



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년06월12일
(11) 등록번호 10-1115412
(24) 등록일자 2012년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/46 (2006.01) C07D 215/44
(2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-0088070
(22) 출원일자 2008년09월08일
심사청구일자 2008년09월08일
(65) 공개번호 10-2010-0029332
(43) 공개일자 2010년03월17일
(56) 선행기술조사문헌
WO2005062723 A2
CA02561987 A1
US5314894 A

(73) 특허권자
주식회사 대희화학
경기도 시흥시 협력로 150, 시화공단1라 301 (정왕동)
(72) 발명자
민연식
서울특별시 강남구 삼성동 아이파크 사우스윙 2802호
조현성
대전광역시 유성구 지족동 반석마을아파트 103동 101호
모길웅
경기도 시흥시 정왕4동 1877-5 보성아파트 108동 301호
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 김은희

(54) 발명의 명칭 **하이드록시클로로퀸의 신규 제조방법**

(57) 요약

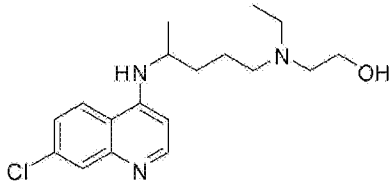
본 발명은 4,7-디클로로퀴놀린과 N'에틸-N'β-히드록시에틸-1,4-펜타디아민을 고압하에서 반응시켜 하이드록시클로로퀸을 제조하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

4,7-디클로로퀴놀린과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민을 5bar 내지 30bar의 고압하에서 반응시켜 하기의 화학식1의 하이드록시클로로퀸을 제조하는 방법.

[화학식 1]



1

청구항 2

제1항에 있어서, 촉매와 용매의 부존재하에서 반응이 진행되는 제조방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1항에 있어서, 고압이 10bar 내지 20bar인 제조방법.

청구항 5

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 5bar 내지 30bar의 고압은 질소가스, 아르곤 가스 또는 수분이 없는 공기(air)에 의한 것인 제조방법.

청구항 6

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 반응시간이 6시간 이내인 제조방법.

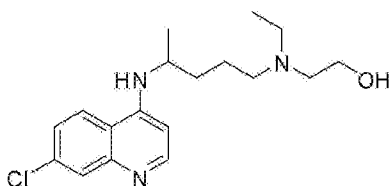
청구항 7

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 반응온도가 100 내지 120 °C인 제조방법.

청구항 8

(a)4,7-디클로로퀴놀린과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민을 5bar 내지 30bar의 고압의 질소 가스 하에서 반응시켜 하기의 화학식1의 하이드록시클로로퀸을 제조하는 단계 및 (b) (a)단계에서 제조된 하이드록시클로로퀸과 황산(H₂SO₄)을 반응시켜 하이드록시클로로퀸 설페이트를 제조하는 단계를 포함하는 하이드록시클로로퀸 설페이트 제조방법.

[화학식 1]



1

청구항 9

삭제

청구항 10

제 8항에 있어서, 고압이 10bar 내지 20bar인 제조방법.

청구항 11

제8항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 5bar 내지 30bar의 고압은 질소가스, 아르곤 가스 또는 수분이 없는 공기(air)에 의한 것인 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

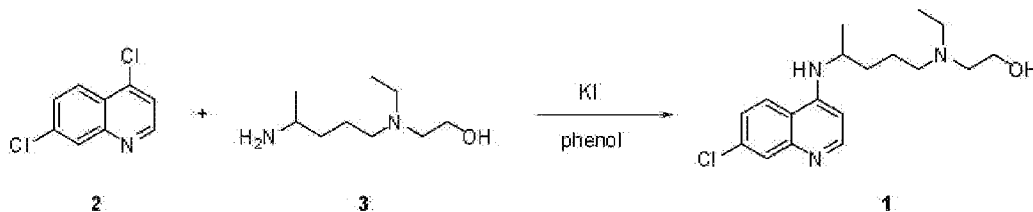
기술분야

[0001] 본 발명은 말라리아 치료제인 하이드록시클로로퀸의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

