



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0044239  
(43) 공개일자 2010년04월29일

(51) Int. Cl.

C07D 405/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7004281

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년08월01일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년02월26일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2008/002632

(87) 국제공개번호 WO 2009/016387

국제공개일자 2009년02월05일

(30) 우선권주장

1493/MUM/2007 2007년08월02일 인도(IN)

(71) 출원인

시플라 리미티드

인도, 마하라쉬트라, 뭄바이-400 008, 뭄바이 센트럴, 벨라시스 로드, 289

(72) 발명자

칸칸 라젠드라 나라얀라오

인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 076 포와이 히라난다니 가든스 헤리티지 1204

라오 다르마라즈 라마찬드라

인도 마하라쉬트라 세인 (더블유) 400 601 포크란로드 2 가든 엔클레이브 4/403

비라리 딜리프

인도 마하라쉬트라 세인 (웨스트) 400 607 지.비.로드 비자이 파크 비-20/604

(74) 대리인

오국진

전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 알푸조신 염산염의 제조방법

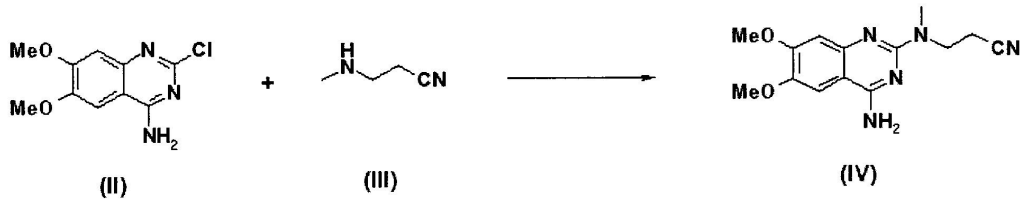
(57) 요약

(a) 디글림, 디메틸 포름아미드, t-부탄올, 헥사메틸포스포아미드 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 극성 비양자성 용매 존재하에서, 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린을 3-메틸아미노프로피오니트릴과 축합하여, N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민을 형성하는 단계; (b) 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민을 10 kg/cm<sup>2</sup> 미만의 압력하에서 수소화제를 사용하여 수소화하여 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민을 형성하는 단계 및 선택적으로 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민을 그의 산부가염으로 전환하는 단계; 및 (c) 테트라하드로프로산을 중간체 형태로 전환하고, 상기 중간체 형태를 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민 또는 그의 산부가염과 축합하여 알푸조신 염기를 얻는 단계 및 선택적으로 알푸조신 염기를 알푸조신의 염으로 전환하는 단계를 포함하는 알푸조신 또는 그의 염의 제조방법.

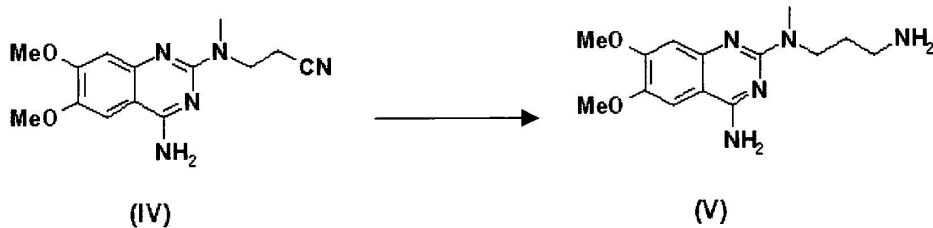
## 특허청구의 범위

### 청구항 1

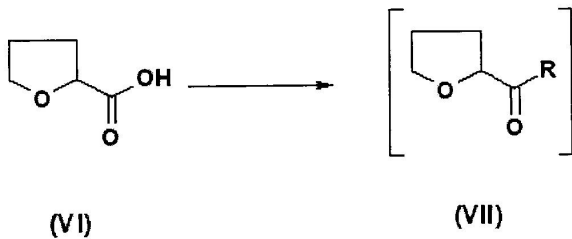
(a) 디글림, 디메틸 포름아미드, t-부탄올, 헥사메틸포스포아미드 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 극성 비양자성 용매 존재하에서, 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린(II)을 3-메틸아미노프로피오 니트릴(III)과 축합하여, N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)을 형성하는 단계



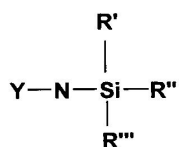
(b) 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)을 10 kg/cm<sup>2</sup> 미만의 압력하에서 수소화제를 사용하여 수소화하여 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민(V)을 형성하는 단계 및 선택적으로 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민(V)을 그의 산부가염으로 전환하는 단계;



및 (c) 테트라하이드로푸로산(tetrahydrofuroic acid)(VI)을 중간체 형태(VII)로 전환하고,



상기 중간체 형태(VII)를 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민(V) 또는 그의 산 부가염과 축합하여 알푸조신 염기를 얻는 단계 및 선택적으로 알푸조신 염기를 알푸조신의 염으로 전환하는 단계[식 중, R은 (i) 할로 기; (ii) OR<sub>1</sub> (식 중, R<sub>1</sub> 은 하기 화학식의 실릴기이고,



식 중, R', R'' 및 R'''는 동일하거나 상이하며, 수소, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐로부터 선택되고; Y는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐 및 화학식 -SiH<sub>3</sub>의 선택적으로 치환된 실릴로부터 선택된다); (iii) OR<sub>2</sub> (식 중, R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬기이다); 또는 (iv) OR<sub>3</sub> (식 중, R<sub>3</sub>는 N-히드록시숙신이미드 또는 아스파라긴이다)이고, 또한 상기 단계는 화학식 (VII)의 중간체를 분리하지 않고 수행된다]

를 포함하는 알푸조신 또는 그의 염의 제조방법.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 알푸조신의 염이 염산염인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 수소화 전에 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 (IV)을 그의 염으로 전환시켜, 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)을 정제하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용매가 디글림, t-부탄올 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 5

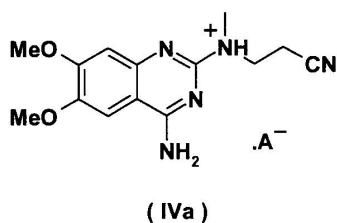
제4항에 있어서, 상기 용매가 디글림 및 t-부탄올의 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 축합반응이 염기 비존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)을, 산 HA 존재하에서, 화학식 (IVa)의 산부가염으로 전환하는 것을 특징으로 하는 제조방법



식 중, A<sup>-</sup>는 음이온이다.

## 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 산이 무기산 또는 유기산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 산이 염산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수소화제가 라니 니켈인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 압력이 5 내지 6 kg/cm<sup>2</sup>의 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수소화가 알코올 및 수성 암모니아 용액의 존재하에서 수행되

는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 알코올이 메탄올 또는 에탄올인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 에탄올이 변성 에탄올(denatured ethanol)의 형태인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수소화 반응이 약 2 시간 내지 약 10 시간 범위의 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 16

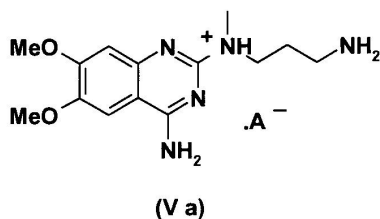
제15항에 있어서, 상기 수소화 반응이 약 2 시간 내지 약 5 시간 범위의 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 반응이 약 2 시간의 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸 프로필렌디아민(V)을 산부가염(Va)으로 전환하는 것을 특징으로 하는 제조방법



식 중, A<sup>-</sup>는 음이온이다.

### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 산이 무기산 또는 유기산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 20

제19항에 있어서, 상기 산이 염산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R이 클로로 기이고, 상기 반응이 클로로화제(chlorinating agent) 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법

### 청구항 22

제21항에 있어서, 상기 클로로화제가 티오닐 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 포스젠 및 옥살일 클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 클로로화제가 티오닐 클로라이드인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클로로화가 용매 비존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 25

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 클로로화가 톨루엔, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란, 디글림, 디메틸포름아미드 또는 디옥산으로부터 선택된 용매 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 중간체 (VII)의 형성 후에, 비반응된 클로로화제를 디아민 (V)의 첨가 전에 제거하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 상기 반응 혼합물 중에 존재하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 염기가 유기 또는 무기 염기인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 염기가 트리에틸아민인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 30

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R이  $OR_2$  이고,  $R_2$ 가  $C_1$  내지  $C_4$  알킬기이고, (VI)의 (VII)로의 전환이 화학식  $R_2OH$ (식 중,  $R_2$ 는 동일한  $C_1$  내지  $C_4$  알킬기이다)의 알코올 및 산 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 상기 산이 아세트산, 황산 및 질산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 32

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R이  $OR_1$  이고, 상기 실리콘 아민이 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔(HMDS), 알칼리 금속 디실라잔 또는 알칼리 금속 모노실라잔으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 33

제32항에 있어서, 상기 알칼리 금속이 리튬, 나트륨, 또는 칼륨으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 34

제32항에 있어서, 상기 실리콘 아민이 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔(HMDS)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(c)의 상기 축합 반응이 75 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 36

제35항에 있어서, 상기 축합 반응이 75 내지 150℃ 범위의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 축합 반응이 90 내지 120℃ 범위의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 38

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R이 OR<sub>3</sub> 이고, R<sub>3</sub>가 N-히드록시숙신이미드 또는 아스파라긴인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 39

제38항에 있어서, R<sub>3</sub>가 N-히드록시숙신이미드(VIIc)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 상기 축합 반응이 촉매 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 촉매가 디메틸아미노피리딘인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 축합이 유기 용매 및 유기 또는 무기 염기 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 43

제42항에 있어서, 상기 용매가 디클로로메탄인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알푸조신 염기를 분리하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 상기 알푸조신 염기를 포함하는 반응 혼합물을 염기화하고, 적절한 용매 중에서 추출하고, 중화하고, 선택적으로 물로 세척하고, 건조시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 상기 분리된 알푸조신 염기를 알푸조신 염산염으로 전환하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 47

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알푸조신 염기를 분리하지 않는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 알푸조신 염기의 잔사 또는 용액이 상기 축합 반응으로부터 직접 사용되어 알푸조신 염산염을 형성시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, 상기 알푸조신의 잔사를 메탄올에 용해시키고, 가스 혹은 수성 용액 혹은 알코올 용액으로서 염산을 사용하여 산성화하여, 알푸조신 염산염을 얻는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 알푸조신 염기를 알푸조신 염산염으로 전환하고, 상기 알푸조신 염산염을 결정화에 의해 정제하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 청구항 51

실시예를 참조로 여기에서 실질적으로 기술된 제조방법.

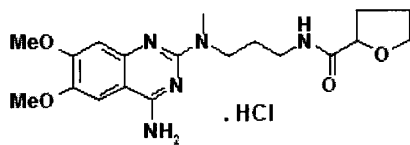
## 명세서

## 기술분야

본 발명은 알푸조신 염산염의 개선된 제조방법에 관한 것이다.

## 배경기술

알푸조신 염산염은 화학명 N-[3-[(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)메틸아미노]프로필]테트라히드로-2-푸란 카르복스아미드 염산염을 가지고 있으며, 화학식 I과 같은 구조식을 가지고 있다.

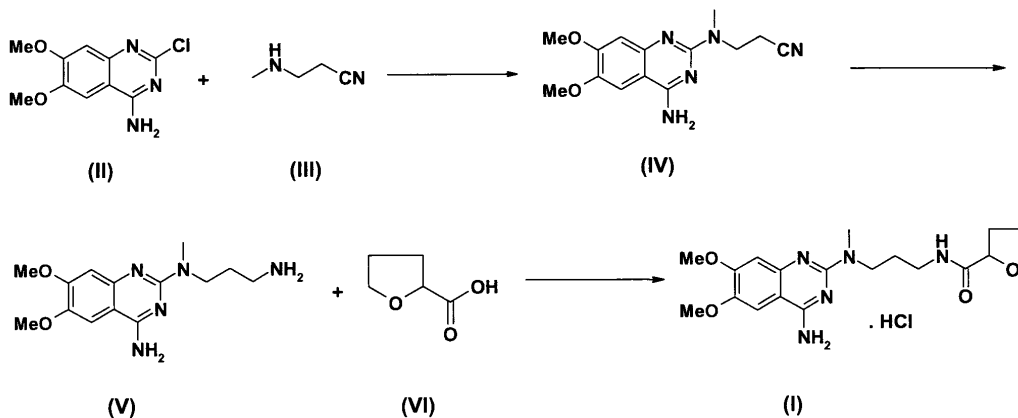


I

알푸조신 염산염은 α-아드레날린 수용체의 길항제이고, 항고혈압제 및 배뇨장애 치료제로서 유용하다.

Manoury 등에 의한, 알푸조신 염산염의 최초로 알려진 합성방법은 미국특허 제4,315,007호에 기술되어 있다. 상기 합성 방법은 하기 반응식 1로 도시된다.

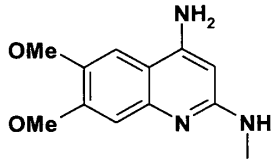
## 반응식 1



상기 특허 007'은, 이소아밀 알코올 존재하에서 화학식 (II)의 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시 퀴나졸린을 화학식 (III)의 3-메틸아미노프로피오니트릴과 반응시켜 화학식 (IV)의 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민을 얻고, 이를 다시 80 Kg 압력을 70℃에서 96 시간 동안 적용함으로써 15% 암모니아성 (ammoniacal) 에탄올을 사용하여 라니 니켈 존재하에서 수소화시켜 화학식 (V)의 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민을 얻고, 이를 다시 상기 염산염으로 전환함으로써, 알푸조신 또는 그의 염의 제조방법을 교시하고 있다.

상기 제조방법은 예를 들어 다음과 같은 많은 단점을 가지고 있다:

a) 반응 용매로서 이소아밀 알코올의 사용은 피부, 눈, 호흡기계에 자극을 준다. 또한, 이는 장시간의 반응시간을 야기하며, 결과적으로 본 명세서에서 "알푸조신 불순물 A"로 지칭되는 잠재적인 불순물들 중 하나를 10-12 % 형성하게 된다.



(불순물 A)

[0011]

[0012]

상기 불순물은 알푸조신 제조를 위한 이어지는 단계로 넘어가게 되고, 순수한 생성물을 분리하는 것을 더욱 어렵게 하며, 따라서 상기 제조방법은 산업적으로 적용될 수 없다.

