



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년02월08일
C07D 471/04 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0680003
	(24) 등록일자	2007년02월01일

(21) 출원번호	10-2004-7013537	(65) 공개번호	10-2004-0091679
(22) 출원일자	2004년08월31일	(43) 공개일자	2004년10월28일
심사청구일자	2004년08월31일		
번역문 제출일자	2004년08월31일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2003/002157	(87) 국제공개번호	WO 2003/074522
국제출원일자	2003년03월03일	국제공개일자	2003년09월11일

(30) 우선권주장 200200531 2002년03월05일 스페인(ES)

(73) 특허권자 페레르 인터내쇼날 에스.에이.
스페인 바르셀로나 08028, 그란비아 카를로스 3, 94

(72) 발명자 포구에트라파엘
스페인 바르셀로나 이-08022 루카네스 8

라멘틀조지
스페인 바르셀로나 이-08022 레오 XIII 2

페르난데즈카노디에고
스페인 바르셀로나 이-08034 마케스 드 무라센 2

아멘골미구엘피
스페인 바르셀로나 이-08034 오리올 메스트레스 3

캄프스프란세스크엑스
스페인 바르셀로나 이-08019 파세이그 타울랏 238

실라레스후안
스페인 발레스 델 쿠앗 산 이-08226 파세이그 드 라 크레우 25

팻센이네스
스페인 바르셀로나 이-08006 리오 로사스 36

파스토미레이아
스페인 바르셀로나 이-08036 론드레스 70

고도에스터
스페인 바르셀로나 이-08026 데가바이 16-18

(74) 대리인 손은진

심사관 : 김경미

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 3-(2-(4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일)-에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-A)피리미딘-4-온의 제조방법

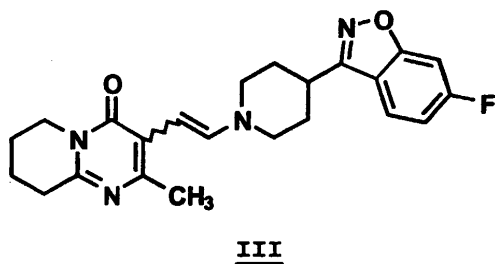
(57) 요약

제조과정은 중간체 엔아민인 3-[2-[4-(6-플로로벤조(d)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-비닐-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온을 생성하기 위해 (2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드와 6-플로로-3-피페리디닐)-1,2-벤즈아이소옥사졸을 축합시키고 뒤이어 그 엔아민을 환원시키는 것으로 이루어진다.

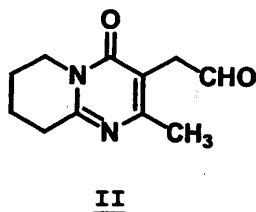
특허청구의 범위

청구항 1.

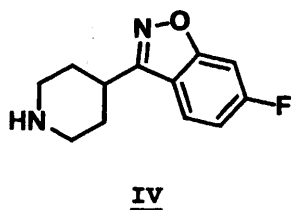
식 III의 3-2-[4-(6-플로로벤조[d]아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-비닐-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온을 제공하기 위하여 :



식 II 화합물인 (2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드 :

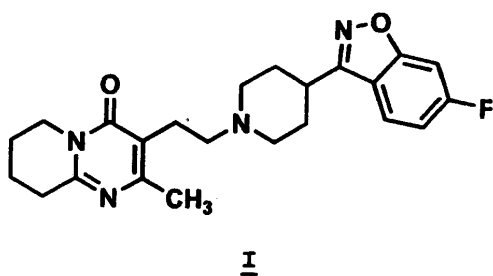
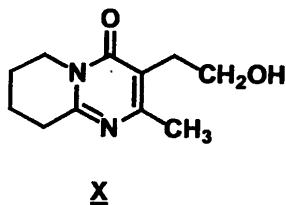


와 식 IV의 6-플로로-3-(4-피페리디닐)-벤조[d]아이소옥사졸 또는 그것의 염들 중의 어느 것과의 축합반응을 포함하며 :



적당한 용매에서 수소화물 또는 보레인과 함께 실행되는 식 III 화합물의 환원반응이 뒤따르며 상기 반응들은 중간체 III을 분리함에 의해 수행되거나 1단계 합성과정으로 수행되지 않고,

식 II의 화합물은 식 X의 3-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온의 산화반응을 포함하는 것을 특징으로 하는 식 I의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온의 제조방법.



