

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 279/02

(45) 공고일자 1985년06월28일  
(11) 공고번호 특1985-0000923

(21) 출원번호	특1981-0003626	(65) 공개번호	특1983-0007604
(22) 출원일자	1981년09월28일	(43) 공개일자	1983년11월04일
(30) 우선권주장	191, 716 1980년09월29일 미국(US)		
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드 윌리엄 데이비스 헌 미합중국 뉴욕주 뉴욕시 이스트 42번 스트리트 235		

(72) 발명자 조셉 조지 롬바르디노  
미합중국 코네티컷주 니안티크 로렐 힐 드라이브 13  
(74) 대리인 김영우, 장수길

심사관 : 권동용 (책자공보 제1084호)

(54) 피록시캄의 제조 방법

요약

내용 없음.

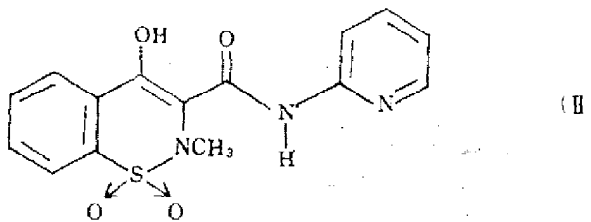
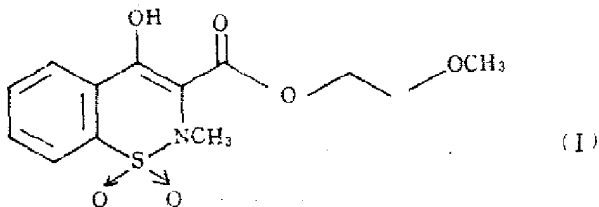
명세서

[발명의 명칭]

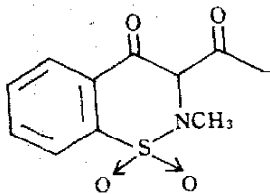
피록시캄의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 피록시캄(4-히드록시-2-메틸-N-2-피리딜-2H-1, 2-벤조티아진-3-카르복사미드 1, 1-디옥사이드)의 제조방법에 관한 것이다. 보다 상세히 개시명하자면, 본 발명은 의류기술에 그 중요성이 인정된 피록시캄의 합성에 유용한 하기 일반식(I)로 표시되는 피록시캄의 중간체인 2-메톡시에틸 4-히드록시-2-메틸-2H-1, 2-벤조티아진-3-카르복실레이트 1, 1-디옥사이드 및 하기 일반식(II)로 표시되는 피록시캄의 제조방법에 관한 것이다.

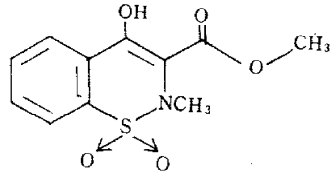


이와 같은 타입의 화합물에 있어서의 아실기는 경우에 따라서는 다음 구조식,

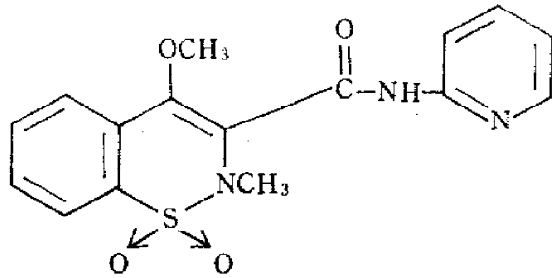


으로 도시되어 있으며, 또 3, 4-디히드로-2-메틸-4-옥소-2H-1, 2-벤조티아진 1, 1-디옥사이드 유도체의 다른 이름으로도 명명되어 왔다. 이들 화합물은 동일한 화합물의 동등한 호변이성 형태라는 것을 당분야에 숙달된 자들은 이해할 수 있을 것이다. 본 발명은 이들 두개의 호변이성 형태를 모두 포함하는데, 본 명세서 상에서는 편의상 이들 두개 중 하나만을 도시하였다.

