(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년05월16일
(11) 등록번호 10-1395591
(24) 등록일자 2014년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 475/00 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7028659(분할)
(22) 출원일자(국제) 2005년11월29일
심사청구일자 2012년11월30일
(85) 번역문제출일자 2012년10월31일
(65) 공개번호 10-2012-0136414
(43) 공개일자 2012년12월18일
(62) 원출원 특허 10-2007-7015136
원출원일자(국제) 2005년11월29일
심사청구일자 2010년11월26일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/056291
(87) 국제공개번호 WO 2006/058876
국제공개일자 2006년06월08일
(30) 우선권주장
10 2004 058 337.4 2004년12월02일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
WO2003020722 A1*
US04182872 A*
KR100400419 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
듀란 아딜
독일 88400 비베라흐 카슈타니엔베그 8
린츠 귄터
독일 88441 미텔비베라흐 에쉔베그 6
(74) 대리인
장훈

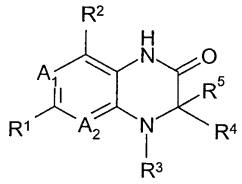
전체 청구항 수 : 총 1 항 심사관 : 나영민

(54) 발명의 명칭 **고리화된 피페라진-2-온 유도체의 제조 방법 및 상기 방법의 중간체**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 고리화된 피페라진-2-온 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서, R^1 내지 R^5, A_1 및 A_2는 청구항 및 명세서에 정의된 바와 같다.

본 발명은 특히 7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

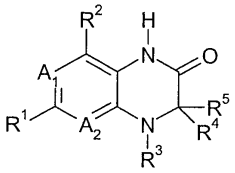
화학식 II의 화합물을

a) 수소화 촉매의 존재하에서 수소로 수소화시키는 단계 및

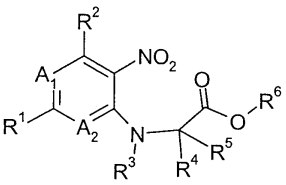
b) 구리, 철 또는 바나듐 화합물을 첨가하는 단계를 포함하고,

여기서 a) 및 b) 단계를 동시에 또는 연속적으로 수행할 수 있는 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

화학식 I



화학식 II



상기 화학식 I 및 II에서,

R^1은 염소, 불소, 브롬, 메탄술포닐, 에탄술포닐, 트리플루오로메탄술포닐, 파라-톨루엔술포닐, $CH_3S(=O)$- 및 페닐S(=O)-로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고,

R^2는 수소 또는 C_1-C_3-알킬을 나타내고,

R^3는 C_2-C_{12}-알케닐, 불소로 치환된 C_2-C_{12}-알케닐, C_2-C_{12}-알키닐, 불소로 치환된 C_2-C_{12}-알키닐, C_6-C_{14}-아릴 및 불소로 치환된 C_6-C_{14}-아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹, 또는 비치환되거나 OH, NO_2, CN, OMe, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 할로겐, C_1-C_{10}-알킬, -O-C_1-C_3-알킬, -COOH, -COO-C_1-C_4-알킬 또는 $-CONH_2$ 로 치환된 C_3-C_{12}-사이클로알케닐, C_7-C_{12}-폴리사이클로알킬, C_7-C_{12}-폴리사이클로알케닐 또는 C_5-C_{12}-스피로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고,

R^4, R^5는 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소 또는 C_1-C_6-알킬을 나타내거나, 또는

R^4와 R^5는 함께, 2원 내지 5원 알킬 브릿지를 나타내거나, 또는

R^4와 R^3 또는 R^5와 R^3는 함께, 포화되거나 불포화된 C_3-C_4-알킬 브릿지를 나타내고,

A_1 및 A_2는 동일하거나 상이할 수 있으며, -CH= 또는 -N=를 나타내고,

R^6은 C_1-C_4-알킬을 나타낸다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

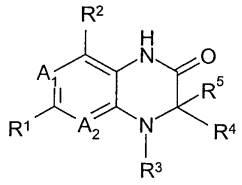
삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화학식 I의 융합 피페라진-2-온 유도체의 제조 방법, 특히 7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0002] 화학식 I



[0003]

[0004] 상기 화학식 I에서, R^1 내지 R^5 그룹은 청구항 및 명세서에 주어진 의미를 갖는다.

