



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년03월26일
 (11) 등록번호 10-1246519
 (24) 등록일자 2013년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07C 65/21 (2006.01) C07C 67/08 (2006.01)
 C07C 67/11 (2006.01) C07D 277/20 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7015090(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2005년08월23일
 심사청구일자 2012년06월11일
 (85) 번역문제출일자 2012년06월11일
 (65) 공개번호 10-2012-0069782
 (43) 공개일자 2012년06월28일
 (62) 원출원 특허 10-2007-7004195
 원출원일자(국제) 2005년08월23일
 심사청구일자 2010년07월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2005/015259
 (87) 국제공개번호 WO 2006/022252
 국제공개일자 2006년03월02일
 (30) 우선권주장 JP-P-2004-242759 2004년08월23일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 Cheminform, Vol. 31(20), page 2000
 (2000.05.16.).*
 Arkivoc (2001), no. viii, pp. 95-103
 (2001.).*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
제리아 신야쿠 고교 가부시키 가이샤
 일본국 도쿄도 주오구 니혼바시고부나초 10-11
 (72) 발명자
나가사와 마사아키
 일본 도쿄도 주오구 니혼바시고부나초 10-11 제리
아 신야쿠 고교 가부시키 가이샤 나이
아사미 가즈야스
 일본 사이타마켄 혼조시 게이키 3-28-1 프로메나
 드 게이키 203
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인코리아나

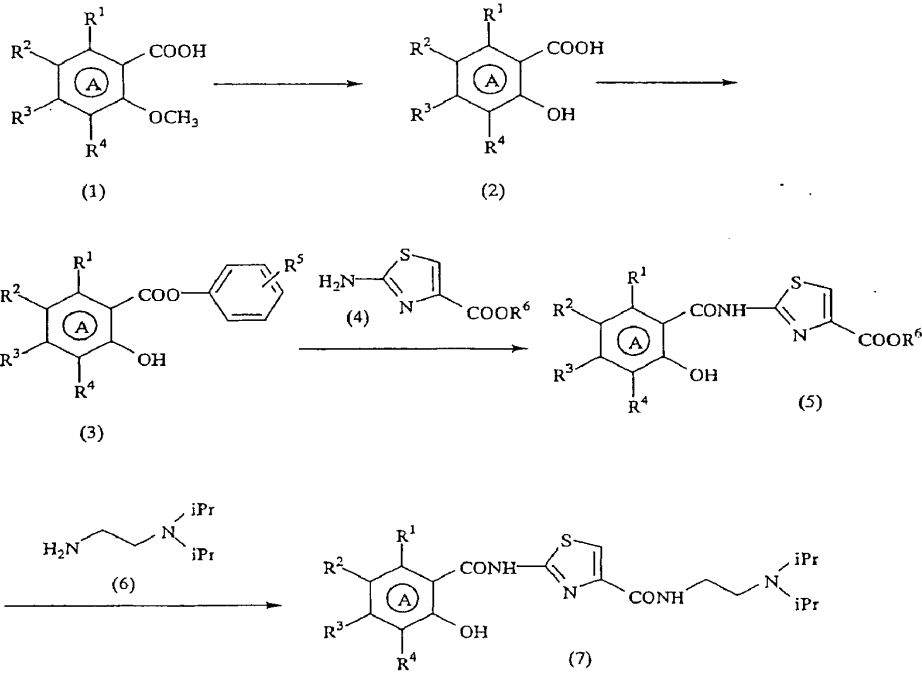
전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 김종호

(54) 발명의 명칭 **아미노티아졸 유도체의 제조법 및 제조 중간체**

(57) 요약

2-메톡시기의 선택적 탈메틸화법의 제공.
 다음의 반응에 의한 화합물 (7) 의 제법.
 [화학식 1]



[색인어]

탈메틸화, 아미노티아졸 유도체

(72) 발명자

나카오 류

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시코부나쵸 10-11 제리
아 신야쿠 고교 가부시키 가이샤 나이

다나카 노부유키

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시코부나쵸 10-11 제리
아 신야쿠 고교 가부시키 가이샤 나이

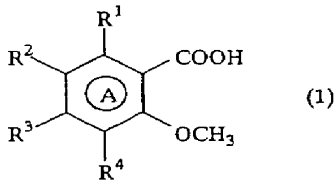
아이다 요시유키

일본 도쿄도 주오쿠 니혼바시코부나쵸 10-11 제리
아 신야쿠 고교 가부시키 가이샤 나이

특허청구의 범위

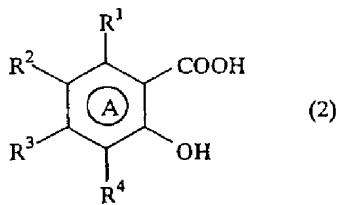
청구항 1

식 (1)



(식 중, 고리 A 는 벤젠고리 또는 6 원자의 방향족 복소환을 나타내고 ; R¹ 은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, 니트로기, 아미노기, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노기 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기를 나타내고 ; R², R³ 및 R⁴ 중 적어도 1 개는 메톡시기이며, 나머지는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, 니트로기, 아미노기, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노기 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기를 나타낸다)

로 표시되는 화합물에, 아세트산 에틸, 아세트산 메틸, 아세트산 부틸, 아세트산 이소부틸, 아세톤, 2-부타논, 시클로헥사논, 시클로펜타논, 디메틸포름아미드, 디메틸아세토아미드에서 선택되는 에스테르계, 케톤계 또는 아미드계 용매 중, BF₃, TiCl₄ 및 AlCl₃ 에서 선택되는 루이스산을 반응시키는 (단, BF₃ 인 경우에는, 알칼리 금속 브롬화물 또는 알칼리 금속 요오드화물을 공존시킨다) 것을 특징으로 하는, 식 (2)

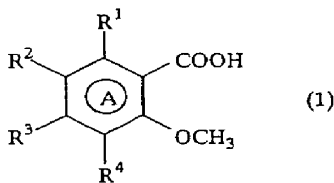


(식 중, 고리 A, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기와 동일)

로 표시되는 화합물의 제조법.