청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 수소화물은 소듐사이아노보로하이드라이드 또는 소듐보로하이드라이드인 것을 특징으로 하는 식 I의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온의 제조방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 적당한 용매는 에탄올인 것을 특징으로 하는 식 I의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온의 제조방법.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 상기 식 III 화합물의 환원반응은 수소화물, 염, 산 또는 무기 염기 및 적당한 비활성 용매의 존재 하에서 실행되는 것을 특징으로 하는 식 I의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온의 제조방법.

청구항 6.

제 3항에 있어서, 상기 수소화물은 아세트산이 수반되는 것을 특징으로 하는 식 I의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온의 제조방법.

청구항 7. 삭제

청구항 8.

제 1항에 있어서, 상기 식 X 화합물의 산화반응은 옥살릴클로라이드, 다이사이클로헥실카보다이이미드, 아세트안하이드라이드, 트라이플로로아세트안하이드라이드 또는 삼산화황 같은 친전자성 시약의 존재 하에서 다이메틸설폭사이드에 기초한 과정에 의해 수행되는 것을 특징으로 하는 식 I의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온의 제조방법.

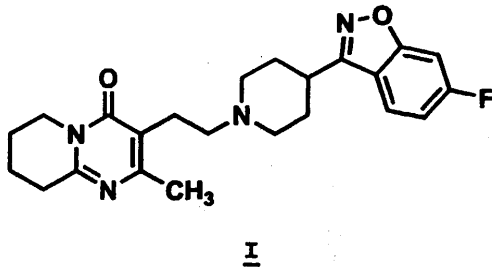
청구항 9.

제 8항에 있어서, 상기 반응은 반응 용매로서 메틸렌클로라이드를 사용하고 친전자성 시약으로서 트라이에틸아민을 수반한 옥살릴클로라이드를 사용해서 수행되는 것을 특징으로 하는 식 I의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온의 제조방법.

명세서

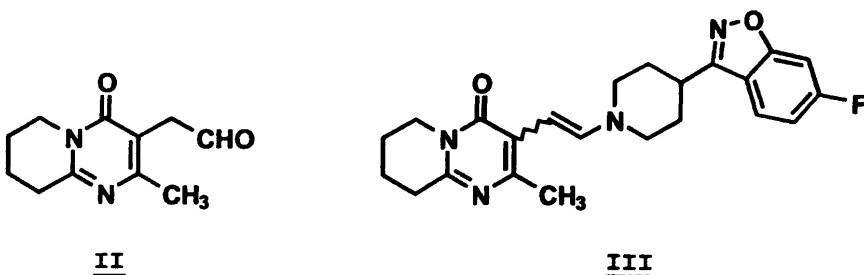
기술분야

본 발명은 식 I의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온의 제조방법에 관한 것이다.



리스페리돈으로 알려진 식 I의 화합물은 항정신병적(antipsychotic) 성질에 대하여 약학적으로 활성인 화합물이다.

이 발명의 더 나아가는 구현예는 식 II 화합물인 (2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드와 식 III 화합물인 3-2-[4-(6-플로로벤조[d]아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-비닐-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온이다. 이 화합물들은 식 I의 화합물을 제조하는 과정에서의 합성 중간체들이다.

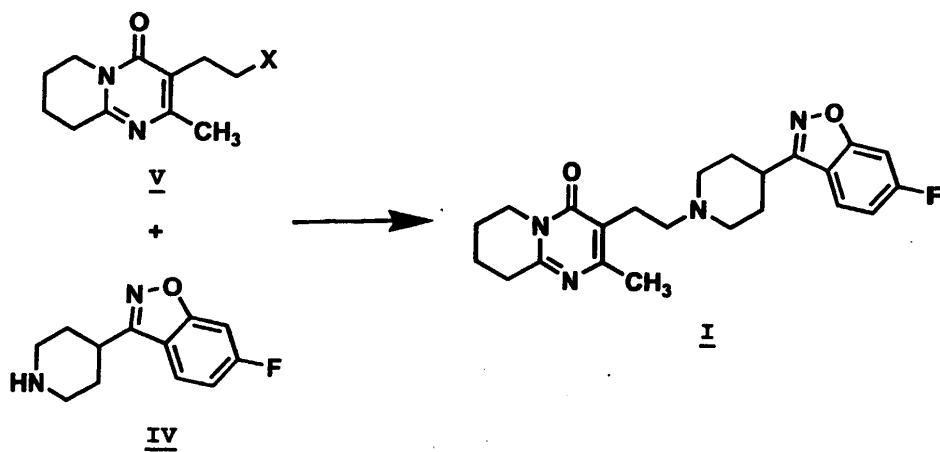


식 II와 식 III의 화합물들에 대해서는 이전에 기술되어진 바가 없다.