배 경 기 술

[0005] 프테리디논 유도체는 항증식 활성을 갖는 활성 물질로서 선행 기술로부터 공지되어 있다. WO 03/020722는 종양성 질환의 치료용 디하이드로프테리디논 유도체의 용도 및 이의 제조 방법을 기재하고 있다.

[0006] 화학식 I의 7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온 유도체는 이러한 활성 물질의 합성에서 중요한 중간 생성물이다. 지금까지 이는 하기 화학식 II의 니트로 화합물의 환원을 포함하는 방법을 사용하여 제조되어 왔고, 이는 진한 착색 생성물의 혼합물을 생성시켰고 힘든 후처리 및 정제 과정을 필요로 하였다.

[0007] WO 96/36597은 바나듐 화합물을 첨가하고 귀금속 촉매를 사용한 니트로 화합물의 촉매 수소화 반응을 기재하고 있고, 이는 최종 생성물로서 락탐이 아닌 유리 아민을 기재하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물, 특히 7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온 유도체의 개선된 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 이후에 기술된 화학식 I의 화합물의 합성 방법으로 상술한 문제점을 해결한다.

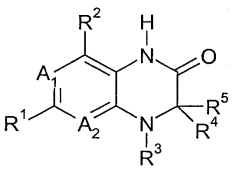
[0010] 따라서 본 발명은 화학식 II의 화합물을

[0011] a) 수소화 촉매의 존재하에서 수소로 수소화시키는 단계 및

[0012] b) 구리, 철 또는 바나듐 화합물을 첨가하는 단계를 포함하고,

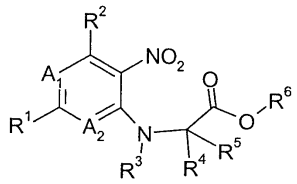
[0013] 여기서 a) 및 b) 단계를 동시에 또는 연속적으로 수행할 수 있는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0014] 화학식 I



[0015]

[0016] 화학식 II



[0017]

[0018] 상기 화학식 I 및 II에서,

[0019] R^1은 염소, 불소, 브롬, 메탄술포닐, 에탄술포닐, 트리플루오로메탄술포닐, 파라-톨루엔술포닐, $CH_3S(=O)$- 및 페닐S(=O)-로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고,

[0020] R^2는 수소 또는 C_1-C_3-알킬을 나타내고,

[0021] R^3는 수소, 또는 임의로 치환된 C_1-C_{12}-알킬, C_2-C_{12}-알케닐, C_2-C_{12}-알키닐 및 C_6-C_{14}-아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹, 또는 임의로 치환되고/되거나 브릿지된(bridged) C_3-C_{12}-사이클로알킬, C_3-C_{12}-사이클로알케닐, C_7-C_{12}-폴리사이클로알킬, C_7-C_{12}-폴리사이클로알케닐, C_5-C_{12}-스피로사이클로알킬, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화되거나 불포화된 C_3-C_{12}-헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타내고,

[0022] R^4, R^5는 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬을 나타내거나, 또는

[0023] R^4와 R^5는 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 2원 내지 5원 알킬 브릿지를 나타내거나, 또는

[0024] R^4와 R^3 또는 R^5와 R^3는 함께, 1개의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는 포화되거나 불포화된 C_3-C_4-알킬 브릿지를 나타내고,

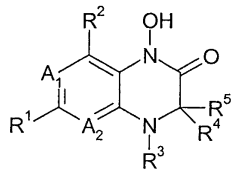
[0025] A_1 및 A_2는 동일하거나 상이할 수 있으며, -CH= 또는 -N=, 바람직하게는 -N=을 나타내고,

[0026] R^6는 C_1-C_4-알킬을 나타낸다.

