



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0094847
(43) 공개일자 2008년10월24일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7023971(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2008년09월30일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2007-7015972
원출원일자 2007년07월12일
심사청구일자 2008년09월30일
번역문제출일자 2008년09월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2005/004807
국제출원일자 2005년12월14일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/064217
국제공개일자 2006년06월22일</p> <p>(30) 우선권주장
0427697.8 2004년12월17일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈레</p> <p>(72) 발명자
포드 제임스 가이어
영국 체셔 에스케이10 2엔에이 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카
맥케이브 제임스 프란시스
영국 체셔 에스케이10 2엔에이 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김성기, 김진희</p> |
|--|---|

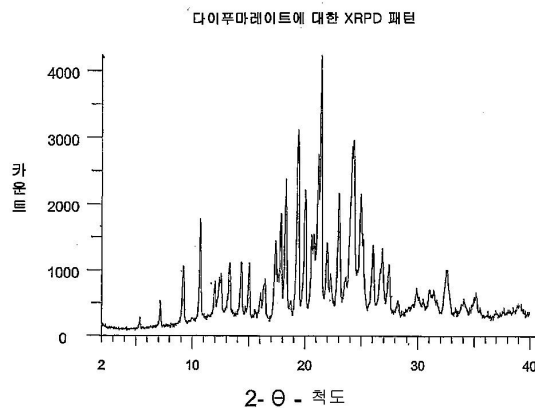
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일 옥시퀴나졸린, 이의 중간체 및 이의 결정질 염의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(AZD0530 내 활성 실재물)의 제조에 유용한 화학 방법, 이 화합물의 제조에 유용한 중간체 및 이 중간체의 제조를 위한 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 다이푸마레이트 염 및 삼수화물과 같은 이 화합물의 특정한 결정형 및 이러한 결정형을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

오키어니-맥플란 앤

영국 체서 에스케이10 2엔에이 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카

오키페 필립

영국 레이체스터셔 엘이11 5알에이치 러프버러 베이크웰 로드 아스트라제네카 알&디 찬우드

포인톤 시몬 마크

영국 체서 에스케이10 2엔에이 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카

포웰 린

영국 체서 에스케이10 2엔에이 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카

피디 마크

영국 레이체스터셔 엘이11 5알에이치 러프버러 베이크웰 로드 아스트라제네카 알&디 찬우드

위드날 제인

영국 레이체스터셔 엘이11 5알에이치 러프버러 베이크웰 로드 아스트라제네카 알&디 찬우드

특허청구의 범위

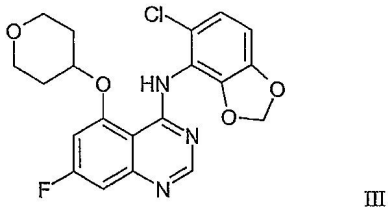
청구항 1

화학식 III의 퀴나졸린의 제조 방법으로서,

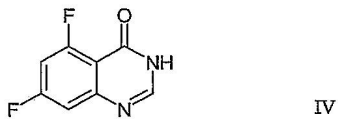
- (a) 화학식 IV의 퀴나졸리논과 활성화제를 반응시켜 화학식 V의 퀴나졸린을 형성하는 단계;
- (b) 화학식 V의 퀴나졸린과 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린을 치환 반응시켜 화학식 VI의 퀴나졸린을 형성하고, 그 후 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 VI의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 VI의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계; 및
- (c) 화학식 VI의 퀴나졸린과 4-하이드록시테트라하이드로피란을 반응시켜 화학식 III의 퀴나졸린을 형성하고; 그 후 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 III의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 III의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계

를 포함하는 방법:

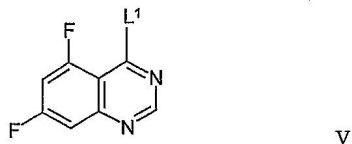
[화학식 III]



[화학식 IV]

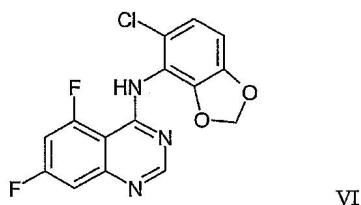


[화학식 V]



(L¹은 치환 가능한 기임)

[화학식 VI]



청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (a)에서의 활성화제가 할로겐화 포스포릴인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 단계 (c)에서의 반응이 적합한 염기의 존재 하에서 수행되는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 VI의 화합물이 단일용기 과정으로 화학식 IV의 화합물로부터 제조될 수 있도록 화학식 V의 중간체가 그 자체로 분리되지 않는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린의 존재 하에서 화학식 IV의 퀴나졸리논이 화학식 V의 중간체로 전환되고, 화학식 V의 중간체가 단일용기 과정으로 이와 함께 직접적으로 반응하는 방법.

청구항 6

제1항에 개시된 화학식 VI의 중간체.

명세서

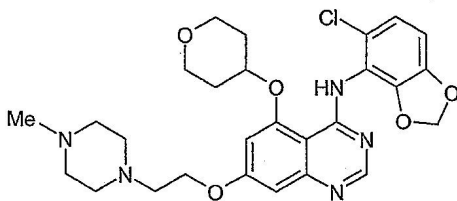
발명의 상세한 설명

기술분야

- <1> 본 발명은 항종양 성질을 보유하는 특정한 퀴나졸린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 유용한 개선된 화학적 방법 및 중간체에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 중간체의 제조 방법 및 상기 중간체를 활용하는 이러한 퀴나졸린 유도체의 제조 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 각각 항종양 성질을 보유하는 특정한 퀴나졸린 유도체의 특정한 결정형 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 특정한 결정형에 관한 것이다.
- <2> 특히, 본 발명은 국제 특허 출원 WO 01/94341의 실시예 14 내 표에 화합물 제73호로서 개시되어 있는 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 제조에 유용한 화학적 방법 및 중간체에 관한 것이다.
- <3> 이 화합물은 본 명세서에서 화학식 I로서, 그리고 이 화합물에 대해 붙여진 코드 번호인 AZD0530로서 기술된다.

배경기술

- <4> [화학식 I]



- <5>
- <6> AZD0530는 비수용체 타이로신 키나아제 효소의 Src 패밀리의 억제제이기 때문에, 전이 종양 성장의 억제를 유도하는 종양 세포의 운동성의 선택적인 억제제이고, 포유류 암 세포의 파종 및 침입의 선택적인 억제제이다. 특히, 화합물 AZD0530은 c-Src 비수용체 타이로신 키나아제의 억제제이고, 인체 또는 동물체 내 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에 이용하기 위한 항침입제로서 가치가 있어야 한다.
- <7> 국제 특허 출원 WO 01/94341에 개시되어 있는 화학식 I의 화합물의 제조 경로는 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-하이드록시-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린과 알킬화제의 반응을 포함하여 7번 위치에서 2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시 측쇄를 형성한다. 반응의 생성물은 다이하이드로클로라이드 염의 형태 및 유리 염기의 형태로 WO 01/94341에 개시되어 있다.
- <8> 이 존재하는 경로는 상대적으로 소량의 화학식 I의 화합물의 합성의 경우 만족스럽지만, 이 경로는 수렴 합성보다는 크로마토그래피 정제 단계의 다중 이용 및 상당한 수의 중간체의 분리를 요구하는 선형 합성을 포함한다. 그리하여, 합성의 전체 수율은 높지 않다. 따라서 이 화합물의 더 많은 양을 제조하기 위한 이용에 적합한 화학

식 I의 화합물의 더 효율적인 합성에 대한 요구가 있다. 바람직하게는, 신규 합성은 비용과 시간이 소요되는 크로마토그래피 정제 과정을 포함하지 않아야 한다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<9> 본 발명에 따르면, 출원인은 화학식 I의 화합물, AZD0530을 제조하는 적합한 방법을 발명하였다. 신규 방법은 대규모에서 고 품질 및 만족스러운 수율로 제조된 최종 생성물을 가능케 하는 장점이 있다. 방법은 분리되어야 하는 중간체의 수의 상당한 감소를 가능케 하고, 일반적으로 종래의 경로보다 더 수렴적이다. 이러한 변화는 시간 및 비용의 상당한 장점을 제공한다. 편리하게는, 크로마토그래피 정제 과정이 요구되지 않는다.

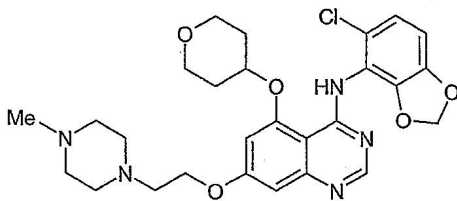
과제 해결수단

<10> 본 발명에 따르면, 방법은 또한 AZD0530의 제조에서 이용될 수 있는 핵심 중간체의 제조를 위해 제공된다.

<11> 본 발명의 추가 측면에 따르면, 각각 항종양 성질을 보유하는 AZD0530의 특정한 결정형 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 특정한 결정형이 또한 제공된다.

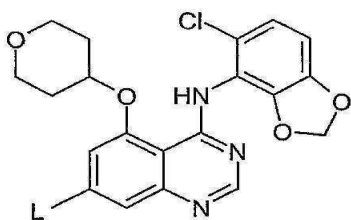
<12> 본 발명의 제1 측면에 따르면, 편리하게는 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 II의 퀴나졸린과 1-(2-하이드록시에틸)-4-메틸피페라진을 반응시키고; 그 후 존재하는 염의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하고; 그리고 그 후 필요하다면, 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 I의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계를 포함하는 AZD0530, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

<13> [화학식 I]



<14>

<15> [화학식 II]



<16>

<17> (식 중, L은 치환 가능한 기이고, NH 작용기는 필요하다면 보호됨)

<18> 반응은 편리하게는 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 트라이에틸아민, N-메틸모폴린, N-메틸모폴린 또는 다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔과 같은 예를 들어, 유기 아민 염기, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 칼슘, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 아마이드, 예를 들어, 나트륨 헥사메틸다이실라잔, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어, 나트륨 수소화물, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 (1-12C)알콕사이드, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 tert-부톡사이드, 나트륨 또는 칼륨 tert-펜톡사이드 또는 나트륨 또는 칼륨 3,7-다이메틸옥토사이드의 적합한 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 편리하게는, 적합한 염기는 예를 들어, 수산화 알칼리 금속, 예를 들어 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 (1-6C)알콕사이드, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 tert-부톡사이드 또는 나트륨 또는 칼륨 tert-펜톡사이드이다. 더 편리하게는, 적합한 염기는 예를 들어, 알칼리 금속 (1-6C)알콕사이드, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 tert-부톡사이드 또는 나트륨 또는 칼륨 tert-펜톡사이드이다.

- <19> 적합한 치환 가능한 기 L은 예를 들어, 할로제노, (1-6C)알콕시, 아릴옥시 또는 설포닐옥시 기, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모, 메톡시, 에톡시, 페녹시, 펜타플루오로페녹시, 메탄설포닐옥시 또는 톨루엔-4-설포닐옥시 기이다. 편리하게는, 치환 가능한 기 L은 할로제노 기이다. 더 편리하게는, 치환 가능한 기 L은 플루오로 기이다.
- <20> 반응은 편리하게는 적합한 비활성 용매 또는 희석액 또는 적합한 비활성 용매 또는 희석액의 혼합물의 존재 하에서, 예를 들어, 다이부틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 다이-(2-메톡시에틸) 에테르, 1,2-다이메톡시에탄, 1,2-다이에톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산과 같은 선택적으로 치환되는 다이-(1-6C)알킬 에테르 또는 환형 알킬 에테르, 또는 N,N-다이메틸포름아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 다이메틸설폭사이드와 같은 이극성 비양성자성 용매에서 수행된다. 편리하게는, 50°C 초과와 비등점을 갖는 적합한 비활성 용매 또는 희석액을 사용하고, 예를 들어, 다이-(2-메톡시에틸) 에테르 또는 1,2-다이에톡시에탄과 같은 선택적으로 치환되는 다이-(1-6C)알킬 에테르이다.
- <21> 반응은 예를 들어, 0 내지 250°C의 범위, 편리하게는 50 내지 150°C의 범위, 더 편리하게는 75 내지 130°C의 범위의 온도에서 수행된다.
- <22> 편리하게는, NH 작용기를 보호하는 것은 필요하지 않다. 그러나, 보호기를 이용하는 것을 원한다면, 이러한 기는 일반적으로 당해 기의 보호에 적절한 것으로서 문헌에 기술된 또는 숙련된 화학자에 공지된 임의의 기로부터 선택될 수 있고, 통상적인 방법에 의해 도입될 수 있다. 보호기는 당해 보호기의 제거에 적절한 것으로서 문헌에 기술된 또는 숙련된 화학자에 공지된 것으로서 임의의 편리한 방법에 의해 제거될 수 있고, 이러한 방법은 분자 내 다른 장소의 기들에 최소의 동요를 일으키면서 보호기의 제거를 수행하도록 선택된다.
- <23> 보호기의 구체적인 예는 편의상 이하에 주어지고, 예를 들어, 저급 알킬에서와 같이 "저급(lower)"은 적용되는 기가 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 것을 의미한다. 이 실시예는 완결적인 것이 아님을 이해하여야 한다. 이하 제공되는 보호기의 제거 방법의 구체적인 예도 유사하게 완결적인 것이 아니다. 구체적으로 언급되지 않은 보호기 및 탈보호의 방법의 이용 역시 본 발명의 범위 이내이다.
- <24> NH 작용기에 대한 보호기의 예는 포르밀, 아릴-저급 알킬기(4-메톡시벤질, 2-나이트로벤질 및 2,4-다이메톡시벤질, 및 트라이페닐메틸과 같은 예를 들어, 벤질 및 치환된 벤질); 다이-4-아니실메틸 및 퓨릴메틸기; 저급 알콕시카보닐(예를 들어, tert-부톡시카보닐); 저급 알케닐옥시카보닐(예를 들어, 알릴옥시카보닐); 아릴-저급 알콕시카보닐(예를 들어, 벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-나이트로벤질옥시카보닐 및 4-나이트로벤질옥시카보닐); 트라이알킬실릴(예를 들어, 트라이메틸실릴 및 tert-부틸다이메틸실릴); 알킬리덴(예를 들어, 메틸리덴) 및 벤질리덴 및 치환된 벤질리덴 기를 포함한다.
- <25> NH 작용기에 대한 보호기의 제거에 적절한 방법은 예를 들어, 2-나이트로벤질옥시카보닐과 같은 기의 경우 산-, 염기-, 금속- 또는 효소적-촉매화 가수분해, 벤질과 같은 기의 경우 수소화 및 2-나이트로벤질옥시카보닐과 같은 기의 경우 광분해를 포함한다.
- <26> 독자는 반응 조건 및 시약에 대한 일반적인 지침서로서 1992년 John Wiley & Sons에 의해 출판된 J. March의 *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, 보호기에 대한 일반적인 지침서로서 John Wiley & Son에 의해 출판된 T. Green *et al.*의 *Organic Synthesis*, 2nd Edition을 참고할 수 있다.
- <27> 화학식 I의 화합물은 유리 염기의 형태로 이 방법으로부터 얻을 수 있고 또는 대안적으로 하이드로할라이드 염과 같은 산 부가염의 형태로 얻을 수 있다. 염으로부터 유리 염기를 얻는 것을 목적하는 경우, 염은 적합한 염기, 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 트라이에틸아민, N-메틸모폴린 또는 다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔과 같은 유기 아민 염기, 또는, 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토 금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 칼슘, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨으로써 처리될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 화학식 I의 화합물을 얻는 것을 목적하는 경우, 유리 염기 형태는 통상적인 과정을 이용하여 적합한 산과 반응하여, 예를 들어, 염산, 브롬산, 황산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과 같은 무기 또는 유기산과의 산부가염을 형성할 수 있다.
- <28> L이 상기 정의한 바와 같이 치환 가능한 기인 화학식 II의 퀴나졸린 출발 물질은 국제 특허 출원 WO 01/94341에 개시된 것과 같은 통상적인 과정에 의해 얻을 수 있다. 특히, L이 플루오로기인 화학식 II의 퀴나졸린 출발 물질은 국제 특허 출원 WO 01/94341에 개시된 바와 같은 통상적인 과정, 예를 들어, 실시예 4 내 표에 화합물 제5호의 제조를 위해 개시된 과정에 의해 얻을 수 있다.

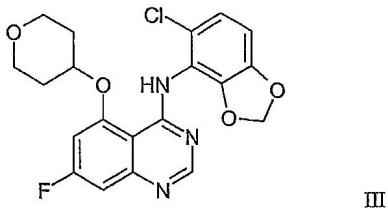
<29> 본 발명의 추가 특징에 따르면, 하기 단계를 포함하는 화학식 III의 퀴나졸린의 제조 방법을 제공한다:

<30> (a) 편리하게는 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 IV의 퀴나졸리논과 활성화제를 반응시켜 화학식 V의 퀴나졸린을 형성하는 단계;

<31> (b) 편리하게는 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 V의 퀴나졸린과 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린을 치환 반응시켜 화학식 VI의 퀴나졸린을 형성하고, 그 후 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 VI의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 VI의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계; 및

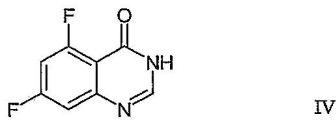
<32> (c) 편리하게는 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 VI의 퀴나졸린과 4-하이드록시테트라하이드로피란을 반응시켜 화학식 III의 퀴나졸린을 형성하고, 그 후 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 III의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 III의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계.

<33> [화학식 III]



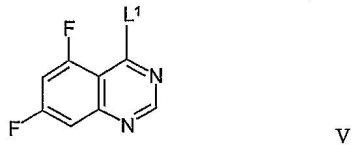
<34>

<35> [화학식 IV]



<36>

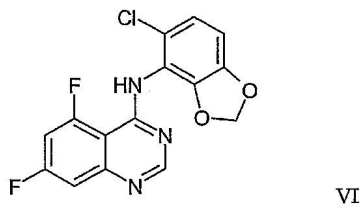
<37> [화학식 V]



<38>

<39> (L¹은 치환 가능한 기임)

<40> [화학식 VI]



<41>

<42> 방법의 단계 (a)의 경우, 이탈기 L¹를 형성할 적합한 활성화제는 예를 들어, 염화 포스포릴 또는 브롬화 포스포릴과 같은 할로겐화 포스포릴, 또는 염화 티오닐과 같은 할로겐화제 또는 사염화탄소와 트라이페닐포스핀의 혼합에 의해 형성된 할로겐화제 또는 사브롬화탄소와 트라이페닐포스핀의 혼합에 의해 형성된 할로겐화제이다. 대안적으로, 필요하다면, 이렇게 얻은 염의 4-할로퀴나졸린은 탄산 칼륨과 같은 적합한 염기의 존재 및 N,N-다이메틸포름아마이드와 같은 적합한 용매의 존재 하에서 펜타플루오로페놀과의 반응에 의해 4-펜타플루오로페녹시퀴나졸린으로 전환될 수 있다. 방법의 단계 (a) 동안 이용될 수 있는 적합한 염기는 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸모폴린 또는 다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔과 같은 예를 들어, 유기 아민 염기이다. 방법의 단계 (a)의 경우, 적합한 용매 또는 희석액은 예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 큐멘, 클로로벤젠, 아니솔 또는 페넨톨과 같은 방향족 용매이

다. 추가로 적합한 용매 또는 희석액은 아세트나이트릴, 프로피오나이트릴, 부티로나이트릴, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산과 같은 극성 비양성자성 용매 또는 N,N-다이메틸포름아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 다이메틸설폭사이드와 같은 이극성 비양성자성 용매이다. 추가로 적합한 용매 또는 희석액은 물 또는 1차, 2차 또는 3차 (1-6C)알킬 알코올, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 부탄올 또는 펜탄올과 같은 극성 양성자성 용매이다. 이러한 적합한 용매 또는 희석액의 혼합물이 이용될 수 있다. 이 반응은 예를 들어, 10 내지 250°C의 범위, 편리하게는 40 내지 160°C의 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

<43> 편리하게는, 방법의 단계 (a)의 경우, 적합한 활성화제는 예를 들어, 염화 포스포릴과 같은 할로젠화 포스포릴 이고, 반응은 트라이에틸아민 또는 다이아이스프로필에틸아민과 같은 유기 아민 염기의 존재 하에서 톨루엔, 클로로벤젠, 아니솔 또는 아세트나이트릴과 같은 용매 또는 희석액을 이용하여 70 내지 160°C의 범위, 더 편리하게는 70 내지 120°C의 범위의 온도에서 수행된다.

<44> 방법의 단계 (b)의 치환 반응은 적합한 산의 존재 또는 적합한 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 적합한 산은 예를 들어, 염화 수소 또는 브롬화 수소와 같은 예를 들어, 무기산이다. 적합한 염기는 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 트라이에틸아민, 다이아이스프로필에틸아민, N-메틸모폴린 또는 다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔과 같은 예를 들어, 유기 아민 염기, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 칼슘, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어 나트륨 수소화물이다.

