



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년12월15일
(11) 등록번호 10-0931916
(24) 등록일자 2009년12월07일

(51) Int. Cl.

C07D 223/22 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7015323

(22) 출원일자 2002년05월22일

심사청구일자 2007년04월19일

(85) 번역문제출일자 2003년11월24일

(65) 공개번호 10-2004-0030626

(43) 공개일자 2004년04월09일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2002/002356

(87) 국제공개번호 WO 2002/96881

국제공개일자 2002년12월05일

(30) 우선권주장

0112812.3 2001년05월25일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

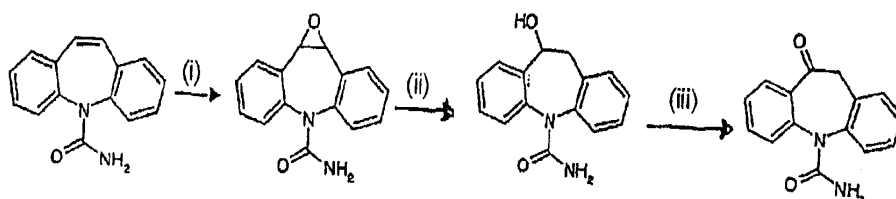
Journal of medicinal chemistry, Vol 16(6), pp
703-705

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 송건형

(54) 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b, f/아제핀-5-카르복스아미드 및 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b, f/아제핀-5-카르복스아미드의 제조방법

(57) 요약



(i) 카르바아제핀의 에폭시화; (ii) 결과물인 에폭시드의 개환; 및 (iii) 결과물인 알코올의 산화를 포함하는 3 단계 공정을 통해서 카르바아제핀으로부터 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b, f/아제핀-5-카르복스아미드 및 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b, f/아제핀-5-카르복스아미드를 제조하는 방법이 개시된다.

특허청구의 범위

청구항 1

1a, 10b-디히드로-6H-디벤즈/b, f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복사미드 (5)를 제조하기 위해서 카르바아제핀 (3)을 불활성인 용매 중의 알렌 망간 (III), 아세틸아세톤산 망간 (III), 산화 망간 (IV) 및 과망간산 칼륨으로부터 선택된 금속 촉매 및 과산화아세트산과 반응시키고, 10, 11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b, f/아제핀-5-카르복사미드 (1)를 제조하기 위해서 포름산, 시클로헥센, 포름산 나트륨 및 포름산 암모늄으로 구성된 그룹에서 선택된 수소 공여체 및 팔라듐 촉매 존재 하의 촉매적 전달 수소화에 의해서, 또는 팔라듐 촉매 존재 하의 기체상 수소에 의한 촉매적 수소화에 의해서 상기 1a, 10b-디히드로-6H-디벤즈/b, f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복사미드 (5)를 개환(ring opening)시키는 것을 포함하는 10, 11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b, f/아제핀-5-카르복사미드 (1)를 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 개환 반응이 포름산, 시클로헥센, 포름산 나트륨 및 포름산 암모늄으로 구성된 그룹에서 선택된 수소 공여체 및 금속 촉매를 사용한 촉매적 수소 전달에 의해서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 개환 반응이 금속 촉매 존재 하에서 기체상 수소를 사용한 촉매적 수소화에 의해서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 개환 반응이 트리C₁-C₃알킬아민인 유기 염기의 존재 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항, 제2항, 및 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 개환 반응에 사용되는 팔라듐 촉매가 활성탄 상에 5 내지 10 중량%로 흡착된 팔라듐 0.1 내지 1 몰%인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항, 제2항, 및 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 개환 반응이 디클로로C₁-C₃알칸, 1 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 알코올류 및 물에서 선택된 하나의 용매 또는 이들의 혼합물들 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항, 제2항, 및 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 카르바아제핀 (3)의 반응에 사용되는 금속 촉매가 실리카 겔, 알루미늄, 점토 또는 분자 체들로부터 선택된 불활성 지지체 상에 지지되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제1항, 제2항, 및 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 카르바아제핀 (3)의 반응이 무기 염기 존재 하에서 수행되며, 상기 무기 염기가 아세트산 나트륨, 탄산 나트륨 또는 탄산 칼륨으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항, 제2항, 및 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 카르바미제핀 (3)의 반응에 사용되는 상기 불활성인 용매가 디클로로C₁-C₃알칸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

삭제

청구항 13

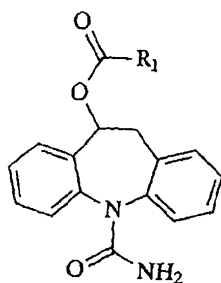
삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

화학식 (6)의 화합물을 제조하는 방법으로서:



(6)

식 중, R₁은 수소, 알킬, 할로겐알킬, 페닐C₁-C₆ 알킬, 시클로알킬, C₁-C₆알콕시, 또는 아릴이고; 상기 알킬이라는 용어는 1 내지 18개의 탄소 원자들을 포함하는 선형 또는 분지된 탄화수소 사슬을 의미하고; 상기 할로겐이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하고; 상기 시클로알킬이라는 용어는 3 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 알리시클릭 포화기를 의미하고; 상기 아릴이라는 용어는 비치환된 페닐기 또는 C₁-C₆ 알콕시, 할로겐 또는 니트로기로 치환된 페닐을 의미하고, 상기 방법은 제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해서 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 제조하고, 상기 화학식 (6)의 화합물을 제조하기 위해서 상기 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 아실화하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

제1항, 제2항, 및 제4항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해서 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 형성한 다음, 상기 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 아세틸클로라이드로 아실화시키는 것을 포함하는, 10-아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 제조하는 방법.

