



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년04월04일
(11) 등록번호 10-1025528
(24) 등록일자 2011년03월22일

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01) C07D 213/64 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7001229

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년07월23일

심사청구일자 2008년07월23일

(85) 번역문제출일자 2005년01월22일

(65) 공개번호 10-2005-0019919

(43) 공개일자 2005년03월03일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2003/009316

(87) 국제공개번호 WO 2004/009553

국제공개일자 2004년01월29일

(30) 우선권주장

JP-P-2002-00214098 2002년07월23일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문현

WO200127112 A1

(73) 특허권자

에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시키가이샤

일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고

가부시키가이샤 구라래

일본국 오카야마켄 구라시키시 사카즈1621

(72) 발명자

고야쿠마루 겐이치

일본 오카야마켄 비젠시 즈루미 4342 구라래 가가

쿠 가부시키가이샤

후쿠나가 요시미

일본 도쿄도 지요다쿠 오테마치 1-1-3 오테센터빌

딩 구라래가부시키가이샤

사타케 요우이치

일본 오카야마켄 구라시키시 시카즈 2045-1 가부

시키가이샤구라래나이

(74) 대리인

김성기, 강승우

심사관 : 정현아

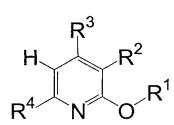
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 5-(2'-피리딜)-2-피리돈 유도체의 제조 방법

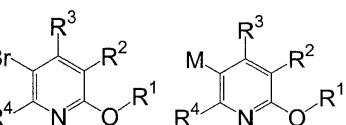
(57) 요약

본 발명은 5-(2'-피리딜)-2-피리돈 유도체를 공업적으로 유리하게 제조할 수 있는 방법을 제공한다. 본 발명은, 화학식 I의 피리딘 유도체를 브롬화제와 반응시켜 화학식 II의 5-브로모피리딘 유도체를 얻는 단계, 상기에서 얻어진 5-브로모피리딘 유도체를 금속화제와 반응시켜 화학식 III의 유기금속 화합물을 얻는 단계, 상기에서 얻어진 유기금속 화합물을 화학식 IV의 2-설포닐피리딘 유도체와 반응시켜 6-알콕시-3,2'-비피리딘 유도체를 얻는 단계 및 상기에서 얻어진 6-알콕시-3,2'-비피리딘 유도체를 가수분해시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 VI로 표시되는 5-(2'-피리딜)-2-피리돈 유도체의 제조 방법에 관한 것이다:

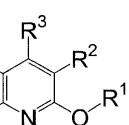
화학식 I



화학식 II



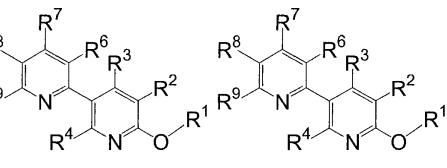
화학식 III



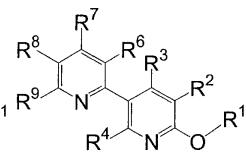
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



상기 화학식에서, 각 기호는 명세서에서 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 피리딘 유도체를 브롬화제와 반응시켜 하기 화학식 II로 표시되는 5-브로모피리딘 유도체를 얻는 단계;

상기에서 얻어진 5-브로모피리딘 유도체 II를 금속화제와 반응시켜 하기 화학식 III으로 표시되는 유기금속 화합물을 얻는 단계;

상기에서 얻어진 유기금속 화합물 III을 하기 화학식 IV로 표시되는 2-설포닐피리딘 유도체와 반응시켜 하기 화학식 V로 표시되는 6-알콕시-3,2'-비피리딘 유도체를 얻는 단계; 및

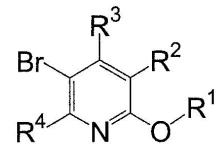
상기에서 얻어진 6-알콕시-3,2'-비피리딘 유도체 V를 가수분해시키는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 VI으로 표시되는 5-(2'-피리딜)-2-피리돈 유도체의 제조 방법:

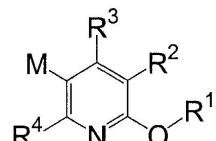
화학식 I



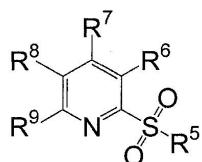
화학식 II



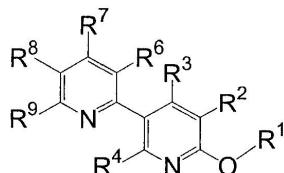
화학식 III



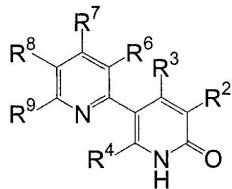
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



