(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
C07D 417/12 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년07월19일
(11) 등록번호 10-0602551
(24) 등록일자 2006년07월11일

(21) 출원번호 10-2000-7004783
(22) 출원일자 2000년05월03일
번역문 제출일자 2000년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1998/006997
국제출원일자 1998년10월27일
(65) 공개번호 10-2001-0031720
(43) 공개일자 2001년04월16일
(87) 국제공개번호 WO 1999/23095
국제공개일자 1999년05월14일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 짐바브웨, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온, 크로아티아, 그라나다,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 9723295.3 1997년11월04일 영국(GB)

(73) 특허권자
스미스클라인비이참피이엘시이
영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980

(72) 발명자
자일즈,로버트,고든
영국티엔119에이엔켄트톤브릿지니어리올드파우더밀스스미스클라인비이참파마슈티칼스

루이스,노만,존
영국티엔119에이엔켄트톤브릿지니어리올드파우더밀스스미스클라인비이참파마슈티칼스

퀵,존,커비
영국티엔119에이엔켄트톤브릿지니어리올드파우더밀스스미스클라인비이참파마슈티칼스

(74) 대리인 주성민
장수길
김영

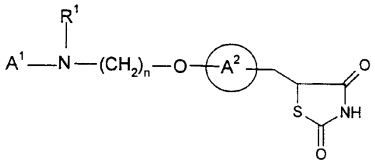
심사관 : 이선화

(54) 티아졸리딘디온 유도체의 제조 방법

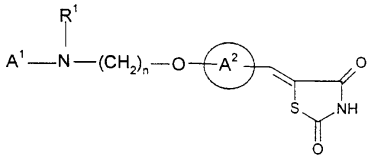
요약

1.36 atm(20 psi)을 초과하는 수소 압력하에 환원 반응을 수행하고, 이후에 필요한 경우 하기 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염 및(또는) 제약상 허용가능한 용매화물을 형성하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 II의 화합물의 촉매적 환원을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물, 그의 호변이체, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 그의 제약상 허용가능한 용매화물의 제조 방법이 개시되어 있다.

<화학식 I>



<화학식 II>



식 중,

A^1은 치환되거나 또는 비치환된 방향족 헤테로시클릴기를 나타내고,

R^1은 수소 원자, 알킬기, 아실기, 아릴 잔기가 치환되거나 또는 비치환될 수 있는 아랄킬기, 또는 치환되거나 또는 비치환된 아릴기를 나타내고,

A^2는 총 5개 이하의 치환체를 가지는 벤젠 고리를 나타내고,

n은 2 내지 6의 정수를 나타낸다.

색인어

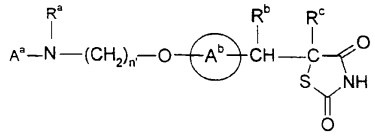
티아졸리딘디온, 수소 압력, 수소화 촉매, 아세트산, 알칸올, 용매화물, 환원, 팔라듐

명세서

본 발명은 신규한 방법, 구체적으로는 특정의 치환된 티아졸리딘디온 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

유럽 특허 출원 공개 제0306228호 공보는 하기 화학식 A의 특정 티아졸리딘디온 유도체, 그의 호변이체, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 그의 제약상 허용가능한 용매화물을 개시하고 있다.

화학식 A



식 중,

A^a는 치환되거나 또는 비치환된 방향족 헤테로시클릴기를 나타내고,

R^a는 수소 원자, 알킬기, 아실기, 아릴 잔기가 치환되거나 또는 비치환될 수 있는 아랄킬기, 또는 치환되거나 또는 비치환된 아릴기를 나타내고,

R^b 및 R^c는 각각 수소를 나타내거나, 또는 함께 결합을 나타내고,

A^b는 총 5개 이하의 치환체를 가지는 벤젠 고리를 나타내고,

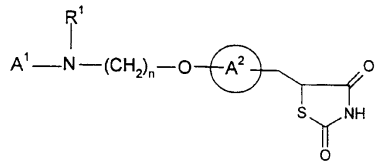
n'는 2 내지 6의 정수를 나타낸다.

EP 제0306228호는 또한 R^b 및 R^c가 함께 결합을 나타내는 화학식 A의 화합물('벤질리덴 티아졸리딘-2,4-디온')을 R^b 및 R^c가 각각 수소를 나타내는 상응하는 화학식 A의 화합물('벤질티아졸리딘-2,4-디온')로 환원시키는 방법을 개시하고 있다. EP 제0306228호에 개시된 특별한 환원 방법은 용해 금속 방법 및 촉매적 수소화 방법이다.