<45> 치환 반응은 편리하게는 적합한 비활성 용매 또는 희석액, 예를 들어 아이소프로판올, sec-부탄올 또는 tert-부탄올과 같은 1차, 2차 또는 3차 (1-6C)알킬 알코올, 염화 메틸렌, 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 할로젠화 용매, 톨루엔, 자일렌, 큐멘, 클로로벤젠, 아니솔 또는 페넨톨과 같은 방향족 용매, 아세트나이트릴, 프로피오나이트릴, 부티로나이트릴, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산과 같은 극성 비양성자성 용매 또는 N,N-다이메틸포름아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 다이메틸설폭사이드와 같은 이극성 비양성자성 용매의 존재 하에서 수행된다. 이러한 적합한 용매 또는 희석액의 혼합물이 이용될 수 있다. 반응은 편리하게는 예를 들어, 10 내지 250°C의 범위, 적합하게는 40 내지 160°C의 범위, 더 편리하게는 70 내지 120°C의 범위의 온도에서 수행된다.

<46> 전형적으로, 방법의 단계 (b)의 치환 반응은 아이소프로판올과 같은 양성자성 용매의 존재 하에서 예를 들어, 25 내지 150°C의 범위, 편리하게는 반응 용매의 환류 온도 또는 근처의 온도에서 수행될 수 있다. 선택적으로, 치환 반응은 산, 예를 들어, 다이에틸 에테르 내 염화 수소 기체 또는 화학식 IV의 화합물이 염화 티오닐 또는 염화 포스포릴과 같은 할로젠화제인 활성화제와 반응할 때 형성된 염화 수소의 존재 하에서 수행될 수 있다.

<47> 방법의 단계 (c)의 경우, 반응은 편리하게는 적합한 염기, 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 트라이에틸아민, N-메틸모폴린 또는 다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔과 같은 유기 아민 염기, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 칼슘, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 아마이드, 예를 들어 나트륨 헥사메틸다이실라잔, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어, 나트륨 수소화물, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 (1-12C)알콕사이드, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 tert-부톡사이드, 나트륨 또는 칼륨 tert-펜톡사이드 또는 나트륨 또는 칼륨 3,7-다이메틸옥토사이드의 존재 하에서 수행될 수 있다. 편리하게는, 적합한 염기는 예를 들어, 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 (1-6C)알콕사이드, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 tert-부톡사이드, 나트륨 또는 칼륨 tert-펜톡사이드이다. 더 편리하게는, 적합한 염기는 예를 들어, 알칼리 금속 (1-6C)알콕사이드, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 tert-부톡사이드 또는 나트륨 또는 칼륨 tert-펜톡사이드이다.

<48> 방법의 단계 (c)의 경우, 반응은 편리하게는 적합한 비활성 용매 또는 희석액 또는 적합한 비활성 용매 또는 희석액의 혼합물, 예를 들어, 다이부틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 다이-(2-메톡시에틸) 에테르, 1,2-다이메톡시에탄, 1,2-다이에톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산과 같은 선택적으로 치환되는 다이-(1-6C)알킬 에테르 또는 환형 알킬 에테르, 또는 N,N-다이메틸포름아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 다이메틸설폭사이드와 같은 이극성 비양성자성 용매의 존재 하에서 수행될 수 있다. 편리하게는, 50°C 초과와 비등점을 갖는 적합한 비활성 용매 또는 희석액, 예를 들어, 테트라하이드로피란과 같은 환형 알킬 에테르 또는 N-메틸피롤리딘-2-온과 같은 이극성 비양성자성 용매가 사용된다.

<49> 방법의 단계 (c)의 경우, 반응은 예를 들어, 0 내지 250°C의 범위, 편리하게는 25 내지 125°C의 범위, 더 편리

하계는 40 내지 80℃의 범위의 온도에서 수행된다.

<50> 더 편리하게는, 화학식 V의 중간체는 그 자체로 분리되지 않고, 유기 용매 내에서 용액 또는 슬러리로서 이용된다. 이 때문에, 화학식 VI의 화합물은 단일용기(one-pot) 과정으로 화학식 IV의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이 방식의 화학식 IV의 화합물의 화학식 VI의 화합물로의 전환은 이하 실시예 5 내에서 설명된다. 그러나 더 편리하게는, 화학식 V의 중간체는 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린의 존재 하에서 형성되고, 단일용기 과정으로 이와 함께 직접적으로 반응한다. 이 방식의 화학식 IV의 화합물의 화학식 VI의 화합물로의 전환은 이하 실시예 7 내에서 설명된다.

<51> 화학식 VI의 퀴나졸린은 본 발명의 추가 측면을 형성하는 신규 화합물이다.

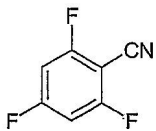
<52> 본 발명의 추가 측면에 따르면, 화학식 VI의 퀴나졸린을 제조하는 바로 위 단계 (a)와 (b) 및 AZD0530로의 이하 정의된 이의 전환을 포함하는 AZD0530의 제조 방법을 제공한다.

<53> 또한 다음을 포함하는 화학식 VI의 퀴나졸린의 대안적인 제조 방법을 제공한다:

<54> (a) 편리하게는 적합한 유기금속성 촉매의 존재 하에서, 화학식 VII의 2,4,6-트라이플루오로벤조나이트릴과 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린을 반응시켜 화학식 VIII의 아미딘을 형성하는 단계, 및

<55> (b) 화학식 VIII의 아미딘과 포름아미딘, 또는 이의 염을 반응시켜 화학식 VI의 퀴나졸린을 형성하고; 그 후 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 VI의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 VI의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계.

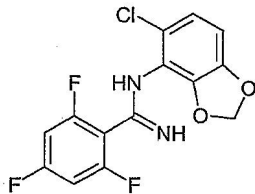
<56> [화학식 VII]



VII

<57>

<58> [화학식 VIII]



VIII

<59>

<60> 바로 위 방법의 단계 (a)의 경우, 적합한 유기금속성 시약은 예를 들어, 트라이메틸알루미늄과 같은 유기알루미늄 화합물, 다이페닐포스피노페로센과 같은 유기철 화합물 또는 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (0)과 같은 유기팔라듐 화합물이다. 반응은 편리하게는 상기 정의된 적합한 비활성 용매 또는 희석액의 존재 하에서 수행된다. 편리하게는, 톨루엔 또는 자일렌, 큐멘 또는 클로로벤젠과 같은 방향족 용매가 반응 용매로서 이용된다. 반응은 편리하게는 예를 들어, 10 내지 250℃의 범위, 적합하게는 75 내지 125℃의 범위의 온도에서 수행된다.

<61> 바로 위 방법의 단계 (b)의 경우, 반응은 편리하게는 상기 정의된 적합한 비활성 용매 또는 희석액, 예를 들어 톨루엔 또는 자일렌, 큐멘, 클로로벤젠, 아니솔 또는 페넬과 같은 방향족 용매의 존재 하에서 그리고 예를 들어, 10 내지 250℃의 범위, 적합하게는 75 내지 125℃의 범위의 온도에서 수행된다.

<62> 이 방식의 화학식 VII의 화합물의 화학식 VI의 화합물로의 전환은 이하 실시예 6 내에서 설명된다.

<63> 또한 하기를 포함하는 화학식 III의 퀴나졸린의 대안적인 제조 방법을 제공한다:

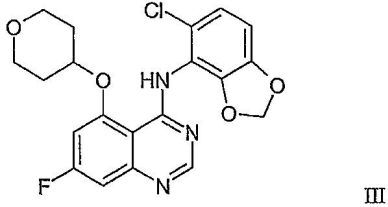
<64> (a) 편리하게는 이하 정의된 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 IV의 퀴나졸리논과 4-하이드록시테트라하이드로피란을 반응시켜 화학식 IX의 퀴나졸리논을 형성하고, 그 후 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 IX의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 IX의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계;

<65> (b) 편리하게는 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 IX의 퀴나졸리논과 이하 정의된 활성화제를 반응시켜 화학

식 X의 퀴나졸린을 형성하는 단계; 및

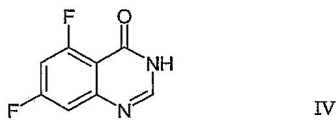
<66> (c) 편리하게는 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 X의 퀴나졸린과 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린을 치환 반응시키고; 그 후 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 III의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 III의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계.

<67> [화학식 III]



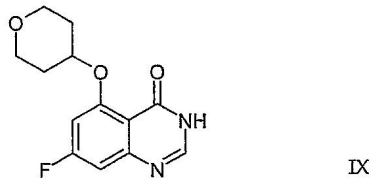
<68>

<69> [화학식 IV]



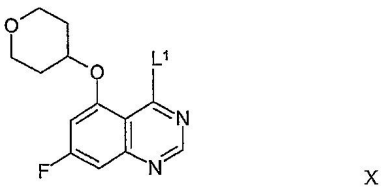
<70>

<71> [화학식 IX]



<72>

<73> [화학식 X]



<74>

<75> (식 중, L¹은 상기 기술한 치환 가능한 기임)

<76> 바로 위 방법의 단계 (a)의 경우, 반응은 편리하게는 상기 방법의 단계 (c)(화학식 VI의 퀴나졸린으로부터 화학식 III의 퀴나졸린의 제조에 관한)에 대해 정의된 적합한 염기의 존재 하에서, 상기 방법의 단계 (c)(화학식 VI의 퀴나졸린으로부터 화학식 III의 퀴나졸린의 제조에 관한)에 대해 정의된 적합한 비활성 용매 또는 희석액 또는 적합한 비활성 용매 또는 희석액의 혼합물의 존재 하에서, 그리고 예를 들어, 0 내지 250°C의 범위, 편리하게는 25 내지 125°C의 범위, 더 편리하게는 40 내지 80°C의 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

<77> 바로 위 방법의 단계 (b)의 경우, 이탈기 L¹를 형성할 적합한 활성화제는 예를 들어, 염화 포스포릴 또는 브롬화 포스포릴과 같은 할로겐화 포스포릴, 또는 염화 티오닐과 같은 할로겐화제 또는 사염화탄소와 트라이페닐포스핀의 혼합에 의해 형성된 할로겐화제 또는 사브롬화탄소와 트라이페닐포스핀의 혼합에 의해 형성된 할로겐화제이다. 바로 위 방법의 단계 (b) 동안 이용될 수 있는 적합한 염기는 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸모폴린 또는 다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔과 같은 예를 들어, 유기 아민 염기이다. 바로 위 방법의 단계 (b)에 대해 적합한 용매 또는 희석액은 예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 큐벤, 클로로벤젠, 아니솔 또는 페넨톨과 같은 방향족 용매이다. 더 적합한 용매 또는 희석액은 아세트나이트릴, 프로피오나이트릴, 부티로나이트릴, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산과 같은 극성 비양성자성 용매 또는 N,N-다이메틸포름아마이드, N,N-다이메틸아세트아마

이드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 다이메틸설폭사이드와 같은 이극성 비양성자성 용매이다. 이러한 적합한 용매 또는 희석액의 혼합물이 이용될 수 있다. 반응은 예를 들어, 10 내지 250°C의 범위, 편리하게는 40 내지 120°C의 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

<78> 편리하게는, 바로 위 방법의 단계 (b)의 경우, 적합한 활성화제는 예를 들어, 염화 포스포릴과 같은 할로겐화 포스포릴이고, 반응은 트라이에틸아민 또는 다이아이소프로필에틸아민과 같은 유기 아민 염기의 존재 하에서, 톨루엔, 클로로벤젠 또는 아세토나이트릴과 같은 용매 또는 희석액을 이용하여 70 내지 100°C 범위의 온도에서 수행된다.

<79> 바로 위 방법의 단계 (c)의 치환 반응은 적합한 산의 존재 또는 적합한 염기의 존재 하에서 수행될 수 있다. 적합한 산은 예를 들어, 염화 수소 또는 브롬화 수소와 같은 예를 들어, 무기산이다. 적합한 염기는 예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, N-메틸모폴린 또는 다이아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔과 같은 예를 들어, 유기 아민 염기, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 탄산염 또는 수산화물, 예를 들어 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 칼슘, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 또는 예를 들어, 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어 나트륨 수소화물이다.

<80> 바로 위 방법의 단계 (c)의 치환 반응은 편리하게는 적합한 비활성 용매 또는 희석액, 예를 들어, 아이소프로판올, sec-부탄올 또는 tert-부탄올과 같은 1차, 2차 또는 3차 (1-6C)알킬 알코올, 염화 메틸렌, 클로로포름 또는 사염화탄소와 같은 할로겐화 용매, 톨루엔, 자일렌, 큐벤, 클로로벤젠, 아니솔 또는 페넨톨과 같은 방향족 용매, 아세토나이트릴, 프로피오나이트릴, 부티로나이트릴, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산과 같은 극성 비양성자성 용매 또는 N,N-다이메틸포름아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 다이메틸설폭사이드와 같은 이극성 비양성자성 용매의 존재 하에서 수행된다. 이러한 적합한 용매 또는 희석액의 혼합물이 이용될 수 있다. 반응은 편리하게는 예를 들어, 10 내지 250°C의 범위, 적합하게는 40 내지 120°C의 범위의 온도에서 수행된다.

<81> 편리하게는, 화학식 X의 중간체는 그 자체로 분리되지 않고, 유기 용매 내에서 용액 또는 슬러리로서 이용된다. 이 때문에, 화학식 III의 화합물은 단일용기 과정으로 화학식 IX의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이 방식의 화학식 IX의 화합물의 화학식 III의 화합물로의 전환은 이하 실시예 8에서 설명된다.

<82> 본 발명의 추가 측면에 따르면, 화학식 IX의 퀴나졸리논을 제조하는 바로 위 단계 (a) 및 AZD0530로의 이하 정의된 이의 전환을 포함하는 AZD0530의 제조 방법을 제공한다.

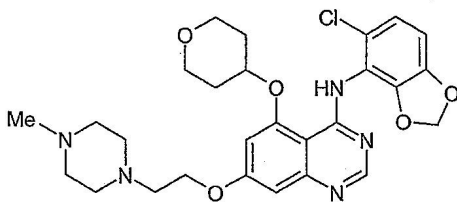
<83> 화학식 IV의 퀴나졸리논과 같은 필수 출발 물질은 유기 화학의 표준 과정에 의해 얻을 수 있다. 화학식 IV의 퀴나졸리논의 제조는 하기 대표적인 실시예(실시예 1 및 2)에서 기술된다. 대안적으로, 이러한 필수 출발 물질은 유기 화학자의 통상의 기술 내인 설명되는 것과 유사한 과정에 의해 얻는다.

<84> 본 발명의 추가 측면에 따르면, 하기를 포함하는 화학식 I의 화합물, AZD0530의 제조 방법을 제공한다:

<85> (a) 편리하게는 적합한 염기의 존재 하에서, 이하 정의된 화학식 XI의 퀴나졸리논과 이하 정의된 활성화제를 반응시켜 화학식 XII의 퀴나졸린을 형성하는 단계; 및

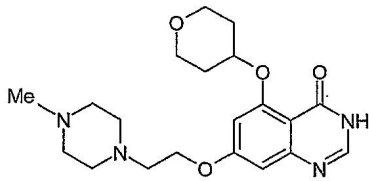
<86> (b) 편리하게는 이하 정의된 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 XII의 퀴나졸린과 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린을 치환 반응시키고; 그 후 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 I의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계.

<87> [화학식 I]



<88>

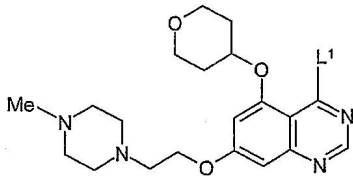
<89> [화학식 XI]



XI

<90>

<91> [화학식 XII]



XII

<92>

<93> (식 중, L¹는 상기 정의된 것으로서 치환 가능한 기임)

<94> 편리하게는, 바로 위 방법의 단계 (a)의 경우, 적합한 활성화제는 예를 들어, 염화 포스포릴과 같은 할로젠화 포스포릴이고, 반응은 트라이에틸아민 또는 다이아이소프로필에틸아민과 같은 유기 아민 염기의 존재 하에서, 부티로나이트릴 또는 톨루엔과 같은 용매 또는 희석액을 이용하여 70 내지 120°C의 범위의 온도에서 수행된다.

<95> 편리하게는, 바로 위 방법의 단계 (b)의 경우, 치환 반응은 부티로나이트릴 또는 톨루엔과 같은 적합한 비활성 용매 또는 희석액의 존재 하에서, 그리고 70 내지 120°C의 온도에서 수행된다.

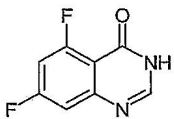
<96> 편리하게는, 화학식 XII의 중간체는 그 자체로 분리되지 않고, 유기 용매에서 용액 또는 슬러리로서 이용된다. 이 때문에, 화학식 I의 화합물은 단일용기 과정으로 화학식 XI의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이 방식의 화학식 XI의 화합물의 화학식 I의 화합물로의 전환은 이하 실시예 11 및 12에서 설명된다.

<97> 본 발명의 추가 특징에 따르면, 하기를 포함하는 화학식 XI의 퀴나졸리논의 제조 방법을 제공한다:

<98> (a) 편리하게는 이하 정의된 적합한 염기의 존재 하에서, 화학식 IV의 퀴나졸리논과 4-하이드록시테트라하이드로피란을 반응시켜 화학식 IX의 퀴나졸리논을 형성하고, 그 후 유리 염기 형태로 얻은 화학식 IX의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 IX의 화합물을 유리 염기로 전환할 수 있는 단계; 및

<99> (b) 편리하게는 이하 정의된 적합한 염기의 존재 하에서, 필요하다면, NH 작용기가 보호된 화학식 IX의 퀴나졸리논과 1-(2-하이드록시에틸)-4-메틸피페라진을 반응시키고; 그 후 존재하는 임의의 보호기를 통상적인 방법에 의해 제거하고; 그리고 그 후 필요하다면 유리 염기의 형태로 얻은 화학식 XI의 화합물을 염으로 전환할 수 있고, 그리고 염의 형태로 얻은 화학식 XI의 화합물을 유리 염기의 형태로 전환할 수 있는 단계.

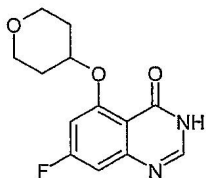
<100> [화학식 IV]



IV

<101>

<102> [화학식 IX]



IX

<103>

<104> 바로 위 방법의 단계 (a)의 경우, 반응은 편리하게는 상기 방법의 단계 (c)(화학식 VI의 퀴나졸린으로부터 화학식 III의 퀴나졸린의 제조에 관한)에 대해 정의된 적합한 염기의 존재 하에서, 상기 방법의 단계 (c)(화학식 VI

의 퀴나졸린으로부터 화학식 III의 퀴나졸린의 제조에 관한)에 대해 정의된 적합한 비활성 용매 또는 희석액 또는 적합한 비활성 용매 또는 희석액의 혼합물의 존재 하에서, 그리고 예를 들어, 0 내지 250°C의 범위, 편리하게는 25 내지 125°C의 범위, 더 편리하게는 40 내지 80°C의 범위의 온도에서 수행될 수 있다.

<105> 바로 위 방법의 단계 (b)의 경우, 적합한 염기는, 예를 들어, 알칼리 금속 (1-6C)알콕사이드, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 tert-부톡사이드, 나트륨 또는 칼륨 tert-펜톡사이드 또는 나트륨 또는 칼륨 3,7-다이메틸옥토사이드이다. 반응은 편리하게는 적합한 비활성 용매 또는 희석액 또는 적합한 비활성 용매 또는 희석액의 혼합물의 존재 하에서, 예를 들어 다이부틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 다이-(2-메톡시에틸) 에테르, 1,2-다이메톡시에탄, 1,2-다이에톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산과 같은 선택적으로 치환되는 다이-(1-6C)알킬 에테르 또는 환형 알킬 에테르, 또는 N,N-다이메틸포름아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리딘-2-온 또는 다이메틸설폭사이드와 같은 이극성 비양성자성 용매 내에서 수행된다. 편리하게는, 50°C 초과와 비등점을 갖는 적합한 비활성 용매 또는 희석액, 예를 들어, 테트라하이드로퓨란 또는 1,4-다이옥산과 같은 환형 알킬 에테르 또는 다이-(2-메톡시에틸) 에테르 또는 1,2-다이에톡시에탄과 같은 선택적으로 치환되는 다이-(1-6C)알킬 에테르가 사용된다. 편리하게는, 반응은 예를 들어, 50 내지 150°C의 범위의 온도, 더 편리하게는 약 70°C에서 수행된다.

<106> 화학식 XI의 퀴나졸린은 본 발명의 추가 측면을 형성하는 신규 화합물이다.

