



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0017101
(43) 공개일자 2010년02월16일

(51) Int. Cl.

C07D 239/94 (2006.01) C07C 205/44 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7023677

(22) 출원일자 2008년04월16일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년11월13일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2008/001343

(87) 국제공개번호 WO 2008/125867

국제공개일자 2008년10월23일

(30) 우선권주장

745/MUM/2007 2007년04월16일 인도(IN)

(71) 출원인

시플라 리미티드

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

(72) 벌명자

라오 다르마라즈 라마찬드라

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

칸칸 라젠크라 나라얀라오

인도 마하라쉬트라 룸바이 400 076 포와이 히라난 다니 가든스 헤리티지 1204

파씨 스리니바스 락스미나라얀

인도 카르나타카 방갈로르 560 040 비자이나가르 알피씨 레이아웃 7층 비 메인 2475/24

(74) 대리인

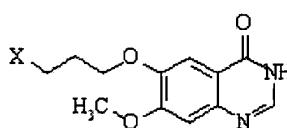
오국진

전체 청구항 수 : 총 50 항

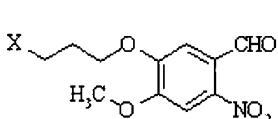
(54) 게피티닙의 제조방법

(57) 요 약

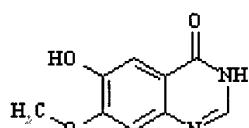
화학식 III의 화합물, 및 화학식 III의 화합물을 화학식 V의 화합물로 전환하는 것을 포함하는 화학식 V의 화합물의 제조방법이 제공되며, 식 중 X는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도이다. 화학식 X의 화합물을 화합물 XI로 전환하는 것을 포함하는 화학식 XI의 화합물의 제조방법이 또한 제공된다. 이렇게 제조된 상기 화합물 V 및 XI은 게피티닙의 제조방법에 사용될 수 있다.



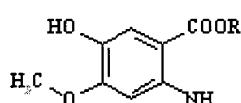
화학식 (V)



화학식 (III)



화학식 (XI)

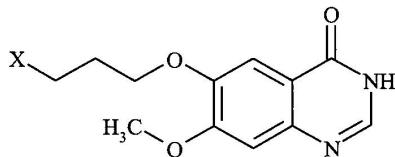


화학식 (X)

특허청구의 범위

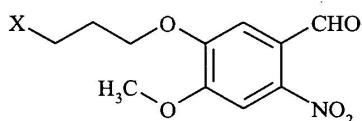
청구항 1

화학식 V의 화합물의 제조방법으로서,



화학식 V

화학식 III의 화합물을 화학식 V의 화합물로 전환하는 것을 포함하는 제조방법.



화학식 III

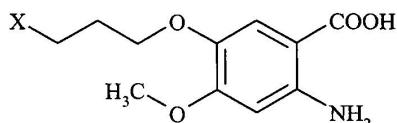
식 중, X는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, X가 클로로 또는 브로모인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 III가 화학식 IV의 중간체 화합물을 경유하여 화합물 V로 전환되는 것을 특징으로 하는 제조방법.



화학식 IV

식 중, X는 제1항 또는 제2항에서 정의한 바와 같다.

청구항 4

제3항에 있어서, 화합물 III가 산화 후 환원에 의해 화합물 IV로 전환되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 산화가 화합물 III를 염기 및 퍼옥사이드와 반응시키는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 염기가 알코올성 NaOH 용액인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 알코올이 메탄올인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 페옥사이드가 H_2O_2 인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응의 pH가 10.5 내지 11.5의 pH에서 유지되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 반응 종료 후, 상기 반응 혼합물의 pH가 2.0 내지 3.0 범위의 값으로 조절되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산화가 40 내지 50 °C 범위의 온도, 바람직하게는 45 °C에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원이 귀금속 촉매 존재하에서의 수소화(hydrogenation)를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 귀금속 촉매가 팔라듐인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 수소원이 수소 가스 또는 수소-공여 화합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수소화가 에틸 아세테이트를 포함하는 용매 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환원이 30 내지 45 °C 범위의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 IV가 니멘토브스키 합성법(Niementowski synthesis)에 의해 화합물 V로 전환되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 18

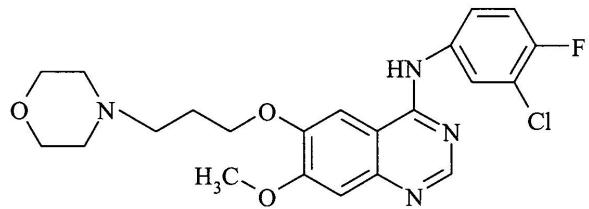
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 IV의 화합물 V로의 전환이 화합물 IV와 $HCONH_2$ 및 암모늄 포르메이트와의 반응을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 반응 혼합물의 온도가 160 내지 190 °C 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 20

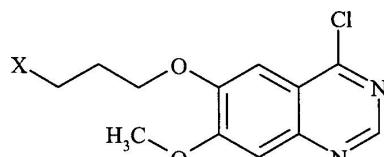
화학식 I의 게피티닙의 제조방법으로서,



화학식 V의 화합물을 게피티닙으로 전환하는 것을 포함하고, 상기 화학식 V의 화합물이 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따라 제조되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 전환이 화합물 V를 클로로화(chlorinating)하여 화학식 VI의 화합물을 생성하는 것을 포함하는 제조방법

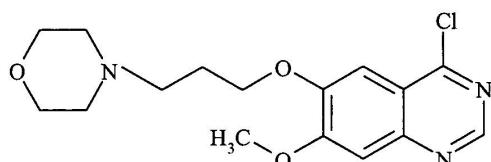


화학식 VI

식 중, X는 제1항 또는 제2항에서 정의한 바와 같다.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 게피티닙으로의 전환이 상기 화합물 VI를 몰포린과 반응시켜 화합물 VII을 생성시키는 것을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.



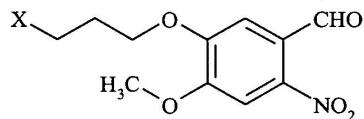
화학식 VII

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 게피티닙으로의 전환이 화합물 VII을 3-클로로-4-플루오로아닐린과 축합시키는 것을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 24

화학식 III의 화합물



화학식 III

식 중, X는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도로부터 선택된다.

청구항 25

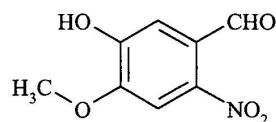
제24항에 있어서, X가 클로로 또는 브로모인 것을 특징으로 하는 화합물 III.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, X가 클로로인 것을 특징으로 하는 화합물 III.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 화학식 III의 화합물의 제조방법으로서, 화학식 II의 화합물을 화합물 III로 전환하는 것을 포함하는 제조방법.



화학식 II

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 전환이 화합물 II를 화학식 $\text{X}(\text{CH}_2)_3\text{X}$ 의 화합물(식 중, 각각의 X는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도로부터 선택된다)과 반응시키는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 29

제28항에 있어서, X 기들 중 하나가 클로로이고, 다른 X 기가 브로모인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 30

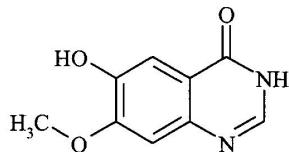
제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전환이 아세토니트릴 및 K_2CO_3 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 II가 이소바닐린을 니트로화(nitrating)함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

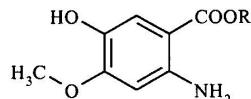
청구항 32

화학식 XI의 화합물의 제조방법으로서,



화학식 XI

화학식 X의 화합물을 화합물 XI로 전환하는 것을 포함하는 제조방법.



화학식 X

식 중, R은 알킬 기이다.

청구항 33

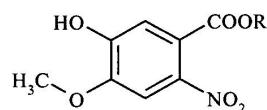
제32항에 있어서, 상기 전환이 포름산 또는 그의 반응성 유도체 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 포름산 유도체가 포름아미딘 아세테이트(formamidine acetate)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 X이 화학식 IX의 화합물을 화합물 X으로 환원시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법.



화학식 IX

식 중, R은 제32항에서 정의한 바와 같다.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 환원이 귀금속 촉매 존재하에서의 수소화(hydrogenation)를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 귀금속 촉매가 팔라듐인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 38

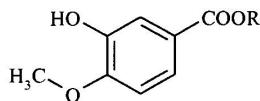
제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 수소원이 수소 가스 또는 수소-공여 화합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수소화가 에틸 아세테이트의 용매 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 IX가 화학식 VIII의 화합물을 니트로화(nitrating)함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법.