[0013]

b) 수소화에 있어서  $80 \text{ kg/cm}^2$ 의 고압의 사용 및 장시간 동안의 건조 조건은 상기 제조방법을 산업적 규모 증대(scale up)에 적합하지 않게 한다. 그러므로, 반응식 1에 따라 기술된 공정을 사용하여 얻어진 최종 생성물의 수율 및 순도는 크게 손상된다. 이는 취급 및 생산 비용에 있어서 전체적인 증가로 이어진다.

[0014]

상기 제조방법의 개선(refinement)이 US2007/0105880 ("880")에 기술되어 있다. 그럼에도 불구하고, '880의 제조방법은 몇가지 심각한 단점을 지니고 있다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민을 10-15 kg의 고압에서 암모니아성 이소프로판올 용액을 사용하여 수소화시킨다. 상기 반응은 건조 조건하에서 수행된다. '880에 기술된 반응 조건하에서, 화학식 (V)의 화합물 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민은 침전되어 나오지 않는다; 화합물 (V)를 침전시키기 위하여는 종결정(seed)을 필요로 하고, 이는 상기 제조방법을 장황하고(cumbersome) 또한 재현적이지 못하게 한다. 또한, '880은 화학식 (IV)의 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민의 제조를 위하여 염기의 사용을 특허청구하고 있다. 그러나, 상기 반응에서 염기의 사용을 개시하는 실시예는 전혀 없다.

[0015]

상기 화학식 (V)의 화합물과 카르보닐디이미다졸-활성화된 테트라히드로프로판산과의 반응에 의해 '880에서 다음 단계에서 이어지는 알푸조신은 본래 순수하지 않고(impure), 따라서 이를 염산염으로 전환하기 전에 반복적인 결정화를 필요로 한다.

[0016]

알푸조신 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법이 또한 미국특허 제5,545,738호, 영국특허 제2231571호, US2007/0066824에 개시되어 있다. 미국특허 제5,545,738호는 2수화물 형태의 알푸조신 염산염의 제조방법을 개시하고 있다. 영국특허 제2231571호는 이소티오우레아 유도체를 아민과 반응시키고 얻어진 생성물을 폐환시켜 알푸조신을 형성하는 것을 포함하는 알푸조신 또는 그의 염의 제조방법을 개시하고 있다. US2007/0066824는 a) 테트라히드로프로판산을 에스테르화하는 단계; b) 단계 a)의 상기 에스테르화된 생성물을 3-메틸 아미노 프로필렌 디아민과 축합하여 N<sub>1</sub>-메틸-N<sub>2</sub>-테트라히드로프로일 프로필렌 디아민을 얻는 단계; c) N<sub>1</sub>-메틸-N<sub>2</sub>-테트라히드로프로일 프로필렌 디아민을 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린과 축합하여 알푸조신 자유 염기를 얻는 단계; d) 알푸조신 자유 염기를 약학적으로 허용가능한 산으로 처리하여 알푸조신의 약학적으로 허용가능한 산부가염을 얻는 단계를 포함하는 알푸조신의 염의 제조방법을 개시하고 있다.

[0017]

상기한 특허들에 기술된 제조방법은 다단계를 포함하고, 중간체로서 불안정한 에스테르의 형성을 포함하며, 이는 생성물의 저하된 수율 및 순도로 이어진다.

[0018]

그러므로, 산업적 규모 증대에 적합한, 더욱 경제적이고 효율적인 알푸조신의 제조방법에 대한 필요성이 존재한다.

[0019]

본 발명은 상기 선행기술 제조방법과 연관된 모든 단점들을 회피하는, 알푸조신의 개선된 합성방법을 제공한다.

## 발명의 내용

[0020]

### 발명의 목적

[0021]

본 발명의 목적은 알푸조신 염산염의 개선된 제조방법을 제공하는 것이다.

[0022]

본 발명의 다른 목적은 고순도 알푸조신 염산염을 얻는 정제방법을 제공하는 것이다.

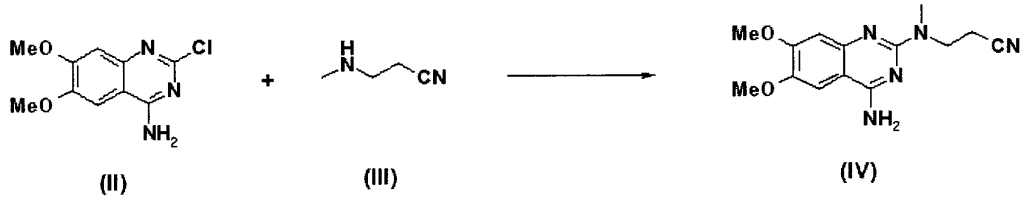
[0023]

본 발명의 또다른 목적은 간단하고, 경제적이고, 산업적 규모증대에 적합한, 알푸조신 염산염의 제조방법을 제공하는 것이다.



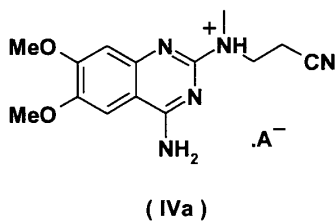
[0024] **발명의 요약**

[0025] 본 발명의 첫번째 태양에 따라, 디글림, 디메틸 포름아미드, t-부탄올, 헥사메틸포스포아미드 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 극성 비양자성 용매 존재하에서, 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린(II)을 3-메틸아미노프로피오니트릴(III)과 축합하고, 선택적으로 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)을 그의 염으로 전환하는 것을 포함하는 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV) 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다.



[0026] 일 구현예에서, 상기 용매는 디글림, t-부탄올 또는 이들의 혼합물이다. 상기 축합반응은 유기 또는 무기 염기와 같은 염기의 존재하 또는 비존재하에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 상기 축합반응은 염기 비존재하에서 수행된다. 상기 제조방법에 따라 제조된 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)은 95% 이상, 바람직하게는 98% 이상의 순도를 가질 수 있다. 특히 바람직한 구현예에서, 디글림 및 t-부탄올의 혼합물의 사용은 불순물 A의 양을 약 2%로 감소시키며, 이는 선행기술 제조방법에 따른 약 12%의 양과 비교된다.

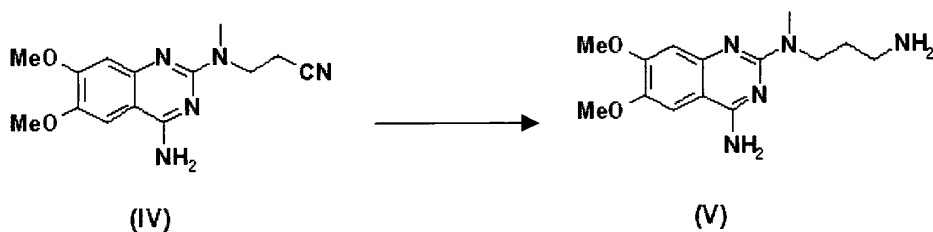
[0028] 일 구현예에서, 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)은, 산 HA 존재하에서, 화학식 (IVa)의 산부가염으로 전환된다.



[0029] 식 중, A<sup>-</sup>는 음이온이다. 상기 산은 무기산 또는 유기산일 수 있다.

[0030]

[0031] 본 발명의 두번째 태양에 따라, N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)을, 10 kg/cm<sup>2</sup> 미만의 압력하에서, 예를 들어 라니 니켈과 같은 수소화제(hydrogenating agent)를 사용하여 수소화하고, 선택적으로 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민(V)을 그의 염으로 전환하는 것을 포함하는 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민(V) 또는 그의 염의 제조방법이 제공된다.