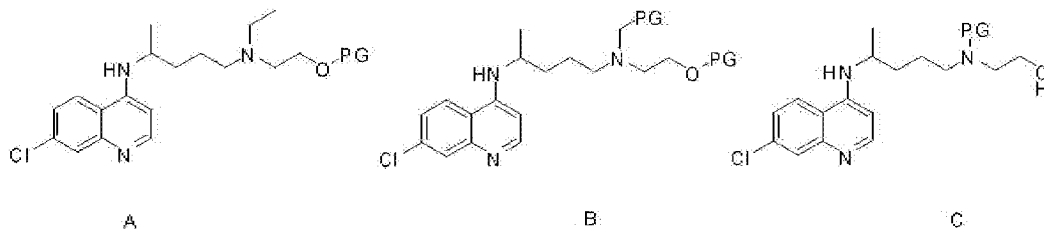
[0002] 하이드록시클로로퀸 (hydroxychloroquine)은, 하기의 화학식1의 구조를 가지며, 그 화학명은2-[[4-[7-클로로-4-퀴놀린일]아미노]펜틸]-에틸아미노]에탄올{2-[[4-[7-chloro-4-quinoliny]amino]pentyl]-ethylamino]ethanol}로 미국특허US 2,546,658에 최초로 개시되었다. 상기 미국특허에는 하기 화학식2의 4,7-디클로로퀴놀린{4,7-dichloroquinoline}과 화학식 3의 N'에틸-N'β-히드록시에틸-1,4-펜타디아민{N'ethyl-N'β-hydroxyethyl-1,4-pentadiamine}을 포타시움 아이오다이드(KI) 및 페놀 용매 하에 125-130℃, 18시간 이상 반응시켜 조하이드록시클로로퀸(crude hydroxychloroquine)을 제조하고 이에 디포스페이트염을 붙여 하이드록시클로로퀸 디포스페이트염을 35%의 수득율로 얻은 것이 개시되어 있다(반응식 1 참고).

[0003] 반응식 1



[0004] 또한 미국특허US 5,314,894 에서는 4,7-디클로로퀴놀린과 (S)-N'에틸-N'β-히드록시에틸-1,4-펜타디아민을 N,N-디이소프로필에틸아민(b.p 127?)과 함께 48 시간 가열환류하여 46%의 수득율로 (S)-(+)-히드록시클로퀸 ((S)-(+)-hydroxychloroquine)을 제조하는 방법을 개시하고 있다.

[0006] 캐나다 특허CA 2,561,987 에서는 4,7-디클로로퀴놀린(2)과 N'에틸-N'β-히드록시에틸-1,4-펜타디아민(3)을 120-130℃, 20-24시간 반응시킨후, 불순물 제거를 용이하게 하기 위하여 반응 생성물에 하기와 같이 보호기를 도입한 후, 보호기를 가수분해시켜 하이드록시클로로퀸을 제조하는 방법이 개시되어 있다.



[0007] (화학식 A, B, C에서 PG 는 protecting group을 의미함)

[0009] 그러나, 현재까지 공지된 하이드록시클로로퀸 및 그의 산부가염 제조 방법으로는 유독성의 페놀과 같은 용매를 사용하거나 끓는점이 높고 최종생성물과 유사한 형태의 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 시약을 사용함

으로써 산부가염 제조시 부산물의 제거가 어렵다. 또한, 무엇보다 고온에서의 긴 반응시간은 생산비용을 증가시키고 부산물의 생성 증가를 야기하므로, 산업 현장에서는 효율성이 보다 높은 하이드록시클로로퀸 및 디셀레이트염 합성 방법이 요구되고 있다.

[0010] 따라서, 상기 기술한 여러 가지 단점을 극복하고 높은 순도와 수율을 나타내는 하이드록시클로로퀸의 새로운 합성법 개발이 필요하다.