롬바르디노(Lombardino)씨의 미합중국 특허 제3,591,584호의 명세서 상에 피록시캄의 물질이 처음으로 기재되어 있는데, 이 특허명세서에는 3-카르복실산 에스테르를 2-아미노피리딘과 반응시키는 피록시캄 합성법의 한가지 방법이 기술되어 있다. 보다 상세하게 설명하자면 이 명세서 상에는 에스테르가 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬 에스테르 또는 페닐(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 에스테르로서 기재되어 있으며, 특정 에스테르로



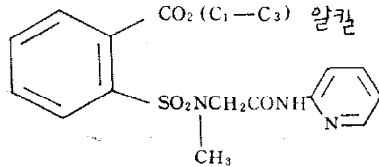
서 메틸에스테르, (III)가 기재되어 있다[Lombardino씨등, J. Med. Chem. 14, pp. 1171-1175 (1971) 참조]. 상기 특허방법은 유용한 방법이지만은 하나, 고도로 착색된 부산물이 일정하지 않게 생성되는 결점이 있다. 이와 같이 고도로 착색된 부산물은 재결정 조작을 수회 반복하여야만 제거되기 때문에 주목적물이 손실되게 되며, 착색물이 소량(이를테면, 0.5-1%)으로 함유되어 있다하더라도 피록시캄 목적물의 거리가 짙은 황색으로 착색되어 바람직하지 못한 약효과가 생기는 결점이 있다. 본 발명자는 이 부산물을 단리시킨 결과 하기 구조식으로 표시된다는 것을 발견하였다.



(IV)

또 본 발명자는 일반식(IV)으로 표시되는 화합물은 전구물질 중 오염물질로부터 생성되기 보다는 반응부산물로서 생성된다는 사실을 발견하였다. 반응혼합물 중에 이 화합물이 어떻게 해서 생성되는가에 대해서는 상세하게 설명할 수는 없으며 반응시 생성되는 메탄올 부산물을 신속히 제거하기 위한 여러가지 방법들이 기재되어 있으나 이들 방법은 단지 바람직하지 못한 부산물(IV)과 같은 에테르를 생성시키지 않는 에스테르를 발견하는데에 있다는 것을 발견하였다.

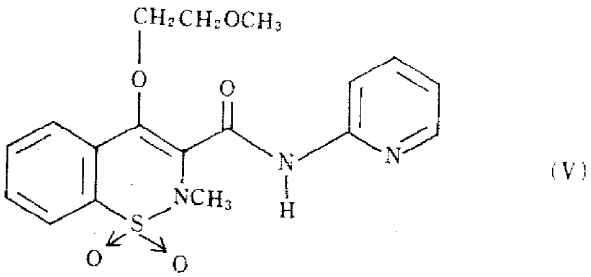
피록시캄의 합성 방법으로서 3, 4-디히드로-2-메틸-4-옥소-2H-1, 2-벤조티아진 1,1-디옥사이드리 2-피리딜이소시아네이트와 반응시키는 방법(Lombardino씨의 미합중국 특허 제 3,591,584호) ; 4-히드록시-2-메틸-2H-1, 2-벤조티아진-3-카르복사닐리드를 2-아미노피리딘에 의해 아미노 전이 반응시키는 방법(Lombardino씨의 미합중국 특허 제3,891,637호) ; 하기 일반식으로 표시되는 화합물의 환