배경기술

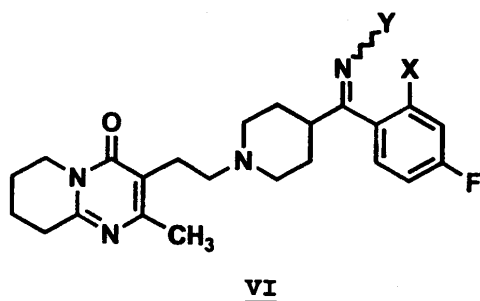
유럽특허 제0196132호는 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)의 제조를 위한 다른 방법을 개시하고 있다. 그 방법은 2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온 시스템을 제공하기 위하여 다른 작용기들 사이에 분자내 축합반응에 의한 다른 중간체들의 고리화 반응을 포함하고 있다. 이 과정들의 대부분은 공통적으로 매우 복잡한 중간체의 사용과 마지막 합성 단계에서 최종과정의 전체 비용에 반드시 영향을 미치는 문제가 되는 반응의 실행을 포함하고 있다.

유럽특허 제0196132호에서, 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)은 또한 또 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 그 방법은 6-플로로-3-(4-피페리디닐)-벤조[d]아이소옥사졸(IV)과 3-(2-클로로에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온 또는 다른 이탈기를 갖는 유사한 유도체들(V)의 분자 간 N-알킬화반응에 의해 C-N 결합을 형성시키는 것을 포함한다(도식 1).



도식 1

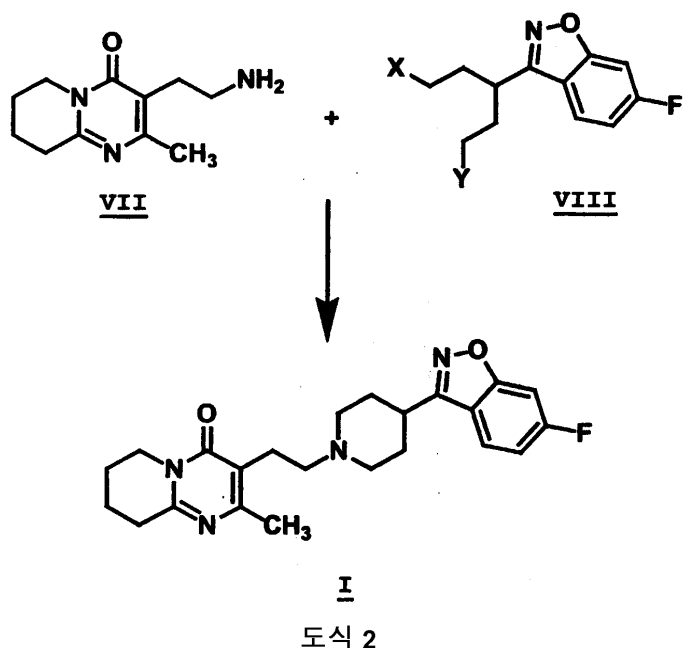
스페인특허 제2006888호, 스페인특허 제2006889호 및 스페인특허 제2050069호는 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)의 제조를 위한 다른 방법을 개시하고 있다. 그 방법들은 공통적으로 요구되는 생성물에 존재하는 아이소옥사졸을 제공하기 위하여 밀접하게 관련된 다른 유형의 중간체들의 최종 분자 내 고리화 반응을 포함하고 있다.