화학식 VIII

식 중, R은 제32항에서 정의한 바와 같다.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 화합물 VIII이 이소바닐린을 산화시킨 후, 에스테르화함으로써 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 산화가 이소바닐린을 염기 및 퍼옥사이드와 반응시키는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 염기가 알코올성 NaOH 용액인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 알코올이 메탄올인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 퍼옥사이드가 H₂O₂ 인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 46

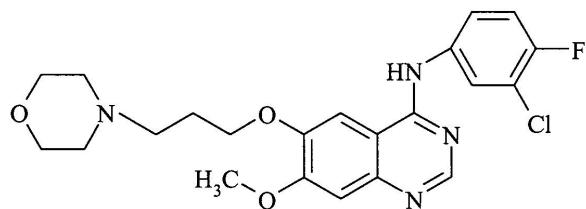
제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에스테르화가 상기 산화시킨 생성물을 알코올성 산 용액과 반응시키는 것을 포함하는 제조방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 산이 염산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 48

화학식 I의 게피티닙의 제조방법으로서,

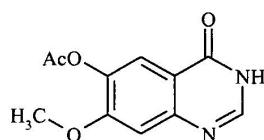


계피티닙 화학식 I

화학식 XI의 화합물을 계피티닙으로 전환하는 것을 포함하고, 상기 화학식 XI의 화합물이 제32항 내지 제47항 중 어느 한 항에 따라 제조되는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

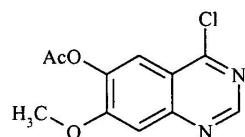
청구항 49

제48항에 있어서, 상기 계피티닙으로의 전환이 화합물 XI을 아세틸화하여 화학식 XII의 6-아세톡시-7-메톡시-퀴나졸린을 얻는 단계;



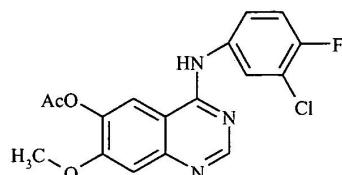
화학식 XII

상기 6-아세톡시-7-메톡시-퀴나졸린 화합물 XII를 클로로화하여 화학식 XIII의 6-아세톡시-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;



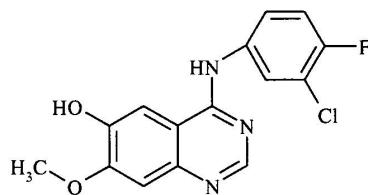
화학식 XIII

상기 아세톡시 화합물 XIII를 3-클로로-4-플루오로 아닐린과 축합하여 화학식 XIV의 6-아세톡시-4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;



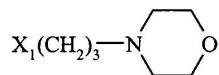
화학식 XIV

상기 화합물 XIV를 통상의 방법으로 가수분해하여 화학식 XV의 4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XV

및 화학식 XV의 4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린 화합물을 화학식 XVI의 3-몰 포리노프로판 유도체(식 중, X_1 은 치환가능한(displaceable) 기이다)와



화학식 XVI

염기 존재하에서 커플링하여 화학식 I의 게피티닙을 얻는 단계를 포함하는 제조방법.

청구항 50

실시예를 참조로 실질적으로 여기에서 기술된 제조방법.

명세서

기술분야

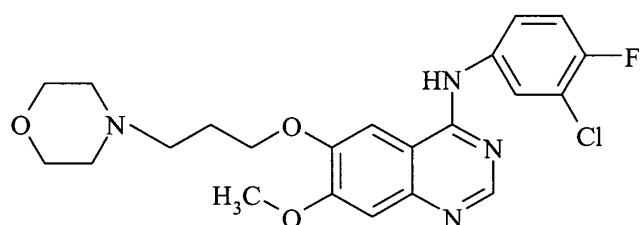
[0001]

본 발명은 게피티닙(화학식 I)의 신규의 제조방법 및 상기 신규의 제조방법을 수행하는 과정 중에 생성되는 신규의 중간체에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

게피티닙은 화학요법에 반응하지 않는 특정 형태의 폐암(비-소(小) 세포 폐암(non-small cell lung cancer) 또는 NSCLC)의 치료에 유용한 아닐리노퀴나졸인이다. 게피티닙의 화학명은 4-(3'-클로로-4'-플루로오아닐리노)-7-메톡시-6-(3-몰포리노프로포시)퀴나졸린이다. 게피티닙의 구조식은 다음과 같다:

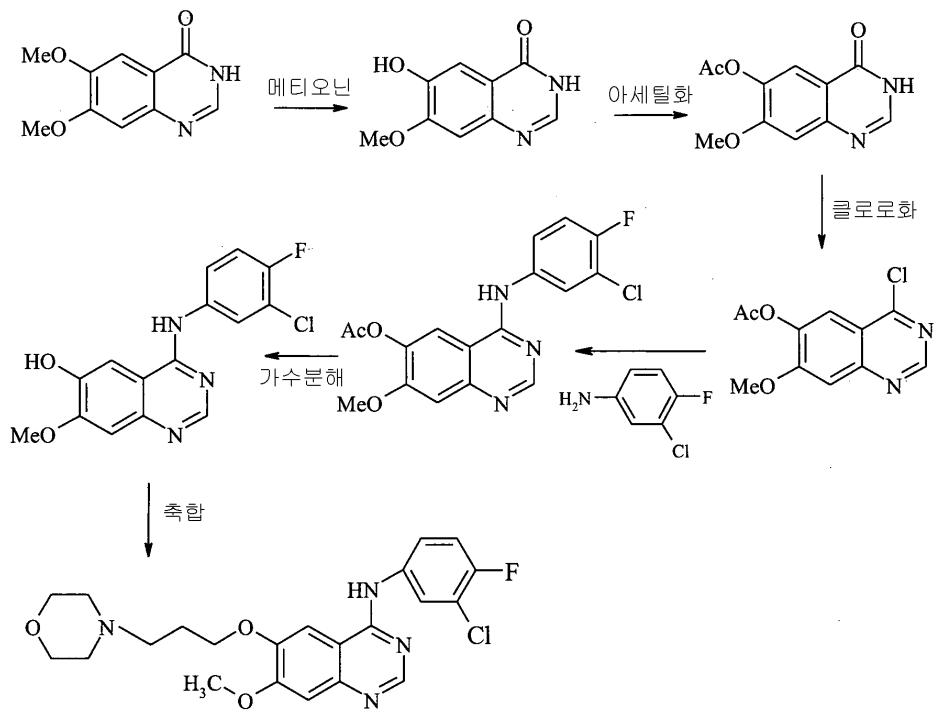


화학식 I

게피티닙

[0003]

게피티닙의 최초로 알려진 합성법은 특허출원 WO 96/33980에 최초로 개시되었다. 사용된 상기 합성법은 하기 반응식 1에 도시된다.



[0005]

[0006]

상기 방법은, 아세틸화에 의해 보호된 6-히드록실 유도체를 얻기 위하여, 메탄설폰산 및 L-메티오닌을 사용한 6,7-디메톡시 퀴나졸린-4-온의 선택적 탈메틸화(demethylation)를 포함한다. 상기 아세톡시 화합물은 클로로화되고 클로로-플루오로아닐린과 축합된다. 상기 아세톡시 화합물의 가수분해 및 이어지는 3-몰포리노프로필 클로라이드와의 에스테르화에 의해 조 게피티닙이 생성되고, 이는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제된다. 상기 제조 방법은 몇몇의 보호화 및 탈보호화 단계를 포함하기 때문에 많은 단점을 가지고 있다. 메티오닌을 사용한 상기 선택적 탈메틸화는 이성체 불순물을 야기하며, 정제되어야 하거나 혹은 상기 불순물은 게피티닙 제조에 있어서 이어지는 단계로 지녀진 채로 넘어가게 되어, 순수한 생성물을 분리하는 것을 더욱 곤란하게 한다. 상기 제조 방법은 또한 최종 단계에서 N-알킬화된 불순물의 형성을 야기하며, 게피피닙을 얻기 위하여는 상기 N-알킬화된 불순물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리하여야만 한다.

[0007]

게피티닙을 제조하기 위한 몇몇의 다른 시도들이 또한 문헌에 개시되어 있다.

