

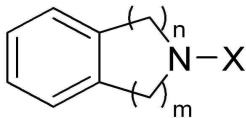
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0002988 (43) 공개일자 2014년01월09일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 209/26 (2006.01) B01J 23/46 (2006.01) B01J 23/44 (2006.01)	(71) 출원인 경희대학교 산학협력단 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스 내 (서천동, 경희대학교)	
(21) 출원번호 10-2012-0070157	(72) 발명자 김학원 서울특별시 강남구 언주로30길 26 (도곡동) 타워 팰리스 G동 504호	
(22) 출원일자 2012년06월28일 심사청구일자 2012년06월28일	변송호 경기도 성남시 분당구 내정로 152 (수내동, 파크 타운롯데아파트) 128동 303호 (뒷면에 계속)	
	(74) 대리인 김창영	

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 미티글리나이드의 중간체 합성 방법

(57) 요약

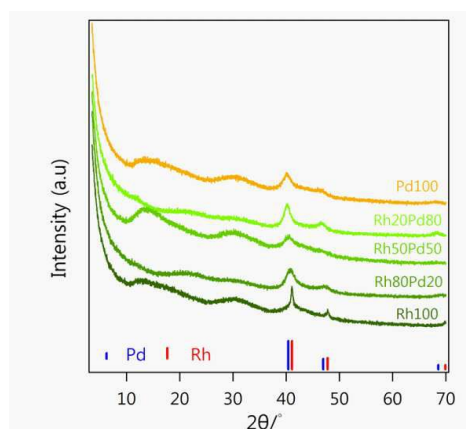
본 발명의 일 실시예에 따른 1H-아이소인돌 유도체의 제조 방법은 하기 화학식(4)으로 표시되는 제1 화합물을 수소화 반응시키는 단계를 포함한다. 상기 수소화 반응은 상기 제1 화합물을 시작물질로 하여 상온 및 상압(常壓)의 수소 기체 하의 반응용매 내에서 수행되고, 다공성 실리카 지지체에 팔라듐(Pd) 및 로듐(Rh)의 합금이 적어도 일부 담지된 촉매 하에서 이루어진다.



(4)

상기 화학식(4)에서, 상기 n 및 m은 각각 1이거나 n=2 및 m=0이고, 상기 X는 아민 계열의 보호기를 표시한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

오세한

경기도 성남시 분당구 양현로94번길 28 (이매동,
이매촌동신3단지아파트) 305동 203호

이강우

경기도 평택시 서정역로26번길 30 (이충동) 2층

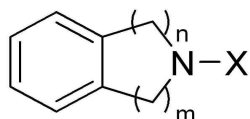
권현지

경기도 수원시 권선구 권선동 아이파크시티아파트
307동 402호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(1)으로 표시되는 제1 화합물을 수소화 반응시켜 1H-아이소인돌 유도체를 합성하는 방법으로서, 상기 수소화 반응은 상기 제1 화합물을 시작물질로 하여 상온 및 상압의 수소 기체 하의 반응용매 내에서 수행되고, 다공성 실리카 지지체에 팔라듐(Pd) 및 로듐(Rh)의 합금이 적어도 일부 담지된 촉매 하에서 이루어지는 방법.



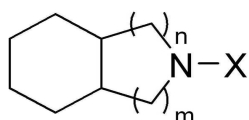
(1)

(상기 화학식(1)에서, 상기 n 및 m은 각각 1이거나 n=2 및 m=0이고, 상기 X는 아민 계열의 보호기임)

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 1H-아이소인돌 유도체는 하기 화학식(2)으로 표시되는 제2 화합물인 것을 특징으로 하는 방법.