<107> AZD0530의 결정형

<108> 전술한 바와 같이, AZD0530으로서 현재 공지된 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린은 비수용체 타이로신 키나아제 효소의 Src 패밀리의 억제제이기 때문에, 전이 중앙 성장의 억제를 유도하는 중앙 세포의 운동성의 선택적인 억제제이고, 포유류 암 세포의 파종 및 침입의 선택적인 억제제이다. 특히, 화합물 AZD0530은 c-Src 비수용체 타이로신 키나아제의 억제제이고, 인체 또는 동물체 내 고형 중앙 질병의 근절 및/또는 치료에 이용되는 항침입제로서 가치가 있어야 한다.

<109> 이 화합물은 국제 특허 출원 WO 01/94341의 실시예 14 내 표에서 제73번 화합물로서 개시되었다. 이 화합물은 다이하이드로클로라이드 염의 형태로 그리고 유리 염기의 형태로 얻었다고 기술되었다. AZD0530의 다이하이드로클로라이드 염 형태 및 AZD0530의 유리 염기 형태의 결정성은 언급되지 않았다.

<110> 국제 특허 출원 WO 01/94341에는 개시된 퀴나졸린 유도체가 비용매화 형뿐만 아니라 용매화 형으로 존재할 수 있음에 대한 구체적인 언급이 없었다. 특히, AZD0530의 특정한 수화된 형이 개시되지 않았다.

<111> AZD0530의 유리 염기 형의 후속 분석은 X선 분말 회절 분석, 시차 주사 열량법 및 열 무게 분석을 이용하여 실시되었다. AZD0530의 유리 염기 형이 결정질 및 무정형의 혼합물임이 결정되었다. 열량법은 약 30 및 85°C 사이에서 폭 넓은 흡열 구간(endotherm)을 보여주었다. 약 65°C에서 시작점 및 약 79°C에서 피크를 갖는 단일의 폭 넓은 용융 흡열 구간이 존재하였다. 무게 분석은 약 25 내지 120°C의 온도 범위에서 본래 시료 중량의 약 10%의 중량 손실을 보여주었다.

<112> 약학적으로 허용 가능한 염에 관하여, 국제 특허 출원 WO 01/94341 내 화학식 I의 화합물의 적합한 약학적으로 허용 가능한 염이, 예를 들어, 이 출원 내 화학식 I의 화합물의 산부가염, 예를 들어, 염산, 브롬산, 황산, 트라이플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과 같은 무기 또는 유기산과의 산부가염; 또는, 예를 들어, 충분히 산성인 이 출원 내 화학식 I의 화합물의 염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 또는 암모늄염, 또는 메틸아민, 다이메틸아민, 트라이메틸아민, 피페리딘, 모폴린 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민과 같은 유기 염기과의 염이었음을 상기 출원에서 기술하였다.

<113> 국제 특허 출원 WO 01/94341에는 이 출원 내 화학식 I의 임의의 특정한 화합물 또는 임의의 이의 특정한 약학적으로 허용 가능한 염이 결정질 물리적 형태와 같은 놀랍게 이로운 물리적 형태를 보유하는 것은 기술되어 있지 않다.

<114> 다수의 약학적으로 활성 화합물이 제조 및/또는 제형화 방법 동안 분리 및 취급에 적합한 물리적 형태를 가지고 있지 않다. 물리적 형태의 이러한 결점을 극복하는 하나의 방법은 이의 적합한 약학적으로 허용 가능한 염이 존재하는지 여부를 결정하는 것이다. 물리적 형태의 이러한 결점을 극복하는 또 다른 방법은 적합한 약학적으로 허용 가능한 다형체가 존재하는지 여부를 결정하는 것이다. 물리적 형태의 이러한 결점을 극복하는 또 다른 방법은 적합한 형태를 갖는 용매화물 또는 수화물을 형성하는 것이다. 편리하게는, 이러한 형태는 적당한 용융점

의 자유 유동성, 결정질 고체를 포함한다.

- <115> 본 출원인은 특정한 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본 명세서 내 화학식 I의 화합물, AZD0530의 특정한 형태가 유리한 성질을 보유하는 결정질 물질임을 발견하였다. 이러한 결정질 물질은 무정형 물질이 실질적으로 존재하지 않는다.
- <116> 화합물의 특정한 결정형은 임의의 다른 결정질 또는 무정형의 것과는 상이한 물리적 성질을 가질 수 있고, 이러한 성질은 화합물의 화학적 및 약학적 처리에 현저하게 영향을 주고, 특히 화합물이 상업적 규모로 제조되거나 또는 이용될 때 그러하다. 예를 들어, 화합물의 각 결정형은 결정질 크기 및 형상, 용융점, 밀도, 흡습성 및 안정성과 같은 물리적 성질 면에서 상이함을 보여줄 수 있다. 이러한 상이함은 화합물의 기계적 취급 성질(고체 물질의 유동 특성과 같은) 및 화합물의 압축 특성을 바꿀 수 있다. 화합물의 상이한 결정형은 상이한 열역학적 안정성을 가질 수 있다. 일반적으로, 더 안정한 형, 예를 들어 더 안정한 다형체형은 상업적 규모의 제형화 및 처리에 더 적합한 물리적 형태이다.
- <117> 예를 들어, 덜 안정한 형태, 예를 들어 덜 안정한 다형체의 처리에서 문제가 발생할 수 있다. 정제화 처리에서 이용되는 것과 같은 압축력은 덜 안정한 형태의 일부를 더 안정한 형태로 전환시킬 수 있고, 이는 제형화 생성물에서 더 안정한 형태의 결정 성장의 원인이 된다. 임의의 이러한 결정화 방법은 정제의 완결성을 파괴할 수 있어 감소된 정제 강도의 부서지기 쉬운 정제의 원인이 되기 때문에 바람직할 수 없다. 또한, 2개의 이러한 형태의 다양한 혼합물이 존재하였다면, 예를 들어, 각 형태가 상이한 입자 크기를 가질 수 있기 때문에 활성 화합물(들)의 용해 속도 및 생체 이용률은 변화할 수 있다. 입자 크기가 약학적으로 활성 화합물의 용해 속도 및 생체이용률에 영향을 미칠 수 있음은 널리 공지된 것이다. 따라서, 바람직하지 않게 생성물의 질이 영향받을 수 있고, 복용시 생체 효과의 재현 불가능의 문제가 발생할 수 있다.
- <118> 더 나아가 캡슐 또는 정제의 형태의 약학 화합물이 안정한 형태, 예를 들어, 안정한 염 또는 가장 안정한 다형체를 이용하여 제조되고, 준안정 형태 또는 이 형태의 혼합물이 아닌 것이 화합물의 조성이 제어되고 안정하다는 것을 적절한 규제 당국에 입증할 필요가 있기 때문에 바람직하다. 열역학적으로 덜 안정한 형태, 예를 들어, 덜 안정한 다형체가 정제 내에서 단독으로 또는 열역학적으로 더 안정한 형태와의 혼합물로 존재한다면, 더 열역학적으로 안정한 형태의 양이 저장 시에 증가하는 경향을 보일 수 있기 때문에, 정제의 조성, 예를 들어, 정제의 다형체 조성 제어하는 것은 매우 어려울 것이다.
- <119> 따라서, 이 요소는 화합물의 고체 상(phase), 정제 또는 캡슐 제형 및 이의 현탁 제형에 큰 영향을 미칠 수 있다.
- <120> AZD0530의 화합물의 성질의 연구를 수행하여 결정질 염 및/또는 결정질 용매화물 또는 수화물이 형성될 수 있는지 여부 및 다형성(polymorphism)이 발생하였는지 여부를 알아보았다. 예를 들어, 하기 약학적으로 허용 가능한 산을 개별적으로 AZD0530의 메탄올 용액에 첨가하여 임의의 결정질 염(염산, 시트르산, 말레산, 숙신산, 말산, 아디프산, 말론산, 4-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 살리실산, 타르타르산, 아스코르브산, 푸마르산, 글리콜산 및 인산)이 형성되었는지 여부를 확립하였다.
- <121> 이제 본 출원인은 놀랍게도 화합물의 약학적 처리에 가치가 있는 결정질이고 충분히 안정한 AZD0530의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 용매화 형이 상대적으로 적게 존재함을 발견하였다. 특히, 말산, 메탄설폰산, 푸마르산 및 인산의 경우에만 AZD0530의 결정질 염 형성의 초기 증거만이 있었다. 후속 연구는 인산과의 염이 무정질임을 나타내었다. 본 출원인은 푸마르산으로써 형성된 염이 바람직한 성질을 가짐을 발견하였다.
- <122> AZD0530의 특정한 결정형의 하나 이상의 시료를 X선 분말 회절(이하 XRPD) 분석, 시차 주사 열량법(이하 DSC), 열 무게 분석(이하 TGA), 확산 반사 적외선 푸리에 변환(DRIFT) 분광법, 근적외선(NIR) 분광법, 용액 및/또는 고체 상태 핵 자기 공명 분광법 및/또는 칼 피셔(Karl Fischer) 분석에 의한 수분 함량 결정법의 조합을 이용하여 분석하였다.
- <123> 결정질 다이푸마레이트 염 형
- <124> 본 출원인은 AZD0530과 푸마르산이 이하 AZD0530 다이푸마레이트로서 명명되는 다이푸마르산 염의 형태로 결정질 염을 형성함을 발견하였다. AZD0530 다이푸마레이트 염은 용이하게 분리되는 결정질 물리적 형태를 보유하고, 충분히 안정하여 상업적 규모에서 높은 수준의 순도 및 고 수율로 쉽게 제조될 수 있다는 점에서 이례적이다.
- <125> 본 발명의 이 측면에 따르면, 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-

테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린, 화학식 I의 화합물의 실질적으로 균질한 결정형이, 실질적으로 다이푸마레이트 염의 형태로(AZD0530 다이푸마레이트) 제공된다.

- <126> 본 발명이 화학식 I의 화합물의 실질적으로 균질한 결정형에 관한 것으로 기술될 때, 결정성의 정도(XRPD 방법에 의해 결정될 수 있음)는 편리하게는 약 60% 초과, 더 편리하게는 약 80% 초과, 바람직하게는 약 90% 초과 및 더 바람직하게는 약 95% 초과이다.
- <127> 본 발명의 이 측면이 AZD0530 다이푸마레이트에 관한 것으로 기술될 때, AZD0530의 각 분자 대 푸마르산의 각 분자의 몰 비는 1:1.7 내지 1:2.5의 범위, 편리하게는 1:1.8 내지 1:2.3의 범위, 더 편리하게는 1:1.9 내지 1:2.1의 범위이며, 바람직하게는 AZD0530 약 1 당량 대 푸마르산 약 2 당량을 갖는다.
- <128> AZD0530 다이푸마레이트는 화학식 I의 화합물의 안정한 형태이다. 특히, AZD0530 다이푸마레이트는 실질적으로 비흡습성이고, 따라서 AZD0530의 무정형과 달리, 수증기에 노출된다면 저장 동안 형태를 쉽게 바꾸지 않는다. 열역학적으로 덜 안정한 형태의 열역학적으로 더 안정한 형태로의 전환이 용해 속도의 감소의 원인이 될 수 있기 때문에 형태의 임의의 이러한 변화는 문제가 될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 2개의 이러한 형태의 다양한 혼합물이 존재한다면, 활성 화합물(들)의 용해 속도 및 생체 이용률은 2개의 형태의 상이한 특성의 결과로서 다양할 수 있다.
- <129> AZD0530 다이푸마레이트는 화학식 I의 화합물의 다른 공지된 형태와 비교할 때 상이한 결정질 크기 및 형상, 용융점, 밀도 및 흡습성과 같은 기타 물리적 성질을 보여준다. 이러한 상이함은 고체 물질의 개선된 흐름 특성 및 /또는 제조 동안 개선된 여과와 같은 화합물의 유리한 취급 성질을 제공할 수 있다. 이러한 장점은 상업적 규모에서 화학식 I의 화합물의 개선된 제형 및 처리를 제공할 수 있다. 특히 AZD0530 다이푸마레이트의 결정 습성은 유리한 여과 성질을 갖는 물질을 제공한다.
- <130> 더욱이, AZD0530 다이푸마레이트는 상업적 규모에서 높은 수준의 순도 및 고 수율로 쉽게 제조될 수 있다.
- <131> AZD0530 다이푸마레이트는 도 1에 도시된 X선 회절 패턴을 실질적으로 갖고, 이는 이하 표 1(최초 4개의 피크 및 더 강한 다른 피크 6개를 열거)에 나타난 2θ 척도 상 피크를 포함한다.

표 1

<132> AZD0530 다이푸마레이트에 대한 XRPD 피크

2θ 척도	상대 강도
5.3	M
7.1	S
9.1	S
10.6	VS
18.3	VS
19.3	VS
21.1	VS
21.4	VS
23.0	VS
24.3	VS

- <133> 특히, 표 1 내 약 7.1, 9.1 및 10.6 °에서의 피크들 중 하나 이상은 AZD0530 다이푸마레이트에 특징적인 것으로 보인다.
- <134> 이하 언급된 것으로서, XRPD 스펙트럼 내 피크 위치의 측정 오차는 약 플러스 또는 마이너스 0.3 ° 2θ일 것이다. XRPD 스펙트럼이 동일한 물리적 형태로부터 기인한 것인지 여부를 평가할 때, 이러한 정도의 측정 오차가 고려되어야 한다. 당업자는 AZD0530 다이푸마레이트의 시료가 실질적으로 동일한지 여부를 더 신뢰할 수 있는 지표가 피크들의 개별 피크 위치가 아니라 피크들의 상대적인 위치임을 이해할 것이다.
- <135> 이하 언급된 것으로서, XRPD 회절 패턴 내 피크의 강도는 또한 이용되는 측정 조건에 따라 다소의 가변성을 보여준다. 따라서, 표 1에서 그리고 이하 인용되는 것으로서, 상대 강도는 수치적으로 기술되지 않는다. 대신 강도에 대해 하기 정의가 이용된다:

<136>

% 상대 강도*	정의
25-100	VS (매우 강함)
10-25	S (강함)
3-10	M (중간)
1-3	W (약함)

<137>

* 상대 강도는 가변 슬릿으로써 측정된 X선 회절 패턴으로부터 기인한다.

<138>

AZD0530 다이푸마레이트의 DSC 온도 기록도 분석은 이 염이 약 231-240°C의 범위의 용융점을 가짐을 보여주었다; 즉, 용융의 시작은 약 231°C이고, 용융점 피크는 약 237°C이다. 특히, 용융점은 약 233 내지 239°C의 범위이다. 더 특히, 용융점은 약 234 내지 238°C의 범위이다. 더 특히, 용융점은 약 237°C이다. 전형적으로, DSC 분석은 AZD0530 다이푸마레이트가 약 235°C에서의 용융 시작점 및 약 237°C에서의 용융점 피크를 갖는 고용 고체임을 보여준다.

<139>

AZD0530 다이푸마레이트에 대한 DRIFT 분광법 추적은 이하 도 5에 도시하였고, 이는 약 3359(N-H), 3100-2700, 1719(C=O), 1662, 1616, 1586, 1523, 1501, 1360-1200, 1200-1000 및 979 cm⁻¹에서의 피크를 포함한다. 특히, 약 3359 및 1719cm⁻¹에서의 피크 중 하나 또는 모두는 AZD0530 다이푸마레이트에 특징적인 것으로 보인다.

<140>

물질의 시료를 분쇄기 내에 위치시키고, 약 10분 이상 분쇄한다면, AZD0530 다이푸마레이트의 무정형을 얻을 수 있다. 분쇄된 물질의 무정형 속성은 XRPD 스펙트럼에서 구별되는 피크의 부존재에 의해 나타났다.

<141>

결정질 세스퀴푸마레이트 염 형

<142>

본 출원인은 또한 AZD0530 다이푸마레이트를 물에서 슬러리화하는 경우, 또는 2 당량 미만의 푸마르산을 AZD0530 푸마르산 염 제조 동안 이용하는 경우, 더 낮은 푸마르산 함량을 갖는 AZD0530 푸마르산 염이 형성됨을 발견하였다. 본 출원인은 이러한 염이 결정수를 수용하기에 충분한 공간을 갖는 결정 격자를 형성한다는 점에 주목하였다. 이 때문에, 2 내지 6 당량의 물을 함유하는 세스퀴푸마르산 염의 형태로 상당히 균질한 결정질 염을 얻을 수 있다.

<143>

특히, 실질적으로 균질한 결정질 염을 이하 AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물로서 명명되는 세스퀴푸마르산 염 사수화물의 형태로 얻을 수 있다. AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물은 분리 가능하고, 상당한 안정성을 갖는 결정질 물리적 형태를 보유한다.

<144>

이 실질적으로 균질한 결정형의 결정성의 정도(XRPD 방법에 의해 결정될 수 있음)는 편리하게는 약 60% 초과, 더 편리하게는 약 80% 초과, 바람직하게는 약 90% 초과이다. 가장 바람직하게는, 결정성의 정도는 약 95% 초과이다.

<145>

AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에서, AZD0530의 각 분자 대 푸마르산의 각 분자의 몰 비는 1:1.3 내지 1:1.7의 범위, 편리하게는 1:1.4 내지 1:1.6의 범위이며, 더 편리하게는 AZD0530 약 1 당량 대 푸마르산 약 1.5 당량을 갖는다.

<146>

AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에서, AZD0530의 각 분자 대 물의 각 분자의 몰 비는 1:3.5 내지 1:4.5의 범위, 편리하게는 1:3.7 내지 1:4.3의 범위, 더 편리하게는 AZD0530 약 1 당량 대 물 약 4 당량을 갖는다.

<147>

AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물은 도 2에 도시된 X선 회절 패턴을 실질적으로 갖고, 이는 이하 표 2(가장 강한 XRPD 피크의 10개를 열거)에 나타난 2θ 척도 상 피크를 포함한다.

표 2

<148>

AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에 대한 XRPD 피크

2θ 척도	상대 강도
2.8	VS
10.3	VS
16.4	S
18.9	S

19.2	VS
20.1	S
21.1	S
22.6	VS
23.3	VS
24.1	S

- <149> 특히, 표 2에서 약 2.8, 10.3 및 22.6 °에서의 피크들 중 하나 이상은 AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에 대해 특징적인 것으로 보인다.
- <150> AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에 대한 DSC 온도 기록도 분석은 이 염이 수화의 물의 손실에 의한 것으로 여겨지는 약 25 내지 100°C 사이의 초기 열 이벤트를 가짐을 보여주었다. AZD0530 다이푸마레이트의 결정화에 해당하는 약 150°C 초과 발열 구간(exotherm)이 발생한다. 후속 가열에서, 추가 열 이벤트가 AZD0530 다이푸마레이트의 용융점에 해당하는 약 230 내지 240°C 사이에서 발생한다.
- <151> AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에 대한 TGA는 약 30 내지 130°C 사이에서 약 4 당량의 물의 손실에 해당하는 약 8% 내지 10%의 중량 손실을 보여주었다.
- <152> AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에 대한 DRIFT 분광법 추적은 이하 도 6에 도시하였고, 이는 약 3345(N-H), 3100-2700, 1698(C=O), 1660-1450 및 1400-1000 cm⁻¹에서의 피크를 포함한다. 특히, 약 3345 및 1698 cm⁻¹에서의 피크 중 하나 또는 모두는 AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에 특징적인 것으로 보인다.
- <153> 결정질 삼수화물 유리 염기 형
- <154> 본 출원인은 또한 AZD0530가 AZD0530 삼수화물로서 이하 명명되는 결정질 삼수화물의 형태로 습식인 유기 용매로부터 결정화될 수 있음을 발견하였다. 용이하게 분리되고, 또한 충분히 안정하여 상업적 규모에서 높은 수준의 순도 및 고 수율로 쉽게 제조될 수 있는 결정질 물리적 형태를 보유한다는 점에서 AZD0530 삼수화물은 이례적이다.
- <155> 본 발명의 이 측면에 따르면, 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린, 화학식 I의 화합물의 실질적으로 균질한 결정형이 실질적으로 삼수화물(AZD0530 삼수화물)의 형태로 제공된다.
- <156> 본 발명이 화학식 I의 화합물의 실질적으로 균질한 결정질 삼수화물형에 관한 것으로 기술되는 경우, 결정성의 정도(XRPD 방법에 의해 결정될 수 있음)는 편리하게는 약 90% 초과, 그리고 더 편리하게는 약 95% 초과이다.
- <157> 본 발명의 이 측면이 AZD0530 삼수화물에 관한 것으로 기술되는 경우, AZD0530의 각 분자 대 물의 각 분자의 몰비는 1:2 내지 1:4의 범위, 편리하게는 1:2.5 내지 1:3.5의 범위, 더 편리하게는 1:2.75 내지 1:3.25의 범위이고, 바람직하게는 AZD0530 약 1 당량 대 물 약 3 당량을 갖는다.
- <158> AZD0530 삼수화물은 화학식 I의 화합물의 안정한 형태이다. 특히, AZD0530 삼수화물은 물의 존재 하에서 안정하다. 예를 들어, AZD0530가 수성 현탁액으로서 제조되는 경우, 얻은 현탁액은 안정하고, 반면에 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 이용하여 제조되는 수성 현탁액은 AZD0530의 수화된 형태로 부분적으로 또는 완전하게 전환되는 경향을 가질 수 있다.
- <159> AZD0530 삼수화물은 상업적 규모에서 높은 수준의 순도 및 고 수율로 쉽게 제조될 수 있다. 또한, AZD0530 삼수화물은 AZD0530의 결정질 무수형 및 AZD0530의 특정한 결정질 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 전환될 수 있다. AZD0530 삼수화물의 제조, 이의 정제 및 다른 결정형으로의 전환은 수율 및 순도의 면에서 유리하다.
- <160> AZD0530 삼수화물은 도 3에 도시된 X선 회절 패턴을 실질적으로 갖고, 이는이하 표 3(가장 강한 XRPD 피크 10개를 열거함)에 나타난 2θ 척도 상 피크를 포함한다.

