

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.²
C07D 261/20

(45) 공고일자 1980년01월26일
(11) 공고번호 특허1980-0000029

(21) 출원번호	특1974-0003910	(65) 공개번호
(22) 출원일자	1974년10월23일	(43) 공개일자
(71) 출원인	릴리 인더스트리스 리미티드 영국 런던시 더블유 1, 헨리에타 프레이스 헨리에타 하우스	
(72) 발명자	존 크리스토퍼 사운더스 영국 버크사이어, 마이덴헤드, 토크에브뉴, 리폴리든 윌리엄 로버트 니젤 윌리암슨 영국 벅킹엄사이어, 스포프, 판함 콰몬, 원 핀 렌 이훈	
(74) 대리인	이훈	

심사관 : 김덕치 (책자공보 제459호)

(54) 이소옥사졸유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

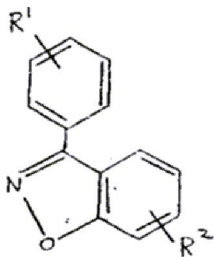
[발명의 명칭]

이소옥사졸유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 우수한 약리학적 활성을 가지고 활성 화합물을 제조하는데 중간화합물로서 유용한 1,2-벤즈이소옥사졸유도체의 제조방법에 관한 것이다.

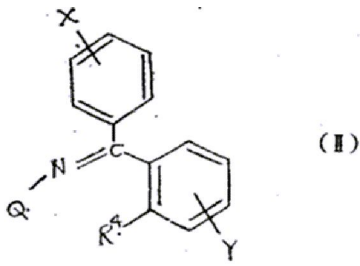
본 발명의 제조방법은 하기 일반식(II)으로 표시되는 화합물을 염기성조건하에서 환화시켜 하기 일반식(I)으로 표시되는 1,2-벤즈이소옥사졸유도체를 제조하는 것이다.



(I)

[상기식에서 R¹은 벤젠환의 하나 또는 그 이상의 유용한 위치에 있고 수소, 할로겐(바람직하기는 염소 또는 브로민), C₁₋₄알킬(바람직하기는 메틸), C₁₋₄알콕시(바람직하기는 메톡시, 니트로, 트리후루오로메틸과 같은 하나 또는 그 이상의 원자 또는 기로부터 선택한다.) R²는 1,2-벤즈이소옥사졸핵의 5-, 6- 또는 7- 위치에 있는 치환분이고, 수소, C₁₋₄알킬(바람직하기는 메틸), 카르복시 C₁₋₄알킬(바람직하기는 카르복시메틸), 시아노 C₁₋₄알킬(바람직하기는 시아노메틸), -CH(R³)COOH, -CH₂·COOR³와 -CH(R³)·COOR³(여기서

R^3 는 C_{1-4} 알킬)중의 하나이며, R^1 이 수소를 나타낼때 R^2 가 수소가 아닌 것은 제외한다]



[상기식에서 Q는 하이드록실, 아미노, 아실록시 또는 설포닐옥시기이며, R^4 는 할로겐 또는 일반식 $-OM$ 기(M 은 수소, 암모늄 또는 주기율표 1a족 또는 11족 금속이다)를 나타내며, X와 Y는 각기 상술한 R^1 과 R^2 를 나타내거나 또는 X와 Y는 필요한 R^1 또는 R^2 기로 변환할 수 있는 기를 나타낸다. 이때 상기 X와 Y기는 일반적인 방법으로 변환시킬 수 있다)]

여기에 사용된 " C_{1-4} 알킬"과 " C_{1-4} 알콕시"란 술어는 메틸-, n-프로필-, 이소-프로필-, n-부틸-, s-부틸-, 또는 t-부틸-과 같은 1-4개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 알콕시기를 뜻하며, "카르복시메틸"이란 술어는 $-CH_2CO_2H$ 기를 뜻한다.

예를 들면, Y가 알킬을 나타낼 때 알킬기를 사염화탄소와 같은 적합한 용매의 존재하에서 염소, 염화설퍼릴, 취소, 또는 N-브로모석신아미드와 같은 통상의 할로겐화제를 사용하여 할로겐화하고 다음 시아노기는 할로겐원자로 치환한다. 니트릴의 가수분해는 필요에 따라 에스테르화되는 대응하는 카르복실산으로 한다.

또한 할로겐원자는 그리나드시약과 같은 유기금속화합물을 통하여 카르복실산기로 대체할 수 있으며 이러한 방법은 예를 들어 그리나드 반응에 대하여 1968년 발행, 8판, 매르크 인덱스 p.1172에 서술되어 있는바와 같이 표준참고서적에 거의 서술되어 있다. 일반식(I)의 산 또는 에스테르는 요화메틸 또는 요화메틸과 같은 할로겐화 알킬을 사용하여 α -탄소원자에서 알킬화시킬 수 있으며 또한 일반식(I)의 에스테르는 하이드록실아민과 반응하여 히드록삼산유도체로 변환될 수 있다.

일반식(I)의 산은 암모늄, 알킬암모늄, 알알킬암모늄, 알루미늄, 알칼리금속 또는 알카시토류금속 수산화물과 같은 적합한 염기와 처리시켜 염화시킬 수 있고 일반식(I)의 염은 염산 또는 황산과 같은 산으로 처리되어 유리산으로 쉽게 변환한다. 나트륨염과 같은 염은 약학적인 활성을 갖는다.

일반식(I)의 산 또는 이의 염은 적합한 알콜로 처리되어 에스테르로 변환하며 만약 에스테르부분이 염기성 니트로원자를 함유하면 적합한 에스테르 부분을 갖는 할로겐화물 또는 이 할로겐화물의 염으로 처리되어 에스테르로 변환한다.

