



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년06월10일
(11) 등록번호 10-1272613
(24) 등록일자 2013년06월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 239/94</i> (2006.01) <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/517</i> (2006.01)	(73) 특허권자 한미사이언스 주식회사 경기도 화성시 동탄면 동탄기흥로 550
(21) 출원번호 10-2011-0101422	(72) 발명자 방극찬
(22) 출원일자 2011년10월05일	심사청구일자 2011년10월05일
(65) 공개번호 10-2013-0037079	인천광역시 남동구 담방로 105, 1104동 1203호 (만수동, 만수주공아파트)
(43) 공개일자 2013년04월15일	문영호
(56) 선행기술조사문헌 KR101013319 B1 WO2003082831 A1	경기도 수원시 영통구 영통동 황골마을 주공아파트 146동 1203호 장영길 서울특별시 송파구 석촌호수로 169, 121동 1301호 (잠실동, 레이크 펠리스)
전체 청구항 수 : 총 18 항	(74) 대리인 제일특허법인

심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염의 제조 방법 및 이에 사용되는 중간체

(57) 요 약

본 발명은 상피세포 성장인자 수용체의 과발현에 의해 유발되는 암세포의 성장 및 티로신 키나아제 돌연변이에 의해 유발되는 약물의 내성을 선택적이고 효과적으로 억제할 수 있는 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염을 제조하는 데 유용한 개선된 제조방법 및 이에 사용되는 중간체에 관한 것이다.

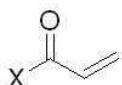
이) 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A092074
부처명 보건복지가족부
연구사업명 보건의료연구개발사업
연구과제명 내성변이암에 효과적인 다중표적 항암제 HM781-36B의 개발
주관기관 한미약품(주)
연구기간 2009.11.01 ~ 2011.10.31

특허청구의 범위

청구항 1

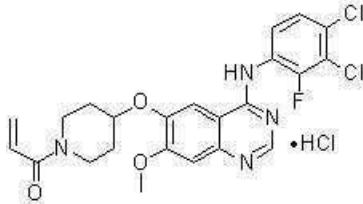
- 1) 하기 화학식 8의 화합물을 유기 염기 존재 하에 할로겐화제와 반응시킨 후, 연속적으로 하기 화학식 10의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;
- 2) 상기 제조된 화학식 6의 화합물을 극성 양성자성 용매 중에서 암모니아수와 반응시켜, 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;
- 3) 상기 제조된 화학식 5의 화합물을 비활성 극성 양성자성 용매 중에서 염기의 존재 하에 하기 화학식 9의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;
- 4) 상기 제조된 화학식 4의 화합물을 비활성 용매 중에서 염산과 반응시켜, 하기 화학식 3으로 표시되는 2 염산 염의 화합물을 제조하는 단계;



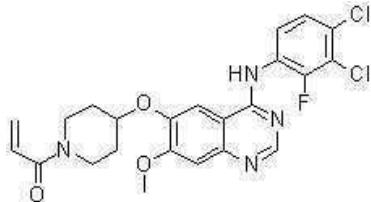
- 5) 상기 제조된 화학식 3의 화합물을 염기의 존재 하에 (이때, X는 할로겐이다)와 아크릴화 반응시켜, 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계; 및
- 6) 상기 제조된 화학식 2의 화합물을 염산과 반응시키는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 1의 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염의 제조방법:

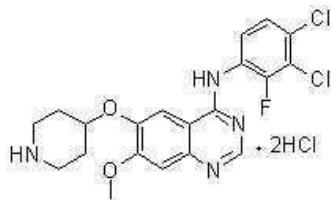
[화학식 1]



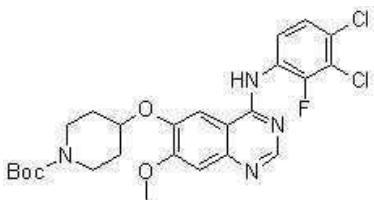
[화학식 2]



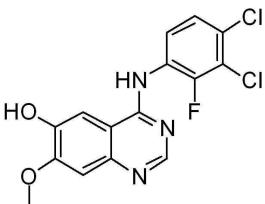
[화학식 3]



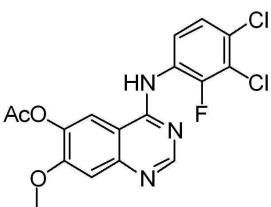
[화학식 4]



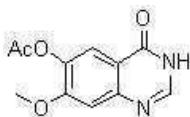
[화학식 5]