(2)

(상기 화학식 (2)에서, 상기 n 및 m은 각각 1이거나 n=2 및 m=0이고, 상기 X는 아민 계열의 보호기임)

청구항 3

제1항 및 제2항에 있어서,

상기 X는 알콕시 카르보닐기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 수소화 반응은 20 내지 30℃의 온도 하에서 이루어지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 수소화 반응에 사용되는 상기 촉매의 중량은 상기 제1 화합물 대비 5 내지 15 중량%로 조절되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 촉매의 금속성분인 로듐 및 팔라듐의 상대적인 중량비는 70:30~90:10의 비율인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

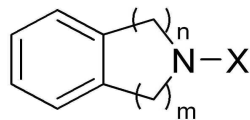
제1항에 있어서,

상기 반응용매는 사이클로헥산, 헥산 및 헵탄으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 용매를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

하기 화학식(1)으로 표시되는 제1 화합물을 시작물질로 하여 미티글리나이드(metiglinide)를 합성하는 방법에 있어서,

상기 미티글리나이드 합성 과정의 중간산물인 1H-아이소인돌 유도체를, 촉매로서 다공성 실리카 지지체에 팔라듐(Pd) 및 로듐(Rh)의 합금이 적어도 일부 담지된 촉매를 사용하여 합성하는 단계를 포함하는 방법.



(1)

(상기 화학식(1)에서, 상기 n 및 m은 각각 1이거나 n=2 및 m=0이고, 상기 X는 아민 계열의 보호기임)

청구항 9

미티글리나이드 합성의 중간체인 1H-아이소인돌 유도체의 합성에 사용되는 촉매로서, i) 다공성 실리카 지지체 및 ii) 상기 다공성 실리카 지지체에 담지된 팔라듐-로듐 합금체를 적어도 일부 포함하는 미티글리나이드 합성용 촉매.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 다공성 실리카 지지체에는,

팔라듐 10 내지 30 중량% 및 로듐 70 내지 90 중량%가 담지되어 있는 것을 것을 특징으로 하는 미티글리나이드 합성용 촉매.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 촉매 내에 포함된 팔라듐 및 로듐 원소의 총 중량은 상기 다공성 실리카 지지체 중량의 5 내지 15 중량%인 것을 특징으로 하는 미티글리나이드 합성용 촉매.

명세서

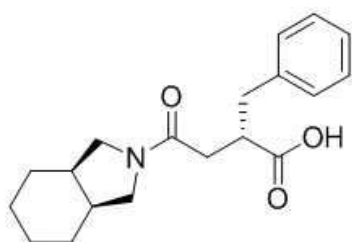
기술분야

[0001] 본 기술은 미티글리나이드 합성 과정의 중간체인 1H-아이소인돌(1H-isoinsole) 유도체의 합성 방법에 관한 기술로서, 더욱 상세하게는 1H-아이소인돌의 생산 단가를 경감할 수 있고 반응 공정 중에 위험한 반응물질을 사용하지 않음으로써 반응 공정의 안전성을 개선할 수 있는 1H-아이소인돌 유도체의 합성방법에 관한 기술이다.

배경기술

[0002] 일반적으로 하기 화학식(1)으로 표시되는 미티글리나이드(mitiglinide)는, 인슐린 비의존성(제2형) 당뇨병에 효과적인 혈당강하제로 사용되고 있다.

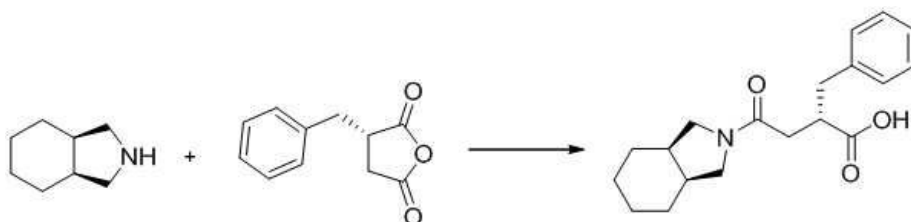
[0003] [화학식 1]



[0004]

[0005] 미티글리나이드 합성기술에 관한 정보는 일본 키세이(Kissei) 제약의 연구진들에 의해 발표된 논문 혹은 특허들이 주를 이루며, 이러한 합성 기술에 관한 학술정보는 1997년과 1998년에 "Chem. Pharm. Bull."지에 발표된 바 있고, 2000년에는 "Drugs Fut."지에 발표된 바 있다.

