

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-535185

(P2010-535185A)

(43) 公表日 平成22年11月18日(2010.11.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 6 3
C O 7 B 61/00 (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 0 0	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 H O 3 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2010-518741 (P2010-518741)	(71) 出願人	501312451 シプラ・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成20年8月1日 (2008.8.1)		インド国、400 008 ムンバイ、ムンバイ・セントラル、ベラシス・ロード 289
(85) 翻訳文提出日	平成22年3月30日 (2010.3.30)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(86) 国際出願番号	PCT/GB2008/002632	(72) 発明者	ラジェンドラ ナラヤンラオ カンカン インド国 マハラシュトラ州 ムンバイ - 400 076 ポワイ ヒラナンダニ ガルデンス ヘリタゲ 1204
(87) 国際公開番号	W02009/016387		
(87) 国際公開日	平成21年2月5日 (2009.2.5)		
(31) 優先権主張番号	1493/MUM/2007		
(32) 優先日	平成19年8月2日 (2007.8.2)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルフゾシン塩酸塩の製造方法

(57) 【要約】

アルフゾシン又はその塩の製造方法であって、該方法が、(a) 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンと3-メチルアミノプロピオニトリルとを、ジグリム、ジメチルホルムアミド、t-ブタノール、ヘキサメチルホスホルアミド、又はそれらの混合物からなる群から選択される、極性非プロトン性溶媒の存在下で縮合して、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミンを形成すること (b) 該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミンを、10kg/cm²未満の圧力下で、水素化剤を使用して水素化し、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミンを形成し、かつ該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミンを、その酸付加塩に、任意に変換すること；及び (c) テトラヒドロフラン酸を中間体形態に変換して、該中間体形態とN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン、又は該酸付加塩とを縮合して、アルフゾシン塩基を生成し、かつアルフゾシン塩基をアルフゾシンの塩に、任意に変換することを含む。

【選択図】 なし

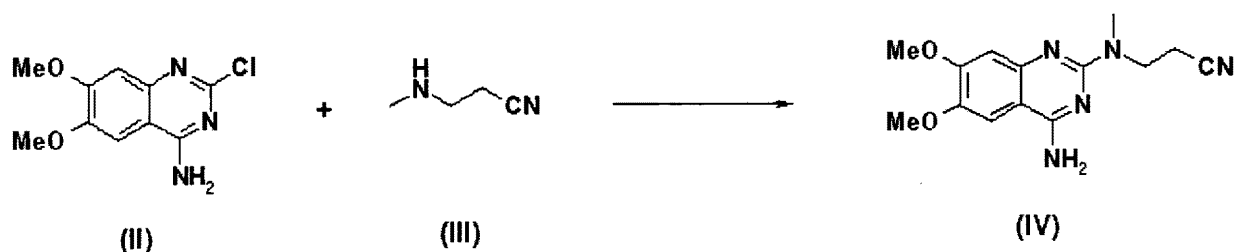
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルフゾシン又はその塩の製造方法であって：

- (a) 4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(II)と3-メチルアミノプロピオニトリル(III)とを、ジグリム、ジメチルホルムアミド、t-ブタノール、ヘキサメチルホスホルアミド、又はそれらの混合物からなる群から選択される、極性非プロトン性溶媒の存在下で縮合し、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を形成すること；

【化 1】

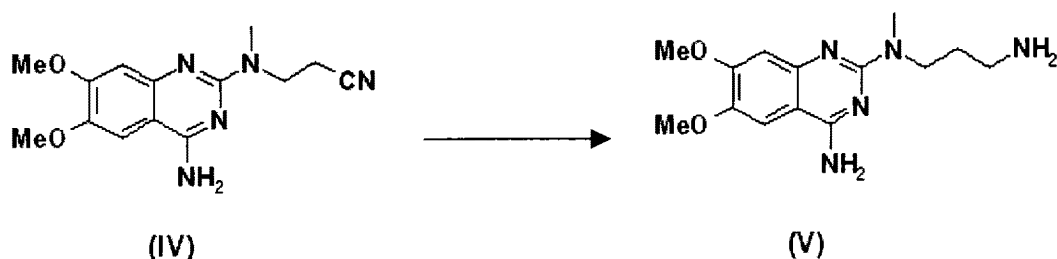


10

- (b) 該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を、10kg/cm²未満の圧力下で、水素化剤を使用して水素化して、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)を形成し、かつ該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)を、その酸付加塩に、任意に変換すること；

20

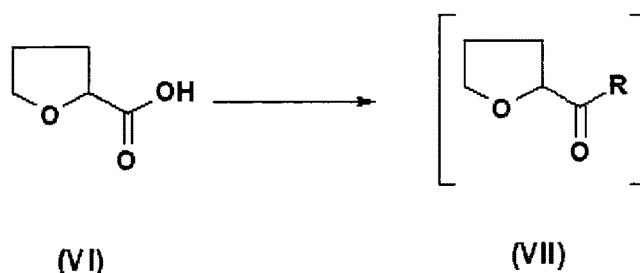
【化 2】



30

- 及び(c) テトラヒドロフラン酸(VI)を中間体形態(VII)に変換し、

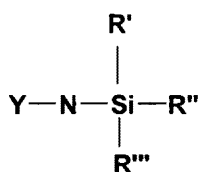
【化 3】



40

かつ該中間体形態(VII)と、該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)又はその酸付加塩とを縮合して、アルフゾシン塩基を生成し、かつアルフゾシン塩基をアルフゾシンの塩に、任意に変換することを含み(式中、Rは：(i)ハロ基であり；(ii)OR₁であり、ここで、R₁は、下記式のシリル基であり

【化 4】



(式中、R'、R''及びR'''は、同じであるか又は異なり、かつ水素、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、及び任意に置換されたC₂-C₆アルケニルから選択され；Yは、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、及び式-SiH₃の任意に置換されたシリルから選択される。)；
(iii)OR₂であり、ここで、R₂は、C₁~C₄のアルキル基であり；又は(iv)OR₃であり、ここで、R₃は、N-ヒドロキシスクシンイミド又はアスパラギンである。) 、ここで、該方法が、式(VII)の中間体を単離することなく行われる、前記製造方法。

10

【請求項 2】

前記アルフゾシンの塩が、塩酸塩である、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)が、該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を、その塩に変換することによって、水素化の前に精製される、請求項1又は2記載の方法。

20

【請求項 4】

前記溶媒が、ジグリム、t-ブタノール、又はそれらの混合物である、請求項1、2又は3記載の方法。

【請求項 5】

前記溶媒が、ジグリム及びt-ブタノールの混合物である、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

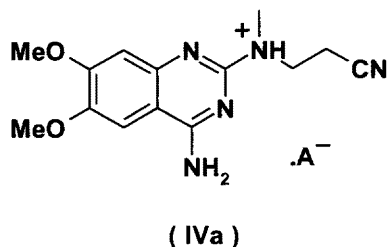
前記縮合反応が、塩基の非存在下で行われる、請求項1~5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)が、酸HAの存在下で、式(IVa)の酸付加塩に変換される、請求項1~6のいずれか一項記載の方法

30

【化 5】



40

(式中、A⁻は、陰イオンである。)。

【請求項 8】

前記酸が、無機酸又は有機酸である、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

前記酸が、塩酸である、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

前記水素化剤が、ラネーニッケルである、請求項1~9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

50

前記圧力が、5～6kg/cm²の範囲である、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項12】

前記水素化が、アルコール及びアンモニア水溶液の存在下で行われる、請求項1～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

前記アルコールが、メタノール又はエタノールである、請求項12記載の方法。

【請求項14】

前記エタノールが、変性エタノールの形態である、請求項13記載の方法。

【請求項15】

前記水素化反応が、約2時間～約10時間の範囲の時間に渡って行われる、請求項10～14のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項16】