또한 일반식(I)의 에스테르를 무기염기 또는 산과 같은 적합한 가수분해제와 처리하여 일반식(I)으로 표시되는 대응하는 화합물로 가수분해할 수 있다. 일반식(I)의 산 또는 이의 에스테르를 암모니아 또는 제1아민 또는 제2아민과 반응시켜 일반식(I)의 아마이드로 변환시킬 수 있다.

상술된 특수한 환화과정은 본 발명의 새로운 화합물을 합성시키는 방법뿐만 아니라 화학당량적 환화반응을 사용하는 것이다.

상술한 바와 같이 본 발명의 화합물은 일반식(I)의 산, 즉 R^2 가 카르복시메틸 또는 $-CH(R^3)COOH$ 인 화합물이 좋다. 이들 산은 Y가 시아노 C_{1-4} 알킬인 대응하는 니트릴을 가수분해하여 제조할 수 있다.

더욱이 R^2 가 카르복시메틸, 시아노메틸인 산을 제조할 필요가 있을 때는 가수분해될 수 있는 기가 있어야 한다. 그리고 일반식 $-CH(R^3)COOH$ 의 산기를 생성시키는 것이 필요할때는 일반식 $-CH(R^3)COOH$ 기를 가수분해하는 것이 필요하다.

또한 상기와 같은 산의 종류는 그리나드반응을 사용하여 R^2 가 C_{1-4} 할로알킬기인 일반식(I)으로 표시되는 유도체로 제조할 수 있으며 마그네슘과 반응후 및 이산화탄소와 처리한후 일반식(I)으로 표시되는 화합

물은 R^2 가 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-OMgX^1 \end{array}$ 기(여기서 X^1 은 할로겐원자)를 나타내는 화합물을 형성한다.

이때 이러한 기는 가수분해에 의하여 간단하게 카르복실산기로 변환될 수 있다.

R^2 가 카르복시이거나 에스테르화되는 카르복시부분을 갖는 본 발명의 새로운 화합물은 항염증효력을 가지며 어떠한 경우에는 다른 약리학적 활성을 가짐을 알 수 있으며, 반면에 일반식(I)로 표시되는 다른 새로운 화합물은 전술한 약리학적 활성화합물을 합성하는데 중간화합물로서 유용하다.

약리학적 활성은 동물에 0.1-500mg/kg의 양을 투약한 시험에서 입증되었으며 사람의 치료에는 투약량은 0.1-25mg/kg이 좋으며, 또한 이러한 범위는 환자를 치료하는 의사의 지시에 따라 사용해야 한다. 약리학적 활성을 갖는 일반식(II)으로 표시되는 화합물은 경구 또는 비경구 방법으로 투약할 수 있으며 이를 위해 최소한 약학적으로 수용할 수 있는 담체와 함께 활성 성분을 갖는 약학적 조성물로 통상 형성시킨다.

이러한 조성물은 담체와 혼합된 활성성분 또는 담체에 의하여 희석된 활성성분, 또는 캡슐등 또는 다른 컨테이너(container)의 형태로 담체에 의하여 둘러싸인 활성성분으로 구성된다.

이 담체는 기초제, 부형제, 피복제, 또는 활성성분용 매질로서 좋은 고체, 반고체 또는 액체물질이다. 사용되는 담체를 예를 들면 락토제, 덱스트로제, 서당, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아라비아고무, 인산칼슘, 액체파라핀, 코코아버터, 테오브로마오일, 알지네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 폴리옥시에틸렌, 솔비탄, 모노라우레이트, 메틸- 또는 프로필-하이드록시벤조네이트, 에틸 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 저점도의 아세틸 셀룰로즈 아세테이트, 파라핀 왁스, 광납(鑛蠟), 식물납, 식물검, 액체폴리디메틸실록산 고무와 같은 실리콘고무, 가스 또는 비가스폴리염화비닐, 가스된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 변형된 교원질(膠原質), 교차 결합된 친수폴리에틸렌, 교차 결합된 폴리비닐알콜 또는 교차 결합된 부분적으로 가수분해된 폴리비닐아세테이트이다.

본 발명의 조성물은 활성성분을 1-1,000mg(줄기로는 25-500mg) 함유하는 투약단위형태로 형성시키는 것이 좋다.

적합한 투약단위형태를 예를 들면 정제, 경-연질캡슐, 마이크로캡슐과 좌약(座藥) 및 연질로 함유된 활성 성분을 갖는 약조제 시스템, 약이 확산에 의하여 서서히 풀리게 하는 무공(無孔)의 중합체이다. 또한 여기에 사용된 "투약단위형태"란 술어는 일반적으로 약학적 담체로 둘러싸이거나 이와 혼합하여 활성성분을 함유하는 물리적으로 분리된 단위를 뜻하여, 활성성분의 양은 단일한 치료상의 투약을 위해 통상 요구되는 하나 또는 그 이상의 단위이다.

또한 일반식(1)로 표시되는 활성성분과 더불어 본 발명의 조성물은 아세틸살리실산과 이의 염, 카페인, 코데인, 인산염, 페닐부타존, 파르아세타올, 텍스트로프로폭시펜과 인도메타신과 같은 하나 또는 그 이상의 약리학적 활성성분을 함유한다.

그리고 본 발명의 조성물은 투약을 위해 특수한 방법을 사용할 수 있으며 따라서 경구투약을 위해, 정제, 환약, 캡슐, 용액 또는 현탁액으로 하여 사용하는 것이 좋으며, 직장(直腸) 투약을 위하여는 좌약으로 사용하며 또한 전술한 조성물은 본 분야의 공지된 방법으로 지연제 형태로 형성될 수 있다.