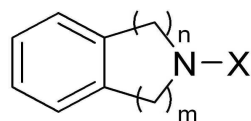
[0006] [반응식 1]



[0007]

[0008] 상기 반응식(1)에 나타난 바와 같이 (S)-3-벤질다이하이드로푸란-2,5-다이온과 하기 화학식(2)로 표시되는 화합물 중 $n=1$, $m=1$ 이고 보호기를 제거한 형태인 1H-아이소인돌의 고리개방 반응에 의하여 쉽게 생성될 수 있다. 하지만 미티글리나이드 합성 과정에서의 중간체인 1H-아이소인돌은 구입이 용이하지 않고 가격이 비싸기 때문에 미티글리나이드의 제조원가를 결정하는 중요한 중간체이다.

[0009] [화학식 2]



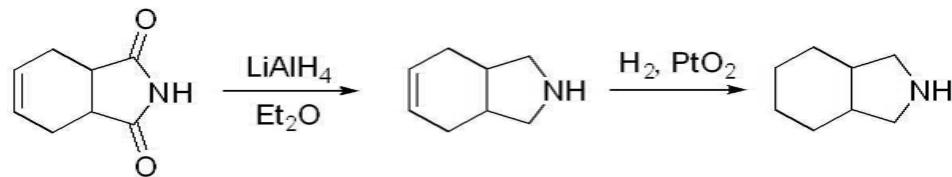
[0010]

[0011] 상기 화학식(2)에서, X는 보호기를 표시한다.

[0012] 1H-아이소인돌 화합물은 아래 반응식(2)과 같이 테트라하이드로 프탈이미드를 출발물질로 사용하여 제조될 수 있다 [J. Org. Chem., 1955, 1687-1694]. 그러나 이 방법은 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 위험한 반응물

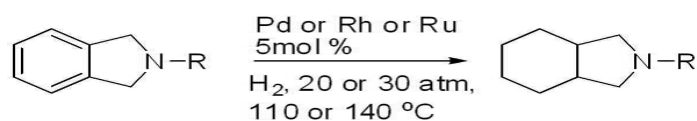
질을 사용해야 하고, 공정이 매우 길기 때문에 경제적이지 못하다.

[반응식 2]



유럽 특허출원 제899259호에는 예는 아래 반응식(3)과 같이 루테튬, 로듐 또는 팔라듐 등 단일의 금속 촉매를 사용하여 1H-이소인돌을 고수율로 제조하는 방법이 개시되어 있다. 그러나 이 방법은, 수소화 반응을 20 내지 30기압의 고압에서 해야 하고, 110 내지 140℃의 비교적 높은 온도 하에서 수행해야 하기 때문에 생성물의 제조 단가를 높일 수밖에 없다.

[반응식 3]



발명의 내용

해결하려는 과제

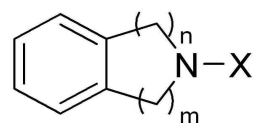
본 발명은 입수가 용이하지 않고 고가인 1H-이소인돌 유도체의 생산비용을 획기적으로 절감함으로써, 궁극적으로는 미티글리나이드계 혈당강하제의 가격을 낮출 수 있는 1H-이소인돌 유도체의 제조 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 1H-이소인돌 유도체의 합성에 사용되는 촉매를 제공한다.

과제의 해결 수단

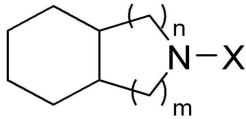
본 발명의 일 실시예에 따른 1H-이소인돌 유도체의 제조 방법은 하기 화학식(4)으로 표시되는 제1 화합물을 수소화 반응시키는 단계를 포함한다. 상기 수소화 반응은 상기 제1 화합물을 시작물질로 하여 상온 및 상압(常壓)의 수소 기체 하의 반응용매 내에서 수행되고, 다공성 실리카 지지체에 팔라듐(Pd) 및 로듐(Rh)의 합금이 적어도 일부 담지된 촉매 하에서 이루어진다.