상기 화학식들에서,

R¹은 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₁-C₁₂ 알킬기이고,

R², R³ 및 R⁴는 각각 수소 원자, 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₁-C₁₂ 알킬기, 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₄-C₁₅ 아릴기, 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₁-C₁₂ 알콕시기 또는 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₄-C₁₅ 아릴옥시기이거나, 또는 R² 및 R³는 거기에 결합된 탄소 원자와 함께 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₄-C₁₀ 고리를 형성할 수 있고,

R⁵은 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₁-C₁₂ 알킬기 또는 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₄-C₁₅ 아릴기이고,

R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 수소 원자, 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₁-C₁₂ 알킬기 또는 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₄-C₁₅ 아릴기이거나, 또는 R⁶ 및 R⁷, R⁷ 및 R⁸, 또는 R⁸ 및 R⁹는 거기에 결합된 탄소 원자와 함께 치환체(들)를 갖거나 갖지 않는 C₄-C₁₀ 고리를 형성할 수 있고,

M은 주기율표 1족에 속하는 금속 원자이며,

상기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹에서의 알킬기 및 상기 R², R³ 및 R⁴에서의 알콕시기가 가지는 알킬기의 치환체는 혜테로 원자를 고리구조내에 가질 수 있는 C₄-C₁₅ 아릴기; C₂-C₃ 알케닐기; 할로겐 원자; 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형의 C₁-C₁₂의 알콕시기; 및 혜테로 원자를 고리구조내에 가질 수 있는 C₄-C₁₅ 아릴옥시기로 구성된 군으로부터 각각 선택되고,

상기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹에서의 아릴기 및 상기 R², R³ 및 R⁴에서의 아릴옥시기가 가지는 아릴기의 치환체는 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형의 C₁-C₁₂의 알킬기; 혜테로 원자를 고리구조내에 가질 수 있는 C₄-C₁₅ 아릴기; 할로겐 원자; 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형의 C₁-C₁₂ 알콕시기; 및 혜테로 원자를 고리구조내에 가질 수 있는 C₄-C₁₅ 아릴옥시기로 구성된 군으로부터 각각 선택되고,

상기 R² 및 R³, R⁶ 및 R⁷, R⁷ 및 R⁸, 또는 R⁸ 및 R⁹가 형성하는 고리의 치환체는 혜테로 원자를 고리구조내에 가질 수 있는 C₄-C₁₅ 아릴기; C₂-C₃ 알케닐기; 할로겐 원자; 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형의 C₁-C₁₂의 알콕시기; 및 혜테로 원자를 고리구조내에 가질 수 있는 C₄-C₁₅ 아릴옥시기로 구성된 군으로부터 각각 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 유기금속 화합물은 M이 리튬 원자인 화학식 III의 화합물인 것인 제조 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 VI에서 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 수소 원자인 것인 제조 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I에서 R¹은 메틸기인 것인 제조 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 IV에서 R^5 는 페닐기인 것인 제조 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 금속화제는 n-부틸리튬인 것인 제조 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 브롬화제는 브롬인 것인 제조 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

화학식 VI의 R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 수소 원자이고;

화학식 I의 R^1 은 메틸기이고;

브롬화제는 브롬이며;

금속화제는 n-부틸리튬이고;

유기금속 화합물은 M이 리튬 원자인 화학식 III의 화합물이고;

화학식 IV의 R^5 는 페닐기인 것인 제조 방법.

명세서**기술 분야**

[0001]

본 발명은 5-(2'-페리딜)-2-페리돈 유도체의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명에 의해 얻어진 5-(2'-페리딜)-2-페리돈 유도체는 신경질환 치료 약물의 중간체로서 유용하다 (W001/96308호).

배경기술

[0002]

6-위치에 산소 작용기를 가진 3,2'-비페리딘 유도체의 제조 방법으로서는, (1) 5-위치가 봉소 원자, 주석 원자 등으로 치환된 2-알콕시페리딘 유도체를 팔라듐 촉매의 존재하에 2-할로겐화 페리딘 유도체와 반응시키는 것을 포함하는 방법 (W001/81310호, 미국 특허 제5,693,611호), 및 (2) 2-위치가 봉소 원자, 주석 원자 등으로 치환된 페리딘 유도체를 팔라듐 촉매의 존재하에 5-할로겐화 2-알콕시페리딘과 반응시키는 것을 포함하는 방법 (W001/96308호, W001/27112호) 이 종래에 공지되어 있다.

[0003]

상기한 방법 (1) 및 (2)는 모두 고가이고 폐용액으로 문제가 있는 팔라듐 촉매를 사용하고 있어, 고원가화를 피할 수 없으므로 공업적으로 채용할 수 있는 방법은 아니다.