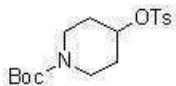
[화학식 6]



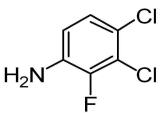
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (1)이 톨루엔, 벤젠 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 실시되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (1)에서 유기 염기가 디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸피리딘, 모르피린 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (1)에서 할로겐화제가 싸이오닐 클로라이드, 포스포러스옥시 클로라이드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (2)에서 극성 양성자성 용매가 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (3)에서 비활성 극성 양성자성 용매가 *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온, 디메틸설록시드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (3)에서 염기가 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 알칼리 금속탄산염인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

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

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (4)에서 비활성 용매가 메탄올, 에탄올, 프로판올, 에틸아세테이트, 메틸아세테이트, 아세톤 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (4)에서 염산이 화학식 4의 화합물 1몰 당량에 대하여 3 내지 10몰 당량으로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (5)가 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 아세톤, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 사염화탄소, 클로로포름, *N,N*-디메틸포름아미드 및 디메틸설록시드로 이루어진 군에서 선택되는 유기 용매; 또는 상기 유기 용매와 물의 혼합 용매 중에서 실시되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (5)에서 염기가 탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 탄산세슘, 디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 및 디에틸아민으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (5)에서 염기가 화학식 3의 화합물 1몰 당량에 대하여 3 내지 5몰 당량으로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

상기 단계 (5)가 화학식 3의 화합물을 기준으로 15 내지 30배(w/v)의 아세톤 수용액과 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 15

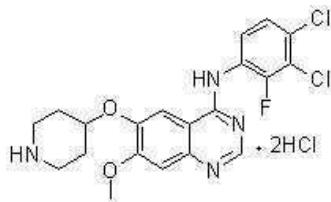
제 1 항에 있어서,

상기 단계 (6)이 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 에틸아세테이트, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 아세토니트릴, 1,4-디옥산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 유기 용매 중에서 실시되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 16

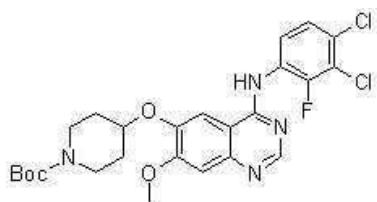
하기 화학식 3의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 2 염산염:

[화학식 3]

**청구항 17**

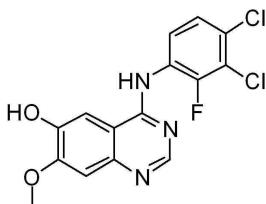
하기 화학식 4의 *tert*-부틸 4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트:

[화학식 4]

**청구항 18**

하기 화학식 5의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올:

[화학식 5]



청구항 19

삭제

명세서

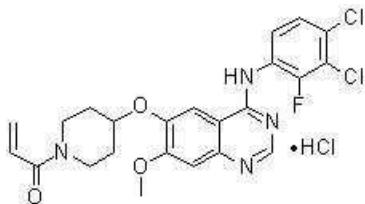
기술분야

[0001] 본 발명은 상피세포 성장인자 수용체의 과발현에 의해 유발되는 암세포의 성장 및 티로신 키나아제 돌연변이에 의해 유발되는 약물의 내성을 선택적이고 효과적으로 억제할 수 있는 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염을 제조하는 데 유용한 개선된 제조방법 및 이에 사용되는 중간체에 관한 것이다.

배경기술

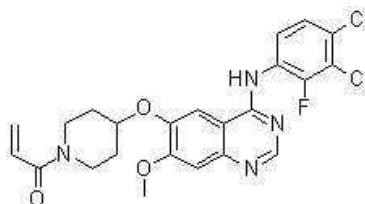
[0002] 하기 화학식 1의 구조를 갖는 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염은 항암 활성과 같은 항증식 활성을 가지며, 티로신 키나아제 돌연변이에 의해 유발되는 약물의 내성을 선택적이고 효과적으로 치료할 수 있는 중요한 약물이다. 이의 자유염기 구조인 하기 화학식 2의 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온은 CAS 등록 No. 1092364-38-9로 알려져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

화학식 1



[0003]