또한 R^2 가 C_{1-4} 알킬기(줄기로는 에틸)이고 R^1 이 수소 또는 할로겐인 일반구조식(1)으로 표시되는 화합물은 천식을 포함한 급성의 과민성 질환을 치료하는데와, 천식상태를 완화시키는데 유용하여 이러한 종류의 화합물은 과량의 프로스타그란딘(prostaglandins)을 감소시키는 질환을 치료하는데도 유용하다.

여기서 그리나드방법을 통한 산을 형성시키는 실시예를 나타내는 것은 아니며 그러나 본 분야의 전문가는 여기에 서술된 할로알킬 중간생성물이 이 방법에 의한 대응하는 산으로 필요에 따라 변환시킬 수 있다는 것을 안다.

[실시예 1]

5-메틸-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

2-하이드록시-5-메틸-4-크로로벤조페논(13.5g, 0.055몰)을 물(150ml)의 수산화칼륨(44g) 수용액과 교반한 다음 염산 하이드록실아민(17.4g, 0.25몰)을 얼음으로 냉각하면서 첨가하고 실온에서 하룻밤 교반한 후 100℃의 물을 첨가하고 혼합물을 5N-염산으로 산성화하면 회색침전물을 얻으며 이 침전물을 여과하고, 세척하여 건조한다(14.7g).

벤젠으로 생성물을 재결정하면 융점이 163℃인 옥심(7g)을 얻는다(이것은 옥심-0H기와 p-크로로페닐기가 서로 관련된 syn위치에 있는 입체이성체이고 다음 과정에 대한 좋은 이성체이다) 상기 옥심(5g, 0.019몰)을 무수초산과 증기바스(bath)상에서 5분동안 계속 용해될 때까지 가열하고 용액을 진공에 증발하고 결정하여 맑은 오일을 얻고 냉각하여 백색고체를 생성시키고 이것을 5분동안 290-500℃에서 질소하에 가열하고 증류한다.

생성물을 진공증류하면 비점이 154-158℃/0.2mm인 5-메틸-3-(4-크로로페닐) 1,2-벤즈이소옥사졸(2.4g)을 얻는다.

조작된 얇은 층의 크로마토그래피로 정화하면 융점이 95℃인 회색고체를 얻는다.

이 화합물을 수산화나트륨 알콜용액과 2-브로모-5-메틸-4-크로로벤조페논옥심을 끓여서 제조한다.

[실시예 2]

5-브로모메틸-3-(4-크로로페닐) -1,2-벤즈이소옥사졸

N-브로모석신이미드(26g)을 사염화탄소(250ml)의 5-메틸-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소(옥사졸(35g)의 냉용액에 첨가하고 과산화벤조일(500mg)을 첨가하고 자외선의 존재하에서 혼합물을 3시간동안 환류하에서 가열한다.

고체잔재를 여별하고 여액을 증발하면 5-브로모메틸-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸(융점 142℃)를 얻는다.

[실시예 3]

3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 아세토니트릴

건성 디메틸포름아미드(800ml)의 시안화나트륨(7.4g)과 5-브로모메틸-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸(45g)을 3시간동안 증기바스상에서 가열하고 혼합물을 여과하고 여과물을 증발하여 건조시키면 3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 아세토니트릴(융점 118℃)를 얻는다.

[실시예 4]

3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산

농염산(100ml)의 상기 니트릴(11g) 용액을 1시간동안 증기바스상에서 가열하고 용액을 냉각시킨 다음 증발하여 건조하고 생성물을 크로로포름에 용해시킨다. 크로로포름용액을 반복하여 중탄산나트륨용액으로 추출하고 화합된 추출물을 산성화하면 3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산(융점 189℃)을 얻는다.

[실시예 5]

에틸 3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산염

에탄올(200ml)의 3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산(20g) 용액을 6시간 동안 환류하에서 가열하고 이때 건성 염화수소가스를 용액으로 통과시킨다.

용액을 증발하여 건조하고 잔재를 중탄산나트륨용액으로 처리하고 생성물을 에틸로 추출하고 추출물을 Na_2SO_4 로 건조한후 증발하면 에틸 3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산염을 얻는다.

[실시예 6]

에틸 2-3-(4-크로로헨일)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 프로피온산염

에틸(200ml)의 에틸 3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산염 (39g) 용액을 액체암모니아(500ml)의 교반된 소다아미드(3.2g나트륨)에 첨가하고, 이 혼합물을 15분동안 교반한 다음 에틸(10ml)의 요화메틸(8.5ml)용액을 급히 첨가한다. 반응혼합물이 무색반응을 나타낼 때 초과 염화암모니움의 첨가를 정지시킨다.

혼합물을 증발하여 건조하고 잔재를 에틸로 추출하고 에틸용액을 증발하여 건조하면 에틸 2-[3-(4-크로로헨일)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일]프로피온산염이 생성한다.

[실시예 7]

2-[3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸일-5-일] 프로피온산

농염산(150ml)의 에틸 2-[3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일] 프로피온산염 (15g) 용액을 6시간 동안 증기바스상에서 가열한다. 용액을 냉각하고 형성된 결정을 여별하고 재결정하면 2-[3-(4-크로로헨일)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일]프로피온산(융점 137-9℃)을 얻는다.

상술한 방법과 유사한 방법을 사용하는 하기 화합물을 제조한다.

