(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[5]
C07D 413/04

(45) 공고일자 1990년03월09일
(11) 공고번호 90-001423

(21) 출원번호	특1983-0000770	(65) 공개번호	특1984-0003632
(22) 출원일자	1983년02월25일	(43) 공개일자	1984년09월15일

(30) 우선권주장 82-30921 1982년02월26일 일본(JP)

(71) 출원인 다나베 세이야꾸 가부시끼 가이샤 마쓰바라 이찌로
일본국 오사까후 오사까시 히가시꾸 도슈마찌 3쪼메 21반지

(72) 발명자 마쓰모또 가즈오
일본국 오사까후 이바라끼시, 야마데-다이 5쪼메 23-27
다까시마 고오끼
일본국 도오꾜도, 신즈꾸꾸, 가스미가오까쪼 32-519

(74) 대리인 이병호

심사관 : 김효정 (책자공보 제1790호)

(54) 푸릴옥사졸릴아세트산 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

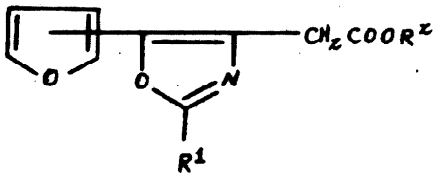
명세서

[발명의 명칭]

푸릴옥사졸릴아세트산 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(I)의 푸릴옥사졸릴아세트산 유도체 및 그의 제조방법에 관한 것이다.



(I)

상기식에서 R^1은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 5 내지 6의 시클로알킬, 페닐 또는 치환된 페닐(여기에서 치환된 페닐은 탄소수 1 내지 2의 알킬, 탄소수 1 내지 2의 알콕시 및 할로겐중에서 선택한 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 페닐그룹이다)이고 R^2는 수소 또는 탄소수 1 내지 12의 알킬이다.

R^2가 수소인 화합물(I)은 유리산이거나 약제학적으로 허용될 수 있는 그의 염의 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 또한 본 발명의 범주내에서 그러한 약제학적으로 허용될 수 있는 화합물(I)의 염을 포함한다.

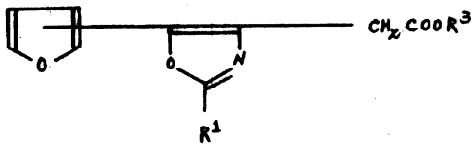
과지방혈증은 동맥경화증을 일으키는 중요한 요인중의 하나로 알려져 있으며, 여러가지의 화합물 예를 들면 덱스트란 설페이트, 심피브레이트(화학명 : 2-(4-클로로펜옥시)-2-메틸프로파노산 1, 3-프로판디일에스테르), 니코몰(화학명 : 2-히드록시-1, 1, 3, 3-시클로헥산테트라메탄올과의 니코틴산 1, 1, 3, 3-테트라에스테르), 크로피브레이트(화학명 : 2-(4-클로로-펜옥시)-2-메틸프로파노 산에틸에스테르) 및 비타민 E 니코티네이트가 상기 과지방혈증의 예방 또는 치료에 사용되어 왔다.

연구결과 본 발명의 푸릴옥사졸릴아세트산 유도체(I)가 혈중지방감소제로서 유용하다는 것을 알았다. 특히 푸릴옥사졸릴아세트산 유도체(I)는 간기능 손상과 같은 바람직하지 않은 부작용이 없으면서 강력한 혈중지방감소 작용을 나타낸다. 더우기 푸릴-옥사졸릴아세트산 유도체(I)는 또한 강력한 혈소판 응집-억제 작용을 나타낸다.

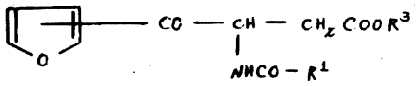
푸릴옥사졸릴아세트산 유도체의 대표적인 예에는 푸릴그룹이 2-푸릴 또는 3-푸릴이고 R^1이 탄소수 1 내지 6의 알킬(예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실) 탄소수 5 내지 6의 시클로알킬(예를 들면 시클로펜틸, 시클로헥실) 또는 페닐이거나, R^1이 탄소수 1 내지 2의 알킬(예를 들면 메틸, 에틸), 탄소수 1 내지 2의 알콕시(예를 들면 메톡시, 에톡시) 및 할

로겐원자(예를 들면 염소, 불소, 브롬, 요드) 중에서 선택한 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 페닐이고 R^2는 수소 또는 탄소수 1 내지 12의 알킬(예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 라우릴)인 일반식(I)의 화합물이 포함된다. 이들 중에 바람직한 서브지너스(subgenus)는 R^1이 탄소수 1 내지 4의 알킬, 시클로헥실, 페닐, 메틸페닐, 메톡시페닐, 클로로페닐, 플루오로페닐 또는 디클로로페닐인 일반식(I)의 화합물이다. 또 다른 바람직한 서브-지너스는 R^1이 n-부틸, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐 또는 3, 4-디클로로페닐이고 R^2는 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬인 일반식(I)의 화합물이다. 더 바람직한 서브지너스는 R^1이 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐 또는 3, 4-디클로로페닐이고 R^2는 수소 또는 에틸인 일반식(I)의 화합물이다.