[0027] 바람직한 방법에서, 화학식 II의 화합물의 수소화는 수소화 촉매 및 구리, 철 또는 바나듐 화합물의 존재하에서 직접 수행되어 화학식 I의 화합물을 형성한다.

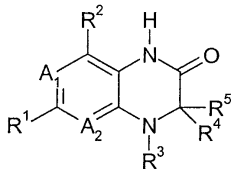
[0028] 특히 바람직한 방법에서, 제1 수소화 단계 a) 이후, 먼저 화학식 III의 중간 생성물을 수득하고, 이를 임의로 분리할 수 있으며, 이후에 수소화 촉매와, 구리, 철 또는 바나듐 화합물의 존재하에서 추가로 환원시켜 화학식 I의 화합물을 형성한다.

[0029] 화학식 III



[0030]

[0031] 화학식 I



[0032]

[0033] 또한, 수소화 촉매가 로듐, 루테늄, 이리듐, 백금, 팔라듐 및 니켈, 바람직하게는 백금, 팔라듐 및 레이니 니켈로 이루어진 그룹으로부터 선택된 방법이 바람직하다. 백금이 특히 바람직하다. 백금은 금속 형태 또는 예를 들어, 활성탄, 이산화 규소, 산화 알루미늄, 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 황산 칼슘, 황산 바륨, 이산화 티타늄, 산화 마그네슘, 산화 철, 산화 납, 황산 납 또는 탄산 납과 같은 담체 위의 산화 백금으로서의 산화된 형태로 사용될 수 있고 임의로 추가적으로 황 또는 납으로 도핑될 수 있다. 바람직한 담체 물질은 활성탄, 이산화 규소 또는 산화 알루미늄이다.

[0034] 바람직한 구리 화합물은 구리가 산화 상태 I 또는 II인 화합물, 예를 들어 CuCl, $CuCl_2$, CuBr, $CuBr_2$, CuI 또는 $CuSO_4$와 같은 구리 할로겐화물이다. 바람직한 철 화합물은 철이 산화 상태 II 또는 III인 화합물, 예를 들어 $FeCl_2$, $FeCl_3$, $FeBr_2$, $FeBr_3$, FeF_2와 같은 철 할로겐화물 또는 $FeSO_4$, $FePO_4$ 또는 $Fe(acac)_2$와 같은 다른 철 화합물이다. 바람직한 바나듐 화합물은 바나듐이 산화 상태 0, II, III, IV 또는 V인 화합물, 예를 들어 무기 또는 유기 화합물 또는 V_2O_3, V_2O_5, V_2O_4, Na_4VO_4, $NaVO_3$, NH_4VO_3, $VOCl_2$, $VOCl_3$, $VOSO_4$, VCl_2, VCl_3, 바나듐 옥소비스(1-페닐-1,3-부탄디오네이트), 바나듐 옥소트리이소프로폭사이드, 바나듐(III)아세틸아세토네이트[$V(acac)_3$] 또는 바나듐(IV)옥시아세틸아세토네이트[$VO(acac)_2$]와 같은 복합체이다. 바나듐(IV)옥시아세틸아세토네이트[$VO(acac)_2$]가 특히 바람직하다.

[0035] 구리, 철 또는 바나듐 화합물은 직접 수소화의 개시에 또는 바람직하게는 화학식 III의 중간체의 형성 이후에 사용될 수 있다.

[0036] 또한, 첨가된 수소화 촉매의 양이 사용된 화학식 II의 화합물의 양을 기준으로 0.1 내지 10 중량%인 방법이 바람직하다.

[0037] 또한, 사용된 구리, 철 또는 바나듐 화합물의 양이 사용된 화학식 II의 화합물의 양을 기준으로 0.01 내지 10 중량%인 방법이 바람직하다.

