	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0096571 (43) 공개일자 2014년08월06일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)	(71) 출원인 한미약품 주식회사 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214	(72) 발명자 방극찬 경기도 용인시 수지구 광교마을로 2, 4304동 501호 (상현동, 광교마을 이던하우스) 정재혁 서울특별시 동작구 국사봉10길 65 (상도동) 테미하우스 302호 문영호 경기도 수원시 영통구 영통로 498, 146동 1203호 (영통동, 황골마을1단지아파트)
(21) 출원번호 10-2013-0009282 (22) 출원일자 2013년01월28일 심사청구일자 없음	(74) 대리인 제일특허법인	

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조방법

(57) 요약

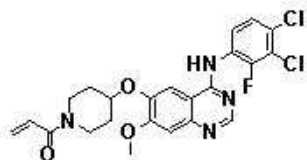
본 발명은 화학식 2의 화합물을 비활성 극성 양성자성 용매 중에서 염기의 존재 하에 화학식 3의 화합물과 반응시킴으로써 목적하는 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 종래 방법에 비해 훨씬 간편하게 제조하는 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

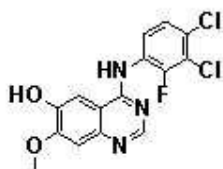
청구항 1

하기 화학식 2의 화합물을 비활성 극성 양성자성 용매 중에서 염기의 존재 하에 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법:

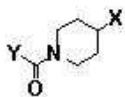
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서,

X는 토실옥시(OTs), 메실옥시(OMs), 트리플루오로메탄설포네이트, 플루오로설포네이트 또는 할로겐이고;

Y는 에테닐 또는 할로게노에틸이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 비활성 극성 양성자성 용매가 *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리딘-2-온, 디메틸설폭시드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 염기가 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 알칼리 금속탄산염인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

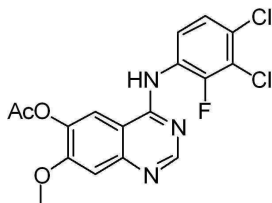
상기 염기가 상기 화학식 2의 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 5몰 당량으로 사용되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 5

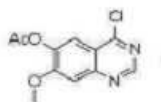
제 1 항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물이, (i) 하기 화학식 7의 화합물을 유기 염기 존재 하에 할로겐화제와 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하고, 이를 연속적으로 하기 화학식 8의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; 및 (ii) 제조된 화학식 5의 화합물을 극성 양성자성 용매 중에서 암모니아수와 반응시키는 단계에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법:

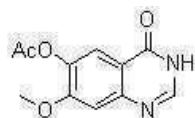
[화학식 5]



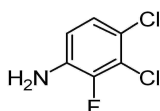
[화학식 6]



[화학식 7]



[화학식 8]



청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 유기 염기가 디소프로필아민, 트리에틸아민, 디소프로필에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸피리딘, 모르피린 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

상기 할로겐화제가 싸이오닐 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

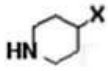
상기 극성 양성자성 용매가 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 3의 화합물이, 하기 화학식 9의 화합물 또는 이의 염을 염기 또는 아마이드 커플링제의 존재 하에 하기 화학식 10의 화합물과 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법:

[화학식 9]



[화학식 10]



상기 식에서,

X 및 Y는 상기 제 1 항에서 정의한 바와 같고;

Z는 할로겐 또는 히드록시이다.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 반응이 유기 용매 또는 유기 용매와 물의 혼합용매 중에서 수행되고, 상기 유기 용매가 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트, 아세톤, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 사염화탄소, 클로로포름, *N,N*-디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭시드인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

상기 염기가 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산세슘, 디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디에틸아민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 12

제 9 항에 있어서,

상기 아마이드 커플링제가 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드, 히드록시벤조트리아졸, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N'*,*N'*-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스파이트, *N,N'*-디시클로헥실카보이미드, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, *N,N'*-디이소프로필카보이미드, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포니움 헥사플루오로포스파이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 13

제 9 항에 있어서,

상기 화학식 9 화합물의 염이 염산염 또는 브롬화수소산염인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

