

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 239/95
C07D 403/04

(45) 공고일자 1984년08월01일
(11) 공고번호 특1984-0001095

| | | | |
|------------|--|-----------|---------------|
| (21) 출원번호 | 특1980-0004177 | (65) 공개번호 | 특1983-0004265 |
| (22) 출원일자 | 1980년10월31일 | (43) 공개일자 | 1983년07월09일 |
| (30) 우선권주장 | 90313 1979년11월01일 미국(US) | | |
| (71) 출원인 | 화이자 인코 에밀 안토니 아고스티니 미합중국 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235 | | |
| (72) 발명자 | 한스-유르겐 언스트 헤스 미합중국 코벡티커트 오울드 라임 제리코 드라이브 자스지트 싱 빈드라 미합중국 코벡티커트 그로톤 이스트우드 로드 81 프라플 케이스하브 사 미합중국 코벡티커트 그로톤 벤함 로드 245 | | |
| (74) 대리인 | 이병호 | | |

심사관 : 김혜원 (책자공보 제957호)

(54) 2,4-디아미노퀴나졸린 화합물의 제조 방법

요약

내용 없음.

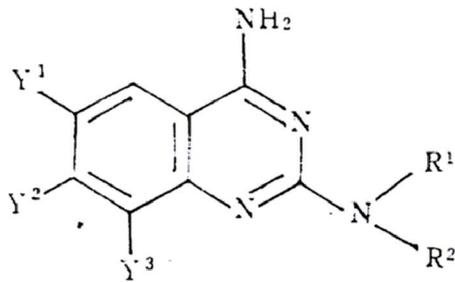
명세서

[발명의 명칭]

2,4-디아미노퀴나졸린 화합물의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

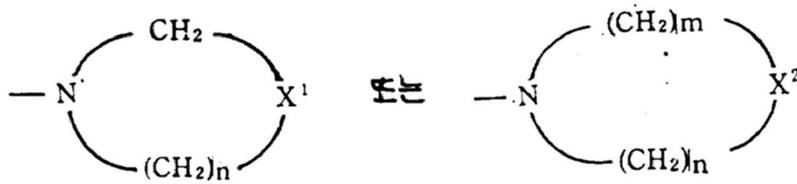
본 발명은 고혈압치료제로서 유용한 신규의 하기 일반식(1)의 2,4-디아미노퀴나졸린 화합물 및 이의 제약학상 허용되는 산부가염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



(1)

상기 일반식에서 Y¹은 수소, 또는 클로로이고 ; Y²는 OR이고 ; Y³는 Y¹이 수소일 경우에는 OR이고, Y¹이 클로로일 경우에는 수소 또는 OR이고 ; R은 탄소수 1내지 3의 알킬이고 ; R¹ 및 R²는 같거나 다르며, 서로 분리되어 있을 경우에는 각각 수소, 탄소수 1 내지 5의 알킬, 탄소수 3 내지 8의 시클로 알킬, 탄소수 3 내지 5의 알케닐, 탄소수 3 내지 5의 알키닐, 또는 하이드록시로 치환된 탄소수 2내지 5의 알킬이고, R¹ 및 R²가 함께 있을 경우에는 이들이 부착되어 있는 질소원자와 함께 하기 일반식의 그룹을 형성하

고 ;



[여기서,

x^1 은 S(O) t , CHOR⁶, m 은 2또는 3이고,

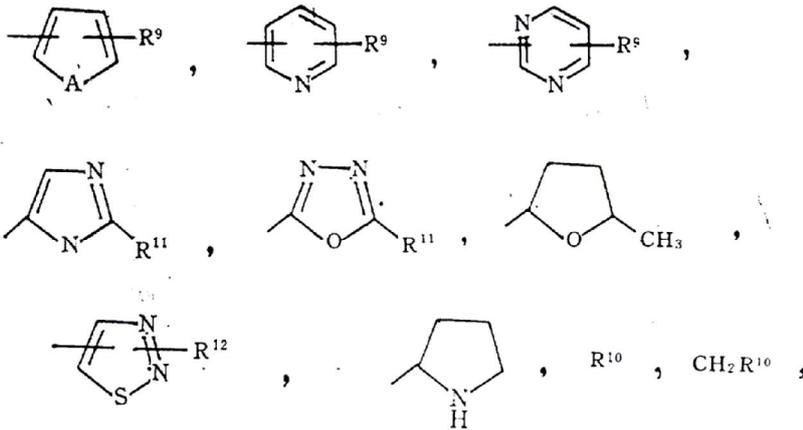
$-(\text{CH}_2)_p-$ 또는 CHR⁷이고, n 은 2또는 3이고,

x^2 는 x^1 , 0, NR³, NCO⁴, p 는 1 내지 3이고,

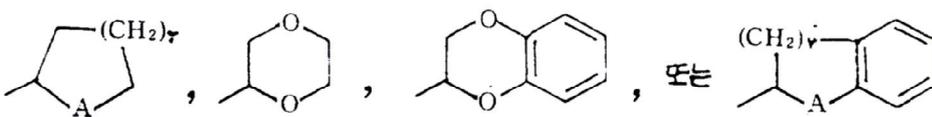
또는 NCOOR⁵이고, t 는 0, 1 또는 2이다.]

R³는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 5의 알케닐, 탄소수 3 내지 5의 알킬닐, 하이드록시로 치환된 탄소수 2 내지 5의 알킬, 탄소수 3내지 8의 시클로알킬, $-(\text{CH}_2)_q \text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$, 또는 $-(\text{CH}_2)_q \text{C}_{10}\text{H}_8\text{R}^8$ (여기서 q 는 0또는 1이다)이고,

R⁴는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 3 내지 5의 알케닐, 시클로알킬 및 시클로 알킬메틸(여기서 시클로알킬은 탄소수 3내지 8을 함유한다



또는 $(\text{CH}_2)_q \text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$ [여기서 A는 S 또는 O이고, q 는 상술한 바와 같고, R¹⁰은 하기 일반식의 그룹을 나타낸다.



(여기서 r 은 1 또는 2이고 A는 상술한 바와 같다)이고 ;

R⁵는 탄소수 1 내지 7의 알킬, 탄소수 3 내지 5의 알케닐, 탄소수 3 내지 8의 시클로알킬, 하이드록시로 치환된 탄소수 2 내지 5의 알킬, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$, $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_8\text{R}^8$, CH_2R^{10} 또는 CH_2O -피리달이고 ;

R⁶는 수소, $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_p\text{ZR}^{15}$ 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬(여기서 알킬은 Cl, F, Br, OH, CH_3O , SO_2CH_3 , 또는 NHSO_2CH_3 로 치환된 것이고, 상기 P는 상술한 바와 같고, Z는 O, S, SO, SO_2 , 또는 NR^{16} 이다)이고,

R⁷는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 5의 하이드록시 알킬, $-(\text{CH}_2)_q \text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$, 또는 $\text{COC}_6\text{H}_4\text{R}^8$ 이고 ;

R⁸은 H, Cl, Br, F, CH_3 , CH_3O , CF_3 , OH, SO_2CH_3 , 또는 NHSO_2CH_3 이고 ;

R⁹는 H, Cl, CH₃, C₂H₅, 또는 페닐이고,

R¹¹은 수소, 또는 메틸티오이고 ;

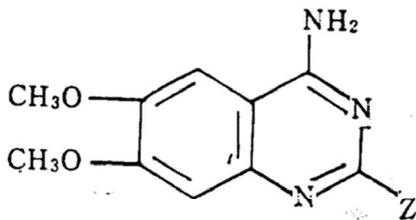
R¹²는 H, 탄소수 1 내지 4의 NH₂ 알킬, 또는 NHCO₂R¹⁴ 이고 ;

R¹⁴는 탄소수 1 내지 4의 알킬이고 ;

R¹⁵는 탄소수 1 내지 4의 알킬, C₆H₄R⁸, 또는 C₁₀H₆R⁸이고 ;

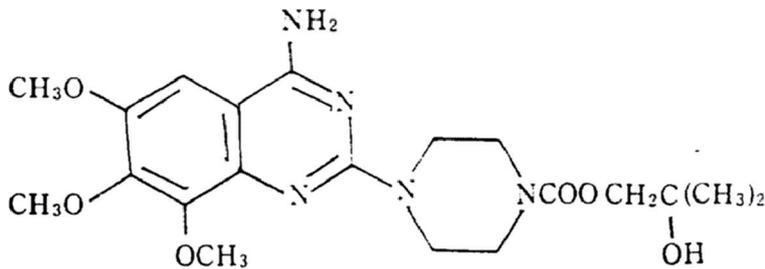
R¹⁶는 수소, 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이다.

선행기술 중에서, 미합중국 특허 제3,511,836호, 제3,635,979호 및 제3,663,706호에는 하기 일반식의 6,7-디메톡시-2,4-디아미노퀴나졸린이 기술되어 있다.



상기 일반식에서, Z는 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹이다. 이들 화합물중에서 2-[4-(2-푸로일)페페라진-1-일]-4-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린은 임상학적으로 유용한 고혈압치료제이고, "프라조신(Prazosin)"이란 상품명으로 시판되고 있으며, 이의 약물학적 성질은 하기 문헌에 기술되어 있다. [참조 : Constantine 등의 "Hypertension: Mechanisms and Management", Onesti, kin 및 Moyer, Grune 및 Stratton이 편집, 1973, pp. 429-444]

미합중국 특허 제3,669,968호 및 제3,769,286호에는 2-아미노 그룹이 알킬 및 하이드록시 치환된 알킬 그룹으로 치환되었거나 피페리디노 또는 4-치환된 피페라지노와 같은 헤테로사이클릭 그룹인 6,7,8-트리알콕시 2,4-디아미노퀴나졸린이 기술되어 있다. 이들 화합물중의 하나는 하기 구조식을 갖는 "트리마조신(trimazosin)"으로 알려져 있다.