前記水素化反応が、約2時間～約5時間の範囲の時間に渡って行われる、請求項15記載の方法。

【請求項17】

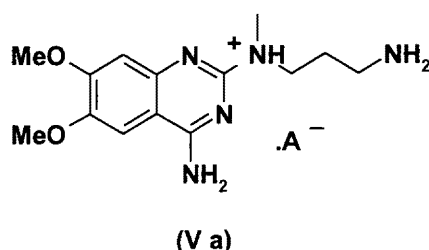
前記反応が、約2時間の時間に渡って行われる、請求項16記載の方法。

【請求項18】

前記N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキノール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)が、酸付加塩(Va)に変換される、請求項1～17のいずれか一項記載の方法

20

【化6】



(式中、A⁻は、陰イオンである。)。

30

【請求項19】

前記酸が、無機酸又は有機酸である、請求項18記載の方法。

【請求項20】

前記酸が、塩酸である、請求項19記載の方法。

【請求項21】

Rが、クロロ基であり、かつ前記反応が、塩素化剤の存在下で行われる、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

前記塩素化剤が、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、ホスゲン、及び塩化オキサリルからなる群から選択される、請求項21記載の方法。

40

【請求項23】

前記塩素化剤が、塩化チオニルである、請求項22記載の方法。

【請求項24】

前記塩素化が、溶媒の非存在下で行われる、請求項21、22又は23記載の方法。

【請求項25】

前記塩素化が、トルエン、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジグリム、ジメチルホルアミド、又はジオキサンから選択される溶媒の存在下で行われる、請求項21、22又は23記載の方法。

【請求項26】

中間体(VII)の形成後、未反応の塩素化剤が、前記ジアミン(V)の添加前に、除去される

50

、請求項21～25のいずれか一項記載の方法。

【請求項27】

前記反応物質中に、塩基が存在する、請求項21～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項28】

前記塩基が、有機又は無機塩基である、請求項27記載の方法。

【請求項29】

前記塩基が、トリエチルアミンである、請求項28記載の方法。

【請求項30】

Rが、OR₂であり、かつR₂が、C₁～C₄のアルキル基であり、かつ(VI)から(VII)への変換が、式R₂OHのアルコール及び酸の存在下で行われ、ここで、R₂が、同じC₁～C₄アルキル基である、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項31】

前記酸が、酢酸、硫酸、及び硝酸からなる群から選択される、請求項30記載の方法。

【請求項32】

Rが、OR₁であり、かつ前記シリコンアミンが、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン(HMDS)、アルカリ金属ジシラザン、又はアルカリ金属モノシラザンから選択される、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項33】

前記アルカリ金属が、リチウム、ナトリウム、又はカリウムから選択される、請求項32記載の方法。

20

【請求項34】

前記シリコンアミンが、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン(HMDS)である、請求項32記載の方法。

【請求項35】

前記工程(c)の縮合反応が、75～150 の範囲の温度で行われる、請求項32～34のいずれか一項記載の方法。

【請求項36】

前記縮合反応が、75～150 の範囲の温度で行われる、請求項35記載の方法。

【請求項37】

前記縮合反応が、90～120 の範囲の温度で行われる、請求項36記載の方法。

30

【請求項38】

Rが、OR₃であり、かつR₃が、N-ヒドロキシスクシンイミド又はアスパラギンである、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項39】

R₃が、N-ヒドロキシスクシンイミド(VIIc)である、請求項38記載の方法。

【請求項40】

前記縮合反応が、触媒の存在下で行われる、請求項38又は39記載の方法。

【請求項41】

前記触媒が、ジメチルアミノピリジンである、請求項40記載の方法。

【請求項42】

前記縮合が、有機溶媒、及び有機又は無機塩基の存在下で行われる、請求項38～41記載の方法。

40

【請求項43】

前記溶媒が、ジクロロメタンである、請求項42記載の方法。

【請求項44】

前記アルフゾシン塩基が、単離される、請求項1～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項45】

前記アルフゾシン塩基を含む前記反応物質を、塩基化し、適当な溶媒で抽出し、中性化し、任意に水で洗浄し、かつ乾燥する、請求項44記載の方法。

【請求項46】

50

前記単離されたアルフゾシン塩基が、アルフゾシン塩酸塩に変換される、請求項44又は45記載の方法。

【請求項 47】

アルフゾシン塩基が、単離されない、請求項1～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項 48】

アルフゾシン塩基の残渣、又は溶液を、前記縮合反応から直接使用して、アルフゾシン塩酸塩を形成する、請求項47記載の方法。

【請求項 49】

前記アルフゾシンの残渣を、メタノールに溶解し、かつ塩酸の気体、又は水溶液、若しくはアルコール溶液のいずれかで酸性化して、アルフゾシン塩酸塩を生成する、請求項48記載の方法。

【請求項 50】

前記アルフゾシン塩基を、アルフゾシン塩酸塩に変換し、かつ該アルフゾシン塩酸塩を、結晶化によって精製する、請求項1～49のいずれか一項記載の方法。

【請求項 51】

実施例を参照して、実質的に、本明細書中に記載される方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、アルフゾシン塩酸塩の製造のための改良方法に関する。

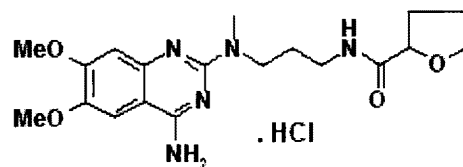
【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

アルフゾシン塩酸塩は、N-[3-[(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)メチルアミノ]プロピル]テトラヒドロ-2-フランカルボキサミド塩酸塩の化学名を有し、かつ式Iの構造式を有する。

【化1】

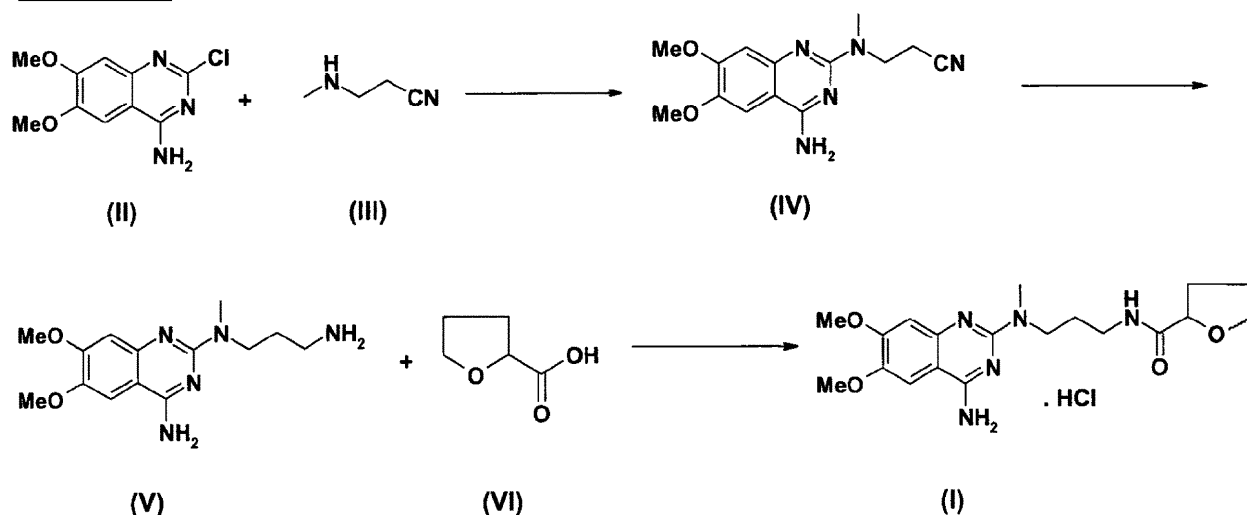


アルフゾシン塩酸塩は、 α -アドレナリン受容体の遮断薬であり、かつ降圧薬及び排尿障害の治療薬として有用である。

最も早くから知られている、Manouryらによるアルフゾシン塩酸塩の合成が、米国特許第4,315,007号に記載されている。該合成方法を、下記の反応スキーム1に示す。

