

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

C07D 307/82

(45) 공고일자 1999년 06월 15일

(11) 등록번호 10-0193973

(24) 등록일자 1999년 02월 05일

(21) 출원번호 10-1992-0003610

(22) 출원일자 1992년 03월 05일

(65) 공개번호 특 1992-0018038

(43) 공개일자 1992년 10월 21일

(30) 우선권주장 666,279 1991년 03월 07일 미국(US)

(73) 특허권자 일라이 릴리 앤드 캠퍼니 피터 지. 스트링거

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 크리스토퍼 랜델 슈미드

미합중국 인디애나 46220 인디애나 폴리스 센트럴 애비뉴 6235

(74) 대리인 김영, 장수길

심사관 : 조명선**(54) 2,2-디메틸-2,3-디하이드로벤조푸란-7-카복실산의 제조방법 및 그의 중간체****요약**

본 발명은 2, 2-디메틸-2, 3-디하이드로벤조푸란-7-카복실산을 제조하는 방법 및 그의 중간체를 제공한다.

명세서

[발명의 명칭]

2, 2-디메틸-2, 3-디하이드로벤조푸란-7-카복실산의 제조방법 및 그의 중간체

[발명의 상세한 설명]

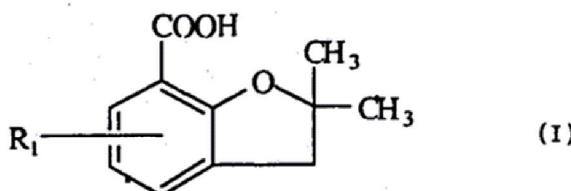
미합중국 특허 제4,921,982호는 특이적 5HT₃ 길항 물질로 보고된 일련의 비사이클릭 카복실산 에스테르 및 아미드를 개시하고 있다. 상기 문헌에서 바람직한 화합물의 대부분은 2, 2-디메틸-2, 3-벤조푸란-7-카복실산 타입의 비사이클릭 핵을 갖는다. 예를들면, 일반식(Ia)화합물, 및 일반식(IIa)의 적절한 중간체를 참조하시오.

상기 특허에 의해 수득된 에스테르 및 아미드의 합성에 필요한 카복실산 중간체의 제조방법은 상기 문헌의 도식 2에 개시되어 있다. 산소-함유 비사이클릭 시스템의 경우, 일반식(IV)의 폐놀-에스테르를 일반식(II)의 상응하는 비사이클릭 카복실산으로 전환시키는데 최소 5단계가 필요하다. 산 작용기의 보호 및 탈보호 공정은 상기 도식에 필요한 2개의 단계인데, 수율에 불리한 영향을 미칠 수 있으며 그렇지 않으면 상기 중간체 제조의 전체 경비를 증가시킬 수 있다.

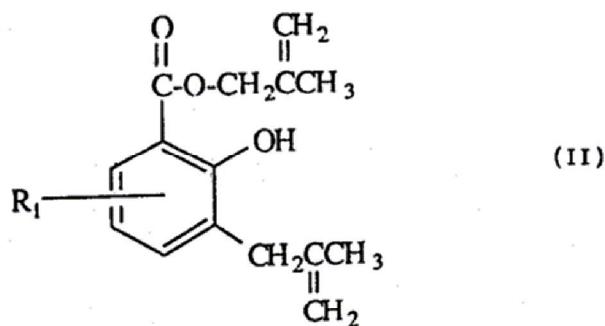
유사한 화학 과정이 또한 관련 화합물에 대해 보고되어 있다. 예를들면, EP0 공개특허공보 제147044호 및 제234872호 각각의 반응도식 I 및 II를 참조하시오.

본 발명에 이르러, 미합중국 특허 제4,981,982호에 기록된 바람직한 중간체의 대부분을 오르토-하이드록시 벤조산으로부터 3-단계 순서로 고수율로 제조할 수 있음이 밝혀졌다.