화학식 2

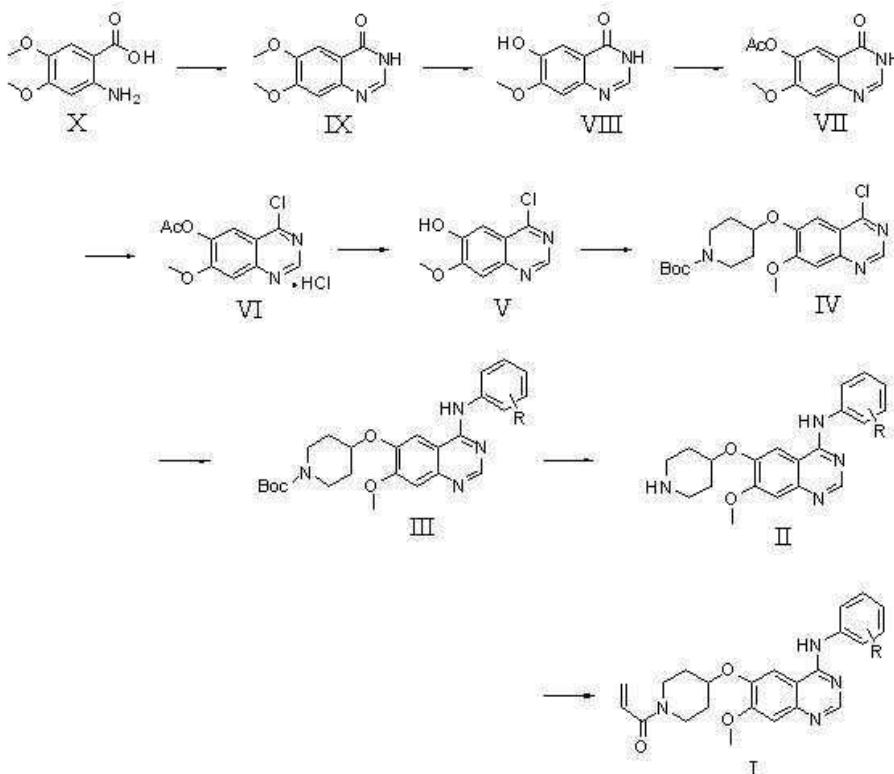


[0004]

[0005] 상기 화학식 2의 화합물은 대한민국 특허등록 제 1013319호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 구체적인 제조과정은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같다. 하기 반응식 1에 따라 제조된 화학식 2의 화합물을 염산과 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다:

[0006]

[반응식 1]



[0007]

[0008] 상기 식에서, R은 할로겐이다.

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

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

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

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

[0013]

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

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

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

선행기술문헌

[0016] [특허문헌 1]

[0017] 대한민국 특허 등록 제 1013319호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0018] 따라서, 본 발명의 목적은 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 다른 목적은 상기 (1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염의 제조에 이용되는 중간체를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

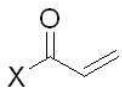
[0020] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명에서는

[0021] 1) 하기 화학식 8의 화합물을 유기 염기 존재하에 할로겐화제와 반응시킨 후, 연속적으로 하기 화학식 10의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계;

[0022] 2) 상기 제조된 화학식 6의 화합물을 극성 양성자성 용매 중에서 암모니아수와 반응시켜, 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;

[0023] 3) 상기 제조된 화학식 5의 화합물을 비활성 극성 양성자성 용매 중에서 염기의 존재 하에 하기 화학식 9의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계;

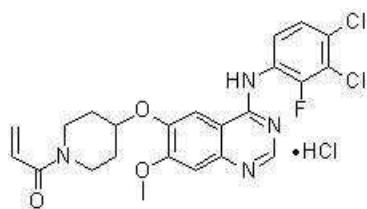
[0024] 4) 상기 제조된 화학식 4의 화합물을 비활성 용매 중에서 염산과 반응시켜, 하기 화학식 3으로 표시되는 2염산 염의 화합물을 제조하는 단계;



[0025] 5) 상기 제조된 화학식 3의 화합물을 염기의 존재 하에 (이때, X는 할로겐이다)와 아크릴화 반응시켜, 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계; 및

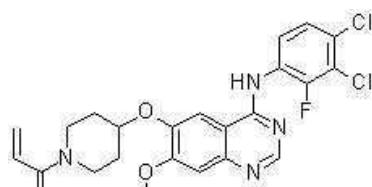
[0026] 6) 상기 제조된 화학식 2의 화합물을 염산과 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염의 제조방법을 제공한다:

[0027] [화학식 1]



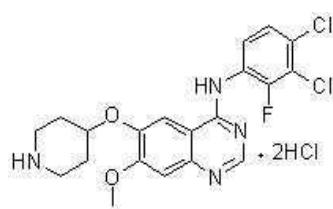
[0028]