6-메틸-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

7-메틸-3-(2,4-디크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

5-메틸-3-(4-브로모페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

5-메틸-3-(4-메틸페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

5-메틸-3-(4-메톡시페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

5-메틸-3-(4-니트로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

5-메틸-3-(4-트리푸루오로메틸페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

6-메틸-3-(4-브로모페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

6-메틸-3-(4-메틸페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

6-메틸-3-(4-메톡시페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

6-메틸-3-(4-니트로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

6-메틸-3-(4-트리푸루오로메틸)-1,2-벤즈이소옥사졸

또한 하기 초산과 프로피온산, 이들의 에스텔은 니트릴에도 해당한다 :

3-페닐-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산

3-(4-브로모페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸일-5-일 초산

3-(4-메틸페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸일-5-일 초산

3-(4-메톡시페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸일-5-일 초산

3-(4-니트로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산

3-(4-트리후루오로메틸페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-초산

2-[3-(4-브로모페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일]프로피온산

2-[3-(4-메틸페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일]프로피온산

2-[3-(4-메톡시페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일]프로피온산

2-[3-(4-니트로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일]프로피온산
 2-[3-(4-트리푸루오로메틸페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일]프로피온산
 2-[3-페닐-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일]프로피온산
 3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일 초산
 2-[3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일]프로피온산
 2-[3-페닐-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일]프로피온산
 2-[3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-7-일]프로피온산
 3-(2,4-디크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-7-일 초산
 3-(2,4-디크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-7-일 프로피온산
 상기 화합물의 정확한 구조는 t, l, c 현상에 의하여 확인되었다.

[실시에 8]

5-브로모에틸-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

3-(4-크로로페닐)-5-메틸-1,2-벤즈이소옥사졸(12.2g)과 -브로모석신이 미드(9.6g)을 사염화탄소(200ml)에 혼합하고 자외선에서 환류하에 가열한다. [하노비아(Hanovia) 매질 압력램프 125와트, 용점 254, 265, 297, 313, 366에서 방사함], 냉각하면서 혼합물을 여과하고 여액을 증발하여 건조한다.

생성된 고체를 33%톨루엔 60-80 석유에틸(150ml)로 재결정하면 융점이 142℃이고 백색결정고체인 본 화합물을 얻는다.

미량분석 : $C_{14}H_9BrClNO$ 이론치 52.1% C, 28% H, 4.3% N, 11.0% Cl, 24.8% Br

실험치 51.9% C, 3.0% H, 4.6% N, 10.7% Cl, 24.7% Br

[실시에 9]

3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 아세트니트릴

5-브로모에틸-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸(6.5g), 시안화나트륨(1.1g)과 건성요화나트륨(0.3g)을 실온에서 20시간동안 건성 디메틸포름아미드(50ml)에서 함께 교반하고 혼합물을 물(500ml)에 붓고, 한시간동안 교반하고 갈색고체를 여별하고, 세척하여 건조하고(5.1g), 이것을 목탄과 함께 50% 톨루엔 60-80석유에틸(100ml)로 재결정하면 융점이 118℃이고 회색고체(3.4g)인 본 화합물을 얻는다.

미량분석 : $C_{15}H_9ClN_2O$ 이론치 67.0% C, 3.4% H, 10.4% N, 13.2% Cl

실험치 67.2% C, 3.6% H, 10.2% N, 13.5% Cl

[실시에 10]

3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 초산

3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 아세트니트릴(4.7g)을 농염산(40ml)과 빙초산(20ml)과 혼합하고 3시간동안 80℃로 가열한다. 혼합물을 물(300ml)이 붓고 잔재를 여별하고 물로 세척한다. 이고체를 5%탄산나트륨 수용액으로 교반한 다음 용액을 여과한다.

여액을 2N-염산으로 산성화하여 백색침전물을 얻는데 이를 여과하고, 세척하여 건조하면 융점이 189℃인 본 화합물을 얻는다.

미량분석 : $C_{15}H_9ClNO_3$ 이론치 62.6% C, 3.5% H, 4.9% N, 12.3% Cl

실험치 62.5% C, 3.7% H, 5.0% N, 12.6% Cl

[실시에 11]

4-크로로-5-에틸-2-하이드록시벤조페논

염화알루미늄(267g)을 건성 1,1,2,2-테트라크로로에탄(800ml)의 4-크로로-염화벤조일(140ml)과 4-에틸페논(122.1g) 교반된 용액에 30분이상 조금씩 첨가한다. 혼합물을 교반과 함께 22시간 동안 105℃로 가열하고, 냉각하면서 얼음(600g)과 농염산의 혼합물을 서서히 첨가한다.

이때 격렬한 반응이 일어나며 약간의 물질소모가 있다. 잔유물질을 분리하고 수성부분을 크로로포름(200ml)으로 두번 추출하고 화합된 유기층을 증발하여 흑색오일을 제조하고 이를 진공증류하면 두 주요부분을 얻는다.

B(17.4g) 150-160℃, 0.3mmHg

C(110.8g) 160-168℃, 0.3mmHg

냉각하면 두 액체가 남는다.

[실시에 12]

4-크로로-5-에틸-2-하이드록시벤조페논-옥심

4-크로로-5-에틸-2-하이드록시벤조페논(65.2g)과 물(700ml)의 수산화칼륨(170g)과 에탄올(150ml)을 염산 하이드록실아민(70.0g)으로 처리하고 냉각하여 생성된 혼합물을 주위온도에서 18시간동안 교반하면 이때 용해가 일어난다.

용액을 5N-염산으로 산성화한 다음 에틸(3×200ml)로 추출한다. 화합된 에틸용액을 10%탄산나트륨수용액(2×200ml)으로 증발하여 건조하면 회색고체를 얻는다.

이 고체를 40%벤젠/60-80석유에틸로 재결정하면 융점이 117℃이고 백색결정의 고체(29.9g)을 얻는다.

미량분석 : $C_{15}H_{14}ClNO_2$ 이론치 65.3%C, 5.1%H, 5.1%N, 12.9%Cl

실험치 65.3%C, 4.9%H, 5.1%N, 12.9%Cl

(실시에 1에서와 같은 입체 이성체)

[실시에 13]

3-(4-크로로페닐)-5-에틸-1,2-벤즈이소옥사졸

4-크로로-5-에틸-2-하이드록시벤조페논-옥심(22.0g)을 더운 무수초산(45ml)에 용해시키고 급히 냉각하면 결정으로 옥심모노-아세테이트가 생성된다.