본 발명은 유기산의 존재하에서 하기 일반식(II)의 메탈릴 에스테르를 환화시키고 동시에 산-축매 탈보호시킴을 포함하는, 하기 일반식(I)의 2, 2-디메틸-2, 3-디하이드로벤조푸란-7-카복실산의 제조방법을 제공한다.

화학식 1

화학식 2

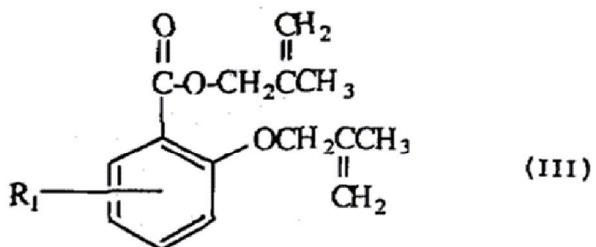


상기식에서, R_1 은 수소, 메틸, 할로, C_1-C_3 알콕시, $(C_1-C_3\text{-알킬})-\text{S}(0)_t-$, 트리플루오로메틸 또는 $(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2-$ 이고, t 는 0, 1 또는 2이다.

일반적(I) 화합물의 제조시 중간체인 일반식(II)의 메탈릴 에스테르가 또한 본 발명에 의해 수득된다.

또한, 본 발명에 의해 일반식(II)의 화합물에 전구체로 유용한 하기 일반식(III)의 메탈릴 에스테르가 수득된다.

화학식 3



상기식에서, R_1 은 상기 정의한 바와같다.

상기에서 R_1 으로 정의한 작용기 및 치환제는 일반적으로, 몇몇의 경우는 예외로 하고 미합중국 특허 제4,921,982호에 개시된 것과 동일하며, 상기 문헌은 본 출원에 이용한다.

본 발명에 의해 제공된 방법에 따르면, 일반식(II)의 중간체를 일반식(I)의 화합물로 전환시킨다. 상기 방법은 2개의 단계, 즉, 메탈릴 그룹과 폐놀을 함께 환화시켜 일반식(I)의 디하이드로벤조푸란 핵의 일부를 형성하는 디메틸-치환된 5-원 고리를 생성시키는 단계와 일반식(II)의 메탈릴 에스트레를 탈보호시켜 상응하는 카복실산을 수득하는 단계를 동시에 수행한다. 상기 탈보호 단계는 문헌상에 어떤 전례도 없는 것으로 생각된다.

화합물(II)을 목적하는 중간체(I)로 전화시키는 공정은 통상적으로 화합물(II)을 유기산의 존재하에서 8내지 12시간동안 환류 가열시키면 약70내지 80%수율로 수행된다. 상기 유기산은 알카노산(예를들면, 포름산, 아세트산, 부티르산, 발레산등), 하이드록시-치환된 알카노산(예를들면, 3-하이드록시부티르산 및 12-하이드록시데카노산), 알칸디오산(예를들면, 옥살산 및 밀레산), 알케노산(예를들면, 아크릴산), 방향족산(예를들면, 벤조산, 2-, 3- 또는 4-하이드록시벤조산, o-, m- 또는 p-톨루산), 할로아세트산(예를들면, 트리플루오로아세트산) 등을 포함할 수 있다. 바람직한 유기산은 주위 온도에서 액체이며 그 비점이 적어도 약100°C인 것이다. 바람직한 산은 아세트산, 특히 포름산이다. 소량의 물을 가하면 반응 혼합물중의 산 무수물의 생성을 방지하고/하거나 분해시키는데 유리하다. (사용된 유기산의 양을 기준으로) 물 당량 이하의 물을 반응 혼합물에 가할 수 있다. 따라서, 무수 포름산을 사용할 수 있으나, 98%또는 특히 90%포름산을 본 발명에 사용하는 것이 바람직하다. 반응을 약100°C에서 수행하는 경우, 반응은 일반적으로 약8내지 12시간이 후에 완료된다.