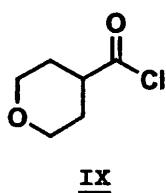
VI

스페인특허 제2074966호는 3-(2-아미노에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(VII)과 벤조[d]아이소옥사졸 시스템과 일반식 VIII의 1위치와 5위치에 두개의 이탈기를 포함하는 펜테인 같은 유도체의

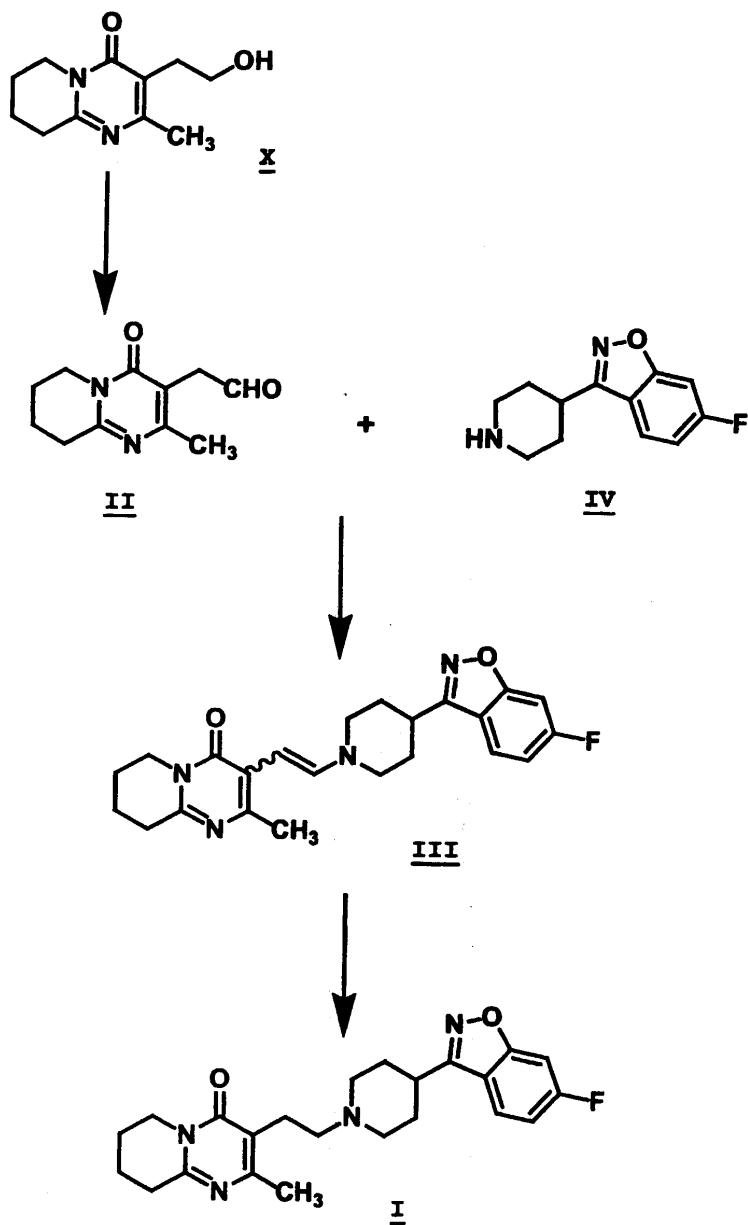
분자 내 이중 N-알킬화반응에 의한 피페리딘 고리의 최종 고리화 반응에 기초한 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)의 제조를 위한 방법을 개시하고 있다(도식 2).



중간체 VIII의 제조에 사용되는 출발 물질들 중에 하나는 상업적으로 입수할 수 없는 4-테트라하이드로피란카보닐클로라이드(IX)이다. 게다가, IX로부터 VIII을 제조하는 것은 다섯 단계로 이루어진다(스페인특허 제2074966호).



본 발명은 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)의 제조를 위한 대체적 방법을 제공하며, 그 과정이 도식 3에 도해되어있다.



도식 3

본 발명의 식 II 화합물인 (2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드는 3-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(X)으로부터 제조된다(이 화합물의 제조는 후지타 등. Ann. Rep. Sankyo Res. 1977, 29, 75-78에 설명되어있다).

식 III 엔아민인 3-2-[4-(6-플로로벤조[d]아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-비닐-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온은 알데하이드 II로부터 식 IV의 6-플로로-3-(4-피페리디닐)-벤조[d]아이소옥사졸과의 축합반응에 의해 얻어진다(화합물 IV의 제조는 스페인특허 제8405791에 설명되어있다).

출원인들은 식 III의 엔아민이 환원제의 활동에 의해 쉽게 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)으로 환원될 수 있다는 것을 알아냈다.