【化2】

スキーム1



10

【0003】

該特許007'は、下記による、アルフゾシン又はその塩の製造を教示している。式(II)の4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンと、式(III)の3-メチルアミノプロピオニトリルとを、イソアミルアルコールの存在下で反応させ、式(IV)のN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミンを生成し、更に、これをラネーニッケルの存在下で、15%のアンモニア性エタノールを使用し、70℃で、80Kgの圧力を96時間かけることによって、式(V)のN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミンを得て、次いで、これを塩酸塩に変換する。次いで、得られたN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩をカルボニルジイミダゾールの存在下で、ジアミン化合物を添加することによって、カルボニルジイミダゾール活性化されたテトラヒドロフラン酸で処理して、アルフゾシン塩基を得て、次いで、これをアルフゾシン塩酸塩に変換する。

20

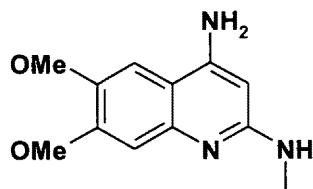
【0004】

該方法は、例えば以下の多くの不都合な点を有する：

30

a) 反応溶媒としてイソアミルアルコールの使用は、皮膚、目、及び呼吸器系を刺激する。また、それは、結果的に反応時間を延長させ、それにより、本明細書中で「アルフゾシン不純物A」と呼ばれる、潜在的な不純物の1つが、10～12%形成される。

【化3】



(不純物A)

40

この不純物は、アルフゾシン製造の後続の工程まで持ち越され、純粋な生成物の単離をより困難にさせる。従って、該方法は、工業的に存立できるものではない。

b) 水素化における80kg/cm²の高圧、及び長期間の乾燥条件の使用は、該方法を、工業的な規模の拡大に不適当なものとさせる。従って、スキーム1に従い、規定の手順を使用して得られる、最終生成物の収率及び純度は、著しく損なわれる。これは、取扱い及び生産費用の総合的な増加を招く。

【0005】

上記方法の改善が、US2007/0105880 ('880)に記載されている。それでもなお、'880

50

の方法は、いくつかの重大な欠点に悩まされる。例えば、式(IV)のN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミンは、アンモニア性のイソプロパノール溶液を用いて、10~15kgの高圧で水素化される。この反応は、乾燥条件下で行われる。'880に記載された反応条件下では、該化合物、式(V)のN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミンは、沈殿されない；化合物(V)を沈殿させるために、種が必要とされ、これは、該方法を煩雑で、かつ再現性のないものにさせる。更に、'880は、式(IV)のN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミンの製造に塩基の使用を主張する。しかし、該反応での塩基の使用を開示している実施例は、存在しない。

'880の次の工程で、式(V)とカルボニルジイミダゾール活性化されたテトラヒドロフラン酸との反応によって得られるアルフゾシンは、本来は、不純物であり、従って、それを塩酸塩に変換する前に、繰返し結晶化する必要がある。

10

【0006】

また、アルフゾシン及びその医薬として許容し得る塩の製造方法が、米国特許第5,545,738号、英国特許第2231571号、US2007/0066824に記載されている。US5,545,738は、アルフゾシン塩酸塩の二水和物形態の製造方法を開示している。GB2231571は、アルフゾシン又はその塩の製造方法を開示しており、該方法は、イソチオ尿素誘導体とアミンとを反応させ、かつ得られた生成物を環化して、アルフゾシンを形成することを含む。US2007/0066824は、アルフゾシンの塩の製造方法を開示しており、該方法は、a) テトラヒドロフラン酸をエステル化すること；b) 工程a)の該エステル化生成物と3-メチルアミノプロピレンジアミンとを縮合して、N₁-メチル-N₂-テトラヒドロフロイルプロピレンジアミンを得ること；c) N₁-メチル-N₂-テトラヒドロフロイルプロピレンジアミンと4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキノゾリンとを縮合して、アルフゾシン遊離塩基を生成すること；d) アルフゾシン遊離塩基を医薬として許容し得る酸で処理して、医薬として許容し得るアルフゾシンの酸付加塩を得ることを含む。

20

【0007】

上記特許に記載の方法は、多数の工程を含み、かつ中間体として不安定なエステルの形成を含み、該生成物の収率及び純度を低減させる。

従って、工業的な規模の拡大に適した、より経済的、かつ効率的なアルフゾシン製造方法に対する要望が存在する。

30

本発明は、先行技術の方法に関連した全ての不都合を回避する、アルフゾシン合成の改良方法を提供する。

【発明の概要】

【0008】

(発明の目的)

本発明の一目的は、アルフゾシン塩酸塩を製造するための改良方法を提供することである。

本発明の別の目的は、高純度のアルフゾシン塩酸塩を得るための、精製方法を提供することである。

本発明の更に別の目的は、単純、経済的、かつ工業的な規模の拡大に適した、アルフゾシン塩酸塩の製造方法を提供することである。

40

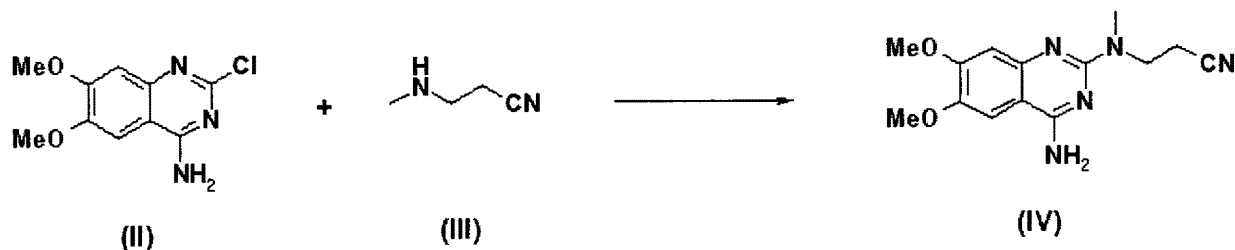
【0009】

(発明の概要)

本発明の第1の態様によると、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)、又はその塩の製造方法が提供され、該方法は、4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(II)と3-メチルアミノプロピオニトリル(III)とを、ジグリム、ジメチルホルムアミド、t-ブタノール、ヘキサメチルホスホルアミド、又はそれらの混合物からなる群から選択される、極性非プロトン性溶媒の存在下で縮合すること、及びN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を、その塩に任意に変換することを含む。

50

【化 4】



【 0 0 1 0 】

10

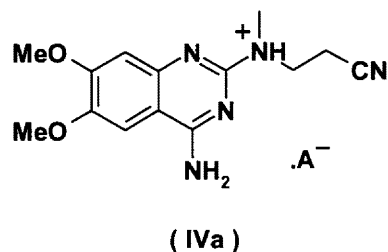
一実施態様において、該溶媒は、ジグリム、t-ブタノール、又はそれらの混合物である。該縮合反応を、有機又は無機塩基などの塩基の存在下、又は非存在下で行うことができる。好ましくは、該縮合反応は、塩基の非存在下で行われる。この方法で製造されるN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキノゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)は、95%より高い、好ましくは、98%より高い純度を有することができる。特に好ましい実施態様において、ジグリム及びt-ブタノールの混合物の使用は、不純物Aの量を、先行技術の方法による、およそ12%の量と比べて、約2%まで低減する。

【 0 0 1 1 】

20

一実施態様において、該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキノゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)は、酸HAの存在下で、式(IVa)の酸付加塩に変換される。