발명의 내용

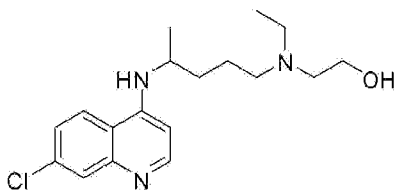
해결 하고자하는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 촉매 및 반응용매를 사용하지 않고, 압력을 이용하여 반응온도와 반응시간을 현저하게 저하시켜서 부산물의 생성을 억제하며 생산비용을 감소시키는 하이드록시클로로퀸의 신규한 제조방법을 제공하고 자 함이다.

과제 해결수단

[0012] 본 발명은 압력을 이용하여 하이드록시클로로퀸을 제조하는 신규한 방법에 관한 것으로, 4,7-디클로로퀴놀린과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민을 고압하에서 반응시켜 하기의 화학식1의 하이드록시클로로퀸을 제조하는 방법을 제공한다.

[0013] [화학식 1]



1

[0014] 즉, 본 발명의 방법은 촉매와 용매를 사용하지 않고 4,7-디클로로퀴놀린과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민을 반응시켜 하이드록시클로로퀸을 제조하는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명에서 고압은 대기압보다 1atm(약 1bar) 보다 초과되는 압력을 의미하며, 5bar 내지 30bar가 바람직하며, 10 내지 20 bar가 보다 바람직하다.

[0017] 본 발명에서 고압은 질소 가스, 아르곤 gas와 같은 비활성기체 또는 수분(moisture)이 없는 공기(air)에 의한 것이다.

[0018] 본 발명에서 반응시간은 10시간 이내가 바람직하며, 6시간 이내인 것이 보다 바람직하다.

[0019] 본 발명에서 반응온도는 다양하게 변화될 수 있으나, 80 내지 150℃가 바람직하며, 100 내지 120 ℃이 보다 바람직하다.

[0020] 본 발명에서 4,7-디클로로퀴놀린과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민의 반응 몰비는 다양하게 사용할 수 있으나, 1: 1.05 내지1.5 인 것이 바람직하며, 1: 1.05 내지 1.1이 보다 바람직하다.

[0021] 본 발명은 또한 (a)4,7-디클로로퀴놀린과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민을 고압하에서 반응시켜 하기의 화학식1의 하이드록시클로로퀸을 제조하는 단계 및 (b) (a)단계에서 제조된 하이드록시클로로퀸과 황

산(H₂SO₄)을 반응시켜 하이드록시클로로퀸 설페이트를 제조하는 단계를 포함하는 하이드록시클로로퀸 설페이트 제조방법을 제공한다.

[0022] 여기서 (a) 단계의 반응 조건은 상기에서 설명한 바와 같다.

[0023] 본 발명에 따른 하이드록시클로로퀸 제조하는 방법을 상세히 설명하면 다음과 같다.

[0024] 본 발명에 따른 하이드록시클로로퀸 제조방법은 4,7-디클로로퀴놀린과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민을 1: 1.1몰비로 넣고 고압 반응기에 투입하고 질소 압력으로 5bar ~ 20bar 바람직하기로는 10bar~15bar 를 맞춘다. 온도를 4,7-디클로로퀴놀린이 녹을 때까지 80℃에서 30분 동안 교반 후 100℃ ~120℃에서 4시간 내지 6시간 교반 하여 수행한다.

효 과

[0025] 본 발명은 촉매 및 반응용매를 사용하지 않고, 압력을 이용하여 반응온도와 반응시간을 현저하게 저하시켜서 부산물의 생성을 억제하고, 하이드록시클로로퀸을 고순도 고수율로 제조하며, 생산비용을 감소시키는 효과가 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0026] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0027] 또한, 이하에서 사용되는 시약은 대희화학에서 직접 제조한 것이거나, Aldrich에서 구입한 것이며, 모든 용매는 삼성정밀화학에서 구입하여 사용하였다.

