



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월11일

(11) 등록번호 10-1360803

(24) 등록일자 2014년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 265/36 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7006338

(22) 출원일자(국제) 2006년08월10일

심사청구일자 2011년08월09일

(85) 번역문제출일자 2008년03월14일

(65) 공개번호 10-2008-0049049

(43) 공개일자 2008년06월03일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/065217

(87) 국제공개번호 WO 2007/020227

국제공개일자 2007년02월22일

(30) 우선권주장

05107470.6 2005년08월15일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US04460581 A*

WO2004045618 A2*

Tetrahedron Letters, 1997, 38(7), 1125-1128*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자

크뤼거 토마스

독일 88353 키슬렉 블루멘슈트라쎄 16

리스 우베

독일 88400 비베라흐 탄넨슈트라쎄 31

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 8 항

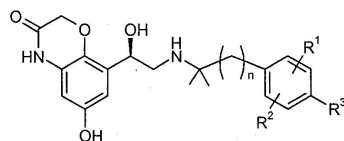
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 베타모방제의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 1의 베타모방제의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1



위의 화학식 1에서,

n은 1 또는 2이고,

R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₄-알킬 또는 O-C₁₋₄-알킬이고,

R²은 수소, 할로젠, C₁₋₄-알킬 또는 O-C₁₋₄-알킬이고,

R³은 수소, C₁₋₄-알킬, OH, 할로젠, O-C₁₋₄-알킬, O-C₁₋₄-알킬렌-COOH 또는 O-C₁₋₄-알킬렌-COO-C₁₋₄-알킬이다.

(72) 발명자

슈나우벨트 위르겐

독일 88447 오베르회펜/바르트하우젠 울머-슈타이
게쉬 7

랄 베르너

독일 88441 뫟텔비베라흐 베토벤슈트라쎄 33

로이터 제노 아.

독일 88250 바인가르텐 요한 브이. 슈나이쎄 슈트
라쎄 22

듀란 아딜

독일 88400 리쎄 카스타니엔백 8

소이카 라이너

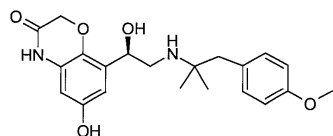
독일 88400 비베라흐 게쉬비스터-슐-슈트라쎄 43

특허청구의 범위

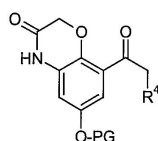
청구항 1

화학식 2a의 화합물을 DIP 클로라이드 (디이소피노캄페일클로로보란)와 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 수득하고, 화학식 1a의 화합물을 유기 용매 속에서 화학식 1b의 화합물과 반응시켜 화학식 1c의 화합물을 수득하고, 보호 그룹 PG를 개열시켜 화학식 1c의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 수득함을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

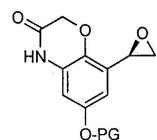
화학식 1



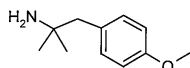
화학식 2a



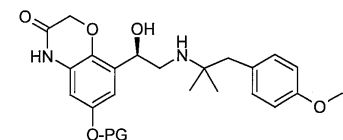
화학식 1a



화학식 1b



화학식 1c



위의 화학식 1, 화학식 1a 내지 화학식 1c, 및 화학식 2a에서,

PG는 보호 그룹이고,

R⁴는 할로젠이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

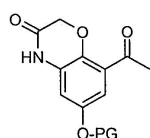
청구항 6

삭제

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 2a의 화합물이, 화학식 3a의 화합물을 브롬, N-브로모숙신이미드, 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 및 테트라부틸암모늄 트리브로마이드로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 할로젠화 시약과 반응시켜 제조되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

화학식 3a



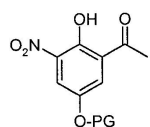
위의 화학식 3a에서,

PG는 보호 그룹이다.

청구항 8

제7항에 있어서, 화학식 3a의 화합물이 화학식 4a의 화합물을 수소화시켜 제조되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

화학식 4a



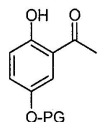
위의 화학식 4a에서,

PG는 보호 그룹이다.

청구항 9

제8항에 있어서, 화학식 4a의 화합물이 화학식 5a의 화합물을 질소화 시약 (nitrogenating agent)과 반응시켜 제조되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

화학식 5a



위의 화학식 5a에서,

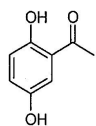
PG는 보호 그룹이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 화학식 5a의 화합물이, 화학식 6a의 화합물을 보호 그룹 PG-A (여기서, PG는 보호 그룹이고, A는 염소, 브롬, 요오드, 메탄설폰닐, 트리플루오로메탄설폰닐 및 p-톨루엔설폰닐을 포함하는 이탈 그룹이다)와

반응시켜 제조되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

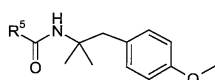
화학식 6a



청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 1b의 화합물이 화학식 2b의 화합물을 강염기와 반응시켜 제조되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

화학식 2b



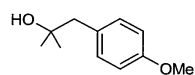
위의 화학식 2b에서,

R⁵는 Me이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 화학식 2b의 화합물이 화학식 3b의 화합물을 산의 존재하에 아세트ونی트릴과 반응시켜 제조되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

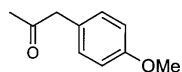
화학식 3b



청구항 13

제12항에 있어서, 화학식 3b의 화합물이 화학식 4b의 화합물을 메틸마그네슘 브로마이드와 그리나드 반응시켜 제조되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

화학식 4b



청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

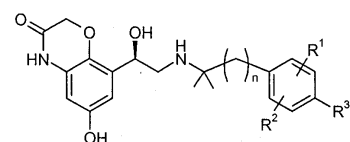
청구항 24

삭제

명세서

[0001] 본 발명은 화학식 1의 베타모방제(betamimetics)의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1



[0002]

[0003] 위의 화학식 1에서,

[0004] n은 1 또는 2이고,

[0005] R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₄-알킬 또는 O-C₁₋₄-알킬이고,

[0006] R²는 수소, 할로젠, C₁₋₄-알킬 또는 O-C₁₋₄-알킬이고,

[0007] R³은 수소, C₁₋₄-알킬, OH, 할로젠, O-C₁₋₄-알킬, O-C₁₋₄-알킬렌-COOH 또는 O-C₁₋₄-알킬렌-COO-C₁₋₄-알킬이다.

배경기술

[0008] 베타모방제(β-아드레날린성 물질)은 선행 기술로부터 공지되어 있다. 예를 들면, 이와 관련하여 일정 범위의 질환 치료용 베타모방제가 제안되어 있는 미국 특허 제4,460,581호의 공개내용을 참조할 수 있다.

[0009] 질환의 약물 치료를 위해, 활성 기간이 긴 약제를 제조하는 것이 종종 바람직하다. 원칙적으로, 이는 치료학적 효과를 성취하는 것이 필요한 신체에서 활성 물질의 농도가 약물을 빈번한 간격으로 재투여할 필요없이 오랜 기간 동안 보장되는 것을 확실하게 한다. 게다가, 활성 물질을 긴 시간 간격으로 제공하는 것은 환자의 안위에 높은 정도로 공헌한다. 1일 1회 투여(단일 투여)에 의해 치료학적으로 사용할 수 있는 약제학적 조성물을 제조하는 것이 특히 바람직하다. 1일 1회 약물을 사용하는 것은 환자가 당일의 특정한 시간에 규칙적으로 약물을

섭취하는 것에 비교적 빨리 익숙해질 수 있다는 이점을 갖는다.

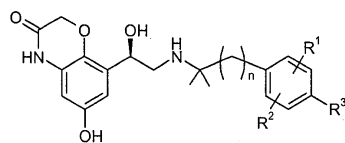
[0010] 따라서, 본 발명의 목적은 한편으로 만성폐쇄성폐질환(COPD) 또는 천식의 치료시 치료학적 이점을 부여하고 또한 보다 긴 활성 기간을 특징으로 하여 활성 기간이 긴 약제학적 조성물의 제조에 사용될 수 있는 베타모방제의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 특정한 목적은 베타모방제를 제조하는 것이고, 이는 이의 오래 지속되는 효과에 의해 COPD 또는 천식을 치료하기 위한 1일 1회 투여용 약물의 제조에 사용할 수 있다. 상기 언급한 내용과는 별도로, 본 발명의 추가의 목적은 예외적으로 강력할 뿐만 아니라 β_2 -아드레날린성 수용체와 관련하여 고도의 선택성을 특징으로 하는 베타모방제를 제조하는 것이다.

