(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 229/40

(11) 공개번호 특2000-0037954
(43) 공개일자 2000년07월05일

(21) 출원번호 10-1998-0052783
(22) 출원일자 1998년12월03일

(71) 출원인 신풍제약 주식회사 장용택
경기도 안산시 목내동 434-4
(72) 발명자 한신
경기도 안산시 사동 1346번지 월드아파트 908동 302호
박우일
경기도 안양시 동안구 비산동 1103번지 은하수아파트 204동 1402호
이상민
서울특별시 성동구 도선동 125번지
이재욱
경기도 시흥시 대야동 55번지 우성아파트 103동 301호
(74) 대리인 김석중, 최규팔

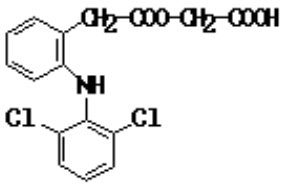
심사청구 : 있음

(54) [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산의 제조방법

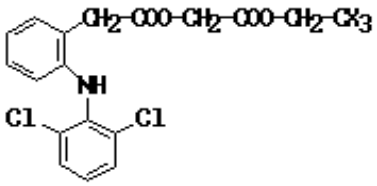
요약

본 발명은 해열제, 골관절염 및 류마티스 관절염등의 관절질환과 각종 통증에 우수한 치료 효과를 나타내는 소염진통제로 널리 알려져 있는 하기 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산[관용명:아세클로페낙(Aceclofena-c)]을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 중간체로서 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 제조하고, 이에 값싸고 안전한 금속 또는 혼합금속을 촉매로서 사용하여, 화학식 2 화합물의 두 개의 에스테르(ester)중 의도하는 한 개의 에스테르만을 선택적으로 가수분해시키는 선택적 베타-제거반응(β-Elimination)을 적용시켜 고수율 및 고순도로 아세클로페낙 (화학식 1)을 간편하게 제조하는 방법에 관한 것이다:

화학식 1



화학식 2



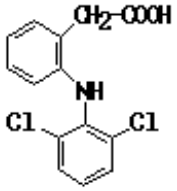
상기식에서,

X는 할로겐 원소이다.

또한, 본 발명은 페닐아세트산 유도체, 특히 진통 및 소염작용을 갖는 물질로 공지된 화합물인 화학식 3

의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세트산[관용명: 디클로페낙(Diclofenac)]의 나트륨염 또는 칼륨염을 화학식 4 의 트리할로에틸 할로아세테이트와 반응시켜, 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)제조의 중간체로서 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 제조하는 방법에 관한 것이다:

화학식 3



화학식 4

$X'-CH_2-COO-CH_2-CX_3$

상기식에서,

X 및 X'는 각각 독립적으로 할로겐 원소이고, 바람직하게 염소(Cl) 또는 브롬(Br)이다.

명세서

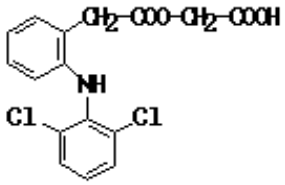
발명의 상세한 설명

발명의 목적

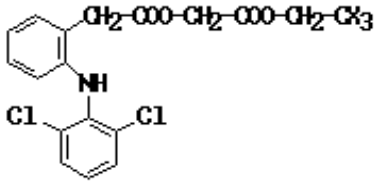
발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 해열제, 골관절염 및 류마티스 관절염등의 관절질환과 각종 통증에 우수한 치료 효과를 나타내는 소염진통제로 널리 알려져 있는(참조: ES-P 제520,813호 및 US-P 제4,548,952호) 하기 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산[관용명: 아세클로페낙(Aceclofenac)]을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 중간체로서 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 제조하고, 이에 값싸고 안전한 금속 또는 혼합금속을 촉매로서 사용하여 선택적 베타-제거반응(β-Elimination)을 적용시킴으로써 고수율 및 고순도로 아세클로페낙(화학식 1)을 간편하게 제조하는 방법에 관한 것이다:

[화학식 1]



[화학식 2]

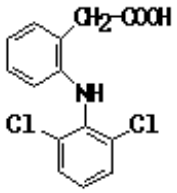


상기식에서,

X는 할로겐 원소이다.