청구항 18

제1항, 제2항, 및 제4항 중의 어느 한 항에 따른 방법에 의해서 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 형성한 다음, 불활성인 용매 중에서 상기 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)를 이산화 망간, 아세트산 망간 (III), 과망간산 칼륨, 염화 코발트 (II), 중크롬산 칼륨, 삼산화크롬 및 중크롬산 나트륨으로부터 선택된 금속 촉매 존재 하에서 과산화아세트산으로 반응시킴으로써 산화시키는 것을 포함하는, 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 제조하는 방

법.

청구항 19

10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)로부터 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)를 불활성인 용매 중에서 이산화망간, 아세트산망간 (Ⅲ), 과망간산 칼륨, 염화코발트 (Ⅱ), 중크롬산칼륨, 삼산화크롬 및 중크롬산 나트륨으로부터 선택된 금속 촉매 존재 하에서 과산화아세트산과 반응시킴으로써 산화시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 20

삭제

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 산화 반응에 사용되는 금속 촉매가 실리카 겔, 알루미늄, 점토 및 분자 체들로부터 선택된 불활성 지지체 상에 지지되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 산화 반응에 사용되는 상기 불활성 용매가 디클로로C₁-C₃알칸 용매인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

불활성인 용매 중에서 카르밤아제핀 (3)을 살렌 망간 (Ⅲ), 아세틸아세톤산 망간 (Ⅲ), 산화 망간 (Ⅳ) 및 과망간산 칼륨으로부터 선택된 금속 촉매 및 과산화아세트산과 반응시켜 1a,10b-디히드로-6H-디벤즈/b,f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복스아미드를 제조하는 방법.

청구항 24

제18항에 있어서, 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 용매 중의 과산화아세트산 및 금속 촉매의 용액 중에 부가하고, 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드는 고체 형태인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제19항에 있어서, 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 용매 중의 과산화아세트산 및 금속 촉매의 용액 중에 부가하고, 상기 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드는 고체 형태인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제5항에 있어서, 상기 카르밤아제핀 (3)의 반응에 사용되는 금속 촉매가 살렌 망간 (Ⅲ), 아세틸아세톤산 망간 (Ⅲ), 산화 망간 (Ⅳ) 또는 과망간산 칼륨으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제5항에 있어서, 상기 카르밤아제핀 (3)의 반응이 무기 염기 존재 하에서 수행되며, 상기 무기 염기가 아세트산 나트륨, 탄산 나트륨 또는 탄산 칼륨으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제1항, 제2항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 카르밤아제핀 (3)의 반응이 무기 염기 존재 하에서 수행되며, 상기 무기 염기가 아세트산 나트륨, 탄산 나트륨 또는 탄산 칼륨으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