발명의 상세한 설명

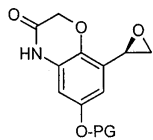
[0012] 본 발명은 화학식 1a의 화합물을 유기 용매 속에서 화학식 1b의 화합물과 반응시켜 화학식 1c의 화합물을 수득하고, 보호 그룹 PG를 개열(cleave)시켜 화학식 1c의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 수득함을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0013] 화학식 1



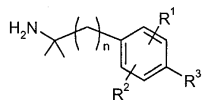
[0014]

화학식 1a



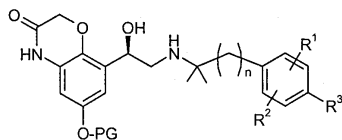
[0015]

화학식 1b



[0016]

화학식 1c



[0017]

[0018] 위의 화학식 1 내지 화학식 1c에서,

[0019] n은 1 또는 2이고,

[0020] R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₄-알킬 또는 O-C₁₋₄-알킬이고,

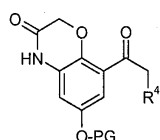
[0021] R²은 수소, 할로젠, C₁₋₄-알킬 또는 O-C₁₋₄-알킬이고,

[0022] R³은 수소, C₁₋₄-알킬, OH, 할로젠, O-C₁₋₄-알킬, O-C₁₋₄-알킬렌-COOH 또는 O-C₁₋₄-알킬렌-COO-C₁₋₄-알킬이고,

- [0023] PG는 보호 그룹이다.
- [0024] 상기 공정은 바람직하게는
- [0025] n이 1 또는 2이고,
- [0026] R^1 이 수소, 할로젠 또는 C_{1-4} -알킬이고,
- [0027] R^2 가 수소, 할로젠 또는 C_{1-4} -알킬이고,
- [0028] R^3 이 수소, C_{1-4} -알킬, OH, 할로젠, O- C_{1-4} -알킬, O- C_{1-4} -알킬렌-COOH 또는 O- C_{1-4} -알킬렌-COO- C_{1-4} -알킬인, 화학식 1의 화합물을 제조하기 위해 사용된다.
- [0029] 상기 공정은 바람직하게는
- [0030] n이 1 또는 2이고,
- [0031] R^1 이 수소, 불소, 염소, 메틸 또는 에틸이고,
- [0032] R^2 가 수소, 불소, 염소, 메틸 또는 에틸이고,
- [0033] R^3 이 수소, C_{1-4} -알킬, OH, 불소, 염소, 브롬, O- C_{1-4} -알킬, O- C_{1-4} -알킬렌-COOH 또는 O- C_{1-4} -알킬렌-COO- C_{1-4} -알킬인, 화학식 1의 화합물을 제조하기 위해 사용된다.
- [0034] 상기 공정은 바람직하게는
- [0035] n이 1 또는 2이고,
- [0036] R^1 이 수소, 메틸 또는 에틸이고,
- [0037] R^2 가 수소, 메틸 또는 에틸이고,
- [0038] R^3 이 수소, 메틸, 에틸, OH, 메톡시, 에톡시, O-CH₂-COOH, O-CH₂-COO-메틸 또는 O-CH₂-COO-에틸인, 화학식 1의 화합물을 제조하기 위해 사용된다.
- [0039] 상기 공정은 바람직하게는
- [0040] n이 1 또는 2이고,
- [0041] R^1 이 수소 또는 메틸이고,
- [0042] R^2 가 수소 또는 메틸이고,
- [0043] R^3 이 수소, 메틸, OH, 메톡시, O-CH₂-COOH 또는 O-CH₂-COO-에틸인, 화학식 1의 화합물을 제조하기 위해 사용된다.
- [0044] 본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 1a의 화합물은 적합한 용매 속에서 화학식 1b의 화합물과 반응시킨다. 사용할 수 있는 적합한 용매는 유기 용매인 반면, 특히 바람직한 용매는 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 에탄올, n-프로판올, n-부탄올, n-부틸아세테이트, 디메틸포름아미드, 메톡시에탄올, 에틸렌글리콜 및 디옥산으로부터 선택된다. 본 발명에 따르면, 특히 바람직한 용매는 n-프로판올, 테트라하이드로푸란 및 디옥산인 반면, 디옥산 및 n-프로판올이 특히 중요하다.
- [0045] 사용된 화합물 1a를 기준으로 하여, 본 발명에 따르면 화학동량적 양 이상의 화합물 1b를 사용하는 것이 바람직하다. 화합물 1b는 임의로, 사용된 화합물 1a를 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 3당량 이하, 바람직하게는 2.5당량 이하, 특히 바람직하게는 약 1 내지 2당량, 임의로 1 내지 1.5당량으로 사용할 수도 있다.
- [0046] 반응은 바람직하게는 승온, 바람직하게는 40℃ 초과, 특히 바람직하게는 50℃ 초과에서 수행한다. 특히 바람직하게는 반응 혼합물은 사용된 용매의 비점으로 가열한다.

- [0047] 당해 온도에서, 반응은 이어서 약 1 내지 72시간, 바람직하게는 10 내지 60시간, 특히 바람직하게는 20 내지 50 시간의 기간에 걸쳐 수행한다.
- [0048] 반응이 종료되면, 용매를 제거하고 잔류하는 잔사를 유기 극성 용매, 바람직하게는 C₁₋₈-알코올 또는 C₃₋₈-에스테르, 특히 바람직하게는 에탄올 또는 에틸 아세테이트 속에 용해시키고, 여과시킨다. 여액을 바람직하게는 무기산, 특히 바람직하게는 염화수소산으로 산성화시키고, 약 10분 내지 12시간, 바람직하게는 20분 내지 6시간, 특히 바람직하게는 30분 내지 3시간의 기간 후, 생성물을 여과 제거한다.
- [0049] 보호 그룹 PG는 바람직하게는 적합한 용매 속에서 수소화시켜 화학식 1a의 화합물로부터 분해한다. 적합한 용매의 예로는 유기 용매, 바람직하게는 유기 극성 용매를 포함하고, 특히 바람직한 용매는 테트라하이드로푸란, 다양한 C₃₋₈-에스테르 및 C₁₋₈-알코올로부터 선택된다. 바람직하게는, 본 발명에 따르면, 사용된 용매는 테트라하이드로푸란, 에탄올 및 메탄올인 반면, 에탄올 및 메탄올이 특히 중요하다.
- [0050] 본 발명에 따르는 공정에서 수소화는 바람직하게는 수소의 존재하에 촉매를 사용한다. 바람직한 촉매는 적합한 전이 금속 촉매, 바람직하게는 이중 전이 금속 촉매, 특히 바람직하게는 팔라듐-함유 촉매, 특히 팔라듐-차콜 혼합물이다.
- [0051] 수소화는 바람직하게는 과량의 수소의 존재하에 수행한다. 과량의 수소는 본 발명에 따르면 1 내지 10bar, 바람직하게는 2 내지 7bar, 특히 바람직하게는 2.5 내지 4.5bar의 수소 압력에 의해 제공된다.
- [0052] 바람직하게는 수소화는 승온, 바람직하게는 25 내지 70℃, 특히 바람직하게는 30 내지 60℃, 특히 35 내지 50℃에서 수행한다. 반응을 완료한 후, 촉매를 바람직하게는 여과로 제거한다.
- [0053] 이어서, 용매를 제거하고 생성물을 적합한 유기 용매, 바람직하게는 C₁₋₈-알코올 또는 C₁₋₈-알코올의 혼합물, 특히 바람직하게는 메탄올과 i-프로판올, n-프로판올 및 에탄올로부터 선택된 알코올의 혼합물로부터 재결정화시킨다.
- [0054] 본 발명에 따르는 바람직한 공정에서, 화학식 1a의 화합물은 화학식 2a의 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 2a



- [0055]
- [0056] 위의 화학식 2a에서,
- [0057] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖고,
- [0058] R⁴는 할로젠, 바람직하게는 브롬 또는 염소이다.
- [0059] 본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 2a의 화합물은 적합한 용매 속에서 DIP 클로라이드(디이소피노캄페일클로로보란)와 반응시킨다. 적합한 용매는 바람직하게는 유기 용매이다. 바람직한 용매는 디에틸 에테르, 3급-부틸-메틸에테르 2-메틸테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란, 톨루엔 및 디옥산으로부터 선택된다. 특히 바람직하게는, 본 발명에 따르면, 사용된 용매는 3급-부틸-메틸에테르, 테트라하이드로푸란 및 디옥산이고, 디옥산 및 테트라하이드로푸란이 특히 중요하다.
- [0060] DIP 클로라이드는 바람직하게는 불활성 유기 용매, 특히 바람직하게는 지방족 용매, 특히 펜탄, 헥산, 헵탄 또는 옥탄 속에서 순수한 형태로 또는 용액의 형태로 사용할 수 있다.
- [0061] DIP 클로라이드는 반응 매체 속에서 감온에서 첨가하고, 온도는 바람직하게는 0℃ 미만, 특히 바람직하게는 -10℃ 미만이고, 보다 특히 첨가는 -20 내지 -40℃에서 수행한다.
- [0062] DIP 클로라이드는 10분 내지 6시간, 바람직하게는 30분 내지 4시간, 특히 바람직하게는 1 내지 3시간의 기간에 걸쳐 첨가한다. 특히, 70 내지 110분의 기간에 걸쳐 첨가를 수행한다.
- [0063] 사용된 화합물 2a를 기준으로 하여, 본 발명에 따르면, 바람직하게는 화학동량적 양 이상의 DIP 클로라이드를 사용한다. DIP 클로라이드는 임의로 사용된 화합물 2a를 기준으로 하여 과량으로, 예를 들면, 3당량 이하, 바

람직하게는 2.5당량 이하, 특히 바람직하게는 1.5 내지 2.5당량으로 사용할 수도 있다.