또한, 본 발명은 페닐아세트산 유도체, 특히 진통 및 소염작용을 갖는 물질로 공지된 화합물인 화학식 3 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세트산[관용명: 디클로페낙(Diclofenac)]의 나트륨염 또는 칼륨염을 화학식 4 의 트리할로에틸 할로아세테이트와 반응시켜, 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)제조의 중간체로서 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 제조하는 방법에 관한 것이다:

[화학식 3]



[화학식 4]

$X'-CH_2-COO-CH_2-CX_3$

상기식에서,

X 및 X'는 각각 독립적으로 할로겐 원소이고, 바람직하게 염소(Cl) 또는 브롬(Br)이다.

종래에도 본 발명의 최종 생성물인 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)을 제조하기 위한 몇몇 시도가 있어 왔다.

(a) 1984년 유럽 특허(제0,119,332호)에서 화학식 5 의 벤질에스테르를 제조하여 가수분해시키는 방법이 처음으로 소개 되었으며,

(b) 유럽 특허(제2,020,146호)에서는 화학식 5 의 벤질에스테르를 제조하여 클로로트리메틸실란과 무수 요오드화나트륨으로 처리하는 방법이 소개되어 있고,

(c) 스위스 특허(제682,747호) 및 대한민국 특허출원(제93-173호)에서는 화학식 6 의 테트라하이드로피라닐에스테르를 만들어 가수분해하는 방법을 소개하였으며,

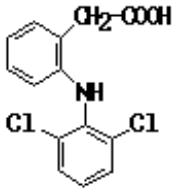
(d) 스페인 특허(제 2,046,141호)에서는 화학식 7 의 테트라하이드로푸라닐에스테르를 만들어 가수분해하는 방법이 제시되어 있고, 또한,

(e) 캐나다 특허(제2,111,169호) 및 대한민국 특허출원(제93-27,558호)에는

하기 화학식 3 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세트산(관용명: 디클로페낙)의 나트륨 또는 칼륨염 형태를 출발물질로 사용하여 $Y-CH_2-COO-CR^1R^2R^3$ (R^1, R^2 및 R^3는 동일하거나 상이한 형태의 라디칼 형성 가능한 알킬기이며, Y는 염소 또는 브롬이다)형태의 알킬 할로아세테이트와 반응시켜 화학식 8 형태의 에스테르를 중간체로서 제조하고,

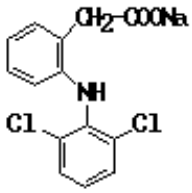
이 중간체를 비양성자성 용매의 무수 매질속에서 산(Acid)과 반응시켜 최종적으로 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)을 제조하는 방법이 기술되어 있다:

[화학식 3]



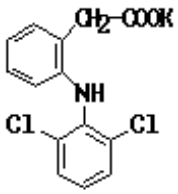
(디클로페낙)

화학식 3a



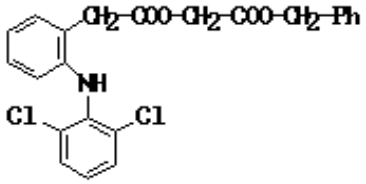
(디클로페낙 나트륨염)

화학식 3b

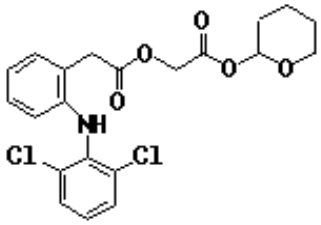


(디클로페낙 칼륨염)

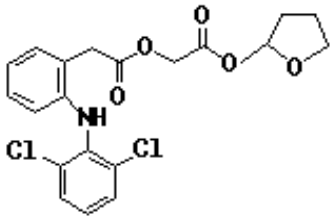
화학식 5



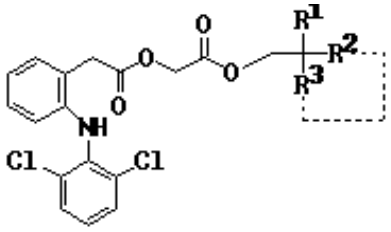
화학식 6



화학식 7



화학식 8



상기식에서,

R^1, R^2 및 R^3는 동일하거나 상이한 형태의 라디칼 형성 가능한 알킬기이다.