명세서

기술분야

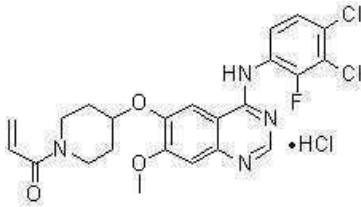
본 발명은 암세포의 성장 및 티로신 키나아제 돌연변이에 의해 유발되는 약물의 내성을 선택적이고 효과적으로 억제할 수 있는 특정 약물(염산염 형태)의 자유염기 형태인 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 종래 방법에 비해 훨씬 간편하게 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

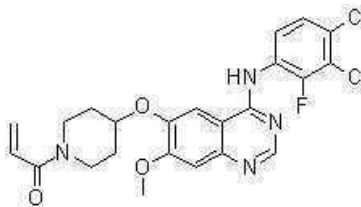
[0002] 하기 화학식 4의 구조를 갖는 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염은 항암 활성과 같은 항증식 활성을 가지며, 티로신 키나아제 돌연변이에 의해 유발되는 약물의 내성을 선택적이고 효과적으로 치료할 수 있는 중요한 약물이다. 이의 자유염기 구조인 하기 화학식 1의 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온은 CAS 등록 No. 1092364-38-9로 알려져 있다.

화학식 4



[0003]

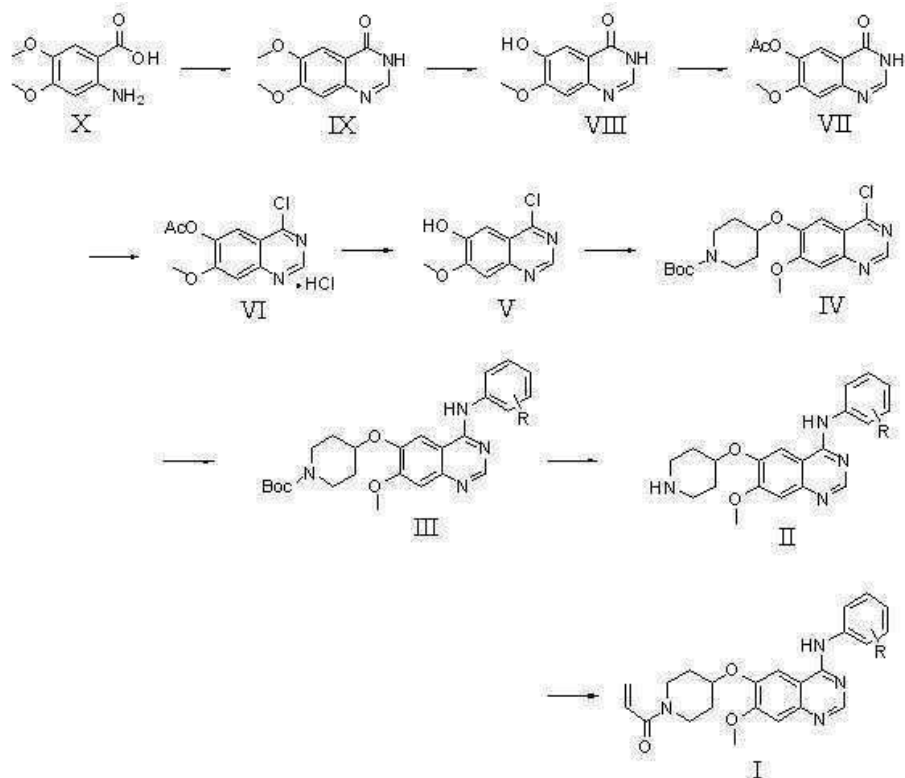
화학식 1



[0004]

[0005] 상기 화학식 1의 화합물은 대한민국 특허등록 제 1013319 호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 구체적인 제조과정은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같다. 하기 반응식 1에 따라 제조된 화학식 1의 화합물(화합물 I)을 염산과 반응시켜 상기 화학식 4의 염산염을 제조할 수 있다:

[0006] [반응식 1]



[0007]

[0008] 상기 식에서, R은 할로젠이다.

[0009] 상기 반응식 1에 도시된 바와 같은 제조방법에 따르면, 화합물 X를 폼아미딘 염산염과 예를 들어 210℃ 고온에서 축합 반응시켜 화합물 IX를 얻은 후, 이를 메틸설포산과 같은 유기산 중에서 L-메싸이오닌과 반응시킴으로써 화합물 IX의 C-6 위치의 메틸기를 제거하여 화학식 VIII의 화합물을 제조할 수 있다.