【化 5】



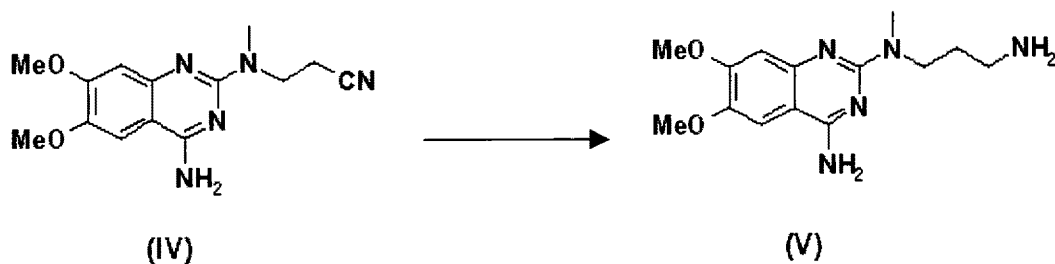
式中、A⁻は、陰イオンである。該酸は、無機酸又は有機酸とすることができる。

30

【 0 0 1 2 】

本発明の第2の態様によると、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキノゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)、又はその塩の製造方法が提供され、該方法は、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキノゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を、水素化剤、例えば、ラネーニッケルを用いて、10kg/cm²未満の圧力で水素化すること、及び該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキノゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)を、その塩に任意に変換することを含む。

【化 6】



40

好ましくは、該圧力は、およそ5~6kg/cm²である。

【 0 0 1 3 】

50

一実施態様において、該水素化は、アルコール及びアンモニア水溶液の存在下で行われ

る。該アルコールは、メタノール又はエタノール、例えば、変性エタノールとすることができる。「湿式」条件、すなわち、アンモニア水を使用することが、乾燥アンモニアより有利である。US'007及びUS'880では、「乾式」条件が使用される。より具体的には、これら先行技術特許での水素化方法は、イソプロパノール又はエタノールのいずれかで、パージされた乾燥アンモニアガスである、アンモニア性イソプロパノール (ammoniacal isopropanol) 又はアンモニア性エタノール (ammoniacal ethanol) を使用する。湿式条件の使用は、本発明の方法を、工業的用途により適したものとさせる。

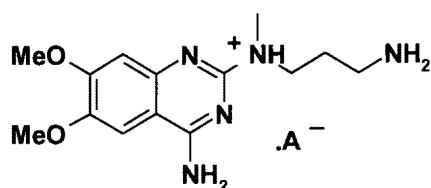
一実施態様において、該水素化反応は、約2時間～約10時間、好ましくは、約2時間～約5時間の範囲の時間に渡って行われる。最も好ましくは、該反応は、約2時間の時間に渡って行われる。US'880において、該反応は、6時間である。

10

【0014】

一実施態様において、該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)は、酸付加塩(Va)に変換される。

【化7】



(Va)

20

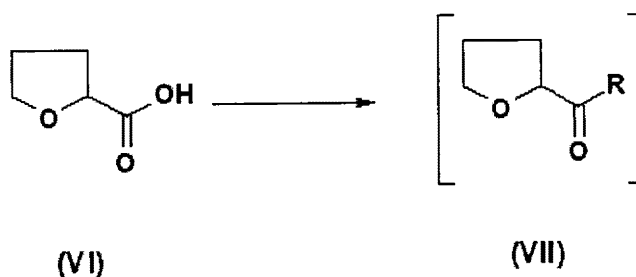
式中、 A^- は、陰イオンである。該酸は、無機酸又は有機酸とすることができる。

一実施態様において、該N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)は、本発明の第1の態様に記載の方法に従って製造される。

【0015】

本発明の第3の態様によると、アルフゾシン遊離塩基、又はアルフゾシン塩酸塩の製造方法が提供され、該方法は、テトラヒドロフラン酸(VI)を中間体形態(VII)に変換すること、

【化8】



(VI)

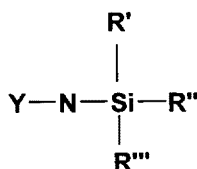
(VII)

30

(式中、Rは：(i)ハロ基であり；(ii) OR_1 であり、ここで、 R_1 は、下記式を有するシリル基であり、

40

【化9】



(式中、 R' 、 R'' 及び R''' は、同じであるか又は異なり、かつ水素、任意に置換された C_1 -

50

C₆アルキル、任意に置換されたC₂-C₆アルケニルから選択され；Yは、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、及びシリル、好ましくは、置換されたシリルから選択される。) ; (iii)OR₂であり、ここで、R₂は、C₁~C₄のアルキル基であり；又は(iv)OR₃であり、ここで、R₃は、N-ヒドロキシスクシンイミド又はアスパラギンである。) 、及び該中間体形態(VII)と、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)、又は酸付加塩(Va)とを縮合して、アルフゾシン塩基を生成すること、及びアルフゾシン塩基をアルフゾシン塩酸塩(I)に、任意に変換することを含み、ここで、該方法は、式(VII)の中間体を単離することなく行われる。本発明に関して、用語「単離なしに」とは、単離されないと呼ばれている生成物が、固体として単離されないことを意味し、例えば、該生成物を、反応物質から単離せず、かつ固体を形成するために乾燥しない。このように、「単離なしに」とは、生成物が、溶液中に残留しており、かつ次いで、次の合成の工程に直接使用されることを意味し、又は該生成物の溶液から、溶媒が、実質的に除去されて、該生成物が残渣として存在するが、固体としては存在しないようにすることを意味することができる。

10

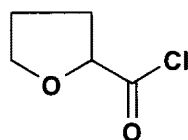
【0016】

アルフゾシンの他の塩を、同じ方法で製造することができる。場合によっては、アルフゾシン塩基が単離される。該単離されたアルフゾシン塩基を、アルフゾシンの塩酸塩に変換することができる。或いは、アルフゾシン塩基は、アルフゾシン塩酸塩に変換される前に単離されない。

Rが、ハロ基、例えば、クロロ又はブロモ基である場合、テトラヒドロフラン酸(VI)を、ハロゲン化剤；好ましくは、塩素化剤で処理して、塩化テトラヒドロフロイル(VIIa)を生成する。

20

【化10】



(VII a)

30

【0017】

好ましい塩素化剤は、例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、ホスゲン、及び塩化オキサリルである。該塩素化は、当業者には公知の方法で行われる。一般に、該テトラヒドロフラン酸(VI)を塩素化剤とともに加熱することが好ましく、該塩素化剤は、原液のまま(neat)で、又は例えば、トルエン、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジグリム、ジメチルホルアミド(dimethylformamide)、又は同様のものなどの適当な溶媒を用いた溶液で使用される。原液の塩化チオニルとともに還流することで、塩素化を行うことが好ましく、好都合には、どんなに過剰な塩化チオニルでも、後に、蒸発によって取り除くことができる。

該中間体が、ジアミン(V)と縮合する場合、塩素化剤がジアミン(V)と反応するので、残留する塩素化剤が、最初に除去される。塩素化が、溶媒中で行われる場合、該塩素化剤を蒸発によって除去できるように、高沸点溶媒を用いることが好ましい。

40

【0018】

一実施態様において、テトラヒドロフラン酸(VI)を塩化テトラヒドロフロイル(VIIa)に変換し、かつアルフゾシン塩基又は塩酸塩を製造する好ましい方法は、ジアミン(V)と塩化テトラヒドロフロイル(VIIa)とを、無水溶媒の存在下、その場で、反応させることを含む(すなわち、塩化テトラヒドロフロイル(VIIa)を単離しない。)。場合によっては、有機又は無機の塩基を酸補足剤として、該反応混合物に添加することができる。該反応速度は、該反応物質を溶媒の沸点まで加熱して、増加させることができる。