이를 여과하고 건조하면 융점이 105℃인 19.7g의 화합물을 얻는다.

옥심 모노-초산염(19.0g)과 탄산나트륨(13.3g)을 트리글림에서 30분동안 환류하에서 함께 가열하고 냉각하면서 혼합물을 물(1.0l)에 붓고 이를 에틸(3×250ml)로 추출하고 화합된 에틸추출물을 물(3×250ml)로 세척하고 증발하여 건조하면 실온에서 결정된 황색오일(16.4g)을 얻는다.

이 고체의 시료(3.0g)을 메탄올, 물로 재결정하면 융점 42-45℃의 백색고체를 얻는다.

미량분석 : $C_{15}H_{12}ClNO$ 이론치 69.9%C, 4.7%H, 5.4%N, 13.8%Cl

실험치 69.6%C, 4.8%H, 5.4%N, 13.8%Cl

[실시에 14]

5-(1-브로모에틸)-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

3-(4-크로로페닐)-5-에틸-1,2-벤즈이소옥사졸(12.3g)을 실시에 8과 같이 취소치환하면 융점 111-116℃의 본 화합물(11.3g)을 얻는다.

[실시에 15]

2-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일-프로피오니트릴

5-(1-브로모에틸)-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸(9.0g)을 실시에 9와 같은 방법으로 시안화나트륨과 처리하면 점성을 갖는 황색오일(6.4g)과 같은 본 화합물을 얻는다.

[실시에 16]

2-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일 프로피온산

2-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-5-일-프로피오니트릴(6.4g)을 실시에 10과 같이 가수분해하고 이를 옥탄과 함께 톨루엔으로 재결정하면 융용 137-9℃의 본 화합물(3.9g)을 얻는다.

[실시에 17]

4-크로로-4-에틸-2-하이드록시벤조페논

3-에틸페논(122.1g)을 실시에 11과 같이 4-크로로벤조일크로라이드(140ml)와 반응시키고 증류하면 두 주요부분을 얻는다.

A(141.8g) 155-160℃, 0.09mmHg

B(15.3g) 150-170℃, 0.09mmHg

두 부분은 약 80%의 본 화합물과 20%의 이성체를 함유하면 실시에 18에서는 4-크로로-2-에틸-4-하이드록시벤조페논과 혼합물을 사용했다.

[실시에 18]

4-크로로-4-에틸-2-하이드록시벤조페논-옥심

4-크로로-4-에틸-2-하이드록시벤조페논(130.4g)을 실시에 12에서와 같이 염산 하이드록실아민 (140g)과 처리하면 융점이 159-161℃인 하나의 이성체(81.2g)를 갖는 본 화합물을 얻는다.

미량분석 : $C_{15}H_{14}ClNO_2$ 이론치 65.3%C, 5.1%H, 5.1%N, 12.9%Cl,

실험치 65.6%C, 5.1%H, 5.4%N, 12.8%Cl,

실시에 1에서와 같은 입체 이성체

[실시예 19]

3-(4-크로로페닐)-6-에틸-1,2-벤즈이소벤즈옥사졸

4-크로로-4-에틸-2-하이드록시벤조페논(44.0g)을 실시예 13과 같이 무수초산과 처리하면 옥심-모노아세테이트(42.7g)을 얻는다.

8.9g의 이 화합물을 메탄올/물로 재결정하면 융점이 78-9°C인 백색결정의 고체를 얻는다.

미량분석 : $C_{15}H_{12}ClNO$ 이론치 69.9%C, 4.7%H, 5.4%N, 13.8%Cl,

실험치 69.6%C, 4.7%H, 5.2%N, 13.8%Cl,

[실시예 20]

6-(1-브로모에틸)-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

3-(4-크로로페닐)-6-에틸-1,2-벤즈이소옥사졸(25.8g)을 실시예 8과 같이 취소치환하면 본 화합물(22.2g)을 얻는데 이는 정화하지 않고 사용할 수 있다.

[실시예 21]

2-[3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일]-프로피오니트릴

6-(1-브로모에틸)-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸(16.8g)을 실시예 9와 같은 방법으로 시안화나트륨과 처리하면 회색고체(10.0g)인 화합물을 얻는데, 이는 정화없이 사용할 수 있다.

[실시예 22]

2-[3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일] 프로피온산

2-3-(4-크로로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일-프로피오니트릴(10.0g)을 실시예 10과 같이 가수 분해하면 융점이 176-9°C인 백색고체(8.1g)의 본 화합물을 얻는다.

미량분석 : $C_{16}H_{12}ClNO_3$ 이론치 63.7%C, 4.0%H, 4.6%N, 11.8%Cl

실험치 63.4%C, 4.1%H, 4.6%N, 11.5%Cl

[실시예 23]

4-에틸-4-푸루오로-2-하이드록시벤조페논

3-에틸페논(24.4g)과 4-푸루오로벤조일크로라이드(34.9g)을 실시예 11에서와 같이 함께 반응시키면 세 주요부분이 생성한다 :

B(11.4g) 126-129°C, 0.07mmHg

C(7.9g) 129-132°C, 0.06mmHg

D(5.9g) 132-150°C, 0.06mmHg

모두 -80%의 요구되는 이성체를 함유한다.

B(4.0g)을 조작된 얇은층의 크로마토그래피에 의하여 분리하면 융점이 44-48°C인 본 화합물(2.6g)을 얻는다.

[실시예 24]

4-에틸-4-푸루오로-2-하이드록시벤조페논-옥심

4-에틸-4-푸루오로-2-하이드록시벤조페논(21.0mg, 80%순도)을 실시예 12와 같이 염산하이드록실아민과 처리하고 벤젠으로 재결정하면 융점이 130-2°C이고 백색결정의 고체(10.7g)인 본 화합물을 얻는다.