[0010] 그 후, 화합물 VIII을 피리딘과 같은 염기와 무수아세트산 중에서 보호화 반응을 통해 화합물 VII을 얻은 후, 이를 촉매량의 N,N-디메틸포름아미드 존재 하에서 싸이오닐클로라이드 및 포스포러스옥시클로라이드 등의 무기산과 환류 조건하에 반응시켜 염산염으로써 화합물 VI을 제조할 수 있다.

[0011] 이렇게 얻어진 화합물 VI을 암모니아 함유 알콜 용액(예: 7 N 암모니아 함유 메탄올 용액) 중에서 교반시켜 아세틸기를 탈보호하여 화합물 V를 얻은 후, 이를 tert-부틸 4-히드록시피페리딘-1-카복실레이트 화합물과 미즈노부(Mitsunobu) 반응시키고(화합물 IV), 이어서 2-프로판올 또는 아세트니트릴 같은 유기 용매 중에서 아닐린과 치환반응하여 화합물 III을 제조하고, 이를 디클로로메탄과 같은 유기 용매 중에서 트리플루오로아세트산과 같은 유기산 또는 진한 염산과 같은 무기산과 반응시켜 t-부톡시카보닐기를 탈보호하여 화합물 II를 얻을 수 있다. 상기 미즈노부 반응에서는 디이소프로필 아조디카복실레이트, 디에틸 아조디카복실레이트 또는 디-t-부틸 아조디카복실레이트, 및 트리페닐포스핀을 이용할 수 있다.

[0012] 이렇게 얻어진 화합물 II를 테트라히드로퓨란 등의 유기용매 및 물의 혼합용매 또는 디클로로메탄 중에서 탄산수소나트륨과 같은 무기 염기 또는 피리딘, 트리에틸아민과 같은 유기 염기 존재 하에 아크릴로일 클로라이드와 아실화시키거나, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 (EDC) 또는 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 유로피움 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄 (HATU)와 같은 결합제를 사용하여 아크릴산과 축합 반응시켜 상기 화합물 I(본 발명의 화학식 1의 화합물)을 제조할 수 있다.

[0013] 하지만, 상기 방법에 따르면, 화합물 IX를 제조하는 과정이 용매 없이 고온에서 수행되어 위험할 뿐만 아니라, 반응이 균일하게 진행되지 않는 문제가 있다. 또한, 화합물 V를 제조하는 과정에서는 싸이오닐 클로라이드를 과량 사용하게 되므로 후처리 공정에 어려움이 있고, 산업적 규모에서 적용하기 적당하지 않다는 단점이 있다.

[0014] 상기 방법에 따라 화합물 I을 제조할 경우의 가장 큰 문제점은, 아크릴화 반응 수율이 13%로 매우 낮고 부반응이 많이 발생하여 컬럼 크로마토그래피 정제를 반드시 거쳐야 한다는 점이다. 또한, 미즈노부 반응을 통해 화합물 III을 제조할 경우 많은 부산물들이 생성되어 고가의 실리카겔과 다량의 전개용매의 사용이 필요한 컬럼 크로마토그래피 정제과정이 필요하여 산업적 규모에서 적용되기 어렵다.

[0015] 이에, 본 발명자들은 경제적이고 산업적 규모에 적용하기 적합할 뿐만 아니라, 고순도 및 고수율로 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있는 신규 제조방법을 발견함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

[0016] [특허문헌 1] 대한민국 특허등록 제 1013319 호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 따라서, 본 발명의 목적은 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 신규하면서도 간편한 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명은

[0019] 하기 화학식 2의 화합물을 비활성 극성 양성자성 용매 중에서 염기의 존재 하에 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0020] [화학식 1]

[0021]

화학식 2

[0022]

화학식 3

[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] X는 토실옥시(OTs), 메실옥시(OMs), 트리플루오로메탄설포네이트, 플루오로설포네이트 또는 할로젠이고;

[0026] Y는 에테닐 또는 할로게노에틸이다.