표 3

<161> AZD0530 삼수화물에 대한 XRPD 피크

2θ 척도	상대 강도
7.4	VS
13.8	M
14.8	M
16.0	M
17.8	M
19.7	M
20.2	M
21.3	M
22.3	M
24.0	M

<162> 특히, 표 3에서 약 13.8°에서의 피크 및 특히, 약 16.0°에서의 피크는 결정질 무수형(이하 참조)과 비교할 때 AZD0530 삼수화물에 특징적인 것으로 보인다.

<163> 이하 언급된 것으로서, XRPD 스펙트럼 내 피크 위치의 측정 오차는 약 플러스 또는 마이너스 0.3° 2θ일 것이다. 이러한 정도의 측정 오차는 XRPD 스펙트럼이 동일한 물리적 형태에서 기인한 것인지 여부를 평가할 때 고려되어야 한다. 당업자는 AZD0530의 삼수화물의 시료가 실질적으로 동일한지 여부를 더 신뢰할 수 있는 지표가 피크들의 개별 피크 위치가 아니라 피크들의 상대적인 위치임을 이해할 것이다.

<164> AZD0530 삼수화물의 DSC 온도 기록도 분석은 물의 손실에 의한 것으로 여겨지는 약 50 내지 94°C 사이의 폭넓은 흡열 구간을 나타내었다. 흡열 구간은 약 75°C에서 피크와 약 65°C에서 시작점을 나타내었다.

<165> AZD0530 삼수화물에 대한 TGA는 약 30 내지 110°C 사이에서 약 3 당량의 물의 손실에 해당하는 약 9%의 중량 손실을 보여주었다.

<166> 결정질 무수 유리 염기 형

<167> 본 출원인은 또한 AZD0530이 2개의 무수형, 즉, 규정된 용융점을 갖지 않는 무정형 비결정질 형 및 좁고, 잘 규정된 용융점을 갖는 고 결정질 형으로 얻을 수 있다는 것을 발견하였다. 본 출원인은 AZD0530 삼수화물이 실질적으로 균질한 결정질 무수형(이하 무수 AZD0530으로 지칭)으로 쉽게 전환될 수 있음을 발견하였다. 따라서, AZD0530 삼수화물의 결정화 및 무수 AZD0530로의 후속 전환은 무수 AZD0530을 고 순도로 제조하는 방법을 제공한다. 무수 AZD0530이 용이하게 분리되고, 또한 실질적으로 무수 조건 하에서 충분히 안정하여 상업적 규모에서 높은 수준의 순도 및 고 수율로 쉽게 제조될 수 있는 결정질 물리적 형태를 보유한다는 점에서 이례적이다.

<168> 이 실질적으로 균질한 결정형의 결정성의 정도(XRPD 방법에 의해 결정될 수 있음)는 편리하게는 약 60% 초과, 더 편리하게는 약 80% 초과, 바람직하게는 약 90% 초과, 그리고 더 바람직하게는 약 95% 초과이다.

<169> 무수 AZD0530은 화학식 I의 화합물의 안정한 형태이다. 특히, 무수 AZD0530은 물의 부재 하에서 매우 안정하다. 그러나, 실질적으로 무수의 저장 조건이 유지되지 않는다면, 무수 AZD0530은 저장 동안 AZD0530 삼수화물로 전환되는 경향이 있다.

<170> 무수 AZD0530은 상업적 규모에서 높은 수준의 순도 및 고 수율로 쉽게 제조될 수 있다. 또한, 무수 AZD0530은 AZD0530의 특정한 결정질 약학적으로 허용 가능한 염 형으로 전환될 수 있다.

<171> 무수 AZD0530은 도 4에 도시된 X선 회절 패턴을 실질적으로 갖고, 이하 표 4(가장 강한 XRPD 피크 10개를 열거함)에 나타난 2θ 척도 상 피크를 포함한다.

표 4

<172> 무수 AZD0530에 대한 XRPD 피크

2θ 척도	상대 강도
7.5	VS
15.1	S

17.0	S
18.0	S
19.3	M
20.2	VS
20.4	VS
22.3	S
23.3	VS
27.7	M

- <173> 표 4에서 약 15.1, 17.0 및 18.0°에서의 강한 피크들 중 하나 이상 및 특히, 약 20.4 및 23.3°에서의 매우 강한 피크들 중 하나 또는 모두는 삼수화물 형(상기 참조)과 비교할 때 무수 AZD0530에 특징적인 것으로 보인다.
- <174> 이하 언급된 것으로서, XRPD 스펙트럼 내 피크 위치의 측정 오차는 약 플러스 또는 마이너스 0.3° 2θ일 것이다. 이러한 정도의 측정 오차는 XRPD 스펙트럼이 동일한 물리적 형태에서 기인한 것인지 여부를 평가할 때 고려되어야 한다. 당업자는 무수 AZD0530의 시료가 실질적으로 동일한지 여부를 더 신뢰할 수 있는 지표가 피크들의 개별 피크 위치가 아니라 피크들의 상대적인 위치임을 이해할 것이다.
- <175> 무수 AZD0530의 DSC 온도 기록도 분석은 약 133 내지 152°C 사이에서 열 이벤트를 보여주었다. 용융의 시작점은 약 144°C에서 용융점 피크를 갖는 약 142°C였다.
- <176> 화학식 I의 화합물의 하기 특정한 결정형이 본 명세서에 개시된다:
- <177> (i) AZD0530 다이푸마레이트;
- <178> (ii) AZD0530 세스퀴푸마레이트 삼수화물;
- <179> (iii) AZD0530 삼수화물; 및
- <180> (iv) 무수 AZD0530.
- <181> 각각의 이 실체(entity)는 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시나일리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(AZD0530)과 같은 화합물에 대해 국제 특허 출원 WO 01/94341에 개시된 것과 동일한 약학 성질을 보유한다. 특히, 각각의 이 실체는 전이성 종양 성장의 억제를 유도하는 종양 세포의 운동성의 선택적인 억제 및 포유류 암 세포의 파종 및 침입의 선택적인 억제를 제공하는 c-Src와 같은 비수용체 타이로신 키나아제의 억제제이다. 특히, 각각의 이 실체는 고휘 종양 질병의 근절 및/또는 치료에 이용하기 위한 항침입제로서 가치가 있어야 한다. 화학식 I의 화합물의 이 결정형은 이하 '본 발명의 활성 물질'로서 일괄 기술된다.
- <182> 인간을 포함하는 포유류의 치료를 위해 본 발명의 활성 물질을 이용하기 위해, 이는 약학 조성물로서 표준 약학 실무에 따라 보통 제형화된다.
- <183> 본 발명의 다른 측면에 따르면, 약학적으로 허용 가능한 희석액 또는 담체와 연관된 본 발명의 활성 물질을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <184> 예를 들어, 본 발명의 조성물은 경구 투여(예를 들어, 정제, 로젠지(lozenge), 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 유제, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭서제로서), 국소 투여(예를 들어, 크림, 연고, 젤, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 소독(예를 들어, 수성 현탁액으로서) 또는 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하 내, 복막 내 또는 근육 내 복용을 위한 무균의 수성 또는 유성 용액으로서 또는 직장 복용을 위한 좌약으로서)에 적합한 형태일 수 있다.
- <185> 투여의 바람직한 방법은 경구 투여이다. 본 발명의 활성 물질은 편리하게는 정제의 형태로 경구적으로 투여된다.
- <186> 본 발명의 조성물은 기술 분야에 널리 공지되어 있는 부형제를 이용하는 종래의 과정에 의해 얻을 수 있다. 따라서, 경구 이용을 목적하는 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 색소, 감미료, 향미료 및/또는 방부제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 하나 이상의 충전제, 결합제, 붕해제 및/또는 유회제를 함유할 수 있다. 적합한 충전제는 예를 들어, 락토오스, 자당(蔗糖), 녹말, 개질된 녹말, 만니톨, 소르비톨, 무기 염, 셀룰로오스 유도체(예를 들어, 미정질 셀룰로오스, 셀룰로오스), 황산 칼슘, 자일리톨 및 락티톨을 포함한다. 적합한 결합제는

예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 락토오스, 녹말, 개질된 녹말, 자당(蔗糖), 아카시아 검, 트래거칸스 검(gum tragacanth), 구아 검, 펙틴, 왁스 결합제, 미정질 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 코폴리비돈, 젤라틴 및 알긴산 나트륨을 포함한다. 적합한 봉해제는 예를 들어, 크로스카멜로스(croscarmellose) 나트륨, 크로스보비돈, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 녹말 글리콜레이트, 옥수수 녹말, 미정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다. 적합한 윤활제는 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 팔미트산, 칼슘 스테아레이트, 탈크, 카누바 왁스, 수화된 식물성 유지, 미네랄 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 첨가될 수 있는 추가적인 종래의 부형제는 방부제, 안정화제, 항산화제, 실리카 흐름 함유제, 항접착제 또는 유연제(glidant)를 포함한다. 이용될 수 있는 다른 적합한 충전제, 결합제, 봉해제, 윤활제 및 추가적인 부형제는 하기 참조 연구에서 기술된다: Handbook of Pharmaceutical EXipients, 3rd Edition; The Thoery and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Edition 1986; Pharmaceutical Dosage Forms 1998; Modern Pharmaceutics, 3rd Edition 1995; 및 Remington's Pharmaceutical Science, 20th Edition 2000.

<187> 하나 이상의 부형제와 조합되어 단일 복용 형을 생성하는 본 발명의 활성 물질의 양은 숙주 치료 및 투여의 특정한 경로에 따라 필연적으로 변화할 것이다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여를 목적으로 하는 제형은 편리하게는 예를 들어, 전체 조성물의 약 5 내지 약 98 중량%에서 변화할 수 있는 적절하고 편리한 양의 부형제와 화합된 0.5 mg 내지 0.5 g의 활성제(편리하게는 1 내지 250 mg, 더 편리하게는 10 내지 200 mg 또는 25 내지 100 mg)을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 제형은 예를 들어, 50 mg 내지 500 mg의 활성 물질을 포함할 것이다. 더 바람직하게는, 제형은 예를 들어, 100 mg 내지 250 mg의 활성 물질, 특히 125 mg 내지 225 mg의 활성 물질을 포함할 것이다.

<188> 치료용 또는 예방용 목적을 위한 본 발명의 활성 물질의 이용에서는, 예를 들어, 0.1 mg/kg 내지 20 mg/kg 체중 범위의 하루 경구 복용량을 수령하도록 일반적으로 투여될 것이고, 필요하다면 분배된 복용량으로 주어진다. 바람직하게는, 예를 들어, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg 체중 범위의 하루 경구 복용량을 수령한다. 더 바람직하게는, 예를 들어, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg 체중 범위의 하루 경구 복용량을 수령한다.

<189> 본 발명의 활성 물질은 허용 가능한 독성 프로파일을 나타낸다.

<190> 본 발명의 활성 물질은 국제 특허 출원 WO 01/94341 내 화학식 I의 화합물에 대해 상기 출원에 개시된 것과 동일한 약학 성질을 보유한다. 특히, 본 발명의 활성 물질은 전이성 종양 성장의 억제물 유도하는 종양 세포의 운동성의 선택적인 억제 및 포유류 암 세포의 파종 및 침입의 선택적인 억제를 제공하는 c-Src와 같은 비수용체 타이로신 키나아제의 억제제이다. 특히, 본 발명의 활성 물질은 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에 유용한 항침입제로서 가치가 있어야 한다. 예를 들어, 본 발명의 활성 물질은 폐암(소세포 폐암 및 비소세포 폐암을 포함), 유방암, 전립선암, 난소암, 대장암, 위암, 뇌암(신경아교종 및 뇌하수체선종을 포함), 두경부암, 방광암, 췌장암, 식도암, (외과)위암, 신장암, 피부암(악성흑색종 포함), 부인암(자궁경부암, 자궁내막암, 질암, 외음암 및 자궁암(uterine) 포함) 및 갑상선암과 같은 다수의 통상적인 인간 암의 치료 및 CML 및 ALL과 같은 다양한 범위의 백혈병 및 림프종 악성 종양의 치료 및 암종 및 육종과 같은 고형 종양의 치료에 유용하다.

<191> 본 발명의 활성 물질의 약리학적 성질은 예를 들어, 국제 특허 출원 WO 01/94341에 개시된 하나 이상의 테스트 과정 또는 당업자의 영역 내에 있는 균등한 테스트 과정을 이용하여 평가될 수 있다. 이 특허 출원으로부터의 이러한 테스트 과정은 본 명세서에 참조에 의해 편입된다.

<192> 본 발명의 추가 측면에 따르면, 요법에 의한 인체 또는 동물체의 치료 방법에서의 이용을 위한 것으로 상기 정의된 본 발명의 활성 물질을 제공한다.

<193> 상기 기술된 바와 같이, c-Src 비수용체 타이로신 키나아제의 지배적인 역할은 국소의 종양이 파종의 단계를 통해 혈류, 기타 조직의 침투 및 전이 종양 성장의 개시로 진행되는 데 반드시 요구되는 세포 운동성을 조절하는 것으로 공지되어 있다. 본 출원인은 본 발명의 활성 물질이 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능력을 유도하는 신호 전달 단계에 관련된 c-Src 키나아제와 같은 비수용체 타이로신-특이적 단백질 키나아제들 중 하나 이상을 억제하는 방법에 의해 얻어지는 것으로 여겨지는 강력한 항종양 활동을 보유하는 것을 발견하였다.

<194> 따라서, 본 발명의 활성 물질은 항종양제로서, 특히 전이 종양 성장의 억제를 유도하는 포유류 암 세포의 운동성, 파종 및 침입의 선택적인 억제제로서 가치가 있다. 특히, 본 발명의 활성 물질은 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에서 항침입제로서 가치가 있다. 특히, 본 발명의 활성 물질은 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능

력을 유도하는 신호 전달 단계에 관련된 c-Src 키나아제와 같은 다수의 복합 비수용체 타이로신 키나아제들 중 하나 이상의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에 유용한 것으로 기대된다. 또한, 본 발명의 활성 물질은 효소 c-Src의 억제에 의해 단독 또는 부분적으로 매개되는 종양의 예방 또는 치료에 유용한 것으로 기대되고, 즉, 본 발명의 활성 물질은 이러한 치료를 필요로 하는 온혈 동물 내에서 c-Src 효소 억제 효과를 생성하는 데 이용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 활성 물질은 고형 종양 질병의 예방 또는 치료에 유용한 것으로 기대된다.

- <195> 따라서, 본 발명의 이 측면에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질의 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에서 항침입제로서의 이용을 위한 약물의 제조에서의 용도를 제공한다.
- <196> 본 발명의 이 측면의 추가 특징에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질의 유효량을 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈 동물에 투여하는 단계를 포함하는 상기 동물 내 고형 종양 질병의 근절 및/또는 치료에 의한 항침입 효과를 생성하는 방법을 제공한다.
- <197> 본 발명의 추가 측면에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질의 인간과 같은 온혈 동물 내 고형 종양 질병의 예방 또는 치료에 이용되는 약물의 제조에서의 용도를 제공한다.
- <198> 본 발명의 이 측면의 추가 특징에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질의 유효량을 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈 동물에 투여하는 단계를 포함하는 상기 동물 내 고형 종양 질병의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- <199> 본 발명의 추가 측면에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질의 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능력을 유도하는 신호 전달 단계에 관련된 c-Src 키나아제과 같은 비수용체 타이로신 키나아제의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료에서의 이용을 위한 약물의 제조에서의 용도를 제공한다.
- <200> 본 발명의 이 측면에 추가 특징에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질의 유효량을 상기 동물에 투여하는 단계를 포함하는 전이성 종양 세포의 침입 및 이동 능력을 유도하는 신호 전달 단계에 관련된 c-Src 키나아제와 같은 비수용체 타이로신 키나아제의 억제에 민감한 종양의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- <201> 본 발명의 추가 측면에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질의 c-Src 키나아제 억제 효과를 제공하는 용도를 위한 약물의 제조에서의 용도를 제공한다.
- <202> 본 발명의 이 측면에 추가 특징에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질의 유효량을 상기 동물에 투여하는 단계를 포함하는 c-Src 키나아제 억제 효과를 제공하는 방법을 제공한다.
- <203> 상기 정의된 항암 치료는 단독 요법으로서 적용될 수 있고 또는 본 발명의 퀴나졸린 유도체 이외에, 종래의 수술 또는 방사선요법 또는 화학요법을 포함할 수 있다. 이러한 화학요법은 항암제의 하기 카테고리 중 하나 이상을 포함할 수 있다:
- <204> (i) 다른 항침입제(예를 들어, N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-((6-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노)티아졸-5-카복사아마이드(다사티닙(dasatinib), BMS-354825; *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 6658-6661) 같은 다른 c-Src 키나아제 패밀리 억제제, 마리마스탯(marimastat) 같은 금속단백분해효소 억제제 및 우로키나아제 플라스미노젠 활성화제 수용체 작용의 억제제);
- <205> (ii) 의학 종양학에서 이용되는 항증식제/항신생물제 및 이의 조합, 예컨대 알킬화제(예를 들어, 시스-플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파마이드, 질소 머스타드, 벨팔란, 클로람부실, 부셀판 및 나이트로소우레아); 항대사 물질(예를 들어, 5-플루오로우라실 같은 플루오로피리미딘 및 테가푸르, 랄티트레세드, 메토티레세이트, 시토신 아라비노사이드 및 하이드록시우레아와 같은 항엽산제; 항종양 항생제(예를 들어, 아드리아마이신, 블레오마이신, 도소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신, 닥티노마이신 및 미쓰라마이신 같은 안트라사이클린); 세포분열저해제(예를 들어, 빈크리стин, 빈블라스틴, 빈데신 및 빈오렐빈 같은 빈카 알칼로이드 및 탁솔 및 탁소테레 같은 탁소이드); 및 국소이성화효소 억제제(예를 들어, 에토포사이드 및 테니포사이드, 암사크린, 토포테칸 및 캄토테신 같은 에피토포도필로톡신);
- <206> (iii) 세포 증식 억제제, 예컨대 안티에스트로겐(예를 들어, 타모시펜, 풀베스트란트, 토레미펜, 라록시펜, 드롤록시펜 및 아오드옥시펜), 안티안드로겐(예를 들어, 비갈루타마이드, 플루타마이드, 니루타마이드 및 사이프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 작용제(예를 들어, 고세렐린, 루프로렐린 및 부세렐린), 프로게스토겐(예를 들어, 메지스트롤 아세테이트), 아로마타아제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄) 및 피나스테라이드와 같은 5 α -리덕타아제의 억제제;