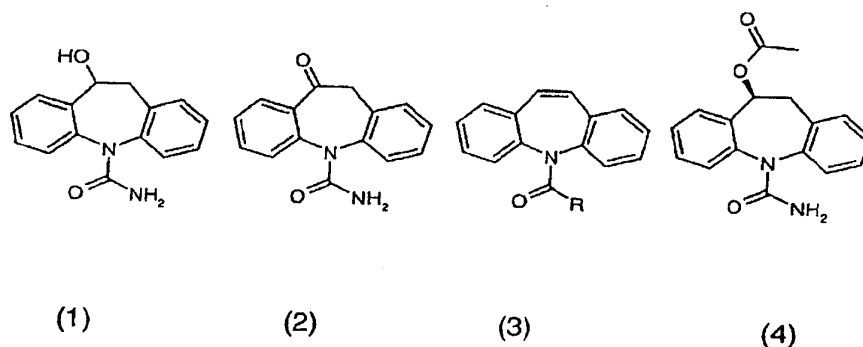
명세서

기술 분야

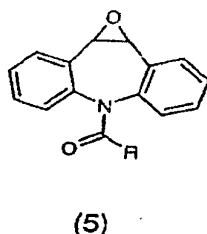
- <1> 본 발명은 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1) 및 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (2)의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 삭제
- <3> 옥스카르바제핀 (oxcarbazepine)으로 알려진, 화합물 (2)는 간질의 치료를 위해서 가치있는 특성들을 지니고 있으며, 구조적으로 연관된 항경련성 약물인 카르바마제핀 (carbamazepine) (화합물 3, 식 중 $R=NH_2$)보다 더 내성을 갖는 약물인 것으로 알려져 있다 (Grant, S.M. 등, Drugs, 43, 873-888 (1992)). 화합물 (1)은 또한 항경련 활성을 갖는 공지의 화합물이며, 실제로 (2)의 주된 대사물질이다 (Schutz, H. 등, Xenobiotica, 16, 769-778 (1986)).
- 그 항경련 활성들에 더하여, 화합물 (1) 및 (2)는 또한, 더욱 최근에 개시된 항경련제인, (S)-(-)-10-아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (4)의 제조를 위한 유용한 중간체들로서 기능한다 (Benes, J. 등, J. Med. Chem., 42, 2582-2587 (1999)). 그러므로, 바람직하게는 공통의 용이하게 구입가능한 전구체로부터 출발하여, 상기 양 화합물들의 대규모 제조를 위한, 짧고, 경제적이고, 고수율이며, 경제적으로 허용가능한 방법이 요구된다.



- <4> 삭제
- <5> 이전에 개시된 히드록시 화합물 (1)의 합성은 먼저 m-클로로과산화벤조산을 사용하여 카르바마제핀 (즉, 화합물 3, 식 중 $R=NH_2$) 또는 클로로-유사체 (즉, 화합물 3, 식 중 $R=Cl$) 중의 하나를 에폭시화함으로써, 중간 정도의 수율 (~60%)로만 에폭시드들 (즉, 화합물 5, 식 중 R은 NH_2 또는 Cl)을 얻는 것을 수반한다 (Bellucci, G. 등, J. Med. Chem., 30, 768-773 (1987)). 이후 (6)을 암모니아로 아민화함으로써 (5)가 생성된다.



- <6> 삭제
- <7> 그러나, 주된 단점들은 m-클로로벤조산이 잠재적으로 폭발성이 있으므로, 그 사용에는 매우 엄격한 안전 수단이 수반된다는 점이다. 부가적으로, 이러한 에폭시화를 위해서 상당한 과량의 고가 시약이 필요하다. 그러므로, 이는 대량 합성에 적합하지 않으며, 실제로 많은 상업원들이 지금은 이러한 위험 시약을 제조하는 것을 중단하였다. 화합물 (3)을 에폭시화하는 다른 보고들은 미생물 에폭시화 (Kittelmann, M. 등, Biosci. Biotechnol. Biochem., 57(9), 1589-1590 (1993); Chem. Abstr. 120:75516), 철 포르피린/과산화물 촉매화된 에폭시화 (Yang, S.J. 등, Inorg. Chem., 37(4), 606-607 (1998); Chem. Abstr. 128:140628), 및 과황화물에 의한 코발

트-매개 에폭시화 (Nam, W. 등, Bull. Korean Chem. Soc., 17(5), 414-416 (1996); (Chem. Abstr. 125:8640 8)를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 이러한 방법들은 대규모 제조에 적합하지 않다.

<8> 에폭시드 (5)는 다재다능한 중간체이다. 리튬 및 마그네슘의 할로젠화물을 사용한 재배열은 옥스카르바제핀 (2)에 대한 직접적인 접근을 제공하였다 (NL 7902811 & HU 63390). 그러나, 이러한 시약들은 수분-민감성이며, 상업원들로부터 구입하기에 고가이거나, 인 시투에서의 제조를 필요로 하고, (2)의 수율이 종종 중간치보다 낮다. 다른 한편으로, 에폭시드 (5)는 팔라듐을 사용한 촉매적 수소화에 의해서 알코올 (1)로 변환된다 (Baker, K.M. 등, J. Med. Chem., 16(6), 703-705 (1973)). 그러나, 촉매 부하가 매우 높으며, 알코올의 전반적인 수율이 중간치 정도밖에 되지 않는다.

<9> 옥스카르바제핀은 다양한 출발 물질들을 사용한 몇몇 방법들에 의해서 제조되었다 (W09621649 및 W00055138). 그러나, 알코올 (1)의 직접적 산화에 의한 그 제조는 서술된 바가 없다.

<10> 그러므로, 종래기술에서는 값싸고 대량으로 용이하게 구입가능한 동일 출발 물질인 카르바아제핀으로부터 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1) 및 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (2)를 제조하는데 유용한, 경제적이고, 규모가 있으며, 고수율인 방법은 존재하지 않았던 것으로 요약할 수 있다.

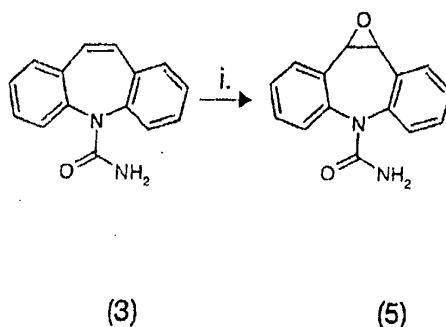
발명의 상세한 설명

<11> 본 발명의 목적은 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)로부터 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (2)를 제조하기 위한 개선된 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 구체적인 목적은 종래기술의 단점들을 극복할 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

<12> 따라서, 본 발명은 (i) 카르바아제핀을 에폭시화하는 단계; (ii) 결과물인 에폭시드를 개환시키는 단계; 및 (iii) 결과물인 알코올을 산화시키는 단계를 포함하는 3 단계 방법을 통하여, 카르바아제핀 (3)으로부터 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1) 및 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (2)를 제조하기 위한 방법들을 제공한다. 본 발명에 따르면, 이러한 방법의 단계들은 개별적으로 또는 조합적으로 수행될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 (i), (ii) 및 (iii) 단계들을 개별적으로 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 단지 (i) 및 (ii) 단계, 또는 단지 (ii) 및 (iii) 단계들만을 포함하는 방법을 제공한다. 최종적으로, 본 발명은 (i), (ii) 및 (iii) 단계들 모두를 포함하는 방법을 제공한다.