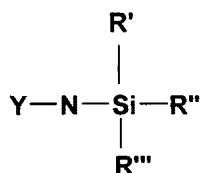
【0019】

50

Rが、OR₂の場合、式中、R₂は、C₁～C₄アルキル基であり、R₂は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、又は第三級ブチルとすることができる。該中間体(VII)の形成は、テトラヒドロフラン酸(VI)を、酸の存在下で、式R₂OH(式中、R₂は、上記と同様の意味を有する。)のアルコールを用いてエステル化することを含むことができる。該酸を、酢酸、硫酸、及び硝酸からなる群から選択することができる。

Rが、OR₁であり、かつR₁が、上記に規定されたシリル基である場合、アルフゾシンの製造方法は、テトラヒドロフラン酸(VI)とジアミン(V)とを、下記式のシリル基に基づいたシリコンアミンの存在下で、反応させることを含むことができる。

【化11】



10

【0020】

従って、該シリル基は、OR₁基の酸素に窒素結合する。用語「C₁-C₆アルキル」は、炭素原子1～6個を有する、直鎖又は分枝アルキルを表す。用語「シリル」は、-SiH₃を表す。シリルは、C₁-C₆アルキル及びヒドロキシシルなどの、1つ以上の置換基で置換することができる。

20

場合によっては、該シリコンアミンは、アルカリ金属ジシラザン又はアルカリ金属モノシラザンから選択される。該アルカリ金属を、リチウム、ナトリウム、又はカリウムから選択することができる。

好ましくは、使用されるシリコンアミンは、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン(HMD S)である。

【0021】

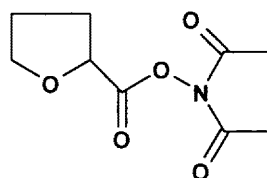
好ましくは、該縮合反応は、不活性雰囲気下、50～200 の範囲の温度で行われる。好ましくは、該方法は、該縮合反応が終了するまで数時間行われる。

或いは、テトラヒドロフラン酸(VI)とクロロギ酸エチルとを、塩基及び極性プロトン性溶媒の存在下で、反応させることによって、該縮合反応を行うことができる。

30

Rが、OR₃であり、かつR₃が、N-ヒドロキシスクシンイミド又はアスパラギンである場合、好ましくは、R₃は、N-ヒドロキシスクシンイミド(VIIc)である。

【化12】



(VIIc)

40

ジメチルアミノピリジンなどの触媒の存在下、不活性雰囲気中で有機溶媒を使用して、該反応を行うことができる。次いで、該エステル(VIIc)とジアミン(V)とを、適当な有機溶媒、好ましくは、ジクロロメタン中、適当な有機塩基又は無機塩基を用い、好適には、不活性雰囲気下にて、縮合させて、アルフゾシン塩基又は塩酸塩を形成することができる。中間体エステル(VIIc)を単離することによって、該縮合反応を行うことができる。好ましくは、該反応は、エステル(VIIc)を単離することなく行われる。

【0022】

一実施態様によると、該方法は、化合物(VI)又は(VII)の溶液を、ジアミン化合物(V)と、又は逆も同様に、溶媒中、適当な温度で反応させて、アルフゾシンを生成することを含

50

む。反応終了後、該混合物を塩基性化し、適当な溶媒で抽出し、中性化し、水で洗浄し、かつ乾燥することができる。或いは、該溶媒を、一部又は完全に、蒸発させて、溶媒中のアルフゾシン塩基の残渣又は溶液を与えることができる。好ましい実施態様において、該アルフゾシンの残渣を、メタノールに溶解し、かつ塩酸の気体、又は水溶液、若しくはアルコール溶液のいずれかで酸性化して、アルフゾシン塩酸塩を生成する。

【0023】

該固体のアルフゾシン塩酸塩は、減圧下で溶媒を蒸留し、かつ反溶媒 (antisolvent) を溶媒中のアルフゾシン塩基の残渣に添加することによって、得ることができる。適当な反溶媒を、エステル又はエーテルから選択することができる。該アルフゾシン塩酸塩を、濾過によって単離することができ、かつ更に、公知の結晶化技術を使用して、精製することができる。

本発明の更に別の態様は、医薬組成物を提供することであり、該医薬組成物は、医薬として有効な量の純粋なアルフゾシン塩酸塩を、1つ以上の医薬として許容し得る担体、希釈剤、及び賦形剤とともに含有する。そのような医薬組成物は、当業者に周知であり、かつそれらの製造方法も周知である。

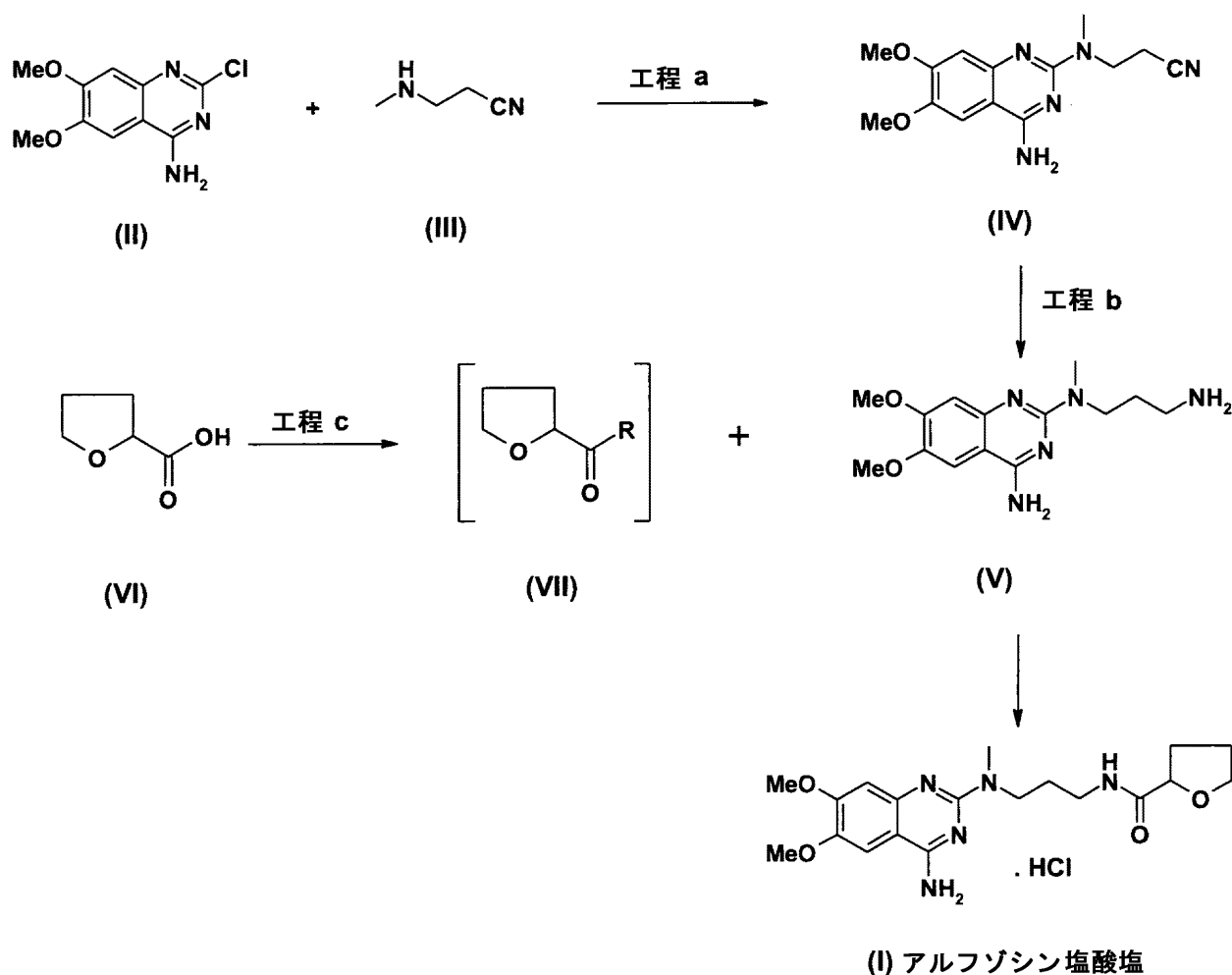
【発明を実施するための形態】

【0024】

(発明の詳細な説明)