- <207> (iv) 성장 인자 작용의 억제제: 예를 들어, 이러한 억제제는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예를 들어, 항-erbB2 항체 트라스투주맵[HerceptinTM] 및 항-erbB1 항체 세특시맵[C225])를 포함하고; 이러한 억제제는 또한 예를 들어, 타이로신 키나아제 억제제, 예를 들어, 표피 성장 인자 패밀리의 억제제(예를 들어, N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(제피티닙, ZD1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(에르로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(CI 1033)과 같은 EGFR 패밀리의 억제제 및 라파티닙과 같은 erbB2 타이로신 키나아제 억제제), 간세포 성장 인자 패밀리의 억제제, 이마티닙과 같은 혈소판 유래 성장 인자 패밀리의 억제제, 세린/트레오닌 키나아제의 억제제(예를 들어, 파르네실 전이효소 억제제, 예를 들어, 소파페닙(BAY 43-9006)) 및 MEK 및/또는 Akt 키나아제를 통한 세포 신호의 억제제와 같은 Ras/Raf 신호 억제제를 포함한다;
- <208> (v) 혈관 생성 억제제, 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것[예를 들어, 항혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맵(아바스틴TM) 및 VEGF 수용체 타이로신 키나아제 억제제](4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린(ZD6474; WO 01/32651 내 실시예 2), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171; WO 00/47212 내 실시예 240), 바탈라닙(PTK787; WO 98/35985) 및 SU11248(수니티닙; WO 01/60814) 및 다른 메커니즘에 의해 작용하는 화합물(예를 들어, 리노마이드, 인테그린 $\alpha v \beta 3$ 작용의 억제제 및 혈관 생성 억제 인자)];
- <209> (vi) 혈관 손상제, 예컨대 콤브레타스타틴(Combretastatin) A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 및 WO 02/08213에 개시된 화합물;
- <210> (vii) 안티센스 요법, 예를 들어, ISIS 2503, 항-라스(ras) 안티센스와 같은 상기 열거된 타겟에 대한 안티센스 요법;
- <211> (viii) 유전자 요법 접근법, 예를 들어, 비정상 p53 또는 비정상 BRCA1 또는 BRCA2와 같은 비정상 유전자를 대체하는 접근법, 시토신 디아미네이즈, 티미딘 키나아제 또는 세균성 나이트로리덕타이즈 효소를 이용하는 것과 같은 GDEPT(유전자-지향 효소 전구약 요법) 접근법 및 다제(multi-drug) 저항 유전자 요법과 같은 화학요법 또는 방사선 요법에 대해 환자 내성을 증가시키는 접근법을 포함; 및
- <212> (ix) 면역요법 접근법, 예를 들어, 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체 외 및 생체 내 접근법, 예컨대, 인터루킨 2, 인터루킨 4 또는 과립구-대식세포 집락 자극 인자와 같은 사이토킨에 의한 형질감염, T-세포 무력증을 감소시키는 접근법, 사이토킨-형질감염 가지세포와 같은 형질감염된 면역 세포를 이용하는 접근법, 사이토킨-형질감염된 종양 세포주를 이용하는 접근법 및 항개별특이형 항체를 이용하는 접근법을 포함.
- <213> 이러한 합동 치료는 치료의 개별 성분의 동시, 연속 또는 분리 복용의 방법에 의해서 달성될 수 있다. 이러한 조합 생성물은 상기 기술한 투약 범위 내의 본 발명의 화합물 및 그 인가된 투약 범위 이내의 다른 약학적 활성제를 사용한다.
- <214> 본 발명의 이 측면에 따르면, 상기 정의된 본 발명의 활성 물질 및 상기 정의된 추가적인 항암제를 포함하는 암의 합동 치료를 위한 약학 생성물을 제공한다.
- <215> 화학식 I의 화합물의 하기 특정한 결정형의 제조 방법이 본 명세서에 개시된다, 즉:
- <216> (i) AZD0530 다이푸마레이트의 제조 방법;
- <217> (ii) AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물의 제조 방법;
- <218> (iii) AZD0530 삼수화물의 제조 방법; 및
- <219> (iv) 무수 AZD0530의 제조 방법.
- <220> 본 발명의 추가 측면에 따르면,
- <221> (a) 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린과 푸마르산을 충분한 시간 동안 접촉시켜 AZD0530 다이푸마레이트를 형성하는 단계; 및
- <222> (b) AZD0530 다이푸마레이트를 분리하는 단계
- <223> 를 포함하는 실질적으로 AZD0530 다이푸마레이트의 형태로 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

- <224> 예를 들어, 종래 기술에서 기술된 바와 같이 제조되는 경우 또는 AZD0530 삼수화물과 같은 본 명세서에서 기술되는 형태의 하나와 같이 제조되는 경우, 바로 위 방법의 단계 (a)에서 출발 물질로서 이용되는 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린은 화학식 I의 화합물의 임의의 형태일 수 있다.
- <225> 편리하게는, AZD0530 다이푸마레이트로의 전환은 하나 이상의 적합한 용매에서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 용액을 제조하고 푸마르산을 첨가함으로써 이루어진다. 편리하게는, 물 과량의 푸마르산이 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 AZD0530 다이푸마레이트로의 실질적으로 완전한 전환(즉, 푸마르산 대 퀴나졸린 화합물의 몰 비는 2:1)을 보장하는 데 이용될 수 있다. 푸마르산 농도의 상한선은 중요하지 않다. 편리하게는, 약간의 물 과량의 푸마르산이 이용된다. 예를 들어, 푸마르산 대 퀴나졸린 화합물의 몰 비는 적합하게는 약 2:1 내지 10:1, 특히 약 2:1 내지 3:1, 더 특히 약 2.2:1이다.
- <226> 특정한 구체예에서, 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 용액은 하나 이상의 유기 용매, 조용매로서 물을 선택적으로 함유하는 하나 이상의 유기 용매의 혼합물에서 제조된다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, (1-4C)알코올, 특히 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올 및 N-부탄올의 극성 양성자성 용매, 지방족 에스테르, 예를 들어, (1-4C)알킬 (2-3C)알카노에이트 에스테르, 특히 에틸 아세테이트, 지방족 (3-6C)케톤, 특히 아세톤 및 메틸 에틸 케톤, 지방족 아마이드, 특히 N,N-다이메틸포름아마이드 및 나이트릴, 특히 아세토나이트릴의 극성 비양성자성 용매와 같은 수혼화성 극성 유기 용매이다. 편리하게는, 수-비혼화성 조용매가 수혼화성 용매에 첨가될 수 있다. 적합한 이러한 조용매는 예를 들어, 톨루엔과 같은 방향족 용매를 포함한다. 특정한 편리한 유기 용매는 예를 들어, 아이소프로판올 또는 에틸 아세테이트 또는 이의 혼합물을 포함한다.
- <227> 퀴나졸린 화합물의 경우, 이용되는 유기 용매의 구체적 양은 퀴나졸린 화합물이 푸마르산과 접촉되는 조건 및 선택되는 유기 용매에 좌우될 것이다. 아이소프로판올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매의 경우에는, 2 내지 20 ml/g와 같은 0.1 내지 30 ml/g의 범위, 그리고 특히 대략 10 ml/g이 퀴나졸린 화합물에 적합하고, "ml/g"은 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 g 당 유기 용매의 부피를 지칭한다. 단일 유기 용매가 이용될 수 있고 또는 2 이상의 유기 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트 및 아이소프로판올의 혼합물(적합하게는 대략 1:1의 부피 비)이 이용될 수 있다. 물이 조용매로서 첨가될 수 있다. 편리하게는, 유기 용매(아이소프로판올과 같은) 대 물의 적합한 부피 비는 50:1 내지 2:1의 범위, 특히 10:1 내지 5:1의 범위 이내이다.
- <228> 푸마르산의 경우, 이용되는 용매의 구체적 양은 선택되는 유기 용매, 조용매로서 물이 이용되는지 여부 및 푸마르산이 퀴나졸린 화합물과 접촉될 때의 조건에 좌우될 것이다. 아이소프로판올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매의 경우에는 2 to 30 ml/g와 같은 0.1 내지 60 ml/g의 범위, 그리고 특히 대략 15 ml/g이 푸마르산에 적합하다. 단일 유기 용매가 이용될 수 있고 또는 2 이상의 유기 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트 및 아이소프로판올의 혼합물(적합하게는 대략 1:1의 부피 비)이 이용될 수 있다. 물이 조용매로서 첨가될 수 있다. 편리하게는, 유기 용매(아이소프로판올과 같은) 대 물의 적합한 부피 비는 50:1 내지 3:1의 범위, 특히 15:1 내지 5:1의 범위 이내이고, 더 특히 약 10:1이다.
- <229> 선택적으로, AZD0530 다이푸마레이트의 하나 이상의 종자 결정을 첨가하여 AZD0530 다이푸마레이트로의 전환의 개시 및/또는 전환 속도를 향상시킬 수 있다.
- <230> AZD0530 다이푸마레이트로의 전환에 요구되는 시간은 온도, 유기 용매의 존재 및 종자 결정이 이용되는지 여부와 같은 이용되는 특정한 반응 조건에 좌우된다. 일반적으로, 예를 들어, 5분 내지 48시간의 반응 시간이 적합하다.
- <231> 대안적으로, 유기 용매의 양은 슬러리가 방법 전체에 걸쳐 유지되도록 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질을 완전하게 용해하기에 불충분할 수 있다. 편리하게는, 방법 동안 슬러리로 화학식 I의 화합물을 유지함으로써, 예를 들어, 혼합물의 냉각 또는 용매의 증발에 의한 결정화를 유도할 필요 없이 AZD0530 다이푸마레이트가 형성될 수 있다. 따라서 슬러리 방법은 실질적으로 일정한 온도에서 진행될 수 있다. 이론에 속박됨이 없이, 이 방법은 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 국소 용해 및 AZD0530 다이푸마레이트의 후속 결정화의 메커니

즘을 통해 진행한다고 생각된다. 따라서 본 명세서에서 기술되는 슬러리 전환 방법은 출발 물질의 부분방식 (portionwise) 용해 및 AZD0530 다이푸마레이트로의 전환으로 생각된다.

- <232> 본 발명의 이 측면에 따르면,
- <233> (a) 유기 용매 및 물을 포함하는 용매계 내에 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린을 용해하는 단계;
- <234> (b) 유기 용매 및 물을 포함하는 용매계 내에 푸마르산의 용액을 첨가하는 단계;
- <235> (c) 용매계의 온도를 감소시켜 핵 형성을 유도하는 단계;
- <236> (d) 핵 형성이 시작되는 온도 밑으로 혼합물을 유지하는 단계; 및
- <237> (e) 결정질 AZD0530 다이푸마레이트를 분리하는 단계
- <238> 를 포함하는 실질적으로 AZD0530 다이푸마레이트의 형태로 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 또한 제공한다:
- <239> AZD0530 다이푸마레이트를 제조하는 이 결정화 방법은 다이푸마레이트 염이 고 순도로 제조될 수 있게 한다.
- <240> 용매계 내에 적합한 유기 용매는 바로 위 방법의 단계 (a)에서 출발 물질이 용해되는 온도에서 수용성인 유기 용매를 포함한다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, 지방족 다이-(1-6C)알킬 에테르 또는 테트라하이드로피란과 같은 (4-7C)환형 에테르와 같은 약한 극성 유기 용매, 예를 들어, 에탄올 및 아이소프로판올과 같은 (2-6C)알코올의 보다 극성인 양성자성 용매, 에틸 아세테이트와 같은 (1-4C)알킬 (2-3C)알카노에이트 에스테르, 아세톤과 같은 지방족 (3-6C)케톤, N,N-다이메틸포름아마이드 또는 N-메틸피롤리딘-2-온과 같은 지방족 아마이드 및 아세토나이트릴과 같은 나이트릴과 같은 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 특정한 유기 용매는 예를 들어, 에틸 아세테이트이다. 단일 유기 용매 또는 상기 용매의 하나 이상의 혼합물이 이용될 수 있다.
- <241> 편리하게는, 물 과량의 푸마르산이 이용되어 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 AZD0530 다이푸마레이트로의 실질적으로 완전한 전환을 보장할 수 있다(즉, 푸마르산의 대 퀴나졸린 화합물의 몰 비는 2:1 이상이다). 푸마르산 농도의 상한선은 중요하지 않다. 편리하게는, 푸마르산의 약간의 몰 과량이 이용된다. 예를 들어, 푸마르산 대 퀴나졸린 화합물의 몰 비는 적합하게는 약 2:1 내지 10:1, 특히 약 2:1 내지 3:1, 더 특히 약 2.2:1이다.
- <242> 퀴나졸린 화합물의 경우, 이용되는 유기 용매의 구체적인 양은 선택된 유기 용매 및 퀴나졸린 화합물이 푸마르산과 접촉될 때의 조건에 좌우될 것이다. 아이소프로판올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매의 경우에는, 2 내지 20 ml/g와 같은 0.1 내지 30 ml/g의 범위, 그리고 특히 대략 10 ml/g이 적합하다. 단일 유기 용매가 이용될 수 있고 또는 2 이상의 유기 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트 및 아이소프로판올(적합하게는 대략 1:1의 부피 비)의 혼합물이 이용될 수 있다. 물이 편리하게는 조용매로서 첨가된다. 편리하게는, 유기 용매(아이소프로판올과 같은) 대 물의 적합한 부피 비는 50:1 내지 2:1의 범위, 특히 10:1 내지 5:1의 범위 이내이다.
- <243> 푸마르산의 경우, 이용되는 용매의 구체적인 양은 선택되는 유기 용매, 조용매로서 물이 이용되는지 여부 및 푸마르산이 퀴나졸린 화합물과 접촉될 때의 조건에 좌우될 것이다. 아이소프로판올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매의 경우에는, 2 내지 30 ml/g와 같은 0.1 내지 60 ml/g의 범위, 그리고 특히 대략 15 ml/g이 적합하다. 단일 유기 용매가 이용될 수 있고 또는 2 이상의 유기 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트 및 아이소프로판올의 혼합물(적합하게는 대략 1:1의 부피 비)이 이용될 수 있다. 물이 편리하게는 조용매로서 이용된다. 편리하게는, 유기 용매(아이소프로판올과 같은) 대 물의 적합한 부피 비는 50:1 내지 3:1의 범위, 특히 15:1 내지 5:1의 범위 이내이고, 더 특히 약 10:1이다.
- <244> 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린은 실질적으로 모든 화합물이 용해될 때까지 용매계 내에서 화합물을 가열함으로써 방법의 단계 (a)에서 용해될 수 있다. 푸마르산도 실질적으로 모든 화합물이 용해될 때까지 용매계 내에서 화합물을 가열함으로써 방법의 단계 (b)에서 용해될 수 있다. 편리하게는, 각 화합물을 충분한 시간 동안 용매계의 약 환류 온도까지 가열하여 용해를 완료한다. 더 편리하게는, 각 화합물을 약 30 내지 100°C의 범위, 바람직하게는 35 내지 80°C의 범위의 온도까지 가열하여 용해를 완료한다. 필요하다면, 하나 또는 모두의 데운 용액을 여과하여 불용성 물질을 제거할 수 있다. 약 50 내지 100°C의 범위, 편리하게는 약 60 내지 90°C의 범위로 퀴나졸린 화합물의 용액의 온도를 유지하면서 따뜻한 푸마르산 용액을 첨가한다. 그리고 나서 혼합물이 예를 들어, 약 50 내지

80℃의 범위의 온도까지 천천히 냉각하도록 하여 AZD0530 다이푸마레이트의 핵 형성을 촉진할 수 있다. 핵 형성은 자발적으로 또는 하나 이상의 종자 결정의 첨가로 발생할 수 있음을 이해할 것이다. 편리하게는, 혼합물을 약 75℃의 온도에서 유지시키고, 종자 결정을 첨가하여 AZD0530 다이푸마레이트의 핵 형성을 촉진하고, 그리고 혼합물을 여러 시간 동안 약 75℃의 온도에서 유지시켜 결정화 방법이 계속되도록 한다. 그리고 나서 혼합물이 제어된 속도로 주위 온도까지 냉각하도록 할 수 있다. 적합한 냉각 속도는 예를 들어, 시간당 약 20℃이다. 이렇게 얻은 결정질 AZD0530 다이푸마레이트를 임의의 종래의 방법, 예를 들어, 여과 또는 원심 분리에 의해 분리할 수 있다.

<245> 하나 이상의 종자 결정이 상기 기술된 결정화 방법에서 핵 형성을 개시하는 데 이용되는 경우, 종자 결정은 바람직하게는 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 첨부 실시예 내에 기술된 방법을 이용하여 제조될 수 있는 AZD0530 다이푸마레이트의 결정이다.

<246> 상기 기술된 과정이 일상적인 기술 및 지식을 이용하여 변화될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 예를 들어, AZD0530의 용액을 푸마르산의 용액에 첨가하는 역 첨가 과정을 이용할 수 있다. 더 나아가, 예를 들어, 임의의 다른 AZD0530 형태가 실질적으로 없는 AZD0530 다이푸마레이트가 얻어지기만 한다면, 반응하는 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린과 푸마르산의 임의의 양, 용매와 임의의 조용매의 속성과 부피, 용매 혼합물이 사용된다면 용매 성분의 비율, 이용되는 물의 부피 및 용해 및 결정화 단계의 온도가 변화될 수 있다. 예를 들어, 다이푸마레이트의 핵 형성은 예를 들어, 용매의 일부의 증발에 의해 유도될 수 있다. 대안적으로, 핵 형성은 다이푸마레이트 화합물에 대한 적합한 반응매(antisolvent)를 첨가하여, AZD0530 다이푸마레이트가 결정화하는 용액의 과포화를 생성함으로써 유도할 수 있다.

<247> 또한, (a) 물 또는 유기 용매 및 물을 포함하는 용매계 내에 AZD0530 다이푸마레이트를 용해하는 단계;

<248> (b) 용매계의 부분 증발을 야기하여 핵 형성을 유도하는 단계;

<249> (c) 혼합물을 주위 온도 미만의 온도까지 냉각하는 단계; 및

<250> (d) 결정질 AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물을 분리하는 단계

<251> 를 포함하는 실질적으로 AZD0530의 세스퀴푸마레이트 사수화물 형태로 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

<252> AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물을 제조하기 위한 이 결정화 방법은 세스퀴푸마레이트 사수화물 염이 고 순도로 제조될 수 있게 한다.

<253> 용매계 내 적합한 유기 용매는 바로 위 방법의 단계 (a)에서 출발 물질이 용해되는 온도에서 수용성인 유기 용매를 포함한다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, 아세트나이트릴과 같은 나이트릴 및 예를 들어, 메탄올, 에탄올 및 아이소프로판올과 같은 (2-6C)알코올의 극성 양성자성 용매를 포함한다. 물과의 혼합에 이용되는 특정한 유기 용매는 예를 들어, 아세트나이트릴이다. 단일 유기 용매 또는 상기 용매의 하나 이상의 혼합물을 이용할 수 있다. 편리하게는, 수-비혼화성 조용매가 수혼화성 용매에 첨가될 수 있다. 이러한 적합한 조용매는 예를 들어, 톨루엔과 같은 방향족 용매를 포함한다. 더 편리하게는, 물이 용매로서 이용된다.

<254> 용매의 증발은 예를 들어, 용액을 개방 용기 내에 정치시킴으로써 주위 온도에서 이루어질 수 있다. 대안적으로, 증발 단계는 더 높은 온도, 예를 들어, 약 40 내지 80℃의 범위의 온도, 편리하게는 약 60℃에서 수행될 수 있다. 편리하게는, 공기 또는 질소와 같은 기체의 흐름이 용액의 표면 내부로 또는 가로질러 통과하여 용매 증발의 속도를 증가시킬 수 있다. 핵 형성이 시작되면, 결정화 혼합물은 편리하게는 주위 온도 미만의 온도로 냉각되어 결정화가 계속될 수 있게 한다. 편리하게는, 혼합물은 약 10℃ 미만의 온도, 더 편리하게는 약 5℃의 온도까지 냉각된다.

<255> 상기 기술된 과정이 일상적인 기술 및 지식을 이용하여 변화될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 예를 들어, 임의의 다른 AZD0530 형태가 실질적으로 없는 AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물이 얻어지기만 하면, AZD0530 다이푸마레이트의 임의의 양, 이용되는 물의 부피, 사용되는 임의의 조용매의 속성과 부피 및 용해, 증발 및 냉각 단계의 온도가 변화될 수 있다. 예를 들어, 핵 형성은 적합한 반응매를 첨가하여, AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물이 결정화하는 용액의 과포화를 생성함으로써 유도할 수 있다.