청구항 2

식 (1)

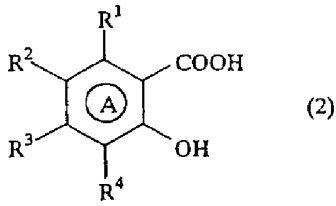


(식 중, 고리 A 는 벤젠고리 또는 6 원자의 방향족 복소환을 나타내고 ; R¹ 은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, 니트로기, 아미노기, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노기 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기를 나타내고 ; R², R³ 및 R⁴ 중 적어도 1 개는 메톡시기이며, 나머지는 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 할로젠 원자, 니트로기, 아미노기, 모노-C₁₋₆ 알킬아미노기 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기를 나타낸다)

로 표시되는 화합물에, 아세트산 에틸, 아세트산 메틸, 아세트산 부틸, 아세트산 이소부틸, 아세톤, 2-부타논, 시클로헥사논, 시클로펜타논, 디메틸포름아미드, 디메틸아세토아미드에서 선택되는 에스테르계, 케톤계 또는 아미드계 용매 중, BF₃, TiCl₄ 및 AlCl₃ 에서 선택되는 루이스산을 반응시켜 (단, BF₃ 인 경우에는, 알칼리 금속

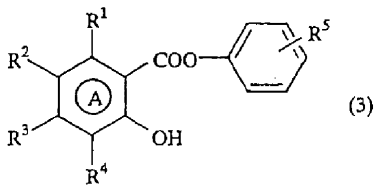
브롬화물 또는 알칼리 금속 요오드화물을 공존시킨다),

식 (2)



(식 중, 고리 A, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기와 동일)

로 표시되는 화합물을 얻고, 이어서 당해 화합물에 페놀 및 파라니트로페놀에서 선택되는 페놀 유도체 또는 트리페닐포스파이트 및 트리-파라니트로트리페닐포스파이트에서 선택되는 트리페닐포스파이트 유도체를 반응시키는 것을 특징으로 하는, 식 (3)



(식 중, 고리 A, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 상기와 동일하고, R⁵ 는 수소 원자 또는 니트로기를 나타낸다)

으로 표시되는 화합물의 제조법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

산의 존재 하에서 트리페닐포스파이트 유도체를 반응시키는 것인 제조법.

명세서

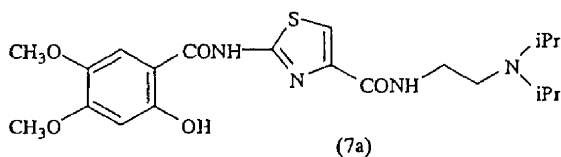
기술분야

[0001] 본 발명은, 방향족 카르복실산의 오르토 위치 (2 위치) 에 존재하는 메톡시기의 선택적 탈메틸화 방법, 및 이 방법을 경유하는 아미노티아졸 유도체의 제조법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 2-아미노티아졸류에 2-히드록시벤조산류가 아마이드 결합된 화합물은, 우수한 소화관 운동 개선 작용을 가지고, 상복부 부정수소(不定愁訴), 구역질, 구토, 속쓰림이나 식욕 부진, 복부 팽만감, 역류성 식도염 등의 예방 치료 약으로서 유용하다는 것이 알려져 있다 (특허 문헌 1 ~ 3). 이 중, 특히 하기식 (7a)

[0003] [화학식 1]



[0004]

[0005] 로 표시되는 화합물은, 우수한 소화 운동 개선 작용을 갖음과 함께 안전성도 높고, 상기 각종 소화관 운동 장애의 예방 치료약으로서 유용하다.

[0006] 이들 2-히드록시벤조산아미드 유도체의 제조법으로는, 특허 문헌 1 에 있어서는, 2-메톡시벤조산아미드 유도체에 피리딘 염산염 등의 탈메틸화 시약을 반응시켜 2-히드록시벤조산아미드 유도체로 하는 방법이 채용되고 있다. 그러나, 이 탈메틸화 반응에서는, 많은 부반응이 발생하여, 선택적으로 2 위치의 메톡시기만을 선택적으로 탈메틸화하는 것은 곤란하여, 공업적으로 채용하는 데에는 문제가 있었다.

[0007] 한편, 특허 문헌 2 및 3 에는, 2-메톡시벤조산아미드 유도체에 2 급 아민이나 3 급 아민 등의 아민류를 반응시키면 선택적으로 2 위치의 메톡시기가 선택적으로 탈메틸화하는 것이 기재되어 있다. 그러나, 이 화합물에 있어서의 2 위치의 메톡시기의 탈메틸화 반응의 수율은 64.6 ~ 86% 정도이며, 아직도 공업적 방법으로는 만족할 수 있는 레벨은 아니었다.