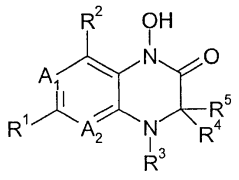
[0038] 또한 반응이 양극성(dipolar), 비양성자성 용매, 예를 들어 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리디논, 디메틸술폭사이드 또는 술포란; 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 부탄 및 펜탄의 다양한 이성체 알코올; 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 메틸-3급-부틸에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에탄; 에스테르, 예를 들어 에틸 아세테이트, 2-프로필아세테이트 또는 1-부틸아세테이트; 케톤, 예를 들어 아세톤, 메틸에틸케톤 또는 메틸이소부틸케톤; 카복실산, 예를 들어 아세트산; 비극성 용매, 예를 들어 톨루엔, 자일렌, 사이클로헥산 또는 메틸사이클로헥산 뿐만 아니라 아세토니트릴, 염화 메틸렌 및 물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 용매에서 수행되는 방법이 바람직하다. 용매는 또한 혼합물로서 사용될 수 있다.

[0039] 또한 반응 온도가 0 ℃ 내지 150 ℃, 바람직하게는 20 ℃ 내지 100 ℃인 방법이 바람직하다.

[0040] 또한 수소 압력이 1 bar 내지 100 bar인 방법이 바람직하다.

[0041] 본 발명은 추가로 화학식 III의 화합물에 관한 것이다.

[0042] 화학식 III

[0043] 

[0044] 상기 화학식 III에서, R^1 내지 R^5는 상술한 의미를 갖는다.

[0045] 바람직한 화학식 III의 화합물은 A_1 및 A_2가 동일하고 -N=을 나타낸다.

[0046] 반응은 예를 들어, 추출성 정제 단계 또는 침전 및 결정화 방법과 같은 통상적인 방법에 의해 후처리된다. 본 발명에 따른 화합물은 개개 광학 이성질체, 개개 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 라세미체의 혼합물 형태, 토우토머의 형태 뿐만 아니라 유리 염기 또는 상응하는 산부가염, 예를 들어 할로겐화 수소산, 예를 들어 염산 또는 브롬산, 또는 유기산, 예를 들어 옥살산, 푸마르산, 디글리콜산 또는 메탄술폰산과의 산부가염의 형

태로 존재할 수 있다.

[0047] 알킬 그룹의 예는, 다른 그룹의 일부인 것을 포함하여, 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개, 특히 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 및 도데실이다. 다른 언급이 없는 경우, 상술한 명칭 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 및 도데실은 모든 가능한 이성질체 형태를 포함한다. 예를 들어 용어 프로필은 2개의 이성질체 그룹 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고, 용어 부틸은 n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸을 포함하며, 용어 펜틸은 이소펜틸, 네오펜틸 등을 포함한다.

[0048] 상술한 알킬 그룹에서 하나 이상의 수소 원자는 임의로 다른 그룹에 의해 치환될 수 있다. 예를 들어 이러한 알킬 그룹은 불소에 의해 치환될 수 있다. 또한 알킬 그룹의 모든 수소 원자가 대체되는 것이 가능하다.

[0049] 다른 언급이 없다면, 알킬 브릿지의 예는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 알킬 그룹, 예를 들어 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, n-부틸렌, 이소-부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸 등의 브릿지이다. 특히 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌 브릿지가 바람직하다. 상술한 알킬 브릿지에서 1 내지 2개의 탄소 원자가 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0050] 알케닐 그룹의 예(다른 그룹의 일부인 것을 포함하여)는, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 한, 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자, 특히 바람직하게는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 알킬렌 그룹이다. 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 등이 예로서 언급된다. 다른 언급이 없다면, 상술한 명칭 프로페닐, 부테닐 등은 모든 가능한 이성질체 형태를 포함한다. 예를 들어, 용어 부테닐은 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐 및 1-에틸-1-에테닐을 포함한다.