<256> 본 발명의 추가 측면에 따르면,

- <257> (a) 물 및 유기 용매를 포함하는 용매계 내에 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린을 용해하는 단계;
- <258> (b) 용매계의 온도를 감소시켜 핵 형성을 유도하는 단계;
- <259> (c) 핵 형성이 시작된 온도 밑으로 혼합물을 유지하는 단계; 및
- <260> (d) 결정질 AZD0530 삼수화물을 분리하는 단계.
- <261> 를 포함하는 실질적으로 AZD0530 삼수화물의 형태로 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
- <262> 용매계 내 적합한 유기 용매는 방법의 단계 (a)에서 출발 물질이 용해되는 온도에서 수용성인 유기 용매를 포함한다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, 지방족 다이-(1-6C)알킬 에테르 또는 테트라하이드로피란과 같은 (4-7C)환형 에테르와 같은 약한 극성 유기 용매, 예를 들어, 에탄올 및 아이소프로판올과 같은 (2-6C)알코올과 같은 더 극성인 양성자성 용매, 에틸 아세테이트와 같은 (1-4C)알킬 (2-3C)알카노에이트 에스테르, 아세톤과 같은 지방족 (3-6C)케톤, N,N-다이메틸포름아마이드 또는 N-메틸피롤리딘-2-온과 같은 지방족 아마이드 및 아세토나이트릴과 같은 나이트릴과 같은 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 특정한 유기 용매는 예를 들어, 에틸 아세테이트이다. 단일 유기 용매 또는 상기 용매의 하나 이상의 혼합물이 이용될 수 있다.
- <263> 일반적으로 물 과량의 물이 용매계 내에서 이용된다(즉, 물 : 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 물 비는 3:1 이상이다). 물 농도의 상한선은 중요하지 않으나, 일반적으로 많은 물 과량의 물이 이용된다. 예를 들어, 물 대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 물 비는 적합하게는 약 3:1 내지 1000:1 이상, 특히 약 3:1 대 약 400:1이다.
- <264> 선택적으로, 조용매가 용매계 내에서 이용될 수 있다. 적합한 조용매는 예를 들어, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 및 할로제노-(1-6C)알칸, 예를 들어, 1,2-다이클로로에탄과 같은 지방족 할로겐화 탄화수소를 포함한다.
- <265> 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린은 실질적으로 모든 화합물이 용해될 때까지 용매계 내에서 화합물을 가열함으로써 방법의 단계 (a)에서 용해될 수 있다. 편리하게는, 방법의 단계 (a)에서 용매계 내 화합물을 용해를 완료하기에 충분한 시간 동안 용매계의 약 환류 온도까지 가열한다. 그리고 나서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 화합물의 용액을 열원으로부터 제거하고, 25 내지 60℃의 범위의 온도까지 냉각하도록 하여 AZD0530 삼수화물의 핵 형성을 촉진시키고 또는 예를 들어, 주위 온도까지 더 냉각할 수 있다. 편리하게는, 용액을 열원으로부터 제거하고, 약 50℃까지 냉각하도록 하여 AZD0530 삼수화물의 핵 형성을 촉진시킬 수 있다. 혼합물을 약 55℃까지 재가열하고 나서, 제어된 속도로 약 50℃까지 냉각하도록 한다. 적합한 냉각 속도는 예를 들어, 시간당 약 10℃이다. 핵 형성이 자발적으로 또는 하나 이상의 종자 결정의 첨가에 의해 발생할 수 있음을 이해할 것이다. 그리고 나서 용액을 약 50℃의 온도에서 유지시켜 생성물의 결정화가 발생할 수 있게 한다. 후속으로, 용액을 제어된 속도로 약 20℃까지 냉각하여 생성물의 결정화가 종료되도록 한다. 적합한 냉각 속도는 예를 들어, 시간당 약 10℃이다. 이렇게 얻은 결정질 AZD0530 삼수화물을 임의의 종래의 방법, 예를 들어, 여과 또는 원심 분리에 의해 분리할 수 있다.
- <266> 하나 이상의 종자 결정이 상기 기술된 결정화/재결정화 방법에서 핵 형성을 개시하는 데 이용되는 경우, 종자 결정은 바람직하게는 AZD0530 삼수화물의 결정이다. 종자 결정(들)은 AZD0530의 삼수화물의 임의의 적합한 제조 방법을 이용하여 예를 들어, 물 내에서 무정형 AZD0530의 시료를 슬러리화함으로써 제조될 수 있다.
- <267> 당업자는 상기 기술된 과정이 일상적인 기술 및 지식을 이용하여 변화될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 임의의 다른 AZD0530 형태가 실질적으로 없는 AZD0530 삼수화물이 얻어지기만 한다면, 처리되는 화합물 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 임의의 양, 용매 및 임의의 조용매의 속성과 부피, 용매 혼합물이 사용된다면 용매 성분의 비율, 이용되는 물의 부피 및 물 대 용매의 비율 및 용해와 냉각 단계의 온도가 변화될 수 있다. 예를 들어, 방법의 단계 (b)에서 예를 들어, 에탄올과 같은 (2-6C)알코올의 적합한 용매 내에서 화학식 I의 화합물의 용액의 핵 형성은 예를 들어, 에탄올 용매의 일부의 증발에 의해 유도될 수 있고, 대안적으로, 핵 형성은 화학식 I의 화합물에 대해 적합한 반응매를 첨가하여, AZD0530 삼수화물이 결정화하는 용액의 과포화를 생성함으로써 유도할 수 있다.
- <268> AZD0530 삼수화물의 제조를 위한 결정화 방법은 삼수화물이 고 순도로 제조될 수 있게 한다. 더 나아가, 이렇게 얻은 AZD0530 삼수화물의 재결정화는 상기 기술된 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 재결정화는 물질을 더 정제

하는 가능성을 제공한다.

- <269> 본 발명의 추가 측면에 따르면,
- <270> (a) 충분한 시간 동안 물과 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린을 접촉시키는 단계; 및
- <271> (b) AZD0530 삼수화물을 분리하는 단계
- <272> 를 포함하는 실질적으로 AZD0530 삼수화물의 형태로 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:
- <273> 바로 위 방법의 단계 (a)에서 출발 물질로서 이용되는 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린은 화학식 I의 화합물의 임의의 형태, 예를 들어, 종래 기술에서 기술되는 무정형 또는 무수 AD0530과 같은 본 명세서에서 기술되는 결정형 중 임의의 하나일 수 있다.
- <274> 편리하게는, AZD0530 삼수화물로의 전환은 물, 선택적으로 하나 이상의 적합한 유기 용매(들)의 존재 하에서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 슬러리를 제조함으로써 이루어진다. 일반적으로 물 과량의 물이 이용되어 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 AZD0530 삼수화물로의 실질적으로 완전한 전환을 보장한다(즉, 물 대 퀴나졸린 화합물의 물 비는 3:1 이상이다). 물 농도의 상한선은 중요하지 않으나, 일반적으로 많은 물 과량의 물이 이용된다. 예를 들어, 물 대 퀴나졸린 화합물의 물 비는 적합하게는 약 3:1 내지 1000:1 이상, 특히 약 3:1 내지 약 400:1이다.
- <275> 특정한 구체예에서, 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 슬러리는 물과 유기 용매 및 선택적으로 하나 이상의 조용매의 혼합물 내에서 제조된다. 본 출원인은 유기 용매의 이용이 출발 물질을 AZD0530 삼수화물로 전환하는 데 요구되는 시간을 상당히 감소시킴을 발견하였다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, (1-4C)알코올, 특히 에탄올 및 아이소프로판올의 극성 양성자성 용매, 지방족 에스테르, 예를 들어, (1-4C)알킬 (2-3C)알카노에이트 에스테르, 특히 에틸 아세테이트, 아세톤과 같은 지방족 (3-6C)케톤 또는 N,N-다이메틸포름아마이드와 같은 지방족 아마이드와 같은 극성 비양성자성 용매와 같은 수혼화성 극성 유기 용매이다. 특정한 용매는 예를 들어, 아이소프로판올 또는 에틸 아세테이트 또는 이의 혼합물을 포함한다.
- <276> 이용되는 유기 용매의 양이 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질을 완전하게 용해하는 데 불충분하여 슬러리가 방법의 전체에 걸쳐 유지될 수 있도록 할 수 있다. 편리하게는, 방법 동안 슬러리 내에서 화학식 I의 화합물을 유지함으로써, AZD0530 삼수화물이 예를 들어, 혼합물의 냉각 또는 용매의 증발에 의해 결정화를 유도할 필요 없이 형성될 수 있다. 따라서, 슬러리 방법은 실질적으로 일정한 온도에서 실행될 수 있다.
- <277> 이론에 속박됨 없이, 방법은 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 출발 물질의 극소 용해 및 AZD0530의 삼수화물의 후속 결정화의 메커니즘을 통해 진행되는 것으로 생각된다. 따라서, 본 명세서에서 기술되는 슬러리 전환 방법은 부분방식 용해 및 출발 물질의 AZD0530 삼수화물로의 전환으로 생각된다.
- <278> 이용되는 유기 용매의 구체적 양은 선택된 유기 용매 및 슬러리가 물과 접촉될 때의 조건에 좌우할 것이다. 아이소프로판올 또는 에틸 아세테이트와 같은 용매의 경우에는 2 내지 10 ml/g와 같은 0.1 내지 20 ml/g의 범위 및 특히 대략 5 ml/g가 적합하고, "ml/g"은 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 g 당 유기 용매의 부피를 지칭한다.
- <279> 단일 유기 용매가 이용될 수 있고 또는 2 이상의 유기 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트 및 아이소프로판올의 혼합물(적합하게는 대략 1:1의 부피 비로)이 물과 함께 이용될 수 있다.
- <280> 선택적으로 조용매가 이용될 수 있다. 적합한 조용매는 예를 들어, 방향족 탄화수소(예를 들어, 톨루엔), 할로제노-(1-6C)알칸(예를 들어, 1,2-다이클로로에탄) 및 지방족 다이-(1-6C)알킬 에테르 또는 (4-7C)환형 에테르(예를 들어, 테트라하이드로퓨란)와 같은 약한 극성 유기 용매를 포함한다. 특정한 조용매는 톨루엔이다. 조용매(톨루엔과 같은) 대 유기 용매(아이소프로판올과 같은)의 적합한 부피 비는 50:1 내지 0.05:1의 범위 이내, 편리하게는 10:1 내지 0.5:1의 범위 이내, 그리고 특히 약 3:1 내지 1:1이다.

- <281> 선택적으로, AZD0530의 삼수화물의 하나 이상의 종자 결정을 슬러리에 첨가하여 AZD0530 삼수화물의 전환 속도를 향상시킬 수 있다.
- <282> 방법은 약 주위 온도, 예를 들어, 대략 15 내지 30℃, 특히 대략 20 내지 25℃에서 적합하게 수행된다.
- <283> AZD0530 삼수화물로의 전환에 요구되는 시간은 온도, 유기 용매의 존재 및 종자 결정이 이용되는지 여부와 같은 특정한 반응 조건에 좌우할 것이다. 일반적으로, 예를 들어, 5분 내지 48시간의 반응 시간이 적합하다.
- <284> 본 출원인은 AZD0530 삼수화물이 결정질 무수 AZD0530로 쉽게 전환될 수 있음을 발견하였다. 따라서, AZD0530 삼수화물의 결정화 및 무수 AZD0530로의 후속 전환은 고 순도로 무수 AZD0530를 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 실질적으로 무수 AZD0530의 형태로 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법은 본 발명의 추가 측면을 제공한다.
- <285> 또한 AZD0530 삼수화물의 탈수 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물을 실질적으로 결정질 무수 AZD0530의 형태로 제조하는 방법을 제공한다.
- <286> 전환 방법 1로서 이하 명명되는 이 전환의 하나의 구체에는 충분한 시간 동안 충분한 온도에서 AZD0530 삼수화물의 시료 상에서 및/또는 통과하여 실질적으로 건조 비활성 기체의류를 통과시켜 물을 제거하고 무수 AZD0530로의 변환을 일으키는 단계를 포함한다.
- <287> 편리하게는, 전환 방법 1은 주위 온도(15 내지 25℃의 범위의 온도, 특히 약 20℃)에서 수행된다. 적합한 비활성 기체는 질소 기체이고, 이는 필요하다면 실질적으로 건조할 때까지 건조되어야 한다. 일반적으로, 전환 방법 1은 AZD0530 삼수화물을 무수 AZD0530로 전환하기 위해 5분 내지 50시간, 적합하게는 1 내지 30시간의 건조 시간을 요구한다. 편리하게는, AZD0530 삼수화물은 여과기 상에 위치시킬 수 있고, 그리고 건조 기체를 여과기를 통해 통과시킬 수 있다. 적합하게는, 전환 방법 1에서의 건조 단계는 목적하는 무수형으로의 실질적으로 완전한 전환을 보장하도록 충분한 시간 동안 계속되어야 한다. 실질적으로 완전한 전환은 화학식 I의 화합물의 80% 이상이 무수 AZD0530의 형태이고, 20% 미만의 임의의 다른 AZD0530 형태가 존재하는 것을 의미한다. 특히, 화학식 I의 화합물의 90% 이상 및 특히, 95% 이상이 무수 AZD0530의 형태이다. 요구되는 무수 AZD0530로의 전환의 정도는 일상적인 기술, 예를 들어 본 명세서에서 기술된 바와 같은 XRPD를 이용하여 평가될 수 있다.
- <288> 선택적으로, 질소와 같은 비활성 기체의류는 물질 위로 및/또는 물질을 통과하여 통과하기 이전에 데워진다. 데워진 기체에 적합한 온도는 예를 들어, 25 내지 100℃, 특히 40 내지 60℃의 온도이다.
- <289> 전환 방법 2로서 이하 명명되는 이 전환의 추가 구체에는 충분한 시간 동안 충분한 온도에서 실질적으로 AZD0530 삼수화물 형태의 화학식 I의 화합물을 가열하여 물을 제거하고 무수 AZD0530로 변환을 일으키는 단계를 포함한다.
- <290> 전환 방법 2는 적합하게는 50 내지 150℃, 특히 80 내지 140℃, 더 특히 120 내지 130℃의 온도에서 AZD0530 삼수화물을 가열함으로써 수행된다. 요구되는 가열 시간은 다른 것 중에서, 시료의 크기 및 사용되는 가열 방법에 좌우된다. 일반적으로 5분 내지 100시간, 적합하게는 1 내지 30시간의 가열 시간은 AZD0530 삼수화물을 무수 AZD0530로 전환하는 데 충분하다. AZD0530 삼수화물은 종래의 기술, 예를 들어, 적합한 오븐 또는 진공 오븐 내에서 또는 유동층 건조기와 같은 종래의 건조 시스템을 이용하여 가열될 수 있다. 적합하게는, 전환 방법 2에서의 가열 단계는 목적하는 무수형태로 상기 정의된 실질적으로 완전한 전환을 보장하기 위해 충분한 시간 동안 및 충분한 온도에서 계속되어야 한다.
- <291> 전환 방법 3으로서 이하 명명되는 이 전환의 추가 구체에는 하기를 포함한다:
- <292> (a) 실질적으로 AZD0530 삼수화물 형태의 화학식 I의 화합물을 용매 또는 용매 혼합물로써 세척하여 실질적으로 물을 제거하는 단계; 및
- <293> (b) 이렇게 형성된 무수 AZD0530를 분리하는 단계.
- <294> 전환 방법 3에서, 적합한 용매는 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 세척 온도에서 난용성인 수산화성 유기 용매를 포함한다. 적합한 용매의 예는 지방족 다이-(1-6C)알킬 에테르 또는 테트라하이드로퓨란과 같은 (4-7C)환형 에테르와 같은 약한 극성 유기 용매, 예를 들어, 에탄올 및 아이소프로판올과 같은 (2-6C)알코올의 보다 극성인 양성자성 용매, 에틸 아세테이트와 같은 (1-4C)알킬 (2-3C)알카노에이트 에스테르 및 아세트나이트릴과 같은 나이트릴과 같은 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 이러한 용매의 혼합물도 사용될 수 있다. 특정한 용매는 아이소프로판올 및/또는 에틸 아세테이트이다.

- <295> '세척' 단계는 무수 AZD0530로의 전환을 이루기에 적합한 기간의 시간을 필요로 함을 이해하여야 한다. 고체와 세척 용매 사이의 적합한 접촉 시간은 약 5분 내지 1시간 이상의 범위 내이다. 더 편리하게는, 접촉 시간은 약 30분 내지 약 2시간, 예를 들어, 약 1시간의 범위 내이다. 편리하게는, 고체와 세척 용매의 슬러리가 제조된다. 편리하게는, 슬러리를 교반하여 세척 용매와 고체 결정 사이의 접촉을 개선한다. 세척 용매를 예를 들어, 약 30 내지 50℃의 온도까지 데울 수 있으나, 일반적으로 약 주위 온도에서의 세척이 무수 AZD0530로의 전환이 이루어 지는 데 충분하다.
- <296> 선택적으로, 전환 방법 3에서의 용매 세척 단계(들) 후에 분리된 물질은 물의 완전한 제거 및 목적하는 결정질 무수 AZD0530로의 전환을 보장하기 위해 건조된다. 전환 방법 1 또는 전환 방법 2의 방법을 사용할 수 있다.
- <297> 본 발명은 하기 실시예, 데이터 및 도면에 의해 설명된다:
- <298> (i) X선 회절 데이터는 Siemens D5000 장비를 이용하여 얻었다. 시료는 마노 막자 및 분쇄기를 이용하여 결정 군체를 부드럽게 분쇄함으로써 제조하였다. 시료를 표준 용기(편평한 립(lip)을 갖는)에 채우고, 유리 현미경 슬라이드로써 립에 접촉시켜서 압축한다. 시료를 분당 30 회전(rpm)에서 회전시켜 계수 통계치를 향상시켰다. X선은 40 kV 및 40 mA에서 작동하는 구리 통-파인(long-fine) 초점 관에 의해 생성하였다. X선의 파장은 1.5406 Å이었다. 기구는 0.02° 2θ 증분당 4 초 노출을 갖는 2° 2θ 내지 40° 2θ의 스캔 범위 상 θ-θ 배치에서 작동하였다. 검사는 X선 빔이 V20에서 자동 가변 발산 슬릿을 통과하고, 반사된 복사선이 2 mm의 산란산체거(antiscatter) 슬릿 및 0.2 mm의 검출기 슬릿을 향해 통과하는 브래그-브렌타노(Bragg-Brentano) 배치 내에서 수행되었다. 반사는 이의 중심 값(DIFFRAC/AT와 같은 컴퓨터 패키지에 의해 계산)으로서 인용된다. XRPD의 당업자는 30 마이크로론 초과 크기의 그레인(grain) 및 비단일형 중형비를 갖는 시료의 분석이 피크의 상대 강도에 영향을 줄 수 있음을 이해할 것이다. 또한 숙련자는 반사의 위치가 시료가 회절계 내에 위치하는 정확한 높이 및 회절계의 영점 조절에 의해 영향을 받음을 이해할 것이다. 시료의 표면 편평도 또한 작은 효과를 가질 수 있다. 따라서 제시하는 회절 패턴 데이터는 절대적 수치로 받아들여서는 아니된다.
- <299> 상이한 장비 및/또는 조건이 약간 상이한 데이터 생성의 원인이 되고 예를 들어, 피크의 위치 및 상대 강도의 변화가 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, XRPD 스펙트럼 내 피크 위치의 측정 오차(회절 각)는 약 플러스 또는 마이너스 0.3° 2θ일 것이다. 이러한 정도의 측정 오차는 XRPD 스펙트럼이 실질적으로 동일한지 여부를 평가하는 경우에 고려되어야 한다. 당업자는 시료가 실질적으로 동일한 결정형으로부터 기인한 것인지 여부를 더 신뢰할 수 있는 지표가 정확한 개별 피크 위치가 아니라 피크들의 상대적인 위치임을 이해할 것이다. 특히, XRPD를 이용하여 측정된 피크의 강도는 XRPD 마운트로의 결정질 입자의 패킹의 효과 때문에 입자 크기 및 형상의 결과로서 변화할 수 있다. 이러한 패킹 효과는 본 기술 분야에 널리 공지되어 있고, "우선 배향" 효과로서 종종 지칭된다. 시편 내 우선 배향은 완전하게 무작위한 시료로부터 기대될 수 있는 강도와 비교할 때, 일부는 더 큰 강도이고, 나머지는 덜한 강도가 되도록 다양한 반사의 강도에 영향을 준다. 크기 감소가 더 미세한 바늘 또는 소판을 산출하는 경우, 우선 배향 효과는 바늘형 또는 판형 결정에 대해 특히 극명하다. 그 결과, 결정형은 X선 회절도 내 상대적인 피크 위치에 의해 주로 가장 신뢰성 있게 특성화된다. 이 효과뿐 아니라 표준 X선 회절 분석의 방법은 예를 들어, Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; 또는 Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York을 참고할 알 수 있다. 그러므로, 본 명세서에서 인용된 숫자는 절대적 수치로 받아들여서는 아니된다. 따라서 본 명세서에서 개시되는 XRPD 스펙트럼의 하나와 실질적으로 동일한 XRPD 스펙트럼을 제공하는 어떠한 결정도 본 발명의 범위 이내임을 이해하여야 할 것이다.
- <300> (ii) 용융점 및 TGA는 각각 TS0891R0 로봇식 시스템을 이용하는 Mettler DSC820e 및 Mettler TG851 장비를 이용하여 결정하였다.
- <301> 용융점 결정을 위해, 팬 유형은 뚫린 뚜껑을 갖는 알루미늄(40 μl 크기)이었다. 시료 중량은 대략 1 내지 5 mg였다. 과정은 질소 기체(100 ml/분)의 흐름 하에서 수행하였고, 그리고 연구된 온도 범위는 분당 10℃의 온도 증가의 일정한 속도에서 25℃ 내지 325℃였다. 숙련자는 용융점의 정확한 값이 화합물의 순도, 시료 중량, 가열 속도 및 입자 크기에 의해 영향을 받음을 이해할 것이다. 따라서 용융점의 대안적인 기록이 다른 유형의 장비 또는 기술된 것과는 상이한 조건을 이용하여 주어질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서 본 명세서에서 인용된 숫자는 절대적 수치로 받아들여서는 아니된다.
- <302> TGA 결정을 위해, 각 시료(대략 1 내지 12 mg)를 개방된 산화 알루미늄 팬(70 μl 크기)에 위치시켰고, 과정을 헬륨 기체의 흐름(50 ml/분) 하에서 수행하였고, 연구된 온도 범위는 분당 10℃의 온도 증가의 일정한 속도에서 25℃ 내지 325℃였다. 상이한 장비 및/또는 조건이 이용된다면, 약간 상이한 데이터가 생성될 수 있음을 이해할

것이다. 따라서 본 명세서에서 인용된 숫자는 절대적 수치로 받아들여서는 아니된다.