택일적으로, 최종생성물인 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)의 형성은 단일 단계 합성과정으로 환원성 아미노화 조건하에서 (2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드(II)와 6-플로로-3-(4-피페리딘)-벤조[d]아이소옥사졸(IV)로부터 직접 그리고 유리하게 일어날 수 있다.

본 발명에서 설명된 과정은 합성에서의 간결함과 활성 물질 리스페리돈(I)의 생산에 있어서 비용, 안전 및 생태학적 요구에 대한 준수를 겸비하고 있다. 화학적 과정은 양질의 최종 생산물로 인도하는 간단하고 고수율인 합성 단계를 통해서 대규모로 쉽게 재현이 가능하다.

식 II와 식 III의 화합물은 이전에 설명되어진 바가 없으며 본 발명의 일부를 구성한다.

발명의 상세한 설명

(2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드(II)을 제공하기 위한 3-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(X)의 산화반응에 대해서는 다이사이클로헥실카보다이이미드, 아세트안하이드라이드, 트라이플로로아세트안하이드라이드, 삼산화황 또는 바람직하게는 옥살릴클로라이드 같은 친전자성 시약의 존재 하에서 다이메틸설폭사이드의 사용에 기초한 과정이 바람직하다. 반응은 -78℃부터 실온까지의 범위에 속하는 온도로, 염기, 바람직하게는 트라이에틸아민의 존재 하에서 그리고 비활성 용매, 바람직하게는 메틸렌클로라이드에서 수행된다.

중간체 엔아민 III을 제공하기 위한 (2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드(II)와 6-플로로-3-(4-피페리딘)-벤조[d]아이소옥사졸(IV) 또는 그것의 염들 중의 어느 것 사이의 축합반응은 20℃부터 150℃까지의 범위에 속하는 온도, 바람직하게는 환류 온도로 비활성 용매, 바람직하게는 톨루엔에서 수행된다. 반응은 산이나 염기를 첨가함으로써 활성화될 수 있다. 반응은 반응 중에 배출되는 물을 뽑아내는 시스템 예를 들면, 분자체(molecular sieve)나 다른 건조제의 사용을 통한 화학 평형의 이동에 의해 유리해질 수 있다. 바람직하게는 물은 공비증류(azeotropic distillation)에 의해 반응매체로부터 치환되어질 수 있다.

최종화합물 I을 제공하기 위한 중간체 엔아민 III의 환원반응은 선택적으로 염, 염기 또는 무기산의 존재 하에서 소듐하이드라이드, 포타슘하이드라이드, 마그네슘하이드라이드, 칼슘하이드라이드, 소듐보로하이드라이드, 소듐시아노보로하이드라이드, 소듐트리스아세톡시보로하이드라이드, 리튬하이드라이드, 리튬하이드라이드와 알루미늄하이드라이드, 소듐하이드라이드와 알루미늄하이드라이드, 알루미늄하이드라이드, 소듐하이드라이드와 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄하이드라이드, 알루미늄 모노(C_{1-4} alkoxy)알루미늄하이드라이드, 리튬다이(C_{1-4} alkoxy)알루미늄하이드라이드, 소듐하이드라이드와 다이에틸알루미늄하이드라이드 같은 여러 가지 수소화물 또는 그것들의 혼합물을 사용해서 수행될 수 있다. 환원반응은 또한 아민의 존재 하에서 보레인 또는 다이보레인을 사용해서 수행될 수도 있다. 바람직하게는 소듐시아노보로하이드라이드 또는 소듐보로하이드라이드가 아세트산의 존재 하에서 사용된다. 반응은 테트라하이드로퓨란(THF), 에틸에터, tert-부탈메틸에터, 톨루엔과 THF의 혼합물 등과 같은 여러 가지 약하게 극성인 용매 또는 에탄올, 메탄올, 아이소프로판올, 부탄올이나 다른 끓는점이 높은 알콜같은 극성용매 또는 물, 에탄올과 물의 혼합물 등과 같은 극성용매에서 수행될 수 있으며, 에탄올이 가장 사용하기에 좋다. 반응온도는 -20℃부터 80℃의 범위를 가질 수 있으며 약 25℃가 바람직하다.

뒤따르는 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이지만 본 발명의 범위는 거기에 한정되지 않는다..