<13> (i), (ii) 및 (iii) 단계들을 하기에서 더욱 상세하게 설명하기로 한다.

<14> (i) 단계



<15>

<16> 카르바아제핀의 에폭시화는 바람직하게는 과량의 과산화아세트산을 불활성 용매 중의 카르바아제핀 (3) 및 금속 촉매의 교반된 현탁액에 첨가함으로써 수행된다. 반응은 무기 염기의 존재 하에 수행될 수 있다. 과산화아세트산은 값싸고, 아세트산 중의 용액으로서 용이하게 상업적으로 구입가능하거나 또는 인 시투에서 아세트산 및 과산화수소의 혼합물로부터 제조될 수 있다 (Hudlicky, M. Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograph, Washington DC, 1990). 바람직하게는 1.5 내지 3 몰 당량의 과산화아세트산이 사용된다.

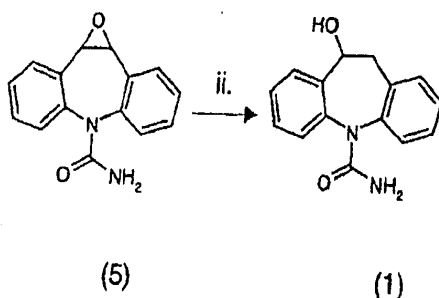
<17> 적당한 불활성 용매들은 염소화된 탄화수소들을 포함한다. 무기 염기는, 예를 들어 아세트산 나트륨, 탄산 나트륨 및 탄산 칼륨일 수 있으며, 이들 모두는 용이하게 구입할 수 있고 저렴하며; 2.5 내지 3.2 몰 당량의 무기 염기를 사용하는 것이 바람직하다. 망간, 코발트, 니켈, 구리, 로듐 및 철의 복합체들을 포함하는 몇몇 금속

촉매들이 에폭시화 반응에 적합하다.

<18> 바람직한 촉매들은 살렌 망간 (III), 아세틸아세톤산 망간 (III), 산화 망간 (IV) 및 과망간산 칼륨을 포함한다. 통상적으로, 양호한 변환을 위해서는 0.025 내지 3 몰%의 촉매가 바람직하다. 바람직하게는, 예를 들어 Adogen 464 또는 Aliquat 336과 같은 상-전이 촉매가 사용될 수 있다. 원하는 경우에는, 금속 촉매는 분말, 펠렛 또는 비드의 형태로 알루미늄, 실리카 또는 불활성 점토와 같은 불활성 지지체 상에 지지될 수 있으며, 이는 간단한 여과에 의해서 반응 이후에 더 잘 회수될 수 있게 하고, 이러한 점은 환경 문제 때문에 중요한 사항이다. 통상적으로, 2 내지 4% w/w 지지된 촉매가 바람직하다.

<19> 대안으로서, 원하는 경우에는, 시약들의 첨가 순서는 역으로 될 수도 있으며, 카르바미제핀 (3)은 바람직한 용매 시스템 중의 과산화아세트산 및 촉매의 용액에 첨가될 수 있다. 두 가지 경우 모두에서, 온건한 발열 반응이 완료된 후에는, 무기 염기 및 지지된 금속 촉매는 여과에 의해서 제거되고, 여과물은 과량의 과산화물을 파괴하기 위해서 수성 아황산 나트륨 용액과 함께 교반될 수 있다. 이후 유기상을 분리하고, 물 및 중탄산 나트륨으로 세척한다. 조 에폭시드 (crude epoxide) (5)는 유기 용매의 증발에 의해서 얻어져서, 원하는 경우에는, 아세트산 에틸 또는 에탄올 또는 이소프로판올과 같이 1 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 알코올류와 같은 적당한 용매로부터 정제될 수 있다. 수율은 대개 85% 이상이며, 산물은 HPLC 분석에 의해서 대개 >97%로 순수하다.

<20> (ii) 단계



<21>

<22> 에폭시드 (5)의 개환은 촉매적 수소 전달 또는 촉매적 수소화에 의해서 간단하게 수행될 수 있다. 본 발명자들은 반응 조건들을 조심스럽게 선택함으로써, 예기치 않게 높은 수율들을 얻을 수 있다는 사실을 발견하였다. 촉매적 수소 전달의 경우에는, 적당한 촉매가 적당한 용매 혼합물 중의 에폭시드 및 수소 공여체의 용액에 첨가되고 혼합물은 반응이 완료될 때까지 실온에서 교반된다.