[0008] 특허 문헌 1 : W096/36619

[0009] 특허 문헌 2 : W098/58918

[0010] 특허 문헌 3 : 일본 공개특허공보 2000-239224호

발명의 내용

[0011] 발명의 개시

[0012] 발명이 해결하고자 하는 과제

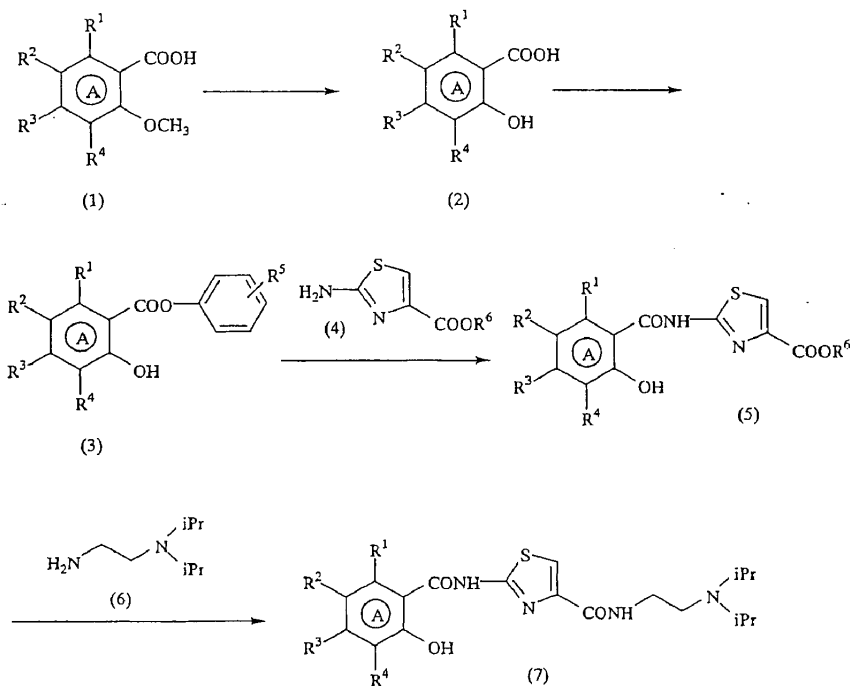
[0013] 본 발명의 목적은, 방향족 카르복실산의 2-메톡시기의 선택적 탈메틸화 방법을 찾아내고, 이 방법을 경유하여 의약으로서 유용한 아미노티아졸 유도체의 공업적인 제조법을 제공하는 것에 있다.

[0014] 과제를 해결하기 위한 수단

[0015] 그래서 본 발명자들은, 2 위치에 메톡시기를 갖는 방향족 카르복실산의 2-메톡시기 선택적 탈메틸화법에 대해 다양하게 검토한 결과, 특정 루이스산과 특정 용매를 조합한 경우에 3,4,5 위치 등에 메톡시기가 존재한 경우라도 2-메톡시기만을 선택적으로 탈메틸화할 수 있는 것을 찾아내었다. 또한, 2-히드록시 방향족 카르복실산류와 2-아미노티아졸류의 아미드화 반응을 실시할 때에, 2-히드록시 방향족 카르복실산 페닐에스테르류에 2-아미노티아졸류를 반응시키는 수단을 채용하면, 매우 높은 수율로 진행하는 것을 발견하였다.

[0016] 본 발명 방법은, 다음의 반응식으로 표시할 수 있다.

[0017] [화학식 2]



[0018]

[0019] (식 중, 고리 A 는 벤젠고리 또는 6 원자의 방향족 복소환을 나타내고 ; R¹ 은 수소 원자, 저급 알킬기, 할로젠

원자, 니트로기, 아미노기, 모노 저급 알킬아미노기 또는 디저급 알킬아미노기를 나타내고 ; R^2 , R^3 및 R^4 중 적어도 1 개는 저급 알콕시기, 저급 알콕실메톡시기, 아르알콕시기 또는 아르알콕실메톡시기, 바람직하게는 메톡시기이며, 나머지는 수소 원자, 저급 알킬기, 할로젠 원자, 니트로기, 아미노기, 모노 저급 알킬아미노기 또는 디저급 알킬아미노기를 나타내고 ; R^5 는 수소 원자 또는 전자 흡인성기를 나타내며 ; R^6 은 알킬기를 나타낸다)

[0020] 즉, 본 발명은 식 (1) 의 화합물에, 에스테르계, 케톤계 또는 아마이드계 용매중, BF_3 , $TiCl_4$ 및 $AlCl_3$ 에서 선택되는 루이스산을 반응시키는 (단, BF_3 인 경우에는, 알칼리 금속 브롬화물 또는 알칼리 금속 요오드화물을 공존시킨다) 것을 특징으로 하는 식 (2) 의 화합물의 제조법을 제공한다.

[0021] 또, 본 발명은, 식 (2) 의 화합물에 페놀 유도체 또는 트리페닐포스파이트 유도체를 반응시키는 것을 특징으로 하는 식 (3) 의 화합물의 제조법을 제공한다.

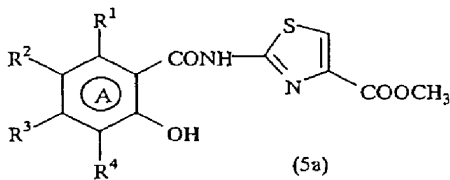
[0022] 또, 본 발명은 식 (3) 의 화합물과 식 (4) 의 화합물을, $150^{\circ}C$ 이상으로 가열하거나, 또는 봉산 에스테르의 존재 하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 식 (5) 의 화합물의 제조법을 제공한다.

[0023] 또, 본 발명은 식 (5) 로 표시되는 화합물과 N,N-디이소프로필에틸렌디아민을 톨루엔 중에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 식 (7) 로 표시되는 화합물의 제조법을 제공한다.

[0024] 또 본 발명 방법을 나타내는 상기 반응식 중, 식 (3) 으로 표시되는 화합물은 신규 화합물이며, 본 발명 방법이 있어서의 중간체로서 매우 중요하다.

[0025] 또한, 식 (5) 로 표시되는 화합물 중, R^6 이 메틸기인 화합물 (5a)

[0026] [화학식 3]



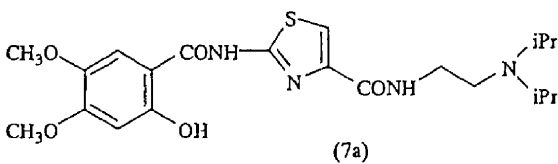
[0027]

[0028] (식 중, 고리 A, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기와 동일)

[0029] 은 신규 화합물이며, 이 화합물도 또한 본 발명 방법의 중간체로서 유용하다.