화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)의 제조에 있어서, 카르복실산에스테르에 존재하는 개질되지 않은 유리 카르복실산 그룹이 제공되는 문제점이 있었다. 따라서, 이러한 문제점을 해결하기 위해 상기한 바와 같은 여러 가지 해결책이 제시되고 있었다. 그러나, 방법(a)는 유럽 특허 제2,020,146호에 언급되어 있는 것처럼 가압된 기체 및 수소를 촉매와 함께 사용하기 때문에 산업적 사용에 있어서 폭발 위험을 수반한다는 가수분해 공정의 단점 때문에, 이에 대한 특수 장치가 필요하여 실제 산업적 이용에는 한계가 있다는 문제점이 있었다. 또한 이러한 방법은 실행가능성에 있어서도 가수분해가 쉬운 화학식 5 의 에스테르, 특히 벤질에스테르를 사용하는 것으로 제한되었다.

방법(b)는 방법(a)가 갖고 있는 문제점을 해결하는 방안을 제시하고 있으나, 비교적 가격이 비싼 클로로트리메틸실란 및 요오드화나트륨을 반응물로서 사용하고 있어 경제성이 낮아 경쟁력을 확보하기 힘든 방법이었다.

방법(c)와 (d)는 화학식 1 의 화합물이 용매 혼합물에서 화학식 6 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산의 2-테트라하이드로피라닐에스테르 또는 화학식 7 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산의 2-테트라하이드로푸라닐에스테르와 아세트산과의 선택적 반응에 의해 수득된다할 것이나, 두가지 방법 모두 선택적 가수분해가 효과적으로 일어나지 않아 수율(60% 정도)이 낮아 경제성이 떨어지는 문제점이 있었다.

또한 방법(e)도 화학식 8의 에스테르를 산으로 가수분해시킴으로써 오히려 불순물이 함께 형성되어 화학식 1 의 순도가 떨어지는 단점이 있었다. 따라서, 톨루엔을 사용하여 재결정화시키는 정제과정이 필요했다.

상기에 열거된 바와 같이 현재까지 알려진 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)을 산업적 규모로 경제성 있게 제조하는데는 기존의 방법들이 모두 나름대로의 기술적 한계를 지니고 있었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 상기한 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로서, 본 발명의 목적은 경제성이 뛰어나고, 산업적으로 안전하게 사용할 수 있으면서도, 고순도 및 고수율로 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 (관용명: 아세클로페낙)을 제조하는 신규한 방법을 제공하는 것이다.

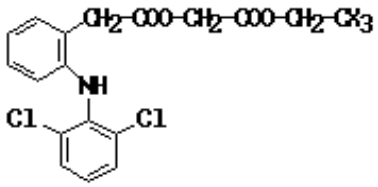
본 발명의 다른 목적은 화학식 1 화합물 제조의 중간체로서 유용한 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 제조하는 신규한 방법을 제공하는 것이다.

즉, 본 발명의 목적은 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 중간체로 제조하고, 두개의 에스테르 구조를 갖는 이 중간체 화합물에서 의도하는 한개의 에스테르만 선택적으로 가수분해가 일어나도록 금속 또는 혼합금속을 촉매로 사용하여 선택적 베타-제거반응(β-Elimination)을 적용시킴으로써, 최종적으로 고수율과 고순도로 화학식 1 의 2-[(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)을 용이하게 제조하고자 하는 것이다.