<303> (iii) DRIFT 분광법 데이터는 4000 내지 400cm⁻¹의 진동수 범위에 걸쳐 분말화된 브롬화 칼륨 내 시료의 2% w/w 분산을 이용하여 Nicolet 20SXC 분광계 상에서 얻었다. 상이한 장비 및/또는 시료 제조의 조건이 이용된다면, 약간 상이한 데이터가 생성될 수 있음을 이해할 것이다. 그러나 본 명세서에서 인용되는 숫자는 절대적 수치로 받아들여서는 아니된다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<304> 하기 실시예에 관하여, 일반적으로:

<305> (i) 달리 기술되지 않는다면, 실험은 주위 온도, 즉, 17 내지 25℃의 범위 및 질소 또는 아르곤과 같은 비활성 기체의 분위기 하에서 수행되었다;

<306> (ii) 일반적으로, 반응의 과정은 박막 크로마토그래피(TLC) 및/또는 분석용 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 추적하였다; 주어진 반응 시간은 반드시 달성 가능한 최소값이 아니다;

<307> (iii) 필요한 경우, 유기 용액을 무수 황산 마그네슘 위에서 건조하였고, 여과에 의해 잔여 고체의 제거 후 마무리 작업(work-up) 과정을 수행하였고, 진공 하 회전 증발에 의해 증발을 수행하였다;

<308> (iv) 존재하는 곳에서, 수율은 반드시 달성 가능한 최대값이 아니고, 그리고 필요한 경우, 더 많은 양의 반응 생성물이 요구된다면, 반응을 반복하였다;

<309> (v) 일반적으로, 화학식 I의 최종 생성물의 구조는 핵 자기 공명(NMR) 및/또는 질량 스펙트럼 기술에 의해 확인되었다; 전기분무 질량 스펙트럼 데이터는 양이온 및 음이온 데이터 모두를 획득하는 Waters ZMD 또는 Waters ZQ LC/질량 분광계를 이용하여 얻었고, 일반적으로, 모 구조에 관한 이온만을 보고한다; 양성자 NMR 화학적 이동 값은 300 MHz의 장 강도에서 작동하는 Bruker Spectrospin DPX300 분광계를 이용하여 델타 척도로 측정하였다; 하기 약어를 이용하였다: s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 광폭;

<310> (vi) 중간체는 반드시 완전하게 정제되지 않았지만, 이의 구조 및 순도를 TLC, 분석용 HPLC, 적외선(IR) 및/또는 NMR 분석에 의해 평가하였다;

<311> (vii) 달리 기술되지 않는다면, 컬럼 크로마토그래피(플래쉬 과정에 의함) 및 중압 액체 크로마토그래피(MPLC)를 Merck Kieselgel 실리카(Art. 9385) 상에서 수행하였다;

<312> (viii) 조제용 HPLC를 용출액으로서 극성이 감소하는 혼합물, 예를 들어, 물(1% 아세트산 또는 1% 수성 수산화 암모늄(d=0.88) 함유) 및 아세토나이트릴의 극성이 감소하는 혼합물을 이용하여 C18 역상 실리카, 예를 들어, Waters 'Xterra' 조제용 역상 컬럼(5 마이크론 실리카, 19 mm 직경, 100 mm 길이) 상에서 수행하였다;

<313> (ix) 하기 분석 HPLC 방법을 이용하였다; 일반적으로, 약 1 ml/분의 유속으로써 역상 실리카를 이용하였고, 230 nm의 파장에서 UV 흡수에 의해 검출하였다:

<314> **방법 A** : 페노메넥스(Phenomene X) LUNA 페닐헥실 컬럼((Phenomene X, Macclesfield, UK; 3 마이크론 실리카, 2 mm 직경, 50 mm 길이), 용매 A는 0.05% 트라이플루오로아세트산을 함유하는 물이었고, 용매 B는 0.05% 트라이플루오로아세트산을 함유하는 메탄올이었고, 그리고 용매 A 및 B의 95:5 혼합물 내지 용매 A 및 B의 0:100 혼합물로부터 5분에 걸쳐 용매 구배를 사용하였다;

<315> **방법 B** : 페노메넥스 프로디지(PRODIGY) ODS 컬럼(5 마이크론 실리카, 4.6 mm 직경, 150 mm 길이), 용매 A는 물, 아세토나이트릴, 트라이플루오로아세트산 및 아세트산의 900:100:0.5:0.5 혼합물이었고, 용매 B는 물, 아세토나이트릴, 트라이플루오로아세트산 및 아세트산의 50:950:0.5:0.5 혼합물이었고, 그리고 용매 A 100% 대 용매 A와 B의 60:40 혼합물로부터 8분에 걸쳐 용매 구배 및 용매 A와 B 대 용매 B 100%의 60:40 혼합물로부터 10분에 걸쳐 추가 용매 구배를 사용하였다.

실시예 1

5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(경로 1)

<318> 2,4,6-트라이플루오로벤조나이트릴(10 g)을 아이소프로판올 내 교반된 4.9M 암모니아 용액(220 ml; 아이소프로판올을 통해 암모니아를 기포화시킴으로써 제조)에 첨가하였고, 그리고 얻은 혼합물을 16시간 동안 45℃까지 가열시켰다. 용매를 증발시켜 2-아미노-4,6-다이플루오로벤조나이트릴 및 4-아미노-2,6-다이플루오로벤조나이트릴

의 2:1 혼합물을 포함하는 백색 고체(11.9 g)를 남겼다.

<319> 혼합물의 일부(5 g)를 물(10 ml)에 현탁시키고, 진한 황산 수용액(80%; 40 ml)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 교반하였고, 16시간 동안 65℃까지 가열하였다. 얻은 용액을 주위 온도까지 냉각시키고, 물(60 ml)로써 희석시켰고, 10M 수산화 나트륨 수용액(180 ml)의 첨가에 의해 염기성화하였고, 그리고 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 유기 용액을 황산 마그네슘 위에서 건조하였고, 증발시켰다. 그리하여 2-아미노-4,6-다이플루오로벤즈아마이드 및 4-아미노-2,6-다이플루오로벤즈아마이드의 2:1 혼합물을 포함하는 크림색 고체(4 g)를 얻었다.

<320> 이렇게 얻은 혼합물을 트라이에틸 오르소포메이트(60 ml) 내에 현탁시켰다. 진한 염산 수용액(0.1 ml)을 첨가하였고, 얻은 혼합물을 8시간 동안 146℃까지 가열하였다. 반응 혼합물이 주위 온도까지 냉각되도록 하였다. 얻은 두꺼운 현탁액을 여과하였고, 메틸 tert-부틸 에테르(20 ml)로써 세척하였다. 이렇게 얻은 물질을 3시간 동안 35℃에서 진공 건조하였다. 그리하여 5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(1.61 g; 방법 A를 이용하는 HPLC 순도 97%, 체류 시간 2.29분)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 7.3-7.4 (m, 2H), 8.12 (s, 1H).

<321> **실시예 2**

<322> **5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(경로 2)**

<323> 실시예 1에서 기술된 2-아미노-4,6-다이플루오로벤조나이트릴 및 4-아미노-2,6-다이플루오로벤조나이트릴의 2:1 혼합물의 일부(0.5 g)를 용출액으로서 염화 메틸렌 및 메탄올의 점점 극성인 혼합물을 이용하는 실리카 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 그리하여 2-아미노-4,6-다이플루오로벤조나이트릴(0.15 g)을 얻었다. 이렇게 얻은 물질, 진한 황산 수용액(80%; 4 ml) 및 물(1 ml)의 혼합물을 15시간 동안 100℃까지 가열하였다. 얻은 용액을 주위 온도까지 냉각시켰고, 물로써 희석시켰고, 그리고 10M 수산화 나트륨 수용액의 첨가에 의해 염기성화 하였고, 에틸 아세테이트(10 ml)로써 세척하였다. 얻은 수용액을 묽은 염산 수용액의 첨가에 의해 중화시켰고, 그리고 에틸 아세테이트(20 ml)로써 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘 위에서 건조하였고, 증발시켰다. 그리하여 무색 고체(0.11 g; 방법 B를 이용하는 HPLC 순도 97%, 체류 시간 6.87분)로서 2-아미노-4,6-다이플루오로벤조산을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 6.25(m, 1H), 6.4(m, 1H).

<324> 이렇게 얻은 물질, 1,3,5-트리아젠(0.044 g), 메탄올(4 ml) 및 피페리딘(0.038 ml)의 혼합물을 24시간 동안 70℃까지 가열하였다. 얻은 혼합물을 주위 온도까지 냉각하였고, 증발시켰다. 다이에틸 에테르(3 ml) 및 에틸 아세테이트(1 ml)를 첨가하였고, 그리고 얻은 고체를 분리하였고 다이에틸 에테르(1 ml)로써 세척하였다. 그리하여 5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(0.048 g)을 얻었다.

<325> **실시예 3**

<326> **7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온**

<327> 칼륨 tert-부톡사이드(6.15 g)를 THF(40 ml) 내 4-하이드록시테트라하이드로피란(2.94 g)의 용액에 첨가하였고, 혼합물을 15분 동안 주위 온도에서 교반시켰다. 얻은 혼합물을 환류 온도까지 가열된 THF(60 ml) 내 5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(5 g)의 교반된 용액에 첨가하였다. THF의 추가 부분(20 ml)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 30분 동안 환류 온도까지 가열하였다. 칼륨 tert-부톡사이드의 두 번째 부분(6.15 g)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 40분 동안 환류 온도까지 가열하였다. 칼륨 tert-부톡사이드의 세 번째 부분(1.52 g)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 20분 동안 환류 온도까지 가열하였다. 반응 혼합물이 주위 온도까지 냉각되도록 하였다. 물(50 ml)을 첨가하였고, 유기 용매의 벌크를 증발시켰다. 잔여물을 2M 염산 수용액의 적가에 의해 pH 2 미만으로 산성화시켰다. 얻은 슬러리를 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였고, 분리된 고체를 물(20 ml)로써 세척하였고, 40℃에서 하룻밤 동안 진공 건조하였다. 그리하여 7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(5.96 g; 방법 A를 이용하는 HPLC 순도 96%, 체류 시간 3.34분)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.6-1.75(m, 2H), 1.9-2.0(m, 2H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.85-3.95(m, 2H), 4.8(m, 1H), 6.9(m, 1H), 7.05(m, 1H), 8.0(s, 1H).

<328> **실시예 4**

<329> **7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온**

<330> 칼륨 tert-부톡사이드(3.77 g)를 THF(30 ml) 내 1-(2-하이드록시에틸)-4-메틸피페라진(국제 출원 WO 01/94341, 실시예 2, Note [9]; 1.78 g)의 용액에 첨가하였고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 얻은 용액을 THF(50 ml) 내 7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(2.96 g)의 교반된 슬러리에 첨가

하였고, 얻은 용액을 3시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 칼륨 tert-부톡사이드의 두 번째 부분(2.52 g)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 반응 혼합물이 주위 온도까지 냉각되도록 하였다. 물(25 ml)을 첨가하였고, 유기 용매의 별크를 증발시켰다. 잔류물을 2M 염산 수용액의 적가에 의해 중성화하였고, 그리고 에틸 아세테이트로써 추출하였다. 유기 상을 황산 마그네슘 위에서 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 용출액으로서 염화 메틸렌 및 메탄올의 점점 극성인 혼합물을 이용하는 실리카 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 그리하여 7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(3.1 g; 방법 B를 이용하는 HPLC 순도 91%, 체류 시간 1.1분)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (CDCl₃) 1.9-2.0(m, 2H), 2.0-2.15(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.4-2.8(br m, 8H), 2.85(t, 2H), 3.6-3.7(m, 2H), 4.1-4.15(m, 2H), 4.2(t, 2H), 4.65(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.9(s, 1H).

<331> 실시예 5

<332> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-5,7-다이플루오로퀴나졸린(경로 1)

<333> 염화 포스포릴(3.32 ml)을 아이스 배쓰 내에서 냉각된 5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(5 g), 다이아이소프로필에틸아민(7.16 ml) 및 아세토나이트릴(120 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 얻은 반응 혼합물을 2시간 동안 80℃까지 가열하였다. 염화 포스포릴의 두 번째 부분(1.52 ml)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 추가 2.75시간 동안 환류 온도까지 가열하여 4-클로로-5,7-다이플루오로퀴나졸린의 용액을 제공하고, 이는 분리 없이 이용하였다. 아세토나이트릴(15 ml) 내 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린(국제 출원 WO 01/94341, 실시예 17, Note [30]; 4.95 g)의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 4시간 동안 80℃까지 가열하였다. 얻은 반응 혼합물을 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 아세토나이트릴(5 ml) 내 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린의 두 번째 부분(1.18 g)의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 1시간 동안 80℃까지 재가열하였다. 반응 혼합물이 주위 온도까지 냉각되도록 하였고, 1시간 동안 교반하였다. 얻은 슬러리를 여과하였고, 분리된 고체를 아세토나이트릴(20 ml)로써 세척 및 건조하였다. 그리하여 모노-하이드로클로라이드 염으로서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-5,7-다이플루오로퀴나졸린(7.88 g, 방법 A를 이용하는 HPLC 순도 99.3%, 체류 시간 4.46분)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 5.5-6.0(br s, 1H), 6.15(s, 2H), 7.0(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.8(m, 1H), 8.7(s, 1H), 1.9-2.0(m, 2H).

<334> 실시예 6

<335> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-5,7-다이플루오로퀴나졸린(경로 2)

<336> 트라이메틸알루미늄(톨루엔 내 2M 용액, 4.69 ml)을 톨루엔(10 ml) 내 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린(1.07 g)의 교반된 용액에 첨가하였고, 얻은 용액을 15분 동안 주위 온도에서 교반하였다. 톨루엔(10 ml) 내 2,4,6-트라이플루오로벤조나이트릴(0.98 g)의 용액을 적가하였고, 얻은 혼합물을 10분 동안 주위 온도에서 교반하였고, 그리고 나서 3시간 동안 90℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각하였고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 ml)로써 세척하였다. 유기 용액을 10% 시트르산 수용액으로써 추출하였다. 수용액을 2M 수산화 나트륨 수용액으로써 염기성화 하였고, 염화 메틸렌(50 ml)으로써 추출하였다. 유기 용액을 황산 마그네슘 위에서 건조 및 증발시켰다. 그리하여 N¹-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시페닐)-2,4,6-트라이플루오로벤자아미딘(0.92 g)을 얻었다.

<337> 포름아미딘 아세트산 염(0.185 g)을 톨루엔(5 ml) 내 N¹-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시페닐)-2,4,6-트라이플루오로벤자아미딘(0.204 g)의 교반된 용액에 첨가하였고, 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 포름아미딘 아세트산 염의 두 번째 부분(0.185 g)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 추가 16시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 트라이에틸 아민(0.25 ml)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 추가 3일 동안 환류 온도까지 가열하였다. 얻은 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각하였고, 염화 메틸렌(25 ml)과 포화 나트륨 중탄산염 수용액(25 ml) 사이에서 분배하였다. 유기 용액을 10% 시트르산 수용액(25 ml)으로써 세척하였고, 황산 마그네슘 위에서 건조 및 증발시켰다. 얻은 오일을 용출액으로서 아이소헥산 및 에틸 아세테이트의 점점 극성인 혼합물을 이용하는 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 따라서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-5,7-다이플루오로퀴나졸린(0.068 g)을 얻었다.

<338> 실시예 7

<339> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-5,7-다이플루오로퀴나졸린

<340> 염화 포스포릴(4.96 ml)을 질소 기체의 분위기 하에서 95℃까지 가열되어 있던 5,7-다이플루오로-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(6.5 g), 클로로벤젠(64.9 ml), 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린(7.08 g) 및 다이아이소프로필에틸아민(7.47 ml)의 교반된 혼합물에 40분에 걸쳐 첨가하였다. 얻은 반응 혼합물을 5시간 동안 95℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 18℃까지 냉각하였고, 30분 동안 교반하였다. 교반을 중단하고, 반응 혼합물을 30분 동안 정치시켰다. 혼합물을 여과하였고, 분리된 고체를 클로로벤젠(2 × 23 ml)으로써 세척하였고, 45℃에서 진공 건조하였다. 그리하여 모노-하이드로클로라이드 염으로서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-5,7-다이플루오로퀴나졸린(8.9 g, 방법 A를 이용하는 HPLC 순도 96.5%, 체류 시간 4.46분)을 얻었다; m.p. 234-237℃; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 5.5-6.0(br s, 1H), 6.15(s, 2H), 7.0(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.6(d, 1H), 7.8(m, 1H), 8.7(s, 1H).

<341> **실시예 8**

<342> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(경로 1)**

<343> 7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온의 첫 번째 부분(0.25 g)을 80℃까지 가열되어 있던 염화 포스포릴(1.76 ml), 다이아이소프로필에틸아민(3.95 ml) 및 아세트나이트릴(10 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 3시간 동안 80℃까지 가열하였다. 7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온의 두 번째 부분(0.25 g)을 첨가하였고, 혼합물을 추가 90분 동안 환류 온도까지 가열하였다. 그리하여 4-클로로-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 용액을 얻었고, 이는 분리 없이 이용하였다. 아세트나이트릴(3 ml) 내 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린(0.32 g)의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 2.5시간 동안 80℃까지 가열하였다. 요구되는 전환이 미완료일 때, 반응 혼합물을 증발시켰고, 반응 용매로서 톨루엔(15 ml)을 첨가하였다. 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린의 두 번째 부분(0.32 g)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각하였고, 그리고 염화 메틸렌과 염화 나트륨 수용액 사이에서 분배시켰다. 유기 상을 물로써 세척하였고, 황산 마그네슘 위에서 건조 및 증발시켰다. 그리하여 포말(foam)로서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(0.73 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.9-2.05(m, 2H), 2.1-2.2(m, 2H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.8-3.95(m, 2H), 5.1(m, 1H), 6.1(s, 2H), 7.0(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.3(d, 1H), 7.4(m, 1H), 8.6(s, 1H), 9.3(s, 1H).

<344> **실시예 9**

<345> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(경로 2)**

<346> 칼륨 tert-부톡사이드(5.42 g)과 THF(30 ml)의 혼합물을 THF(30 ml) 내 4-하이드록시테트라하이드로피란(1.53 ml)의 용액에 첨가하였고, 얻은 혼합물을 20분 동안 교반하였다. THF(30 ml) 내 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-5,7-다이플루오로퀴나졸린 하이드로클로라이드 염(6 g)의 슬러리를 첨가하였고, 얻은 혼합물을 1.75시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 칼륨 tert-부톡사이드의 두 번째 부분(1.81 g)을 첨가하였고, 혼합물을 추가 2시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 4-하이드록시테트라하이드로피란의 두 번째 부분(0.15 ml) 및 칼륨 tert-부톡사이드의 세 번째 부분(0.45 g)을 첨가하였고, 혼합물을 0.5시간 동안 환류 온도까지 가열하였다. 칼륨 tert-부톡사이드의 네 번째 부분(0.9 g)을 첨가하였고, 혼합물을 추가 20분 동안 환류 온도까지 가열하였다. 얻은 반응 혼합물이 50℃까지 냉각되도록 하였고, 식염수(60 ml) 및 물(30 ml)을 차례로 첨가하였다. 층을 분리하였고, 수용액을 THF(30 ml) 및 아이소프로필 아세테이트(30 ml)로써 차례로 추출하였다. 유기 추출물을 조합하였고, 식염수(30 ml)로써 세척하였다. 유기 용액을 증발시켰다. 잔여 고체를 메틸 tert-부틸 에테르(24 ml) 및 아이소헥산(12 ml)의 혼합물 하에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 분리하였고, 메틸 tert-부틸 에테르 및 아이소헥산의 1:1 혼합물로써 세척하였고, 40℃에서 하룻밤 동안 진공 건조하였다. 그리하여 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(5.02 g, 방법 A를 이용하는 HPLC 순도 93%, 체류 시간 4.61분)을 얻었다.