[0064] DIP 클로라이드를 첨가한 후, 반응 혼합물을 10분 내지 4시간, 바람직하게는 30분 내지 3시간, 특히 바람직하게는 40 내지 80분의 기간에 걸쳐 교반하고, 특히 반응 혼합물은 첨가가 완료된 후 추가로 50 내지 70분 동안 교반한다. 당해 시간 동안 반응 혼합물을 -20 내지 20℃, 특히 바람직하게는 -10 내지 10℃, 특히 -5 내지 5℃로 조정한다.

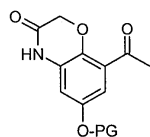
[0065] 목적하는 온도에 도달하면, 사용된 DIP 클로라이드의 양을 기준으로 하여, 물 속에 용해된 화학동량적 양 이상의 수산화나트륨(NaOH)을 첨가한다. 목적하는 경우, NaOH를, 사용된 DIP 클로라이드의 양을 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 3당량 이하, 바람직하게는 2.5당량 이하, 특히 바람직하게는 1.5 내지 2.5당량으로 사용할 수도 있다. 바람직하게는 12 내지 14, 특히 바람직하게는 12.5 내지 13.5, 특히 12.7 내지 13.3의 pH 값이 NaOH의 첨가 완료 후 반응 혼합물 속에서 측정된다.

[0066] 목적하는 pH가 선택된 후, 반응 혼합물을 10분 내지 4시간, 바람직하게는 30분 내지 3시간, 특히 바람직하게는 40 내지 80분의 기간에 걸쳐 교반하고, 특히 반응 혼합물은 추가로 50 내지 70분 동안 교반한다. 당해 시간 동안, 반응 혼합물을 0 내지 40℃, 특히 바람직하게는 10 내지 30℃, 특히 15 내지 25℃의 온도로 조정한다. 이어서, 반응 혼합물을 산, 바람직하게는 무기 산, 특히 바람직하게는 염화수소산으로 pH 7 내지 10, 특히 바람직하게는 8 내지 9, 특히 8.2 내지 8.8로 조정한다.

[0067] 최종적으로, 생성물은 유기 용매에 의한 추출로 반응 혼합물로부터 분리시킬 수 있고, 또 다른 적합한 유기 용매에 의한 침전으로 고형분으로서 수득할 수 있다.

[0068] 본 발명에 따르는 바람직한 공정에서, 화학식 2a의 화합물은 화학식 3a의 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 3a



[0069]

위의 화학식 3a에서,

[0070]

PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0071]

[0072] 본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 3a의 화합물은 적합한 용매 속에서 할로젠화 시약과 반응시킨다. 적합한 용매의 예로는 유기 용매가 있다. 바람직한 용매는 아세트산, 부틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란, 톨루엔 및 디옥산으로부터 선택된다. 본 발명에 따르는 특히 바람직한 용매는 테트라하이드로푸란 및 디옥산이다.

[0073] 본 발명의 바람직한 양태에서, 사용된 할로젠화 시약은 브롬화 시약, 특히 바람직하게는 브롬, N-브로모숙신이미드, 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드 및 테트라부틸암모늄 트리브로마이드이다. 사용된 화합물 3a를 기준으로 하여, 바람직하게는 화학동량적 양 이상의 할로젠화 시약을 본 발명에 따라 사용한다. 필요하다면, 할로젠화 시약은, 사용된 화합물 3a를 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 3당량 이하, 바람직하게는 2당량 이하, 특히 바람직하게는 1 내지 1.5당량으로 사용할 수도 있다. 할로젠화 시약은 용매, 바람직하게는 유기 극성 용매, 특히 바람직하게는 메탄올, 에탄올 및 디옥산, 특히 메탄올 및 디옥산, 또는 이의 혼합물, 특히 메탄올과 디옥산의 혼합물 속에서 반응 혼합물에 첨가할 수 있다.

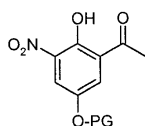
[0074] 반응은 바람직하게는 0 내지 40℃, 바람직하게는 10 내지 30℃, 특히 바람직하게는 15 내지 25℃에서 수행한다.

[0075] 할로젠화 시약을 첨가한 후, 반응 혼합물을 10분 내지 6시간, 바람직하게는 30분 내지 4시간, 특히 바람직하게는 90 내지 150분의 기간에 걸쳐 교반한다.

[0076] 생성물을 분리시키기 위해, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물은 물의 첨가 후 -10℃ 내지 10℃, 바람직하게는 0 내지 10℃, 특히 바람직하게는 0 내지 5℃로 냉각시키고, 10분 내지 4시간, 바람직하게는 30분 내지 2시간, 특히 바람직하게는 50 내지 70분의 기간에 걸쳐 교반한다. 생성물을 여과 또는 원심분리 및 건조 후 수득할 수 있다.

[0077] 본 발명에 따르는 바람직한 공정에서, 화학식 3a의 화합물은 화학식 4a의 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 4a



[0078]

[0079]

위의 화학식 4a에서,

[0080]

PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0081]

본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 4a의 화합물은 적합한 용매 속에서 수소화시킨다. 적합한 용매의 예로는 유기 용매, 바람직하게는 유기 극성 용매가 있다. 특히 바람직한 용매는 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔 및 디옥산으로부터 선택된다. 본 발명에 따르면, 특히 바람직한 용매로서는 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란 및 디옥산이 있고, 디메틸포름아미드 및 2-메틸테트라하이드로푸란이 특히 중요하다.

[0082]

본 발명에 따르는 공정에서 수소화는 바람직하게는 수소의 존재하에 촉매를 사용한다. 바람직한 촉매는 적합한 전이 금속 촉매, 바람직하게는 이중 전이 금속 촉매, 특히 바람직하게는 니켈-함유 또는 백금-함유 촉매, 특히 산화백금이다.

[0083]

수소화는 바람직하게는 과량의 수소의 존재하에 수행한다. 후자는 본 발명에 따라 1bar 내지 10bar, 바람직하게는 2 내지 7bar, 특히 바람직하게는 2.5 내지 4.5bar의 수소 압력에 의해 제공된다.

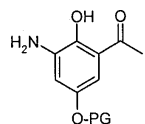
[0084]

바람직하게는 수소화는 0 내지 50℃, 특히 바람직하게는 10 내지 40℃, 특히 20 내지 30℃의 온도에서 수행한다. 반응이 종료된 후, 촉매를 바람직하게는 여과로 액체 상으로부터 제거한다.

[0085]

용액 속의 중간체 생성물 4aa를 분리시키거나 추가로 직접 반응시켜 화학식 3a의 화합물을 형성할 수 있다.

화학식 4aa



[0086]

[0087]

위의 화학식 4aa에서,

[0088]

PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0089]

본 발명의 공정에 따르면, 염기, 바람직하게는 약염기, 특히 바람직하게는 탄산염, 특히 탄산칼륨을 취하고, 화학식 4aa의 화합물은 순수한 형태로 또는 용액 속에서, 특히 이전 단계에서 수소화 촉매로부터 여과된 용액의 형태로 첨가한다.

[0090]

사용된 화합물 4a를 기준으로 하여, 바람직하게는 화학동량적 양의 2배 이상의 염기를 본 발명에 따라 사용한다. 염기는 임의로, 사용된 화합물 4a를 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 6당량 이하, 바람직하게는 4당량 이하, 특히 바람직하게는 약 3 내지 3.5당량으로 사용할 수도 있다.