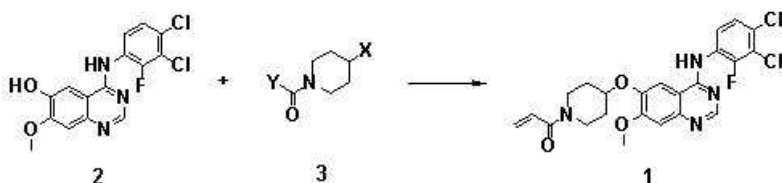
발명의 효과

[0027] 본 발명의 제조방법에 따르면, 목적하는 (1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 고수율 및 고순도로 매우 간편하게 제조할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명의 제법에 따르면, 화학식 2의 화합물[4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올]을 비활성 극성 양성자성 용매 중에서 염기의 존재 하에 화학식 3의 화합물과 반응시킴으로써 목적하는 화학식 1의 화합물[(1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온]을 제조할 수 있으며, 이를 반응식으로 나타내면 하기 반응식 2와 같다:

[0029] [반응식 2]



[0030]

[0031] 상기 식에서,

[0032] X 및 Y는 상기에서 정의한 바와 같다.

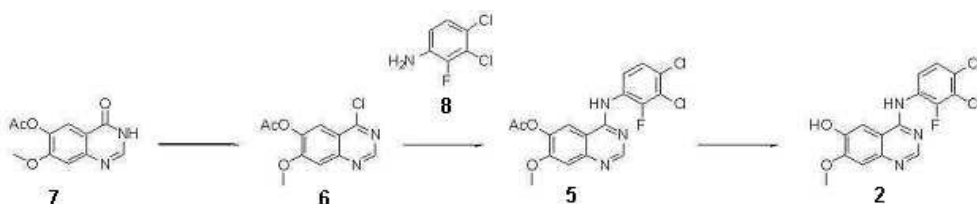
[0033] 본 발명에 사용되는 비활성 극성 양성자성 용매의 구체적인 예로는 *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리딘-2-온, 디메틸설포사이드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0034] 본 발명에 사용되는 염기의 구체적인 예로는 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 및 이의 혼합물을 들 수 있으며, 상기 염기는 화학식 2의 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 5몰 당량의 양으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0035] 상기 반응은 60℃ 내지 100℃, 바람직하게는 70℃ 내지 90℃, 더욱 바람직하게는 70℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0036] 본 발명에 출발물질로서 사용되는 화학식 2의 화합물은 (i) 하기 화학식 7의 화합물을 유기 염기 존재 하에 할로겐화제와 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하고, 이를 연속적으로 하기 화학식 8의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물[4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트]을 제조하는 단계; 및 (ii) 제조된 화학식 5의 화합물을 극성 양성자성 용매 중에서 암모니아수와 반응시키는 단계에 의해 제조할 수 있다(하기 반응식 3 참조):

[0037] [반응식 3]



[0038]

[0039] 상기 단계 (i)에 사용되는 유기 염기의 구체적인 예로는 디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸피리딘, 모르피린 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 상기 할로겐화제의 구체적인

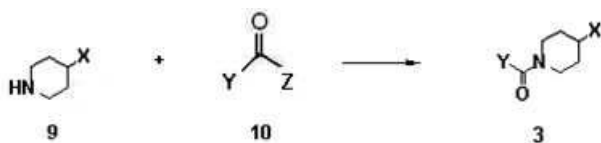
인 예로는 싸이오닐 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 상기 반응은 50℃ 내지 150℃, 바람직하게는 60℃ 내지 90℃, 가장 바람직하게는 약 75℃의 온도에서 반응시킬 수 있는데, 이 과정에서 화학식 6의 화합물이 유기 용매 중에 포함된 형태로 제조되며 그 자체로는 분리되지 않는다. 이어, 유기 용매 중에 포함된 형태의 화학식 6의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트를 제조할 수 있다.

[0040] 상기에서 출발물질로 사용되는 화학식 7의 화합물은 대한민국 특허등록 제 1013319 호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0041] 이어, 단계 (ii)에서는, 상기 단계 (i)에서 제조된 화학식 5의 화합물을 극성 양성자성 용매(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이들의 혼합물) 중에서 암모니아수 또는 암모니아 기체를 사용하여 0℃ 내지 40℃, 바람직하게는 10℃ 내지 30℃, 가장 바람직하게는 약 25℃의 온도에서 반응시켜 화학식 2의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올을 제조할 수 있다.