[화학식 3]



상기 화학식(3)에서, 상기 n 및 m은 각각 1이거나 n=2 및 m=0이고, 상기 X는 아민 계열의 보호기를 표시한다. 상기 X는 예를 들어, 카바메이트계 화합물일 수 있다. 한편 반응 생성물인, 상기 1H-이소인돌 유도체는 하기 화학식(4)으로 표시되는 제2 화합물이다.

[0024] [화학식 4]



[0025]

[0026] 상기 화학식 (4)에서, 상기 n 및 m 은 각각 1이거나 $n=2$ 및 $m=0$ 이고, 상기 X 는 아민 계열의 보호기를 표시한다. 상기 X 는 예를 들어, 알콕시 카르보닐기 화합물일 수 있다.

[0027] 상기 수소화 반응은 20 내지 30℃의 온도, 즉 전술한 바와 같이 상온 하에서 이루어질 수 있다.

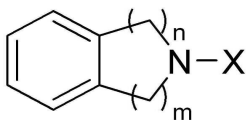
[0028] 한편, 상기 수소화 반응에 사용되는 상기 촉매의 중량은 상기 제1 화합물 대비 5 내지 15 중량%로 조절될 수 있다.

[0029] 상기 촉매에 담지된 금속 성분인 로듐 및 팔라듐의 상대적인 중량비는 70:30~90:10의 비율로 조절되는 것이 유리하다.

[0030] 상기 반응용매로서는, 탄소수 6 내지 8의 알칸, 또는 탄소수 6 내지 8의 사이클로알칸 류가 사용될 수 있으며, 예를 들면, 사이클로헥산, 헥산, 헵탄 등이 사용될 수 있다.

[0031] 본 발명의 다른 실시예에 따른 1H-아이소인돌 유도체의 제조 방법은 하기 화학식(4)의 제1 화합물을 시작물질로 하고, 촉매로서 다공성 실리카 지지체에 팔라듐(Pd) 및 로듐(Rh)의 합금이 적어도 일부 담지된 촉매를 사용하여 합성하는 단계를 포함한다.

[0032] [화학식 3]



[0033]

[0034] 상기 화학식(3)에서, 상기 n 및 m 은 각각 1이거나 $n=2$ 및 $m=0$ 이고, 상기 X 는 아민 계열의 보호기를 표시한다. 상기 X 는 예를 들어, 알콕시 카르보닐기 화합물일 수 있다.

[0035] 본 발명의 일 실시예에 따른 미티글리나이드 합성용 촉매는 미티글리나이드 합성의 중간체인 1H-아이소인돌 유도체의 합성에 사용되는 촉매로서, i) 다공성 실리카 지지체 및 ii) 상기 다공성 실리카 지지체에 적어도 일부 담지된 팔라듐-로듐 합금체를 포함한다.

[0036] 상기 다공성 실리카 지지체에는, 팔라듐 10 내지 30 중량% 및 로듐 70 내지 90 중량%가 담지되어 있다.

발명의 효과

[0037] 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법에 따르면, 입수가 용이하지 않고 고가인 1H-이소인돌 유도체의 생산비용을 획기적으로 절감함으로써, 궁극적으로는 상기 1H-이소인돌 유도체로부터 합성되는 미티글리나이드계 혈당강하제의 가격을 낮출 수 있다.

[0038] 또한, 1H-이소인돌 유도체의 합성 과정에 유해하거나 화학적으로 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 위험한 반응물질을 사용하지 않음으로써, 합성 과정의 안전성을 강화할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 다공성 실리카 담지 Pd-Rh 촉매의 합금 형성 여부를 확인하기 위한 X선 회절 패턴을 도시한 그래프이다.