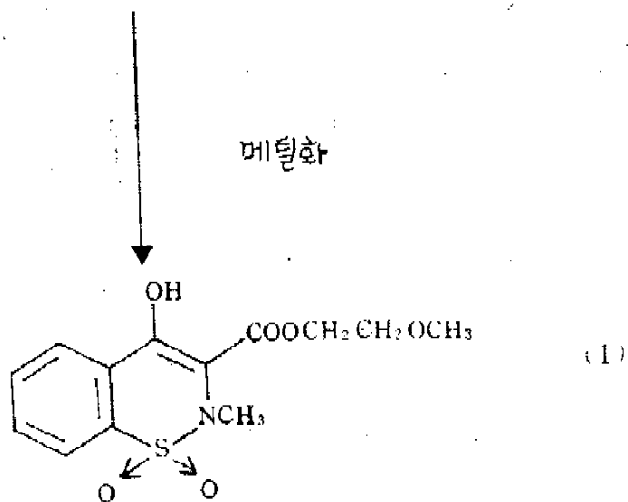
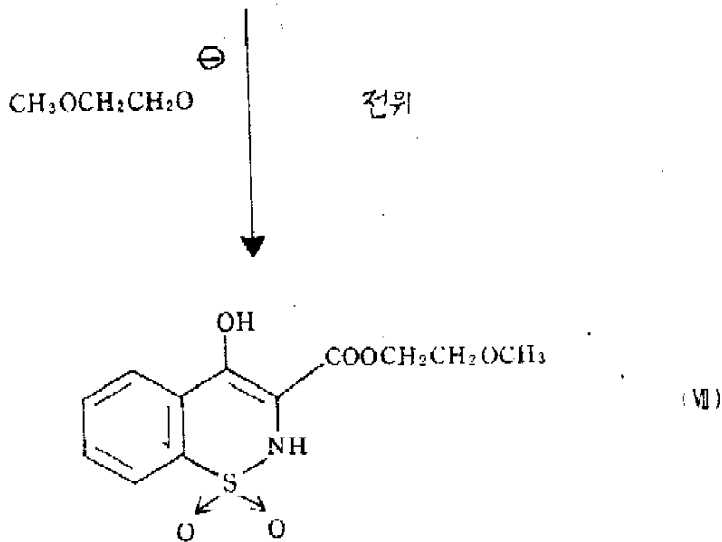
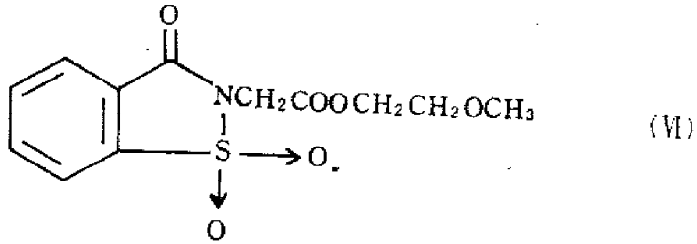
화방법 (Lombardino씨의 미합중국 특허 제 3,853,862 ) ; 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알콕시-2-메틸-2H-1, 2-벤조티아진 3-카르복실산 1, 1-디옥사이드를 2-아미노피리딘과 커플링시킨 다음, 에놀형의 에테르 결합을 가수분해하는 방법(Lombardino씨의 미합중국 특허 제, 3,892,740호) ; 4-히드록시-2-메틸-2H-1, 2-벤조티아진-3-카르복실산을 산염화물에 의해 2-아미노피리딘과 커플링시키는 방법(Hammen씨의 미합중국 특허 제4,100,374호) ; 및 4-히드록시-N-2-피리딜-2H-1, 2-벤조티아진-3-카르복사미드를 메틸화하는 방법(캐나다 특허 제 1,069,894호) 등이 있다.

본 발명에 따른 메톡시메틸 에스테르에 관련된 또 하나의 에스테르는 에틸-4-히드록시-2-메틸-2H-1, 2-벤조티아진-3-카르복실레이트 1,1-디옥사이드로서 문헌에 기재되어 있다(Rasmussen씨의 미합중국 특허 제 3,501,466호 및 Zinnes씨 등의 미합중국 특허 제 3,816,628호 참조).

본 발명자들은 전술한 일반식(I)로 표시되는 2-메톡시에테르 에스테르로 화합물을 합성하여, 상당하는 3-카르복실산에스테르를 피록시캄으로 전환시키는 공지의 방법들에 있어서 중전 방법에 의한 메틸에스테르(III) 대신에 2-메톡시에테르 에스테르(I)를 사용한 결과, 합성에 의해 얻어지는 목적물 피록시캄에는 공지의 방법에 있어서 예측되는 에테르(IV)의 유연체인 하기 일반식(V)로 표시되는 고도의 착색 에테르 [4-(2-메톡시에테르)-2-메틸-N-2-피리딜-2H-1, 2-벤조티아진-3-카르복사미드] 부산물이 전연 함유되지 않는다는 획기적인 사실을 발견해 내고 본 발명을 완성하기에 이르렀다.