[0008]

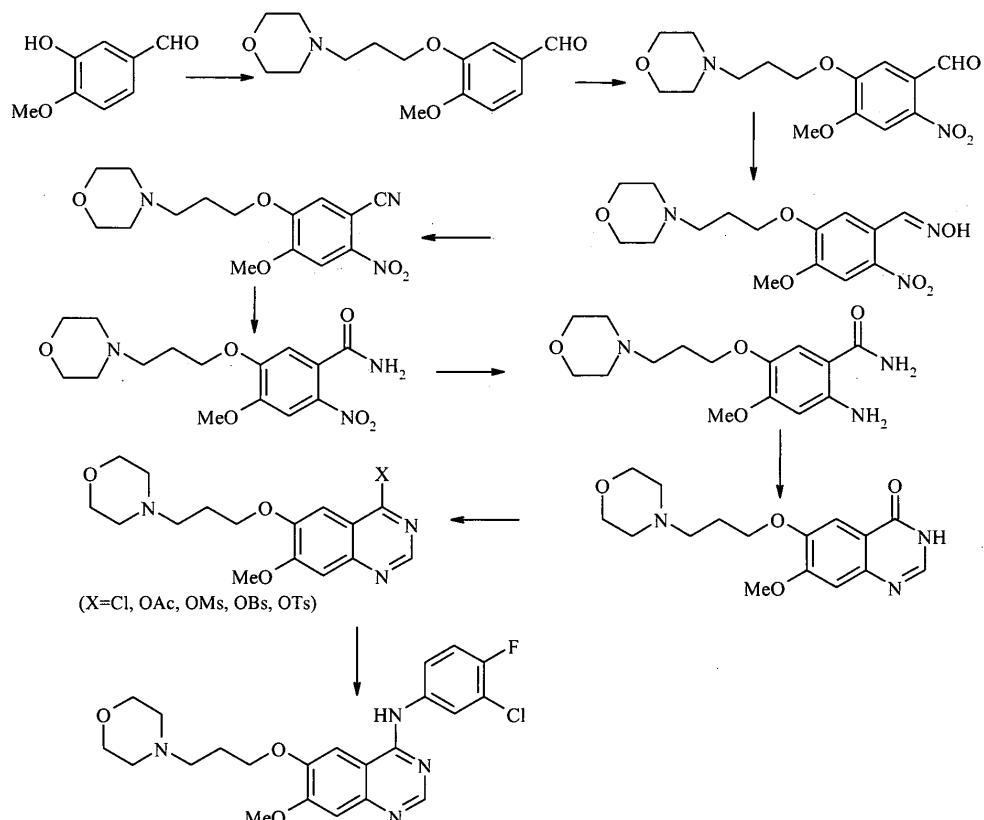
WO 2004/024703은 3-히드록시-4-메톡시 벤조니트릴로부터 출발하여 게피티닙을 제조하는 방법을 개시하고 있으며, 상기 제조방법은 3-히드록시-4-메톡시 벤조니트릴과 몰포리노 프로필 클로라이드와의 축합, 니트로화(nitration), 소듐 디티오나이트(sodium dithionite)를 사용한 아미노 화합물로의 환원, 니트릴의 아미드로의 가수분해, 퀴나졸린을 얻기 위한 포름아미드 존재하에서의 폐환, 포스포러스 옥시클로라이드를 사용한 클로로화, 및 최종적으로 게피티닙을 얻기 위한 클로로-플루오로 아닐린과의 축합을 포함한다. 상기 제조방법은 다단계를 포함하며, 따라서 시간 소모적이다.

[0009]

WO 2005/023783은 2-아미노-4-메톡시-5-(3-몰포리노프로포시)벤조니트릴로부터 출발하여 게피티닙을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 상기 제조방법은 3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-몰포리노프로포시)3,4-디히드로퀴나졸린-4-이민의 재배열(rearrangement) 반응을 포함한다. 상기 제조방법은 염기성 원료 물질이 상업적 규모로 쉽게 이용가능하지 않으며 또한 고가인 3-클로로-4-플루오로아닐린의 과량 사용을 포함하기 때문에, 산업적으로 가능하지 않다. 상기 제조방법의 또 다른 단점은, 96시간의 긴 시간 동안 높은 온도에서 무수 조건을 필요로 하는 4-이민 화합물의 이성체화에 있다. 상기 선행기술 제조방법과 관련된 모든 문제점은 본 발명의 신규의 제조방법에 의해 극복된다.

[0010]

WO 2005/070909는, 반응식 2에 도시된 바와 같이, 이소바닐린으로부터 출발하는 게피티닙의 제조방법을 개시하고 있다.



[0011]

[0012]

상기 WO'909 제조방법은 상이한 반응성을 갖는 상기 옥심의 시스-트란스 기하 이성체를 형성하기 때문에 단점을 가지고 있다. 또한, 상기 제조방법은 상기 옥심을 상기 니트릴로 전환하기 위하여 더욱 높은 온도에서 매우 과량의 아세틱 안하이드리드를 사용한다.

[0013]

특허출원 901/CHE/2006 및 903/CHE/2006은 이소바닐린으로부터 출발하여 게피티닙을 제조하는 다른 경로를 개시하고 있다. 상기 제조방법은 불안정한 포름아미도 화합물[N'-(2-시아노-4-{3-(4-몰포리닐)프로폭시}페닐)-N,N-디메틸 포름아미드]의 형성을 포함하며, 3-클로로-4-플루오로 아닐린과의 최종 축합 중에 원하지 않는 불순물을 야기할 수 있어, 상기 제조방법을 산업적 규모로 덜 가능하게 한다.

[0014]

상기 선행기술에 개시된 제조방법은 매우 불편하다(cumbersome). 그러므로, 산업적 규모 증대에 적합한 게피티닙의 더욱 경제적이고 효율적인 제조방법에 대한 필요성이 존재한다.

[0015]

본 발명의 제조방법은 소듐 디티오나이트, 아세틱 안하이드리드와 같은 시약의 사용을 피하며, 상기 시약과 관련된 많은 문제점을 실질적으로 감소시킨다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

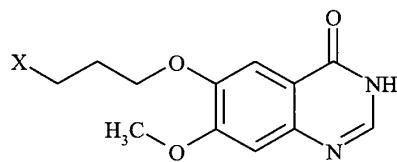
본 발명의 목적은 게피티닙의 개선된 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 게피티닙의 합성을 위한 신규의 중간체를 경유하는 개선된 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 간단하고, 경제적이며, 또한 산업적 규모 증대에 적합한 제조방법을 제공하는 것이다.

발명의 개시

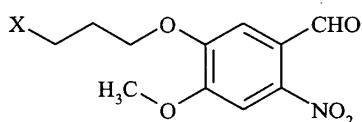
[0021] 본 발명의 첫번째 태양에 따라, 화학식 V의 화합물의 제조방법으로서,



화학식 V

[0022]

[0023] 화학식 III의 화합물을 화학식 V의 화합물로 전환하는 것을 포함하는 제조방법이 제공된다.



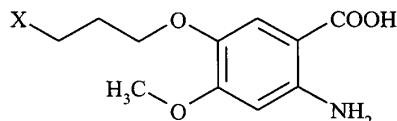
화학식 III

[0024]

[0025] 식 중, X는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도로부터 선택된다. 바람직하게는, X는 클로로 또는 브로모이며, 가장 바람직하게는 클로로이다.

[0026]

일 구현예에서, 상기 화합물 III는 화학식 IV의 중간체 화합물을 경유하여 화합물 V로 전환된다.



화학식 IV

[0027]

[0028] 식 중, X는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0029]

화합물 III는 산화 후 니트로 환원에 의해 화합물 IV로 전환될 수 있다.

[0030]

상기 산화는 화합물 III를 염기 및 페옥사이드와 반응시키는 것을 포함할 수 있다. 상기 염기는 알코올성 NaOH 용액일 수 있다. 상기 알코올은 메탄올일 수 있다. 상기 페옥사이드는 H_2O_2 일 수 있으며, 예를 들어 H_2O_2 의 수성 용액일 수 있다. 상기 반응의 pH는, 예를 들어 추가의 알코올성 NaOH 용액을 가함으로써, 10.5 내지 11.5의 pH에서 유지될 수 있다. 반응 종료 후, 상기 반응 혼합물의 pH는, 염산과 같은 산을 사용하여, 2.0 내지 3.0으로 조절될 수 있다. 상기 산화는 40 내지 50 °C 범위의 온도, 바람직하게는 45 °C에서 수행될 수 있다.

[0031]

상기 환원은 귀금속 촉매 존재하에서의 수소화를 포함한다. 바람직한 귀금속 촉매는 팔라듐이다. 상기 수소원은 수소 가스 혹은 암모늄 포르메이트 또는 히드라진 수화물과 같은 수소-공여 화합물일 수 있다. 에틸 아세테이트와 같은 적절한 용매가 수소 가스를 사용한 환원을 위해 사용될 수 있다. 상기 환원은 30 내지 45 °C, 바람직하게는 35 내지 40 °C 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

[0032]

일 구현예에서, 상기 니트로 환원은 수소 전이 촉매(hydrogen transfer catalysts)의 존재하에서 암모늄 포르메이트 또는 히드라진 수화물과 같은 수소-공여 화합물을 사용하여 수행된다.