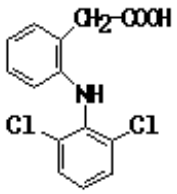
발명의 구성 및 작용

상기한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 화학식 3 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세트산(관용명: 디클로페낙)의 나트륨염 또는 칼륨염을 비양성자성 극성용매중에서, 화학식 4 의 트리할로에틸 할로아세테이트와 반응시킴을 특징으로하여 화학식 1 화합물 제조의 중간체인 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 제조하는 방법을 제공한다:

[화학식 2]

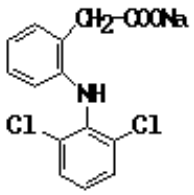


[화학식 3]



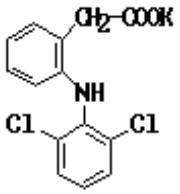
(디클로페낙)

[화학식 3a]



(디클로페낙 나트륨염)

[화학식 3b]



(디클로페낙 칼륨염)

[화학식 4]

$X'-CH_2-COO-CH_2-CX_3$

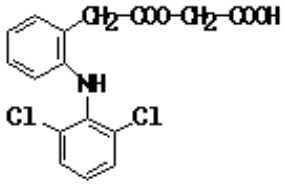
상기식에서,

X 및 X'는 각각 독립적으로 할로겐 원소이고, 바람직하게 염소(Cl) 또는 브롬(Br)이다.

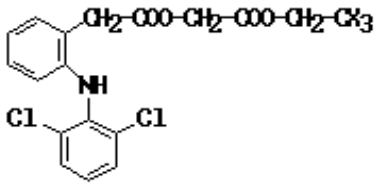
이러한 중간체 제조 방법의 바람직한 양태로서, 화학식 3 의 디클로페낙 화합물의 나트륨염을 디메틸포름아미드(DMF) 또는 디메틸설폭사이드(DMSO)와 같은 비양성자성 극성용매의 존재하에서, 1.1 - 1.5배 당량의 화학식 4 의 트리할로에틸 할로아세테이트(예, 트리클로로에틸 클로로아세테이트, 트리클로로에틸 브로모아세테이트 등)와 반응시킨다. 반응온도는 30 - 50℃의 온도에서 수행하는 것이 바람직하며, 반응종료 단계에서 반응액을 진공 감압하여 ½(반)정도로 농축하고 과량의 물을 부어 대부분의 목적하는 생성물을 침전시키고 여과하여 분리한다.

또한, 상기한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 유기산 용매중에서, 금속 또는 혼합금속 촉매, 바람직하게 아연(Zn), 니켈(Ni), 구리(Cu) 및 주석(Sn) 으로 구성되는 군으로 부터 선택된 1종 또는 2종의 금속 촉매를 사용하여, 상기에서 제조된 중간체인 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 선택적 베타-제거반응(β-Elimination)시킴을 특징으로 하여 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)을 제조하는 방법을 제공한다:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기식에서,

X는 할로겐 원소이다.

이때, 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르 화합물에서 화학식 1 로 표시되는 최종 목적 화합물인 2-[(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)을 얻는 반응은 사용되는 용매, 반응온도 및 금속 또는 혼합금속 촉매 종류에 지배된다.

바람직한 반응 온도와 시간은 30 - 60℃(보다 바람직하게 35 - 55℃)에서 3 - 8시간(보다 바람직하게 3-5시간)인데, 이때 불순물 생성이 매우 적었다.

촉매는 금속 또는 혼합금속 을 사용하는데, 바람직한 것은 아연(Zn), 니켈(Ni), 구리(Cu) 및 주석(Sn) 으로 구성되는 군으로 부터 선택된 1종 또는 2종의 금속촉매이고, 보다 바람직한 것은 아연(Zn) 금속 또는 아연-구리(Zn-Cu) 혼합금속이다.

용매는 유기산을 사용하며, 바람직한 것은 개미산, 빙초산 또는 트리플루오르 아세트산이다.