피록시캄의 합성에 필요한 2-메톡시에틸에스테르(1)는 하기 반응 공정식에 의해 삭카린-2-아세테이트에스테르 [2-메톡시에탈-3-옥소-2H-1, 2-벤조티아졸린-2-아세테이트 1, 1-디옥사이드, 일반식 (VI)]로부터 제조한다.

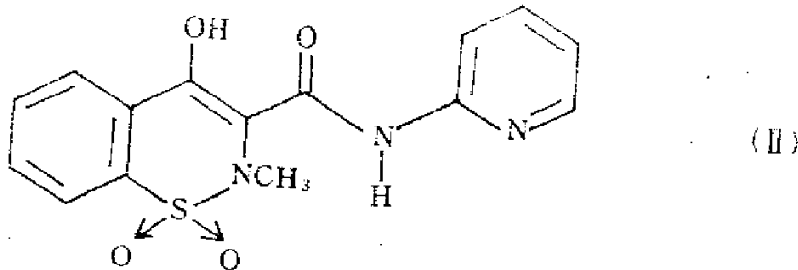


상기 반응 공정식에 있어서 전위반응 조작은 에스테르 교환반응이 수반되는 것을 방지하기 위하여 디메틸술폭시드 또는 디메틸포름아미드와 같은 극성 유기용매 중에서 중간체인 삭카린-2-초산 에스테르를 알콕시드, 바람직하게는 나트륨 2-메톡시에톡시와 같은 2-메톡시에톡시드로 처리하여 수행한다. 다음에 메틸화조작은 반응 불활성용매, 이를테면 저급케톤, 저급알칸올, 포름아미드, 디메틸포

름아미드 또는 디메틸술폭시드 중에서 황산디메틸 또는 할로겐화메틸과 같은 메틸화제, 바람직하게는 요오드화메틸로 처리하여 수행한다.

상기 반응 공정식에 있어서의 출발물질로서 사용하는 삭카린-2-초산에스테르는 상당하는 메틸 에스테르의 제조방법 [Chemische Berichte 30, p. 1267 (1897)]과 유사한 방법으로 삭카린 2-메톡시에틸 클로로 아세테이트로부터 제조하거나, 또는 보다 간접적으로 상기 메틸에스테르를 상당하는 삭카린 초산으로 가수분해한 다음 산염화물에 의해 2-메톡시에탄올과 커플링시켜 제조한다.

메톡시에스테르(I)와 2-아미노피리딘으로부터 하기 일반식(II)로 표시되는 피록시캄을 제조하는 반응은 일반적으로 상기 두 성분을 실온 또는 실온 정도하의 반응 불활성 용매 중에서 혼합시킨 다음 생성 혼합액을 115 내지 175°C의 온도에서 약 1.5시간 내지 수시간 동안 가열하여 행한다.



상기 반응을 수행하는 데에는 두 성분을 반드시 등몰로 사용할 필요는 없으나, 어느 한 성분의 반응 물질, 바람직하게는 보다 용이하게 입수할 수 있는 아민염기 반응물질을 약간 과잉으로 사용하더라도 약효과가 발생되지 않으며, 이 경우에는 오히려가 암모니아 분해반응을 촉진시켜 반응을 종료시키는데 도움이 될 수도 있다.

그러나, 이 경우에 있어서 가암모니아 분해의 평형반응을 종료시키는 쪽으로 진행시키기 위하여 반응시에 생성되는 휘발성의 알코올 부산물을 제거시키는 일이 가장 바람직하고 유익한 방법이다.