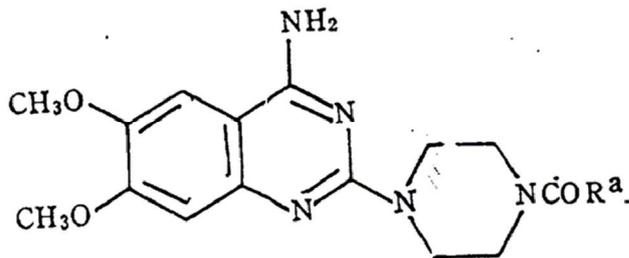


이 "트리마조신" 또한 유효한 고혈압 치료제이다. [참조 : Vlabcikis 등의 Current Therapeutic Research 17,564(1975)]. 그러나, "프라조신"보다는 효력이 약하다.

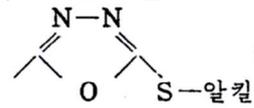
Althuis 등의 문헌에는 6-O-탈메틸 유도체가 저혈압강하 작용을 갖는 프라조신의 주된 대사물질(metabolite)이라고 기술되어 있다. 7-O-탈메틸 유도체는 효력이 약한 대사물질이다. [참조 : J.Med. Chem. 20,146(1997)]

미합중국 특허 제3,920,636호 및 미합중국 특허 제4,044,135호에는 고혈압치료제로서 유용한 호모 피페라지노 퀴나졸린 화합물이 기술되어 있다.

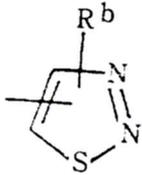
또한 여러 가지 특허명세서에 하기 일반식의 고혈압치료제가 기술되어 있다.



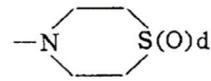
상기 일반식에서 R^a는 미합중국 특허 제4,001,237호에서는 옥사졸, 이속사졸, 티아졸 또는 이소티아졸라



디칼이라고 정의되어 있고, 미합중국 특허 제4,001,238호에서는 R^a가 구조식 인 화합물이 기술되어 있고, 미합중국 특허 제3,780,040호에서는 R^a가 2-티에닐인 상기 구조식의 3,4-디하이드로퀴나졸린 동족체가 기술되어 있고, 미합중국 특허 제4,026,894호 및 4,112,097호에서는 R^a가 2-테트라하이드로푸릴 또는 2-테트라하이드로 피라닐 부위로 정의되어 있고, 미합중국 특허 제4,060,615호에서는 R^a가 탄소수 3 내지 8의 시클로알킬 또는 탄소수 4 내지 8의 시클로알케닐로 정의되어 있고, 미합중국 특허 제4,101,540호에는 R^a가 하기 일반식인 1,2,3-티아디아졸 아미드에 대해 기술되어 있다.

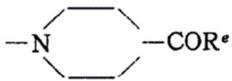


상기 일반식에서 R^b는 수소, 저급알킬, NH₂ 또는 NHCOR^c(여기서 R^c는 저급알킬임)이다.



미합중국 특허 제4,115,565호에는 고혈압치료제로서 유용한 2-치환체가 (여기서 d는 0, 1 또는 2이다)인 6,7-디메톡시-2-(4-티오모르폴린-1-일)-4-아미노퀴나졸린 및 이의 유도체가 기술되어 있다.

영국 특허 제1,530,768호에는 2-아미노 그룹이 하기 일반식인 프라조신 동족체가 기술되어 있다.



상기 일반식에서 R^e는 페닐, 치환된 페닐, 푸릴, 티에닐, 또는 5-알킬티오-1,3,4-옥사디아졸-2-일이다.

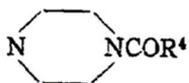
프랑스공화국 특허 제2,321,890호에는 2-아미노 치환체가 3또는 4 위치에서치환된 피페리디노 또는 피페라지노 그룹인 프라조신 동족체가 기술되어 있다.

본 발명에 의한 화합물은 프라조신에서와 같이 활성을 저하시키는 6의 위치에서의 신진대사적 탈메틸화를 일으킬 수 없으므로 작용 기간이 증가된 강력한 고혈압치료제이다. 또한, 본 발명에 의한 화합물은 프라조신에 비해 물에 대한 용해도가 진보되었다. 따라서 이 화합물을 정맥내 투여(특히 위급할 때)할 수 있으며, 이 화합물은 모든 환자에게 균일하게 흡수된다.

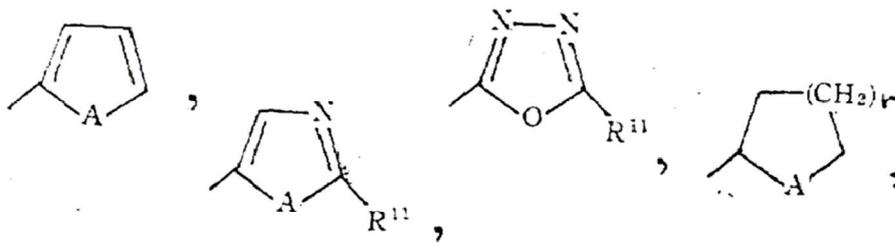
본 발명에는 신규 2,4-디아미노 퀴나졸린 화합물과 이들의 제조방법이 기술되어 있는데, 이 신규의 2,4-디아미노퀴나졸린은 유용한 약리학적 성질을 가지고 있다. 본 발명은 또한 한 종류 이상의 상기 신규 화합물과 제약학적 허용되는 담체로 이루어져 있는 비경구 또는 경구투여용 약제 조성물 및 고혈압치료를 필요로 하는 포유동물에게 본 발명화합물을 고혈압치료제로서 유효한 양만큼 경구 또는 비경구 투여하는 고혈압의 치료방법에 관한 것이다.

또한 본 발명 화합물은 이들의 혈관확장성으로 인하여 녹내장치료제, 및 울혈성심마비 치료제로서 유용하다.

본 발명 화합물중 바람직한 화합물은 Y¹, Y² 및 Y³가 상술한 바와 같고, NR¹R²가 하기 일반식을 나타내는 일반식(1)의 화합물이다.

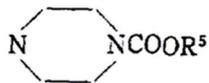


상기 일반식에서, R⁴는



또는 탄소수 3 내지 8의 시클로알킬이고, A, r 및 R¹¹은 전술한 바와 같다.

또한 바람직한 화합물은 Y¹, Y² 및 Y³가 전술한 바와 같고, NR^{1,2}가 하기 일반식을 나타내는 일반식(1)의 화합물이다.



상기 일반식에서, R⁵는 하이드록시로 치환된 탄소수 2 내지 5의 알킬이다.

특히 바람직한 본 발명 화합물은 하기와 같다 :

2-[4-(2-푸로일)피페라진-1-일]-4-아미노-7,8-디메톡시 퀴나졸린,

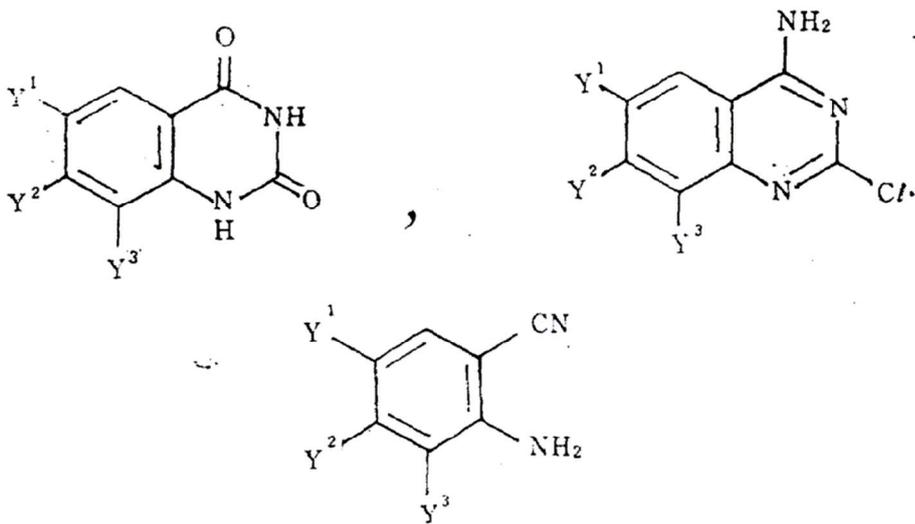
2-[4-(2-푸로일)피페라진-1-일]-4-아미노-6-클로로-7-메톡시퀴나졸린,

2-[4-(2-푸로일)피페라진-1-일]-4-아미노-6-클로로-7,8-디메톡시퀴나졸린,

2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로프-1-일옥시카보닐)-피페라진-1-일]-4-아미노-6-클로로-7-메톡시퀴나졸린 및

2-[4-(2-하이드록시-2-메틸프로프-1-일옥시카보닐)-피페라진-1-일]-4-아미노-6-클로로-7,8-디메톡시퀴나졸린 및 이들의 염산염,

또한, 본 발명은 일반식(1)의 화합물 제조시에 유용한 중간 생성물도 제공한다. 이들 중간 생성물의 구조식의 하기와 같다.



상기 일반식에서 Y¹, Y² 및 Y³는 상술한 바와 같다.