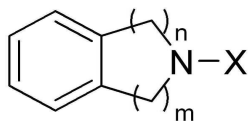
도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른, 다공성 실리카에 담지된 Pd-Rh 촉매의 모습을 보여주는 TEM 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 이하, 본 발명의 일 실시예에 따른 1H-이소인돌 유도체의 제조방법을 자세하게 설명하도록 한다. 그러나 하기 설명들은 본 발명에 대한 예시적인 기재일 뿐, 하기 설명에 의하여 본 발명의 기술사상이 국한되는 것은 아니며, 본 발명의 기술사상은 후술할 청구범위에 의하여 정해진다.

[0041] 본 발명의 일 실시예에 따른 1H-이소인돌 유도체를 제조하기 위한 시작물질로는 하기 화학식(3)의 화합물을 사용한다.

[0042] [화학식 3]

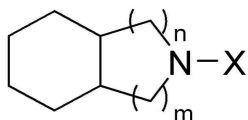


[0043]

[0044] 상기 화학식(3)에서, 상기 n 및 m은 각각 1이거나 n=2 및 m=0이고, 상기 X는 아민 계열의 보호기이며, 예를 들어, X는 알콕시 카르보닐기 화합물일 수 있으며, 따라서 '-N-X'기는 카바메이트기일 수 있다.

[0045] 상기 화학식(3)는 반응용기 내에 공급된 수소기체와 수소화 반응함으로써, 화학식(3)의 벤젠고리 내 이중 결합은 수소 첨가에 의하여 단일결합으로 변화된다. 이러한 반응을 통하여, 화학식(3)의 화합물은 아래와 같은 1H-이소인돌 유도체 화합물로 변환된다.

[0046] [화학식 4]

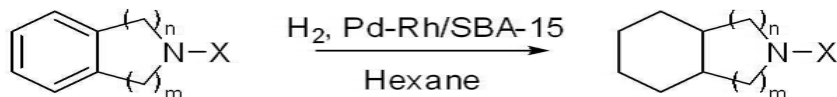


[0047]

[0048] 상기 화학식(4)에서, 상기 n 및 m은 각각 1이거나 n=2 및 m=0이고, 상기 X는 아민 계열의 보호기이며, 예를 들어, X는 알콕시 카르보닐기 화합물일 수 있다.

[0049] 전술한 수소화 반응은 하기 반응식(4)로 표시되는 바와 같이 진행된다.

[0050] [반응식 4]



[0051]

[0052] 전술한 화학식(3)로 표시되는 화합물은 헥산 용매 내에서 공급된 수소 기체와 반응하여 수소화됨으로써 전술한 화학식(4)로 표시되는 1H-이소인돌 유도체를 생성한다.

[0053] 반응식(4)에서는 반응용매로서 헥산을 예시하였으나, 상기 반응용매로는 상기 반응용매로서는, 탄소수 6 내지 8의 알칸, 또는 탄소수 6 내지 8의 사이클로알칸 류가 사용될 수 있으며, 예를 들면, 사이클로헥산, 헥산, 헵탄 등이 사용될 수 있다. 상기 용매는 각각 단독으로 사용될 수도 있으나, 이중 이상의 용매로 이루어진 혼합 용매가 사용될 수도 있다.

[0054] 상기 반응은 상온 및 상압(常壓)에서 이루어질 수 있어, 공정 효율 면에서 매우 유리하다. 반응 온도는 10 내지 40℃이며, 바람직하게는 20 내지 30℃이다. 이처럼 본 실시예에 따른 수소화 반응은 고온 공정이 불필요하고, 대기압 하에서 이루어질 수 있어 별도의 온도 조절 장치 및 압력 조절 장치가 불필요하고 반응을 위한 추가적인 에너지 부여가 필요하지 않으므로 공정 효율이 우수할 뿐만 아니라 생성물의 제조 단가를 낮출 수 있다. 또한, 반응물 중 화학적으로 위험한 화합물이 포함되어 있지 않아, 공정의 안전성이 우수하다.