본 반응의 용매로서는 크실렌이 부산물인 2-메톡시에탄올과 저비점 공비 혼합물로서 효과적으로 제거되기 때문에 크실렌을 사용하는 것이 가장 바람직하며 증류 조작시 크실렌을 계속 첨가함으로써 크실렌의 소요량을 유지시켜 줄 수가 있다. 알코올을 제거하고 반응을 종료시킨 후에는 생성물을 결정화하고 냉각한 다음 간단히 여과를 행하여 피록시캄을 용이하게 회수할 수 있다. 필요에 따라서는 피록시캄을 디메틸아세트아미드/아세톤/물 중에서 재결정한다.

하기에 실시예들을 열거하여 본 발명을 상세하게 설명하겠다. 그러나 본 발명은 이들 실시예만으로 한정되는 것이 아니다.

[실시예 1]

4-(2-메톡시에톡시)-2-메틸-N-2-피리딜-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복사미드 1, 1-디옥사이드[0<sup>4</sup>-(2-메톡시에틸) 피록시캄 (V)]

무수질소 가스분위기 하의 화염 건조시킨 플라스크내의 무수 디메틸포름아미드 1.3ml 중에 피록시캄 1.814g(5.47 밀리몰)을 용해시켰다. 다음에 수소화나트륨 0.131g(5.47 밀리몰)을 소량씩 첨가하여 얻어지는 혼합물을 수소화나트륨이 완전 반응될때까지 40 내지 45°C에서 약 3시간 동안 가열을 행하였다. 다음에 2-메톡시에틸 염화물 1.0ml(0.94밀리몰)과 요오드화나트륨 0.821g(5.47밀리몰)을 첨가한 다음 89°C에서 51시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 얼음 약 50g으로 희석시킨 다음 염화메틸렌 10ml로 5회 추출을 행하였다. 추출액을 합하여 물 15ml로 7회 역세하고, 식염수로 1회 세척한 다음 무수황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 다음에 여과 및 증발을 행하여 유상물 1.44g을 얻었다. 이 유상물을 에테르로 연화하여 고상물 0.84g을 얻은 다음 아세토니트릴에서 재결정하였다(수율, 0.57g). 재결정에 의해 얻어진 생성물 0.45g을 흡착제로서 실리카겔 13.5g을 사용하고, 용리제로서 메탄올 : 시클로헥산 : 초산에틸 2 : 3 : 6의 혼합액을 사용하여 크로마토그래피를 행한 다음, 인ולי브덴산 분무액을 사용하여 박층크로마토그래피(용리제는 상기와 동일한 것을 사용함)에 의해 관찰을 행하였다. 투명한 목적물들을 함유하는 획분들을 합한 다음 감압증발시켜 고상물을 얻었다. 이 고상물을 사염화탄소로 처리한 다음 고진공하에서 건조를 행하여 0<sup>4</sup>-(2-메톡시에틸) 피록시캄을 얻었다. [0.31g : 융점 155-157°C : Rf 0.5( 2 : 3 : 6 메탄올 : 시클로헥산 : 초산에틸 : Rf 0.4 (10 : 4 : 3 크실렌 : 메탄올 : 물) : pmr/CDCl<sub>3</sub>/δ 3.15(s,3H), 3.35(s,3H), 3.68(m,2H), 4.23(m,2H), 7.2(m,1H), 7.9(m,5H), 8.9(m,2H), 10.2(broad s,1H)].

[실시예 2]

2-메톡시에틸 2-클로로아세테이트

염화메틸렌 15ml중에 2-클로로아세틸 클로라이드 11.2g(0.10몰)을 용해시킨 용액을 -5내지 5°C의 온도로 유지시키면서 염화메틸렌 35ml 중에 피리딘 8.0g(0.11몰)과 2-메톡시에탄올 7.6g(0.10몰)을 용해시킨 냉각 용액중에 1시간에 걸쳐서 적하하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 또 1시간동안 교반한 다음 실온으로 가온하고 물 50ml로 2회 추출하였다. 두개의 추출액 수층을 합하고 클로로포름 50ml로 역세하였다. 처음의 유기층과 클로로포름 세액을 합하고 5% 황산구리 50ml로 세척하였다. 5% 황산구리 세액을 클로로포름 25ml로 역세하고 유기상과 다시 혼합하였다. 마지막으로 유기상을 식염수 50ml로 세척하고 활성탄과 무수 황산마그네슘으로 처리한 다음, 여과 및 농축을 행하여 얻어지는 유상물을

증류하여 2-메톡시에틸 2-클로로아세테이트 14.1g(비점 80-82℃)을 얻었다.