[0029] [화학식 2]



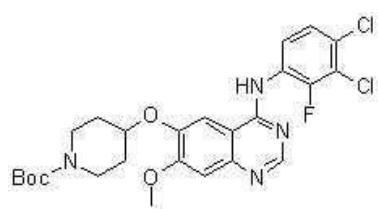
[0030]

화학식 3



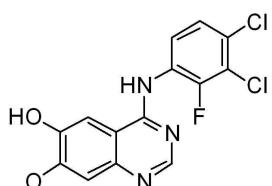
[0031]

화학식 4



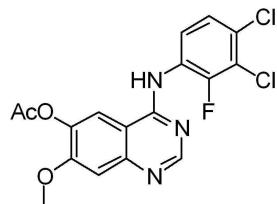
[0032]

화학식 5



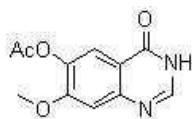
[0033]

화학식 6

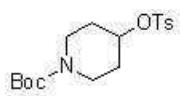


[0035] 삽제

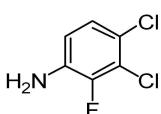
화학식 8



화학식 9



화학식 10



[0039] 또한, 상기 다른 목적을 달성하기 위해 본 발명에서는, 상기 화학식 1의 화합물의 제조에 이용되는 중간체로서, 화학식 3의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 2 염산염, 화학식 4의 tert-부틸 4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트, 및 화학식 5의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올을 제공한다.

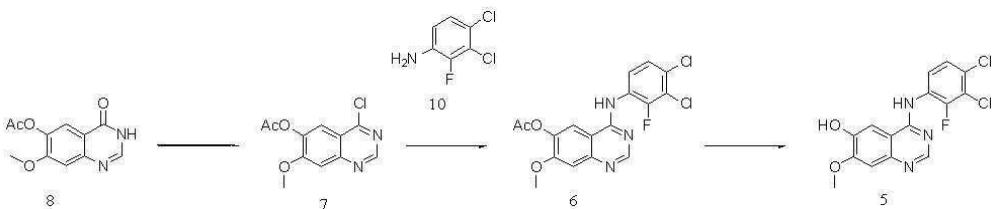
발명의 효과

[0040] 본 발명의 제조방법에 따르면, 고수율 및 고순도의 (1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염을 고가의 시약과 컬럼 크로마토그래피 정제 과정 없이 경제적이고 효율적으로 제조할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 본 발명에 따른 제조방법은 하기 반응식 2 내지 6에서 나타난 바와 같다. 본 발명에 따른 단계 1) 및 2)는 상기 반응식 2의 과정에 따라 수행될 수 있다:

[0042] [반응식 2]



[0043]

[0044] 단계 1)에서는, 화학식 8의 화합물을 출발물질로 하여 톨루엔 또는 벤젠과 같은 용매 중에서 유기 염기 존재 하에 할로겐화제와 반응시킨 후, 연속적으로 화학식 10의 화합물과 반응시켜 화학식 6의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트를 제조할 수 있다.

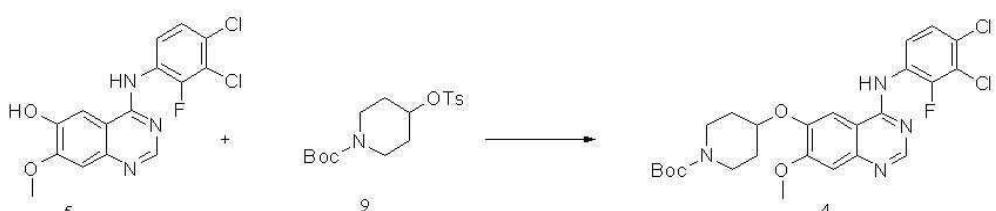
[0045] 상기에서 출발 물질로 사용되는 화학식 8의 화합물은 대한민국 특허등록 제 1013319호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0046] 본 발명의 단계 1)에서 사용된 유기 염기는 디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸피리딘, 모르피린 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 상기 할로겐화제는 싸이오닐 클로라이드, 포스포리스옥시 클로라이드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 반응은 50°C 내지 150°C, 바람직하게는 60°C 내지 90°C, 가장 바람직하게는 약 75°C의 온도에서 반응시킬 수 있는데, 이 과정에서 화학식 7의 화합물이 유기 용매 중에 포함된 형태로 제조되며 그 자체로는 분리되지 않는다. 이어, 유기 용매 중에 포함된 형태의 화학식 7의 화합물은 화학식 10의 화합물과 반응시켜 화학식 6의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트를 제조할 수 있다.