[0033]

적합하게는, 상기 수소-공여 화합물은 히드라진 수화물(hydrazine hydrate)이다.

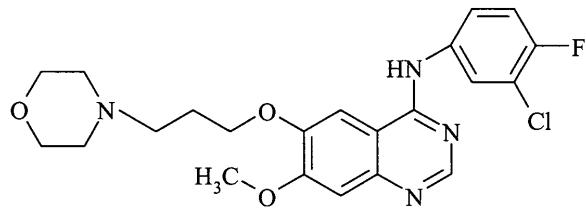
[0034]

적합하게는, 상기 수소 전이 촉매는 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ -활성탄, Fe (III) 옥사이드 히드록사이드 또는 Fe (III) 옥사이드, Zn-C, Fe-C, Pd-C, Pt-C, 라니 Ni, 그래파이트(graphite) 및 점토(clays)로부터 선택된다.

[0035]

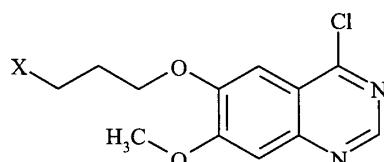
일 구현예에서, 히드라진 수화물과 함께 상기 니트로 화합물은 알루미나, 실리카겔 또는 점토와 같은 고체 물질 상에 지지되며, 이는 감소된 반응시간, 보다 손쉬운 반응마무리(work-up) 과정 및 라세미화(racemization)가 없는 증진된 선택성 및 반응성을 제공한다.

- [0036] 일 구현예에서, 상기 환원은 환류하는 알코올성 용매 또는 디옥산 중에서 수행된다. 적절한 알코올성 용매는 메탄올이다.
- [0037] 다른 구현예에서, 상기 니트로 환원은 불활성 용매 존재하에서 암모늄 포르메이트 및 수소화-탈수소화 촉매를 사용하여 수행된다.
- [0038] 적합하게는, 사용되는 상기 불활성 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 부탄올과 같은 알코올성 용매 또는 아세토니트릴, DMF, DMSO 또는 THF와 같은 극성 비양자성 용매로부터 선택된다.
- [0039] 적합하게는, 상기 수소화-탈수소화 촉매는, 탄소, 점토, 실리카 또는 알루미나 상에 지지된 팔라듐, 루테늄 또는 로듐과 같은 귀금속 촉매를 포함한다.
- [0040] 일 구현예에서, 상기 환원은 약 25 °C 내지 사용된 용매의 환류 온도 정도 범위의 온도에서 수행된다.
- [0041] 화합물 IV는 니멘토브스키 합성법(Niementowski synthesis)에 의해 화합물 V로 전환될 수 있다. 상기 합성법은 당업자에게 공지되어 있다. 상기 합성법은 화합물 IV와 HCONH₂ 및 암모늄 포르메이트와의 반응을 포함할 수 있다. 상기 반응 혼합물의 온도는 160 내지 190 °C, 바람직하게는 170 내지 180 °C 범위일 수 있다. 반응 종료 후, 상기 반응 혼합물의 온도는 감소시킬 수 있으며, 상기 생성물은 예를 들어 여과 및 진공건조에 의해 분리될 수 있다.
- [0042] 본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 I의 게피티닙의 제조방법으로서,



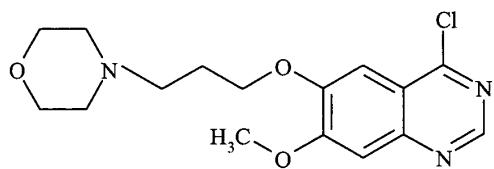
게피티닙 화학식 I

- [0043]
- [0044] 화학식 V의 화합물을 게피티닙으로 전환하는 것을 포함하고, 상기 화학식 V의 화합물이 상기한 제조방법에 따라 제조되는 것을 특징으로 하는, 제조방법이 제공된다.
- [0045] 상기 전환은 어떠한 적절한 방법에 의해서도 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 전환은 화합물 V를 클로로화(chlorinating)하여 화학식 VI의 화합물을 생성하는 것을 포함한다.



화학식 VI

- [0046]
- [0047] 식 중, X는 상기에서 정의한 바와 같다.
- [0048] 상기 게피티닙으로의 전환은 상기 화합물 VI를 몰포린과 반응시켜 화합물 VII를 생성시키는 것을 추가로 포함할 수 있다.



화학식 VII

[0049]

상기 게피티닙으로의 전환은 화합물 VII을 3-클로로-4-플루오로아닐린과 축합시키는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0051]

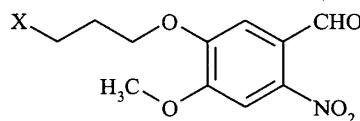
본 발명의 제조방법은 중간체 III를 제조하는 방법이 옥심 화합물의 사용을 포함하지 아니하며, 또한 옥심 화합물의 니트릴 화합물로의 전환을 포함하지 않으므로 유리하다. 대조적으로, WO2005/070909에서는(상기 반응식 2 참조), 게피티닙 합성에 있어서 중간체를 제조하는 방법이 개시되어 있으며, 상기 제조방법은 옥심의 형성 및 상기 옥심의 니트릴로의 전환을 포함한다. 상기 제조방법은 상기 옥심의 시스-트란스 기하 이성체를 생성하고, 이는 상기 옥심 단계에서 낮은 수율을 야기하기 때문에, 단점들을 가지고 있다. 또한, 상기 이성체들은 상이한 반응성을 가지고 있으며, 이들은 니트릴 단계에서 반응의 속도에 영향을 미친다. 또한, 상기 옥심의 니트릴로의 전환은 상기 반응이 120-125 °C의 높은 온도에서 적어도 5.4배의 아세틱 안하이드리드를 사용하여 수행되기 때문에 산업적으로 적합하지 않다.

[0052]

본 발명의 제조방법의 또 다른 장점은 본 발명의 제조방법이 몰포리닐 모이아티(morpholinyl moiety)를 갖지 않는 화합물 III 및 V의 사용을 포함한다는 것이다. 이는 3-몰포리노 프로필 할라이드가 본 발명의 화합물 II에 비하여 더욱 고가의 시약이기 때문에 유리하다. WO2008/070909의 제조방법은 3-몰포리노 프로필 할라이드의 사용을 포함한다. 게피티닙 제조를 위한 본 발명의 방법은 WO2005/070909의 제조방법에 비해 더욱 경제적이며, 이는 본 발명의 제조방법은 덜 비싼 반응과정의 마지막으로 몰포린을 사용하기 때문이다.

[0053]

본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 III의 화합물이 제공된다.



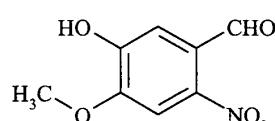
화학식 III

[0054]

식 중, X는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도로부터 선택된다. 바람직하게는 X가 클로로 또는 브로모이고, 더욱 바람직하게는 클로로이다.

[0056]

본 발명의 다른 태양에 따라, 화학식 II의 화합물을 화합물 III로 전환하는 것을 포함하는 화학식 III의 화합물의 제조방법이 제공된다.



화학식 II

[0057]

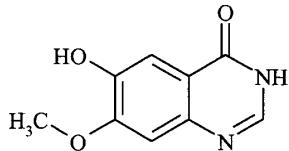
상기 전환은 화합물 II를 화학식 $X(\text{CH}_2)_3X$ 의 화합물(식 중, 각각의 X는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도로부터 선택된다)과 반응시키는 것을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 하나의 X는 클로로이고 다른 X는 브로모이다. 상기 전환은 아세토니트릴과 같은 적절한 용매 및 K_2CO_3 와 같은 염기 존재하에서 수행될 수 있다. 상기 반응 혼합물은 예를 들어 물 및 메틸렌 클로라이드로 추출될 수 있다.

[0059]

화합물 II는 이소바닐린을 니트로화(nitrating)함으로써 제조될 수 있다. 상기 단계는 US 6,297,257에 개시되어

있으며, 그곳에 개시된 방법에 따라 수행될 수 있다.

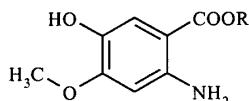
[0060] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 화학식 XI의 화합물의 제조방법으로서,



화학식 XI

[0061]

[0062] 화학식 X의 화합물을 화합물 XI로 전환하는 것을 포함하는 제조방법이 제공된다.



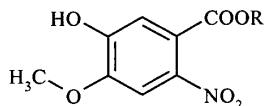
화학식 X

[0063]

[0064] 일 구현예에서, 상기 전환은 포름산 또는 그의 반응성 유도체 존재하에서 수행된다. 상기 포름산 유도체는 포름아미딘 아세테이트(formamidine acetate)일 수 있다. 상기 방법은 메탄올과 같은 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0065]

일 구현예에서, 상기 화합물 X은 화학식 IX의 화합물을 화합물 X으로 환원시켜 제조된다.