[실시예 3]

2-메톡시에틸 3-옥소-2H-1,2-벤조티아졸린 2-아세테이트 1,1-디옥사이드 (2-메톡시에틸 삭카린 -2-아세테이트)(VI)

디메틸포름아미드 40ml 중에서 나트륨 삭카린 18g(0.088몰)과 2-메톡시에틸 2-클로로아세테이트 13.4g(0.088몰)을 혼합하고 120℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각하고 물 100ml중에 주입시켜 5 내지 10℃에서 0.5시간 동안 과립화한 다음 수 세액에 의한 여과 및 공기 건조시켜 2-메톡시에틸 삭카린-2-아세테이트[23.2g ; 수율 90% ; 융점 91-92℃ ; m/e299 ; IR(KBr) 2985cm<sup>-1</sup>]을 얻었다.

[실시예 4]

2-메톡시에틸 4-히드록시-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복사미드 1,1-디옥사이드

무수 질소가스 분위기 하의 화염 건조시킨 플라스크내에 2-메톡시에탄올 72.9ml(0.924몰)을 교반하면서 도입시켰다. 구형의 나트륨 10.6g(0.463몰)을 펜탄으로 세척하고 핀셋으로 약간 편평하게 한 다음 반응혼합물의 온도를 25 내지 45℃로 유지시키면서 2시간에 걸쳐 소량씩 첨가하였다. 또 1시간 교반을 행한 후 2-메톡시에탄올 10ml를 또 첨가한 다음 반응혼합물을 57℃로 가온하였다. 다음에 반응 혼합물을 약간 냉각시켰더니 고화되었다. 다음에 반응 혼합물을 무수 디메틸 술폰 75ml로 희석시키고, 잔존하는 나트륨 금속 입자를 기계적으로 분리 제거하였다. 가온시킨 무수 디메틸술폰 70ml중에 2-메톡시에틸 삭카린-2-아세테이트 50g(0.167몰)을 용해시킨 용액을 20분에 걸쳐서 적하하였다. 다음에 반응혼합물을 상온에서 1시간동안 교반한 다음 방울에 의해 20내지 25℃의 온도로 유지시킨 농염산 276ml와 물 1.84l의 혼합액중에 주입하여 급냉시켰다. 슬러리를 6 내지 8℃에서 과립화한 다음 냉수로 여과하고 공기 건조하여 2-메톡시에틸 4-히드록시-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복실레이트 1,1-디옥사이드[32.8g ; 수율, 66% ; m.p. 120-122℃ ; IR(KBr) 3448, 3226cm<sup>-1</sup>]를 얻었다.

[실시예 5]

2-메톡시에틸 4-히드록시-2-메틸-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복실레이트 1,1-디옥사이드(I) 2-메톡시에틸 4-히드록시-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복실레이트 1,1-디옥사이드 31.0g(0.1035몰)을 아세톤 230ml와 혼합하고 10℃로 냉각하였다. 요오드화 메틸 21.9g(0.155몰)을 첨가시킨 다음 1N 수산화나트륨 103.5ml를 10분에 걸쳐서 적하하였다. 냉욕을 해체하고 반응 혼합물을 약 45분간 서서히 가온하여 실온으로 한 다음, 35℃에서 2시간, 39 내지 40℃에서 16시간동안 가열을 행하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 아세톤 200ml로 희석시킨 다음 활성탄으로 처리 및 0 내지 5℃에서 감압 농축하여 50ml로 하였다. 생성 슬러리를 여과하고, 고상물을 빙수로 세척한 다음 감압 건조시켜 2-메톡시에틸 4-히드록시-2-메틸-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복실레이트 1,1-디옥사이드[29.26g ; 수율, 90% ; m.p. 106-107.5℃ ; m/e 313 ; IR(KBr) 3345, 2941, 1684, 1351, 1053cm<sup>-1</sup>]를 얻었다.