<23> 바람직한 촉매는 팔라듐이고, 이는 바람직하게는 숏과 같은 불활성 지지체 상에 흡착되며, 통상적으로 지지체 상의 5 내지 10 중량% 팔라듐의 0.1 내지 1 몰%이 사용된다. 바람직하게는, 지지체 상에 5 내지 10 중량% 팔라듐의 0.2 내지 1 몰%, 가장 바람직하게는 0.25 내지 0.4 몰%가 존재한다. 더욱 바람직하게는 지지체 상에 5 내지 7 중량%의 팔라듐이 존재한다. 본 발명자들은 촉매의 최적 선택은 반응의 수율을 향상시킨다는 점을 발견하였다.

<24> 바람직한 수소 공여체들은 시클로헥센, 포름산, 포름산 나트륨 및 포름산 암모늄을 포함하며, 대개 1.5 내지 3 몰 당량이 사용된다.

<25> 반응을 위한 바람직한 용매들은 디클로로메탄과 같은 염소화된 알칸류, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같이 1 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 알코올류, 및 물을 포함하거나, 또는 반응은 상기 언급한 용매들의 혼합물들 중에서 수행될 수 있다. 본 발명자들은 디클로로메탄, 메탄올 및 물로 최상의 결과들을 얻었다. 물의 첨가 (바람직하게는 에폭시드에 대해서 1 부피의 양)는 부산물들을 감소시킴으로써 반응을 향상시키는 것으로 발견되었다.

<26> 반응은 주변 온도, 즉 15 내지 25°C에서 수행되는 것이 바람직하다.

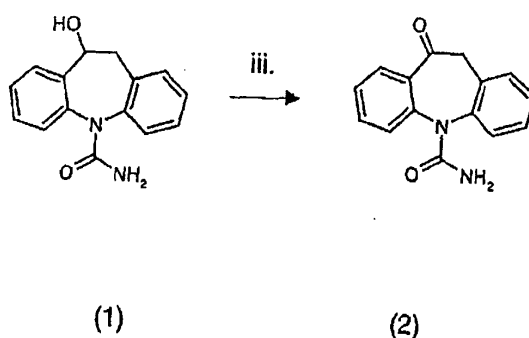
<27> 반응이 완료된 후에, 촉매는 셀라이트 또는 실리카를 통해서 여과시킴으로써 회수될 수 있으며, 여과물은 진공 하에서 증발될 수 있다. 원하는 경우에는, 조생성물은 아세트산 에틸 또는 에탄올과 같은 저급 알코올류와 같은 적당한 용매로부터 재결정화될 수 있다.

<28> 촉매적 수소화의 경우에는, 적당한 촉매가, 선택적인 유기 염기를 포함하는 적당한 용매 혼합물 중의 에폭시드

(5)의 교반된 용액에 첨가된다. 적당한 촉매들 및 용매 혼합물들은 상기 촉매적 수소 전달 반응에 대해서 서술된 것과 동일하다. 본 발명자들은 메탄올 (에폭시드에 대해서 약 20 부피) 및 물 (에폭시드에 대해서 약 1 부피)로 최상의 결과들을 얻었으며, 이러한 최상의 결과들은 메탄올 및 물이 모두 사용된 경우에 얻어졌다. 물 (바람직하게는 에폭시드에 대해서 1 부피의 양)의 첨가는 부산물들을 감소시킴으로써 반응을 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 본 발명자들은 또한 반응이 유기 염기, 특히 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민류의 사용에 의해서 향상될 수 있다는 점을 발견하였다. 이는 반응 속도를 높힘으로써, 부산물들이 적게 형성되게 하고, 수율을 높인다. 유기 염기의 최적 농도는 에폭시드에 대해서 3 내지 4 몰 당량이다. 반응은 다양한 온도들 및 압력들 중에서 수행될 수 있지만, 대기압 및 주위 온도 (15 내지 25℃)가 바람직하다. 수소 기체는 반응 혼합물을 통해서 기포화될 수 있으며, 반응이 완료되는 때에 (1 내지 3 시간), 촉매는 여과에 의해서 회수될 수 있고, 산물은 상기 촉매적 수소 전달에 대해서 서술된 바와 같이 분리될 수 있다.

<29> 촉매적 수소 전달 및 촉매적 수소화 반응들에 있어서의 수율들은 대개 85 내지 95%이며, 산물 순도는 대개 >97%이다.

<30> (iii) 단계



<31>

<32> 금속 촉매들과 결합된 과산화물로 간단한 알코올류를 산화시키는 것은 화학적 문헌에 보고되어 있다 (루테늄 촉매화: Murahashi, S.I. 등, Synlett, 7, 733-734 (1995)), (크롬 촉매화: Corey, E.J. 등, Tetrahedron Letters, 26(48), 5855-5858 (1985)). 유사하게, 브롬화 나트륨의 존재 하에서 과산화아세트산으로 간단한 알코올류를 산화시키는 것이 보고되어 있다 (Morimoto, T. 등, Bull. Chem. Soc. Jpn., 65, 703-706 (1992)). 그러나, 산화제들로서 과산화수소 또는 t-부틸 과산화물을 사용하는 것이 더욱 일반적이다 (예를 들어, Muzart, J. 등, Synthesis, 785-787, (1993)).