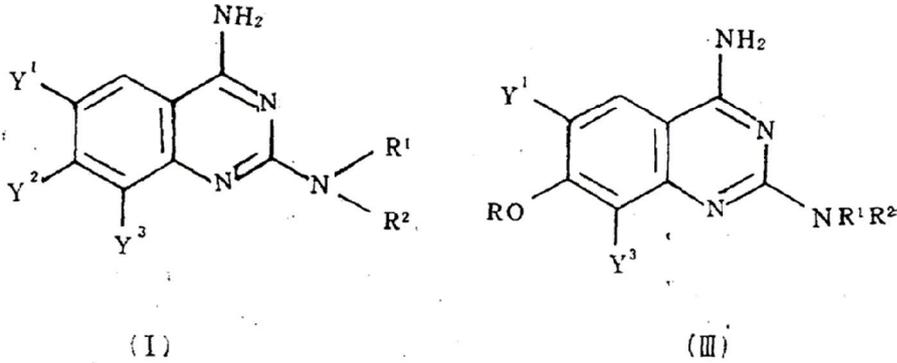
일반식(1)화합물의 산부가염을 기술하는데 사용한 "제약학적 허용되는"이라는 용어는 비교적 비독성 무기 또는 유기산의 음이온을 갖는 염을 의미한다. 음이온은 염의 독성이나 제약학적 활성과는 무관하다. 이러한 염으로는 아세트산, 락트산, 석신산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 벤조산, 신남산, 푸마르산, 황산, 인산, 염산, 브롬산, 요오드산, 설파산, 설펜산(예 : 메탄설펜산, 벤젠설펜산, 또는 p-톨루엔설펜산) 및 이와 유사한 산으로부터 형성된 염이 있다. 모노-산 부가염의 제조는 통상적인 방법으로 유리염기를 반응 불활성 유기용매에 녹인 용액 또는 현탁액을 1화학 당량의 산 또는 이-산부가염을 원할 경우 2화학당량 이상의 산으로 처리하여 수행할 수 있다. 염을 분리하는 데에는 통상적인 농축법이나 결정화법을 사용한다.

일반식(1)의 화합물은 선행기술보다 상당한 장점을 갖고 있는 고혈압 치료제로서 특히 유용하다. 본

발명화학물의 6-위치에 있는 Y¹ 치환체는 수소 또는 클로로로서 신진 대사적 공격을 받기 어려운 그룹이다. 따라서, 본 발명 화학물은 프라조신에서와 같이, 활성을 잃게하는 신진대사적 탈메틸화를 쉽게 일으키지 않는다. 그러므로 일반식 (I)의 화학물은 프라조신 및 그외의 공지되어 있는 6,7-디메톡시- 및 6,7,8-트리메톡시퀴나졸린 고혈압 치료제보다 활성이 더 오래 지속된다.

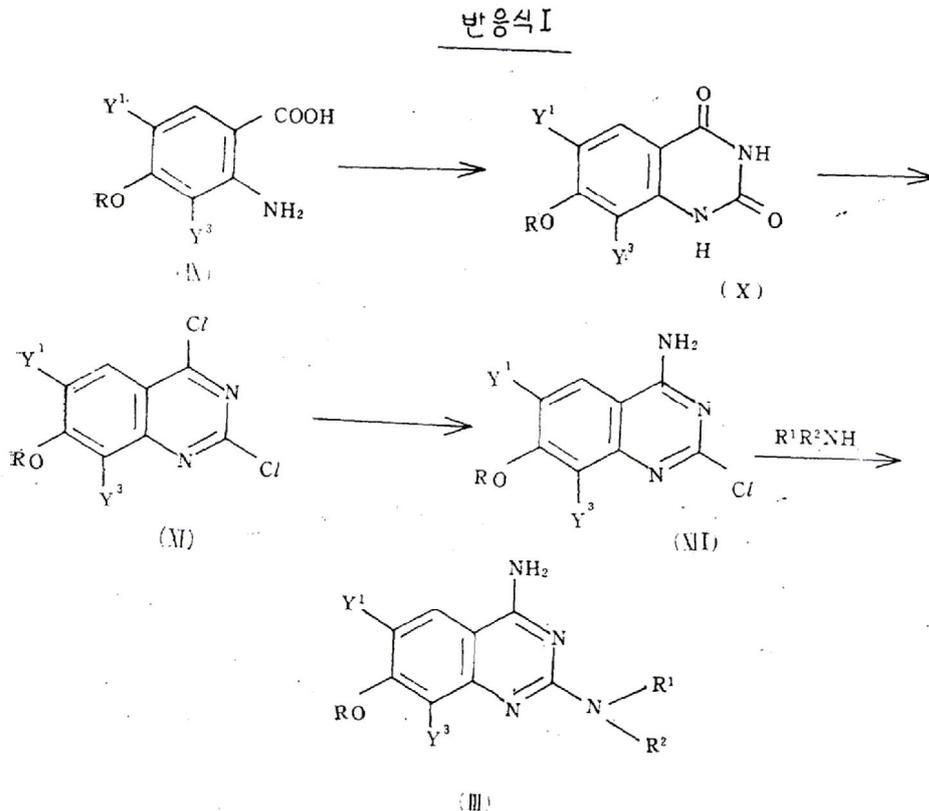
또한 본 발명 화학물은 프라조신보다 물에 대한 용해도가 매우 크므로 모든 환자들에게 균일하게 흡수된다. 또한, 이 화학물은 시간내에 방출되는 형태로 비경구 및 정맥내로 투여할 수 있다.

본 발명에 의한 혈압강화 화학물은 하기 일반식 (I) 또는 (III)으로 표시된다.



상기 일반식에서, Y¹, Y², Y³, R, R¹ 및 R²는 상술한 바와 같다. 이들은 후술할 합성 방법으로 제조된다.

하기 반응식 (I)은 바람직한 반응식의 개요를 나타낸 것이다. 첫째 단계에서, 상기에서 정의한 바와 같은 바람직한 치환체인 Y¹ 및 Y³를 함유하는 일반식 (IX)의 4-알콕시아트라닐산을 폐환시켜 일반식 (X)의 상응하는 2,4-디옥소퀴나졸린으로 만든다. 이 폐환 반응은 일반식 (IV)의 4-알콕시아트라닐산을 폐환시켜 일반식 (X)의 상응하는 2,4-디옥소퀴나졸린으로 만든다. 이 폐환 반응은 일반식 (IX)의 화학물을 하기 문헌에 기술된 방법에 따라, 나트륨시아네이트나 칼륨시아네이트 또는 우레아와 반응시켜 수행한다. [참조 : 상응하는 6,7-디메톡시퀴나졸린 디온을 제조하기 위한 Crud 등의 Jour. Chem. Soc. 777(1947) 방법.] 물론, 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자들은 이 반응에서, 일반식 (IX)의 아트라닐산은 카복실산 부위가 CONH₂, CN, 또는 카복실릭 에스테르 그룹으로 치환된 상응하는 화학물로 대체시킬 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 폐환된 일반식 (X)의 화학물은 신규의 화학물이며 본 발명에 의한 항고혈압 치료제를 제조하는 중간생성물로서 유용하다. 또한 통상의 지식을 가진 자들은 이 화학물을 상응하는 호변이성 2,4-디하이드록시퀴나졸린으로 나타낼 수도 있다는 것을 알 것이다.



일반식 (X)의 중간 생성물을 제조하는데 있어서, 일반식 (IX)의 출발물질을 산, 바람직하게는 수성-아세

트산의 존재하에, 극성 용매에 현탁시킨 후, 2 내지 4몰 과량의 시아네이트염(예 : 칼륨 시아네이트) 또는 우레아를 첨가한다. 이렇게하여 형성된 혼합물을 실온 내지 용매의 환류 온도에서 반응이 거의 완결될 때까지 가열한다. 통상적인 반응시간은 1 내지 24시간이다. 이 반응혼합물을 냉각시킨 후, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨으로 알칼리성으로 만든 다음, 이 알칼리성 혼합물을 70 내지 100°C의 온도에서 1 내지 5시간동안 다시 가열한다. 이렇게하여 생성된 일반식(X)의 생성물의 나트륨염을 산성화시킨 후, 공지의 방법으로 분리한다.

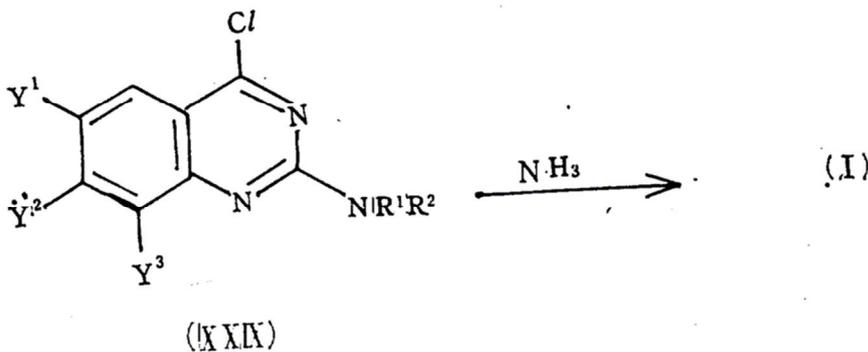
일반식(X)의 중간생성물을 오염화인 및 포스포러스 옥시클로라이드 또는 상응하는 포스 포러스 브로마이드의 혼합물과 반응시켜 상응하는 2,4-디할로퀴나졸린을 제조한다. 포스포러스 클로라이드를 사용한 바람직한 실예는 일반식(XI)의 중간 생성물을 제조하는 반응식(I)에 나타나 있으며, R, Y¹ 및 Y³는 상술한 바와 같다. 통상적으로 일반식(X)의 디온과 2 내지 4몰 과량의 오염화인 및 포스포러스 옥시클로라이드를 2 내지 6시간 동안 환류하에서 가열시킨 후, 잔류의 포스포러스 옥시클로라이드를 증발시킨 다음, 잔류물을 반응불활성 유기용매(예, 클로로포름 또는 디클로로메탄)에 슬러리화한 후, 빙수에 붓는다. 불용성 물질을 제거하고 생성물을, 증발시키거나 핵산과 같은 비용매를 가하여 침전시켜 유기층으로부터 분리하여 일반식(XI)의 디클로로 화합물을 침전시킨다.