화학식 1 화합물 제조의 바람직한 실시양태를 구체적으로 기술하면, 용매로서 과량의 유기산(바람직하게, 개미산, 빙초산 또는 트리플루오르아세트산)중에서 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시 아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르에, 화학식 2 화합물을 기준으로 0.5 - 3.5배 당량(바람직하게, 1.0 - 2.0배 당량)의 금속 또는 혼합금속 촉매[바람직하게, 아연(Zn), 니켈(Ni), 구리(Cu) 및 주석(Sn) 으로 구성되는 군으로 부터 선택된 1종 또는 2종의 금속촉매, 보다 바람직하게 아연(Zn) 금속 또는 아연-구리(Zn-Cu) 혼합금속]를 첨가하여, 30 - 60℃(보다 바람직하게 35 - 55℃) 온도에서 3 - 8시간 (보다 바람직하게, 3 - 5시간) 반응시키고, 반응액 ⅔정도를 농축시킨 후 물을 가하여 여과시켜 금속 또는 금속화합물을 반응액으로부터 분리시키고, 추출한 후, 망초(무수황산나트륨)등의 건조제로 처리하고 탈수시켜 농축하면 고체로 된 화학식 1 의 2-[(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)이 용이하게 얻어진다.

본 발명은 이하의 실시예에 의해 더욱 상세히 설명되나, 본 발명이 이들에 의해 어떤 식으로든 제한되는 것은 아니다.

실시예

실시예 1 : [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 (화학식 2)의 제조

디클로페낙 나트륨염 10g을 디메틸포름아미드(DMF) 80㎖에 용해시키고 온도를 50℃로 상승 유지시켰다. 이어서, 트리클로로에틸 클로로아세테이트 9.5g을 가하여 온도 30℃내지 50℃에서 10시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응물을 진공 감압으로 ½정도 농축시키고 실온으로 냉각시킨 후, 과량의 물을 가하여 결정화시켰다. 결정화된 고체 물질을 여과한 후, 건조시켜 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 13.9g(92%수율)을 수득하였다.

실시예 2 : [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 (화학식 2)의 제조

디클로페낙 나트륨염 10g을 디메틸포름아미드(DMF) 80㎖에 용해시키고 온도를 40℃로 상승 유지시켰다. 이어서, 트리클로로에틸 브로모아세테이트 10.1g을 가하여 온도 30℃내지 50℃에서 10시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응물을 진공 감압으로 ½정도 농축시키고 실온으로 냉각시킨 후, 과량의 물을 가하여 결정화시켰다. 결정화된 고체 물질을 여과한 후, 건조시켜 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 13.6g(90%수율)을 수득하였다.

실시예 3 : [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 (화학식 2)의 제조

디클로페낙 나트륨염 10g을 디메틸설폭사이드(DMSO) 100㎖에 용해시키고 온도를 40℃로 상승 유지시켰다. 이어서, 트리클로로에틸 클로로아세테이트 9.5g을 가하여 온도 30℃내지 50℃에서 10시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응물을 진공 감압으로 ½정도 농축시키고 실온으로 냉각시킨 후, 과량의 물을 가하여 결정화시켰다. 결정화된 고체 물질을 여과한 후, 건조시켜 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 12.8g(85%수율)을 수득하였다. 실시예 4 : [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(화학식 1, 관용명 아세클로페낙)의 제조

[2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 10g을 개미산 100㎖에 용해시키고 금속 아연(Zn) 2.0g을 넣어 35℃ 내지 55℃에서 5시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 혼합물에 규조토(Celite) 1.0g을 넣어 여과 후, ⅔정도를 농축시켰다. 이어서 과량의 물을 가하여 고체 침전물을 얻고, 여과시켜 금속 아연 또는 아연화합물을 반응액으로부터 분리시키고, 여액을 에틸아세테이트 150㎖로 추출한 후 망초(무수황산나트륨)로 처리하여 탈수시켰다. 농축후 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(아세클로페낙) 6.62g(90%수율)을 수득하였다. 상기 화합물은 HPLC 분석 결과 98.8% 의 순도를 나타내었다.