[0032]

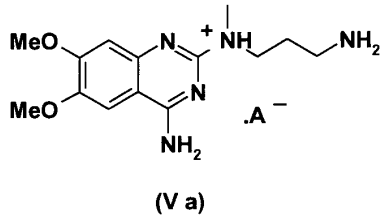
[0033] 바람직하게는, 상기 압력은 약 5 내지 6 kg/cm<sup>2</sup> 이다.

[0034] 일 구현예에서, 상기 수소화는 알코올 및 수성 암모니아 용액의 존재하에서 수행된다. 상기 알코올은 메탄올 또는 에탄올, 예를 들어 변성 에탄올(denatured ethanol)일 수 있다. 건조 암모니아 보다는 "습한(wet)" 조건 즉 수성 암모니아를 사용하는 것이 유리하다. US '007 및 US '880에서는, "건조" 조건이 사용된다. 더욱 구체적으로는, 이들 선행기술 특허에서 상기 수소화 공정은 암모니아성(ammoniacal) 이소프로판올 또는 암모니아성 에탄올을 사용하며, 이는 이소프로판올 또는 에탄올 중에 퍼지된(purged) 건조한 암모니아 가스이다. 습한(wet) 조

건의 사용은 본 발명의 제조방법을 산업적인 적용을 위하여 더욱 적합하게 한다.

[0035] 일 구현예에서, 상기 수소화 반응은 약 2 시간 내지 약 10 시간 범위, 바람직하게는 약 2 시간 내지 약 5 시간 범위의 시간 동안 수행된다. 더욱 바람직하게는, 상기 반응은 약 2 시간의 시간 동안 수행된다. US '880에서는, 상기 반응시간이 6시간이다.

[0036] 일 구현예에서, 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸 프로필렌디아민(V)이 산부가염(Va)으로 전환된다.

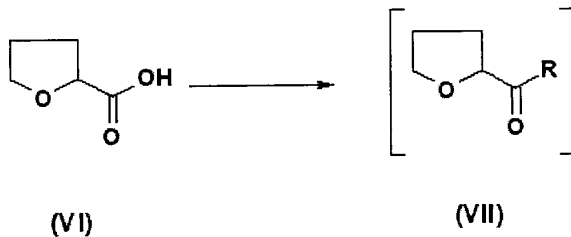


[0037]

[0038] 식 중, A<sup>-</sup>는 음이온이다. 상기 산은 무기산 또는 유기산일 수 있다.

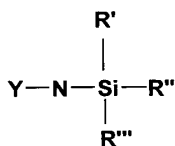
[0039] 일 구현예에서, 상기 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)은 본 발명의 첫번째 태양으로 기술된 제조방법에 따라 제조된다.

[0040] 본 발명의 세번째 태양에 따라, 테트라히드로푸로산(tetrahydrofuroic acid)(VI)을 중간체 형태(VII)로 전환하고



[0041]

[0042] [식 중, R은 (i) 할로 기; (ii) OR<sub>1</sub> (식 중, R<sub>1</sub>은 하기 화학식을 갖는 실릴기이고,



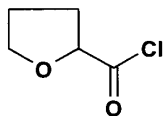
[0043]

[0044] 식 중, R', R'' 및 R'''는 동일하거나 상이하며, 수소, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐로부터 선택되고; Y는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐 및 실릴, 바람직하게는 치환된 실릴로부터 선택된다); (iii) OR<sub>2</sub> (식 중, R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬기이다); 또는 (iv) OR<sub>3</sub> (식 중, R<sub>3</sub>는 N-히드록시숙신이미드 또는 아스파라긴이다)이다], 상기 중간체 형태(VII)를 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민(V) 또는 그의 산부가염(Va)과 축합하여 알푸조신 염기를 얻고, 선택적으로 알푸조신 염기를 알푸조신 염산염(I)으로 전환하는 것을 포함하는 알푸조신 자유 염기 또는 알푸조신 염산염의 제조방법이 제공되며, 상기 공정은 화학식 (VII)의 중간체를 분리하지 않고 수행된다. 본 발명의 명세서에서, 용어 "분리하지 않고(without isolation)"라 함은 분리되지 않는 것으로 언급되고 있는 생성물이 고체로서 분리되지 않는다는 것을 의미하며, 예를 들어 반응 혼합물로부터 분리되고 건조되어 고체를 형성하지 않는다는 것을 의미한다. 따라서, "분리하지 않고"라 함은 생성물이 용액에 남아있고, 이후 다음 합성 단계에서 직접 사용된다는 것을 의미할 수 있거나, 혹은 생성물 용액으로부터 용매가 실질적으로 제거되어 상기 생성물이 잔사로서 존재하지만 고체로서 존재하는 것이 아닌 것을 의미할 수 있다.

[0045] 알푸조신의 다른 염은 동일한 방법으로 제조될 수 있다. 선택적으로 알푸조신 염기가 분리된다. 분리된 알푸조

신 염기는 알푸조신 염산염으로 전환될 수 있다. 선택적으로 알푸조신 염기는 알푸조신 염산염으로 전환되기 전에 분리되지 않는다.

- [0046] R이 할로 기, 예를 들어 클로로 또는 브로모 기일 때, 테트라히드로푸로산(VI)은 할로젠화제; 바람직하게는 클로로화제로 처리되어 테트라히드로푸로일 클로라이드(VIIa)를 생성한다.



(VII a)

[0047]

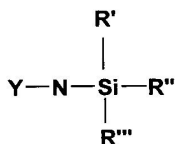
- [0048] 바람직한 클로로화제는, 예를 들어 티오닐 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 포스젠 및 옥살일 클로라이드이다. 상기 클로로화는 당업자에게 공지된 방법으로 수행된다. 일반적으로, 테트라히드로푸로산(VI)을 상기 클로로화제와 함께 가열하는 것이 바람직하며, 상기 클로로화제는 용매추가 없이(neat) 사용되거나 혹은 예를 들어 톨루엔, 메틸렌클로라이드, 아세트 니트릴, 테트라히드로퓨란, 디글림, 디메틸포름아미드 또는 디옥산 등과 같은 적절한 용매와의 용액으로 사용된다. 용매추가 없이 티오닐 클로라이드를 사용하여 환류함으로써 클로로화를 수행하는 바람직하며, 과량의 티오닐 클로라이드는 나중에 증발에 의해 용이하게 제거될 수 있다.

- [0049] 상기 중간체가 디아민(V)과 축합될 때, 잔류 클로로화제는 먼저 제거되며, 이는 이것이 디아민(V)과 반응할 수 있기 때문이다. 클로로화가 용매 중에서 수행된다면, 클로로화제가 증발에 의해 제거될 수 있도록, 고비점 용매를 사용하는 것이 바람직하다.

- [0050] 일 구현예에서, 테트라히드로푸로산(VI)은 테트라히드로푸로일 클로라이드(VIIa)로 전환되며, 알푸조신 염기 또는 염산염을 제조하는 바람직한 방법은 무수 용매 존재하에서, 디아민(V)을 테트라히드로푸로일 클로라이드(VIIa)와 제 자리로(*in situ*), 즉, 테트라히드로푸로일 클로라이드(VIIa)를 분리하지 않고 반응시키는 것을 포함한다. 선택적으로, 유기 또는 무기 염기가 상기 반응 혼합물에 산 제거제(acid scavenger)로서 가해질 수 있다. 상기 반응 혼합물을 용매의 비점까지 가열함으로써, 반응 속도를 증가시킬 수 있다.