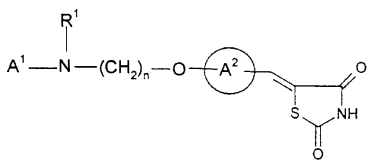
본 발명자들은 벤질리덴 티아졸리딘-2,4-디온의 촉매적 수소화가 수소의 승압하에 수행될 때 이 반응에서 촉매 부하량 및 반응 시간이 상당히 감소되며, 더욱 놀랍게는 부산물 형성이 상당히 감소될 수 있다는 것을 드디어 발견해 내었다.

따라서, 본 발명은 1.36 atm(20 psi)을 초과하는 수소 압력하에 환원 반응을 수행하고, 이후에 필요한 경우 하기 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염 및(또는) 제약상 허용가능한 용매화물을 형성하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 II의 화합물의 촉매적 환원을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물, 그의 호변이체, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 그의 제약상 허용가능한 용매화물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 I



화학식 II



식 중,

A^1은 치환되거나 또는 비치환된 방향족 헤테로시클릴기를 나타내고,

R^1은 수소 원자, 알킬기, 아실기, 아릴 잔기가 치환되거나 또는 비치환될 수 있는 아랄킬기, 또는 치환되거나 또는 비치환된 아릴기를 나타내며,

A^2는 총 5개 이하의 치환체를 가지는 벤젠 고리를 나타내고,

n은 2 내지 6의 정수를 나타낸다.

적절하게는 반응을 3.40 내지 102.09 atm(50 내지 1500 psi), 예를 들어 4.08 내지 102.09 atm(60 내지 1500 psi), 5.10 내지 102.09 atm(75 내지 1500 psi), 13.61 내지 102.09 atm(200 내지 1500 psi), 4.76 내지 68.06 atm(70 내지 1000 psi) 또는 13.61 내지 68.06 atm(200 내지 1000 psi), 보다 적절하게는 4.76 내지 68.06 atm(70 내지 1000 psi)의 압력하에서 수행한다.

반응 압력의 예는 4.76, 5.10, 5.44, 34.03 및 68.06 atm(70, 75, 80, 500 및 1000 psi)을 포함한다.

적절한 수소화 촉매는 귀금속 촉매, 적절하게는 팔라듐 촉매이다.

바람직한 촉매는 전형적으로 5% 내지 10%의 팔라듐을 포함하는 탄소상 팔라듐 촉매와 같은 지지된 귀금속 촉매이다.

바람직한 촉매는 탄소상 10% 팔라듐 촉매이다.

반응에서 촉매 부하량(기재에 대한 촉매의 w/w%로서 표현한다)은 전형적으로 5 내지 100%, 통상 10 내지 50%, 바람직하게는 25 내지 50%이다.

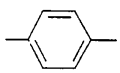
반응은 임의의 적합한 용매, 예를 들어 아세트산, 바람직하게는 염산과 같은 수성 무기산과 혼합된, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알칸올, 또는 바람직하게는 염산과 같은 수성 무기산과 혼합된, 테트라히드로푸란을 사용하여 수행할 수 있다. 바람직하게는, 용매는 아세트산 또는 수성 아세트산, 예를 들어 4:1의 아세트산:물 혼합물이다.

반응은 필요한 생성물의 적절한 형성 속도를 제공하는 온도, 보다 적절하게는 승온, 바람직하게는 70 ℃ 초과 온도, 예를 들어 80 ℃ 내지 115 ℃에서 수행한다.

화학식 I의 화합물은 반응으로부터 단리하고, 이어서 크로마토그래피 및 결정화/재결정화와 같은 통상적인 단리 및 정제 방법을 사용하여 정제한다.

화학식 I 및 II에서 적절하고, 적합하며, 유리하고, 바람직한 변수 A^1, A^2, R^1 및 n의 정의는 EP 제0306228호의 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

가장 바람직한 A^1은 2-피리딜기이다.

가장 바람직한 A^2는 화학식  의 잔기이다.

가장 바람직한 R^1은 메틸기이다.

가장 바람직한 n 값은 2이다.

가장 바람직한 화학식 I은 5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질}-2,4-티아졸리딘디온, 그의 호변이체, 그의 염 또는 그의 용매화물이다.

결정성 5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질리덴}-2,4-티아졸리딘디온은 본 반응으로부터 단리되어 그 상태로서 본 발명의 다른 양태를 형성한다. 적절한 결정화/재결정화 용매는 아세트산/변성 에탄올이고, 결정화는 유리하게는 용매 환류에 의해 수행되며, 이 용매를 냉각하여 필요한 화합물을 얻게 된다.

가장 바람직한 화학식 II는 5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질리덴}-2,4-티아졸리딘디온, 그의 호변이체, 그의 염 또는 그의 용매화물이다.

적절한 염은 제약상 허용가능한 염이다.