[0030] 또한, 하기식 (7a)

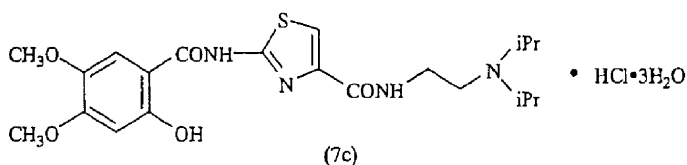
[0031] [화학식 4]



[0032]

[0033] 로 표시되는 화합물을 염산염으로 한 후에 이소프로판올 수용액으로부터 재결정시키면 식 (7c)

[0034] [화학식 5]



[0035]

[0036] 로 표시되는 화합물이 안정적으로 양호한 효율로 얻어지는 것도 찾아내었다.

[0037] 발명의 효과

- [0038] 본 발명 방법에 의하면, 식 (3) 으로 표시되는 페닐에스테르류를 중간체로서 이용함으로써, 소화관 운동 개선약으로서 유용한 식 (7) 로 표시되는 화합물이 높은 수율 그리고 고순도로 얻어진다.
- [0039] 발명을 실시하기 위한 최선의 형태
- [0040] 상기 반응식 중, 고리 A 는 벤젠고리 또는 6 원자의 방향족 복소환을 나타낸다. 6 원자의 방향족 복소환으로는, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택되는 1 또는 2 개를 함유하는 것이 바람직하고, 구체적으로는 피리딘 고리, 피리미딘 고리, 피라진 고리, 옥사졸린 고리, 티아졸린 고리 등을 들 수 있지만, 피리딘 고리가 바람직하다. 이들 방향족 복소환은, 예를 들어 식 (1) 에서는 카르복실기의 오르토 위치에 메톡시기를 가지므로, 카르복실기 또는 카르보닐기의 오르토 위치는 탄소 원자로 구성된다. 따라서, 카르복실기 또는 카르보닐기의 위치를 1 위치로 하면, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 5-피리딜기, 6-피리딜기, 3,5-피리미디닐기, 4,6-피리미디닐기 등을 들 수 있다. 이들 중, 3-피리딜기, 4-피리딜기, 5-피리딜기, 6-피리딜기가 바람직하다. 특히 바람직한 고리 A 는 벤젠고리이다.
- [0041] R^2 , R^3 및 R^4 중 적어도 1 개는 저급 알콕시기, 저급 알콕실메톡시기, 아르알콕시기 또는 아르알콕실메톡시기 (바람직하게는 메톡시기) 이다. 본 발명에 있어서는, R^2 , R^3 및 R^4 중 1 ~ 3 개가 저급 알콕시기, 저급 알콕실메톡시기, 아르알콕시기 또는 아르알콕실메톡시기 (바람직하게는 메톡시기) 이어도, 카르복실기의 2 위치의 메톡시기만이 선택적으로 탈메틸화된다.
- [0042] R^2 , R^3 및 R^4 로 나타나는 저급 알콕시기로는 메톡시기, 에톡시기, 메틸렌디옥시기 등을 들 수 있고, 저급 알콕실메톡시기로는 메톡실메톡시기, 에톡실메톡시기 등을 들 수 있다. 또 아르알콕시기로는 벤질옥시기, 메톡시벤질옥시기, 트리틸옥시기를 들 수 있고, 아르알콕실메톡시기로는 벤질옥실메톡시기, 메톡시벤질옥실메톡시기 등을 들 수 있다.
- [0043] $R^1 \sim R^4$ 로 나타나는 저급 알킬기로는, 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, n-부틸기 등을 들 수 있다. 할로젠 원자로는, 염소 원자, 불소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자를 들 수 있고, 이 중 염소 원자, 불소 원자, 브롬 원자가 바람직하다. 모노 저급 알킬아미노기로는, 모노-C₁₋₆알킬아미노기, 예를 들어 메틸아미노기, 에틸아미노기, 이소프로필아미노기 등을 들 수 있다. 디저급 알킬아미노기로는, 디-C₁₋₆알킬아미노기, 예를 들어 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 디이소프로필아미노기 등을 들 수 있다.
- [0044] $R^1 \sim R^4$ 로는, R^1 이 수소 원자이고, $R^2 \sim R^4$ 의 적어도 1 개가 저급 알콕시기이며, $R^2 \sim R^4$ 중 나머지가 저급 알콕시기, 저급 알킬기, 할로젠 원자, 니트로기, 아미노기, 모노 저급 알킬아미노기 또는 디저급 알킬아미노기인 경우가 바람직하다. 또, R^1 및 R^4 가 수소 원자이고 R^2 및 R^3 이 저급 알콕시기, 저급 알킬기, 할로젠 원자, 니트로기, 아미노기, 모노 저급 알킬아미노기 또는 디저급 알킬아미노기인 경우가 보다 바람직하다. 또, $R^1 \sim R^4$ 로는, R^1 및 R^4 가 수소 원자이고 R^2 및 R^3 이 저급 알콕시기인 경우, 특히 R^1 및 R^4 가 수소 원자이고 R^2 및 R^3 이 메톡시기인 경우가 바람직하다.
- [0045] R^5 로 나타나는 전자 흡인성기로는, 할로젠 (예를 들어 불소) 원자, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 트리클로로메틸기, 시아노기, 아세틸기, 술폰산기, 알킬술폰산기 등을 들 수 있다. 이 중 니트로기가 특히 바람직하다.
- [0046] R^6 으로 나타나는 알킬기로는, 탄소수 1 ~ 8 의 알킬기, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, tert-부틸기, 2-에틸헥실기 등을 들 수 있다.
- [0047] 이하, 반응 공정마다 설명한다.
- [0048] 식 (1) 의 화합물에, 에스테르계, 케톤계 또는 아미드계 용매 중에서, BF₃, TiCl₄ 및 AlCl₃ 에서 선택되는 루이스산을 반응시킴 (단, BF₃ 인 경우에는, 알칼리 금속 브롬화물 또는 알칼리 금속 요오드화물을 공존시킨다) 으으로써, 2 위치의 메톡시기만이 선택적으로 탈메틸화되어, 식 (2) 의 화합물이 높은 수율로 얻어진다.
- [0049] BF₃, TiCl₄ 및 AlCl₃ 은, 용매화물이나 수화물의 형태이어도 되고, 보다 바람직하게는 BF₃·Et₂O, TiCl₄, AlCl₃,