- [0051] R이  $OR_2$  이고,  $R_2$ 가  $C_1$  내지  $C_4$  알킬기일 때,  $R_2$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸 또는 tert-부틸이다. 상기 중간체 (VII)의 형성은 산 존재하에서, 테트라히드로푸로산(VI)을 화학식  $R_2OH$ 의 알코올(식 중,  $R_2$ 는 상기한 바와 동일한 의미를 갖는다)을 사용하여 에스테르화하는 것을 포함할 수 있다. 상기 산은 아세트산, 황산 및 질산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0052] R이  $OR_1$  이고,  $R_1$ 이 상기에서 정의한 실릴 기일 때, 알푸조신의 제조방법은 하기 화학식의 실릴기에 기초한 실리 콘 아민의 존재하에서 테트라히드로푸로산(VI)을 디아민(V)과 반응시키는 것을 포함할 수 있다.



[0053]

- [0054] 따라서, 상기 실릴기는  $OR_1$  기의 산소에 질소-결합된다(nitrogen-bonded). 용어 " $C_1$ - $C_6$  알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 나타낸다. 용어 "실릴"은  $-SiH_3$ 을 나타낸다. 실릴은  $C_1$ - $C_6$  알킬 또는 히드록실과 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

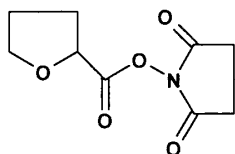
- [0055] 선택적으로, 상기 실리콘 아민은 알칼리 금속 디실라잔 또는 알칼리 금속 모노실라잔으로부터 선택된다. 상기 알칼리 금속은 리튬, 나트륨, 또는 칼륨으로부터 선택될 수 있다.

- [0056] 바람직하게는 상기 실리콘 아민은 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔(HMDS)을 사용한다.

- [0057] 상기 축합 반응은 50 내지 200°C 범위의 온도에서 불활성 분위기하에서 바람직하게 수행된다. 상기 공정은 축합 반응이 종료될 때까지 수시간 동안 바람직하게 수행된다.

[0058] 선택적으로, 상기 축합 반응은, 염기 및 극성 양자성 용매 존재하에서, 테트라히드로푸로산(VI)을 에틸 클로로포르메이트와 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0059] R이  $OR_3$  이고,  $R_3$ 가 N-히드록시숙신이미드 또는 아스파라긴일 때,  $R_3$ 는 바람직하게는 N-히드록시숙신이미드(VIIc)이다.



(VIIc)

[0060]

[0061] 상기 반응은 디메틸아미노피리딘과 같은 촉매 존재하에서, 불활성 분위기에서 유기 용매를 사용하여 수행될 수 있다. 이후, 상기 에스테르(VIIc)는 적절한 유기 용매, 바람직하게는 디클로로메탄 중에서, 적절한 유기 염기 또는 무기 염기를 사용하여, 적합하게는 불활성 분위기하에서, 디아민(V)과 축합시켜 알푸조신 염기 또는 염산염을 형성시킬 수 있다. 상기 축합 반응은 중간체 에스테르(VIIc)를 분리하여 수행될 수 있다. 바람직하게는 상기 반응은 에스테르(VIIc)를 분리하지 않고 수행된다.

[0062] 일 구현예에서, 상기 제조방법은, 용매 중에서 적절한 온도에서, 화합물 (VI) 또는 (VII)의 용액을 디아민 화합물(V)과 혹은 역으로 반응시켜 알푸조신을 얻는 것을 포함한다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 염기화하고, 적절한 용매 중에서 추출하고, 중화하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 선택적으로, 상기 용매를 부분적으로 혹은 완전히 증발시켜 용매 중의 알푸조신 염기의 잔사 혹은 용액을 얻을 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 알푸조신의 잔사를 메탄올에 용해시키고, 가스 혹은 수성 용액 혹은 알코올 용액으로서 염산을 사용하여 산성화하여 알푸조신 염산염을 얻는다.

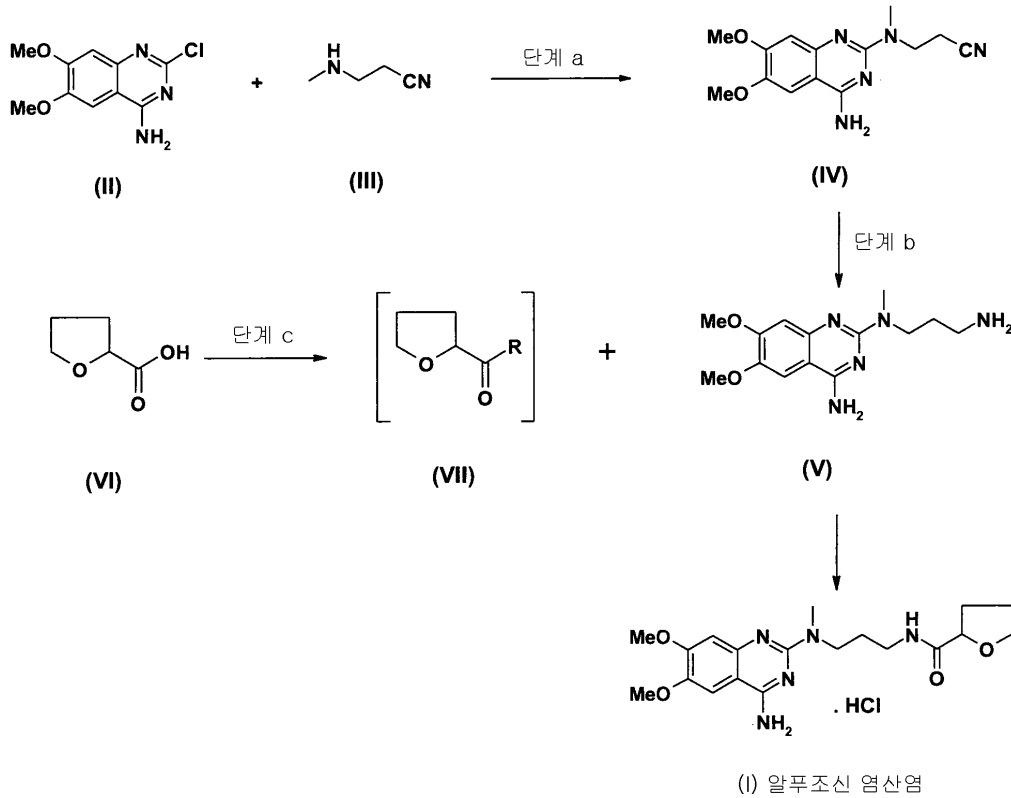
[0063] 상기 고체 알푸조신 염산염은 감압하에서 용매를 증류하고, 용매 중의 알푸조신 염기의 잔사에 반응매를 가함으로써 얻어질 수 있다. 바람직한 반응매는 에스테르류 혹은 에테르류로부터 선택될 수 있다. 상기 알푸조신 염산염은 여과에 의해 분리될 수 있으며, 공지의 결정화 기술을 사용하여 추가로 정제될 수 있다.