一実施態様において、本発明は、下記の反応スキーム2に示される、アルフゾシン塩酸塩の合成の改良方法を提供する。

【化13】



式中、Rは、上記に定義したものである。

【0025】

工程aにおいて、4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(II)を、3-メチルアミノプロピオニトリル(III)と、極性非プロトン性溶媒の存在下で、縮合させて、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を生成する。適切な極性非プロトン性溶媒は、ジグリム、ジメチルホルムアミド、t-ブタノール、又はそれらの混合物からなる群から選択される。該反応に好ましい溶媒は、ジグリム、t-ブタノール、又はそれらの混合物、より好ましくは、それらの混合物である。本発明の方法に使用される溶媒は、「アルフゾシン不純物A」の形成を、先行技術に従うと10~12%である代わりに、2%未満のレベルに低減させる。その結果、これが、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)の収率、色、及び純度を改善させる。

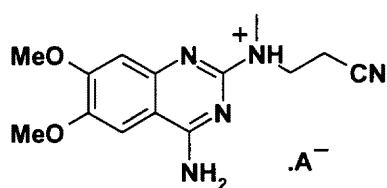
10

更に、場合によって、有機又は無機塩基のいずれかの存在下で、該反応を行うことができる。一実施態様によると、該反応は、塩基なしで行われる。本実施態様によって製造されるN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)、及びその塩は、95%より高い、好ましくは、98%より高い純度を有することができる。

【0026】

得られた遊離塩基を、酸付加塩(IVa)に変換することによって、任意に精製することができる。

【化14】



(IVa)

20

式中、A⁻は、陰イオンである。該陰イオンは、使用される酸に対応する。使用される酸は、無機酸及び有機酸などから選択することができる。

【0027】

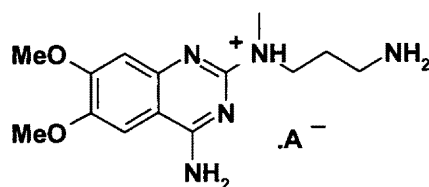
工程bにおいて、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン(IV)を水素化し、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)を生成する。該反応は、10kg/cm²未満、好ましくは、5~6kg/cm²の圧力で行われる。該反応は、先行技術で報告されるような、無水条件を必要としない。該先行技術は、エタノール中又はイソプロパノール中いずれかの、乾燥アンモニアガス、又は乾燥アンモニアの溶液を要求する、無水エタノール又はテトラヒドロフランの使用を教示している。本発明の方法において、好ましい溶媒は、アンモニア水溶液を加えた変性アルコールである。該改良された反応条件は、反応時間を、96時間から約10時間、好ましくは、約2時間に低減させ、該方法を、工業規模により適したものにさせる。これは、本発明の別の態様を形成する。

30

場合によっては、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)を酸付加塩(Va)として、単離することができる。

40

【化15】



(Va)

50

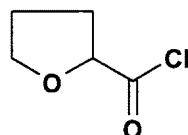
【 0 0 2 8 】

工程cにおいて、テトラヒドロフラン酸(VI)は、式(VII)の中間体に活性化され、かつN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキノール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(V)、又は酸付加塩(Va)と縮合されて、アルフゾシン塩酸塩(I)を生成する。場合によっては、アルフゾシン塩基を単離することができる。好適には、式(VII)の中間体を単離することなく、縮合が行われる。

工程cの一実施態様において、式中、Rは、ハロ基であり、テトラヒドロフラン酸(VI)を、ハロゲン化剤；好ましくは、塩素化剤で処理して、塩化テトラヒドロフロイル(VIIa)を生成する。

【 化 1 6 】

10



(VII a)

【 0 0 2 9 】

好ましい塩素化剤は、例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、ホスゲン、及び塩化オキサリルである。該塩素化は、当業者には公知の方法で行われる。一般に、該テトラヒドロフラン酸(VI)を塩素化剤とともに加熱することが好ましく、該塩素化剤は、原液のままで使用されるか、又は例えば、トルエン、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジグリム、ジメチルホルムアミド若しくはジオキサン、又は同様のものなどの適当な溶媒を用いた溶液で使用される。原液の塩化チオニルとともに還流することで、塩素化を行うことが好ましく、好都合には、どんなに過剰な塩化チオニルでも、後に、蒸発によって取り除くことができる。塩素化剤が、ジアミン(V)と反応するので、残留する塩素化剤を最初に取り除くことが重要である。塩素化が溶媒中で行われる場合、該塩素化剤を蒸発によって除去できるように、高沸点溶媒を用いることが好ましい。

20

30

【 0 0 3 0 】

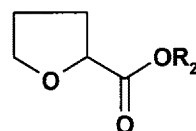
テトラヒドロフラン酸(VI)を、塩化テトラヒドロフロイル(VIIa)に変換する場合、アルフゾシン塩酸塩の好ましい製造方法は、ジアミン(V)と酸塩化物(VIIa)とを、適当な無水溶媒に溶解することによって、その場で反応させることである。場合によっては、有機又は無機いずれかの塩基を、酸補足剤として、該反応混合物に添加することができる。該反応速度は、溶媒の沸点まで加熱することによって、増加することができる。

【 0 0 3 1 】

工程cの別の実施態様において、式中、R₁は、エステル基などのヒドロキシル保護基であり、かつアルフゾシンの製造方法は；テトラヒドロフラン酸(VI)を、酸の存在下で、アルコールを用いてエステル化して、式(VIIb)のエステルを形成すること（式中、R₂は、C₁~C₄のアルキル基である。）

40

【 化 1 7 】



(VIIb)

及び；エステル化した中間体を、それを単離することなく、場合によっては、溶媒の存在

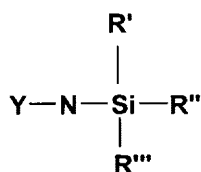
50

下で、ジアミン(V)と縮合することを含む。該方法に適したアルコールは、メタノール、エタノール、ブタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、第三級ブタノールなどのC₁-C₄アルコールから選択される。使用される酸は、酢酸、硫酸、硝酸などからなる群から選択される。

【0032】

工程cの更に別の態様において、アルフゾシン製造方法は、下記式のシリル基に基づいた、シリコンアミンの存在下で、テトラヒドロフラン酸(VI)とジアミン(V)とを、反応させることを含み、

【化18】



10

式中、R'、R''及びR'''は、同じであるか又は異なり、かつ水素、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₂-C₆アルケニルから選択され；Yは、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、及び任意に置換されたシリルから選択される。従って、この実施態様において、Rは、OR₁であり、かつR₁は、上記の基を示す。用語「C₁-C₆アルキル」は、炭素原子1~6個を有する、直鎖又は分枝アルキル基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、第三級ブチル、ペンチル、又はヘキシルを表す。用語「C₂-C₆アルケニル」は、炭素原子2~6個を有する、直鎖又は分枝アルキル基、例えば、エテニル及びn-プロペニルなどを表す。用語「シリル」は、-SiH₃を表す。シリルは、C₁-C₆アルキル及びヒドロキシルなどの、1つ以上の置換基で置換することができる。

20

【0033】

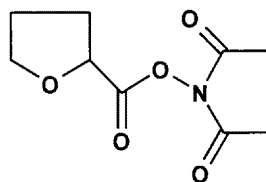
場合によっては、該シリコンアミンを、アルカリ金属ジシラザン又はアルカリ金属モノシラザンから選択することができる。アルカリ金属を、リチウム、ナトリウム、又はカリウムから選択することができる。本発明において、好ましい使用されるシリコンアミンは、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン(HMDS)である。該アミド化反応を、不活性雰囲気の下で、75 ~ 150 で、アミド化反応が終了するまで数時間、行うことができる。