[0004]

발명의 개요

[0005]

본 발명의 목적은 5-(2'-페리딜)-2-페리돈 유도체를 공업적으로 유리하게 제조할 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

[0006]

본 발명은 [1] 하기 화학식 I로 표시되는 페리딘 유도체 (이하, 페리딘 유도체 I로 약칭한다)를 브롬화제와 반응시켜 하기 화학식 II로 표시되는 5-브로모페리딘 유도체 (이하, 5-브로모페리딘 유도체 II로 약칭한다)를 얻는 단계;

[0007]

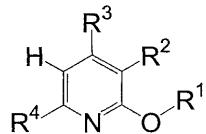
상기에서 얻어진 5-브로모페리딘 유도체 II를 금속화제와 반응시켜 하기 화학식 III으로 표시되는 유기금속 화합물 (이하, 유기금속 화학물 III으로 약칭한다)을 얻는 단계;

[0008]

상기에서 얻어진 유기금속 화합물 III를 하기 화학식 IV으로 표시되는 2-설포닐페리딘 유도체 (이하, 2-설포닐 페리딘 유도체 IV로 약칭한다)와 반응시켜 하기 화학식 V로 표시되는 6-알콕시-3,2'-비페리딘 유도체 (이하, 6-알콕시-3,2'-비페리딘 유도체 V로 약칭한다)를 얻는 단계; 및

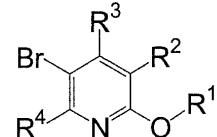
[0009] 상기에서 얻어진 6-알콕시-3,2'-비페리딘 유도체 V를 가수분해시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 VI으로 표시되는 5-(2'-페리딜)-2-페리돈 유도체 [이하, 5-(2'-페리딜)-2-페리돈 유도체 VI으로 약칭한다]의 제조 방법:

화학식 I



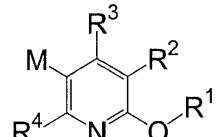
[0010]

화학식 II



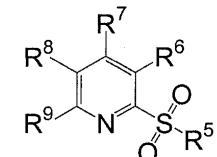
[0011]

화학식 III



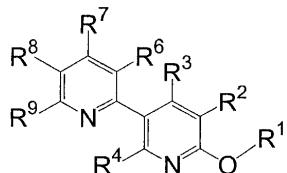
[0012]

화학식 IV



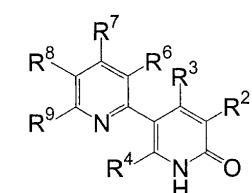
[0013]

화학식 V



[0014]

화학식 VI



[0015]

[0016] 상기 화학식들에서,

[0017]

R^1 은 임의로 치환체 (들)를 갖는 알킬기 또는 임의로 치환체 (들)를 갖는 아릴기이고,

[0018]

R^2 , R^3 및 R^4 는 각각 수소 원자, 임의로 치환체 (들)를 갖는 알킬기, 임의로 치환체 (들)를 갖는 아릴기, 임

의로 치환체 (들) 를 갖는 알콕시기, 또는 임의로 치환체 (들) 를 갖는 아릴옥시기이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 거기에 결합된 탄소 원자와 함께 임의로 치환체 (들) 를 갖는 고리를 임의로 형성하고,

[0019] R^5 은 임의로 치환체 (들) 를 갖는 알킬기 또는 임의로 치환체 (들) 를 갖는 아릴기이고,

[0020] R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 수소 원자, 임의로 치환체 (들) 를 갖는 알킬기, 임의로 치환체 (들) 를 갖는 아릴기이거나, 또는 R^6 및 R^7 , R^7 및 R^8 , 또는 R^8 및 R^9 는 거기에 결합된 탄소 원자와 함께 임의로 치환체 (들) 를 갖는 고리를 임의로 형성하고,

[0021] M은 주기율표 1족에 속하는 금속 원자이고,

[2] 유기금속 화합물은 M이 리튬 원자인 화학식 III의 화합물인 상기 [1]의 제조 방법,

[3] 화학식 VI에서 R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 수소 원자인 상기 [1] 또는 [2]의 제조 방법,

[4] 화학식 I에서 R^1 은 메틸기인 [1] 또는 [2]의 제조 방법,

[5] 화학식 IV에서 R^5 는 폐닐기인 [1] 또는 [2]의 제조 방법,

[6] 금속화제는 n-부틸리튬인 [1]의 제조 방법,

[7] 브롬화제는 브롬인 [1]의 제조 방법, 및

[8] 화학식 VI의 R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 수소 원자이고;

화학식 I의 R^1 은 메틸기이고;

브롬화제는 브롬이며;

금속화제는 n-부틸리튬이고;