$AlCl_3 \cdot 6H_2O$ 가 사용된다. 이들 루이스산은, 식 (1) 의 화합물에 대해, 1.1 ~ 4 배몰, 특히 1.1 ~ 3 배몰 이용하는 것이, 반응의 선택성 및 반응 효율의 양립 면에서 바람직하다. BF_3 을 이용하는 경우에는, NaBr, NaI, KBr, KI 등을 공존시킴으로써, 2 위치의 메톡시기의 선택적 탈메틸화 반응이 진행된다. 이들 루이스산 이외의 루이스산, 예를 들어 Sn 계, Mg 계, Zn 계나 $Ti(OiPr)_4$ 등에서는, 탈메틸화 반응을 일으키지 않는다.

상기 알칼리 금속염은 루이스산과 동일한 몰을 사용하는 것이 바람직하다.

[0050] 반응 용매는, 에스테르계, 케톤계 또는 아미드계 용매이다. 톨루엔 등의 탄화수소계 용매를 이용했을 경우에는, 2 위치의 메톡시기 이외의 메톡시기도 탈메틸화되어 버려, 식 (2) 의 화합물이 선택적으로 얻어지지 않는다. 에스테르계 용매로는, 아세트산 에틸, 아세트산 메틸, 아세트산 부틸, 아세트산 이소부틸 등을 들 수 있지만, 아세트산 에틸이 바람직하다. 케톤계 용매로는, 아세톤, 2-부타논, 시클로헥사논, 시클로펜타논 등을 들 수 있다. 아미드계 용매로는, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 등을 들 수 있고, 이 중 디메틸포름아미드가 바람직하다. 또한, 이들 용매에 추가하여, 톨루엔계의 다른 용매를 이용해도 된다.

[0051] 반응은, 50 ~ 150°C, 0.5 ~ 5 시간, 특히 60 ~ 80°C, 1 ~ 3 시간 실시하는 것이 바람직하다.

[0052] 본 발명에 의하면, 2 위치의 메톡시기만이 선택적으로 탈메틸화되고, 식 (2) 의 화합물이 90% 이상의 높은 수율로 얻어진다.

[0053] 식 (2) 의 화합물에 페놀 유도체 또는 트리페닐포스파이트 유도체를 반응시킴으로써 식 (3) 의 화합물이 얻어진다. 페닐화제로서 페놀 유도체를 이용하는 경우에는, 염화 티오닐, 옥시 염화인 등의 존재 하에 실시하는 것이 바람직하다. 한편, 트리페닐포스파이트 유도체를 페닐화제로 하는 경우에는, 황산, 메탄술폰산, 톨루엔술폰산, 트리플루오로메탄술폰산 등의 존재 하에 실시하는 것이 바람직하다. 페놀 유도체로는, 페놀, 파라니트로페놀 등을 들 수 있다. 트리페닐포스파이트 유도체로는, 트리페닐포스파이트, 트리-파라니트로페닐포스파이트 등을 들 수 있고, 트리페닐포스파이트가 바람직하다.

[0054] 페닐화 반응은, 톨루엔, 자일렌, 테트라린 등의 탄화수소계 용매 중, 실온 ~ 150°C, 1 ~ 24 시간, 특히 90 ~ 120°C, 2 ~ 5 시간 실시하는 것이 바람직하다.

[0055] 식 (3) 의 화합물과 식 (4) 의 화합물을, 150°C 이상에서 가열하거나, 또는 붕산 에스테르의 존재 하에 반응시킴으로써, 식 (5) 의 화합물이 매우 높은 수율로 얻어진다.

[0056] 식 (3) 의 화합물과 식 (4) 의 화합물을 150°C 이상으로 가열하여 반응시키는 경우의 용매로는 테트라린, 자일렌, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰이 바람직하다. 반응 온도가 150°C 미만에서는, 반응 시간이 길어진다. 150°C 이상, 특히 150 ~ 180°C 가 바람직하다. 반응 시간은, 2 ~ 5 시간으로 종료한다. 이 방법은, 반응 온도가 높음에도 불구하고, 부반응이 발생하지 않기 때문에, 고순도의 식 (4) 의 화합물이 높은 수율로 얻어진다.

[0057] 붕산 에스테르로는, 붕산 트리페닐이 바람직하다. 붕산 트리페닐을 이용한 경우에는, 부반응이 거의 발생하지 않기 때문에, 고순도의 식 (4) 의 화합물이 높은 수율로 얻어진다. 반응 용매는, 톨루엔, 자일렌이 바람직하다. 반응은 80 ~ 120°C 가 바람직하고, 이 조건에서 1 ~ 5 시간으로 종료한다.

[0058] 식 (5) 의 화합물과 N,N-디이소프로필에틸렌디아민 (6) 을 톨루엔 중에서 반응시킴으로써, 식 (7) 의 화합물이 얻어진다.

[0059] 이 반응은, 톨루엔 중에서 실시함으로써, 반응액의 착색이 거의 일어나지 않는다. 그 결과, 얻어지는 식 (7) 의 화합물이 착색되지 않아, 후 처리가 간편해진다. 용매로서, 자일렌이나 테트라린을 이용하면 반응액이 황갈색이 되는 경향이 있다. 이 반응은 50 ~ 150°C, 1 ~ 24 시간, 특히 90 ~ 120°C, 5 ~ 10 시간 실시하는 것이 바람직하다.