실시예

실시예 1 : (2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드(II)

저온(-70℃ 내지 -50℃) 및 비활성 분위기에서 70mL의 무수 메틸렌클로라이드에 2.2mL(25.22몰)의 옥살릴클로라이드가 들어가 교반된 혼합물에 4.1mL(57.78몰)의 다이메틸설폭사이드가 첨가되었다. 그 다음에 30mL의 메틸렌클로라이드에 5g(24.02몰)의 3-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(X)이 들어있는 용액이 첨가되었다. 30분 후에, 14.6mL(104.75몰)의 트라이에틸아민이 첨가되었고 그 혼합물은 실온에서 45분간 데워졌다. 75mL의 물이 부어졌고 유기 층이 따라내어졌다. 수용액 층은 메틸렌클로라이드로 제거되었다. 전체 유기 층은

무수 소듐설페이트로 건조되고 걸러졌으며 용매는 증발되어 4.90g(99%)의 (2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드(II)이 기름 같은 잔류물로 얻어졌다. 이렇게 얻어진 화합물은 사전 정제없이도 계속되는 반응 단계에서 사용되기에 충분히 순수했다.

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 9.71 t, $J=1.2$ Hz, 1H, 알데하이드 ; 3.93 t, $J=6.0$ Hz, 2H, CH_2 -N ; 3.66 d, $J=1.2$ Hz, 2H, CH_2 -CHO ; 2.90 t, $J=6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C(N)=N}$; 2.22 s, 3H, CH_3 ; 2.00-1.85 m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$.

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 198.59 CHO ; 162.65 NCO ; 160.69 N-C=N ; 157.49 N-C=C ; 113.25 C=C-N ; 43.22, 41.31, 31.72 $3\times\text{CH}_2$; 22.06, 19.36 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2$; 21.80 CH_3 .

Rf (SiO_2 /에틸아세테이트 : 메탄올, 9 : 1) = 0.2

실시예 2 : 3-2-[4-(6-플로로벤조[d]아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-비닐-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(III)

2.96g(14.33몰)의 (2-메틸-4-옥소-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-3-일)-아세트알데하이드(II), 3.16g(14.33몰)의 6-플로로-3-(4-피페리디닐)-벤조[d]아이소옥사졸(IV) 및 500mL의 톨루엔으로 이루어진 혼합물이 Dean Stark 기구로 옮겨졌다. 그 혼합물이 끓는점까지 가열되어 3시간동안 환류되었고 그 후 용매는 저압 하에서 증발되어 5.70g(97.3%)의 3-2-[4-(6-플로로벤조[d]아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-비닐-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(III)을 짙은 오렌지색 고체로 생성하였다. 이렇게 얻어진 화합물 또는 유기 용매 바람직하게는 에탄올로부터 선택적으로 결정화되어진 화합물은 사전 정제 없이 계속되는 반응 단계에서 사용되기에 충분히 순수했다.

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 7.85 d, $J=14$ Hz, 1H, $=\text{CHN}$; 7.67 dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H, CH 방향족 ; 7.25 dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H, CH 방향족 ; 7.07 m, 1H, CH 방향족 ; 5.16 d, $J=14$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHN}$; 3.97 t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2 -NCO ; 3.65 d, $J=12.8$ Hz, 2H ; 3.23 m, 1H ; 2.95 m, 2H ; 2.88 t, $J=6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=N(N)}$; 2.34 s, 3H, CH_3 ; 2.11 m, 4H ; 1.97 m, 2H ; 1.88 m, 2H.

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 165.32-162.83, d, $J_{\text{C-F}}=249$ Hz, C 방향족 ; 163.92-163.79, d, $J_{\text{C-F}}=13$ Hz, C 방향족 ; 162.83 C 방향족 ; 160.98 C 방향족 ; 160.64 C 방향족 ; 152.60 C 방향족 ; 143.59 CH 엔아민 ; 122.40-122.29 d, $J_{\text{C-F}}=11$ Hz, CH 방향족 ; 118.42 C 방향족 ; 117.13-117.1 d, $J_{\text{C-F}}=11$ Hz, C 방향족 ; 112.53-112.28 d, $J_{\text{C-F}}=25$ Hz, CH 방향족 ; 97.58-97.31 d, $J_{\text{C-F}}=27$ Hz, CH 방향족 ; 91.87 CH 엔아민 ; 48.16 CH_2 ; 42.55 CH_2 ; 34.43 CH_2 ; 31.29 CH_2 ; 29.69 CH_2 ; 22.19 CH_2 ; 22.07 CH_2 ; 19.38 CH_2 .