일반식(II)의 폐놀 중간체는 일반식(III)의 화합물로부터 제조한다. 전술한 참조문헌에 일반적으로 기록된 바와 같은 상기 전환 공정은 일반적으로 클라이센 재배열(Claissen rearrangement)로 알려져 있으며, 화합물(III)을 바람직하게는 비-반응성 용매의 존재하에서 약150내지 200°C의 온도로 가열시켜 수행한다. 상기 용매는 1-메틸-2-피콜리디논, 크실렌, 에틸벤젠, 디메틸포름아미드 등을 포함한다. 1-메틸-2-피콜리디논을 용매로 사용하는 경우, 전환공정은 일반적으로 환류 온도에서 가열하면 약6시간내에 완료된다.

일반식(II)의 중간체는 상용하는 R₁-치환된 살리실산으로부터 할로개화 메탈릴로 알킬화시켜 제조된다. 상기 공정은 베-반응성 용매, 특히 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 1-메틸-2-피리디논과 같은 쌍극성 비양자성 용매의 존재하에서, 염화 메탈릴과 같은 할로겐화 메탈릴 적어도 2몰 당량의 존재하에 R₁-치환된 살리실산을 반응시켜 수행한다. 상기 전환공정은 무기 염기, 예를들면 탄산 칼륨 또는 수산화 나트륨과 같은 염기의 존재하에서 수행하는 것이 가장 좋다. 전환공정을 대략 주위 온도에서 반응 혼합물의 환류 온도까지의 오도에서 수행하는 것이 바람직하며, 약60내지 90°C의 온도가 가장 바람직하다. 상기 조건하에서 알킬화는 통상적으로 24내지 72시간내에 완료된다.

R₁이 수소인 경우를 제외하고 일반식(I)의 화합물은 모두 미합중국 특허 제4,921,982호에 개시한 바와 같은 화합물의 중간체이다. R₁이 수소인 일반식(I)의 화합물은 다른 일반식(I)의 중간체 또는 참조 특허문헌의 최종 화합물에 중간체로 사용 할수 있다. 예를들면, R₁이 수소인 일반식(I)의 화합물은 숙련된 전문가에게 공지된 방법인 방향족 염소화에 의해 R₁이 클로로인 상용하는 화합물로 전환시킬 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 중간체의 제조 및 방법을 더욱 예시한다. 실시예는 단지 예시하는 것이며 어떻게 본 발명의 범주를 제한하려는 것이 아니다.

[실시예 1]

5-클로로-2-[(2-메틸-2-프로페닐)옥시]벤조산 2-메틸-2-프로페닐 에스테르 20mℓ의 디메틸포름아미드를 60°C로 가열하였다. 용매에 2.1g의 5-클로로-2-하이드록시벤조산과 3.8g의 탄산 칼륨을 가하였다. 첨가 완료 후에, 2.65mℓ의 염화 메탈릴의 반응 혼합물에 가하여 용액을 60°C에서 밤새 유지하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물과 에틸 아세테이트에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 중탄산 나트륨 용액 및 염화 나트륨 용액으로 순서대로 세척한 후, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과시키고 전공하에 농축시켜 3.0g의 목적하는 표제 중간체를 황색 오일로 수득하였다. 양성자 핵 자기 공명 결과 약간의 디메틸 포름아미드가 진류하는 것으로 나타났다.

2.77kg의 5-클로로-5-하이드록시벤조산, 7.6ℓ의 디메틸포름아미드, 5.55kg의 탄산 칼륨 및 3.96ℓ의 염화 메탈릴을 사용하여 상기 반응을 반복할 때, 냉각된 반응 혼합물을 여과시키고 2개의 분취량으로 나누었다. 각 분취량을 따로따로 헥산2.8ℓ, 에틸 아세테이트 1.4ℓ 및 물 7ℓ의 혼합물에 부었다. 총을 분리하고 각 경우에 수성층을 헥산1.4ℓ와 에틸 아세테이트0.7ℓ의 혼합물로 다시 추출하였다. 유기 분획물을 합하여 4.1ℓ의 물로 세척한 후 물4.1ℓ중의 염화 나트륨800g의 염화 나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 추출물을 합하고 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후 여과시키고 전공하에 농축시켜 4.21kg의 목적 중간체를 수득하였다.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.79(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 6.88(d, 1H), 5.10(d, 2H), 4.98(d, 2H), 4.72(s, 2H), 4.48(s, 2H), 1.8(s, 6H).