[0060] 다음으로, 식 (7a) 의 화합물로부터 식 (7c) 의 화합물의 제법에 대해 설명한다. 식 (7a) 의 화합물은, 여러 가지 산부가염의 형태로 존재할 수 있지만 염산염이 바람직하다. 또한 당해 염산염은, 무수물, 1 수화물, 3 수화물이 존재하는데, 그 중, 3 수화물은, 보존 안정성이 특히 우수하다. 식 (7a) 의 화합물을 이소프로판올 수용액으로부터 재결정하면, 3 수화물 (7c) 이 안정적으로, 효율적으로 얻어진다. 이용하는 이소프로판올 수용액으로는 10 ~ 90% 가 바람직하다. 이소프로판올 수용액을 이용하여 얻어진 식 (7c) 의 화합물은, 습도의 변화, 실온에서의 취급 그리고 제제화에 대해서 안정적이고, 의약품 원료로서 유용하다.

[0061] [실시예]

[0062] 다음에 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이것에 한정되는 것은 아니다.

[0063] 실시예 1

[0064] 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산 (2a) 의 합성

[0065] (1) 아르곤 기류 하, 아세트산 에틸 10g 에 2,4,5-트리메톡시벤조산 (1a) 2.0g, NaBr 1.45g 을 현탁시켜, 25℃ 에서 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 4.0g 을 적하시킨 후, 40℃ 에서 3 시간 가열하여 교반하였다. 반응액을 빙랭하여, 10℃ 에서 물 10mL 를 적하시키고, 그 다음에 25%(w/w) 수산화 나트륨 수용액 7.5g 을 적하시켰다. 추가로, 물 10mL 를 첨가하여 교반한 후, 불용 무기물을 여과 제거하였다. 분리 채취한 수층에, 35% 염산 3.94g 을 적하하여, 10 분간 교반하였다. 석출 결정을 여과 채취하고, 수세하였다. 60℃ 에서 감압 건조시켜, 2-히드록시-4,5-디메톡시 벤조산 (2a) 1.7g 을 수율 91% 로 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta): 3.71(\text{s}, 3\text{H}), 3.81(\text{s}, 3\text{H}), 6.56(\text{s}, 1\text{H}), 7.$

$17(\text{s}, 1\text{H}), 11.15-11.30(\text{bs}, 1\text{H}), 13.45-13.70(\text{bs}, 1\text{H})$

[0066]

[0067] (2) 아르곤 기류 하, 화합물 (1a) 10g 을 아세트산 에틸 30mL 에 현탁시켜, 빙랭 하 10-15℃ 에서 TiCl_4 6.2mL 를 적하하였다. 반응액을 가열 환류시켜, 5 시간 교반하였다. 반응액을 냉각시키고, 24℃ 에서 35% 염산 4.9g 을 적하시킨 후, 물 30mL 를 첨가하여 55℃ 에서 1 시간 가열 교반하였다. 석출 결정을 여과 채취하고 수세하여, 12.45g 의 화합물 (2a) 의 습한 결정을 얻었다. 얻어진 습한 결정의 반량 (6.23g) 을 물 15mL 에 현탁시켜, 18℃ 에서 25% (w/w) 수산화 나트륨 수용액 3.52g 을 적하한 후, 60℃ 에서 1 시간 가열 교반하였다. 반응액에 아세트산 에틸 20mL 를 첨가하여 분액 조작을 실시하고, 분리 채취한 수층에 35% 염산 2.19g 을 적하하였다. 석출 결정을 여과 채취하고, 수세하였다. 60℃ 에서 감압 건조시켜, 화합물 (2a) 4.13g 을 수율 88% 로 얻었다.

[0068]

(3) 아르곤 기류 하, 디메틸포름아미드 (DMF) 11mL 에 화합물 (1a) 2.12g, $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 4.82g, NaBr 2.06g 을 현탁시켜, 100℃ 에서 5 시간 가열 교반하였다. 반응액을 방랭하여, 35% 염산 10.4g 을 적하하고, 이어서 물 11mL 를 첨가하여 70℃ 에서 1 시간 가열 교반하였다. 석출 결정을 여과하고 취하여, 수세하였다. 60℃ 에서 감압 건조시켜, 화합물 (2a) 1.45g 을 수율 73% 로 얻었다.

[0069]

(4) 아르곤 기류 하, 톨루엔 20g 에 AlCl_3 6.28g 을 현탁시켜, 26℃ 에서 DMF 20g 을 적하한 후, 화합물 (1a) 10.0g 을 첨가하여, 85℃ 에서 1.5 시간 가열 교반하였다. 반응액을 냉각시킨 후, 35% 염산 5.89g 을 적하하고, 이어서 물 17.0g 을 첨가하여, 75℃ 에서 1 시간 가열 교반하였다. 석출 결정을 여과 채취하고, 수세하였다. 60℃ 에서 감압 건조시켜, 화합물 (2a) 9.0g 을 수율 96% 로 얻었다.

[0070] 비교예 1

[0071] (1) 아르곤 기류 하, 아세트산 에틸 1mL 에 화합물 (1a) 200mg, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 387 μl 를 첨가한 후, 25℃ 에서 5 시간 교반하였다. 그러나, 이 조건에서는 반응은 진행하지 않았다. 또, 용매로서 아세토니트릴, 50℃, 5 시간의 조건으로 하여도 전혀 반응은 진행하지 않았다. 따라서, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 를 이용한 경우에는, NaBr 등의 시약이 필요하다는 것이 판명되었다.

[0072] (2) 아르곤 기류 하, 화합물 (1a) 500mg 을 톨루엔 5.0g 에 현탁시켜, 22℃ 에서 TiCl_4 1.27g 을 적하하였다. 반응액을 70 ~ 75℃ 에서 1 시간 가열 교반하였다.