적절한 제약상 허용가능한 염은 예를 들어 알루미늄과 같은 금속 염, 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리 토금속 염 및 암모늄 또는 예를 들어 트리에틸아민과 같은 저급 알킬아민, 2-히드록시에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)-아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)-아민과 같은 히드록시알킬아민, 비시클로헥실아민과 같은 시클로알킬아민을 갖거나, 또는 프로카인, 디벤질피페리딘, N-벤질-b-펜에틸아민, 데히드로아비에틸아민, N,N'-비스데히드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 또는 피리딘, 콜리딘 또는 퀴놀린과 같은 피리딘류의 염기를 갖는 치환된 암모늄 염을 포함한다.

추가로, 무기산을 포함하는 제약상 허용가능한 산에 의해 제공된 제약상 허용가능한 염을 들 수 있고, 브롬화수소산, 염산 및 황산과 같은 무기산 및 메탄술폰산, 타르타르산 및 말레산, 특히 타르타르산 및 말레산과 같은 유기산에 의해 제공된 제약상 허용가능한 염이 포함된다. 바람직한 염은 말레산염이다.

적절한 용매화물은 함수화합물과 같은 제약상 허용가능한 용매화물이다.

화학식 II의 화합물은 공지된 방법, 예를 들어 EP 제0306228호에 개시된 적절한 방법을 사용하여 제조된다. EP 제0306228호의 내용은 본원에서 참고로 인용된다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하나 어떠한 방법으로든 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

실시예

(Z)-5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질리덴}-2,4-티아졸리딘디온에서 5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질}-2,4-티아졸리딘디온으로의 환원

빙초산(1232 L) 중의 (Z)-5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질리덴}-2,4-티아졸리딘디온(123 kg) 용액에 목탄상 10% 팔라듐(존슨-메티(Johnson-Matthey)형 87 L, 123 kg, 촉매는 50% w/w 이하의 물을 함유하며, 이에 따라 촉매 부하량은 50% w/w이다)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 약 95 ℃에서 수소 압력 4.76 내지 5.44 atm(70 내지 80 p.s.i.)하에 수소화시켰다. 출발 물질을 소비한 후(15 내지 20시간), 반응 혼합물을 약 65 ℃로 냉각시키고, 촉매를 여과 제거하였다. 생성 용액을 감압하에 저용량으로 농축시키고, 잔사를 60 ℃에서 변성 에탄올(1000 L) 중에 용해시켰다. 이 용액을 환류하에 가열한 후 대기 온도로 냉각시켜 결정화하였다. 생성물 5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질}-2,4-티아졸리딘디온을 여과에 의해 단리시키고, 45 ℃에서 진공 건조시켰다. 전형적인 수율은 70 내지 80 %이었다.

<반응 압력 변화의 영향>

여러 압력 범위에 대해 상기 반응을 수행한 결과, 하기 표 1에 나타낸 바와 같이 반응 시간 및 촉매 부하량이 상당히 감소되었다.

[표 1]

반응 횟수	조건	반응 시간(시간)
1	(5.10 atm(75 psi), 50% 촉매)	15-20
2	68.06 atm(1000 psi), 50% 촉매	<2
3	68.06 atm(1000 psi), 25% 촉매	7
4	34.03 atm(500 psi), 50% 촉매	4
5	34.03 atm(500 psi), 25% 촉매	약 12

(57) 청구의 범위

청구항 1.

1.36 atm(20 psi)을 초과하는 수소 압력하에 5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질리덴}-2,4-티아졸리딘디온, 그의 호변이체, 그의 염 또는 그의 용매화물의 촉매적 환원 반응을 수행하고, 이후에 필요한 경우 5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질}-2,4-티아졸리딘디온, 그의 호변이체, 그의 염, 또는 그의 용매화물의 제약상 허용가능한 염 또는 제약상 허용가능한 용매화물을 형성하는 것을 포함하는, 5-{4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질}-2,4-티아졸리딘디온, 그의 호변이체, 그의 제약상 허용가능한 염 또는 그의 제약상 허용가능한 용매화물의 제조 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 반응이 3.40 내지 102.09 atm(50 내지 1500 psi)의 수소 압력하에서 수행되는 방법.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응 수소 압력이 4.76 내지 68.06 atm(70 내지 1000 psi)인 방법.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응 수소 압력이 4.76, 5.10, 5.44, 34.03 또는 68.06 atm(70, 75, 80, 500 또는 1000 psi)인 방법.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, 수소화 촉매가 탄소상 10% 팔라듐 촉매인 방법.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, 촉매 부하량이 5 내지 100%(기재에 대한 촉매의 w/w%)인 방법.

청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응 용매가 아세트산, 수성 아세트산, 알칸올, 수성 무기산과 혼합된 알칸올, 테트라히드로푸란 또는 수성 무기물과 혼합된 테트라히드로푸란인 방법.

청구항 8.

제7항에 있어서, 반응 용매가 아세트산인 방법.

청구항 9.

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응 온도가 80 ℃ 내지 115 ℃인 방법.

청구항 10.

삭제