[0091]

이어서, 클로로아세틸 클로라이드를 반응 혼합물에 첨가한다. 클로로아세틸 클로라이드를 10분 내지 2시간, 바람직하게는 15분 내지 1시간, 특히 바람직하게는 25 내지 35분에 걸쳐 첨가한다.

[0092]

사용된 화합물 4a를 기본으로 하여, 바람직하게는 화학동량적 양 이상의 클로로아세틸 클로라이드를 본 발명에 따라 사용한다. 필요하다면, 클로로아세틸 클로라이드는, 사용된 화합물 4a를 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 4당량 이하, 바람직하게는 3당량 이하, 특히 바람직하게는 약 1.5 내지 2당량으로 사용할 수도 있다.

[0093]

클로로아세틸 클로라이드를 첨가한 후, 반응 혼합물을 10분 내지 6시간, 바람직하게는 1 내지 4시간, 특히 바람직하게는 140 내지 160분의 기간에 걸쳐 교반한다.

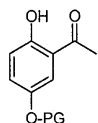
[0094]

반응은 바람직하게는 승온, 바람직하게는 40℃ 초과, 특히 바람직하게는 50℃ 초과, 특히 바람직하게는 60℃ 내지 70℃에서 수행한다.

[0095] 반응은 물의 첨가로 종료시킨다. 화학식 3a의 화합물은 물에 의한 반응 혼합물의 추출 및 적합한 유기 용매로부터 후속적인 재결정화에 의해 정제하고 분리시킬 수 있다. 결정화를 위해, 지방족 탄화수소, 특히 바람직하게는 지방족 사이클릭 탄화수소, 특히 사이클로헥산 및 메틸사이클로헥산을 사용하는 것이 바람직하다.

[0096] 본 발명에 따르는 바람직한 공정에서, 화학식 4a의 화합물은 화학식 5a의 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 5a



[0097]

[0098] 위의 화학식 5a에서,

[0099] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0100] 본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 5a의 화합물은 적합한 용매 속에서 질소화 시약 (nitrogenating reagent)과 반응시킨다. 적합한 용매는 유기 용매 및 산, 바람직하게는 유기 양성자성 용매 및 산을 포함한다. 특히 바람직한 용매는 아세트산 및 황산, 특히 아세트산이다.

[0101] 본 발명에 따르는 공정에서 질소화를 위해, 6 내지 65% 질산, 및 니트로늄 테트라플루오로보레이트 또는 아세틸 니트레이트를 사용하는 것이 바람직하다. 질산, 특히 65% 질산이 특히 바람직하다.

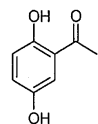
[0102] 사용된 화합물 5a를 기준으로 하여, 바람직하게는 화학동량적 양 이상의 질소화 시약을 본 발명에 따라 사용한다. 만일 필요하다면, 질소화 시약은, 사용된 화합물 5a를 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 2당량 이하, 바람직하게는 1.5당량 이하, 특히 바람직하게는 약 1 내지 1.1당량으로 사용할 수도 있다.

[0103] 질소화 시약을 첨가한 후, 반응 혼합물을 10분 내지 4시간, 바람직하게는 20분 내지 3시간, 특히 바람직하게는 40 내지 80분의 기간에 걸쳐 교반한다.

[0104] 이어서, 반응 혼합물을 충분한 물로 희석시켜 화학식 4a의 화합물을 용액으로부터 침전시킨다. 결정화를 완료시키기 위해, 0℃ 내지 20℃, 바람직하게는 5℃ 내지 15℃, 특히 바람직하게는 8℃ 내지 12℃에서 추가로 20분 내지 3시간, 바람직하게는 30분 내지 2시간, 특히 바람직하게는 40 내지 80분 동안 계속해서 교반한다. 화학식 4a의 화합물은 액체 상으로부터의 분리에 의해, 바람직하게는 여과 또는 원심분리에 의해 수득할 수 있다.

[0105] 본 발명에 따르는 바람직한 공정에서, 화학식 5a의 화합물은 화학식 6a의 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 6a

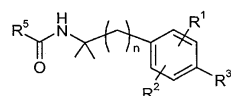


[0106]

[0107] 본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 6a의 화합물은 보호 그룹 PG-A(여기서, A는 적합한 이탈 그룹, 예를 들면, 염소, 브롬, 요오드, 메탄설포닐, 트리플루오로메탄설포닐 또는 p-톨루엔설포닐이다)과 적합한 용매 속에서 반응시킨다. 바람직하게는, 보호 그룹을 사용하고, 이는 화학식 1a의 화합물로부터 보호 그룹 PG의 개열과 관련하여 기재된 것과 같이 제거할 수 있다. 특히 바람직하게는, 임의로 치환된 벤질 보호 그룹을 사용한다.

[0108] 본 발명에 따르는 바람직한 공정에서, 화학식 1b의 화합물은 화학식 2b의 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 2b

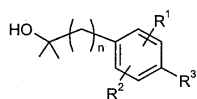


[0109]

[0110] 위의 화학식 2b에서,

- [0111] R^1 , R^2 , R^3 및 n 은 제1항 내지 제5항에서 정의한 의미를 갖고,
- [0112] R^5 는 Me이다.
- [0113] 본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 2b의 화합물은 적합한 용매 속에서 강염기와 반응시킨다. 적합한 용매의 예로는 유기 용매를 포함하고, 특히 바람직한 용매는 에탄올, 2-에톡시에탄올 및 에틸렌글리콜 또는 이의 혼합물로부터 선택된다. 특히 바람직하게는, 2-에톡시에탄올 또는 에틸렌글리콜 또는 이의 혼합물은 본 발명에 따른 용매로서 사용한다. 바람직하게는, 혼합물은, 약간 과량의 하나 또는 다른 용매를 사용할 수 있더라도, 동등 용적부의 2-에톡시에탄올 및 에틸렌글리콜로 이루어진다.
- [0114] 사용되는 강염기는 특히 무기 수산화물, 바람직하게는 알칼리 토금속 또는 알칼리 금속 수산화물, 특히 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이다. 본 발명에 따르면, 수산화칼륨이 특히 중요하다.
- [0115] 사용된 화합물 2b를 기준으로 하여, 바람직하게는 화학동량적 양 이상의 강염기를 본 발명에 따라 사용한다. 필요할 경우, 강염기를, 사용된 화합물 2b를 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 8당량 이하, 바람직하게는 6당량 이하, 바람직하게는 약 2 내지 4당량, 특히 바람직하게는 3.5 내지 4.5당량으로 사용할 수도 있다.
- [0116] 반응은 바람직하게는 승온에서, 바람직하게는 100℃ 초과, 특히 바람직하게는 120℃ 초과에서 수행한다. 특히 바람직하게는, 반응 혼합물은 140 내지 160℃, 특히 145 내지 155℃로 가열한다.
- [0117] 이어서, 추출을 위해 반응 혼합물을 용매 및 물로 희석시킨다. 특히 중요한 용매는 톨루엔, 자일렌, 헵탄, 메틸사이클로헥산 또는 3급-부틸-메틸에테르, 바람직하게는 톨루엔 또는 자일렌이다. 수성 상을 제거하고, 유기 상을 추가의 정제 단계에서 물로 추출한다. 물은 통상의 첨가제의 사용으로 산성, 중성 또는 알칼리성일 수 있다. 바람직하게는 유기 상은 산성수, 이어서 염기수로 1회 추출한다. 생성물은 용매의 제거로 유기 상으로부터 수득할 수 있다.
- [0118] 본 발명에 따르는 바람직한 공정에서, 화학식 2b의 화합물은 화학식 3b의 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 3b