<33> 그러나, 본 발명의 특히 바람직한 특징에 따르면, 알코올 (1)의 산화는 적당한 용매중의 알코올 (1) 및 금속 촉매의 교반된 현탁액에 과산화아세트산 과량을 첨가함으로써 수행된다. 원하는 경우에는, 예를 들어 Adogen 464 또는 Aliquat 336과 같은 상-전이 촉매가 사용될 수 있다. 대개 3 내지 5 몰 당량의 과산화아세트산이 요구된다. 적당한 용매들은, 예를 들어 디클로로메탄 또는 1,2-디클로로에탄과 같은 염소화된 알칸류를 포함한다. 바람직한 금속 촉매들은 삼산화 크롬, 이산화 망간, 아세트산 망간 (III), 과망간산 칼륨, 염화 코발트 (II), 중크롬산 칼륨 및 중크롬산 나트륨이다. 원하는 경우에는, 금속 촉매는 분말, 펠렛 또는 비드의 형태로 알루미늄, 실리카 또는 불활성 점토와 같은 불활성 지지체 상에 지지될 수 있으며, 이는 간단한 여과에 의해서 반응 이후에 더 잘 회수될 수 있게 한다. 보통, 2 내지 4% w/w의 지지된 촉매가 바람직하고, 통상적으로 0.5 내지 5 몰%의 금속 촉매가 산화 반응에 사용된다.

<34> 대안으로서, 원하는 경우에는, 시약들의 첨가 순서를 역으로 하고, 고체 알코올 (1)을 바람직한 용매 시스템 중의 과산화아세트산 및 촉매의 용액에 첨가할 수 있다. 온건한 발열 반응이 완료된 후에는, 지지된 금속 촉매는 여과에 의해서 제거되고, 여과물은 과량의 과산화물을 파괴하기 위해서 수성 아황산 나트륨 용액과 함께 교반될 수 있다. 이후 유기상을 분리하고, 물 및 중탄산 나트륨으로 세척한다. 조 옥스카르바제핀 (crude oxcarbazepine) (2)은 유기 용매의 증발에 의해서 얻어져서, 원하는 경우에는, 아세트산 에틸 또는 에탄올 또는 이소프로판올과 같이 1 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 알코올류와 같은 적당한 용매로부터 정제될 수 있다. 수율은 대개 85% 이상이며, 산물은 대개 >97%로 순수하다.

<35> 본 발명의 다른 태양에 따르면, 1a, 10b-디히드로-6H-디벤즈/b,f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복사미드 (5)를 제조하기 위해서 카르바제핀 (3)을 실질적으로 불활성인 용매 중의 과산화아세트산 및 금속 촉매와 반응시키고,

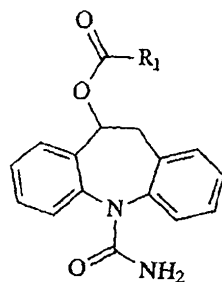
수소 공여체 및 금속 촉매 존재 하의 촉매적 전달 수소화에 의해서, 또는 대안으로서 금속 촉매 존재 하의 기체상 수소에 의한 촉매적 수소화에 의해서 1a,10b-디히드로-6H-디벤즈/b,f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복스아미드 (5)를 개환시킴으로써 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)를 제조하기 위한 방법이 제공된다. 이러한 방법은 바람직하게는 상기 (i) 및 (ii) 단계들과 관련하여 서술된 특징들에 따라서 수행된다.

<36> 본 발명의 일 태양에 따르면, 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)로부터 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (2)를 제조하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)를 실질적으로 불활성인 용매 중의 금속 촉매 존재 하에서 과산화아세트산과 반응시킴으로써 산화시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

<37> 본 발명의 다른 태양에 따르면, 수소 공여체 및 금속 촉매 존재 하의 촉매적 전달 수소화에 의해서, 또는 대안으로서 금속 촉매 존재 하의 기체상 수소에 의한 촉매적 수소화에 의해서 1a,10b-디히드로-6H-디벤즈/b,f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복스아미드 (5)를 개환시킴으로써 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈 /b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)를 제조하기 위한 방법이 제공된다. 이러한 방법은 바람직하게는 상기 (ii) 단계와 관련하여 서술된 특징들에 따라서 수행된다.

<38> 본 발명의 다른 태양에 따르면, 카르바미딘 (3)을 실질적으로 불활성인 용매 중의 과산화아세트산 및 금속 촉매와 반응시켜 1a,10b-디히드로-6H-디벤즈/b,f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복스아미드 (5)를 제조하기 위한 방법이 제공된다. 이러한 방법은 바람직하게는 상기 (i) 단계와 관련하여 서술된 특징들에 따라서 수행된다.