일반식(XII)의 2-클로로-4-아미노퀴나졸린 중간 생성물은 동물량의 암모니아와 일반식(XI)의 2,4-디클로로퀴나졸린을, 반응 불활성 유기용매의 존재하에, 반응시켜 제조한다. 적절한 반응 불활성 용매로는 에틸 에테르, 테트라 하이드로푸란, 클로로포름 및 벤젠이 있다. 그중 바람직한 용매는 테트라하이드로푸란이다. 보통 1 내지 10몰의 암모니아 과량을 사용하여 반응의 완결을 촉진시킨다. 반응온도는 25 내지 200°C이며 반응시간은 0 내지 48시간이다. 바람직한 반응온도와 시간은 25 내지 60°C와 약 5시간이다. 반응이 완결된 후 생성물의 통상의 방법으로 회수한다. 예를 들어, 용매를 증발시킨 후, 불순한 고체를 물로 연마하거나 묽은 수성산으로부터 결정 형태로 침전시킨 다음, 메탄올, 디메틸포름아미드 또는 이들과 물의 혼합물로 재결정화시킨다.

일반식(XII)의 2-클로로퀴나졸린 중간 생성물을 목적인 일반식(III)의 화합물로 전환시키는 것은 일반식(XII)의 중간생성물, 수성 또는 유기성 용매의 존재하에, 동물량의 일반식 R¹R²NH의 아민과 반응시켜 수행한다. 일반적으로 아민을 약간의 과량으로 사용한다. 이 반응을 위한 바람직한 유기용매로는 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디메틸아세트아미드 또는 디메틸포름아미드 ; 알코올(예 : 메탄올, 에탄올 및 이소아밀 알코올) ; 및 케톤(예 : 메틸에틸케톤 및 메틸이소부틸케톤) 등과 같은 극성용매가 있다. 그중, 특히 바람직한 용매는 이소아밀 알코올 및 메틸이소부틸케톤이다. 이 반응 혼합물을 60 내지 160°C에서 1 내지 65시간동안 강려하는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 반응온도는 100 내지 140°C이며, 이 온도범위는 통상적으로 반응 혼합물을 특히 바람직한 용매의 환류온도로 유지시키므로써 얻어진다. 이 온도에서, 반응은 2시간 내지 2일정도내에 완결된다.

본 발명에 의한 화합물을 제조하기 위하여 또 다른 방법을 사용할 수도 있다. 예를 들어, 프라조신 및 이의 유사체는 제조하기 위한 미합중국 특허 제3,511,836호에 기술된 방법을 일반식(I)의 본 발명 화합물을 제조하는데 필요한 출발물질과 함께 사용할 수도 있다. 이러한 방법들을 간략하게 기술하여 열거하면 하기와 같다:

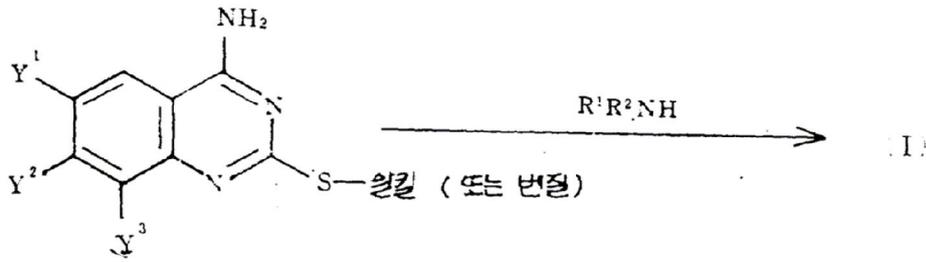
1. 미합중국 제3,511,836호(상응하는 6,7-디알콕시-화합물의 제조)에 기술된 방법과 유사한 방법으로 제조된 하기 일반식(XXIX)의 2-아미노-4-클로로퀴나졸린을 상술한 조건[화합물(XI)을 (XII)로 전환시키기 위한 조건]하에서 암모니아와 반응시켜 목적인 일반식(I)의 화합물을 얻는다.



상기 일반식에서, Y¹, Y², Y³, R¹ 및 R²는 상술한 바와 같다.

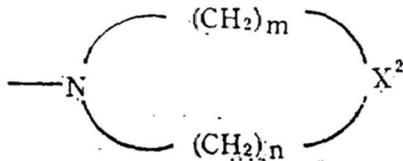
2. 일반식(X)의 퀴나졸린디온을 오황화인이나 이와 유사한 시약과 반응시켜 상응하는 2,4-퀴나졸린디티온을 제조한 후, 이를 알킬이나 벤질할라이드와 반응시켜 상응하는 2,4-디티오알킬퀴나졸린이나 2,4-디티오벤질 퀴나졸린을 제조한 다음, 이를 일반식(XI)의 2,4-디클로로퀴나졸린의 반응을 위해 상기에서 기술한 방법으로 암모니아와 반응시켜 일반식(XX)의 상응하는 4-아미노-2-티오알킬(또는 티오벤질) 퀴나졸린을 수득한 후, 이 화합물을 일반식(XII)의 2-클로로 화합물로부터 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위

해 상기에서 기술한 조건을 사용하여 바람직한 일반식(1)의 화합물로 전환시킨다.

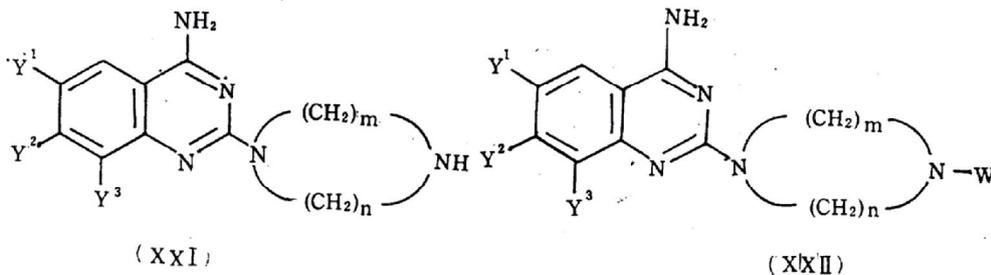


상기 일반식에서 Y¹, Y², Y³, R¹ 및 R²는 상술한 바와 같다.

3. NR¹R²가 하기 일반식의 헤테로 사이클릭 부위를 형성하는



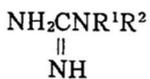
(상기 일반식에서, X²는 NR³, NCO⁴ 또는 NCOOR⁵이고, m, n, R³, R⁴ 및 R⁵는 상기에서 정의한 바와 같으나 R³는 수소가 아니다) 일반식(1)의 화합물은 X²가 NH인 화합물, 예를 들어 NR¹R²가 피페라지노인 화합물을 아실화, 알킬화 또는 카보닐옥실화시켜 제조할 수도 있다.



상기 일반식

에서 Y¹, Y², Y³, m 및 n은 상술한 바와 같고, W는 R³, CO⁴ 또는 COOR⁵이다. 일반식(XXI)의 화합물을 일반식 R³-X³, R⁴COX³ 또는 X³COOR⁵(여기서 R³, R⁴ 및 R⁵는 상술한 바와 같고, X³는 이탈그룹, 바람직하게는 할라이드, Cl 또는 Br이다)인 화합물과 반응시킨다. 바람직한 할라이드를 사용할 경우, 반응을 완결시키기 위해 약간의 몰과량을 사용하는 것이 바람직하다. 일반식(XXI)의 중간생성물과 일반식 R³-X³, R⁴COX³ 또는 X³COOR⁵의 화합물을 반응 불활성 유기용매(예 : 벤젠, 테트라하이드로푸란, 아세톤 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸케톤, 1,2-디메톡시에탄 또는 디에틸렌글리콜 디메틸에테르)의 존재하에 반응시킨다. 상기 용매중 바람직한 것은 메틸이소부틸케톤이다. 이 반응은 넓은 범위의 온도에서 수행할 수 있으나 효과면이나 용이성으로 볼 때 0°C 내지 용매의 환류온도 사이의 온도가 바람직하다. 이러한 바람직한 온도에서의 반응은 30분 내지 6시간 내에 완결된다. 이렇게 하여 생성된 고체를 통상의 방법으로 하이드로할라이드 또는 유리염기 형태로써 유리시키고, 필요에 따라, 재결정화법, 컬럼 크로마토그래피법등으로 정제한다.

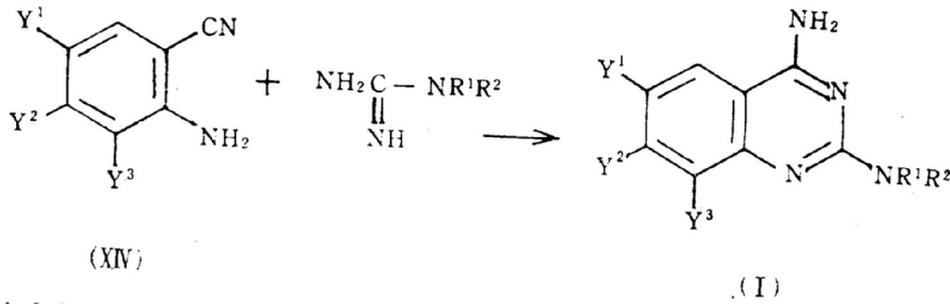
4. 이러한 방법이 있어서, 일반식(XIV)의 2-아미노벤조니트릴 중간 생성물을 하기 일반식의 구아니딘과 반응시킨다.