유기금속 화합물은 M이 리튬 원자인 화학식 III의 화합물이고;

화학식 IV의 R^5 는 폐닐기인 [1]의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

[0025] 상기한 화학식들에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 로 각각 표시된 알킬기 및 R^2 , R^3 및 R^4 로 각각 표시된 알콕시기가 가지는 알킬기는 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형일 수 있고, C_1-C_{12} 인 것이 바람직하다. 알킬기로서는, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 헥실기, 옥틸기, 도데실기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 들 수 있다. R^2 및 R^3 , R^6 및 R^7 , R^7 및 R^8 , 또는 R^8 및 R^9 가 거기에 결합된 탄소 원자와 함께 임의로 형성된 고리는 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 지방족 탄화수소 고리 등을 들 수 있다. 고리는 C_4-C_{10} 인 것이 바람직하다. 고리로서는, 예를 들면 사이클로펜탄 고리, 사이클로헥산 고리, 사이클로헵탄 고리, 사이클로데칸 고리 등을 들 수 있다.

[0026] 상기한 알킬기 및 고리는 임의로 치환체 (들) 를 갖는다. 치환체로서는, 예를 들면 폐닐기, 톨일기, 메톡시페닐기, 클로로페닐기, 브로모페닐기, 니트로페닐기, 나프틸기, 안트라세닐기, 피리딜기, 푸릴기, 티에닐기 등과 같은 C_4-C_{15} 이고, 임의로 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 등과 같은 헤테로 원자를 고리구조내에 가지고, 바람직하게는 5~14의 고리원수를 가지는 아릴기; 비닐기, 1-메틸비닐기 등과 같은 C_2-C_3 의 알케닐기; 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요드 원자 등과 같은 할로겐 원자; 메톡시기, 에톡시기, 프로포록시기, 이소프로포록시기, 부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기, 헥실옥시기, 옥틸옥시기, 도데실옥시기, 사이클로펜틸옥시기, 사이클로헥실옥시기, 알릴옥시기, 벤질옥시기 등과 같은 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형의 C_1-C_{12} 의 알콕시기; 폐녹시기, 클로로페녹시기, 브로모페녹시기, 니트로페녹시기, 나프틸옥시기, 안트라세닐옥시기, 피리딜옥시기, 푸릴옥시기, 티에닐옥시기 등과 같은 C_4-C_{15} 이고, 임의로 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 등과 같은 헤테로 원자를 고리구조내에 가지고, 바람직하게는 5~14의 고리원수를 가지는 아릴옥시기 등을 들 수 있다.