- [0119] 위의 화학식 3b에서,
- [0120] R^1 , R^2 , R^3 및 n 은 제1항 내지 제5항에서 정의한 의미를 갖는다.
- [0122] 본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 3b의 화합물은 산의 존재하에 아세트니트릴과 적합한 용매 속에서 반응시킨다. 적합한 용매의 예로는 산, 바람직하게는 유기 산이 있는 반면, 특히 바람직한 용매는 아세트산이다.
- [0123] 사용된 화합물 3b를 기준으로 하여, 바람직하게는 화학동량적 양 이상의 아세트니트릴을 본 발명에 따라 사용한다. 바람직하게는 아세트니트릴은, 사용된 화합물 3b를 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 6당량 이하, 바람직하게는 5당량 이하, 특히 바람직하게는 약 2 내지 4당량, 특히 2.5 내지 3.5당량으로 사용한다.
- [0124] 반응 수행시에 존재하는 산은 바람직하게는 황산, 포름산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 과염소산 또는 폴리인산, 특히 바람직하게는 황산이다.
- [0125] 사용된 화합물 3b를 기준으로 하여, 바람직하게는 화학동량적 양 이상의 산을 본 발명에 따라 사용한다. 만일 필요하다면, 산은, 사용된 화합물 5a를 기준으로 하여, 과량으로, 예를 들면, 2당량 이하, 바람직하게는 1.5당량 이하, 특히 바람직하게는 약 1 내지 1.1당량으로 사용할 수도 있다. 산을 첨가한 후, 반응 혼합물을 1 내지 5시간, 바람직하게는 2 내지 4시간, 특히 바람직하게는 170 내지 190분의 기간에 걸쳐 교반한다.
- [0126] 반응은 바람직하게는 승온에서, 바람직하게는 30℃ 초과, 특히 바람직하게는 40℃ 초과, 특히 바람직하게는 45℃ 내지 60℃에서 수행한다. 놀랍게도, 문헌[참조: Can. J. Chem. 56 (1978), 3054-3058]으로부터 추측할 수 있는 바대로 당해 공정에서 메틸 에테르 관능기의 목적하지 않은 분해가 일어나지 않는 것으로 밝혀졌다.
- [0127] 이어서, 반응 혼합물을 용매들의 냉각된 혼합물을 포함하는 제2 반응기로 이동시킨다. 적합한 용매의 예로는 극성 용매와 비극성 용매의 혼합물, 바람직하게는 수성 유기 극성 용매와 비극성 용매의 혼합물을 포함한다.

혼합물의 성분으로서 특히 바람직한 용매는 물, 3급-부틸-메틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 디옥산, 헥산, 사이클로헥산 및 메틸사이클로헥산으로부터 선택된다. 본 발명에 따르면, 특히 혼합물의 성분으로서, 물, 3급-부틸메틸에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 사이클로헥산 및 메틸사이클로헥산을 사용하는 것이 바람직한 반면, 물, 3급-부틸메틸에테르와 메틸사이클로헥산의 혼합물이 특히 중요하다.

[0128] 바람직하게는 용매의 혼합물을 감온, 바람직하게는 20℃ 미만, 특히 바람직하게는 15℃ 미만, 특히 바람직하게는 0℃ 내지 15℃에서 유지시킨다.

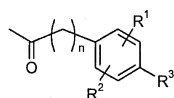
[0129] 생성물을 용매로부터 침전시키기 위해, 반응 혼합물의 pH를 바람직하게는 염기성 범위, 특히 바람직하게는 pH 8 내지 12, 특히 pH 9 내지 10으로 높인다. 바람직하게는 암모니아 용액을 사용하여 pH 값을 높인다.

[0130] 첨가를 완료하고 pH를 조정한 후, 반응 혼합물을 10분 내지 3시간, 바람직하게는 20분 내지 2시간, 특히 바람직하게는 50 내지 70분 동안 교반한다.

[0131] 이어서, 생성물을 원심분리로 제거하고 반응에 사용된 상기 기재된 용매로 세척한다. 높은 순도의 생성물은, 예를 들면, C₁₋₈-알코올 및 물로 추가의 재결정화, 또는 침전에 의해 수득할 수 있다.

[0132] 본 발명에 따르는 바람직한 공정에서, 화학식 3b의 화합물은 화학식 4b의 화합물을 반응시켜 제조한다.

화학식 4b



[0133]

[0134] 위의 화학식 4b에서,

[0135] R¹, R², R³ 및 n은 제1항 내지 제5항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0136] 본 발명에 따르는 공정에서, 화학식 4b의 화합물은 적합한 용매 속에서 메틸마그네슘 브로마이드에 의해 그리나드 반응시킨다. 유기 용매는 용매로서 사용하기에 적합하다. 바람직한 용매는 디에틸 에테르, 3급-부틸-메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 톨루엔 및 디옥산으로부터 선택된다. 본 발명에 따르면, 3급-부틸-메틸에테르, 테트라하이드로푸란 및 톨루엔을 용매로서 사용하는 것이 특히 바람직하다.

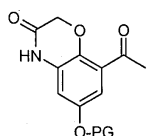
[0137] 반응은 바람직하게는 주위 온도, 바람직하게는 10 내지 20℃, 특히 바람직하게는 15 내지 25℃에서 수행한다.

[0138] 부가물을 배합한 후, 반응 혼합물을 10분 내지 3시간, 바람직하게는 20분 내지 2시간, 특히 바람직하게는 50 내지 70분 동안 교반한다.

[0139] 반응을 멈추기 위해, 물 및 산, 바람직하게는 황산을 반응 혼합물에 첨가한다. 표준 방법을 사용한 유기 상의 추출 후, 생성물을 용매의 제거에 의해 분리시킬 수 있다. 생성물의 순도는 유기 비극성 용매, 바람직하게는 n-헵탄으로부터의 재결정화로 증가될 수 있다.

[0140] 본 발명은 추가로 화학식 3a의 신규한 중간체 생성물에 관한 것이다.

[0141] 화학식 3a



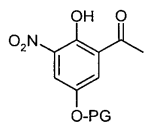
[0142]

[0143] 위의 화학식 3a에서,

[0144] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0145] 본 발명은 추가로 화학식 4a의 신규한 중간체 생성물에 관한 것이다.

[0146] 화학식 4a



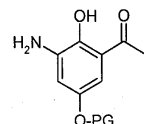
[0147]

[0148] 위의 화학식 4a에서,

[0149] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0150] 본 발명은 추가로 화학식 4aa의 신규한 중간체 생성물에 관한 것이다.

[0151] 화학식 4aa



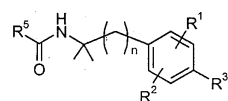
[0152]

[0153] 위의 화학식 4aa에서,

[0154] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0155] 본 발명은 추가로 화학식 2b의 신규한 중간체 생성물에 관한 것이다.

[0156] 화학식 2b



[0157]

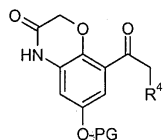
[0158] 위의 화학식 2b에서,

[0159] R^1 , R^2 , R^3 및 n 은 제1항 내지 제5항에서 정의한 의미를 갖고,

[0160] R^5 는 Me이다.

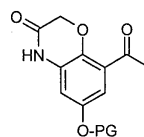
[0161] 본 발명의 대상은 또한 화학식 3a의 화합물을 테트라부틸암모늄 트리브로마이드, 벤질트리메틸암모늄 디클로르 요오다이드, N-브로모-숙신이미드, N-클로로-숙신이미드, 질푸릴 클로라이드 및 브롬/디옥산, 바람직하게는 테트라부틸 암모늄 트리브로마이드 또는 N-브로모-숙신이미드로부터 선택된 할로겐화 시약과 반응시킴을 특징으로 하는, 화학식 2a의 화합물의 제조방법을 포함한다.

[0162] 화학식 2a



[0163]

[0164] 화학식 3a



[0165]

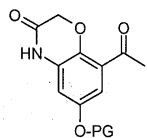
[0166] 위의 화학식 2a 및 화학식 3a에서,

[0167] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖고,

[0168] R^4 는 할로젠, 바람직하게는 브롬 또는 염소이다.

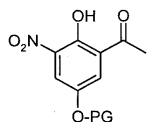
[0169] 본 발명의 대상은 또한 화학식 4a의 화합물을 촉매 수소화시킨 후, 클로로아세틸 클로라이드와 반응시킴을 특징으로 하는, 화학식 3a의 화합물의 제조방법을 포함한다.

[0170] 화학식 3a



[0171]

[0172] 화학식 4a



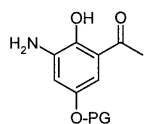
[0173]

[0174] 위의 화학식 3a 및 화학식 4a에서,

[0175] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

[0176] 본 발명의 대상은 또한 화학식 4aa의 화합물을 수소화의 중간체 생성물로서 형성하는, 제16항에 따르는 공정을 포함한다.

[0177] 화학식 4aa



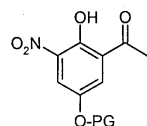
[0178]

[0179] 위의 화학식 4aa에서,

[0180] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

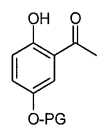
[0181] 본 발명의 대상은 또한 화학식 5a의 화합물을 65% 질산, 질산칼륨/황산 또는 니트로늄 테트라플루오로보레이트, 바람직하게는 65% 질산으로부터 선택된 질소화 시약과 반응시킴을 특징으로 하는, 화학식 4a의 화합물의 제조방법을 포함한다.