상기 일반식에서, R¹ 및 R²는 상술한 바와 같다.

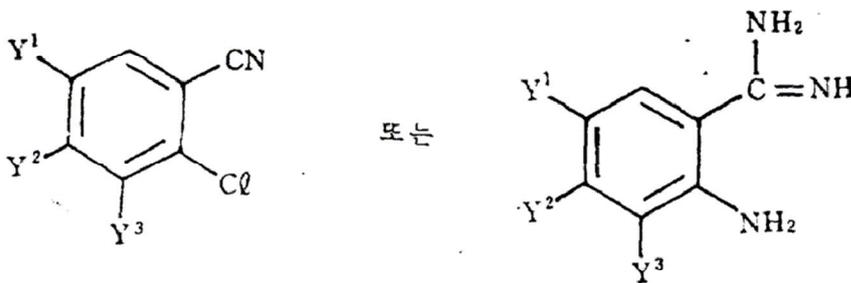
일반식(XIV)의 벤조니트릴 동몰량, 바람직하게는 몰 과량의 구아니딘을 반응불활성 유기용매(예 : 에틸렌 글리콜, 디에틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸에테르)의 존재하에, 120 내지 180°C의 온도에서 4 내지 15시간 동안 반응시킨 다음, 목적한 일반식(1)의 생성물을 공지의 방법(예 : 용매를 증발시켜서 얻은 잔류물을 물로 처리한 후, 침전된 생성물을 여과하고 재결

정한 다음 건조시킨다)으로 분리시킨다. 이 반응은 하기와 같다 :



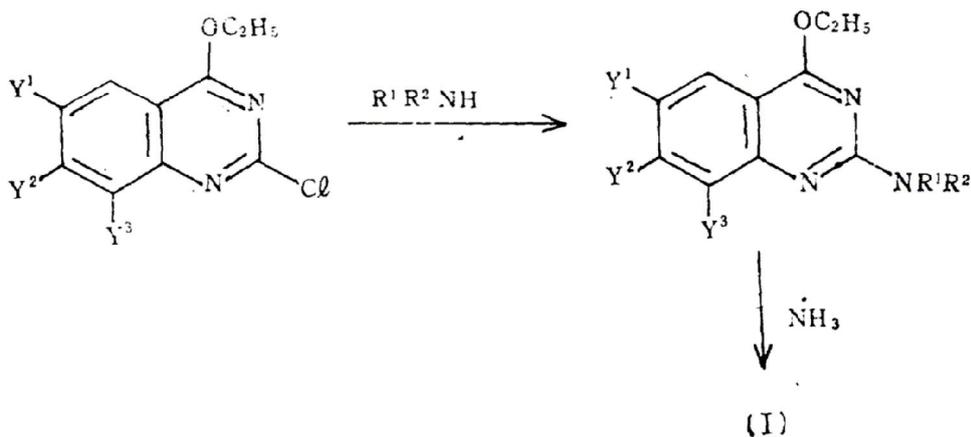
구아니딘 출발물질은 본 기술분야에서 공지된 방법으로 제조한다. 예를 들어, 일반식 R^1R^2NH 의 아민을 시아노겐 브로마이드와 반응시켜 상응하는 N-시아노-화합물을 형성한 후, 이를 하이드록실 아민과 반응시킨 다음 하기 문헌에서 기술된 방법과 조건을 사용하여 촉매적 수소화시킨다. [참조 : 안트라닐로니 트릴을 2-아미노벤즈아미딘으로 전환시키는 반응이 기술된, Carrington의 Jour. Chem. Soc., London, 2527(1955)]

상기 방법은 일반식(XIV)의 2-아미노벤조니트릴 대신 하기 일반식의 출발물질을 사용하여 수행할 수도 있다.



2-클로로벤조니트릴은 염화제1구리의 존재하에 일반식(XIV) 화합물을 디아조화시켜 제조한다. 2-아미노벤즈아미딘은, 예를 들어 상기 Carrington의 방법으로 제조된다.

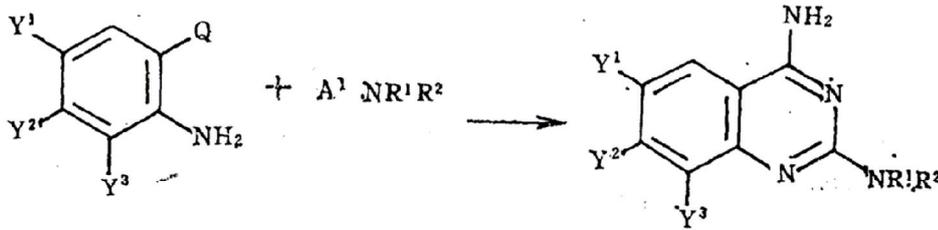
5. 이성체 2-클로로-4-알콕시-6,7-디치환된 퀴나졸린을 제조하기 위한 방법[참조 : Curd 등의 Jour. Chem. Soc., 775(1947)]에 의해 제조한 2-클로로-4-알콕시-7,8-이치환된 퀴나졸린을 일반식 R^1R^2NH 의 아민과 반응시켜 상응하는 2-아미노퀴나졸린을 수득할 수 있다. 4-알콕시 치환체는 일반식(XV)의 4-클로로화합물 제조를 위해 상기에서 기술한 바와 같이, 암모니아와 반응시켜 NH_2 로 치환시킨다. 이 반응은 2-클로로-4-에톡시퀴나졸린 출발물질의 위해 예시한 하기와 같다.



상기 일반식에서 Y^1, Y^2, Y^3, R^1 및 R^2 는 전술한 바와 같다. 또한 상기 4-알콕시 화합물에 상응하는 4-티오알킬퀴나졸린을 상기 반응식에서 출발물질로 사용할 수도 있다.

6. 본 발명에 의한 화합물은 또한 하기 반응식에서와 같이 프라조신, 트리마조신 및 이의 유사체 제조

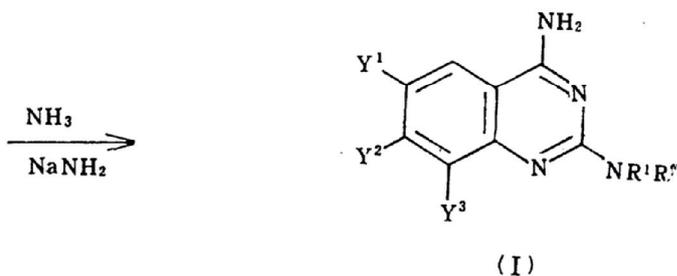
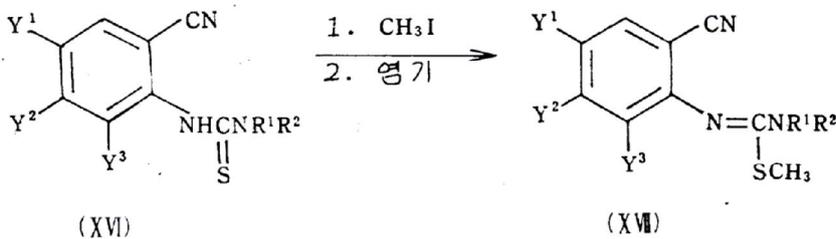
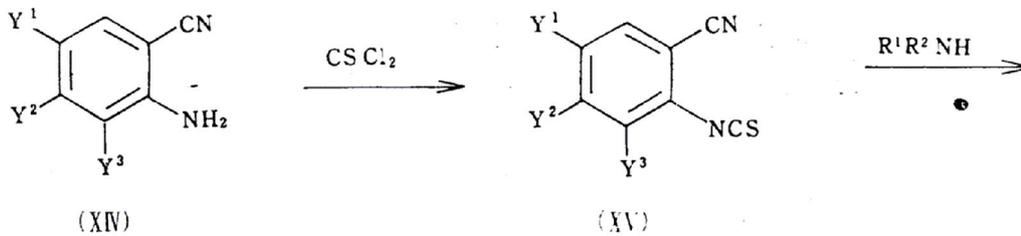
를 위한 미합중국 특허 제3,935,213호에 기술된 방법으로 제조할 수도 있다.



상기 일반식에서, Y¹, Y², Y³, R¹ 및 R²는 상술한 바와 같고, A는 CN 또는 C(=NH)×R₃(여기서 ×는 0 또는 S이고 R₃는 탄소수 1 내지 6의 알킬이다)이고, Q는 CN 또는 -C(=NH)NH₂이다. 이 반응은 0.5 내지 5몰 당량의 염기성 촉매(예 : 수소화나트륨, 칼륨 에톡사이드 또는 트리에틸아민)의 존재하에, 50 내지 180°C의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다. 일반식(I)의 생성물은 공지된 방법, 예를 들어, 미합중국 특허 제3,935,213호에 기술된 방법에 의해 분리한다.

7. 일반식(I)의 화합물은 프라조신의 합성을 위해 별기에 특허 제861,821호 및 제861,822호에 기술된 방법으로 일반식(XIV)의 화합물을 적절한 출발물질로 사용하여 제조할 수 있다. 이 방법은 하기 반응식(II)와 같다.