30

【0034】

更に別の実施態様において、該工程cは、N-ヒドロキシスクシンイミド、アスパラギン、好ましくは、N-ヒドロキシスクシンイミドなどのアミドを用いて、テトラヒドロフラン酸(VI)を活性化して、対応する式(VIIc)のエステルを得ることを含む。

【化19】



(VIIc)

40

該反応を、ジメチルアミノピリジンなどの触媒の存在下、不活性雰囲気中、有機溶媒を用いて、行うことができる。次いで、該エステル(VIIc)を、不活性雰囲気中、適当な有機溶媒、好ましくは、ジクロロメタン中、適当な有機塩基又は無機塩基を用いて、ジアミン(V)と縮合し、アルフゾシン塩酸塩を形成する。該縮合反応を、中間体エステル(VIIc)を単離することによって、行うことができる。本発明の方法において、該反応は、エステル(VIIc)を単離することなく行われる。

【0035】

更に別の実施態様において、本発明は、アルフゾシン塩酸塩の新規製造方法を提供し、

50

該方法は、テトラヒドロフラン酸(VI)とクロロギ酸エチルとを、適当な塩基の存在下、極性プロトン性溶媒を用いて反応させること、及びジアミン(V)の溶液と縮合することを含む。

化合物(VII)と(V)との縮合は、化合物(VI)又は(VII)の溶液を、ジアミン化合物(V)と、又は逆も同様に、溶媒中、適当な温度で反応させて、アルフゾシンを生成することを含むことができる。反応終了後、該混合物を塩基性化し、適当な溶媒で抽出し、中性化し、水で洗浄し、かつ乾燥することができる。このような方法で、該アルフゾシン塩基を単離する。或いは、該溶媒を、一部又は完全に、蒸発させて、溶媒中のアルフゾシン塩基の残渣又は溶液を与えることができる。このような方法では、該アルフゾシン塩基は単離しない。好ましい実施態様において、アルフゾシンの残渣を、メタノールに溶解させ、かつ塩酸の気体、又は水溶液、若しくはアルコール溶液のいずれかで酸性化する。

10

【0036】

該固体のアルフゾシン塩酸塩は、減圧下で溶媒を蒸留し、かつ反溶媒を溶媒中のアルフゾシン塩基の残渣に添加することによって、得ることができる。適当な反溶媒を、エステル又はエーテルから選択することができる。該アルフゾシン塩酸塩を、濾過によって単離することができ、かつ更に、公知の結晶化技術を使用して、精製することができる。

本発明の更に別の態様は、医薬組成物を提供することであり、該医薬組成物は、医薬として有効な量の純粋なアルフゾシン塩酸塩を、1つ以上の医薬として許容し得る担体、希釈剤、及び賦形剤とともに含有する。そのような医薬組成物並びに担体、希釈剤、及び賦形剤は、当業者には周知である。

20

下記の実施態様は、本発明によって提供される、改良方法を用いるアルフゾシン塩酸塩の製造を、更に例示し、かついずれの方法においても、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0037】

(実施例1 N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩の製造)

50gms、0.208モルの4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン、及び21.2gms、0.252モルの3-メチルアミノプロピオニトリルを、350mlのジメチルホルムアミドを含む丸底フラスコに加えた。該反応物質を100 で6時間撹拌し、25 に冷却し、かつ250mlのイソプロパノールを加えた。該反応物質を更に15分間撹拌し、濾過し、かつ50mlのイソプロパノールで洗浄し、かつ50 で7~8時間乾燥させて、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩(50gms)を生成した。

30

更に、50gmsのN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩を、500mlのメタノール中で30分間、還流するまで加熱し；次いで、25まで冷却し、濾過し、250mlのメタノールで洗浄し、かつ吸引下で乾燥させることによって、精製した。該化合物を、真空下、50 で5時間乾燥させた。収量42gms(62%)。

【0038】

(実施例2 N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩の製造)

40

50gms、0.208モルの4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン、及び21.2gms、0.252モルの3-メチルアミノプロピオニトリルを、350mlのヘキサメチルホスホルアミドを含む丸底フラスコに加えた。該反応物質を約100 で9時間撹拌し、25 の温度に冷却し、かつ次いで、250mlのイソプロパノールを加えた。該反応物質を更に15分間撹拌し、濾過し、かつ50mlのイソプロパノールで洗浄し、かつ50 で7~8時間乾燥させて、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩(43gms)を生成した。

更に、43gmsのN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩を、500mlのメタノール中で30分間、還流するまで加熱し；次いで、25まで冷却し、濾過し、250mlのメタノールで洗浄し、かつ吸引下で乾燥させることによ

50

って、精製した。該化合物を、真空下、50℃で5時間乾燥させた。収量30gms (44.42%)。

【0039】

(実施例3 N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩の製造)

100gms、0.417モルの4-アミノ-2-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン、及び45.6gms、0.542モルの3-メチルアミノプロピオニトリルを、1000mlのジグリム及び100mlのt-ブタノールを含む丸底フラスコに加えた。該反応物質を、約125℃で7時間撹拌した。該反応物質を25℃の温度まで冷却し、更に1時間撹拌し、濾過し、かつ100mlのイソプロパノールで洗浄した。

更に、得られた固形物を、1000mlのメタノール中で30分間還流し、次いで、25℃まで冷却し、25℃で1時間撹拌し、濾過し、200mlのメタノールで洗浄し、かつ吸引下で乾燥させた。該化合物N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩を、真空下、50℃で5時間乾燥させた。収量102gms (75.55%)。

【0040】

(実施例4 N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩の製造)

100gms、0.309モルのN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン、100gmsのラネーニッケル、及び1250mlの変性スピリット (spirit) (変性エタノール) 中の6.9%アンモニアの溶液を、オートクレープに加えた。

該反応混合物を、70℃、5kg/cm² (70psi) の圧力で2時間、水素化した。該反応物質を室温まで冷却し、かつハイフロベッドで濾過した。該溶媒を、減圧下で蒸留した。得られた残渣を、250mlのアセトニトリル中、45~50℃で撹拌し、濾過し、かつ減圧下、60℃で濃縮した。該残渣を250mlのイソプロパノールに溶解し、かつイソプロパノール性HClでpH1~2に酸性化した。得られたN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩を、濾過によって単離し、かつ真空下、60℃で8時間乾燥させた。収量109gms。

【0041】

(実施例5 N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩の製造)

50gms、0.154モルのN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩、50gmsのラネーニッケル、600mlのアンモニア水溶液、及び400mlの変性スピリット (変性エタノール) をオートクレープに加えた。

該反応混合物を、70℃、5kg/cm² (70psi) の圧力で2時間、水素化した。該反応物質を室温まで冷却し、かつハイフロベッドで濾過した。該溶媒を、減圧下で蒸留した。得られた残渣を、125mlのアセトニトリル中、45~50℃で撹拌し、濾過し、かつ減圧下、60℃で濃縮した。該残渣を150mlのイソプロパノールに溶解させ、かつイソプロパノール性HClでpH1~2に酸性化させた。得られたN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩を、濾過によって単離し、かつ真空下、60℃で8時間乾燥させた。収量27.5gms (54.33%)。

【0042】

(実施例6 N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩の製造)

25gms、0.77モルのN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチル-2-シアノエチルアミン塩酸塩、25gmsのラネーニッケル、及び500mlの9.8%メタノール性アンモニア溶液をオートクレープに加えた。該反応混合物を、70℃、5kg/cm² (70psi) の圧力で2時間、水素化した。該反応物質を室温まで冷却し、ハイフロベッドで濾過し、かつ200mlのメタノールで洗浄した。該溶媒を、減圧下で蒸留した。得られた残渣を、50mlの塩化メチレン中で撹拌し、かつ減圧下、40℃で濃縮した。該残渣を200mlのイソプロパノールに溶解し、かつイソプロパノール性HClでpH1~2に酸性化した。得られたN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩を、濾過によって単

