14. Process for the preparation of the compound 6-(7-((1-aminocyclopropyl)methoxy)-6-methoxyquinolin-4-yloxy)-N-methyl-1-naphthamide of formula (I):



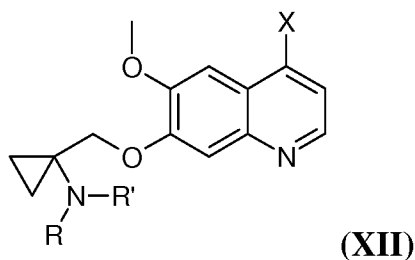
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising the reaction between a compound of formula (VI):



wherein R and R' taken together with the nitrogen atom they are linked to represent a protected primary amino group, with a compound of formula (XVI):



wherein X is selected from Cl, Br or I in the conditions of the Mitsunobu reaction, to give a compound of formula (XII):



wherein X, R and R' are as defined above.

15. The process of claim 14 wherein in the compound of formula (VI) R' is hydrogen and R is selected from the group consisting of benzyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, cyano, trifluoromethyl; C₁-C₃ acyl, C₇-C₁₁ aroyl, C₁-C₃ alkylsulfonyl, C₆-C₁₀ arylsulfonyl, C₁-C₄ alkoxy carbonyl, benzyloxy carbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, cyano, trifluoromethyl.

16. The process of claim 15 wherein R is selected from the group consisting of benzyl, acetyl, benzoyl, trifluoromethanesulfonyl, benzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl, methoxy carbonyl, ethoxy carbonyl, tert-butoxy carbonyl, allyloxy carbonyl, benzyloxy carbonyl.

17. The process of claim 14 wherein in the compound of formula (VI) R' is tri (C₁-C₃ alkyl)silyl and R is C₁-C₄ alkoxy carbonyl or benzyloxy carbonyl optionally substituted on the aromatic ring with up to three substituents selected from the group consisting of halogen, cyano, trifluoromethyl.

18. The process of claim 17 wherein R is tert-butoxy carbonyl.

19. The process of claim 14 wherein in the compound of formula (VI) R and R' together with the nitrogen atom they are linked to form a phthalimido group.

20. The process of claim 14 wherein in the compound of formula (XVI) X is chlorine.