[실시예 2]

5-클로로-2-하이드록시-3-(2-메틸-2-프로페닐)벤조산 2-메틸-2-프로페닐 에스테르 5-클로로-2-[(2-메틸-2-프로페닐)옥시]벤조산 2-메틸-2-프로페닐 에스테르 0.9g과 N-메틸피롤리돈 1mℓ의 혼합물을 질소 대기 하에 200°C로 가열하였다. 1.5시간 후에 반응 혼합물을 냉각시키고 4:1 헥산/에틸 아세테이트와 물 혼합물에 분배시켰다. 총을 분리하고 유기층을 물과 포화 염화 나트륨 용액으로 세척한 후, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과 시키고 전공하에 농축시켜 0.8g의 목적 표제 중간체를 갈색 오일로 수득하였다.

N-메틸피롤리돈 6.1ℓ 중의 메탈릴옥시 중간체 6.102kg을 약7시간동안 가열시켜 반응을 반복하였다. 혼합물을 냉각 시키고 2개의 동 분취량으로 나누었다. 각 분취량을 2ℓ의 헥산, 1ℓ의 에틸 에세테이트 및 6ℓ의 물로 처리하였다. 각 경우에 총을 분리하였다. 각 경우에 수성층을 1ℓ의 헥산과 0.5ℓ의 에틸 아세테이트로 더 추출하였다. 각 분취량으로부터 유기 추출물을 합하여 3ℓ의 물로 세척하였다. 각 분취량으로부터 세척한 유기층을 합하고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후 농축 건조시켜 5697g의 표제 중간체를 수득하였다.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.74(d, 1H), 7.29(d, 1H), 5.05(d, 2H), 4.78(d, 2H), 4.77(s, 2H), 3.38(s, 2H), 1.82(s, 3H), 1.73(s, 3H).

[실시예 3]

5-클로로-2, 2-디메틸-2, 3-디하이드로-7-벤조푸란카복실산

5-클로로-2-하이드록시-3-(2-메틸-2-프로페닐)벤조산 2-메틸-2-프로페닐 에스테르 7.02g과 90%포름산 21mℓ의 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 100mℓ의 에틸 아세테이트와 100mℓ의 물에 분배시켰다. 총을 분리하고 유기층을 80mℓ분량의 물로 2회 이상 세척하였다. 유기층을 포화 중탄산 나트륨 용액으로 3회 추출하였다. 수성층을 합하고, 12N 염산으로 산성화시킨 후 생성된 침전물을 여과시켜 회수하였다. 침전물을 물로 세척하고, 60°C에서 건조시켜 4.11g의 목적 표제 중간체를 수득

하였다.

상기 실험을 대규모로 반복하는 경우, 3.8kg의 페놀을 90%포름산 11.4ℓ 중에서 약 103내지 1.5℃로 가열하였다. 상기 온도를 17.5시간동안 유지한 후, 약 7.4ℓ의 포름산을 증류시켰다. 잔류 용액을 78℃로 냉각시키고 6.5ℓ의 톨루엔을 가하였다. 잔류 포름산을 톨루엔/포름산 공비혼합물로서 증류시켰다. 12.4ℓ의 포름산과 700mℓ의 톨루엔을 회수하였다. 잔류 용액을 약 0℃로 냉각시키고 생성된 결정질 고형물을 여과에 의해 회수하였다. 고형물을 톨루엔으로 세척하고 35내지 40℃에서 약 20시간동안 건조시켜 2334g의 목적 표제 중간체를 수득하였다. 융점 159내지 161℃.