[0047] 단계 2)에서는, 상기 단계 1)에서 제조된 화학식 6의 화합물을 극성 양성자성 용매(예를 들면, 메탄올, 에탄올 및 프로판올) 중에서 암모니아수 또는 암모니아 기체를 사용하여 0°C 내지 40°C, 바람직하게는 10°C 내지 30°C, 가장 바람직하게는 약 25°C의 온도에서 반응시켜, 화학식 5의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올을 제조할 수 있다.

[0048] 단계 3)에서는, 하기 반응식 3에서 나타난 바와 같이, 화학식 5의 화합물을 비활성 극성 양성자성 용매 중에서 염기의 존재 하에 화학식 9의 *tert*-부틸-4-(토실옥시)피페리딘-1-카르복실레이트와 반응시킴으로써, 화학식 4의 *tert*-부틸 4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조할 수 있다:

[0049] [반응식 3]



[0050]

[0051] 본 발명의 단계 3)에서 사용된 비활성 극성 양성자성 용매는 *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리딘-2-온, 디메틸설록시드 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 염기는 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 알칼리금속 탄산염을 사용할 수 있으며, 화학식 5의 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 5몰 당량으로 사용되는 것이 바람직하다. 상기 반응은 60°C 내지 100°C, 바람직하게는 70°C 내지 90°C, 가장 바람직하게는 약 80°C의 온도에서 수행될 수 있다.

[0052] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 상기 단계 3)에서 K₂CO₃을 이용하여 재결정하는 과정만으로도 높은 수율 및 순

도의 화학식 4의 화합물을 제조할 수 있는 반면, 대한민국 특허등록 제1013319호에 기재된 선행 제법에 따르면 고가의 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD)를 주요 시약으로 사용하고 반드시 컬럼 크로마토그래피 정제과정을 필요로 하여 비경제적일 뿐만 아니라, 수율 및 순도도 본원 발명에 따른 방법에 비해 낮다(표 1 참고).

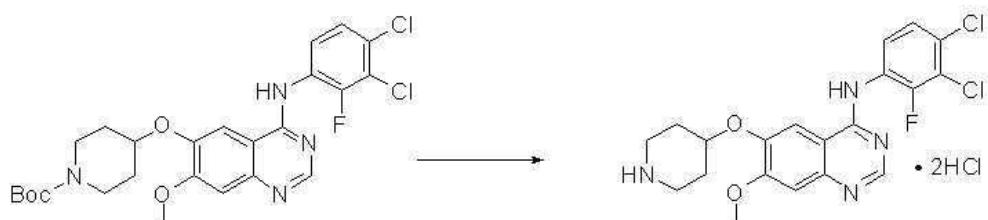
표 1

[0053]	주요 시약 *	정제방법	수율	순도
선행 제법	DIAD	130만원/kg	컬럼크로마토그래피	73 %
본 발명	K ₂ CO ₃	6.1만원/kg	재결정	> 98%

[0054] * 알드리치 핸드북(Aldrich Handbook) 가격 (2009-2010)

[0055] 단계 4)에서는, 하기 반응식 4에서 나타난 바와 같이, 화학식 4의 화합물을 비활성 용매 중에서 염산과 반응시킴으로써, 화학식 3의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(페페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 2 염산염을 수득할 수 있다:

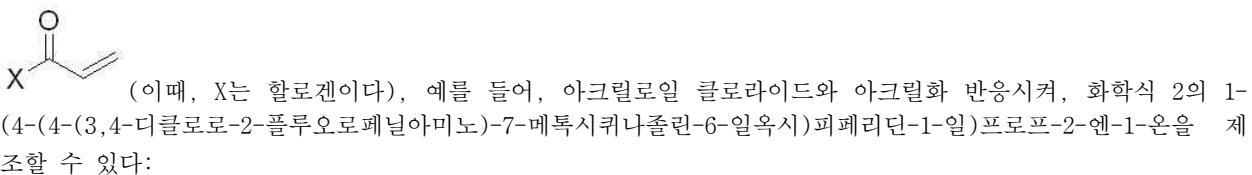
[0056] [반응식 4]