<39> 본 발명의 다른 태양에 따르면, 화학식 (6)의 화합물을 제조하기 위한 방법이 제공된다:



(6)

<40> 식 중, R₁은 수소, 알킬, 할로겐알킬, 아릴알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 아릴 또는 피리딜이고; 상기 알킬이라는 용어는 1 내지 18개의 탄소 원자들을 포함하는 선형 또는 분지된 탄화수소 사슬을 의미하고; 상기 할로겐이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하고; 상기 시클로알킬이라는 용어는 3 내지 6개의 탄소 원자들을 갖는 알리시클릭 포화기를 의미하고; 상기 아릴이라는 용어는 비치환된 페닐기 또는 알콕시, 할로겐 또는 니트로기로 치환된 페닐을 의미하고, 상기 방법은 상기 서술한 방법에 의해서 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 제조하고, 화학식 (6)의 화합물을 제조하기 위해서 상기 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 처리하는 단계를 포함한다. 화학식 (6)의 화합물은 바람직하게는 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 아실화시킴으로써 제조된다.

<42> 화학식 (6)의 화합물은 본 발명자들에 의한 미국 특허 제5753646호에 더욱 상세하게 서술되어 있으며, 그 내용은 여기에 참고문헌으로서 통합된다. 상기 방법은 미국 특허 제5753646호에 개시된 임의의 화합물들을 제조하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 10-아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드를 제조하기 위해서는, 미국 특허 제5753646호의 실시예 4에 서술된 바와 같이, 디클로로메탄 중의 아세틸클로라이드를 디클로로메탄 중의 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 및 피리딘의 현탁액에 첨가하는 것이 가능하다.

<43> 미국 특허 제5753646호의 실시예 4 내지 17에 서술된 화합물들은 적당한 할로겐화 아실을 사용하여 아실화시킴으로써 제조될 수 있다. 실시예 18 내지 23에 서술된 화합물들은 적당한 카르복시산을 사용하여 제조될 수 있다.

- <44> 따라서, 본 발명을 사용하여 하기 화합물들을 제조하는 것이 가능하다:
- <45> (1) 10-아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <46> (2) 10-벤질옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <47> (3) 10-(4-메톡시벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <48> (4) 10-(3-메톡시벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <49> (5) 10-(2-메톡시벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <50> (6) 10-(4-니트로벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <51> (7) 10-(3-니트로벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <52> (8) 10-(2-니트로벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <53> (9) 10-(4-클로로벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <54> (10) 10-(3-클로로벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <55> (11) 10-(2-아세트옥시벤조일옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <56> (12) 10-프로피오닐옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <57> (13) 10-부틸옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <58> (14) 10-피발로일옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <59> (15) 10-[(2-프로필)펜타노일옥시]-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <60> (16) 10-[(2-에틸)헥사노일옥시]-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <61> (17) 10-스테아로일옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <62> (18) 10-시클로펜타노일옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <63> (19) 10-시클로헥사노일옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <64> (20) 10-페닐아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <65> (21) 10-(4-메톡시페닐)아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <66> (22) 10-(3-메톡시페닐)아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <67> (23) 10-(4-니트로페닐)아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <68> (24) 10-(3-니트로페닐)아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <69> (25) 10-니코티노일옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <70> (26) 10-이소니코티노일옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <71> (27) 10-클로로아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <72> (28) 10-브로모아세트옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <73> (29) 10-포르밀옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <74> (30) 10-에톡시카르보닐옥시-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <75> (31) 10-(2-클로로프로피오닐옥시)-10,11-디히드로-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드
- <76> 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드는 그의 (R)-(+)- 및 (S)-(-)- 입체이성질체들로 분리될 수 있으며, 이에 의해서 상기 화합물들의 원하는 (R)-(+)- 또는 (S)-(-)- 입체 이성질체를 제조할 수 있다.
- <77> 이러한 화합물들, 또는 (염들과 같은) 그 약제학적으로 허용가능한 그 유도체들은 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합되어 화합물 그 자체, 또는 그 유도체를 포함하는 약제학적 조성물들을 제조하는데 사용될 수 있다.

그와 같은 조성물들은 항경련 특성들을 가지며, 간질과 같은 일부 중추 및 말초 신경계 질환들의 치료에 사용될 수 있다.

- <78> 여기에 개시된 본 발명은 하기 제조 실시예들에 의해서 예시되며, 이는 본 개시의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니될 것이다. 명백한 변형들 및 균등물들은 당업자들에게 자명할 것이므로, 본 발명이 작업의 정확한 세부사항들에 한정되는 것은 아니라는 점이 이해되어야 할 것이다.