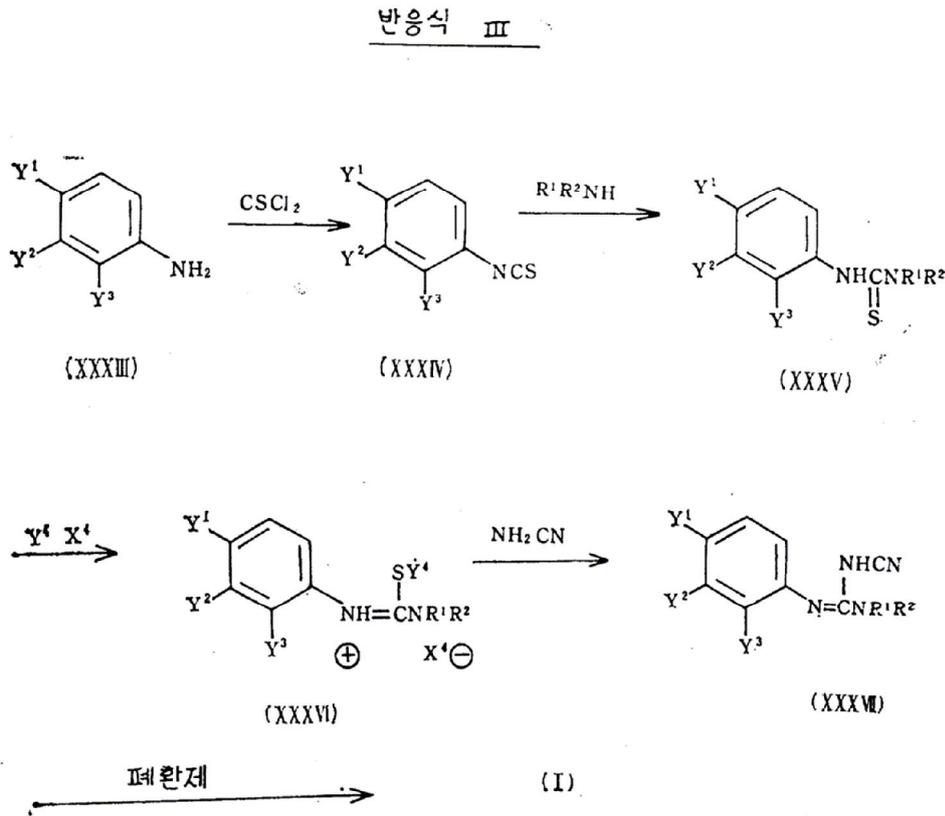
반응식 II



Y¹, Y² 및 Y³가 상술한 바와 같은 일반식(XIV)의 0아미노벤조니트릴을 반응불활성 유기용매(예 : 1,2-디클로로에탄)내에서 동몰량이상의 리오포스겐과 반응시킨다. 이 혼합물에 염기(예 : 탄산칼슘)와 물을 가한 후, 약 0 내지 5°C에서 교반한 다음, 반응이 거의 완결될때까지 실온으로 가온한다. 이렇게 하여 생성된 일반식(XV)의 0이소티오시아네이토벤조니트릴을 다음 단계에서 사용하기 위하여 조(粗)형태로 분리시킨다. 이 일반식(XV)의 중간생성물을 불활성 유기용매, 특히 에틸아세테이트에 용해시킨 후, 일반식 R¹R²NH의 아민(여기서 R¹ 및 R²는 상술한 바와 같다)과 0°C 이하의 온도, 바람직하게는 -30 내지 -5°C에서 반응시켜 일반식(XVI)의 0티오우레이도벤조니트릴을 수득한 다음, 이를 메틸화제(예 : 요오드화메틸 또는 브롬화 메틸)와 반응시켜 S-메틸 하이드로할라이드염을 수득한 후, 이를 약염기로 처리하여 일반식(XVII)의 S-메틸티오포름 아미데이트를 제조한 다음, 이를 극성 용매와 알칼리금속 아미드 존재하

에 무수 암모니아와 반응시킴으로써 폐한시켜 바람직한 일반식(I)의 화합물을 얻는다. 이 폐한반응에 바람직한 극성 용매로는 포름아미드 또는 N,N-디메틸포름 아미드가 있다. 또한 마지막 단계에서, 100 내지 150°C에서 1 내지 3당량의 알칼리 금속 아미드(예, 나트륨아미드)를 사용하는 것이 바람직하다.

8. 미합중국 특허 제4,138,561호에는 프라조신 및 트리마조신을 제조하기 위한 신규방법이 기술되어 있는데, 이 방법은 또한 하기에서 기술한 바와 같이 본 발명 화합물의 제조에 적절하다.



Y^1 , Y^2 및 Y^3 가 상기에서 정의한 바와 같은 일반식(XXXIII)의 출발물질은 공지된 화합물이다. [참조 : Gibson 등의 J. Chem. Soc., 111 79(1917); Munavalli 등의 Bull. Soc. Chim., France, 3311(1966); Chem. Abstr., 66, 46303 S(1967); 및 독일공개공보 제1,959,577호; 및 Chem. Abstr., 75,63397d(1971)]. 일반식(XXXIII)의 출발물질은 일반식(YV)의 중간생성물을 위해 상술한 바와 같이, 일반식(XXXIV)의 이소티오시아네이트로 전환시키고, 이를 일반식 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ 의 아민(여기서 R^1 및 R^2 는 상술한 바와 같다)과 일반식(XVI)의 중간생성물을 위해 상술한 방법으로 반응시켜 일반식(XXXV)의 치환된 티오우레아를 제조한 후, 이를 알칼리화제, Y^4X^4 (여기서 Y^4 는 탄소수 1 내지 4의 알킬, 또는 전자공여 그룹을 함유하는 아릴유도체(예 : 2,4-디니트로페닐)이고, X^4 는 Cl, Br, I, 탄소수 1 내지 4의 알킬 $-\text{SO}_4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$, F_3CSO_2 또는 FSO_3 이다)와 반응시켜 일반식(XXXVI)의 중간 생성물을 수득한다. 특히 바람직한 알칼리화제, Y^4X^4 는 요오드화 메틸이다. 다른 방법으로는, 미합중국 특허 제4,138,561호에 기술된 바와 같이, 상기 반응식(III)의 첫번째 단계에서 포스겐을 사용할 수도 있다. 상기 반응식에서, 일반식(XXXIV) 내지(XXXVI)의 중간생성물 각각은 산소원자를 황원자로 대체시킨 상응하는 화합물이다. 일반식(XXXVI)의 중간생성물을 시안 아미드와 반응시켜 일반식(XXXVII)의 상응하는 카복스 아미딘 중간생성물을 수득한다.

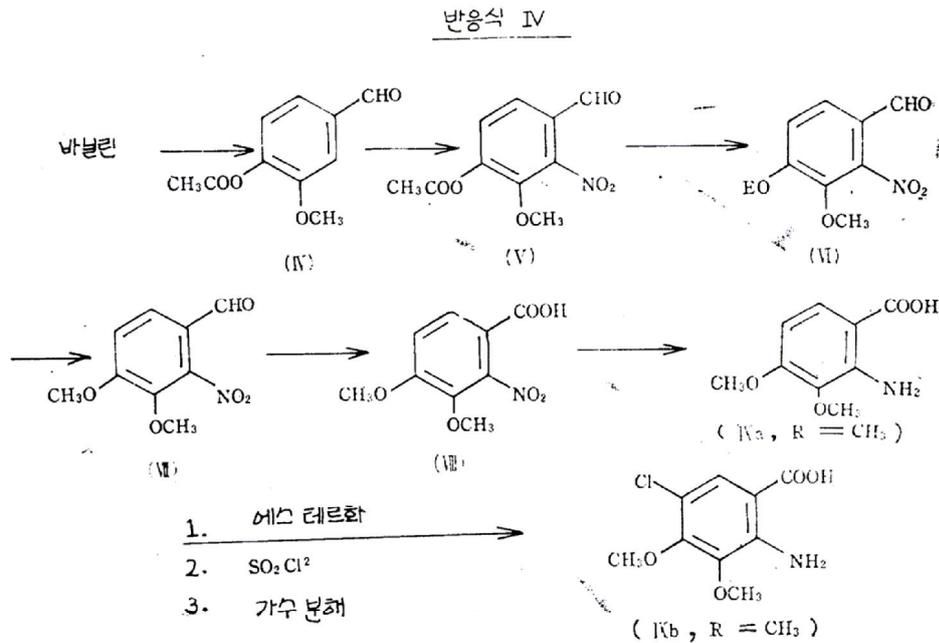
일반식(XXXV)의 티오우레아 유도체의 알킬화 및 이어서 수행되는 시안아미드와의 반응은 보통 반응불활성 유기용매내에서 수행된다. 적합한 용매는 디옥산, 테트라하이드로푸탄, 디메틸설폭사이드 및 탄소수 1 내지 5의 알칸올이 있다. 이 반응은 25 내지 100°C에서 0.5 내지 24시간동안 수행하는 것이 바람직하다. 일반식(XXXVII)의 중간 생성물은 또한 미합중국 특허 제4,138,561호에 기술된 방법으로 제조할 수 있다.

일반식(XXXVII)의 카복스아미딘 중간생성물을 목적한 일반식(I)의 퀴나졸린으로 전환시키는 것은 중간생성물을 용매량의 포스포르스 옥시클로라이드 내에서 삼염화인 또는 오염화인과 같은 폐환제와 반응시켜 수행한다. 그 외에, 용매량의 포스포르스 옥시브로마이드 내에서 삼브롬화인 및 오브롬화인과 같은 포스포르스 할라이드 및 포스포르스 옥시할라이드를 사용할 수도 있다. 폐환반응은 또한 일반식(XXXVII)의 중간 생성물을 산성시약(예 : 염화수소, 포스포르스 옥시클로라이드 내에 녹인 염화수소, 트리클로로 아세트산 또는 ZnCl_2 , FeCl_3 , AlCl_3 , AlBr_3 등)과 같은 루이스산 촉매)와 반응시켜 수행할 수도 있다.