Rf (SiO_2 /에틸아세테이트 : 메탄올, 9 : 1) = 0.21

Rf (SiO_2 /클로로포름 : 메탄올, 9 : 1) = 0.50

실시예 3 : 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)

실은 및 보호분위기에서 교반 중인 22mL의 앵솔루트 에탄올에 들어있는 1.39g(3.42몰)의 3-2-[4-(6-플로로벤조[d]아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-비닐-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온(III)과 1mL의 빙상 아세트산의 현탁액에 0.254g(4.04몰)의 소듐사이아노보로하이드라이드가 1시간 동안 조금씩 첨가되었다. 1시간 후 용매는 증발되었고 얻어진 미정제 생성물은 250mL의 에틸아세테이트에 용해되었다. 유기 층은 50mL의 1M 수용성 소듐바이카보네이트 용액, 50mL의 물 및 50mL의 포화 염화나트륨 용액으로 잇따라 세척되었고 무수 마그네슘설페이트로 건조되었다. 이렇게 얻어진 용액이 걸러지고 용매가 증발되어 1.17g의 잔류고체가 생성되었다(83%). 이 잔류고체는 메틸

렌클로라이드에 회석되어 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)에 의해 정제되었다. 칼럼의 용리(elution)는 메틸렌클로라이드, 메탄올 및 트라이에틸아민(95 : 5 : 1)로 행해졌다. 순수한 부분(fraction)들이 모아졌고 용매는 저압에서 제거되어 0.83g (70.9%)의 3-2-[4-(6-플로로벤조(D)아이소옥사졸-3-일)-피페리딘-1-일]-에틸-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-(1,2-a)피리미딘-4-온(I)이 얻어졌다. 선택적으로, 반응 미정제 생성물은 적당한 유기용매 바람직하게는 에탄올 또는 4-메틸-2-펜탄온으로 부터 결정화에 의해 정제되었다.

^1H NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 7.71 dd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=5.2$ Hz, 1H, CH 방향족 ; 7.23 dd, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, 1H, CH 방향족 ; 7.05 ddd, $J_1=8.8$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, $J_3=2.2$ Hz, 1H, CH 방향족 ; 3.09 t, $J=6.2$ Hz, 2H, CH_2 ; 3.18 d, $J=11.6$ Hz, 2H, CH_2 ; 3.08 m, 1H, CH ; 2.87 t, $J=6.6$ Hz, 2H, CH_2 ; 2.77 m, 2H, CH_2 ; 2.55 m, 2H, CH_2 ; 2.31 s, 3H, CH_3 ; 2.27 m, 2H, CH_2 ; 2.09 m, 4H, $2\times\text{CH}_2$; 1.96 m, 2H, CH_2 ; 1.89 m, 2H, CH_2 .

^{13}C NMR (CDCl_3), δ (ppm) : 165.25-166.77, d, $J_{\text{C}-\text{F}}=249$ Hz, C 방향족 ; 163.88-163.75, d, $J_{\text{C}-\text{F}}=14$ Hz, C 방향족 ; 162.56 ; 161.09 C 방향족 ; 158.39 C 방향족 ; 155.87 C 방향족 ; 122.67-122.55 d, $J_{\text{C}-\text{F}}=11$ Hz, CH 방향족 ; 119.27C 방향족 ; 117.28 C 방향족 ; 112.35-112.10 d, $J_{\text{C}-\text{F}}=25$ Hz, CH 방향족 ; 97.48-97.21 d, $J_{\text{C}-\text{F}}=27$ Hz, CH 방향족 ; 56.68 CH_2 ; 53.35 CH_2 ; 42.66 CH_2 ; 34.59 CH_2 ; 31.41 CH_2 ; 30.53 CH_2 ; 23.74 CH_2 ; 21.95 CH_2 ; 21.24 CH_2 ; 19.20 CH_2 .

산업상 이용 가능성

본 발명은 항정신병적 성질에 대하여 약학적으로 활성인 리스페리돈을 제조하는데 이용될 수 있다.