[0182] 화학식 4a



[0183]

[0184] 화학식 5a



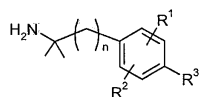
[0185]

[0186] 위의 화학식 4a 및 화학식 5a에서,

[0187] PG는 제1항에서 정의한 의미를 갖는다.

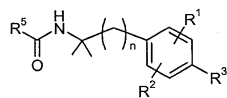
[0188] 본 발명의 대상은 또한 화학식 2b의 화합물을 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 및 수산화세슘, 바람직하게는 수산화칼륨 또는 수산화나트륨으로부터 선택된 염기와 반응시킴을 특징으로 하는, 화학식 1b의 화합물의 제조방법을 포함한다.

[0189] 화학식 1b



[0190]

[0191] 화학식 2b



[0192]

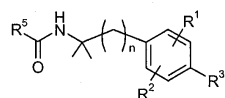
[0193] 위의 화학식 1b 및 화학식 2b에서,

[0194] R^1 , R^2 , R^3 및 n 은 제1항 내지 제5항에서 정의한 의미를 갖고,

[0195] R^5 는 Me이다.

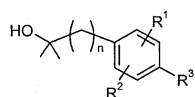
[0196] 본 발명의 대상은 또한 화학식 3b의 화합물을 황산, 포름산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 과염소산 및 폴리인산, 바람직하게는 황산으로부터 선택된 흡습성 시약의 존재하에 화학식 $R^5-C\equiv N$ 의 화합물(여기서, R^5 는 하기 정의한 바와 같다)과 반응시킨 후, 암모니아, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨의 수용액으로부터 선택된 염기와 반응시킴을 특징으로 하는, 화학식 2b의 화합물의 제조방법을 포함한다.

[0197] 화학식 2b



[0198]

[0199] 화학식 3b



[0200]

[0201] 위의 화학식 2b 및 화학식 3b에서,

[0202] R^1 , R^2 , R^3 및 n 은 제1항 내지 제5항에서 정의한 의미를 갖고,

[0203] R^5 는 Me이다.

[0204] 사용된 용어 및 정의

[0205] "유기 용매"는, 본 발명의 범위 내에서, 물리적인 방법에 의해 다른 유기 물질을 용해시킬 수 있는 유기 저분자량 물질을 의미한다. 적합하기 위해, 용매에 대한 필요 조건은 용해시키는 물질 또는 용해된 물질이 화학적으로 용해 공정 동안 변경되지 않아야 한다는 것이다. 즉, 용액의 성분은 물리적 분리 공정, 예를 들면, 증류, 결정화, 승화, 증발 또는 흡수에 의해 이의 본래 형태로 회수할 수 있어야 한다는 것이다. 다양한 이유로, 순수한 용매 뿐만 아니라 용해 성질이 조합된 혼합물을 사용할 수 있다. 예로는

[0206] • 알코올, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 옥탄올, 사이클로헥산올;

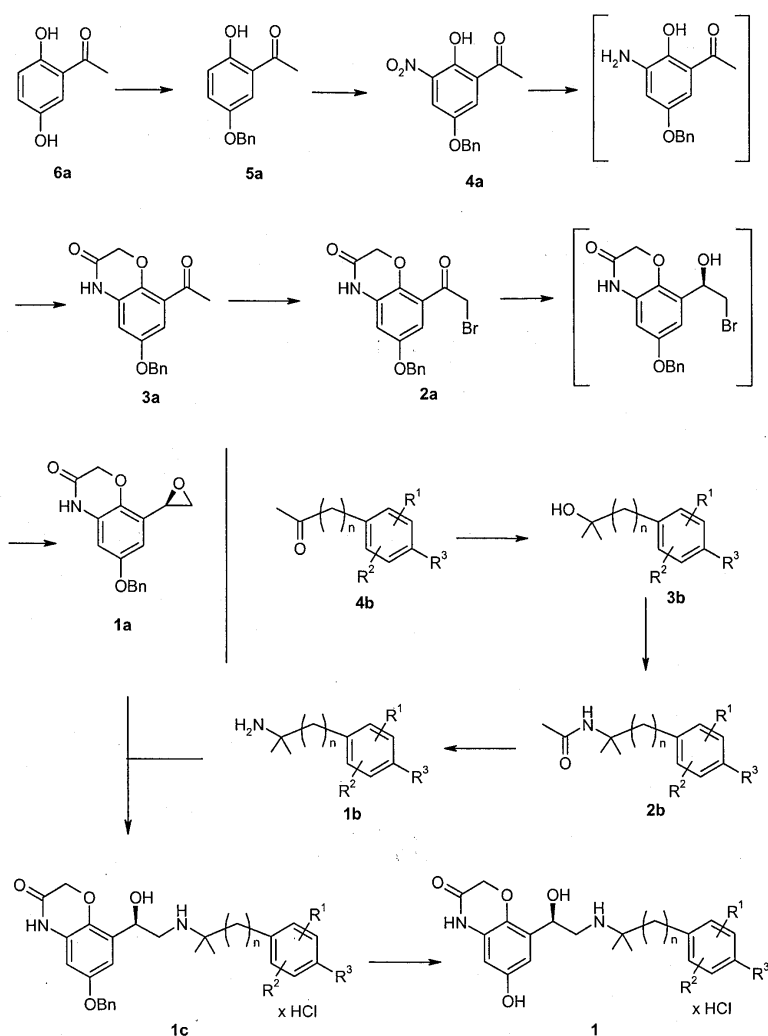
[0207] • 글리콜, 바람직하게는 에틸렌글리콜, 디에틸렌글리콜;

[0208] • 에테르/글리콜 에테르, 바람직하게는 디에틸 에테르, 3급-부틸-메틸 에테르, 디부틸 에테르, 아니솔, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 모노에틸렌글리콜 에테르, 디에틸렌글리콜 에테르, 트리에틸렌글리콜 에테르, 폴리에틸렌글리콜 에테르;

[0209] • 케톤, 바람직하게는 아세톤, 부타논, 사이클로헥사논;