미량분석 : $C_{15}H_{14}FNO_2$ 이론치 69.5%C, 5.4%H, 5.4%N, 7.3%F,

실험치 69.2%C, 5.5%H, 5.2%N, 7.2%F,

[실시예 25]

6-에틸-3-(4-푸루오로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

4-에틸-4-푸루오로-2-하이드록시벤조페논-옥심(9.6g)을 실시예 13와 같이 무수초산과 처리하면 옥심모노-초산염(7.5g)을 얻는다.

이것을 실시예 19에서와 같이 변환시켜 본 화합물을 제조한다.(5.7g)

[실시예 26]

6-(1-브로모에틸)-3-(4-푸루오로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸

6-에틸-3-(4-푸루오로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸(3.5g)을 실시예 8과 같이 취소첨가하면 본 화합물(4.1g)을 얻는데, 이는 정화하지 않고 사용할 수 있다.

[실시예 27]

2-3-(4-푸루오로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일-프로피오니트릴

6-(1-브로모에틸)-3-(4-후루오로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸(4.1g)을 실시예 9와 같은 방법으로 시인화나 트롬과 처리하면 갈색고체인 본 화합물(3.8g)을 얻는데, 이는 정화없이 사용할 수 있다.

[실시예 28]

2-3-(4-푸루오로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일-프로피온산

2-3-(4-푸루오로페닐)-1,2-벤즈이소옥사졸-6-일-프로피오니트릴(3.8g)을 실시예 10과 같이 가수분해하면 융점이 151-4℃이고 회색고체(0.45g)인 화합물을 얻는다.

[실시예 29]

3-(4-크로로페닐)-5-에틸-1,2-벤즈이소옥사졸

4-크로로-2-하이드록시-4-메틸벤조페닐-옥심(0.2g)과 무수탄산나트륨(0.2g)을 30분동안 트리글림(5ml)에서 환류하여 함께 가열하고 냉각하면서 혼합물을 물(50ml)에 붓고 여과한다.

여액으로부터 분리된 고체를 방치하고, 여과하고, 세척하여 건조하고 핵자기공명(NMR)에 의하여 실험했다.

스펙트럼은 본 화합물(-30%)의 제조에 있어 일정하며 또한 얇은막 크로마토그래피로 벤즈이소옥사졸의 존재는 확인되었다.

[실시예 30]

2-하이드록시-3-메틸-4-크로로벤조페논

크로로벤젠(78.79g, 71.6ml : 0.7몰), $AlCl_3$ (14g, 105몰)을 혼합하여 교반하고 크로로벤젠(20ml)의 2-하이드록시-3-메틸벤조인산크로라이드용액과 처리한다. 냉각된 혼합물을 농염산(10ml)과 얼음에 첨가하고 에틸로 추출하고 에틸을 증탄산나트륨 포화용액으로 세척한후, 건조하여, 여과하고 여액을 증류하여, 에틸을 제거하면 비점이 148-152℃/0.5mm인 2-하이드록시-3-메틸-4-크로로페논(8.18g)을 얻으며 이를 고화하면 융점이 55-58℃인 황색 마이크로판을 얻는다.

실험치 : C, 68.23 : H, 4.71 : Cl, 14.61 $C_{14}H_{11}ClO_2$

이론치 : C, 68.16 : H, 4.49 : Cl, 14.37%

[실시예 31]

2-하이드록시-3-메틸-4-크로로벤조페논 옥심

에탄올(18ml)의 실시예 30의 케톤(7.5g, 0.03몰)을 10℃에서 교반하면서 물(85ml) 85% 수산화칼륨(20.74g, 0.3몰) 용액에 첨가하고, 이 콜로이드용액을 고체염산하이드록실아민(8.54g, 0.12몰)로 처리하고 하룻밤 교반한다. 용액을 5N-염산으로 산성화하면 고체를 얻는데, 이를 여과하고, 물로 세척하고 45분동안 5% Na_2CO_3 용액(30.5ml)과 함께 교반하고 불필요한 옥심입체이성체를 제거하고, 여과한 후, 5% Na_2CO_3 용액(100ml)으로 세척한 다음 알카리를 유리할 때까지 물로 세척한다.

건조된 고체는 융점 175-177℃를 가지며 54% 벤젠석유(비점 60-80℃)로 재결정하면 융점 178℃의 옥심을 함유하는 혼합물(이성체도 결함) 5.45g을 얻는다.

실험치 : C, 64.25 : H, 4.79 : Cl, 13.41 : N, 5.3% $C_{14}H_{12}ClNO_2$

이론치 : C, 64.25 : H, 4.6 : Cl, 13.55 : N, 5.35%

[실시예 32]

2-하이드록시-3-메틸-4-크로로벤조페논 옥심 초산염

무수초산(12ml)을 60℃로 가열하고 실시예 31의 옥심(5.25g, 0.02몰)으로 처리하고 교반된 혼합물을 80℃로 가열하여 옥심을 용해시킨 다음 용액을 얼음냉각에서 급히 냉각시킨다.

침전고체를 여별하고 석유(b.p. 40-60℃)로 세척하면 융점이 154-156℃인 4.8g의 아세테이트를 얻는다

실험치 : C, 63.18 H, 4.86 : Cl, 11.5 : N, 4.77 $C_{16}H_{14}ClNO_3$

이론치 C, 63.26 : H, 4.46 : Cl, 11.67 : N, 4.6%

[실시예 33]

3-P-크로로페닐-7-메틸-1,2-벤즈 이소옥사졸

실시예 32의 옥심아세테이트(4.3g), (0.014몰)을 트리에틸렌 글리콜 디메틸 에틸(44ml)의 증탄산나트륨(3.3g, 0.031몰)과 35분동안 환류하고 혼합물을 물(200ml)에 붓고 얼음냉각시키고 여과한후 물로 세척하여 중성화한다.