[0051] 상술한 알케닐 그룹에서, 다른 언급이 없다면, 하나 이상의 수소 원자가 임의로 다른 그룹에 의해 치환될 수 있다. 예를 들어, 이러한 알킬 그룹은 할로겐 원자 불소에 의해 치환될 수 있다. 또한, 알케닐 그룹의 모든 수소 원자가 대체되는 것이 가능하다.

[0052] 알키닐 그룹의 예(다른 그룹의 일부인 것을 포함하여)는, 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 한, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 알키닐 그룹, 예를 들어 에티닐, 프로파길, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이고, 바람직하게는 에티닐 또는 프로피닐이다.

[0053] 상술한 알키닐 그룹에서, 다른 언급이 없다면, 하나 이상의 수소 원자가 다른 그룹에 의해 임의로 대체될 수 있다. 예를 들어 이러한 알킬 그룹은 불소치환될 수 있다. 또한 알키닐 그룹의 모든 수소 원자가 대체되는 것이 가능하다.

[0054] 용어 아릴은 6 내지 14개의 탄소 원자, 바람직하게는 6 또는 10개의 탄소 원자를 갖는 방향족 환 시스템, 바람직하게는 페닐을 나타내고, 다른 언급이 없다면, 다음의 치환체 중 하나 이상을 가질 수 있다: OH, NO_2, CN, OMe, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 할로겐, 바람직하게는 불소 또는 염소, C_1-C_{10}-알킬, 바람직하게는 C_1-C_5-알킬, 바람직하게는 C_1-C_3-알킬, 특히 바람직하게는 메틸 또는 에틸, -O-C_1-C_3-알킬, 바람직하게는 -O-메틸 또는 -O-에틸, -COOH, -COO-C_1-C_4-알킬, 바람직하게는 -O-메틸 또는 -O-에틸, $-CONH_2$.

[0055] 사이클로알킬 그룹의 예는 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 그룹, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸, 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 각각의 상술한 사이클로알킬 그룹은 또한 임의로 하나 이상의 치환체, 예를 들어 OH, NO_2, CN, OMe, $-OCHF_2$, $-OCF_3$ 또는 할로겐, 바람직하게는 불소 또는 염소, C_1-C_{10}-알킬, 바람직하게는 C_1-C_5-알킬, 바람직하게는 C_1-C_3-알킬, 특히 바람직하게는 메틸 또는 에틸, -O-C_1-C_3-알킬, 바람직하게는 -O-메틸 또는 -O-에틸, -COOH, -COO-C_1-C_4-알킬, 바람직하게는 -COO-메틸 또는 -COO-에틸 또는 $-CONH_2$를 가질 수 있다. 사이클로알킬 그룹의 특히 바람직한 치환체는 =O, OH, 메틸 또는 F이다.

[0056] 사이클로알케닐 그룹의 예는 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖고 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 사이클로알킬 그룹, 예를 들어 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐 또는 사이클로헵테닐, 바람직하게는 사이클로프로페닐, 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐이고, 각각의 상술한 사이클로알케닐 그룹은 임의로 또한 하나 이상의 치환체를 가질 수 있다.

[0057] "=O"는 이중 결합에 의해 연결된 산소 원자를 나타낸다.

[0058] 헤테로사이클로알킬 그룹의 예는, 정의에 다르게 기재되지 않은 경우, 3원 내지 12원, 바람직하게는 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 불포화 헤테로사이클이고, 이는 질소, 산소 또는 황을 헤테로원자로서 포함할 수 있고, 예를 들어 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸라논, γ-부티로락톤, α-피란, γ-피란, 디옥솔란, 테트라하이드로피란, 디옥산, 디하이드로티오펜, 티올란, 디티올란, 피롤린, 피롤리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 테트라졸, 피페리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피페라진, 트리아진, 테트라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 디아제판(diazepan), 옥사진, 테트라하이드로-옥사지닐, 이소티아졸 및 피라졸리딘, 바람직하게는 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘 또는 피페라진이고, 헤테로사이클은 임의로 치환체, 예를 들어 C_1-C_4-알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필을 가질 수 있다.