포스포러스 할라이드와의 반응을 수행하기 위하여, 동물량의 일반식(XXXVI)의 카복사아미딘과 포스포터스 할라이드를 일반식(XXXVII)의 출발물질의 양에 비해 적당량의 포스포러스옥시할라이드와 함께 사용한다. 상기에서 "용매량"이란 용어는 반응 혼합물을 혼합하기 쉽고 다루기 쉽게 만들기에 충분한 포스포러스 옥시클로라이드 또는 포스포러스 옥시브로마이드의 양을 말한다. 이러한 목적으로, 일반식(XXXVII)의 카복사아미딘 반응물의 g당 포스포러스 옥시할라이드를 2 내지 15ml 정도로 사용하는 것이 바람직하다.

폐환 반응을 수행하는 온도는, 보통 25. 내지 125°C, 바람직하게는 70. 내지 100°C 정도이다. 본 기술분야에서 공지되어 있는 바와 같이, 일반식 (XXXVII)의 중간생성물을 폐환시켜 목적한 일반식(I)의 생성물을 형성하는데 필요한 반응시간 및 조건은 온도와 같은 여러 가지 요인에 의해 변화한다. 예를 들어, 저온에서는 반응시간이 장시간 필요한 반면, 고온에서의 폐환 반응은 단시간에 완결된다. 일반적으로, 약 0.5내지 24시간의 반응시간이 소요되나, 상기에서 언급한 바람직한 반응 온도에서는 1 내지 3 시간 정도가 바람직하게 소요된다.

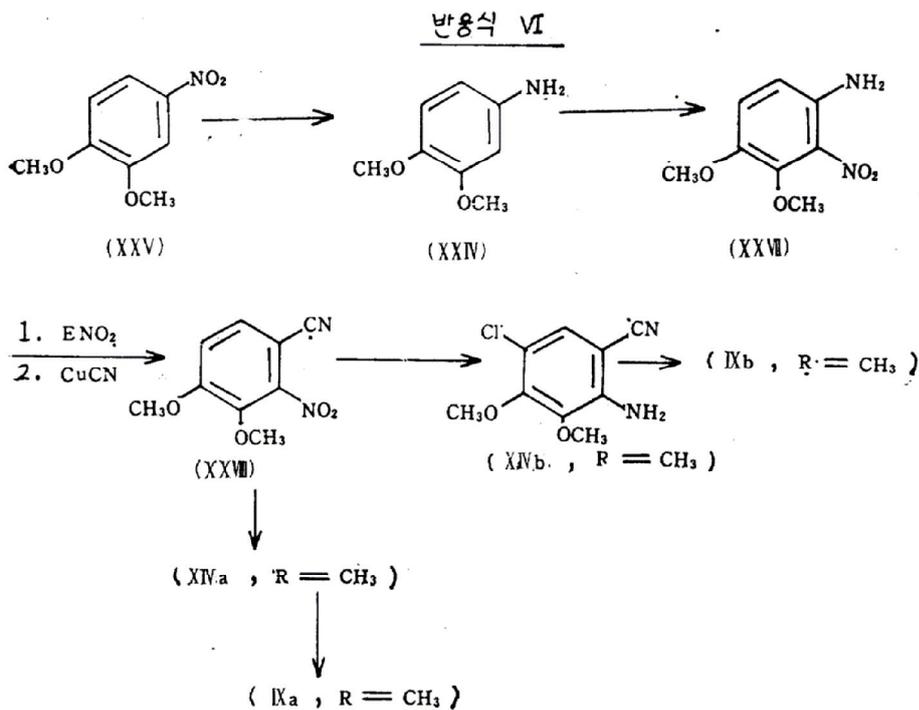
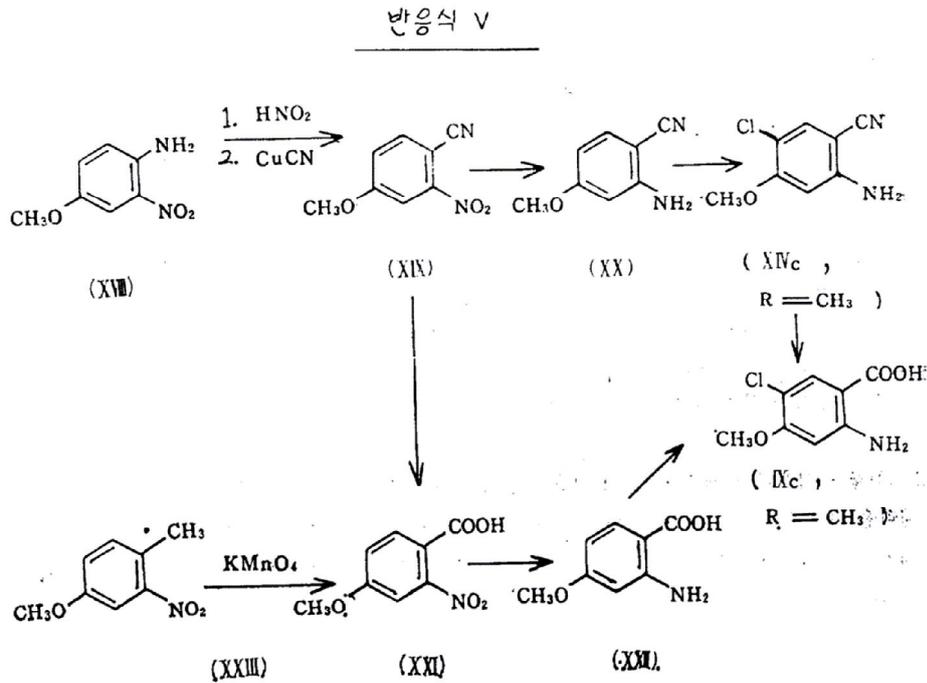
상기 반응식(I)에서 필요한 출발물질인 일반식(IX)의 화합물은, R이 CH₃인 경우, 하기반응식 (IV), (V) 및 (VI)에 따라 제조된다.



상기 및 하기 반응식에서, 로마문자 다음에 사용한 a, b 및 c는 하기와 같은 것을 의미한다.

- a. Y¹=H, Y²=Y³=OR (여기서 R은 탄소수 1 내지 3의 알킬임)
- b. Y¹=Cl, Y²=Y³=OR (여기서 R은 상술한 바와 같다)

c. $Y^1=Cl$, $Y^2=OR$, $Y^3=H$ (여기서 R은 상술한 바와 같다)



반응식(IV)에서는, 바닐린을 공지의 방법으로 아세트산 무수물이나 염화아세틸로 아세틸화시킨 후, 아세틸화된 중간 생성물을 질소화시켜 일반식 (V)의 4-아세톡시-3-메톡시-2-니트로벤즈알데히드를 수득한다. 아세틸 그룹은 가수분해하여 제거한다. 예를 들면, 수산화나트륨과 같은 수성강염기로 처리한 후 산성화시켜 구조식 (VI)의 4-하이드록시-3-메톡시-2-니트로벤즈알데히드 중간생성물을 제조한다. 이 중간 생성물을 페놀성 그룹을 상응하는 알킬에테르로 전환시키는데 사용하는 공지의 알킬화제로 알킬화시킨다. 이러한 알킬화제의 예로는, 디메틸 설페이트, 디에틸설페이트, 브롬화메틸, n-프로필요오드화물 및 에틸요오드화물이 있다. 반응식 (IV)에서는, 메틸화제를 사용하여 구조식 (VII)의 3,4-디메톡시-2-니트로벤즈알데히드를 제조한다. 두 개의 에테르 그룹이 서로 다른 화합물을 알킬화제로서 디메틸 설페이트 또는 n-프로필요오드화물을 사용하여 제조한다. 이 반응식에서, 출발물질로서 바닐린 대신에 에틸 바닐린이나 n-프로필 바닐린을 사용할 경우, 상응하는 알콕시 그룹이 4,5-디에톡시, 4,5-디프로폭시, 4-에톡시-5-메톡시, 4-에톡시-5-n-프로폭시, 4-n-프로폭시-5-메톡시 및 4-n-프로폭시-5-에톡시인 상응하는 화합물이 제조된다.

구조식 (VII)의 디알콕시 중간생성물을 산화시켜 상응하는 카복실산을 제조한다. 산화제와 반응조건은 방향족 알데히드를 상응하는 카복실산으로 산화시킬 때 사용하는 공지의 조건이며, 바람직한 산화조건은 수성아세트 내의 혼합물의 환류 온도에서 과망간산 칼륨을 사용하는 것이다. 2-니트로-4,5-디알콕시-벤조산 중간 생성물인 화합물을 공지의 방법으로 분리시킨 후, 공지의 방법, 즉 귀금속 수소화 촉매를 사용하여 촉매적 수소화시켜 상응하는 2-아미노산 [예 : 구조식 (IXa, R=CH₃)의 화합물]으로 환원시킨다. 바람직한 촉매는 팔라듐이다.

구조식 (IXa)의 중간생성물은, 상기 반응식 (I)에서, 본 발명에 의한 상응하는 일반식 (Ia) 또는 (IIIa)의 화합물을 제조하는데 필요한 출발물질로서 유용하다. 이와는 달리, 반응식 (IV)에서는, 구조식 (IXa)의 중간생성물을 상응하는 구조식 (IXb)의 5-클로로 중간 생성물을 위한 출발물질로서 사용한다. 이 카복실산을 먼저 공지의 방법으로 에스테르화시켜 알킬 에스테르(예 : 메틸 또는 에틸 에스테르)를 형성한 후, 이 에스테르를 염소 또는 염화설퍼릴(염화설퍼릴이 반응효를 및 취급용 이성면에서 바람직하다)을 사용하여 염소화시킨다. 통상적으로 약간의 물과량(예 : 20%물 과량)의 염화설퍼릴을 염소화한 탄화수소 용매(예 : 클로로포름, 염화 메틸렌 또는 1,2-디클로로에탄) 내에 구조식 (IXa)의 산의 카복실레이트 에스테르 중간생성물을 첨가하여 냉각시킨 용액을 가한 후, 이 최종 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 반응이 거의 완결될 때까지(즉, 1 내지 24시간 동안) 환류하에서 가열한다. 이렇게 하여 얻은 조 5-클로로 에스테르를 상기에서 기술한 바와 같이 가수분해(예를 들어, 수산화나트륨을 사용하여)하여 상응하는 구조식 (IXb)의 5-클로로산을 수득한다.