C₁₁H₁₁ClO₃에 대한 분석:

계산치: C: 58.29; H: 4.89;

실측치: C: 58.19; H: 4.93.

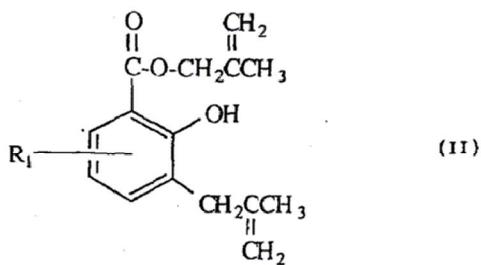
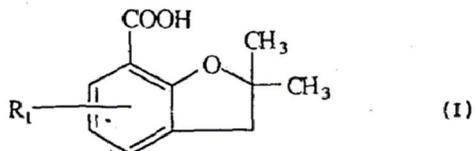
¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 10.65(br s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.30(s, 1H), 3.04(s, 2H), 1.59(s, 6H).

¹³C NMR(300MHz, CDCl₃): δ 166.6, 157.6, 131.2
130.5, 129.7, 125.5, 113.0, 91.3, 42.0, 28.1

(57) 청구의 범위

청구항 1

유기산의 존재하에서 하기 일반식(I)의 페놀을 가열시킴을 포함하는, 하기 일반식(I) 화합물을 제조방법.



상기식에서, R₁은 수소, 메틸, 할로, C₁-C₃ 알콕시, (C₁-C₃ 알킬)-S(0)_t-, 트리플루오로메틸 또는 (CH₃)₂NSO₂-이고, t는 0, 1 또는 20이다.

청구항 2

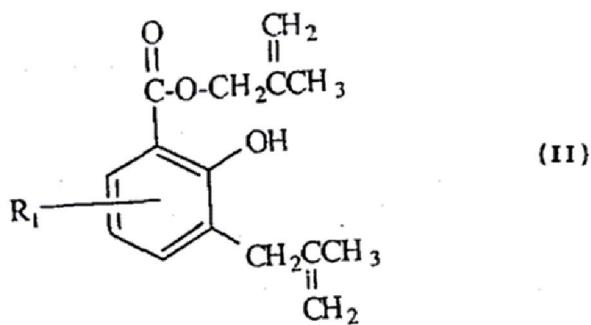
제1항에 있어서, 유기산이 포름산인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 일반식(I)의 화합물이 5-클로로-2-하이드록시-3-(2-메틸-2-프로페닐)벤조산 2-메틸-2-프로페닐 에스테르인 방법.

청구항 4

하기 일반식(II)의 화합물.



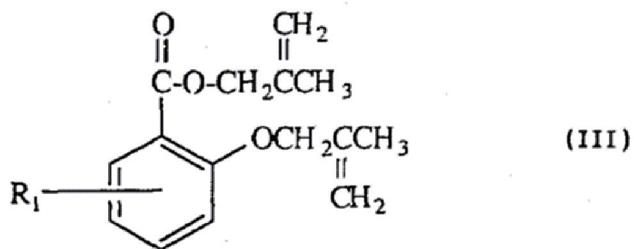
상기식에서, R_1 은 수소, 메틸, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, ($\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬)- S(O)_t -, 트리플루오로메틸 또는 $(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2$ -이고, t 는 0, 1또는 2이다.

청구항 5

제4항에 있어서, 5-클로로-2-하이드록시-3-(2-메틸-2-프로페닐)벤조산 2-메틸-2-프로페닐 에스테르인 화합물.

청구항 6

하기 일반식(III)의 화합물.



상기식에서, R_1 은 수소, 메틸, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, ($\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬)- S(O)_t -, 트리플루오로메틸 또는 $(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2$ -이고, t 는 0, 1또는 2이다.

청구항 7

제6항에 있어서, 5-클로로-2-[(2-메틸-2-프로페닐)옥시]벤조산 2-메틸-2-프로페닐 에스테르인 화합물.