[0059] 폴리사이클로알킬 그룹의 예는 임의로 치환된, 바이-, 트리-, 테트라- 또는 펜타사이클릭 사이클로알킬 그룹, 예를 들어 피난, 2,2,2-옥탄, 2,2,1-헵탄 또는 아다만탄이다. 폴리사이클로알케닐 그룹의 예는 임의로 브릿지되고/되거나 치환된, 8원 바이-, 트리-, 테트라- 또는 펜타사이클릭 사이클로알케닐 그룹, 바람직하게는 바이사이클로알케닐 또는 트리사이클로알케닐 그룹이고, 이들이 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 경우, 예를 들어 노보넨이다.

[0060] 스피로알킬 그룹의 예는 임의로 치환된 스피로사이클릭 C_5-C_{12} 알킬 그룹이다.

[0061] 할로겐은 통상적으로, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬, 특히 바람직하게는 염소를 나타낸다.

[0062] 치환체 R^1은 염소, 불소, 브롬, 메탄술포닐, 에탄술포닐, 트리플루오로메탄술포닐 및 파라-톨루엔술포닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹, 바람직하게는 염소를 나타낼 수 있다.

[0063] 치환체 R^2는 수소 또는 C_1-C_3-알킬, 바람직하게는 수소를 나타낼 수 있다.

[0064] 치환체 R^3는 수소,

[0065] 또는 임의로 치환된 C_1-C_{12}-알킬, C_2-C_{12}-알케닐, C_2-C_{12}-알키닐 및 C_6-C_{14}-아릴, 바람직하게는 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹,

[0066] 또는 임의로 치환되고/되거나 브릿지된 C_3-C_{12}-사이클로알킬, 바람직하게는 사이클로펜틸, C_3-C_{12}-사이클로알케닐, C_7-C_{12}-폴리사이클로알킬, C_7-C_{12}-폴리사이클로알케닐, C_5-C_{12}-스피로사이클로알킬, 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 포화되거나 불포화된 C_3-C_{12}-헤테로사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된 그룹을 나타낼 수 있다.

[0067] 치환체 R^4, R^5는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬을 나타낼 수 있고,

[0068] 또는 R^4와 R^5는 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 2원 내지 5원 알킬 브릿지를 나타낼 수 있고,

[0069] 또는 R^4와 R^3 또는 R^5와 R^3는 함께, 1개의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는 포화되거나 불포화된 C_3-C_4-알킬 브릿지를 나타낼 수 있다.

[0070] A_1 및 A_2는 동일하거나 상이할 수 있으며, -CH= 또는 -N=, 바람직하게는 -N=이다.

[0071] R^6는 C_1-C_4-알킬, 바람직하게는 메틸 또는 에틸을 나타낼 수 있다.

[0072] 화학식 II의 화합물은 예를 들어 WO 03/020722에 기재된 합성과 유사하게, 문헌으로부터 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