[0055] 본 실시예에의 수소화 반응에 사용되는 촉매로서는 다공성 실리카 지지체에 팔라듐(Pd) 및 로듐(Rh)의 합금을 포함하는 금속 적어도 일부 담지된 형태의 촉매가 사용될 수 있다. 즉, 팔라듐 및 로듐은 단독으로 담지될 수도 있다. 상기 다공성 실리카 지지체로서는 SBA-15 등의 상업적으로 입수 가능한 지지체가 사용될 수 있으나, 이에 국한되지 않고 다양한 형태의 나노 구조를 갖는 다공성 실리카 지지체가 사용될 수 있다. 상기 다공성 실리카 지지체에 담지된 금속 중 적어도 일부는 팔라듐-로듐 합금 형태로 상기 지지체에 담지되어 있다.

[0056] 상기 다공성 실리카 지지체에 담지된 팔라듐 및 로듐의 중량은 각각 10 내지 30중량% 및 70 내지 90 중량%가 되

도록 조절되는 것이 바람직하다. 상기 팔라듐 함량이 10 중량% 미만일 경우에는 반응성 저하 및 반응시간 연장의 단점이 있고, 반면에 상기 팔라듐 함량이 30 중량%를 초과할 경우에는 반응의 경제적 효율성이 저하되는 문제가 있다.

[0057] 이하에서는 전술한 촉매의 제조방법을 구체적인 실시예를 들어 설명하도록 한다. 그러나, 하기 실시예에 의하여 본 발명의 기술적 사상이 한정되는 것은 아니다.

[0058] 촉매의 합성

[0059] [실시예 1]

[0060] 테트라에틸 오르쏘실리케이트(tetraethyl orthosilicate, TEOS)와 계면활성제로서 P123(알드리치사 제조, 카탈로그 NO: 435465)를 4M HCl 수용액에 넣고 40℃에서 20시간 동안 교반 후 온도를 100℃로 올려 24시간 동안 에이징(aging) 시켰다. 준비된 수용액을 필터링 후 40℃에서 건조시킨 다음 500℃에서 6시간 동안 하소(calcination)하여 다공성 실리카 지지체(SBA-15)를 수득하였다. SBA-15와 Pd(acac)₂, Rh(acac)₂를 THF에 넣고 24시간 동안 교반 시킨 후 400℃에서 3시간 동안 하소 시켰다. 300℃에서 두 시간 동안 수소 환원(hydrogen reduction)시킴으로써 Rh과 Pd이 담지된 SBA-15 촉매를 얻었다.

[0061] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 다공성 실리카 담지 Pd-Rh 촉매의 합금 형성 여부를 확인하기 위한 X선 회절 패턴을 도시한 그래프이다. 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른, 다공성 실리카에 담지된 Pd-Rh 촉매의 모습을 보여주는 TEM 사진이다.

[0062] 도 1을 참조하면, 다양한 중량비로 로듐과 팔라듐을 첨가하고 실시예 1의 방법으로 촉매를 제조한 후, X선 회절 결과를 분석한 결과 로듐 및 팔라듐이 80:20의 중량비로 첨가되어 제조된 촉매의 경우, 로듐-팔라듐 합금(alloy)이 형성된 것으로 평가되었다.

[0063] 도 2를 참조하면, 팔라듐 및 로듐 합금을 포함한 금속입자들이 분산되어 다공성 실리카 지지체에 균일하게 담지되어 있음을 확인할 수 있다.

[0064] 이처럼, 상기 미티글리나이드 합성용 촉매는 미티글리나이드 합성의 중간체인 1H-아이소인돌 유도체의 합성에 사용되는 촉매로서, i) 다공성 실리카 지지체 및 ii) 상기 다공성 실리카 지지체에 적어도 일부 담지된 팔라듐-로듐 합금체를 포함한다.