- [0210] · 에스테르, 바람직하게는 아세트산 에스테르, 글리콜에스테르;
- [0211] · 아마이드 및 다른 질소 화합물, 바람직하게는 디메틸포름아미드, 피리딘, N-메틸피롤리돈, 아세토니트릴;
- [0212] · 황 화합물, 바람직하게는 이황화탄소, 디메틸설폭사이드, 설포란;
- [0213] · 니트로 화합물, 바람직하게는 니트로벤젠;
- [0214] · 할로젠화 탄화수소, 바람직하게는 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라클로르메탄, 트리클로로에텐, 테트라클로로에텐, 1,2-디클로로에탄, 클로로플루오로카본;
- [0215] · 지방족 또는 지환족 탄화수소, 바람직하게는 벤젠, 석유 에테르, 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산, 데칼린, 테르펜-L.; 또는
- [0216] · 방향족 탄화수소, 바람직하게는 벤젠, 톨루엔, o-자일렌, m-자일렌, p-자일렌; 또는 상응하는 이의 혼합물이 있다.
- [0217] 용어 " C_{1-4} -알킬"(다른 그룹의 일부인 것을 포함)은 탄소수 1 내지 4의 측쇄 및 직쇄 알킬 그룹을 의미한다. 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸 또는 3급-부틸을 포함한다. 몇몇 경우에, 축어 Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu 등은 또한 상기 기재된 그룹에 대해 사용한다. 달리 기재되어 있지 않는 한, 프로필 및 부틸의 정의는 당해 그룹의 모든 가능한 이성체성 형태를 포함한다. 따라서, 예를 들면, 프로필은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고, 부틸은 이소-부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸 등을 포함한다.
- [0218] 용어 " C_{1-4} -알킬렌"(다른 그룹의 일부인 것을 포함)은 탄소수 1 내지 4의 측쇄 및 직쇄 알킬렌 그룹을 의미한다. 예로는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 1-메틸에틸렌, 부틸렌, 1-메틸프로필렌, 1,1-디메틸에틸렌 또는 1,2-디메틸에틸렌을 포함한다. 달리 기재되어 있지 않는 한, 프로필렌 및 부틸렌의 정의는 동일한 탄소수의 당해 그룹의 모든 가능한 이성체성 형태를 포함한다. 따라서, 예를 들면, 프로필렌은 또한 1-메틸에틸렌을 포함하고, 부틸렌은 1-메틸프로필렌, 1,1-디메틸에틸렌, 1,2-디메틸에틸렌을 포함한다.
- [0219] 용어 " C_{1-8} -알코올"은 1개 내지 8개의 탄소 원자 및 1개 또는 2개의 하이드록시 그룹을 갖는 측쇄 및 직쇄 알코올을 의미한다. 탄소수 1 내지 4의 알코올이 바람직하다. 예로는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소-프로판올, n-부탄올, 이소-부탄올, 2급-부탄올 또는 3급-부탄올을 포함한다. 몇몇 경우에, 축어 MeOH, EtOH, n-PrOH, i-PrOH, n-BuOH, i-BuOH, t-BuOH 등은 임의로 또한 상기 기재된 분자에 대해 사용된다. 달리 기재되어 있지 않는 한, 프로판올, 부탄올, 펜탄올 및 헥산올의 정의는 당해 그룹의 모든 가능한 이성체성 형태를 포함한다. 따라서, 예를 들면, 프로판올은 n-프로판올 및 이소-프로판올을 포함하고, 부탄올은 이소-부탄올, 2급-부탄올 및 3급-부탄올 등을 포함한다.
- [0220] 용어 " C_{3-8} -에스테르"는 탄소수 총 3 내지 8의 측쇄 및 직쇄 에스테르를 의미한다. 탄소수 3 내지 6의 아세트산의 에스테르가 바람직하다. 예로는 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, i-프로필 아세테이트 또는 n-부틸 아세테이트를 포함하고, 이들 중에 에틸 아세테이트가 바람직하다.
- [0221] 본 발명의 범위내의 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 반대로 기재되어 있지 않는 한, 불소, 염소 및 브롬은 바람직한 할로젠으로서 고려된다.
- [0222] 본 발명의 목적상 "보호 그룹"은 반응이 목적하는(보호되지 않은) 부위에서만 일어나도록 다수의 활성 중심을 포함하는 분자의 몇몇 관능성 그룹이 일시적으로 시약에 의한 공격으로부터 보호될 수 있는 유기 그룹에 대한 총체적 용어이다. 보호 그룹은 온화한 조건하에 선택적으로 도입되어야 한다. 이들은 수행될 반응 및 정제 절차의 모든 조건하에 보호 기간 동안 안정해야 하고, 라세미화 및 에피머화는 억제되어야 한다. 보호 그룹은 온화한 조건하에 선택적으로 및 이상적으로 높은 수율로 다시 분해될 수 있어야 한다. 적합한 보호 그룹, 반응 조건(용매, 온도, 기간 등), 및 또한 보호 그룹을 제거하기 위한 옵션의 선택은 당해 분야에서 공지되어 있다 [참조: Philip Kocienski, Protecting Groups, 3rd ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033]. 바람직한 보호 그룹은 임의로 치환된 벤질, 디페닐메틸, 트리틸, 토실, 메실 또는 트리플레이트이고, 이들 중에서 임의로 치환된 벤질이 특히 바람직하다.

반응식 1



[0223]

[0224] 위의 반응식 1에서,

[0225] Bn은 벤질이고,

[0226] n은 1 또는 2일 수 있고,

[0227] R¹은 수소, 할로젠, C₁₋₄-알킬 또는 O-C₁₋₄-알킬일 수 있고,

[0228] R²는 수소, 할로젠, C₁₋₄-알킬 또는 O-C₁₋₄-알킬일 수 있고,

[0229] R³은 수소, C₁₋₄-알킬, OH, 할로젠, O-C₁₋₄-알킬, O-C₁₋₄-알킬렌-COOH 또는 O-C₁₋₄-알킬렌-COO-C₁₋₄-알킬일 수 있다.

[0230] 화학식 1c의 8-[(1R)-1-하이드록시-2-[[2-아릴-1,1-디메틸-에틸]-아미노]에틸]-6-(페닐메톡시)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온-하이드로클로라이드:

[0231] 화학식 1a의 8-(2R)-옥시라닐-6-(페닐메톡시)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 7.00kg(23.54mol) 및 화학식 1b의 아릴-1,1-디메틸-에틸아민 34.70mol을 1,4-디옥산 70L 속에 위치시킨다. 반응기 내용물을 97℃로 가열하고 48시간 동안 당해 온도에서 교반한다. 이어서, 혼합물을 40℃로 냉각시키고 1,4-디옥산 56L를 진공하에 증류시킨다. 70L 에탄올을 잔사에 첨가하고, 이를 25℃로 냉각시키고, 염화수소산(30%) 4.15kg(34.14mol)을 15분 내에 25℃에서 첨가한다. 이어서, 혼합물을 주입하고 결정화가 일어날 때까지 교반한다. 수득된 현탁액을 20℃로 냉각시키고 추가로 2시간 동안 교반한다. 생성물을 원심분리하고, 에탄올 21L로 세척하고 진공하에 50

℃에서 건조시킨다. 수율(1c): 84 내지 90%, HPLC에 따르는 에난티오머 순도: 89.5 내지 99.5%.

[0232] **화학식 1의 6-하이드록시-8-[(1R)-1-하이드록시-2-[[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸-에틸]-아미노]에틸]-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온-하이드로클로라이드:**

[0233] 화학식 1c의 8-[(1R)-1-하이드록시-2-[[2-(4-메톡시페닐)-1,1-디메틸-에틸]-아미노]에틸]-6-(페닐메톡시)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온-하이드로클로라이드 19.49mol을 수소화 반응기 속에 위치시키고 메탄올 40L로 현탁시킨다. 차콜상 팔라듐 10%(50% 물) 500g을 메탄올 17L 속에 현탁시키고 수소화 반응기에 첨가한다. 혼합물을 추가의 수소 유입을 식별할 수 없을 때까지 40℃의 내부 온도 및 3bar의 수소 압력에서 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고 메탄올 13.3L로 세정한다. 메탄올 60L를 약한 진공하에 증류시킨다. 결정 형성이 없으면, 증류 잔사를 주입한다. 이어서, 50℃에서 i-프로판올 30L를 1시간 내에 계량하고, 혼합물을 0℃로 냉각시킨다. 0℃에서, 이를 1시간 동안 교반하고, 흡인 여과시키고 차가운 i-프로판올 15L로 세척한다. 습윤 생성물을 메탄올 50L 속에 용해시킨다. 수득된 용액을 투명하게 여과시키고 압력 필터를 메탄올 10L로 세정한다. 이어서, 메탄올 52L를 약한 진공(약 500mbar)하에 증류시킨다. 결정이 형성되지 않으면, 증류 잔사를 주입한다. 이어서, i-프로판올 22.6L를 계량한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 현탁액을 1시간 동안 0℃에서 교반한다. 현탁액을 흡인 여과시키고, 차가운 i-프로판올 15L로 세척하고 50℃에서 진공하에 건조시킨다. 수율(1): 63 내지 70%.

[0234] **1-[2-하이드록시-5-(페닐메톡시)-페닐]-에타논:**

[0235] 2-아세틸-하이드로퀴논 6a 20kg(131.4mol)을 메틸이소부틸케톤 150L 속에 용해시키고 탄산칼륨 19.98kg(144.6mol)과 합한다. 60℃에서, 벤질 브로마이드 22.48kg(131.5mol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 20시간 동안 60℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 고형분을 여과 제거한다. 여액을 수산화나트륨(50%) 용액 0.96kg(11.8mol) 및 물 60L로 25℃에서 2회 세척한다. 메틸이소부틸케톤을 진공하에 대부분 증류시키고, 잔사를 메탄올 80L 속에 60℃에서 용해시킨다. 용액을 0℃로 냉각시키고 1시간 동안 당해 온도에서 교반하여 결정화를 완료시킨다. 수율(5a): 24.07kg(75.6%), HPLC에 따르는 화학적 순도: 99.2%.

[0236] **1-[2-하이드록시-3-니트로-5-(페닐메톡시)-페닐]-에타논:**

[0237] 1-[2-하이드록시-5-(페닐메톡시)-페닐]-에타논 5a 10.00kg(41.27mol)을 아세트산 50L 속에 용해시킨다. 질산 65% 4.40kg(45.40mol)을 당해 용액으로 15 내지 20℃에서 계량한다. 공급 용기를 아세트산 4L로 세정한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 주입 후, 물 50L를 첨가한다. 수득된 현탁액을 1시간 동안 10℃에서 교반하여 결정화를 완료시킨다. 생성물을 원심분리하고 50℃에서 건조시킨다. 수율(4a): 10.34kg(87.2%), HPLC에 따르는 화학적 순도: 99.0%.