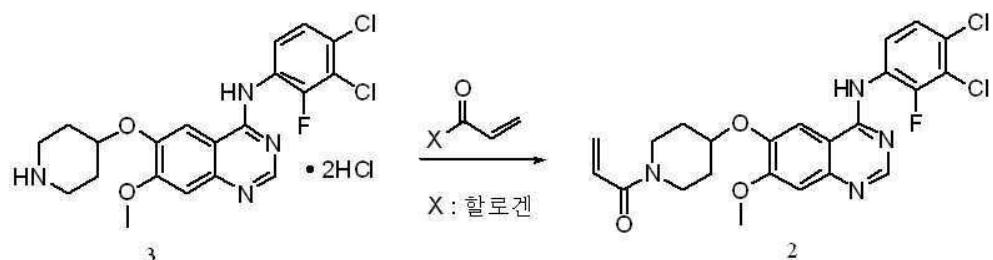
[0057]

[0058] 본 발명의 단계 4)에서 사용된 비활성 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 에틸아세테이트, 메틸아세테이트, 아세톤 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 사용할 수 있다. 상기 염산은 화학식 4의 화합물 1몰 당량에 대하여 3 내지 10몰 당량으로 사용되는 것이 바람직하다. 상기 반응은 0°C 내지 60°C, 바람직하게는 10°C 내지 40°C, 가장 바람직하게는 약 25°C의 온도에서 상기 혼합물들을 1 내지 24시간 교반함으로써 수행될 수 있다.

[0059] 단계 5)에서는, 하기 반응식 5에서 나타난 바와 같이, 화학식 3의 화합물을 염기의 존재 하에



[0060] [반응식 5]



[0061]

- [0062] 본 발명의 단계 5)는 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트, 아세톤, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 사염화탄소, 클로로포름, *N,N*-디메틸포름아미드 또는 디메틸설록시드와 같은 유기 용매, 또는 유기 용매와 물의 혼합용매와 같은 반응 용매 중에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트, 아세톤, 1,4-디옥산 및 아세토니트릴로 이루어진 군에서 선택된 유기 용매와 물의 혼합용매일 수 있다.

- [0063] 상기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 또는 탄산세슘과 같은 무기 염기, 및 디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 디에틸아민과 같은 유기 염기를 사용할 수 있으며, 화학식 3의 화합물 1몰 당량에 대하여 3 내지 5몰 당량으로 사용되는 것이 바람직하다. 상기 아크릴화 반응은 -30°C 내지 20°C , 바람직하게는 약 0°C 에서 20분 내지 3시간 교반함으로써 수행될 수 있다.

- [0064] 또한, 상기 반응이 완료되면 화학식 3의 화합물을 기준으로 아세톤 수용액 15 내지 30배(w/v)와 반응시킬 수 있다.

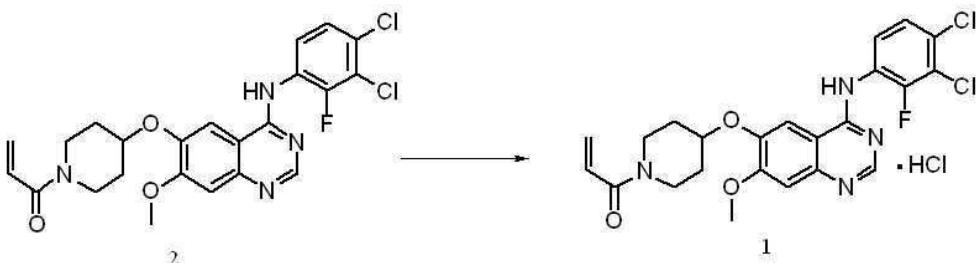
- [0065] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 상기 단계 5)에서 아세톤 수용액을 이용하여 결정화하는 과정만으로도 높은 수율 및 순도의 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있는 반면, 대한민국 특허등록 제1013319호에 기재된 선행 제법에 따르면 반드시 컬럼 크로마토그래피 정제과정을 필요로 할 뿐만 아니라 수율 및 순도도 본원 발명에 따른 방법에 비해 낮다(표 2 참고).

豆 2

정제법	수율	순도
선행 제법	컬럼크로마토그래피	13 %
본 발명	결정화 (아세톤수용액)	75 %
		> 98 %

- [0067] 단계 6)에서는, 하기 반응식 6)에서 나타난 바와 같이, 화학식 2)의 화합물을 유기 용매 중에서 염산과 반응시켜, 화학식 1)의 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염을 제조할 수 있다:

- ### [0068] [반응식 6]



- [0069]

- [0070] 본 발명의 단계 6)에서 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 에틸아세테이트, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 1,4-디옥산 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 반응은 0°C 내지 60°C, 바람직하게는 10°C 내지 40°C, 가장 바람직하게는 약 25°C의 온도에서 수행될 수 있다.