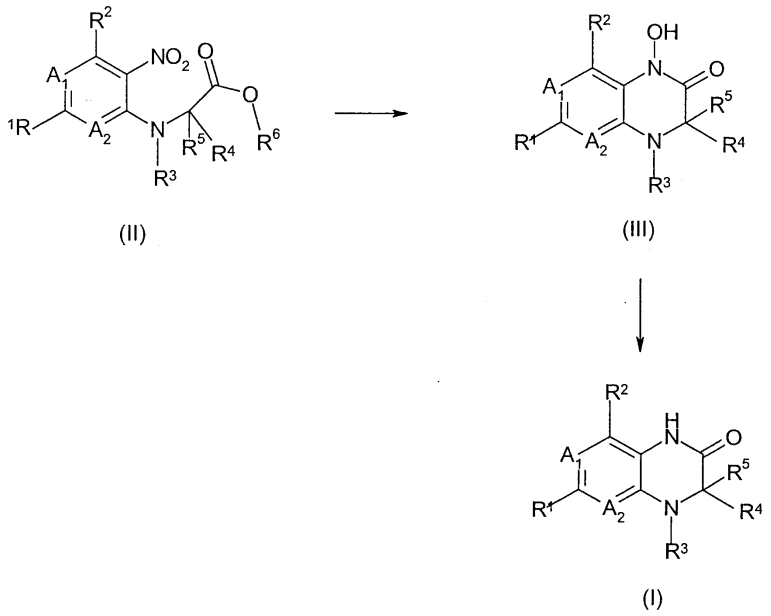
발명의 효과

[0073] 본원 발명은, 진한 착색 생성물의 혼합물을 생성시키지 않고 힘든 후처리 및 정제 과정 없이, 화학식 I의 화합물, 특히 7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온 유도체를 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

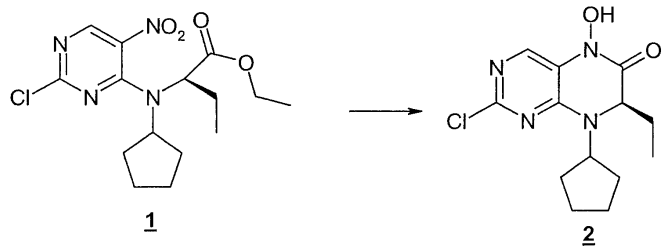
[0074] 화학식 I의 화합물은 특히 다음의 합성예와 유사하게 제조될 수 있다. 그러나, 이러한 실시예는 단지 본 발명을 설명하는 과정의 예로서만 의도된 것이고, 이들의 내용을 제한하지는 않는다. 일반적인 합성법은 반응식 1에 나타나 있다.

[0075] 반응식 1



[0076]

[0077] (7R)-2-클로로-8-사이클로펜틸-7-에틸-5-하이드록시-7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온의 합성

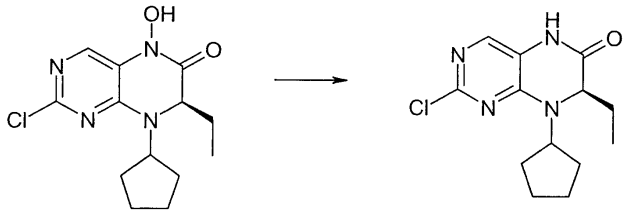


[0078]

[0079] 30g(84.2 mmol)의 화합물 1을 300 ml의 테트라하이드로푸란에 용해시키고 3 g Pt/C(5 %)를 첨가한다. 반응 혼합물을 5시간 동안 35 ℃ 및 4 bar의 수소압 하에서 수소화시킨다. 촉매를 여과하고, 약 30 ml의 테트라하이드로푸란으로 세척한다. 여액을 감압하에서 증발시켜 농축시킨다. 25.6 g의 생성물 2를 노란색의 고체로 수득한다.

[0080] ^{1}H-NMR (400 MHZ) ($DMSO_{d6}$): δ 11.05 (bs 1H); 7.85 (s 1H); 4.47-4.45 (dd 1H); 4.16-4.08 (t 1H); 1.95-1.67 (m 10H); 0.80-0.73 (t 3H)

[0081] (7R)-2-클로로-8-사이클로펜틸-7-에틸-7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온의 합성



2 3

[0082]

[0083] 5.22 g(17.6 mmol)의 화합물 2를 55 ml의 테트라하이드로푸란에 용해시킨다. 520 mg Pt-C(5 %) 및 250 mg 바나듐(IV)옥시아세틸아세토네이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 6시간 동안 20 ℃ 및 4 bar의 수소압 하에서 수소화시킨다. 촉매를 여과하고 약 15 ml의 테트라하이드로푸란으로 세척한다. 여액을 감압하에서 증발시켜 농축시킨다. 5.0 g의 생성물 3을 노란색의 분말로 수득한다.

[0084] ^{1}H-NMR (400 MHz) ($DMSO_{d6}$): δ 11.82 (bs 1H); 7.57 (s 1H); 4.24-4.21 (dd 1H); 4.17-4.08 (m 1H); 1.97-1.48 (m 10H); 0.80-0.77 (t 3H).