- [0027] R^2 , R^3 및 R^4 로 각각 표시하는 치환체 (들) 를 임의로 갖는 알콕시기의 대표예로서는, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기, 헥실옥시기, 옥틸옥시기, 사이클로펜틸옥시기, 사이클로헥실옥시기, 알릴옥시기, 벤질옥시기 등을 들 수 있다.
- [0028] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 로 각각 표시된 아릴기, 및 R^2 , R^3 및 R^4 로 각각 표시된 아릴옥시기가 가지는 아릴기는 임의로 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 등과 같은 혜테로 원자를 고리구조내에 가지고, C_4 ~ C_{15} 인 것이 바람직하다. 그 고리원수는 5~14개가 바람직하다. 아릴기로서는, 예를 들면 페닐기, 나프틸기, 안트라세닐기, 피리딜기, 푸릴기, 티에닐기 등을 들 수 있다.
- [0029] 상기 아릴기는 임의로 치환체 (들) 를 가진다. 치환체로서는, 예를 들면 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, 헥실기, 옥틸기, 도데실기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등과 같은 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형의 C_1 ~ C_{12} 의 알킬기; 페닐기, 톨일기, 메톡시페닐기, 클로로페닐기, 브로모페닐기, 니트로페닐기, 나프틸기, 안트라세닐기, 피리딜기, 푸릴기, 티에닐기 등과 같은 C_4 ~ C_{15} 이고, 임의로 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 등과 같은 혜테로 원자를 고리구조내에 가지고, 바람직하게는 5~14의 고리원수를 가지는 아릴기; 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자, 요드 원자 등과 같은 할로겐 원자; 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기, 헥실옥시기, 옥틸옥시기, 도데실옥시기, 사이클로펜틸옥시기, 사이클로헥실옥시기, 알릴옥시기, 벤질옥시기 등과 같은 직쇄형, 분지쇄형 또는 환형의 C_1 ~ C_{12} 의 알콕시기; 페녹시기, 클로로페녹시기, 브로모페녹시기, 니트로페녹시기, 나프틸옥시기, 안트라세닐옥시기, 피리딜옥시기, 푸릴옥시기, 티에닐옥시기 등과 같은 C_4 ~ C_{15} 이고, 임의로 질소 원자, 산소 원자, 황 원자 등과 같은 혜테로 원자를 고리구조내에 가지고, 바람직하게는 5~14의 고리원수를 가지는 아릴옥시기 등을 들 수 있다.
- [0030] R^2 , R^3 및 R^4 로 각각 표시하는 아릴옥시기의 대표예로서는, 페녹시기, 클로로페녹시기, 브로모페녹시기, 니트로페녹시기, 나프틸옥시기, 피리딜옥시기, 푸릴옥시기, 티에닐옥시기 등을 들 수 있다.
- [0031] 첫째로, 피리딘 유도체 I을 브롬화제와 반응시키는 단계를 설명한다.
- [0032] 브롬화제로서는, 예를 들면 브롬, 브롬-피리딘 착체, 디메틸디브로모히단토인 등을 들 수 있고, 브롬이 특히 바람직하다. 사용되는 브롬화제의 양은 피리딘 유도체 I에 대해 바람직하게는 0.1~10 몰당량, 더욱 바람직하게는 0.5~3 몰당량 범위이다.
- [0033] 반응은 바람직하게는 -20 °C~ 100 °C, 더욱 바람직하게는 0~80 °C에서 행한다. 반응시간은 일반적으로 0.1~40 시간, 바람직하게는 0.5~20 시간 범위이다.
- [0034] 반응은 예를 들면 피리딘 유도체 I을 용매중에서 염기의 존재하, 브롬화제와 접촉시켜 행할 수 있다. 용매는 반응에 영향을 미치지 않는 한 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등과 같은 에스테르; 아세토니트릴, 벤조니트릴 등과 같은 니트릴; 헥산, 헵탄, 옥탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 디클로로메탄, 1,2-디클로로메탄, 클로로벤젠 등과 같은 할로겐화 탄화수소; 아세트산, 프로피온산 등과 같은 유기 카르복실산 등을 들 수 있다. 용매는 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 사용되는 용매의 양은 일반적으로 피리딘 유도체 I에 대해 0.5~50 중량부, 바람직하게는 1~20 중량부 범위이다.
- [0035] 반응은 염기의 존재하에 행할 수 있다. 염기로서는, 예를 들면 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼슘, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄화수소나트륨 등의 무기 염기; 아세트산리튬, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등과 같은 유기 카르복실산 알칼리 금속염; 피리딘, 피콜린, 루티딘, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 트리옥틸아민 등과 같은 3급 아민 등을 들 수 있다. 이들중에서 탄산나트륨, 탄산칼륨, 아세트산나트륨 및 아세트산칼륨이 바람직하고, 아세트산나트륨 및 아세트산칼륨이 특히 바람직하다. 사용되는 염기의 양은 피리딘 유도체 I에 대해 바람직하게는 0.1~10 몰당량, 더욱 바람직하게는 0.5~3 몰당량 범위이다.
- [0036] 이 단계에서 얻어진 5-브로모피리딘 유도체 II는 분리 또는 정제 후에 다음 단계에서 사용하는 것이 바람직하다. 유기 화합물의 분리 또는 정제에 일반적으로 사용되는 방법에 의해 5-브로모피리딘 유도체 II를 반응혼합물로부터 분리 또는 정제한다. 예를 들면, 반응혼합물내에 남아 있는 브롬화제를 아황산나트륨 등을 이용하여 분해하고, 계가 알칼리성이 될 때까지 반응혼합물을 수산화나트륨 등으로 중화시킨 다음, 에틸 아세테이트 등과 같은 유기용매를 첨가하여 반응혼합물을 추출하고 추출액을 농축한 후, 얻어진 미정제 생성물을 증류, 재

결정, 실리카겔 크로마토그래피 등에 의해 정제한다.

[0037] 두번째로, 5-브로모페리딘 유도체 II를 금속화제와 반응시키는 단계 및 유기금속 화합물 III을 2-설포닐페리딘 유도체 IV와 반응시키는 단계를 설명한다.

[0038] 금속화제로서는, 예를 들면 메틸리튬, n-부틸리튬 등과 같은 알킬리튬 화합물; 에틸 마그네슘 브로마이드, 이소프로필 마그네슘 브로마이드, 이소프로필 마그네슘 클로라이드, t-부틸 마그네슘 클로라이드 등과 같은 그리나드 시약; 및 리튬, 마그네슘, 나트륨 등과 같은 금속을 들 수 있다. 사용되는 금속화제의 양은 5-브로모페리딘 유도체 II에 대해 바람직하게는 0.1~10 몰당량, 더욱 바람직하게는 0.5~3 몰당량 범위이다.