[0238] **8-아세틸-6-(페닐메톡시)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온:**

[0239] 1-[2-하이드록시-3-니트로-5-(페닐메톡시)-페닐]-에타논 4a 15.00kg(52.22mol), 산화백금(IV) 0.165kg 및 2-메틸테트라하이드로푸란 45L를 추가의 수소 유입이 식별되지 않을 때까지 3bar의 수소 압력 및 25℃의 내부 온도에서 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고 2-메틸테트라하이드로푸란 20L로 세척한다. 탄산칼륨 23.09kg(167.09mol)을 또 다른 반응기 속에 위치시키고, 제1 반응기로부터의 반응 혼합물을 첨가한다. 이를 2-메틸테트라하이드로푸란 22L로 세정한다. 이어서, 클로로아세틸 클로라이드 9.44kg(83.55mol)을 30분 내에 현탁액으로 계량한다. 65℃에서 2.5시간의 반응 시간 후, 물 101L를 첨가한다. 수성 상을 55℃에서 분리시킨다. 이어서, 2-메틸테트라하이드로푸란 34L를 유기 상으로부터 진공하에 증류시킨다. 환류 온도로 가열 후, 메틸사이클로헥산 180L를 환류 온도에서 30분 내에 계량한다. 수득된 현탁액을 20℃로 냉각시키고 추가로 1시간 동안 당해 온도에서 교반하여 결정화를 완료시킨다. 이어서, 침전물을 원심분리로 제거하고, 메틸사이클로헥산 113L로 세척하고 50℃에서 건조시킨다. 수율(3a): 12.70kg(81.8%), HPLC에 따르는 화학적 순도: 98.4%.

[0240] **8-(브로모아세틸)-6-(페닐메톡시)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온:**

- [0241] 8-아세틸-6-(페닐메톡시)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 3a 12.00kg(40.36mol)을 1,4-디옥산 108L 속에 용해시킨다. 이어서, 1,4-디옥산 48L 및 메탄올 12L 속의 테트라부틸암모늄 트리브로마이드 24.33kg(50.45mol)의 용액을 20℃에서 현탁액으로 계량한다. 반응기 내용물을 2시간 동안 20℃에서 교반한다. 이어서, 물 72L를 20℃에서 15분 내에 첨가한다. 3℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 원심분리하고 1,4-디옥산 9L와 물 4.5L의 혼합물로 세척한다. 이어서, 이를 물 60L로 세척하고 진공하에 50℃에서 건조시킨다. 수율(2a): 11.29kg(74.4%), HPLC에 따르는 화학적 순도: 98.0%.
- [0242] 8-(2R)-옥시라닐-6-(페닐메톡시)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온:
- [0243] 8-(브로모아세틸)-6-(페닐메톡시)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온 2a 12.00kg(31.90mol)을 테트라하이드로푸란 180L 속에 용해시키고 -30℃로 냉각시킨다. 헥산 65% 속의 (-)-DIP 클로라이드 63kg(70.18mol)을 1.5시간 내에 계량한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 0℃로 가열한다. 당해 온도에서, 물 36L와 혼합된 수산화나트륨 용액(50%) 11.48kg(143.54mol)을 계량한다. 이어서, 공급 용기를 물 9L로 세정한다. 첨가의 완료시 pH 값은 13이어야 한다. 혼합물을 20℃로 가열하고 1시간 동안 교반한다. 산업용 등급 염화수소산(30%) 4.5L(42.11mol)와 물 18.6L의 혼합물을 8.5의 pH가 성취될 때까지 계량한다. 에틸 아세테이트 84L의 첨가 후, 혼합물을 30℃로 가열한다. 상 분리 후, 용매의 반을 유기 상으로부터 증류시키고, 잔사를 3급-부틸메틸에테르 120L와 합하고, 0℃로 냉각시키고 1시간 동안 교반한다. 생성물을 분리시키고, 3급-부틸메틸에테르로 세척하고 진공하에 50℃에서 건조시킨다. 수율(1a): 8.06kg(85.0%), HPLC에 따르는 에난티오머의 화학적 순도: 98.3%.
- [0244] 화학식 3b의 화합물:
- [0245] 메틸마그네슘 클로라이드(THF 속의 22% 용액) 24.68kg(72.6mol)을 톨루엔 35L 속에 용해시키고 16℃로 냉각시킨다. 16 내지 22℃에서, 화학식 4b의 아릴아세톤 60.9mol의 용액 및 톨루엔 10L를 계량하고 혼합물을 22℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 용액을 물 45L와 황산 5.22kg(51.1mol)의 혼합물로 2 내지 17℃의 온도에서 계량한다. 2개의 상 혼합물을 교반하고, 수성 상을 분리시킨다. 유기 상을 탄산수소나트륨 1.00kg(11.9mol)의 용액 및 물 11L로 세척한다. 용매를 완전히 진공하에 용해시킨다. 잔사를 n-헵탄 65.5L 속에 용해시킨다. 2℃로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 3시간 동안 당해 온도에서 교반한다. 이어서, 생성물을 분리시키고, n-헵탄 17.5L로 세척하고 진공하에 25℃에서 건조시킨다. 수율(3b): 75 내지 80%, HPLC에 따르는 화학적 순도: 98.9-99.9%.
- [0246] 화학식 2b의 화합물:
- [0247] 화학식 3b의 1-아릴-2-메틸-프로판-2-올 55.48mol를 아세토니트릴 6.83kg(166.44mol) 및 아세트산 13L 속에 위치시키고 40℃로 가열한다. 황산 5.66kg(55.48mol)을 50 내지 55℃에서 계량한다. 이어서, 혼합물을 3시간 동안 50℃에서 교반한다. 제2 반응기에서, 물 160L, 3급-부틸메틸에테르 20L 및 메틸사이클로헥산 21L를 10℃로 냉각시킨다. 제1 반응기의 내용물을 제2 반응기로 이동시킨다. 반응기 내용물의 pH를 암모니아 용액(25%) 약 40L로 9.5로 조정한다. 현탁액을 5℃로 냉각시키고 1시간 동안 당해 온도에서 교반한다. 생성물을 원심분리로 분리시키고 물 30L 및 3급-부틸메틸에테르 7.5L와 메틸사이클로헥산 7.5L의 혼합물로 세척한다. 축축한 생성물을 에탄올(96%) 25L 속에서 75℃로 가열하고 당해 온도에서 물 30L와 합한다. 용액을 15분 동안 85℃에서 교반한 후, 2℃로 냉각시키고 1시간 동안 당해 온도에서 교반한다. 생성물을 분리시키고, 물 5L와 에탄올(96%) 5L의 혼합물로 세척하고 건조시킨다. 수율(2b): 65 내지 71%, HPLC에 따르는 화학적 순도: 98.6 내지 99.8%.
- [0248] 화학식 1b의 화합물:
- [0249] 화학식 2b의 N-[2-아릴-1,1-디메틸-에틸]-아세트아미드 45.2mol, KOH(180.8mol) 12.07kg, 에톡시에탄올 15L와 에틸렌글리콜 15L의 혼합물을 150℃로 12시간 동안 가열한다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 61L 및 톨루엔 31L로 희석시킨다. 상을 분리시키고 유기 상을 물 30L로 1회 이상 세척한다. 유기 상을 물 52L와 합한다. 이를 염화수소산(90.4mol) 8.91kg으로 산성화시킨다. 상 분리 후, 수성 생성물 상을 톨루엔 30L와 합하고 50% NaOH(113.0mol) 9.04kg으로 알칼리로 만든다. 상 분리 후, 유기 생성물 상을 진공하에 증발시켜 오일성 잔사를 잔류시킨다. 수율(1b): 69 내지 75%, HPLC에 따르는 화학적 순도: 94 내지 96%.

[0250] 화학식 3b, 화학식 2b 및 화학식 1b의 화합물을 합성하기 위한 상기 기재된 방법에서, 그룹 R^1 , R^2 및 R^3 은, 예를 들면, 하기 의미를 가질 수 있다:

[0251]

	R^1	R^2	R^3
실시예 1	H	H	OMe
실시예 2	2-F	H	F
실시예 3	3-F	5-F	H
실시예 4	H	H	OE _t
실시예 5	H	H	F

[0252] 상기 본원에 기재된 제조 방법과 유사하게, 하기 화학식 1의 화합물의 R형을 수득할 수 있다.

[0253] · 6-하이드록시-8-{1-하이드록시-2-[2-(4-메톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-에틸}-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;

[0254] · 8-{2-[2-(2,4-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;

[0255] · 8-{2-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;

[0256] · 8-{2-[2-(4-에톡시-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온;

[0257] · 8-{2-[2-(4-플루오로-페닐)-1,1-디메틸-에틸아미노]-1-하이드록시-에틸}-6-하이드록시-4H-벤조[1,4]옥사진-3-온.