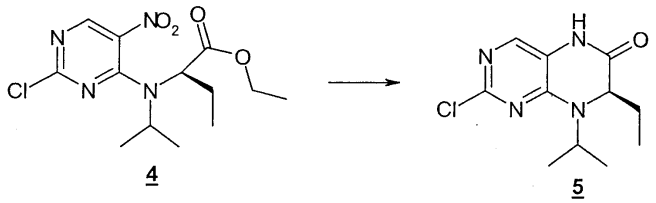
[0085] (7R)-2-클로로-8-사이클로펜틸-7-에틸-7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온의 합성

[0086] 70 g Pt/C(5 %)를 700 ml의 테트라하이드로푸란 내의 700 g(1.96 mol)의 화합물 1 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 35 ℃ 및 4 bar의 수소압 하에서 수소 흡수가 정지될 때까지 수소화시킨다. 오토클레이브를 열고 35 g의 바나듐(IV)옥시아세틸아세토네이트를 첨가한다. 혼합물을 추가의 2.5시간 동안 35 ℃ 및 4 bar의 수소압 하에서 수소화시킨다. 이를 여과시키고 잔류물을 테트라하이드로푸란으로 세척한다. 여액을 감압 하에서 증발시켜 농축시킨다. 잔류물을 2.75 L의 아세톤에 용해시키고 동일한 양의 탈염수를 첨가하여 침전시킨다. 고체를 흡입 여과하고 아세톤/물 혼합물(1:1), 및 이후에 3급-부틸메틸에테르로 세척한다. 건조 후 551 g의 생성물 3을 수득한다.

[0087] (7R)-2-클로로-8-사이클로펜틸-7-에틸-7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온의 합성

[0088] 30 g(84 mmol)의 화합물 1을 300 ml의 테트라하이드로푸란에 용해시킨다. 3 g Pt/C(5 %) 및 1.5 g 바나듐(IV) 옥시아세틸아세토네이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 24시간 동안 35 ℃ 및 4 bar의 수소압 하에서 반응이 완료될 때까지 수소화시킨다. 이를 여과시키고 잔류물을 테트라하이드로푸란으로 세척하고 여액을 감압 하에서 증발시켜 농축시킨다. 잔류물을 118 ml의 아세톤에 용해시키고 동일한 양의 탈염수를 첨가하여 침전시킨다. 고체를 흡입 여과하고 아세톤/물 혼합물(1:1), 및 이후에 3급-부틸메틸에테르로 세척한다. 건조 후 18 g의 생성물 3을 수득한다.

[0089] (7R)-2-클로로-7-에틸-8-이소프로필-7,8-디하이드로-5H-프테리딘-6-온의 합성



4 5

[0090]

[0091] 10 g(316 mmol)의 화합물 4를 800 ml의 테트라하이드로푸란 및 200 ml의 이소프로판올에 용해시킨다. 10 g Pt/C (5 %) 및 5 g 바나듐(IV)옥시아세틸아세토네이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 24시간 동안 35 ℃ 및 4 bar의 수소압 하에서 반응이 완료될 때까지 수소화시킨다. 이를 여과시키고 여액을 결정화가 시작할 때까지 증발시킨다. 150 ml 이소프로판올을 첨가하고 현탁액을 완전히 용해될 때까지 70-80 ℃로 가열한다. 600 ml의 탈염수를 첨가한 후, 생성물을 결정화시킨다. 이를 흡입 여과시키고 탈염수로 세척한다. 건조 후 68 g의 생성물 5를 수득한다.

[0092] ^{1}H-NMR (400 MHz) ($DMSO_{d6}$): δ 10.81 (bs 1H); 7.56 (s 1H); 4.37-4.24 (m 2H); 1.89-1.65 (m 2H); 1.34-1.31 (m 6H); 0.80-0.73 (t 3H)