- [0071] 또한, 본 발명에서는 상기 방법의 각 단계에서 화학식 3의 N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 2 염산염, 화학식 4의 *tert*-부틸 4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-카르복실레이트, 및 화학식 5의 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올을 제조할 수 있으며, 이들은 그 자체로 신규한 화합물로서, 이들을 이용하여 상피세포 성장인자 수용체의 과발현에 유발되는 암세포의 성장 및 티로신 키나아제 돌연변이에 의해 유발되는 약물의 내성을 효과적으로 억제할 수 있는 화학식 1의 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염을 제조할 수 있다.

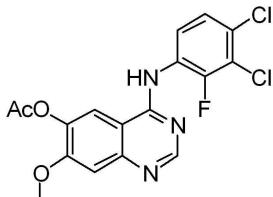
- [0072] 이와 같은 본 발명의 제조방법은, 기존의 제조방법에 비해 간단하고 경제적인 방법으로 높은 수율의 화학식 1 및 2의 화합물을 제조할 수 있다. 본 발명의 방법에 따르면, 화학식 8의 화합물을 단일용기 내 반응으로 간단하게 화학식 6의 화합물로 전환시킬 수 있고, 특별한 정제과정 없이 화학식 5의 화합물을 수득할 수 있다. 또한,

화학식 2, 3 및 4의 화합물의 기준의 제조방법은 대량생산에 적합하지 않은 컬럼 크로마토그래피 정제 과정 또는 추출 과정이 추가로 포함해야 하는 불편함이 있었으나, 본 발명의 개선된 제조방법은 반응액에 용매를 첨가하여 고체로 수득하고, 이를 재결정한 후 여과함으로써 고순도의 화합물을 제조할 수 있다.

[0073] [실시예]

[0074] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0075] 실시예 1: 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트의 제조(화학식 6의 화합물)

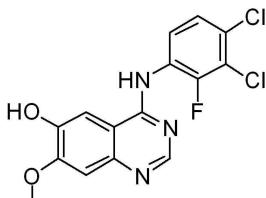


[0076]

[0077] 7-메톡시-4-옥소-3,4-디히드로퀴나졸린-6-일 아세테이트 100 g을 톨루엔 850 ml 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 82.5 ml에 첨가하고, 75°C에서 포스포러스 옥시클로라이드 100 ml을 20분 동안 가한 후 3시간 동안 교반하였다. 생성된 반응액에 톨루엔 450 ml를 더 첨가하고, 3,4-디클로로-2-플루오로아닐린 84.6 g을 첨가한 후 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응액의 온도를 25°C로 냉각시켜 생성된 고체를 감압여과하고, 톨루엔 400 ml를 이용하여 세척하였다. 얻어진 고체에 이소프로판을 1000 ml를 첨가하여 2시간 동안 교반하고, 고체를 여과한 뒤 이소프로판을 400 ml로 세척하였다. 얻어진 고체를 40°C의 건조 오븐에서 건조하여, 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트 143 g(수율 83%)을 얻었다.

[0078] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz, ppm) δ 8.92 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0079] 실시예 2: 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올의 제조 (화학식 5의 화합물)

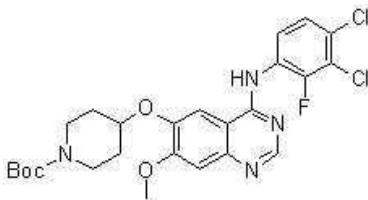


[0080]

[0081] 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트 100 g 및 메탄올 1,000 ml를 혼합하고, 반응액의 온도를 10~15°C로 낮춘 뒤 암모니아수 460 g을 첨가하고 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과한 후, 이를 메탄올 200 ml 및 물 200 ml의 혼합용액으로 세척하였다. 얻어진 고체를 40°C의 건조 오븐에서 건조하여, 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올 74 g(수율 83%)을 얻었다.