출발물질인 구조식 (IXc)의 5-클로로-5-알콕시 안트라닐 산은 반응식 (V)에 따라 제조된다. 구조식 (XVIII)의 4-메톡시-2-니트로아닐린을 농염산내의 공지된 조건하에서 아질산나트륨으로 처리하여 중간생성물인 디아조늄염을 형성한 다음, 이를 동물량의 시안화 제1구리와 물과량(예 : 50% 과량)의 시안화칼륨이 함유되어 있는 수용액에 첨가하고, 이 반응혼합물을 증기욕에서 가온한다. 이렇게하여 생성된 구조식 (XIX)의 4-시아노-3-니트로아니솔을 분리한 다음, 가수분해(예를 들어, 수성 황산 또는 염산 존재 하에) 하여 구조식 (XXI)의 카복실산을 수득한다. 이를, 구조식 (VIII)의 화합물을 구조식 (IXa)의 화합물로 전환시키기 위해 산술한 방법으로, 수소화시켜 구조식 (XXII)의 4-메톡시 안트라닐산을 수득한 후, 이를 구조식 (IXa)의 화합물로 전환시키기 위해 산술한 방법으로, 수소화시켜 구조식 (XXII)의 4-메톡시 안트라닐산을 수득한 후, 이를 구조식 (IXa)의 화합물을 구조식 (IXb)의 5-클로로 화합물로 전환시키기 위하여 산술한 조건을 사용하여 염소화시켜 목적한 구조식 (IXc, R=CH₃)의 화합물을 제조한다.

반응식 (V)에서 나타낸 바와 같이, 목적한 구조식 (IXc)의 출발물질을 제조하기 위하여 또 다른 합성법을 사용할 수도 있다. 한 방법으로는 구조식 (XIX)의 4-시아노-3-니트로아니솔을, 구조식 (VIII)의 화합물을 구조식 (XIa)의 화합물로 전환시키기 위하여 산술한 바와 같이, 수소화시켜 구조식 (XX)의 아미노니트릴을 제조한다. 이를, 구조식 (IXa)의 화합물을 구조식 (IXb)의 화합물로 전환시키기 위하여 산술한 바와 같이, 염소화시켜 5-클로로니트릴(XIVc, R=CH₃)을 수득한 후, 이를, 가수분해 구조식 (XIX)의 니트릴로부터 구조식 (XXI)의 화합물을 제조하기 위해 산술한 바와 같이, 가수분해시켜 목적한 구조식 (IXc, R=CH₃) 화합물을 수득한다.

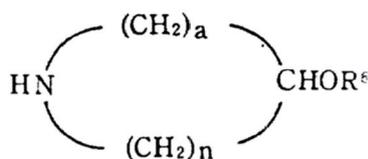
반응식 (V)에서 나타낸 또 다른 방법은 출발물질인 4-메틸-3-니트로아니솔을 과망간산칼륨을 사용하여 산화시켜 구조식 (XXI)의 중간생성물을 제조한 후, 이를 상기에서 기술한 바와 같이 구조식 (IXc)의 화합물로 전환시키는 것이다.

본 기술분야에서 통사의 지식을 가진 자들이 알 수 있는 바와 같이, 반응식 (V)에서 출발물질로 사용한 구조식 (XVIII) 및 (XXIII)의 화합물에 존재하는 메톡시 그룹을 에톡시 또는 n-프로폭시 그룹으로 치환할 경우, 상응하는 구조식 (IXc)(R=C₂H₅ 또는 nC₃H₇)의 화합물이 각각 제조된다.

이와 유사하게, 반응식 (VI)에서 출발물질로 사용된 구조식 (XXV)의 화합물에 존재하는 한 개 또는 두 개의 메톡시그룹을 에톡시 또는 n-프로폭시로 치환할 경우, 상응하는 구조식 (IXa) 또는 (IXb)의 화합물이 제조된다.

본 발명에 의한 화합물을 제조하기 위한 반응식 (II)에서 출발물질로 사용된 일반식 (XIV)의 화합물은 구조식 (XIVc)의 화합물 조제를 위한 반응식 (V), 및 구조식 (XIVa) 및 (XIVb)의 화합물 조제를 위한 반응식 (VI)에서와 같이 제조된다.

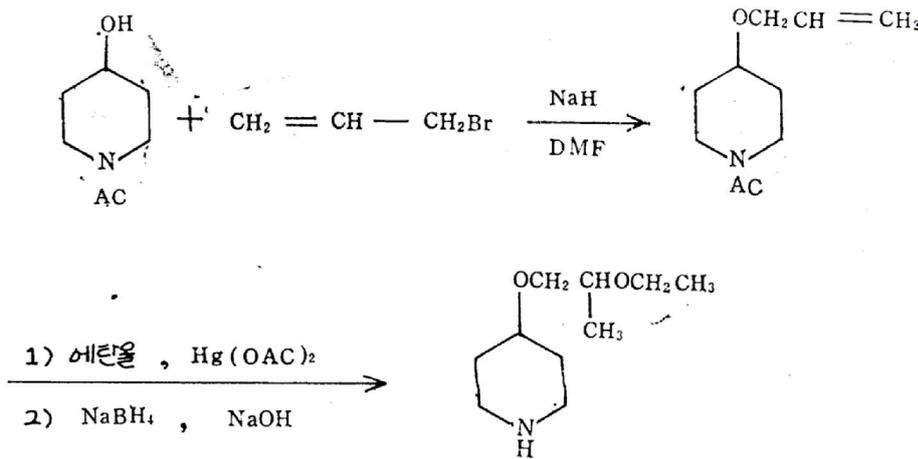
일반식 R¹R²NH(여기서 R¹ 및 R²는 전술한 바와 같다)의 아민중 대부분은 공지의 화합물이며, 이 화합물들은 공지의 방법으로 제조된다. 예를 들어, 하기 일반식의 아민은 상응하는 R₆가 수소인 N-보호아민을 일반식 (R₆)'-Hal[여기서 (R₆)'는 R⁶에서 정의된 바와 같고(단, 수소는 제외), Hal은 Cl, Br, I, 또는 SO₃CH₃와 같은 공지의 이탈그룹이다]의 화합물과 반응시켜 제조한다.



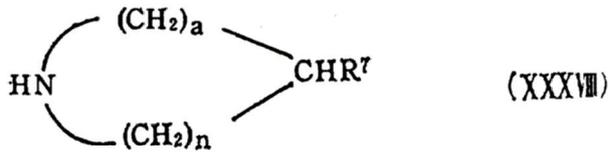
상기 일반식에서, a는 1, 2 또는 3이고, n은 2 또는 3이며, R⁶은 산술한 바와 같다. 이 반응은 전형적으로 반응 불활성 유기용매(예 : 디메틸포름아미드)의 존재하에 동물량의 금속 수소화물(예 : 수소화나트륨)을 사용하여 수행한다. 그런 후, N-보호그룹을 제거하는 바람직한 상기 일반식의 아민을 수득한다. 통상적으로 아세틸 또는 벤질과 같은 보호그룹을 사용한다. 아세틸은 가수분해에 의해 제거되며, 벤질은

촉매적으로 수소화에 의해, 예를 들면 팔라듐 촉매를 사용하여 제거한다.

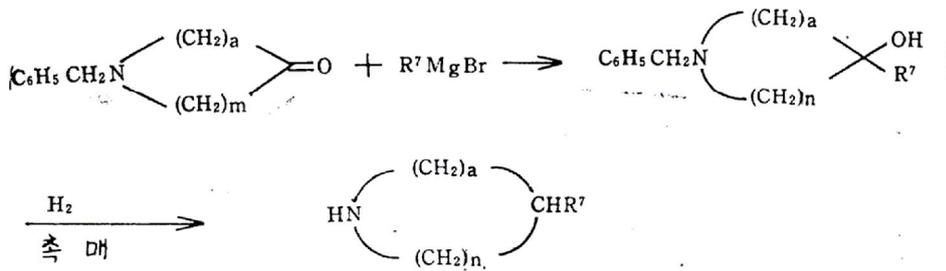
또 다른 방법으로, R⁶가 에테르 부위를 함유하는 상기 화합물을, 4-(에톡시-n-프로폭시)피페리딘의 제조를 위한 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다.



하기 일반식 (XXXVIII)의 아민중 대부분은 공지의 화합물이다.



상기 일반식에서, a, n 및 R⁷은 전술한 바와 같다. 공지가 아닌 화합물은 공지의 방법으로 제조한다. 예를 들어 R⁷-치환 피페리딘은 상응하는 R⁷-치환된 피리딘을 촉매적으로 수소화시켜 제조할 수도 있다. R⁷이 탄소수 1 내지 6의 알킬인 상기 일반식의 환상 아민은 적절한 N-보호된 아미노케톤을 알킬그리그나드시약과, 예를 들어 하기의 반응식에 따라, 반응시켜 제조한다.



3급 하이드록시그룹의 촉매적 가수소분해반응은 가끔 공지의 아실화반응에 의해 용이하게 수행된다.