[0039] 상기 단계의 반응 모두는 용매의 존재하에 행하는 것이 바람직하다. 반응에 역효과를 미치지 않는 한 용매는 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 헥산, 헵탄, 옥탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 에틸렌 벤젠, 메시틸렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 테트라하이드록스프탄, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 디글라임 등과 같은 에테르를 들 수 있다. 이들중에서 에테르를 사용하는 것이 바람직하고, 테트라히드로푸란을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 용매는 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.

[0040] 5-브로모페리딘 유도체 II와 금속화제의 반응은 바람직하게는 -100 °C~100 °C, 더욱 바람직하게는 -80 °C~80 °C 범위에서 행한다. 반응시간은 일반적으로 0.1~40 시간, 바람직하게는 0.5~20시간 범위이다. 이 반응에 사용되는 용매의 양은 일반적으로 5-브로모페리딘 유도체 II에 대해 0.5~50 중량부, 바람직하게는 1~20 중량부 범위이다.

[0041] 5-브로모페리딘 유도체 II를 금속화제와 반응시키는 단계는, 예를 들면 상기한 용매중에서 5-브로모페리딘 유도체 II를 금속화제와 접촉시켜 행할 수 있다.

[0042] 상기 반응이 완료된 후, 유기금속 화합물 III을 함유하는 반응혼합물을 다음 단계에서 사용될 수 있다.

[0043] 사용되는 유기금속 화합물 III의 양은 일반적으로 2-설포닐페리딘 유도체 IV에 대해 0.1~10 당량, 더욱 바람직하게는 0.5~3 당량 범위이다.

[0044] 유기금속 화합물 III과 2-설포닐페리딘 유도체 IV 사이의 반응은 바람직하게는 -100 °C~100 °C, 더욱 바람직하게는 -80 °C~50 °C 범위에서 행한다. 반응시간은 일반적으로 0.1~40 시간, 바람직하게는 0.5~20 시간 범위이다. 사용되는 용매의 양은 일반적으로 2-설포닐페리딘 유도체 IV에 대해 0.5~100 중량부, 바람직하게는 1~20 중량부 범위이다.

[0045] 반응 조작으로서, 2-설포닐페리딘 유도체 IV를 상기한 유기금속 화합물 III을 함유하는 반응혼합물에 첨가하거나, 또는 상기한 유기금속 화합물 III을 함유하는 반응혼합물을 2-설포닐페리딘 유도체 IV에 첨가한다. 첨가시, 2-설포닐페리딘 유도체 IV를 상기한 반응 용매로 희석할 수 있다. 희석 농도는 특별히 한정되지 않으나, 2-설포닐페리딘 유도체 IV는 바람직하게는 1~80중량%, 더욱 바람직하게는 5~50중량%을 농도를 갖는다. 첨가 속도는 특별히 한정되지 않으나, 양호한 반응 결과를 발현할 수 있는 온도로 제어가 가능한 속도인 것이 바람직하다.

[0046] 이 단계에서 얻은 6-알콕시-3,2'-비페리딘 유도체 V는 분리 및 정제없이 다음 반응에서 사용될 수 있다. 예를 들면, 반응혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 등과 같은 유기용매를 첨가하여 추출한 후, 추출액을 농축하고 얻어진 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용한다.

[0047] 6-알콕시-3,2'-비페리딘 유도체 V의 가수분해 단계를 하기에 설명한다.

[0048] 가수분해 반응은 산의 존재하에서 행하는 것이 바람직하다. 산의 종류는 특별히 한정되지 않으나, 예를 들면 불화수소산, 염산, 브롬화수소산, 요드화수소산 등과 같은 할로겐화수소산; 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로메탄설폰산 등과 같은 설폰산; 아세트산, 트리플루오로아세트산, 벤조산 등과 같은 카르복실산; 황산, 질산 등을 들 수 있다. 사용되는 산의 양은 6-알콕시-3,2'-비페리딘 유도체 V에 대해 바람직하게는 0.1~10 몰당량, 더욱 바람직하게는 0.5~3 몰당량 범위이다.

[0049] 반응은 물의 존재하에 행해진다. 물의 사용량은, 6-알콕시-3,2'-비페리딘 유도체 V에 대해 0.5~100 몰당량의 범위인 것이 바람직하고, 1~50 몰당량의 범위인 것이 더욱 바람직하다.

[0050] 반응은 바람직하게는 0 °C~120 °C, 더욱 바람직하게는 20 °C~100 °C 범위에서 행한다. 반응시간은 일반적으로 0.1~40 시간, 바람직하게는 0.5~20시간 범위이다.