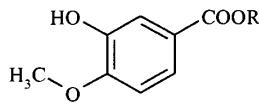
화학식 IX

[0066]

[0067] 상기 환원은 Pd/C를 사용한 수소화(hydrogenation)를 포함할 수 있다. 상기 수소화는 에틸 아세테이트와 같은 적절한 용매 존재하에서 수행될 수 있다.

[0068]

일 구현예에서, 상기 화합물 IX는 화학식 VIII의 화합물을 니트로화(nitrating)함으로써 제조될 수 있다.



화학식 VIII

[0069]

[0070] 상기 니트로화는 아세트산과 같은 산 및 질산의 사용을 포함할 수 있다. 상기 반응 혼합물은 예를 들어 물 및 메틸렌 클로라이드로 추출될 수 있다.

[0071]

상기 화합물 VIII은 이소바닐린을 산화시킨 후, 에스테르화함으로써 제조될 수 있다.

[0072]

상기 산화는 이소바닐린을 염기 및 퍼옥사이드와 반응시키는 것을 포함할 수 있다. 상기 염기는 알코올성 NaOH 용액일 수 있다. 상기 알코올은 메탄올일 수 있다. 상기 퍼옥사이드는 H₂O₂, 예를 들어 H₂O₂의 수성 용액일 수 있다. 상기 반응의 pH는, 예를 들어 추가의 알코올성 NaOH 용액을 가함으로써, 10.0 내지 12.0, 바람직하게는 10.5 내지 11.5의 pH에서 유지될 수 있다. 반응 종료 후, 상기 반응 혼합물의 pH는, 염산과 같은 산을 사용하여, 2.0 내지 3.0으로 조절될 수 있다. 상기 산화는 40 내지 50 °C 범위의 온도, 바람직하게는 45 °C에서 수행될 수 있다.

[0073]

상기 에스테르화는 상기 산화시킨 생성물을 알코올성 산 용액과 반응시키는 것을 포함할 수 있다. 상기 산은 염산일 수 있으며, 상기 알코올은 메탄올일 수 있다. 상기 반응 혼합물은 물 및 메틸렌 클로라이드로 추출될 수

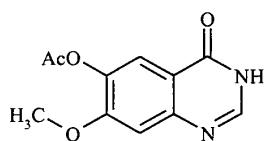
있다.

[0074] 화합물 XI을 제조하기 위한 본 발명의 제조방법은 이성체 불순물을 감소시키거나 실질적으로 제거한다. 대조적으로, W09633980은 6,7-디메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온을 메티오닌(methionine)을 사용하여 탈메틸화시켜 화학식 XI의 화합물을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 상기 반응은 고온(200 °C 이상)에서 수행되고, 선택적이지 않으며, 따라서 10-15%의 이성체 불순물 6-히드록시-7-메톡시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온 및 10-15%의 6,7-디히드록시-3,4-디히드로퀴나졸린-4-온(데스디메틸화된 화합물)의 형성을 야기한다. 이리하여, 상기 W09633980 제조방법은 중간체 XI의 정제를 필요로 하며; 그렇지 않으면 상기 불순물은 이어지는 단계로 지녀진 채로 넘어가게 된다.

[0075] 본 발명의 또 다른 태양에 따라, 화학식 XI의 화합물을 게피티닙으로 전환하는 것을 포함하고, 상기 화학식 XI의 화합물이 상기한 제조방법에 따라 제조되는 것을 특징으로 하는, 게피티닙의 제조방법이 제공된다.

[0076] 상기 게피티닙으로의 전환은 W09633980에 개시된 방법에 따라 수행될 수 있다.

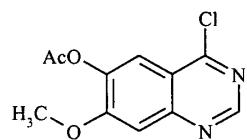
[0077] 일 구현예에서, 상기 게피티닙으로의 전환은 화합물 XI을 아세틸화하여 화학식 XII의 6-아세톡시-7-메톡시-퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XII

[0078]

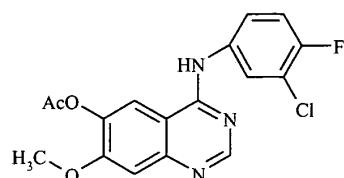
[0079] 상기 6-아세톡시-7-메톡시-퀴나졸린 화합물 XII를 클로로화하여 화학식 XIII의 6-아세톡시-4-클로로-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XIII

[0080]

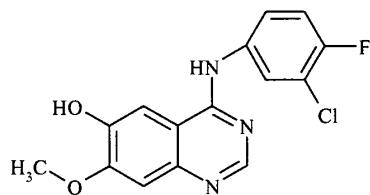
[0081] 상기 아세톡시 화합물 XIII을 3-클로로-4-플루오로 아닐린과 축합하여 화학식 XIV의 6-아세톡시-4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XIV

[0082]

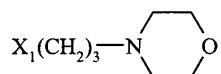
[0083] 상기 화합물 XIV를 통상의 방법으로 가수분해하여 화학식 XV의 4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XV

[0084]

[0085] 및 화학식 XV의 4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린 화합물을 화학식 XVI의 3-몰 포리노프로판 유도체(식 중, X_1 은 치환가능한(displaceable) 기이다)와



화학식 XVI

[0086]

[0087] 염기 존재하에서 커플링하여 화학식 I의 게페티닙을 얻는 단계를 포함한다.

[0088]

본 발명은 또한 상기한 제조한 방법 중 하나에 따라 제조된 화합물 III, V 및 IX를 제공한다. 또한, 본 발명은 상기한 제조방법 중 하나에 따라 제조된 게페티닙을 제공한다. 이렇게 제조된 게페티닙은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 제제화되어 약학 조성물을 제공할 수 있다. 상기 첨가제 및 조성물은 당업자에게 공지되어 있다.

[0089]

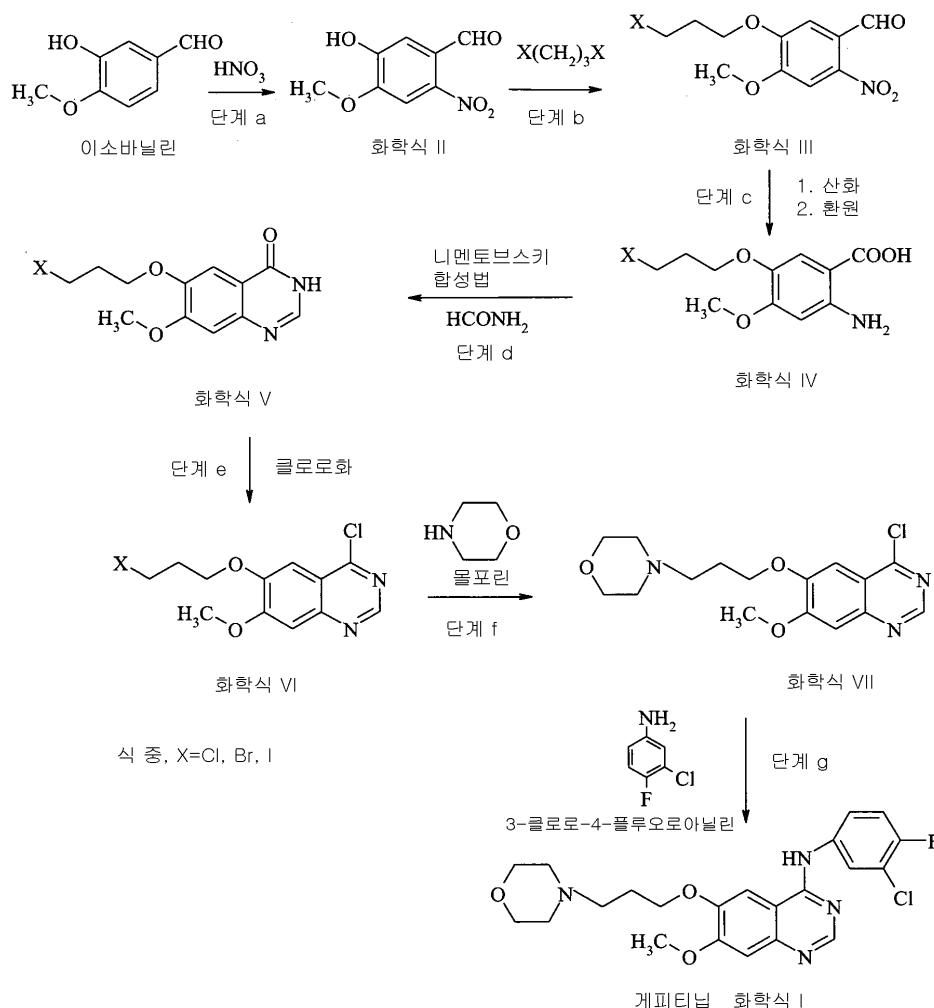
본 발명이 이하에서 더욱 상세히 설명되나, 어떠한 부분도 본 발명의 범위에 대하여 제한적인 것으로 해석될 수 없다.