[0064] 본 발명의 또다른 태양은, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 및 첨가제와 함께, 치료학적으로 유효한 양의 순수한 알푸조신 염산염을 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다. 상기 약학 조성물은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 이를 제조하는 방법 또한 잘 알려져 있다.

#### [0065] 발명의 상세한 설명

[0066] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 반응식 2로 도시된 바와 같이 알푸조신 염산염의 개선된 합성방법을 제공한다:

[0067] 반응식 2

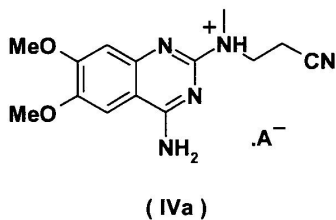


[0068]

[0069] 식 중, R은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0070] 단계 a에서, 극성 비양자성 용매 존재하에서 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시 퀴나졸린(II)를 3-메틸아미노프로 피오니트릴(III)과 축합시켜 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)을 얻는다. 적절한 극성 비양자성 용매는 디글림(diglyme), 디메틸 포름아미드, t-부탄올, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군 으로부터 선택된다. 상기 반응을 위한 바람직한 용매는 디글림, t-부탄올 또는 이들의 혼합물, 더욱 바람직하게 는 이들의 혼합물이다. 본 발명의 제조방법에서 사용되는 용매는 "알푸조신 불순물 A"의 형성을, 공지의 제조방 법에 따를 때의 10-12% 대신에, 2% 아래의 수준으로 감소시킨다. 이는 결과적으로 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴 나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)의 수율, 색, 및 순도를 개선한다. 또한, 상기 반응은 선택적으로 유기 또는 무기 염기의 존재하에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 반응은 염기 없이 수행된다. 상기 구현예에 따라 제조된 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV) 및 그의 염은 95% 이상, 바람 직하게는 98% 이상의 순도를 가질 수 있다.

[0071] 얻어진 상기 자유 염기는 선택적으로 산부가염(IVa)으로 전환시켜 정제될 수 있다.



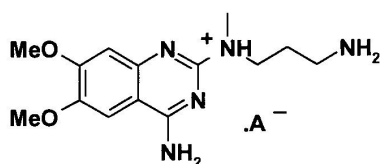
[0072]

[0073] 식 중, A<sup>-</sup>은 음이온이다. 상기 음이온은 사용된 산에 대응한다. 사용되는 산은 무기산 및 유기산 등으로부터 선택될 수 있다.

[0074] 단계 b에서, N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민(IV)은 수소화되어 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸 프로필렌디아민(V)을 생성한다. 상기 반응은 10 kg/cm<sup>2</sup> 미만의 압력에서, 바

람직하게는  $5-6 \text{ kg/cm}^2$ 의 압력에 수행된다. 상기 반응은 선행기술에서 보고된 바와 같은 무수 조건을 요구하지 않는다. 상기 선행기술은 무수 에탄올 또는 테트라히드로푸란의 사용을 교시하며, 이는 건조 암모니아 가스 혹은 에탄올 또는 이소프로판올 중의 건조 암모니아 가스의 용액을 필요로 한다. 본 발명의 제조방법에 있어서, 바람직한 용매는 수성 암모니아 용액과 함께 변성 알코올이다. 개선된 반응 조건은 반응시간을 96 시간으로부터 약 10시간, 바람직하게는 약 2 시간으로 감소시켜, 상기 제조방법을 산업적 규모로 더욱 잘 이용가능하게 한다. 이는 본 발명의 다른 태양을 형성한다.

[0075] 선택적으로, N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸 프로필렌디아민(V)은 산부가염(Va)으로 분리될 수 있다.

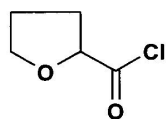


(V a)

[0076]

[0077] 단계 c에서, 테트라히드로푸로산(VI)은 화학식 (VII)의 중간체로 활성화되고, N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸 프로필렌디아민(V) 또는 산부가염(Va)과 축합되어 알푸조신 염산염(I)을 생성한다. 선택적으로 알푸조신 염기는 분리될 수 있다. 적합하게는, 축합은 화학식 (VII)의 중간체를 분리하지 않고 수행된다.

[0078] 일 구현예에서, 단계 c에서, R은 할로 기이고, 테트라히드로푸로산(VI)은 할로겐화제; 바람직하게는 클로로화제로 처리되어 테트라히드로푸로일 클로라이드(VIIa)를 생성한다.



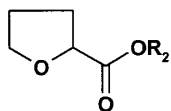
(VII a)

[0079]

[0080] 바람직한 클로로화제는 예를 들어, 티오닐 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 포스젠 및 옥살일 클로라이드이다. 상기 클로로화는 당업자에게 공지된 방법으로 수행된다. 일반적으로, 테트라히드로푸로산(VI)을 상기 클로로화제와 함께 가열하는 것이 바람직하며, 상기 클로로화제는 용매추가 없이(neat) 사용되거나 혹은 예를 들어 톨루엔, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 디글림, 디메틸포름아미드 또는 디옥산 등과 같은 적절한 용매와의 용액으로 사용된다. 용매추가 없이 티오닐 클로라이드를 사용하여 환류함으로써 클로로화를 수행하는 바람직하며, 과량의 티오닐 클로라이드는 나중에 증발에 의해 용이하게 제거될 수 있다. 잔류하는 클로로화제를 먼저 제거하는 것이 필요하며, 이는 이것이 디아민(V)과 반응하게 되기 때문이다. 클로로화가 용매 중에서 수행된다면, 클로로화제가 증발에 의해 제거될 수 있도록, 고비점 용매를 사용하는 것이 바람직하다.

[0081] 테트라히드로푸로산(VI)이 테트라히드로푸로일 클로라이드(VIIa)로 전환될 때, 알푸조신 염산염을 제조하는 바람직한 방법은 적절한 무수 용매 중에 용해시킴으로써, 디아민(V)을 산 클로라이드(VIIa)와 제 자리로(*in situ*) 반응시키는 것이다. 선택적으로, 유기 또는 무기 염기가 상기 반응 혼합물에 산 제거제(acid scavenger)로서 가해질 수 있다. 용매의 비점까지 가열함으로써, 상기 반응 속도를 증가시킬 수 있다.

[0082] 다른 구현예에서, 단계 c에서, R<sub>1</sub>은 에스테르기과 같은 히드록시 보호기이고, 알푸조신을 제조하는 방법은; 산 존재하에서 테트라히드로푸로산(VI)을 알코올로 에스테르화하여 화학식 (VIIb)의 에스테르를 형성하는 단계(식 중, R<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬기이다); 및



(VIIb)

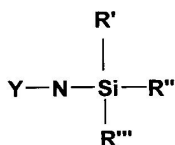
[0083]

[0084]

이를 분리하지 않고 에스테르화된 중간체를 디아민(V)과, 선택적으로 용매 존재하에서, 축합하는 단계를 포함한다. 상기 공정을 위해 적합한 알코올은 메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소프로판올, n-프로판올, tert-부탄올 등과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알코올로부터 선택된다. 사용되는 상기 산은 아세트산, 황산 및 질산 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0085]

또다른 구현예에서, 단계 c에서, 알푸조신의 제조방법은 하기 화학식의 실릴기에 기초한 실리콘 아민의 존재하에서 테트라히드로프로산(VI)을 디아민(V)과 반응시키는 것을 포함한다.