離し、かつ吸引下で乾燥させた。

湿った固形物を、300mlのアセトンで、15分間還流し、室温まで冷却し、濾過し、50mlのアセトンで洗浄した。N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩を、真空下、60℃で8時間乾燥させた。収量22.7gms (89.72%)。

【0043】

(実施例7 塩化チオニルを用いるアルフゾシン塩酸塩の製造)

a) 酸塩化物の製造。7.8gmsのテトラヒドロフラン酸及び50mlのトルエンを、窒素下で乾燥したフラスコに加えた。8.7gmsの塩化チオニルを、25~30℃で滴加した。該反応物質を1時間撹拌した。

b) 13gmsのN-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン塩酸塩、65mlのトルエン、及び12.5mlのトリエチルアミンを、不活性雰囲気下で、別の乾燥したフラスコに加えた。

c) a)で製造した酸塩化物溶液を、25~30℃で、溶液b)に添加した。該反応物質を1時間撹拌した。該溶媒を減圧下で完全に蒸留した。該残渣を、50mlの水と100mlの塩化メチレンとの間で分配し、かつ10%の重炭酸ナトリウムで塩基性化した。有機層を分離した。水層を50mlの塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を50mlの水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、かつ減圧下で蒸留した。

d) アルフゾシン塩酸塩の製造。c)で得られた残渣を、50mlのメタノールに溶解し、かつイソプロパノール性HClでpH1~2に酸性化した。該溶媒を真空下で蒸留し、かつ50mlのアセトンに揮散させた。該残渣を50mlのアセトン中、25~30℃で1時間撹拌した。該固形物を濾過し、かつ10mlのアセトンで洗浄した。該固形物を真空下、60℃で乾燥させて、6.3gmsのアルフゾシン塩酸塩を生成した(37.34%)。

この実施例は、アルフゾシン塩基の単離を伴わない、アルフゾシン塩酸塩の製造を例示する。

【0044】

(実施例8 HMDSを用いるアルフゾシン塩酸塩の製造)

HMDS (42.16ml、0.199モル)をアルゴン下、室温で、100mlの丸底フラスコに加えた。10℃に冷却後、テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(3.98gms、0.0343モル)を滴加し、かつ該反応物質を撹拌し、かつ50~55℃まで加熱した。撹拌の5時間後、該反応物質を0~5℃に冷却し、かつ温度を5℃未満に維持しながら、N-(4-アミノ-6,7-ジメトキシキナゾール-2-イル)-N-メチルプロピレンジアミン(10gms、0.0343モル)を、滴加した。該反応物質を110℃まで加熱した。10時間後、該反応の終了を、薄層クロマトグラフィー(TLC)で検出した。室温まで冷却後、該生成物を、ジクロロメタンに溶解し、6Nの塩酸で酸性化した、かつ50mlの水で抽出した。水層をジクロロメタンで洗浄し、かつ10~15℃まで冷却した。

該水層のpHを2Nの水酸化ナトリウム溶液で10~10.5に調節し、かつ該生成物を100mlのMDCで2回抽出した。該有機層を鹼水で洗浄し、5%の木炭でチャコール処理(charcoalize)した。該反応物質を還流するまで30分間加熱し、ハイフロベッドで熱濾過し、かつベッドを20mlのMDCで洗浄した。透明なMDC層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、かつ減圧下で完全に蒸留して残渣を得た。

該残渣を50mlのメタノールに溶解し、室温で、IPA-HClを用いてpH2~3に酸性化した。該溶液を減圧下で除去し、50mlのアセトンを加え、還流するまで加熱し、かつ室温まで冷却した。該固形物を濾過し、かつ60℃、真空下で乾燥させて、9.5gmsのアルフゾシン塩酸塩を生成した(73.24%)。

この実施例は、アルフゾシン塩基の単離を伴わない、アルフゾシン塩酸塩の製造を例示する。

本発明は、添付した特許請求の範囲の範囲内で、変更され得るということが、理解されるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/002632

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D405/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2008/114272 A (CADILA HEALTHCARE LTD [IN]; JAIN KULDEEP NATWARLAL [IN]; DWIVEDI SHRIP) 25 September 2008 (2008-09-25) claims 1-6; examples 1,2	1-29, 44-51
Y	US 2007/105880 A1 (SADANAND NADKARNI S [IN] ET AL) 10 May 2007 (2007-05-10) cited in the application page 4, paragraphs (0025), (0036), (0037); examples 1-3; claims 6, 9, 10	1-29, 44-51
Y	WO 2007/069050 A (WOCKHARDT LTD [IN]; NATHANI PANKAJ KUMAR [IN]; NARODE SUNIL DNYANESHWAR) 21 June 2007 (2007-06-21) page 4, lines 16 to 21; page 5, line 29 to page 6, line 11	1-29, 44-51
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *B* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 May 2009		Date of mailing of the international search report 19/05/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/002632

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/074364 A (AUROBINDO PHARMA LTD [IN]; KOILPILLAI JOSEPH PRABAHAR [IN]; SUBRAMANIA) 5 July 2007 (2007-07-05) page 6, lines 4 to 10; examples 1A, 1B; claims 1 to 10	1-29, 44-51
A	WO 2006/090268 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD [IN]; JOSHI NARENDRA SHRIRAM [IN]; RAMAM) 31 August 2006 (2006-08-31)	1-29, 44-51
A	US 4 315 007 A (MANOURY PHILIPPE M) 9 February 1982 (1982-02-09) cited in the application example II	1-29, 44-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/002632

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008114272 A	25-09-2008	NONE	
US 2007105880 A1	10-05-2007	WO 2007144699 A2	21-12-2007
WO 2007069050 A	21-06-2007	EP 1968970 A2	17-09-2008
WO 2007074364 A	05-07-2007	US 2009069562 A1	12-03-2009
WO 2006090268 A	31-08-2006	NONE	
US 4315007 A	09-02-1982	AT 365176 B	28-12-1981
		AU 521524 B2	08-04-1982
		AU 4389579 A	16-08-1979
		BE 873909 A1	02-08-1979
		CA 1102330 A1	02-06-1981
		CH 637122 A5	15-07-1983
		DE 2904445 A1	16-08-1979
		DK 46079 A	07-08-1979
		ES 477457 A1	16-10-1979
		FI 790369 A	07-08-1979
		FR 2421888 A1	02-11-1979
		FR 2445323 A2	25-07-1980
		GB 2013679 A	15-08-1979
		GR 66846 A1	05-05-1981
		IE 47812 B1	27-06-1984
		IL 56578 A	23-02-1983
		IT 1192347 B	31-03-1988
		JP 54117487 A	12-09-1979
		JP 60023114 B	05-06-1985
		LU 80880 A1	24-09-1980
		NL 930043 I1	02-08-1993
		NL 7900917 A	08-08-1979
		NO 790358 A	07-08-1979
		NZ 189553 A	01-05-1981
		PT 69178 A	01-03-1979
		SE 449360 B	27-04-1987
		SE 7900987 A	07-08-1979

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ドハルマラジェ ラマチャンドラ ラオ

インド国 マハラシュトラ州 トハネ (ダブリュー) 4 0 0 6 0 1 ポクフラン ロード 2
ガルデン エンクラベ 4 / 4 0 3

(72)発明者 ドイリブ ビラリ

インド国 マハラシュトラ州 トハネ (ウエスト) 4 0 0 6 0 7 ジー . ビー . ロード ビ
ジェアイ パルク ビー 2 0 / 6 0 4

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC73 DD31 EE01

4C086 AA04 BC46 GA02 GA07 GA13 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA83

4H039 CA71 CB30