[0051] 반응은 용매의 존재하에서 행할 수 있다. 반응에 역효과를 미치지 않는 한 용매는 특별히 한정되지 않고, 예를 들면 헥산, 햅탄, 옥탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 에틸벤젠, 메시틸렌, 클로로벤젠 등과 같은 방향족 탄화수소; 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 디글라임 등과 같은 에테르; 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등과 같은 에스테르; 아세토니트릴, 벤조니트릴 등과 같은 니트릴; 디메틸포름아미드, 디메틸 셀포시드 등을 들 수 있다. 용매는 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 사용되는 용매의 양은 일반적으로 6-알콕시-3,2'-비피리딘 유도체 VI에 대해 0.5~50 중량부, 바람직하게는 1~20 중량부 범위이다.

[0052] 이와 같이 제조된 5-(2'-피리딜)-2-피리돈 유도체 VI는 유기 화합물의 분리 또는 정제에 일반적으로 사용되는 방법에 의해 분리 또는 정제될 수 있다. 예를 들면, 반응혼합물을 메틸-tert-부틸 에테르 등으로 세척하고, 수산화나트륨 등으로 알칼리화 한 다음, 메틸-tert-부틸 에테르 등으로 다시 세척한다. 용해된 목적 생성물을 함유하는 수용액을 중화시키고, 에틸 아세테이트 등과 같은 유기용매로 추출한 후, 추출액을 농축하고, 얻어진 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피, 재결정 등에 의해 정제한다.

[0053] 출발물질인 피리딘 유도체 I을 예를 들면 공업적으로 용이하게 구입가능한 2-클로로피리딘을 나트륨 메톡사이드와 반응시키는 것을 포함하는 방법 [*Journal of the American Chemical Society*, 46, 1466(1924)] 등에 의해 쉽게 제조할 수 있다. 또한, 예를 들면 2-셀포닐피리딘 유도체 IV는 α, β -불포화 카보닐 화합물류를 셀포닐시아나이드류와 반응시키는 것을 포함하는 방법 (일본 특개평 제11-269147호)에 의해 쉽게 제조될 수 있다.

실시 예

[0054] 본 발명을 하기 실시예를 참조로 하여 상세히 설명하나, 본 발명은 하기 실시예에 의해 한정되지 않는다.

실시예 1

5-브로모-2-메톡시피리딘의 합성

[0057] 에틸 아세테이트 (325 kg), 아세트산나트륨 (58 kg, 707 몰) 및 2-메톡시피리딘 (68.7 kg, 630 몰)을 반응용기 (내부 용량 1000 L) 내에서 혼합하였다. 내부 온도를 10 °C 이상으로 유지하면서, 이 용액에 6.5 시간에 걸쳐 브롬 (122.3 kg, 765 몰)을 적하하였다. 적하 완료후, 내부 온도를 20 °C로 올리고, 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 이 시점에서의 전화율은 73%였다. 그 다음, 내부 온도를 50 °C로 올리고, 반응을 5시간 더 계속하였다. 이 시점에서의 전화율은 98%였다. 반응혼합물을 냉각시키고, 물 (70 kg)을 반응혼합물에 첨가하였다. 내부 온도를 5 °C 이상으로 유지하면서, 물 (200 kg)에 수산화나트륨 (46.1 kg) 및 아황산나트륨 (17 kg)을 용해하여 얻은 용액을 적하하였다. 반응혼합물을 분리되도록 방치하였다. 수성층의 pH가 8 이상이고, 과산화물이 없음을 확인한 후, 유기층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (40 kg)로 추출하고, 추출액 및 상기 유기층을 조합하였다. 혼합물을 감압하에서 농축하여 미정제 5-브로모-2-메톡시피리딘 (총중량: 121.8 kg, 순중량: 110.7 kg, 수율 93%)을 얻었다. 미정제 생성물을 감압하에서 증류에 의해 정제하여 하기 물성치를 가진 5-브로모-2-메톡시피리딘 (101.8 kg, 수율 86%)을 99% 이상의 순도로 얻었다.

[0058] $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (CDCl₃) δ : 3.90(s, 3H), 6.65(d, 1H, J=8.8Hz), 7.62(dd, 1H, J=2.4Hz, 8.8Hz), 8.20(d, 1H, J=2.4Hz)

실시예 2

6-메톡시-3,2'-비피리딘의 합성

[0061] 테트라히드로푸란 (230 kg)을 반응용기 (내부 용량 1000 L)에 충진하고, -76 °C로 냉각한 후 n-부틸리튬의 헥산 용액 (15.2 중량%, 118 kg, 278 몰)을 반응용기에 첨가하였다. 이 용액에 테트라히드로푸란 (71 kg)에 5-브로모-2-메톡시피리딘 (47.0 kg, 250 몰)을 용해하여 얻은 용액을 -71 °C ~ -75 °C의 내부 온도에서, 3.5 시간에 걸쳐 적하하였다. 적하가 완료된 후, 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 샘플을 취해 5-브로모-2-메톡시피리딘이 사라졌음을 확인하였다. 얻어진 반응혼합물에 테트라히드로푸란 (133 kg)에 2-벤젠셀포닐피리딘 (45.7 kg, 209 몰)을 용해하여 얻은 용액을 -71 °C ~ -75 °C의 온도에서, 6.5 시간에 걸쳐 적하였다. 적하 완료후, 혼합물을 -71 °C에서 3 시간 동안 교반한 후, 이소프로판올 (32 kg)을 첨가해 반응을 중지시켰다.