실시예 5 : [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(화학식 1, 관용명 아세클로페낙)의 제조

[2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 10g을 빙초산 100㎖에 용해시키고, 아연-구리(Zn-Cu) 혼합금속 2.2g을 넣어 35℃ 내지 55℃에서 7시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 혼합물에 규조토(Celite) 1.0g을 넣어 여과 후, ⅔정도를 농축시켰다. 이어서 과량의 물을 가하여 고체 침전물을 얻고, 여과시켜 금속(아연, 구리) 또는 금속화합물(아연화합물, 구리화합물)을 반응액으로부터 분리시키고, 여액을 에틸아세테이트 150㎖로 추출한 후 망초(무수황산나트륨)로 처리하여 탈수시켰다. 농축후 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(아세클로페낙) 6.53g(88.8%수율)을 수득하였다. 상기 화합물은 HPLC 분석 결과 99.0% 의 순도를 나타내었다.

실시예 6 : [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(화학식 1, 관용명 아세클로페낙)의 제조

[2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 10g을 트리플루오르 아세트산 100㎖에 용해시키고 금속 아연(Zn) 2.0g을 넣어 35℃ 내지 55℃에서 3시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 혼합물에 규조토(Celite) 1.0g을 넣어 여과 후, ⅔정도를 농축시켰다. 이어서 과량의 물을 가하여 고체 침전물을 얻고, 여과시켜 금속 아연 또는 아연화합물을 반응액으로부터 분리시키고, 여액을 에틸아세테이트 150㎖로 추출한 후 망초(무수황산마그네슘)로 처리하여 탈수시켰다. 농축후 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 (아세클로페낙)

6.56g(89.1%수율)을 수득하였다. 상기 화합물은 HPLC 분석 결과 98.5% 의 순도를 나타내었다.

비교실시예 1 : 3급-부틸-[2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세테이트(대한민국 특허출원 제93-27,558호의 중간체)의 제조

나트륨 디클로페낙 10g 을 질소 대기하에서 디메틸포름아미드(DMF) 70㎖ 에 용해시키고, 온도를 50-70℃로 상승시켰다. 이어서, 3급-부틸 클로로아세테이트 5.6g 을 가하고, 동일한 온도에서 2시간 동안 반응을 계속시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 과량의 물을 가했다. 수득된 생성물을 여과하고 건조시켜 3급-부틸-[2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세테이트를 89%의 수율로 수득하였다.

비교실시예 2 : [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산의 제조(대한민국 특허출원 제93-27,558호의 방법에 의한 아세클로페낙의 제조)

3급-부틸-[2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세테이트 10g을 질소대기하, 실온에서 트리플루오르아세트산 37g 속에서 교반시켰다. 1시간 동안 교반시킨 후, 감압하에서 혼합물을 증발 농축시키고 잔사를 물에 분산시켰다. 여과하고 세척한 다음 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 76%의 수율로 수득하였다. 상기 화합물은 HPLC 분석 결과 91.3% 의 순도를 나타내었다.

비교실시예 3 : [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산의 제조(대한민국 특허출원 제93-27,558호의 방법에 의한 아세클로페낙의 제조)

3급-부틸-[2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세테이트 10g을 질소대기하, 실온에서 무수 포름산 34g 속에서 교반시켰다. 50℃에서 2시간 동안 교반시킨 후, 감압하에서 혼합물을 증발 농축시키고 잔사를 물에 분산시켰다. 여과하고 세척한 다음 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 91%의 수율로 수득하였다. 상기 화합물은 HPLC 분석 결과 90.9% 의 순도를 나타내었다.

발명의 효과

상기한 구성의 본 발명에 따르면, 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 중간체로 제조하고, 두개의 에스테르 구조를 갖는 이 중간체 화합물에서 의도하는 한개의 에스테르만 선택적으로 가수분해가 일어나도록 금속 또는 혼합금속을 촉매로 사용하여 선택적 베타-제거반응(β-Elimination)을 적용시킴으로써, 최종적으로 고수율과 고순도로 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)을 가장 경제적이고 안전하게 제조할 수 있다.