[0086]

[0087]

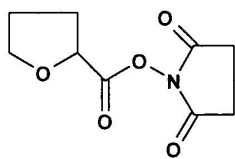
식 중, R', R'' 및 R'''는 동일하거나 상이하며, 수소, 선택적으로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 및 선택적으로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐로부터 선택되고; Y는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐 및 선택적으로 치환된 실릴로부터 선택된다. 따라서, 본 구현예에서, R은 OR<sub>1</sub> 이고, R<sub>1</sub> 은 상기에 나타낸 라디칼이다. 용어 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 펜틸 또는 헥실을 나타낸다. 용어 "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐"은 에테닐 및 n-프로페닐과 같이, 2 내지 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기를 나타낸다. 용어 "실릴"은 -SiH<sub>3</sub>을 나타낸다. 실릴은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 히드록실과 같은 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0088]

선택적으로, 상기 실리콘 아민은 알칼리 금속 디실라잔 또는 알칼리 금속 모노실라잔으로부터 선택될 수 있다. 상기 알칼리 금속은 리튬, 나트륨, 또는 칼륨으로부터 선택될 수 있다. 본 발명에 있어서, 사용되는 바람직한 실리콘 아민은 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔(HMDS)이다. 상기 아마이드화(amidation) 반응은, 아마이드화 반응이 종료될 때까지, 불활성 분위기 존재하에서, 75 내지 150℃에서, 수 시간 동안 수행될 수 있다.

[0089]

또다른 구현예에서, 단계 c는 N-히드록시숙신이미드, 아스파라긴, 바람직하게는 N-히드록시숙신이미드와 같은 아마이드로 테트라히드로프로산(VI)을 활성화하여 화학식 (VIIc)의 대응하는 에스테르를 얻는 것을 포함한다.



(VIIc)

[0090]

[0091]

상기 반응은 디메틸아미노피리딘과 같은 촉매 존재하에서, 불활성 분위기에서 용매를 사용하여 수행될 수 있다. 이후, 상기 에스테르(VIIc)는 디아민(V)과, 적절한 유기 용매, 바람직하게는 디클로로메탄 중에서, 적절한 유기 염기 또는 무기 염기를 사용하여, 불활성 분위기에서, 축합시켜 알푸조신 염산염을 형성한다. 상기 축합 반응은 중간체 에스테르(VIIc)를 분리하여 수행될 수 있다. 본 발명의 제조방법에서, 상기 반응은 에스테르(VIIc)를 분리하지 않고 수행된다.

[0092]

또다른 구현예에서, 본 발명은 적절한 염기 존재하에서 극성 양자성 용매를 사용하여 테트라히드로프로산(VI)을 에틸 클로로포르메이트와 반응시키는 단계 및 디아민(V)의 용액과 축합시키는 단계를 포함하는 알푸조신 염산염의 신규의 제조방법을 제공한다.

[0093]

화학식 (VII) 및 (V)의 축합은, 용매 중에서 적절한 온도에서, 화합물 (VI) 또는 (VII)의 용액을 디아민 화합물



(V)과 혹은 역으로 반응시켜 알푸조신을 생성하는 것을 포함할 수 있다. 반응 종료 후, 반응 혼합물을 염기화하고, 적절한 용매 중에서 추출하고, 중화하고, 물로 세척하고, 건조시킨다. 이 방법에서, 알푸조신 염기는 분리된다. 선택적으로, 상기 용매를 부분적으로 혹은 완전히 증발시켜 용매 중의 알푸조신 염기의 잔사 혹은 용액을 얻을 수 있다. 이 방법에서, 알푸조신 염기는 분리되지 않는다. 바람직한 구현예에서, 알푸조신의 잔사를 메탄올에 용해시키고, 가스 혹은 수성 용액 혹은 알코올 용액으로서 염산을 사용하여 산성화시킨다.

[0094] 상기 고체 알푸조신 염산염은 감압하에서 용매를 증류하고, 용매 중의 알푸조신 염기의 잔사에 반응매를 가함으로써 얻어질 수 있다. 적절한 반응매는 에스테르 혹은 에테르로부터 선택될 수 있다. 상기 알푸조신 염산염은 여과에 의해 분리될 수 있으며, 공지의 결정화 기술을 사용하여 추가로 정제될 수 있다.

[0095] 본 발명의 또다른 태양은, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 및 첨가제와 함께, 치료학적으로 유효한 양의 순수한 알푸조신 염산염을 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다. 상기 약학 조성물 및 담체, 희석제, 및 첨가제는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0096] 하기 실시예는 본 발명에 의해 제공된 개선된 제조방법을 사용한 알푸조신 염산염의 제조를 또한 기술하며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

#### [0097] 실시예 1

##### [0098] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염의 제조

[0099] 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린 50 gms, 0.208 moles 및 3-메틸아미노프로피오니트릴 21.2 gms, 0.252 moles을 디메틸포름아미드 350 ml을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 100℃에서 6 시간 동안 교반하고, 25℃로 냉각하고, 이소프로판올 250 ml을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15 분 동안 추가로 교반하고, 여과하고, 이소프로판올 50 ml로 세척하고, 50℃에서 7-8 시간 동안 건조하여 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염(50 gms)을 수득하였다.

[0100] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염 50 gms을 메탄올 500 ml 중에서 30 분 동안 가온 환류한 다음; 25℃로 냉각하고, 여과하고, 메탄올 250 ml로 세척하고, 흡인(suction)하에서 건조하여 추가로 정제하였다. 상기 화합물을 50℃에서 5 시간 동안 진공 건조하였다. 수율- 42 gms. (62%).

#### [0101] 실시예 2

##### [0102] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염의 제조

[0103] 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린 50 gms, 0.208 moles 및 3-메틸아미노프로피오니트릴 21.2 gms, 0.252 moles을 헥사메틸포스포아미드 350 ml을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 100℃에서 9 시간 동안 교반하고, 25℃로 냉각하고, 이소프로판올 250 ml을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15 분 동안 추가로 교반하고, 여과하고, 이소프로판올 50 ml로 세척하고, 50℃에서 7-8 시간 동안 건조하여 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염(43 gms)을 수득하였다.

[0104] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염 43 gms을 메탄올 500 ml 중에서 30 분 동안 가온 환류한 다음; 25℃로 냉각하고, 여과하고, 메탄올 250 ml로 세척하고, 흡인하에서 건조하여 추가로 정제하였다. 상기 화합물을 50℃에서 5 시간 동안 진공 건조하였다. 수율- 30 gms. (44.42%)

#### [0105] 실시예 3

##### [0106] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염의 제조

[0107] 4-아미노-2-클로로-6,7-디메톡시퀴나졸린 100 gms, 0.417 moles 및 3-메틸아미노프로피오니트릴 45.6 gms, 0.542 moles을 디글림 1000 ml 및 t-부탄올 100 ml을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 약 125℃에서 7 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 25℃의 온도로 냉각하고, 1 시간 동안 추가로 교반하고, 여과하고, 이소프로판올 100 ml로 세척하였다.

[0108] 얻어진 고체를 메탄올 1000 ml 중에서 30 분 동안 추가로 환류한 다음, 25℃로 냉각하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 메탄올 200 ml로 세척하고, 흡인하에서 건조하였다. 상기 화합물 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염을 50℃에서 5 시간 동안 진공 건조하였다. 수율- 102 gms. (75.55 %).