[0090]

발명의 상세한 설명

[0092]

본 발명의 일 구현예에서, 하기 반응식 3에 도시된 바와 같이, 이소바닐린으로부터 게페티닙의 개선된 합성방법이 제공된다.



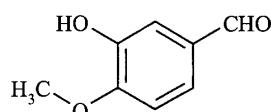
[0093]

[0094]

따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 게피티닙의 제조방법을 제공한다:

[0095]

하기 화학식의 이소바닐린, 즉 3-히드록시-4-메톡시 벤즈알데히드를 니트로화하여:

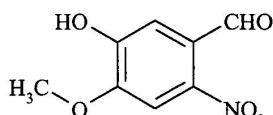


이소바닐린

[0096]

[0097]

화학식 II의 중간체, 5-니트로 이소바닐린을 얻는 단계:

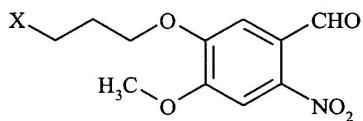


화학식 II

[0098]

[0099]

상기 화학식 II의 화합물을 화합물 X(CH₂)₃X (식 중, 각각의 X는 독립적으로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자이고, 바람직하게는 염소 또는 브롬이다)와 염기 존재하에서 반응시켜 화학식 III의 화합물 3-(3-할로프로포시)-4-메톡시-6-니트로 벤즈알데히드를 얻는 단계:



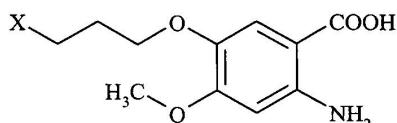
화학식 III

[0100]

식 중, X는 상기에서 정의한 바와 같다;

[0102]

상기 화학식 III의 3-(3-할로프로포록시)-4-메톡시-2-니트로-벤즈알데히드를 대응하는 카르복실산으로 산화시키고, 상기 니트로 기를 환원시켜 화학식 IV의 2-아미노-4-메톡시-5-(3-할로프로포록시) 벤조산을 얻는 단계:



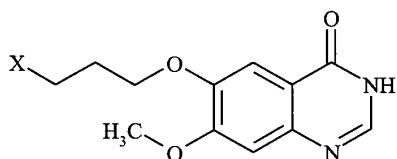
화학식 IV

[0103]

식 중, X는 상기에서 정의한 바와 같다;

[0105]

상기 화학식 IV의 2-아미노-4-메톡시-5-(3-할로프로포록시) 벤조산을 포름산 또는 그의 반응성 유도체를 사용하여 폐환시켜 화학식 V의 6-(3-할로프로포록시)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온을 얻는 단계:



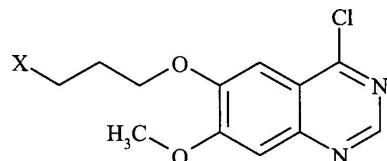
화학식 V

[0106]

식 중, X는 상기에서 정의한 바와 같다;

[0108]

상기 화학식 V의 6-(3-할로프로포록시)-7-메톡시-3H-퀴나졸린-4-온을 클로로화하여 중간체, 즉 화학식 VI의 4-클로로-6-(3-할로프로포록시)-7-메톡시-퀴나졸린을 얻는 단계:



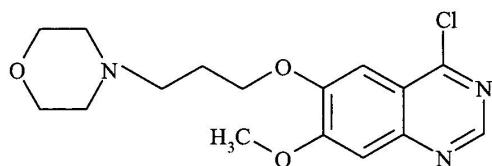
화학식 VI

[0109]

식 중, X는 상기에서 정의한 바와 같다;

[0111]

상기 화학식 VI의 중간체를 몰포린과 축합시켜 화학식 VII의 4-클로로-7-메톡시-6-(3-몰포리노 프로포록시) 퀴나졸린을 얻는 단계:



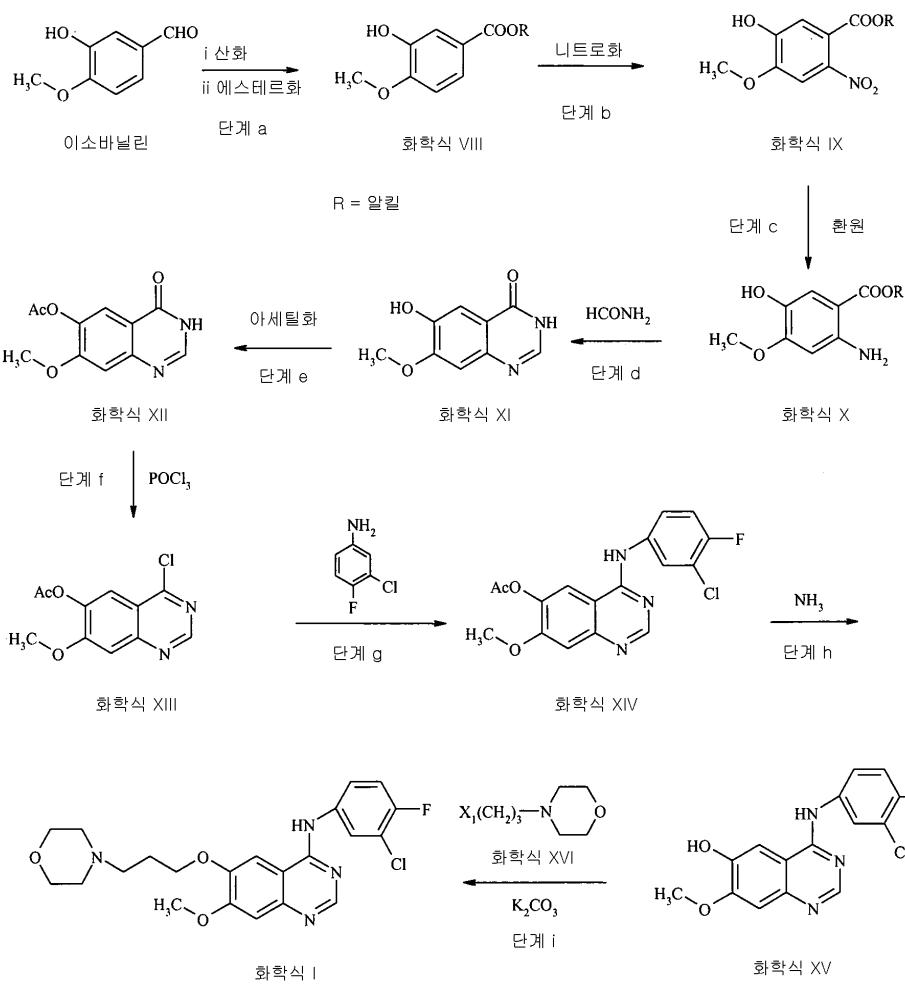
화학식 VII

[0112]

상기 화학식 VII의 4-클로로-7-메톡시-6-(3-몰포리노 프로포시) 퀴나졸린을 3-클로로-4-플루오로아닐린과 축합시켜 화학식 I의 게피티닙을 얻는 단계.

[0114]

본 발명에 따른 이소바닐린으로부터 게피티닙을 합성하기 위한 또다른 경로는 하기 반응식 4에 도시된다.