[실시예 6]

4-히드록시-2-메틸-N-2-피리딜-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복사미드 1,1-디옥사이드(피록시람)(II)

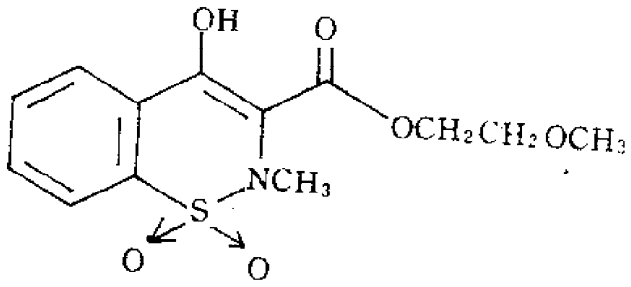
갈때기와 환류 증류장치가 부설된 11용 플라스크 내에서 2-메톡시에틸 4-히드록시-2H-1,2-벤조티아진-3-카르복실레이트 1,1-디옥사이드 28g(0.0089몰)과 2-아미노피리딘 9.26g(0.098몰) 및 크실렌 500ml를 혼합하였다. 반응 혼합물을 교반하고 가열 환류시킨 다음 약 100ml/시간의 속도로 크실렌을 유거시키면서 새로운 크실렌을 첨가시켜 플라스크 내용량을 거의 일정하게 유지시켰다. 탭정 온도를 134℃로 일정하게 유지시킨 다음 142℃로 가온시킨 6시간 후에 환류속도를 느리게 하였다. 다음에 반응혼합물을 방울내에서 냉각시켜 석출되는 고상물을 여취하고 헥산으로 전개 및 세척한 다음 45℃에서 감압 건조시켜 피록시람(28.5g ; 수율, 96% ; m.p. 167-174℃)을 얻었다. 이 생성물을 0.1M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>에 의해 pH7.5로 조정된 다음, 용리제로서 구연산 : 메탄올=60 : 40을 사용하여 Micro-Bonda pak C<sub>18</sub> (hplc 표준 컬럼 충전재로서 마이크로-유리 구슬상에 실록시 치환실리카를 피복시킨 Waters Associates 회사 상품의 상표명) 상에서 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, hplc)를 행하였다. 그 결과 피록시람의 체류시간은 약 6분이었으며, 잠재적 오염물질인 0<sup>4</sup>-메톡시에틸 피록시람의 체류시간은 16.5분이었다. 그러므로 본 실시예의 목적물에는 잠재적 오염물질이 전연 검출되지 아니하였다.

재결정을 행하기 위해서 상기 피록시람 25g을 70내지 75℃의 디메틸아세트아미드 190ml중에 용해시키고, 75 내지 80℃하에서 활성탄 1.26g으로 처리한 다음 전개 및 세척시키기 위하여 가온한 디메틸아세트아미드 55ml와 함께 규조도를 통과시켜 여과하였다. 아세톤 173ml와 물 173ml의 혼합액을 5 내지 10℃로 냉각시켜 얻어지는 냉각 아세톤 수용액에 활성탄처리 여액을 10내지 15분에 걸쳐서 첨가하였다. 다음에 생성된 결정들을 0 내지 5℃에서 5분 동안 과립하였다. 재결정 피록시람을 냉각한 메탄올 154ml로 여취하고 세척한 결과 순수한 피록시람으로 동정되었다. 수득량, 18.75g ; 수율, 75% ; IR(nujol mull).

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식으로 표시되는 에스테르와 2-아미노피리딘을 115 내지 175℃ 온도하의 반응 불활성 용매 중에서 반응이 실제로 종료될 때까지 반응시킴을 특징으로 하는 피록시람의 제조 방법.



**청구항 2**

제1항에 있어서 용매가 크실렌임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서 2-메톡시에탄올 부산물을 반응시의 용매와 함께 공비 증류에 의해 제거함을 특징으로 하는 방법.