[0073] 이 반응에서는, 2-위치의 메톡시기 이외의 메톡시기도 탈메틸화되어 버려, 선택적으로 목적을 얻을 수는 없었다.

[0074] (3) 아르곤 기류 하, 2,4,5-트리메톡시벤조산 500mg 을 톨루엔 10mL 에 현탁시켜, 실온 교반 하에서 AlCl_3 1.26g 을 첨가하였다. 반응액을 90 ~ 98℃ 에서 2 시간 가열 교반하였다.

[0075] 이 반응에서는, 2-위치의 메톡시기 이외의 메톡시기도 탈메틸화되어 버려, 선택적으로 목적을 얻을 수는 없었다.

[0076] 상기 (2) 및 (3) 에서, 2-위치의 메톡시기의 선택적 탈메틸화에는, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_3 또는 AlCl_3 과

에스테르계, 케톤계 또는 아마이드계 용매의 배합이 중요하다는 것이 판명되었다.

[0077] 실시예 2

[0078] 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산페닐 (3a) 의 합성

[0079] (1) 자일렌 10g 에 화합물 (2a) 1.0g, 페놀 522mg 을 현탁시켜, SOCl₂ 460 μ l 을 적하하고, 3 시간 가열 환류한 후, SOCl₂ 184 μ l 를 첨가하고, 추가로 1 시간 가열 환류하였다. 반응 용매를 증류 제거하여, 잔사에 메탄올을 첨가하여 교반하였다. 석출 결정을 여과 채취하고, 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산페닐 (3a) 880mg 을 수율 64% 로 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 3. 77(s, 3H), 3. 86(s, 3H), 6. 66(s, 1H), 7.

[0080] 29-7. 35(m, 3H), 7. 40(s, 1H), 7. 46-7. 50(m, 2H), 10. 29(s, 1H)

[0081] (2) 아르곤 기류 하, 톨루엔 1.5g 에 P(OPh)₃ 2.35g, 화합물 (2a) 1.5g, 및 H₂SO₄ 40.3 μ l 를 혼합하고, 반응액을 가열 환류시켜, 2.5 시간 교반하였다. 반응액을 방랭하고, 메탄올 5g 을 첨가하여 30 분간 교반하고, 이어서 물 2.5g 을 첨가하여 30 분간 교반하였다. 석출 결정을 여과 채취하고, 감압 건조시켜, 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산페닐 (3a) 2.0g 을 수율 96% 로 얻었다.

[0082] 실시예 3

[0083] 2- [(2-히드록시-4,5-디메톡시벤조일)아미노] -1,3-티아졸-4-카르복실산메틸 에스테르 (5a) 의 합성

[0084] (1) 아르곤 기류 하, 톨루엔 25g 에 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산페닐 (3a) 5.0g, 2-아미노-1,3-티아졸-4-카르복실산메틸 (4a) 3.75g (PhO)₃B 5.49g 을 현탁시켜, 100 $^{\circ}$ C 에서 3 시간 가열 교반하였다. 70 $^{\circ}$ C 에서 메탄올 25g 을 적하시킨 후에, 1 시간 가열 환류하였다. 방랭하여 30 $^{\circ}$ C 이하에서 1 시간 교반한 후, 석출 결정을 여과 채취하였다. 60 $^{\circ}$ C 에서 감압 건조시켜, 표기 화합물 (5a) 을 1 메탄올화물로 하여 6.49g 을 수율 96% 로 얻었다. 표기 화합물 (5a) 의 1 메탄올화물의 HPLC 에 의한 순도는 99.78% 이며, 매우 고순도이었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 3. 19(s, 3H), 3. 79(s, 3H), 3. 83(s, 3H), 3.

[0085] 84(s, 3H), 4. 05~4. 15(bs, 1H), 6. 61(s, 1H), 7. 63(s, 1H), 8. 13(s, 1H), 11. 77(s, 1H), 12. 40(s, 1H)

[0086] 추가로 100 $^{\circ}$ C 에서 감압 건조시켜, 표기 화합물 (5a) 을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 3. 79(s, 3H), 3. 83(s, 3H), 3. 84(s, 3H), 6.

[0087] 61(s, 1H), 7. 63(s, 1H), 8. 13(s, 1H), 11. 77(s, 1H), 12. 40(s, 1H)

[0088] (2) 아르곤 기류 하, 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산페닐 (3a) 500mg, 2-아미노-1,3-티아졸-4-카르복실산메틸 (4a) 433mg 을 테트라린 500mg 에 현탁시켜, 175 $^{\circ}$ C 에서 3 시간 교반하였다. 냉각시킨 후, 메탄올을 첨가하여 1 시간 교반하였다. 석출 결정을 여과 채취하고, 60 $^{\circ}$ C 에서 감압 건조시켜, 표기 화합물 (5a) 의 1 메탄올화물 620mg 을 수율 92% 로 얻었다.

[0089] 실시예 4

[0090] 2- [(2-히드록시-4,5-디메톡시벤조일)아미노] -1,3-티아졸-4-카르복실산메틸 에스테르 (5a) 의 합성

[0091] (1) 아르곤 기류 하, 자일렌 2.5g 에 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산페닐 (3a) 500mg, 2-아미노-1,3-티아졸-4-카르복실산메틸 (4a) 288mg, (MeO)₃B 204 μ l 를 현탁시켜, 3 시간 가열 환류하였다 (140 $^{\circ}$ C). 반응액을 방랭하여, 메탄올 5g 을 적하시킨 후에, 1 시간 가열 환류하였다. 방랭하여, 1 시간 교반한 후, 석출 결정을 여과 채취하였다. 80 $^{\circ}$ C 에서 1 시간 감압 건조시켜, 표기 화합물 (5a) 의 1 메탄올화물 505mg 을 수율 80% 로 얻었다.