실시예

- <79> 실시예 1. 1a,10b-디히드로-6H-디벤즈/b,f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복스아미드 (5)

- <80> 디클로로메탄 (1000ml) 중의 카르밤아제핀 (3) (200g, 847.5mmol) 및 중탄산 나트륨 (287.4g, 2711mmol)의 교반된 현탁액에, 알루미늄나 상에 지지된 과망간산 칼륨의 정제물을 첨가하였다 (3.5% w/w, 3.46g, 0.77mmol). 그 후, 과산화아세트산 (아세트산 중의 39% 용액, 432ml, 2538mmol)을 1시간에 걸쳐서 적가하여, 용매가 부드럽게 환류될 때까지 온도를 점진적으로 상승시켰다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 20분 동안 방치하였다. 중탄산 나트륨 및 지지된 촉매를 여과에 의해서 제거하고, 디클로로메탄 (200ml)으로 세척하고; 알루미늄나 비드들을 체를 통한 스크리닝에 의해서 중탄산 나트륨으로부터 분리하였다. 조합된 여과물을 물 (250ml) 중의 아황산 나트륨 (20g) 및 중탄산 나트륨 (20g)의 수성 용액으로 1시간 동안 교반하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (50ml)에 의해서 추출하였다. 조합된 유기층들을 물 (100ml), 포화 수성 중탄산 나트륨 (100ml), 다시 물 (100ml) 및 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 용매의 증발 (회전 증발기, 물 흡입 압력, 40℃)에 의해서 조 에폭시드 (5)가 베이지색 고체로 얻어졌으며, 이를 아세트산 에틸 (100ml)로부터 결정화하여 산물을 회색빛의 백색 고체, 194.2g (91 % yield)으로서 얻었다.

- <81> 실시예 2. 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1)

- <82> (a) 촉매적 수소 전달

- <83> 질소 하 실온의, 메탄올 (100ml), 디클로로메탄 (50ml) 및 물 (5ml) 중의 1a,10b-디히드로-6H-디벤즈/b,f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복스아미드 (5) (5.03g, 20mmol) 용액에, 포름산 암모늄 (3.78g, 60mmol)을 첨가하고, 이어서 숯 상의 10% 팔라듐 (540mg, 0.51mmol Pd)을 첨가하였다. 결과물인 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통한 여과에 의해서 촉매를 회수하였다. 필터 패드를 디클로로메탄 (20ml)으로 세척하고, 조합된 여과물의 유기상을 분리하여 무수 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고, 용매를 증발시킴으로써 (회전 증발기, 물 흡입 압력, 40℃) 조 알코올 (1)을 얻고, 이를 아세트산 에틸 (20ml)로부터 결정화하여 백색 결정들, 4.7g (93% 수율)을 얻었다.

- <84> (b) 촉매적 수소화

- <85> 실온에서, 메탄올 (950ml) 및 물 (50ml)의 혼합물 중의 1a,10b-디히드로-6H-디벤즈/b,f/옥시레노[d]아제핀-6-카르복스아미드 (5) (50.0g, 198mmol) 및 트리에틸아민 (64.8g, 89ml, 641mmol)의 교반된 용액에, 숯 상의 5% 팔라듐 (1.29g, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 기체상 수소를 실온 및 대기압에서 2시간 동안 반응 혼합물을 통하여 기포화하고, 촉매를 셀라이트를 통한 여과에 의해서 회수하였다. 필터 패드를 디클로로메탄 (20ml)으로 세척하고, 조합된 여과물의 유기상을 분리하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 여과하고, 용매를 증발시킴으로써 (회전 증발기, 물 흡입 압력, 40℃) 조 알코올 (1)을 얻고, 이를 아세트산 에틸 (100ml)로부터 결정화하여 백색 결정들, 46.7g (93% 수율)을 얻었다.

- <86> 실시예 3. 10,11-디히드로-10-옥소-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (2)

- <87> 실온에서, 1,2-디클로로에탄 (1000ml) 중의 10,11-디히드로-10-히드록시-5H-디벤즈/b,f/아제핀-5-카르복스아미드 (1) (100g, 394mmol)의 교반된 현탁액에 실리카 겔 상에 흡착된 중크롬산 칼륨을 첨가하였다 (46.0g, (0.34mmol/g, 15.6mmol)). 이후, 과산화 아세트산 (300ml, 아세트산 중의 39% 용액, 1425mmol)을 적가하였으며; 반응은 외관상 자주색을 나타내었고, 온건한 발열 반응이 시작되었다. 1시간 동안 더 교반하여 준 후에, 실리카-지지된 촉매를 여과에 의해서 제거하고, 디클로로메탄 (100ml)으로 세척하였다. 이후, 조합된 여과물을 아황산 나트륨의 수성 용액 (5%) (500ml)으로 1시간 동안 교반하였다. 상들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (50ml)에 의해서 추출하였다. 조합된 유기층들을 물 (100ml), 포화 수성 중탄산 나트륨 (100ml), 다시 물 (100ml) 및 염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시킨 후, 여과시켰다. 용매를 증발시킴으로써 (회전 증발기, 물 흡입기 압력, 40℃), 조 생성물 (2)를 회색빛의 백색 고체로서 얻었으며, 이를 에탄올로부터 결정화하여 백색 결정들, 89.5g (90% 수율)을 얻었다.

<88> 상기 서술된 본 발명이 변형될 수 있다는 점은 이해될 것이다.