이러한 선택적 베타-제거반응(β-Elimination)에서는 값싼 금속 또는 혼합금속을 촉매로 사용함으로써, 기존의 공지된 방법(a)~(e)에서 야기되는 에스테르의 수소반응, 폭발위험성, 낮은 경제성, 저수율 및 저순도 문제 등을 간단히 해결하여, 산업적이용에 있어서 안전하고 보다 온화한 조건에서 고순도 및 고수율로 아세클로페낙을 합성 제조할 수 있는 것이다.

특히, 본 발명에 따른 실시예 4, 5 및 6 과 공지된 최신기술 방법(e)(대한민국 특허출원 제93-27,558호의 방법)에 따른 비교실시예 2 및 3 에 의해 제조된 아세클로페낙의 수율 및 순도를 비교해보면, 비교실시예에 의한 아세클로페낙은 평균 83.5%의 수율, 91.1%의 순도를 나타낸 반면, 본 발명의 실시예에 의한 아세클로페낙은 평균 89.3%의 수율, 98.8%의 순도를 나타냄을 확인할 수 있었다.

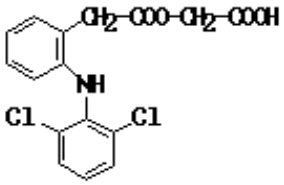
즉, 본 발명의 방법에 따르면, 안정성 및 경제성 있게, 고순도 및 고수율로 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산(관용명: 아세클로페낙)을 제조할 수 있음을 확인할 수 있었다.

(57) 청구의 범위

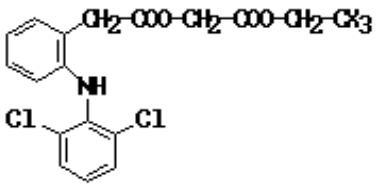
청구항 1

유기산 용매중에서, 금속 촉매를 사용하여 화학식 2 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 선택적 베타-제거반응시킴을 특징으로 하여 화학식 1 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산을 제조하는 방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기식에서,

X는 할로겐 원소이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 촉매로서 아연(Zn) 금속 또는 아연-구리(Zn-Cu) 혼합금속을 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 유기산 용매로서 개미산, 빙초산 또는 트리플루오르아세트산을 사용함을 특징으로 하는 방법.

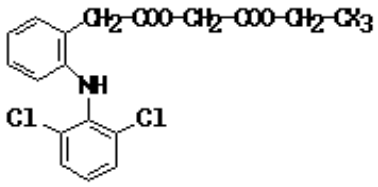
청구항 4

제 1 항에 있어서, 반응온도가 35°C 내지 55°C이고, 반응시간이 3시간 내지 8시간임을 특징으로 하는 방법.

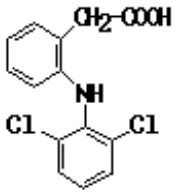
청구항 5

화학식 3 의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세트산의 나트륨염 또는 칼륨염을 비양성자성 극성용매중에서, 화학식 4 의 트리할로에틸 할로아세테이트와 반응시킴을 특징으로하여 화학식 2의 [2-(2,6-디클로로아닐리노)페닐]아세톡시아세트산 2,2,2-트리할로에틸에스테르를 제조하는 방법:

[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]

$X'-CH_2-COO-CH_2CX_3$

상기식에서,

X 및 X'는 각각 독립적으로 할로겐 원소이다.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 화학식 4 의 트리할로에틸할로아세테이트가 트리클로로에틸클로로아세테이트 또는 트리클로로에틸브로모아세테이트임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 화학식 4 의 트리할로에틸할로아세테이트를 화학식 3 화합물에 대해 1.1 내지 1.5배 당량으로 사용함을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 5 항에 있어서, X 및 X'가 각각 독립적으로 염소 또는 브롬인 방법.

청구항 9

제 5 항에 있어서, 비양성자성 극성용매가 디메틸포름아미드(DMF) 또는 디메틸설폭사이드(DMSO)이고, 반응온도가 30°C 내지 50°C임을 특징으로 하는 방법.