[0042] 또한, 본 발명에 출발물질로서 사용되는 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 9의 화합물 또는 이의 염을 염기 또는 아마이드 커플링제의 존재 하에 하기 화학식 10의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다(하기 반응식 4 참조):

[0043] [반응식 4]



[0044]

[0045] 상기 식에서,

[0046] X 및 Y는 상기에서 정의한 바와 같고;

[0047] Z는 할로젠 또는 히드록시이다.

[0048] 상기 반응은 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트, 아세톤, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 사염화탄소, 클로로포름, N,N-디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭시드와 같은 유기 용매, 또는 유기 용매와 물의 혼합용매 중에서 수행될 수 있다.

[0049] 상기 염기의 구체적인 예로는 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 탄산세슘과 같은 무기 염기, 및 디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 및 디에틸아민과 같은 유기 염기, 및 이들의 혼합물을 들 수 있고, 상기 아마이드 커플링제의 구체적인 예로는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드, 히드록시벤조트리아졸, 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스파이트, N,N'-디시클로헥실카보디이미드, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, N,N'-디이소프로필카보디이미드, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포니움 헥사플루오로포스파이트 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 상기 염기 또는 아마이드 커플링제는 화학식 9의 화합물 또는 이의 염 1몰 당량에 대하여 3 내지 5몰 당량으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0050] 상기 화학식 9 화합물의 염으로는 염산염(2HCl 염) 또는 브롬화수소산염(2HBr 염)이 적합하며, 상기 반응은 -30℃ 내지 30℃, 바람직하게는 약 0℃ 내지 상온에서 적정 시간 교반함으로써 수행될 수 있다.

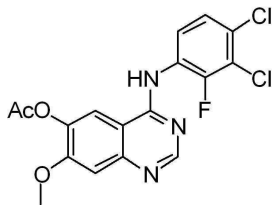
[0051] 이와 같은 본 발명의 방법에 의하면, 목적하는 화학식 1의 화합물[1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온]을 고수율 및 고순도로 매우 간편하게 제조할 수 있다.

[0052] 나아가, 제조된 화학식 1의 화합물을 유기 용매(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 에틸아세테이트, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 아세토니트릴, 1,4-디옥산 및 이들의 혼합물) 중에서 0℃ 내지 60℃, 바람직하게는 10℃ 내지 40℃, 가장 바람직하게는 약 25℃의 온도에서 염산과 반응시킴으로써, 암세포의 성장 및 티로신 키나아제 돌연변이에 의해 유발되는 약물의 내성을 선택적이고 효과적으로 억제할 수 있는 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염을 얻을 수 있다.

[0053] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0054] **제조예 1: 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (화학식 2의 화합물)의 제조**

[0055] 단계 (i) 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트 (화학식 5의 화합물)의 제조

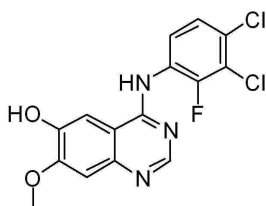


[0056]

[0057] 7-메톡시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일 아세테이트 100 g을 톨루엔 850 ml 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 82.5 ml에 첨가하고, 75℃에서 포스포러스 옥시클로라이드 100 ml을 20분 동안 가한 후 3시간 동안 교반하였다. 생성된 반응액에 톨루엔 450 ml를 더 첨가하고, 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린 84.6 g을 첨가한 후 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응액의 온도를 25℃로 낮추어 생성된 고체를 감압여과하고, 톨루엔 400 ml를 이용하여 세척하였다. 얻어진 고체에 이소프로판올 1000 ml를 첨가하여 2시간 동안 교반하고, 고체를 여과한 뒤 이소프로판올 400 ml로 세척하였다. 얻어진 고체를 40℃의 건조 오븐에서 건조하여 표제 화합물 143 g(수율 83%)을 얻었다.

[0058] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz, ppm) δ 8.92 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0059] 단계 (ii) 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올 (화학식 2의 화합물)의 제조



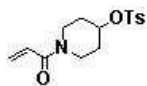
[0060]

[0061] 상기 단계 (i)에서 제조된 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트 100 g 및 메탄올 1,000 ml를 혼합하고, 반응액의 온도를 10~15℃로 낮춘 뒤 암모니아수 460 g을 첨가하고 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과한 후, 이를 메탄올 200 ml 및 물 200 ml의 혼합용액으로 세척하였다. 얻어진 고체를 40℃의 건조 오븐에서 건조하여 표제 화합물 74 g(수율 83%)을 얻었다.