[0082] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz, ppm) δ 9.57 (br, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0083] 실시예 3: *tert*-부틸 4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조(화학식 4의 화합물)

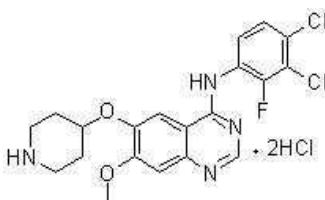


[0084]

[0085] 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-올 60 g과 360 ml의 *N,N*-디메틸포름아미드를 첨가하고 교반하였다. 여기에 *tert*-부틸 4-(토실옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 120 g과 탄산칼륨 72 g을 첨가하였다. 반응 온도를 70°C로 올리고 14시간 동안 교반하였다. 용액의 온도를 25°C로 낮추었다. 용액에 물 480 ml를 서서히 첨가한 후 생성된 고체를 여과 및 건조하였다. 생성된 고체를 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합 용매 600 ml에 녹이고, 활성탄소 6 g을 첨가한 뒤 30분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 셀라이트 여과하고 용액을 감압 증류한 후 아세톤 300 ml를 첨가하고 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 아세톤 100 ml로 세척하였다. 얻어진 고체를 40°C의 건조 오븐에서 건조하여, *tert*-부틸 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 75 g(수율 83%)을 얻었다.

[0086] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0087] 실시예 4: N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 2 염산염의 제조 (화학식 3의 화합물)

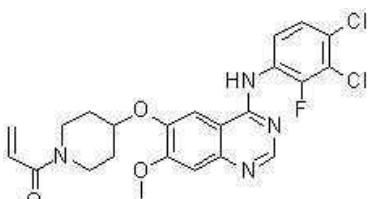


[0088]

[0089] *tert*-부틸 4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 75 g에 아세톤 740 ml을 첨가한 후 교반하였다. 생성된 용액에 염산 145 ml를 10분간 첨가하고 5시간 동안 교반하였다. 반응이 종료되면 생성된 고체를 여과하여 얻어진 고체를 아세톤 73 ml로 세척하였다. 얻어진 고체를 30°C의 건조 오븐에서 건조하여, N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 2 염산염 71 g(수율 99%)을 얻었다.

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm) δ 12.95 (bs, 1H), 9.42 (bs, 1H), 9.18 (bs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H).

[0091] 실시예 5: 1-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 제조(화학식 2의 화합물)



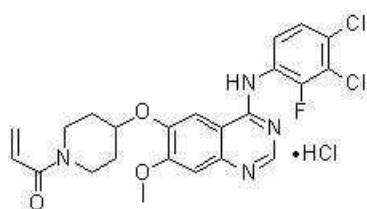
[0092]

[0093] N-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(피페리딘-4-일옥시)퀴나졸린-4-아민 2 염산염 100 g 및 탄산수소나트륨 66 g을 테트라하이드로퓨란 630 ml과 물 1L의 혼합 용매에 첨가한 후, 반응용액의 온도를 열음물을 이용하

여 0°C로 냉각시켰다. 상기 제조된 용액에 아크릴로일 클로라이드 24 mL를 테트라하이드로퓨란 370 mL에 끓혀서 30분 동안 천천히 첨가하고, 0°C에서 30분간 교반하였다. 반응이 완료되면 아세톤 수용액 2.0 L를 첨가한 후 12시간 동안 교반하고 여과하여 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 72 g(수율 75 %)을 얻었다. 이 고체에 디클로로메탄 200 mL 및 메탄올 100 mL의 혼합용액에 녹이고 에틸아세테이트 1.2 L를 첨가한 후 12시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 얻어진 고체를 에틸아세테이트 100 mL로 세척하였다. 얻어진 고체를 40°C의 건조 오븐에서 건조하여, 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 55 g(수율 76%, 전체 수율 57%)을 얻었다.

[0094] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) δ 8.68(s, 1H), 8.39(t, 3H), 7.31(m, 3H), 6.61(m, 1H), 6.29(m, 1H), 5.72(m, 1H), 4.75(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.89(m, 2H), 3.60(m, 2H), 1.86(m, 4H)

[0095] 실시예 6: 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산염의 제조(화학식 1의 화합물)



[0096]

[0097] 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 150 g을 700 mL 메탄올에 넣고, 염산 38.2 mL를 메탄올 300 mL에 끓혀 첨가한 후 24시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과한 후 아세톤 100 mL로 세척하였다. 얻어진 고체를 40°C의 건조 오븐에서 24시간 동안 건조하여, 1-(4-(4-(3,4-디클로로-2-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일옥시)페페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 염산 염 131 g (수율 81%)을 얻었다.

[0098] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz, ppm) δ 12.31 (bs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 5H), 3.51 (t, 1H), 3.32 (t, 1H), 2.10 (t, 1H), 1.60 (t, 1H).