벤즈 이소옥사졸(3.4g)을 건조한후 에틸알콜로 재결정하면 융점 88-90℃와 융점 97-99℃의 화합물을 얻는다.

실험치 C, 68.87 : H, 4.37 : Cl, 14.82 : N, 5.83% $C_{14}H_{10}ClNO$

이론치 C, 68.99 : H, 4.14 : Cl, 14.55 : N, 5.75%

[실시예 34]

3-P-크로로페닐-7-브로모메틸-1,2-벤즈이소옥사졸

N-브로모석신이미드(19.59g, 0.111몰)과 실시예 33의 상기 벤즈이소옥사졸을 3시간동안 교반하면서 자외선램프(Hanovia형 MPC)의 조명하에 사염화탄소(309ml)에서 환류한다. 혼합물을 냉각하고 고체석신이미드를 여별하고 CCl_4 로 세척한다. 여액을 증발하여 건조하고 생성물을 석유(비점 $60-80^\circ$)- CCl_4 로 재결정하면 융점이 $117-120^\circ\text{C}$ 인 26.59g의 브로모-메틸 화합물(약간의 7-메틸출발물질로 함유한다)을 얻는다.

실험치 Br, 25.68 : Cl, 10.75 : N, 4.24% $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrClNO}$

이론치 Br, 24.77 : Cl, 10.99 : N, 4.34%

[실시예 35]

3-P-크로로페닐-1,2-벤즈이소옥사졸-7-일-초산

실시예 34(20g, 0.062몰)의 브로모메틸을 시안화나트륨(3.03g, 0.062몰)과 요화나트륨(0.93g, 0.0062몰)과 디메틸포름아미드(190ml)에서 22시간동안 실온에서 교반하고 용액을 증발하여 건조하고 생성된 고체를 물로 처리하여 여과하고 여액이 할로겐화물 이온을 유리할때까지 물로 세척한다.

건조된 조(粗)니트릴은 융점 $110-125^\circ\text{C}$ 를 가지며 NMR은 50%의 요구되는 생성물을 함유함을 나타낸다. 조니트릴(20.67g, 0.04몰)을 농염산(207ml)과 초산(103ml)에서 4시간동안 환류하고 혼합물을 물(21ml)에 부으면 고체가 생성하는데 이를 탄산나트륨용액으로 추출하고, 이것을 에틸로 추출하고 탄산나트륨용액을 산성화하면 초산을 얻는데 이를 50%에탄올로 재결정하면 융점이 $198-200^\circ\text{C}$ 인 「초산(2.7g)을 얻는다.

실험치 C, 62.84 : H, 3.56 : Cl, 12.55 : N, 5.07 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$

이론치 C, 62.62 : H, 3.5 : Cl, 12.32 : N, 4.87%

[실시예 36]

α -메틸-3-P-크로로페닐-1,2-벤즈이소옥사졸-7-일-초산

N-부틸리튬(31ml, 1.5의 46mmole)을 질소하에서 냉각시켜 -30°C 까지 냉각하고 $-50^\circ\text{C} \sim -30^\circ\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 테트라하이드로푸란(38ml)의 디이소프로필아민(6.25ml, 4.65g, 46mmole) 용액과 처리한다.

테트라하이드로푸란(38ml)과 헥사메틸포스포트라이아미드의 실시예 35의 초산(4.5g, 15.64mmole)용액을 소량씩 부틸 리튬용액에 첨가하고 용액을 1.5시간동안 $-40^\circ\text{C} \sim -30^\circ\text{C}$ 에서 교반한다.

다음 이를 요화메틸용액(150ml)에 옮겨서 이를 교반하고 얼음바스에서 50°C 로 냉각한다.

혼합물을 1.5시간동안 용융된 얼음바스에서 교반하고 약간의 농염산으로 산성화하고 증발하여 용적을 줄이고 물(500ml)로 처리한다. 혼합물을 크로로포름으로 추출하고 이를 건조하고 증발하면 메틸에스테를 갖는 혼합물인 α -메틸초산이 남는다. 이를 농염산(60ml)과 초산(30ml)과 4시간동안 환류하고 물로 희석한후, 크로로포름으로 추출하고, 이를 Na_2SO_4 로 건조하고 증발하면 껌이 남는다.

이를 조작된 얇은막 크로마토그래피상에서 정화하면 융점이 $136-138^\circ\text{C}$ 인 α -메틸초산(0.85g)을 얻는다.

실험치 C, 63.88 : H, 4.27 : Cl, 11.46 : N, 4.65 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$

이론치 C, 63.69 : H, 4.01 : Cl, 11.75 : N, 4.64%

[실시예 37]

2-하이드록시 -3-에틸벤조페논

이 화합물을 실시예 30에서와 같은 조건을 사용하여 벤젠(172g, 2.2몰)과 2-하이드록시-3-에틸벤조인산 크로라이드(63.15g, 0.34몰)로 제조한다.

이 화합물은 비점 $123-126^\circ\text{C}/0.14\text{mm}$, $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ 1,608, $\nu_{\text{max}}^{\text{필름}}$ 1,630 cm^{-1} 이다.

[실시예 38]

2-하이드록시 -3-에틸벤조페논 옥심

실시예 31의 조건을 사용하여, 실시예 37의 케톤(45.34g, 0.2몰)과 염산하이드록실아민(56g, 0.8몰)을 처리하면 융점 $146-148^\circ\text{C}$, $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3,340, 1,608, 1,600 cm^{-1} 인 옥심(43.82g)을 얻는다.