[0028] <실시예 1> 20bar 압력을 이용한 하이드록시클로로퀸의 제조

[0029] 4,7-디클로로퀴놀린10Kg과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민 11.4Kg(1.0eq)을 고압 반응기에 투입하고 질소 가스로 20bar를 충전한 다음 80℃ 에서 30분 동안 교반한 후 100℃ ~ 110℃에서 4시간 교반하였다. 온도를 약 70~80℃로 냉각시킨 후 3N HCl 수용액 30Kg 및 클로로포름 20Kg을 투입한 후 상온으로 냉각시켜 1시간 교반시킨후 정치시켜 수득물을 수층으로, 나머지 부산물을 클로로포름층으로 이동시켰다. 이 과정을 3회 반복하고, 목적하는 화합물이 있는 수층을 수집하였다. 수집한 수층을 다시 2N NaOH 40Kg수용액과 클로로포름 용매로 추출하여 수층을 제거한 다음 활성탄5Kg과 알루미나 5Kg 을 넣고 40℃에서 6시간 교반후 여과하였다. 여과액을 감압농축하고 EDC(Ethylene di chloride) 60Kg을 투입하여 결정화시킨 후, 여과한 후 40℃에서 진공 건조하여 표제의 화합물을 14Kg(수율 78.2%)을 수득하였다.

[0030] ¹H NMR (500 MHz): δ (CDCl₃) 7.47(d), 7.92(d), 7.72(d), 7.33(dd)6.38(d), 5.09(d), 3.50~3.80(m), 2.40~2.70(m), 1.50~1.80(m), 1.30(d), 1.00(t)

[0031] <실시예 2> 10bar 압력을 이용한 하이드록시클로로퀸(화학식1)의 제조

[0032] 4,7-디클로로퀴놀린 10Kg과 N'에틸-N' β -히드록시에틸-1,4-펜타디아민 11.4Kg(1.0eq)을 고압 반응기에 투입하고 질소 가스로 10bar 충전한 다음 80℃에서 30분 동안 교반 후 100℃ ~ 110℃에서 6시간 교반하였다. 온도를 약 70~80℃로 냉각시킨 후 3N HCl 수용액 30Kg과 클로로포름20Kg을 투입한 후 상온으로 냉각시켜 교반후 정치시켜 수득물을 수층으로, 나머지 부산물을 클로로포름층으로 이동시켰다. 이 과정을 3회 반복하고, 목적하는 화합물이 있는 수층을 수집하였다. 수집한 수층을 다시 2N NaOH 40Kg수용액과 클로로포름 용매 20Kg로 추출하여 수층을 제거한 다음 활성탄5Kg과 알루미나 5Kg 을 넣고 40℃에서 6시간 교반후 여과하였다. 여과액을 감압농축하고 EDC 60Kg 을 투입하여 결정화시킨 후 여과하고 40℃에서 진공 건조하여 표제의 화

합물을 14.5g(수율 75.5%)을 수득하였다.

[0033] 수득된 화합물의 ^1H NMR (500 MHz) 값은 실시예1과 동일하였다.

[0034] <실시예 3> 하이드록시클로로퀸 설페이트의 제조

[0035] 실시예1에서 제조한 하이드록시클로로퀸 10Kg을 에탄올 100Kg에 녹인후, 10℃로 냉각시킨 후, 그 용액에 진한 황산 1.58Kg(1.0eq)을 에탄올 50Kg에 녹인 용액을 천천히 첨가시키면서 12시간 교반하였다. 이후 여과하여 백색의 표제의 화합물을 11.0Kg(85.2%) 수득하였다.

[0036] ^1H NMR (300 MHz): δ (D_2O) 8.08(d), 7.95(d), 7.53(d), 7.35(dd) 6.64(d), 3.94(d), 3.60~3.70(m), 2.90~3.30(m), 1.50~1.80(m), 1.23(d), 1.09(t)

[0037] <실시예 4> 하이드록시클로로퀸 설페이트의 제조

[0038] 실시예1에서 제조한 하이드록시클로로퀸 10Kg을 에틸아세테이트 100Kg에 녹인 후, 30℃ 에서 그 용액에 진한 황산 1.58Kg(1.0eq)을 에틸아세테이트 50Kg에 녹인 용액을 천천히 첨가시키면서 교반하였다. 이후, 0℃에서 12시간 교반한 후 여과하여 백색의 표제의 화합물 10.0Kg(77.5%) 수득하였다.

[0039] 수득된 화합물의 ^1H NMR (500 MHz) 값은 실시예3과 동일하였다.