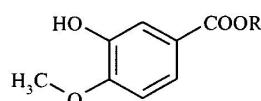


[0115]

따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 게피티닙의 개선된 제조방법을 제공한다:

[0116]

이소바닐린을 대응하는 카르복실산으로 산화시키고, 이어서 상기 산을 에스테르화하여 화학식 VIII의 화합물을 얻는 단계



화학식 VIII

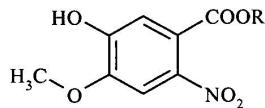
[0118]

식 중, R은 알킬기이다;

[0119]

상기 화학식 VIII의 화합물을을 니트로화 시약(nitrating reagent)을 사용하여 니트로화하여 화학식 IX의 니트

로 중간체를 얻는 단계



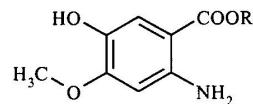
화학식 IX

[0121]

식 중, R은 상기에서 정의한 바와 같다;

[0123]

상기 화학식 IX의 니트로 중간체를 환원시켜 화학식 X의 아닐리노 화합물을 얻는 단계:



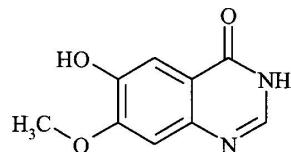
화학식 X

[0124]

식 중, R은 상기에서 정의한 바와 같다;

[0126]

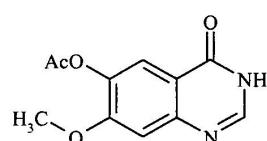
상기 화학식 X의 아닐리노 화합물을 포름산 또는 그의 반응성 유도체를 사용하여 폐환시켜 화학식 XI의 중간체 퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XI

[0127]

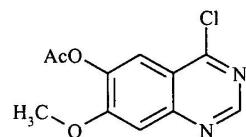
상기 화학식 XI의 퀴나졸린을 아세틸화하여 화학식 XII의 6-아세톡시-7-메톡시-퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XII

[0129]

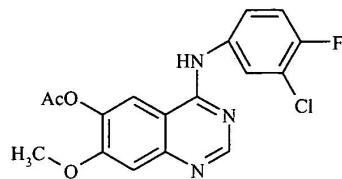
상기 화학식 XII의 6-아세톡시-7-메톡시-퀴나졸린을 클로로화하여 중간체, 즉 화학식 XIII의 6-아세톡시-4-클로-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XIII

[0131]

상기 화학식 XIII의 아세톡시 화합물을 3-클로로-4-플루오로 아닐린과 축합하여 화학식 XIV의 6-아세톡시-4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;



화학식 XIV

[0133]

[0134] 상기 화학식 XIV의 화합물을 통상의 방법으로 가수분해하여 화학식 XV의 4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린을 얻는 단계;

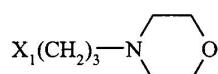


화학식 XV

[0135]

[0136] 및

[0137] 상기 화학식 XV의 4-(3'-클로로-4'-플루오로-아닐리노)-6-히드록시-7-메톡시퀴나졸린을 화학식 XVI의 3-몰포리노프로판 유도체(식 중, X_1 은 치환가능한(displaceable) 기이다)와



화학식 XVI

[0138]

[0139] 염기 존재하에서 커플링하여 화학식 I의 게페티닙을 얻는 단계.

[0140] 본 발명의 제조방법에 따라, 예를 들어, 반응식 3 또는 4에 따라, 얻어진 게페티닙은 산/염기 처리 또는 용매로부터의 결정화에 의해 추가로 정제되어 약학적으로 허용가능한 등급의 화학식 I의 게페티닙을 얻을 수 있다.

[0141] 게페티닙은 본 발명의 제조방법에 따라, 적절한 용매, 시약, 및 반응 조건을 사용하여 제조되었다.

[0142] 본 발명의 상세한 사항이 하기 실시예에 주어지며, 이를 실시에는 설명의 목적으로만 제공되고, 따라서 이를 실시예가 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예

[0143] 실시예 1: 4-(3'-클로로-4'-플루오로아닐리노)-7-메톡시-6-(3-몰포리노프로폭시)-퀴나졸린(게페티닙)(화학식 I)의 제조

[0144] 메탄올(1200 ml) 및 6-(3-몰포리노 프로폭시)-7-메톡시-4-클로로 퀴나졸린(200gm)을 15 분 동안 25-30 °C에서 교반한 다음, 메탄올 중의 4-클로로-3-클로로아닐린의 용액(400 ml 중 213 gm)을 가하고, 6 시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 15-20 °C로 냉각하고, 염산(40 ml)을 적가하고, 5-10 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 얻어진 상기 고체를 여과하고, 차가운 메탄올(150ml)로 세척하였다. 상기 고체를 톨루엔(30 부피) 및 메탄올(5 부피)의 혼합물에 용해시키고, 상기 반응 혼합물을 절반의 부피로 농축하고, 5-10 °C로 냉각하였다. 얻어진 상기 고체를 여과하고, 톨루엔(200 ml)으로 세척하고, 45-50 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다(183 gm, 70% 수율).

[0145] 실시예 2: 6-(3-몰포리노 프로폭시)-7-메톡시-4-클로로퀴나졸린(화학식 VII)의 제조

[0146] DMF(3 lt), 6-(3-클로로프로폭시)-7-메톡시-4-클로로 퀴나졸린(200 gm) 및 몰포린(210 gm)을 70-75 °C로 6-8 시간 동안 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 메틸렌 클로라이드(2.5 lt) 및 물(2.5 lt)를 가

하였다. 층을 분리하고, 수층을 메틸렌 클로라이드(500 ml)로 2회 추출하였다. 메틸렌 클로라이드 층을 합하여 물로 세척하고, 소듐 설페이트(10 gm) 상에서 건조하고, 35-40 °C에서 완전히 농축하여 표제 화합물을 얻었다(200 gm, 85% 수율).

[0147] **실시예 3: 6-(3-클로로프로포시)-7-메톡시-4-클로로퀴나졸린(화학식 VI)의 제조**

6-(3-클로로프로포시)-7-메톡시퀴나졸린-4-온(400 gm), 티오닐 클로라이드(3.2 1t) 및 DMF(100 ml)를 7-8 시간 동안 환류하였다. 티오닐 클로라이드를 45 °C이하에서 완전히 감압 증류하였다. 메틸렌 클로라이드(2.5 1t) 및 물(1.5 1t)을 가하고, 30 분 동안 실온에서 교반하고, 층들을 분리하였다. 수층을 메틸렌 클로라이드(500 ml)로 2회 추출하고, 메틸렌 클로라이드 층을 합하여 1% 중탄산나트륨 용액(1 l)으로 세척하고, 소듐 설페이트(20 gm) 상에서 건조하고, 35-40 °C에서 감압 농축하였다. 상기 잔사를 이소프로필 알코올(400 ml)과 함께 40-45 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 0-5 °C로 냉각하고, 고체를 여과하고, 차가운 이소프로필 알코올(200 ml)로 세척하고, 45 °C에서 진공 건조하여 표제 화합물을 얻었다(406 gm, 95% 수율).

[0149] **실시예 4: 6-(3-클로로프로포시)-7-메톡시퀴나졸린-4-온(화학식 V)의 제조**

2-아미노-4-메톡시-5-(3-클로로프로포시)벤조산(450gm), 포름아미드(2250 ml) 및 암모늄 포르메이트(200 gm)를 170-180 °C로 3-4 시간 동안 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 140-150 °C에서 감압 농축하였다. 상기 잔사를 메탄올(1000 ml) 중에서 45-50 °C에서 교반하고, 5-10 °C로 냉각하였다. 얻어진 고체를 여과하여 표제 화합물을 얻었다(420 gm, 90% 수율).

[0151] **실시예 5: 2-아미노-4-메톡시-5-(3-클로로프로포시) 벤조산(화학식 IV)의 제조**

[0152] **a) 3-(3-클로로프로포시)-4-메톡시-6-니트로벤조산의 제조**

메탄올(4 1t), 3-(3-클로로프로포시)-4-메톡시-6-니트로 벤즈알데히드(560 gm) 및 30% 메탄올성 NaOH 용액(5 ml)를 45 °C로 가온하였다. 상기 반응 혼합물에 35%의 H₂O₂ 용액(1200 ml)을 3-4 시간 내에, 30% 메탄올성 NaOH 용액을 사용하여 10.5 - 11.5의 pH를 유지하면서, 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음물(10 kg)내로 퀸칭하고, 염산을 사용하여 pH를 2.0-3.0으로 조절하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 50% 수성 메탄올(500 ml)로 세척하고, 45-50 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다(510 gm, 86% 수율).

[0154] **bi) 2-아미노-4-메톡시-5-(3-클로로프로포시)벤조산의 제조-수소 가스 사용**

에틸 아세테이트(3 1t), Pd/C (50 gm) 및 3-(3-클로로프로포시)-4-메톡시-6-니트로벤조산(500 gm)을 5-6 kg의 수소 압력하에서, 35-40 °C에서 3-4 시간 동안 수소화시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 맑은 여액을 45-50 °C에서 감압 증류하였다. 상기 잔사에, 헥산(1 1t)를 가하고, 실온에서 교반하고, 고체를 여과하고, 45-50 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다(403 gm, 90% 수율).