[실시예 39]

2-하이드록시 -3-에틸벤조페논 옥심 아세테이트

실시예 38의 옥심을 사용하여(상기 실시예 32의 조건을 사용하여 무수초산을 증발시키고, 석유(비점 $40-60^\circ$)로 생성물을 세척한다.

융점 $63-65^\circ\text{C}$, $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1,770 cm^{-1} 인 아세테이트를 얻는다.

[실시예 40]

3-페닐-7-에틸-1,2-벤즈이소옥사졸

실시예33의 조건을 사용하여, 트리에틸렌글리콜 디메틸에틸(425ml)의 탄산나트륨(31.86g, 0.3몰)과 실시예39의 아세테이트(39.34g, 0.145몰)로 비점 129-130°C/0.3mm, n_D^{20} 1.6045, 최대(필름) 1,625, 1,608, NMR δ 1.42(3H), δ 3.05(2H), δ 7.0-7.3(8H)인 3-페닐-7-1,2-에틸벤즈이소옥사졸(27.32g)을 얻는다.

[실시예 41]

3-페닐-7- α -브로모에틸-1,2-벤즈이소옥사졸

N-브로모석신이미드(1.96g, 11m mole)와 사염화탄소(30ml)의 실시예 40 (2.23g, 10m mole)의 7-에틸 화합물과 과산화벤조일 또는 2-아조-이소부틸오니트릴을 교반하고 환류하여 2시간동안 자외선으로 조사한다.

냉각된 용액을 여과하고 사염화탄소를 증발하면 n_D^{23} 1.6280, ν 최대(필름) 780, $1,190\text{cm}^{-1}$, NMR δ 1.22(3H), δ 5.62(1H), δ 7.0-8.0(8H) 오일상인 α -브로모에틸화합물(3.18g)이 남는다.

[실시예 42]

3-페닐-1,2-벤즈이소옥사졸-7-일

시아나화나트륨(3.02g)(61.55m mole)과 요화나트륨(0.92g, 6.15m mole)과 디메틸포름아미드(190ml)의 실시예 4의 α -브로모메틸화합물(18.6g, 61.55m mole)을 22시간동안 실온에서 교반하고 용액을 증발하여 제적을 작게 하고 잔재를 물(200ml)로 처리하고 크로로포름(4×200ml)으로 추출하고, CHCl_3 을 염화나트륨포

화용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 증발하면 n_D^{23} 1.5838, ν 최대(필름) 750cm^{-1} 인 조 α -시아노에틸니트릴(25g)을 얻는다.

조 니트릴(25g)을 초산(125ml)과 농염산(250ml)에서 4시간동안 교반하고 환류한다.

혼합물을 물(2,500ml)에 붓고 CHCl_3 로 추출한 다음 이를 중탄산나트륨용액으로 추출한다.

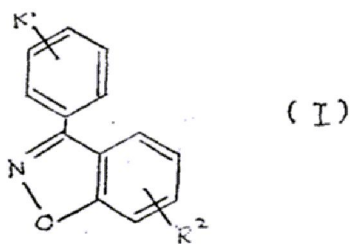
후자를 산성화하면 오일이 생성하는데 이를 크로로포름으로 추출하고 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하고 증발하면 n_D^{21} 1.5830, ν 최대(필름) 2,620, 1,710, 750, 700cm^{-1} , NMR δ 1.71(3H), δ 4.42(1H), 7.12-8.25(8H), 9.95(1H), 오일상인 3-페닐-1,2-벤즈이소옥사졸-7-일 초산(5.94g)이 남는다.

매스 스펙트럼 파렌트(Mass spectrum parent)이온 m/e 267, 다른 것에서는 223(CO_2 의 손실), 222(CO_2H 의 손실), 208(CH_3CO_2 의 손실), 195($\text{CH}_3\text{C} \cdot \text{CO}_2\text{H}$ 의 손실)이다.

(57) 청구의 범위

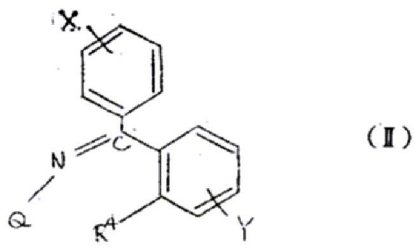
청구항 1

하기 일반식(II)으로 표시되는 화합물을 염기성 조건하에서 환화시켜 제조함을 특징으로 하는 하기 일반식(I)으로 표시되는 1,2-벤즈이소옥사졸유도체의 제조방법.



[상기식에서 R^1 은 벤젠환의 하나 또는 그 이상의 유용한 위치에 있고 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 트리후루오로메틸과 같은 하나 또는 그 이상의 원자 또는 기로부터 선택한다. R^2 는 1,2-벤즈이소옥사졸핵의 5-, 6- 또는 7- 위치에 있는 치환분이고, 수소, C_{1-4} 알킬, 카르복시 C_{1-4} 알킬, 시아노 C_{1-4} 알킬, $-\text{CH}(\text{R}^3) \cdot \text{COOH}$, $-\text{CH}_2 \cdot \text{COOR}^3$ 와 $-\text{CH}(\text{R}^3) \cdot \text{COOR}^3$ (여기서 R^3 는 C_{1-4} 알킬중의 하나이며 R^1 이 수소를 나타낼

R^2 가 수소가 아닌 것은 제외한다.]



[상기식에서 Q는 하이드록실, 아미노, 아실록시 또는 설포닐옥시기이며, R^4 는 할로겐 또는 일반식 $-OM$ 기(M은 수소, 암모늄 또는 주기율표 Ia족 또는 IIa족 금속이다)를 나타내며, X와 Y는 각기 상술한 R^1 과 R^2 를 나타내거나 또는 X와 Y는 필요한 R^1 또는 R^2 기로 변환할 수 있는 기를 나타낸다. 이때 상기 X와 Y기는 일반적인 방법으로 변환시킬 수 있다.