<347> 이렇게 얻은 물질의 일부(3 g)를 뜨거운 에틸 아세테이트(54 ml)에 용해시켰다. 뜨거운 용액을 여과하였다. 여과액이 주위 온도까지 냉각되도록 하였고, 3시간 동안 교반하였다. 얻은 고체를 여과에 의해 분리하였고, 주위 온도에서 진공 건조하였다. 그리하여 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(1.61 g, 방법 A를 이용하는 HPLC 순도 99.2%, 체류 시간 4.51분)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.9-2.0(m, 2H), 2.1-2.2(m, 2H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.8-3.95(m, 2H), 5.1(m, 1H), 6.1(s, 2H), 6.95(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.2(d, 1H), 7.3(d, 1H), 8.4(s, 1H), 9.3(s, 1H).

<348> **실시예 10**

<349> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(경로 3)**

<350> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-5,7-다이플루오로퀴나졸린 하이드로클로라이드 염(80 g)을 질소 기체의 분위기 하에서 나트륨 tert-펜톡사이드(90.2 g)과 N-메틸피롤리딘-2-온(500 ml)의 교반된 혼합물에 부분방식으로 첨가하였다. 4-하이드록시테트라하이드로피란(23.5 ml) 및 N-메틸피롤리딘-2-온(35 ml)을 첨가하였고, 얻은 혼합물을 3시간 동안 60℃까지 가열하였다. 물(764 ml)을 3시간 동안 가열된 반응 혼합물에 첨가하였고, 혼합물을 교반하였고, 60℃까지 추가 3시간 동안 가열하였다. 따뜻한 반응 혼합물을 여과하였고, 분리된 고체를 물(2 × 230 ml)로써 세척하였고, 일정한 중량까지 진공 건조하였다. 그리하여 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(68.6 g, 방법 A를 이용하는 HPLC 순도 95%, 체류 시간 4.6분)을 얻었다; m.p. 209-212℃; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.9-2.0(m, 2H), 2.1-2.2(m, 2H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.8-3.95(m, 2H), 5.05(m, 1H), 6.1(s, 2H), 6.95(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.1(d, 1H), 7.3(d, 1H), 8.4(s, 1H), 9.3(s, 1H).

<351> **실시예 11**

<352> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(경로 1)**

<353> 톨루엔(3 ml) 내 7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(0.19 g)의 첫 번째 부분을 80℃까지 가열된 염화 포스포릴(0.059 ml), 다이아이소프로필에틸아민(0.13 ml) 및 톨루엔(3 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하였고, 얻은 혼합물을 6시간 동안 80℃까지 가열하였다. 혼합물이 주위 온도까지 냉각되도록 하였고, 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 80℃까지 재가열하였고, 톨루엔(2 ml) 내 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린(0.088 g)의 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 교반하였고, 1.5시간 동안 80℃까지 가열하였다. 혼합물을 주위 온도까지 냉각시켰고, 침전된 유성 겉으로부터 용매를 조심히 따랐다. 유성 겉을 DMF(3 ml) 내에 현탁시켰고, 7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온의 두 번째 부분(0.088 g)을 첨가하였고, 반응 혼합물을 9시간 동안 100℃까지 가열하였다. 혼합물이 주위 온도까지 냉각되도록 하였고, 에틸 아세테이트 및 2M 염산 수용액(10 ml) 사이에서 분배시켰다. 수용액을 10M 수산화 나트륨 수용액(10 ml)의 첨가에 의해 염기성화 하였고, 염화 메틸렌으로써 추출하였다. 유기 용액을 황산 마그네슘 위에서 건조 및 증발시켰다. 얻은 오일을 용출액으로서 염화 메틸렌 및 메탄올의 점점 극성인 혼합물을 이용하는 실리카 상 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 그리하여 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(0.008 g)을 얻었다; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.85-1.95(m, 2H), 2.1-2.2(m, 2H), 2.2(s, 3H), 2.2-2.4(m, 4H), 2.4-2.6(m, 4H), 2.87(m, 2H), 3.5-3.6(m, 2H), 3.8-3.9(m, 2H), 4.2(m, 2H), 5.1(m, 1H), 6.1(s, 2H), 6.85(s, 1H), 6.9(s, 1H), 6.95(d, 1H), 7.05(d, 1H), 8.35(s, 1H), 9.2(s, 1H).

<354> **실시예 12**

<355> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(경로 2)**

<356> 질소 기체의 분위기 하에서, 염화 포스포릴(0.07 ml)을 96℃까지 가열된 7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시-3,4-다이하이드로퀴나졸린-4-온(0.2 g), 다이아이소프로필에틸아민(0.22 ml) 및 부티로나이트릴(2 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하였고, 얻은 혼합물을 4시간 동안 96℃까지 가열하였다. 염화 포스포릴의 두 번째 부분(0.12 ml)을 첨가하였고, 얻은 혼합물을 1.7시간 동안 96℃까지 가열하였다. 6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐린(0.098 g)을 첨가하였고, 얻은 혼합물을 2시간 동안 96℃까지 가열하였다. 혼합물이 주위 온도까지 냉각되도록 하였다. 물(2 ml)을 첨가하였고, 유기층을 분리하였다. 수 층을 부티로나이트릴(1 ml)로써 세척하였다. 수 층을 진한 수산화 나트륨 수용액(47% w/w)의 첨가에 의해 pH 9까지 염기성화하였고, n-부탄올(2 × 2 ml)로써 추출하였다. 얻은 유기층을 조합하였고, 증발시켰다. 그리하여 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(0.094 g)을 얻었다.

<357> **실시예 13**

<358> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시**

퀴나졸린(경로 3)

<359> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(0.5 g)을 120℃ 까지 데워져 있던 수산화 칼륨(0.168 g), 1-(2-하이드록시에틸)-4-메틸피페라진(0.69 g) 및 다이-(2-메톡시에틸) 에테르(10 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하였고, 얻은 반응 혼합물을 12시간 동안 120℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도까지 냉각하였고, 1M 염산 수용액(9 ml)의 첨가에 의해 pH 1 내지 3으로 산성화하였고, 아이소프로필 아세테이트(20 ml)로써 세척하였다. 수용액을 교반하였고, 2M 수산화 나트륨 수용액(5 ml)의 첨가에 의해 pH 13 내지 14로 염기성화하였다. 10분 후, 물(22 ml)을 첨가하였고, 혼합물을 고체의 침전을 완성하기 위해 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10℃까지 냉각시키고, 여과하였다. 얻은 고체를 물(20 ml)로써 세척하였고, 40℃에서 진공 건조하였다. 그리하여 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(0.47 g, 방법 B를 이용하는 HPLC 순도 92.5%, 체류 시간 7.3분)을 얻었다; **NMR 스펙트럼:** (CDCl₃) 1.65(br s, 3H), 1.9-2.05(m, 2H), 2.2-2.3(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.4-2.8(m, 8H), 2.9(m, 2H), 3.6-3.7(m, 2H), 3.95-4.05(m, 2H), 4.2-4.25(m, 2H), 4.8(m, 1H), 6.05(s, 2H), 6.55(s, 1H), 6.75(d, 1H), 6.85(s, 1H), 7.0(d, 1H), 8.55(s, 1H), 9.25(s, 1H).

<360> **실시예 14**

<361> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시 퀴나졸린(경로 4)**

<362> 질소 기체의 분위기 하에서, 1-(2-하이드록시에틸)-4-메틸피페라진(13.93 g)을 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-플루오로-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(12.9 g), 나트륨 tert-펜톡사이드(9.87 g) 및 1,2-다이에톡시에탄(37.5 ml)의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 물(1.34 g)과 1,2-다이에톡시에탄 (25 ml)을 첨가 하였고, 얻은 반응 혼합물을 교반하였고, 18시간 동안 86℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 50℃까지 냉각하였 고, 대략 60 밀리바 압력의 진공 증류 하에서 반응 용매의 대략 50 ml를 증류 분리하였다. 반응 혼합물을 최대 60℃의 온도에서 반응 혼합물의 온도를 유지하는 속도에서 진한 염산 수용액(36%, 10 ml)과 물(84 ml)의 혼합물 의 첨가에 의해 pH 7.0 내지 7.6로 중성화하였다. 반응 혼합물의 온도를 60℃로 유지하면서, 반응 혼합물을 에 틸 아세테이트(225 ml)로써 추출하였다. 유기 용액을 물(50 ml)로써 세척하였다. 물(25 ml)을 첨가하였고, 온도를 60℃로 유지하면서, 혼합물을 10분 동안 교반하였고, 그리고 나서 30분 동안 정치시켰고, 수 층을 분리하였 다. 유기층을 대기 압력 하 약 90℃에서 용매의 증류에 의해 약 100 ml의 부피까지 농축시켰다. 잔여 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 냉각하였고, 2시간 동안 이 온도에서 유지시켜 생성물의 결정화를 허용하였다. 혼합물을 잠시 동안 55℃까지 데웠고, 그리고 나서 4시간 동안 18℃까지 냉각시켰고, 이 온도에서 1시간 동안 유지시켰다. 결정질 침전물을 여과에 의해 분리하였고, 물(17 ml) 및 tert-부틸 메틸 에테르(17 ml)로써 차례로 세척하였다. 그리하여 삼수화물로서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡 시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린(11 g; 방법 B를 이용하는 HPLC 순도 88%, 체류 시간 7.3분)을 얻었 다; **NMR 스펙트럼:** (CDCl₃) 1.65(br s, 3H), 1.9-2.05(m, 2H), 2.2-2.3(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.4-2.8(m, 8H), 2.9(m, 2H), 3.6-3.7(m, 2H), 3.95-4.05(m, 2H), 4.2-4.25(m, 2H), 4.8(m, 1H), 6.05(s, 2H), 6.55(s, 1H), 6.75(d, 1H), 6.85(s, 1H), 7.0(d, 1H), 8.55(s, 1H), 9.25(s, 1H).

<363> 이렇게 얻은 물질의 부분(10 g)을 필터 상에 위치시키고, 주위 온도에서 건조 질소 기체 류 내에서 건조하였다. 얻은 물질을 건조 질소 분위기를 유지하면서 건조 아이소프로판올(140 ml) 내에 60℃에서 용해시켰다. 용액이 주위 온도까지 냉각되도록 하고, 건식 질소 분위기 하에서 2일 동안 정치시켰다. 얻은 결정질 고체를 건조 질소 분위기 하에서 여과에 의해 분리하였다. 이렇게 얻은 물질(8 g)은 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 결정질 무수형, m.p. 142 내지 144 ℃이었다.

<364> **실시예 15**

<365> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시 퀴나졸린 다이푸마레이트 염**

<366> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시 퀴나졸린 삼수화물(27.1 g), 아이소프로판올(200 ml) 및 물(10 ml)의 혼합물을 75℃까지 가열하였다. 푸마르산 (12.8 g), 아이소프로판올(200 ml) 및 물(40 ml)의 혼합물을 80℃까지 가열하였다.

<367> 퀴나졸린 화합물의 데워진 용액의 부분(80 ml)을 온도를 75℃로 유지하면서 푸마르산 용액에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 75분 동안 75℃에서 교반하였다. 퀴나졸린 화합물 용액의 잔류물을 온도를 75℃로 유지하면서 1시간 동안 첨가하였다. 아이소프로판올(50 ml)을 첨가하였고, 얻은 혼합물을 7시간 동안 75℃에서 교반하였다.

<368> 혼합물을 25분 이상에 걸쳐 천천히 50℃로 냉각하였고, 6시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 혼합물을 25분 이상에 걸쳐 천천히 20℃로 냉각하였고, 18.5시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 결정질 고체를 여과에 의해 분리하였고, 아이소프로판올과 물의 10:1 혼합물로써 두 번(각각 50 ml 및 100 ml) 세척하였고, 일정한 중량까지 45℃에서 진공 건조하였다. 그리하여 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 다이푸마레이트 염(37.0 g)을 얻었다; m.p. 233-237℃; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.76-1.88(m, 2H), 2.1-2.17(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.6(br s, 8H), 2.78(t, 2H), 3.51-3.6(m, 2H), 3.83-3.9(m, 2H), 4.24(t, 2H), 4.98-5.07(m, 1H), 6.07(s, 2H), 6.6(s, 4H), 6.83(d, 1H), 6.84(d, 1H), 6.91(d, 1H), 7.05(d, 1H), 8.33(s, 1H), 9.18(s, 1H).

<369> **실시예 16**

<370> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시 퀴나졸린 다이푸마레이트 염**

<371> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시 퀴나졸린 삼수화물(27.1 g), 아이소프로판올(210 ml) 및 물(30 ml)의 혼합물을 40℃까지 가열하였고, 혼합물을 여과하였다. 필터를 아이소프로판올(20 ml)로써 세척하였고, 세척액을 따뜻한 여과액에 첨가하였다. 얻은 용액을 75℃까지 데웠다.

<372> 푸마르산(12.8 g), 아이소프로판올(200 ml) 및 물(20 ml)의 혼합물을 70℃까지 가열하였고, 얻은 혼합물을 여과하였다. 푸마르산 용액의 부분(110 ml)을 온도를 75℃로 유지하면서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린의 데워진 용액에 첨가하였다. 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 다이푸마레이트 염(0.02 g)의 종자 결정을 첨가하였고, 얻은 혼합물을 1시간 동안 75℃에서 교반하였다. 온도를 75℃로 유지하면서 푸마르산 용액의 잔류물을 1시간 동안 첨가하였고, 얻은 혼합물을 14시간 동안 75℃에서 교반하였다.

<373> 혼합물을 2시간에 걸쳐 20℃로 천천히 냉각하였고, 1시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 결정질 고체를 여과에 의해 분리하였고, 아이소프로판올과 물의 10:1 혼합물로써 두 번(각각 50 ml 및 100 ml) 세척하였고, 일정한 중량까지 45℃에서 진공 건조하였다. 따라서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린 다이푸마레이트 염(35.8 g)을 얻었다; m.p. 234-237℃; NMR 스펙트럼: (DMSO_d₆) 1.76-1.88(m, 2H), 2.1-2.17(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.6(br s, 8H), 2.78(t, 2H), 3.51-3.6(m, 2H), 3.83-3.9(m, 2H), 4.24(t, 2H), 4.98-5.07(m, 1H), 6.07(s, 2H), 6.6(s, 4H), 6.83(d, 1H), 6.84(d, 1H), 6.91(d, 1H), 7.05(d, 1H), 8.33(s, 1H), 9.18(s, 1H).

<374> **실시예 17**

<375> **4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시 퀴나졸린 세스퀴푸마레이트 염**

<376> 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시 퀴나졸린 다이푸마레이트(0.15 g) 및 물(20 ml)의 혼합물을 열 분사기(heat gun)를 이용하여 데워서 용액을 얻었다. 시료가 24시간 동안 공기의 흐름 하 주위 온도에서 천천히 약 3 ml의 부피로 증발되도록 하여, 그 결과 침전물이 형성되기 시작하였다. 혼합물을 2일 동안 냉장고 내 4℃에서 두었다. 얻은 침전물을 여과에 의해 분리시켰고, 물로써 세척하였다. 그리하여 세스퀴푸마레이트 사수화물 염(0.084 g)으로서 4-(6-클로로-2,3-메틸렌다이옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4-일옥시퀴나졸린을 얻었고, 이는 XRPD, DSC, TGA, FTIR 및 용액 NMR 기술을 이용하여 특성화하였다.

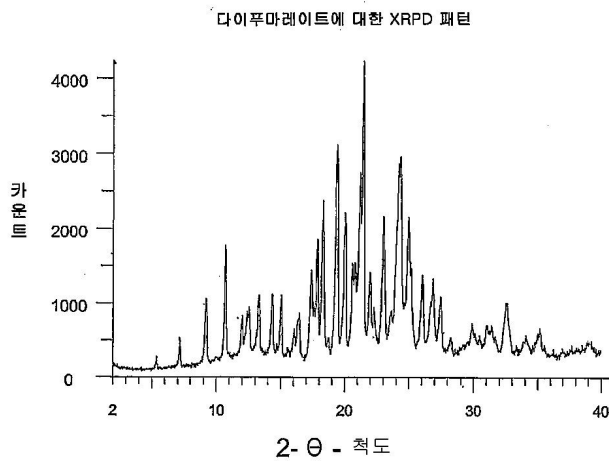
도면의 간단한 설명

<377> 도 1은 수평축 상에 도시한 2θ 값 및 수직축 상에 도시한 상대 라인 강도(카운트(Count))를 갖는 AZD0530 다이푸마레이트에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

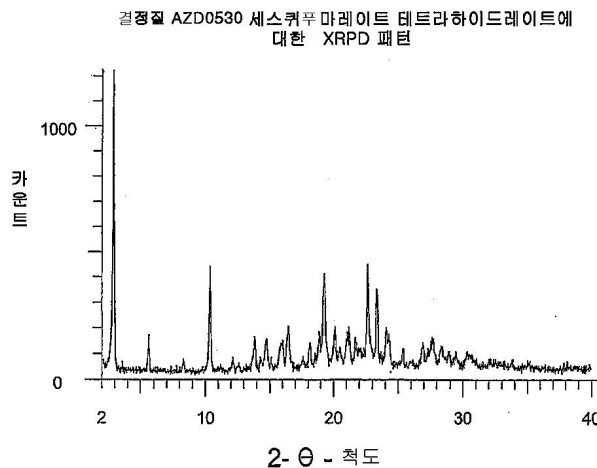
- <378> 도 2는 수평축 상에 도시한 2θ 값 및 수직축 상에 도시한 상대 라인 강도(카운트)를 갖는 AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- <379> 도 3은 수평축 상에 도시한 2θ 값 및 수직축 상에 도시한 상대 라인 강도(카운트)를 갖는 AZD0530 삼수화물에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- <380> 도 4는 수평축 상에 도시한 2θ 값 및 수직축 상에 도시한 상대적인 라인 강도(카운트)를 갖는 무수 AZD0530에 대한 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.
- <381> 도 5는 수평축 상에 도시한 4000 내지 400 cm^{-1} 의 진동수 범위 및 수직축 상에 도시한 흡광도를 갖는 AZD0530 다이푸마레이트에 대한 DRIFT 스펙트럼을 도시한다.
- <382> 도 6은 수평축 상에 도시한 4000 내지 400 cm^{-1} 의 진동수 범위 및 수직축 상에 도시한 흡광도를 갖는 AZD0530 세스퀴푸마레이트 사수화물에 대한 DRIFT 스펙트럼을 도시한다.

도면

도면1

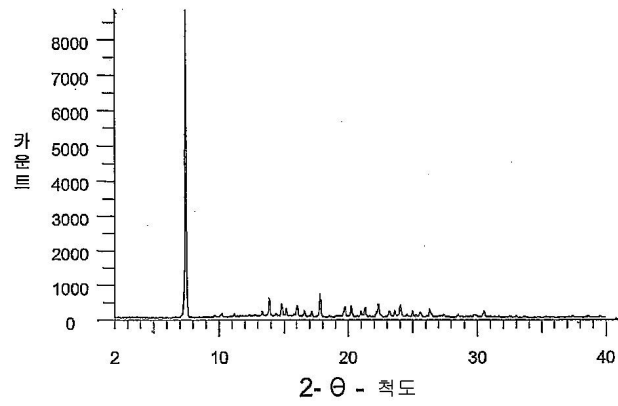


도면2



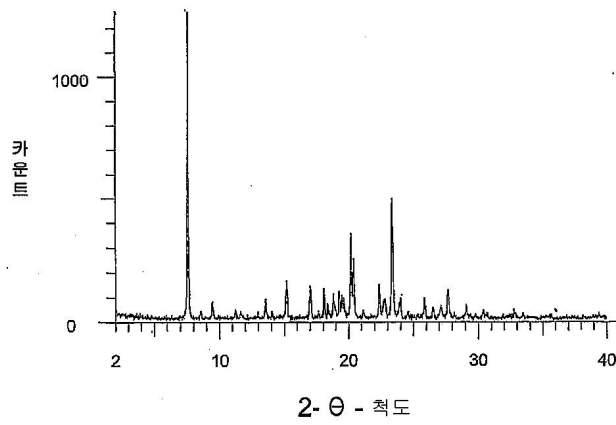
도면3

결정질 AZD0530 트라이하이드레이트에 대한 XRPD 패턴



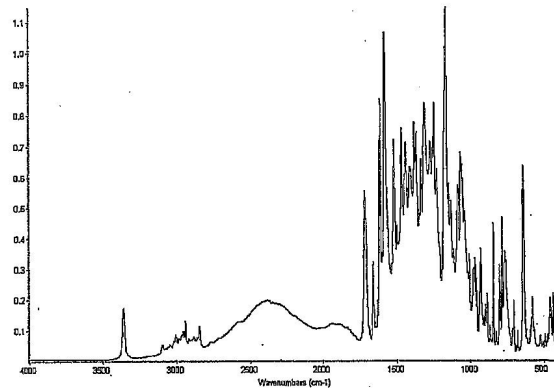
도면4

결정질 무수 AZD0530 에 대한 XRPD 패턴



도면5

AZD0530 다이푸마레이트에 대한 드리프트(DRIFT) 스캔



도면6

AZD0530 세스퀴무 마레이트 테트라하이드레이트에 대한 드리프트 스캔