[0062] 얻어진 반응 혼합물을 0 °C로 승온하고, 추출용기의 내부 온도를 20 °C 이상으로 유지하면서, 반응 혼합물을 물 (216 kg)을 함유한 추출용기에 끓겨 담았다. 다 끓긴 후, 혼합물을 30 분간 교반하고, 그대로 두어 유기층을 분리시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트 (82 kg + 86 kg)로 2회 추출하고, 추출액 및 상기 유기층을 조합한 후

감압하에서 농축하여 미정제 생성물 (총중량: 52.8 kg) 을 얻었다. 미정제 생성물을 정량하였더니, 하기 물성치를 가진 36.8 kg (수율 95%, 2-벤젠설포닐파리딘 기준) 의 6-메톡시-3,2'-비파리딘이 함유되어 있었다.

[0063] $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (CDCl_3) δ : 4.00(s,3H), 6.85(d,1H,J=8.9Hz), 7.20-7.24(m,1H), 7.66(d,1H,J=7.9Hz), 7.74(dt,1H,J=2.0Hz,7.9Hz), 8.25(dd,1H,J=2.0Hz,8.9Hz), 8.66-8.68(m,1H), 8.74(d,1H,J=2.0Hz)

실시예 3

5-(2'-파리딜)-2-파리돈의 합성

실시예 2에서 얻어진 미정제 6-메톡시-3,2'-비파리딘 (55.0 kg, 순중량: 42.6 kg), 35% 염산 (65 kg) 및 물 (110 kg) 을 반응용기 (내부 용량 500 L) 에 충진하고, 혼합물을 4시간 동안 가열환류시켰다. 반응혼합물을 냉각하고, 수성층을 메틸-tert-부틸 에테르 (116 kg \times 4회) 로 세척하였다. 내부 온도를 25~35 °C로 유지하면서, 물 (102 kg) 에 수산화나트륨 (35 kg) 을 용해하여 얻은 용액을 첨가하여 pH를 12로 조정하고, 수성층을 메틸-tert-부틸 에테르 (116 kg \times 2회) 로 다시 세척하였다. 내부 온도를 25~40 °C로 유지하면서, 35% 염산 (40 kg) 을 첨가하여 pH를 7로 조정하였다. 이 혼합물을 반응용기 (내부 용량 1000 L) 로 옮기고, n-부탄을 (175 kg) 을 첨가하고, 염화나트륨 (70 kg) 을 더 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 n-부탄을 (175 kg) 로 추출하였다. 추출액 및 유기층을 조합하고, 반응용기에 남아 있는 n-부탄을 69 kg이 될 때까지 농축하였다. 에틸 아세테이트 (84 kg) 를 농축액에 첨가하고, 혼합물을 80 °C로 가열하여 용해하고, 0 °C로 냉각하여 재결정을 행하여, 미정제 5-(2'-파리딜)-2-파리돈 (32.1 kg, 순중량: 29.1 kg) 을 얻었다. 이것을 물 (224 kg) 에 첨가하고, 60 °C로 가열하여 용해한 후, 0 °C로 냉각하였다. 얻어진 슬러리를 여과하고, 물 (45 kg) 로 세척한 후 건조하여 5-(2'-파리딜)-2-파리돈 (23.56 kg, 수율 60%)을 얻었다.

[0067] $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (CDCl_3) δ : 6.72(d,1H,J=9.9Hz), 7.19(dd,1H,J=4.9Hz,6.9Hz), 7.51(d,1H,J=7.9Hz), 7.70-7.76(m,1H), 8.15-8.23(m,2H), 8.62(d,1H,J=4.0Hz), 13.30(brs, 1H)

산업상 이용 가능성

[0068] 본 발명에 따르면, 5-(2'-파리딜)-2-파리돈 유도체 VI를 공업적으로 유리하게 제조할 수 있다.

[0069] 본 출원은 일본 특허 출원 제2002-214098호를 기초로 하고 있고, 그 내용은 본 명세서에 전부 포함되어 있다.