[0062] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz, ppm) δ 9.57 (br, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0063] **실시예 1: (1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화학식 1의 화합물)의 제조**

[0064] 단계 (1-1) 1-아크릴로일피페리딘-4-일 4-메틸벤젠설포네이트 (화학식 3a의 화합물)의 제조

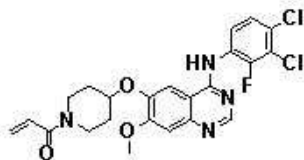


[0065]

[0066] 피페리딘-4-일 4-메틸벤젠설포네이트 염산염(200 g, 685 mmol), 테트라히드로퓨란(THF, 1.6 L) 및 NaHCO₃(172 g, 2047 mmol)을 물(2 L)과 함께 혼합하고, 혼합액의 온도를 0℃로 낮추었다. 이 용액에 THF(0.4 L)에 희석된 아크릴로일 클로라이드(56 ml, 519 mmol)를 30분간 천천히 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후 MeOH(0.4 L)을 첨가하여 반응을 퀀칭(quenching)하고 에틸에스테르(2 L)로 추출한 후 물(2 L)로 세척하였다. 유기층을 분리하여 감압증류하고 얻어진 잔사를 디클로로메탄과 헥산을 이용하여 재결정하여 표제 화합물 174 g (수율 82 %)를 얻었다.

[0067] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.80-6.71 (m, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 5.67-5.62 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).

[0068] 단계 (1-2) (1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화학식 1의 화합물)의 제조



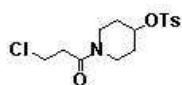
[0069]

[0070] 상기 제조예 1에서 제조된 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올(12 g, 34 mmol), 상기 단계 (1-1)에서 제조된 1-아크릴로일피페리딘-4-일 4-메틸벤젠설포네이트(16 g, 51 mmol), K₂CO₃(9.4 g, 68 mmol)와 디메틸아세트아미드(DMAc, 300 ml)를 혼합하고, 혼합액의 온도를 70℃로 올린 후 24시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응혼합물의 온도를 상온으로 낮추고 에틸에스테르 (300 ml)로 추출한 후 물(300 ml)로 세척하였다. 유기층을 분리하여 감압증류하고 얻어진 잔사에 에틸에스테르를 첨가하여 고체화한 후 여과 및 건조하여 표제 화합물 12.8 g(수율 77 %)을 얻었다.

[0071] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 5.70-5.66 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.70 (m, 1H).

[0072] 실시예 2: (1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화학식 1의 화합물)의 제조

[0073] 단계 (2-1) 1-(3-클로로프로파노일)피페리딘-4-일 4-메틸벤젠설포네이트 (화학식 3b의 화합물)의 제조



[0074]

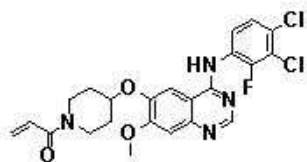
[0075] 피페리딘-4-일 4-메틸벤젠설포네이트 염산염(20 g, 68 mmol)과 디클로로메탄(200 ml)을 혼합하고, 혼합액의 온도를 0℃로 낮추었다. 이 용액에 트리에틸아민(29 ml, 205 mmol) 및 3-클로로프로피오닐 클로라이드(7.9 ml, 82 mmol)를 첨가하고 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응혼합물을 에틸에스테르(200 ml)로 추출하고 물(200 ml)로 세척하였다. 유기층을 분리하여 감압증류하고 얻어진 잔사를 정제하여 표제 화합물 18 g(수

을 76 %)를 얻었다.

[0076] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 2H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.80 (t, 2H), 3.64-3.57 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 4H).

[0077] 단계 (2-2) (1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (화학식 1의 화합물)의 제조

[0078]



[0079] 상기 단계 (1-1)에서 제조된 1-아크릴로일피페리딘-4-일 4-메틸벤젠설포네이트(16 g, 51 mmol) 대신에 상기 단계 (2-1)에서 제조된 1-(3-클로로프로파노일)피페리딘-4-일 4-메틸벤젠설포네이트(13 g, 35 mmol)를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1의 단계 (1-2)와 동일한 방법으로 표제 화합물 7.4 g(수율 58 %)을 얻었다.

[0080] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.15-6.08 (m, 1H), 5.70-5.66 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.70 (m, 1H).