[0092] (2) (MeO)₃B 대신에 (PhO)₃B 를 이용하고 용매로서 자일렌 (140℃) 또는 테트라린 (175℃) 을 이용하여, (1) 과 동일하게 반응을 실시한 결과, 각각 수율85%, 67% 로 표기 화합물 (5a) 의 1 메탄올화물이 얻어졌다.

[0093] (1) 및 (2) 에서 (PhO)₃B 의 존재 하, 80 ~ 120℃ 에서 반응을 실시하는 것이 바람직한 것을 알 수 있다.

[0094] 비교예 3

[0095] 아르곤 기류 하, 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산페닐 (3a) 250mg, 2-아미노-1,3-티아졸-4-카르복실산메틸 (4a) 144mg 을 자일렌 250mg 에 현탁시켜, 7 시간 가열 환류 (140℃) 하였다. 반응은 완결되지 않았다. 냉각 후, 메탄올을 첨가하여 1 시간 교반하였다. 석출 결정 여과 채취하고, 60℃ 에서 감압 건조시켜, 실시예 4 와 동일한 화합물 (5a) 170mg 을 수율 55% 로 얻었다.

[0096] 비교예 3 및 실시예 3(3) 에서, 화합물 (3a) 과 화합물 (4a) 의 가열에 의한 반응은 150℃ 이상이 바람직한 것을 알 수 있다.

[0097] 실시예 5

[0098] 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산4-니트로페닐에스테르 (3a) 의 합성 아르곤 기류 하, 톨루엔 5.0g 에 트리스(4-니트로페닐)포스파이트 2.2g, 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산 1.0g 및 H₂SO₄ 11μl 를 혼합하고, 반응액을 가열 환류시켜, 2 시간 교반하였다. 반응액을 방랭하여, 40℃ 에서 메탄올 5mL 를 첨가하여 30 분간 교반한 후, 석출 결정을 여과 채취하고, 감압 건조시켜, 표기 화합물 (3a) 을 수율 60% 로 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 3.91(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.55(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.42(d, 2H, J=9.0Hz), 8.35(d, 2H, J=9.0Hz), 10.26(s, 1H)

[0099]

[0100] 실시예 6

[0101] 2- [(2-히드록시-4,5-디메톡시벤조일)아미노] -1,3-티아졸-4-카르복실산메틸 에스테르 (5a) 의 합성

[0102] 아르곤 기류 하, 자일렌 1mL 에 2-히드록시-4,5-디메톡시벤조산-4-니트로페닐 에스테르 200mg, 2-아미노-1,3-티아졸-4-카르복실산메틸 에스테르 119mg 을 현탁시켜, 130℃ 에서 12 시간 가열 교반하였다. 반응액을 방랭한 후, 메탄올 1mL 를 첨가하여 1 시간 가열 환류하였다. 방랭하여 30℃ 이하에서 석출 결정을 여과 채취하고, 감압 건조시켜, 표기 화합물 (5a) 180mg 을 수율 80% 로 얻었다.

[0103] 실시예 7

[0104] N- [2-(디이소프로필아미노)에틸] -2- [(2-히드록시-4,5-디메톡시벤조일)아미노] -1,3-티아졸-4-카르복사미드 (화합물 7a) 의 합성

[0105] 톨루엔 30mL 에 실시예 4 에서 얻은 화합물 (5a) 10.81g 을 현탁시켜, 아르곤 기류 하, 70℃ 에서 디이소프로필 에틸렌디아민 (6) 을 적하시킨 후, 100℃ 에서 5 시간 가열 교반하였다. 반응액을 방랭하여, 75℃ 에서 10%(w/w) 염화 나트륨 수용액 20mL 를 첨가하여 추출 조작을 실시하였다. 이 조작을 한번 더 반복하였다. 수층을 제거한 후, 톨루엔을 감압 증류 제거하고, 잔사를 80%(v/v) 2-프로판올 물 38mL 로 희석하였다. 35% 염산 9.22g 을 적하하여, 화합물 (7a) 염산염을 석출시켰다. 석출 결정을 여과 채취하고, 2-프로판올로 세정한 후, 50℃ 에서 감압 건조시켜, 화합물 (7a) 의 염산염 14.45g 을 수율 97% 로 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 1.32(d, 6H, J=6.4Hz), 1.35(d, 6H, J=6.4Hz), 3.16-3.19(m, 2H), 3.59-3.67(m, 4H), 3.78(s, 3H), 3.82(s, 3H), 6.89(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.91(s, 1H), 8.74(t, 1H, J=5.9Hz), 9.70(s, 1H), 11.80(s, 1H), 12.05-12.15(bs, 1H)

[0106]

[0107] 비교예 5

[0108] 반응 용매로서 자일렌 또는 테트라린을 이용하는 것 이외에는 실시예 7 와 동일하게 하여 반응을 실시하였다. 그 결과, 톨루엔을 이용한 경우에는 반응액이 무색 또는 담황색이었지만, 자일렌이나 테트라린에서는 황갈색

으로 착색되는 경향이 있었다.

[0109] 실시예 8

[0110] 화합물 (7c) 의 합성

[0111] 20% 2-프로판올수 8mL 에 화합물 (7a) 2.0g 을 현탁시켜, 가열 교반을 실시하여, 완전히 용해시켰다. 교반을 계속하면서 방랭하여, 내온 20℃ 에서 석출한 결정을 여과 채취하고, 20% 2-프로판올수로 세정하였다. 50℃ 에서 감압 건조시켜, 화합물 (7c) 1.8g 을 수율 90% 로 얻었다.

[0112] 얻어진 결정 ($\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) 은, 칼 피셔법을 이용한 수분 측정에 있어서, 이론치 9.98% 에 대해 측정치 9.99 ~ 10.06% 와 3 수화물을 시사하는 것이다. 습도의 변화, 그리고 실온에서의 취급에 대해서 그 품질이 변화되지 않고 안정되었다.