#### [0109] 실시예 4



- [0110] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민 염산염의 제조
- [0111] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염 100 gms, 0.309 moles, 라니-니켈 100 gms 및 변성 주정(변성 에탄올) 중의 6.9% 암모니아 용액 1250 ml을 오토클레이브(autoclave)에 가하였다.
- [0112] 상기 반응 혼합물을 70℃에서, 5 kg/cm<sup>2</sup> (70psi)의 압력하에서, 2 시간 동안 수소화시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 하이플로 베드(hyflo bed) 상에서 여과하였다. 용매를 감압 증류하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴 250 ml 중에서 45-50℃에서 교반하고, 여과하고, 60℃에서 감압농축하였다. 잔사를 이소프로판올 250 ml 중에 용해시키고, 이소프로판올성 HCl을 사용하여 pH 1-2로 산성화하였다. 얻어진 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민 염산염을 여과에 의해 분리하고, 60℃에서 8 시간 동안 진공 건조하였다. 수율- 109 gms
- [0113] **실시예 5**
- [0114] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민 염산염의 제조
- [0115] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염 50 gms, 0.154 moles, 라니-니켈 50gms, 수성 암모니아 용액 600 ml 및 변성 주정(변성 에탄올) 400 ml를 오토클레이브에 가하였다.
- [0116] 상기 반응 혼합물을 70℃에서, 5 kg/cm<sup>2</sup> (70psi)의 압력하에서, 2 시간 동안 수소화시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 하이플로 베드 상에서 여과하였다. 용매를 감압 증류하였다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴 125 ml 중에서 45-50℃에서 교반하고, 여과하고, 60℃에서 감압농축하였다. 잔사를 이소프로판올 150 ml 중에 용해시키고, 이소프로판올성 HCl을 사용하여 pH 1-2로 산성화하였다. 얻어진 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민 염산염을 여과에 의해 분리하고, 60℃에서 8 시간 동안 진공 건조하였다. 수율- 27.5 gms. (54.33%)
- [0117] **실시예 6**
- [0118] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민 염산염의 제조
- [0119] N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸-2-시아노에틸아민 염산염 25 gms, 0.77 moles, 라니-니켈 25 gms, 및 9.8% 메탄올성 암모니아 용액 500 ml를 오토클레이브에 가하였다. 상기 반응 혼합물을 70℃에서, 5 kg/cm<sup>2</sup> (70psi)의 압력하에서, 2 시간 동안 수소화시켰다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 하이플로 베드 상에서 여과하고, 메탄올 200 ml로 세척하였다. 용매를 감압 증류하였다. 얻어진 잔사를 메틸렌 클로라이드 50 ml 중에서 교반하고, 40℃에서 감압농축하였다. 잔사를 이소프로판올 200 ml 중에 용해시키고, 이소프로판올성 HCl을 사용하여 pH 1-2로 산성화하였다. 얻어진 N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민 염산염을 여과에 의해 분리하고, 흡인하에서 건조시켰다.
- [0120] 상기 젖은 고체를 아세톤 300 ml 중에서 15 분 동안 환류하고, 실온으로 냉각하고, 여과하고, 아세톤 50 ml로 세척하였다. N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸 프로필렌디아민 염산염을 60℃에서 8 시간 동안 진공 건조하였다. 수율- 22.7 gms. (89.72%)
- [0121] **실시예 7**
- [0122] 티오닐 클로라이드를 사용한 알푸조신 염산염의 제조
- [0123] a) 산 클로라이드의 제조
- [0124] 테트라히드로프로산 7.8 gms 및 톨루엔 50 ml을 질소하에서 건조 플라스크에 가하였다. 티오닐 클로라이드 8.7 gms를 25-30℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다.
- [0125] b) N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민 염산염 13 gms, 톨루엔 65 ml 및 트리에틸아민 12.5 ml을 불활성 분위기 하에서 다른 건조 플라스크에 가하였다.
- [0126] c) a)에서 제조한 산 클로라이드 용액을 용액 b)에 25-30℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 완전히 증류하였다. 잔사를 물 50 ml 및 메틸렌 클로라이드 100 ml로 분획하고, 10% 중탄산나트륨 용액으로 염기화하였다. 유기층을 분리하였다. 수층을 메틸렌 클로라이드 50 ml로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 50 ml로 2회 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 감압하에서 증류하였다.

- [0127] d) 알푸조신 염산염의 제조
- [0128] c)에서 얻어진 잔사를 메탄올 50 ml에 용해시키고, 이소프로판올성 HCl을 사용하여 pH 1-2로 산성화하였다. 용매를 감압하에서 증류하고, 아세톤 50 ml로 스트리핑(stripped out)하였다. 상기 잔사를 아세톤 50 ml 중에서 1 시간 동안 25-30℃에서 교반하였다. 고체를 여과하고, 아세톤 10 ml로 세척하였다. 상기 고체를 60℃에서 진공 건조하여 6.3 gms의 알푸조신 염산염을 얻었다.(37.34%)
- [0129] 본 실시예는 알푸조신 염기를 분리하지 않고 알푸조신 염산염을 제조하는 것을 설명한다.
- [0130] **실시예 8**
- [0131] HMDs를 사용한 알푸조신 염산염의 제조
- [0132] HMDs(42.16ml, 0.199 moles)를 100 ml 둥근-바닥 플라스크에 아르곤 하에서 실온에서 가하였다. 10℃로 냉각한 후, 테트라히드로퓨란-2-카르복실산(3.98gms, 0.0343moles)을 적가하고, 반응 혼합물을 교반하고, 50-55℃로 가열하였다. 교반 5시간 후에, 상기 반응 혼합물을 0-5℃로 냉각하고, N-(4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸-2-일)-N-메틸프로필렌디아민(10 gms, 0.0343 moles)을 온도를 5℃ 아래로 유지하면서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 110℃로 가열하였다. 10 시간 후, 반응의 종료를 박막 크로마토그래피(TLC)로 검출하였다. 실온으로 냉각한 후, 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 6N 염산을 사용하여 산성화하고, 물 50 ml로 추출하였다. 수층을 디클로로메탄으로 세척하고, 10-15℃로 냉각하였다. 2N 수산화나트륨 용액을 사용하여 수층의 pH를 10-10.5로 조절하고, 생성물을 MDC 100 ml로 2회 추출하였다. 유기층을 염수(brine)으로 세척하고, 5% 차콜(charcoal)로 차콜처리하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 가온 환류시키고, 하이플로 베드 상에서 뜨거울 때 여과하고, 베드를 MDC 20 ml로 세척하였다. 맑은 MDC 층을 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 감압하에서 완전히 증류하여 잔사를 얻었다.
- [0133] 상기 잔사를 메탄올 50 ml에 용해시키고, IPA-HCl을 사용하여 실온에서 pH 2-3으로 산성화하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 아세톤 50 ml를 가하고, 가온 환류하고, 실온으로 냉각시켰다. 상기 고체를 여과하고, 60℃에서 진공 건조하여 9.5 gms의 알푸조신 염산염을 얻었다. (73.24%)
- [0134] 본 실시예는 알푸조신 염기를 분리하지 않고 알푸조신 염산염을 제조하는 것을 설명한다.
- [0135] 본 발명이 첨부한 청구항의 범위 내에서 변형될 수 있다는 것이 이해될 것이다.