[0156] **(bii) 2-아미노-4-메톡시-5-(3-클로로프로포시)벤조산의 제조 - 히드라진 수화물 사용**

3-(3-클로로프로포시)-4-메톡시-6-니트로벤조산(100 gm), 히드라진 수화물(50 gms), 중성 알루미나(20gms), 차콜(charcoal)(10 gms), 물(50 ml) 및 메탄올(500 ml)을 함께 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C로 가온하였다. 50 ml 메탄올 중의 염화제2철(ferric chloride)(2 gms, 0.012M)의 용액을 55-60 °C에서 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물을 하이플로(hyflo) 상에서 여과하고, 상기 맑은 여액을 증발시켰다. 얻어진 잔사를 1.0-1t의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 유기층을 물로 세척하고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. (75 gms, 83.6%)

[0158] **(biii) 2-아미노-4-메톡시-5-(3-클로로프로포시)벤조산의 제조 - 암모늄 포르메이트 사용**

3-(3-클로로프로포시)-4-메톡시-6-니트로 벤조산 (165 gms), 5% 탄소 상의 팔라듐(16.5 gms) 및 DMF (0.66 lit)를 함께 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 40 °C로 가온하였다. 암모늄 포르메이트(82.5 gms)를, 온도를 50 °C 이하로 유지하면서 조금씩(in lots) 가하였다. 상기 반응 혼합물의 온도를 70 °C로 서서히 올리고, 2 시간 동안 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 30 °C로 냉각하고, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 맑은 여액을 증발시켰다. 상기 잔사를 에틸 아세테이트(0.825 1t) 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. (125 gms, 84.5%)

[0160] **실시예 6: 3-(3-클로로프로포시)-4-메톡시-6-니트로 벤즈알데히드(화학식 III)의 제조**

5-니트로 이소바닐린(500 gm), 아세토니트릴(3.5 1ts), K₂CO₃(750 gm) 및 클로로브로모프로판(780 gm)을 4 시간

동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 뜨거울 때 여과하고, 아세토니트릴(1 lt)로 세척하고, 여액을 증류하여 용매를 제거하였다. 상기 잔사를 메틸렌 클로라이드(4 lt)에 용해시키고 물로 세척하였다. 물(3 lt)을 상기 메틸렌 클로라이드 층에 가하고, 아세트산을 사용하여 pH를 7.0 내지 7.5로 조절하고, 상기 메틸렌 클로라이드 층을 분리하고, 소듐 설페이트(50 gm) 상에서 건조하고, 40 °C 이하에서 완전히 감압 증류하였다. 상기 잔사를 2 부피(volumes)의 n-헥산과 함께 40-45 °C에서 교반하고, 0-5 °C로 서서히 냉각하고, 고체를 여과하고, n-헥산(250 ml)으로 세척하고, 40-45 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다(638 gm, 92% 수율).

[0162] **실시예 7: 5-니트로 이소바닐린(화학식 II)의 제조**

[0163] 이소바닐린(500 gm) 및 아세트산(1750 ml)을 -5 내지 0 °C로 냉각하였다. 상기 용액에, 질산(750 ml)을 -5 내지 0 °C에서 교반하면서 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물의 온도를 25-30 °C로 서서히 올리고, 12 시간 동안 유지시켰다. 상기 반응 혼합물을 얼룩물(4 kg) 내로 퀸칭하고, 상기 고체를 여과하고, 물(2 lt)로 세척하였다. 상기 고체를 1% 중탄산나트륨 용액(1 lt)과 함께 교반하고, 여과하고, 45-50 °C에서 건조하였다. 상기 고체를 6 부피(volumes)의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 에틸 아세테이트를 절반의 부피까지 증류하고, 3 부피의 n-헥산을 45-50 °C에서 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물을 0-5 °C로 서서히 냉각하고, 1 시간 동안 유지시키고, 상기 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트:n-헥산의 1:1 혼합물 0.5 부피로 세척하고, 45-50 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다(423 gm, 65 % 수율).

[0164] **실시예 8: 메틸-2-히드록시-3-메톡시 벤조에이트(화학식 VIII)의 제조**

[0165] a) 3-히드록시-4-메톡시 벤조산의 제조

[0166] 메탄올(350 ml), 이소바닐린(50 gm) 및 30% 메탄올성 수산화나트륨 용액(1 ml)를 45 °C로 가온하였다. 상기 용액에, 메탄올성 수산화나트륨 용액을 사용하여 10.5 내지 11.5의 pH를 유지하면서, 35% 과산화수소 용액(107 ml)을 2-3 시간에 걸쳐 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물을 차가운 물(1 lt) 내로 퀸칭하고, 염산을 사용하여 pH를 2-3으로 조절하였다. 상기 고체를 여과하고, 50% 수성 메탄올(50 ml)로 세척하고, 45-50 °C에서 건조하여 3-히드록시-4-메톡시 벤조산을 얻었다.

[0167] b) 메틸-2-히드록시-3-메톡시 벤조에이트의 제조

[0168] 단계 a)에서 얻어진 고체를 10% 메탄올성 염산 용액(250 ml)과 함께 6 시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 차가운 물(1 lt) 내로 퀸칭하고, 메틸렌 클로라이드(250 ml)로 반복적으로 추출하였다. 메틸렌 클로라이드 층을 합하여 물로 세척하고(100 ml × 2), 메틸렌 클로라이드를 35-40 °C에서 완전히 증류하였다. 상기 잔사를 헥산(150 ml) 중에서 25-30 °C에서 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 헥산(25 ml)로 세척하고 40-45 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다(50 gm, 83% 수율).

[0169] **실시예 9: 메틸-5-히드록시-4-메톡시-2-니트로 벤조에이트(화학식 IX)의 제조**

[0170] 메틸-2-히드록시-3-메톡시 벤조에이트(50 gm) 및 아세트산(175 ml)을 0-5 °C로 냉각하였다. 상기 용액에, 70% 질산 용액(75 ml)을 0-5 °C에서 교반하면서 서서히 가하고, 상기 반응 혼합물을 18 시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 차가운 물(800 ml) 내로 퀸칭하고, 메틸렌 클로라이드(400 ml)로 반복적으로 추출하였다. 메틸렌 클로라이드 층을 합하여 물로 세척하고, 1% 탄산칼륨 용액(100 ml)으로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 메틸렌 클로라이드를 35-40 °C에서 완전히 증류하였다. 상기 잔사를 10% 수성 메탄올(250 ml) 중에 용해시켰다. 여액을 0-5 °C로 서서히 냉각하고, 1 시간 동안 유지시켰다. 얻어진 고체를 여과하고, 10% 수성 메탄올(100 ml)로 세척하고, 40-45 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다(46 gm, 74% 수율).

[0171] **실시예 10: 메틸-2-아미노-5-히드록시-4-메톡시 벤조에이트(X)의 제조**

[0172] 에틸 아세테이트(300 ml), 메틸-5-히드록시-4-메톡시-2-니트로 벤조에이트(50 gm) 및 10% 팔라듐/탄소(5 gm)을 5-6 kg의 수소 가스 압력하에서 4 시간 동안 수소화시켰다. 상기 반응 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다. 상기 여액을 증류하여 용매를 제거하였다. 얻어진 잔사를 n-헥산(100 ml) 중에서 0-5 °C에서 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, n-헥산(25 ml)으로 세척하여 표제 화합물을 얻었다(40 gm, 93% 수율).

[0173] **실시예 11 : 6-히드록시-7-메톡시-퀴나졸린-4-온(화학식 XI)의 제조**

[0174] 메틸-2-아미노-5-히드록시-4-메톡시 벤조에이트(50 gm), 메탄올(400 ml) 및 포름아미딘 아세테이트(30 gm)을 10 시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 5-10 °C로 서서히 냉각하고, 1 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 메탄올(150 ml)로 세척하고, 50-55 °C에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다(45 gm, 92% 수율).

[0175] 실시예 12 : 게피티닙의 제조

아세토니트릴(500 ml), N-(4-플루오로-3-클로로 폐닐)-6-하드록시-7-메톡시 쿠나졸린-4-아민(50 gm), 3-몰포리노프로필 클로라이드(35 gm) 및 테트라부틸 암모늄 브로마이드(5 gm)를 16 시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 40-45 °C에서 중류하여 아세토니트릴을 완전히 제거하였다. 상기 잔사에, 물(500 ml)을 가하고, 15 분 동안 25-30 °C에서 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 메탄올(50 ml)로 세척하고, 45-50 °C에서 건조하였다. 상기 조(crude) 고체를 틀루엔(1200 ml) 및 메탄올(200 ml)의 혼합물에 용해시켰다. 상기 반응 혼합물을 40-45 °C에서 400 ml 부피까지 감압 중류하고, 10-15 °C로 냉각하고, 30 분 동안 교반하고, 고체를 여과하고, 틀루엔(40 ml)으로 세척하고, 건조하여 게피티닙을 얻었다(28 gm, 40% 수율).

[0177] 본 발명이 첨부된 청구항의 범위 내에서 변형될 수 있음이 이해될 것이다.