[0065] 상기 촉매의 사용 중량은 중량은 상기 화학식(3)로 표시되는 시작물질 화합물의 중량 대비 5 내지 15 중량%가 되도록 사용되는 것이 바람직하다. 상기 촉매의 사용량이 상기 시작물질 화합물 중량 대비 5 중량% 미만이면 반응성 저하의 문제가 있고, 반면에 15 중량%를 초과하면 반응시간이 연장되고 생성되는 중간체의 가격 경쟁력을 저하시키는 문제가 있다.

[0066] 이하에서는 전술한 1-H 이소인돌 유도체의 제조방법을 구체적인 실시예를 들어 설명하도록 한다. 그러나, 하기 실시예에 의하여 본 발명의 기술적 사상이 한정되는 것은 아니다.

[0067] 1-H 이소인돌 유도체의 제조

[0068] [실시예 2]

[0069] N-Bocisindole의 제조

[0070] N-보크이소인돌린(N-Bocisindoline) 0.1g을 n-헥산 4.5ml에 가한 다음, 여기에 Rh과 Pd를 80대 20의 중량비로 첨가하여 실시예 1과 같은 방법으로 제조된 Rh-Pd/SBA-15 0.01g을 첨가하고 수소를 가했다. 이 용액을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 감압 필터를 사용해 반응액에서 촉매를 거르고 여액은 감압 농축하고, 건조하여 표제

의 화합물을 얻었다. (수율: 0.1g, 98%)

[0071] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)(300\text{MHz})$: δ 3.36-3.13(m, 4H), 2.16(s, 2H), 1.53-1.25(m, 17H)

[0072] [실시예 3]

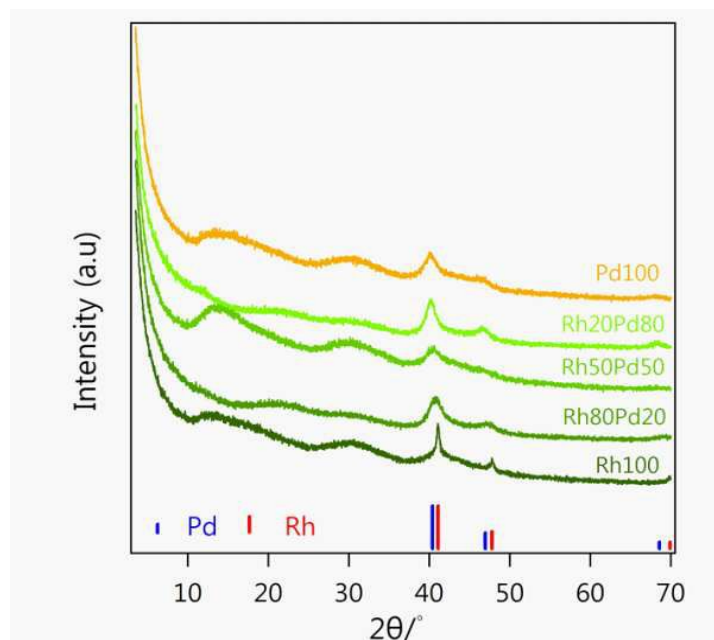
[0073] N-Bocindole의 제조

[0074] N-보크인돌린(N-Bocindoline) 0.1g을 n-헥산 4.5ml에 가한 다음, 여기에 Rh과 Pd를 80대 20의 중량비로 첨가하여 실시예 1과 같은 방법으로 Rh-Pd/SBA-15 0.01g을 첨가하고 수소를 가했다. 이 용액을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 감압 필터를 사용해 반응액에서 촉매를 거르고 여액은 감압 농축하여 건조 후 표제의 화합물을 얻었다. (수율: 0.1g, 97%)

[0075] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)(300\text{MHz})$: δ 3.73-3.62(m, 1H), 3.44-3.30(m, 2H), 2.22(s, 1H), 1.98-1.83(m, 2H), 1.73-1.63(m, 4H), 1.45-1.16(m, 13H)

도면

도면1



도면2