본 발명에 따라, R^2가 탄소수 1 내지 12의 알킬인 화합물(I)의 일반식(II)의 3-아실아미노 프로피오네이트 유도체를 탈수적인 폐환 반응을 시켜 일반식(I-a)의 푸릴 옥사졸릴아세테이트 유도체를 수득하여 제조한다.



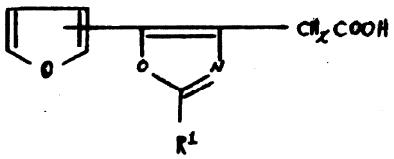
(I - a)



(II)

상기식에서 R^1은 전술된 바와 같고 R^3는 탄소수 1 내지 12의 알킬이다.

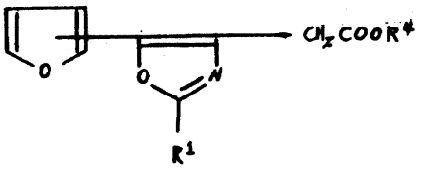
다른 한편으로, R^2가 수소인 화합물(I)은 상기 수득한 화합물(I-a)를 가수분해시켜 일반식(I-b)의 푸릴옥사졸릴아세트산 유도체를 수득하여 제조한다.



(I - b)

상기식에서 R^1은 전술된 바와 같다.

R^2가 탄소수 1 내지 12의 알킬인 화합물(I)은 또한 상기 수득한 화합물(I-b)를 에스테르화시켜 화합물(I-c)의 푸릴옥사졸릴아세테이트 유도체를 수득하여 제조할 수 있다.



(I - c)

상기식에서 R^4는 탄소수 1 내지 12의 알킬이다.

화합물(II)를 탈수적으로 폐환시키는 반응은 탈수제의 존재하에 용매중에서 실시한다. 탈수제에는 예를 들면 포스포러스 옥시클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 포스겐 및 포스포러스 펜톡사이드가 포함된다. P-톨루엔설폰산 및 황산은 또한 탈수제로서 촉매적인 양으로 사용된다. 용매로서 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 카본 테트라 클로라이드, 벤젠, 톨로엔, 크실렌, 테트라하이드로푸란 및 디메틸포름아미드가 적당하다. -5° 내지 130℃ 특히 -5° 내지 60℃의 온도에서 반응시키는 것이 바람직하다.

화합물(I-a)의 가수분해는 화합물(I-a)를 용매중에서 산 또는 알카리시약으로 처리하므로서 수행한다.

산에는 예를 들면 염산 또는 황산과 같은 무기산이 포함된다. 다른 한편으로, 알칼리 시약에는 예를 들면 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알카리금속 수산화물이 포함된다. 용매로서 물, 알칸올(예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올), 테트라하이드로푸란, 디옥산 및 그의 화합물이 적당하다. 0 내지 100℃ 특히 10 내지 30℃의 온도에서 반응시키는 것이 바람직하다.

화합물(I-b)의 에스테르화는 화합물(I-b)의 반응성유도체를 일반식 R^4-OH의 알칸올(여기에서 R^4는 전술한 바와 같다)과 반응시키므로서 수행한다. 화합물(I-b)의 반응성 유도체에는 예를 들면 상응하는 산 할라이드(예를 들면 클로라이드, 브로마이드) 및 혼합무수물(예를 들면 에톡시카보닐 에스테르, 이소부틸옥시카보닐에스테르)이 포함된다. 특히 화합물(I-b)의 반응성유도체로서 산 할라이드를 사용하는 것이 바람직하다. 다른 한편으로, 알칸올(R^4-OH)에는 예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올, 펜탄올, 이소펜탄올, 옥탄올 및 라우릴 알콜이 포함

된다. 화합물(I-b)의 산 할라이드를 사용할 경우, 에스테르화는 산수용체의 존재 또는 부재하에서 용매중에서 실시한다. 산수용체에는 예를 들면 트리에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, 탄산나트륨, 탄산칼륨 및 중탄산나트륨이 포함된다. 용매로서 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 카본 테트라-클로라이드, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴, 벤젠, 톨루엔 및 디메틸-포름아미드가 적당하다. 과량의 알칸올(R^4-OH)을 사용할 경우, 상기 알칸올이 용매로서 작용하기 때문에 용매를 항상 사용할 필요는 없다. -10℃ 내지 60℃ 특히 -10 내지 30℃의 온도에서 반응시키는 것이 바람직하다. 상기 언급한 반응에서 사용되는 화합물(I-b)의 산 할라이드는 화합물(I-b) 또는 그의 염(예를 들면 나트륨염, 칼륨염, 트리에틸아민염, 트리부틸아민염)을 용매중에서 할로겐화제와 반응시켜 제조한다. 할로겐화제에는 예를 들면 티오닐 클로라이드, 옥살릴클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 트리브로마이드 및 포스포러스 펜타클로라이드가 포함된다. 용매로서 벤젠 툴루엔, 클로로포름, 테트라하이드로푸란 및 아세토-니트릴이 적당하다. 과량의 할로겐화제를 사용할 경우, 할로겐화제가 용매로서 작용하기 때문에 용매를 항상 사용할 필요는 없다. -10 내지 60℃의 온도에서 할로겐화반응을 수행하는 것이 바람직하다.

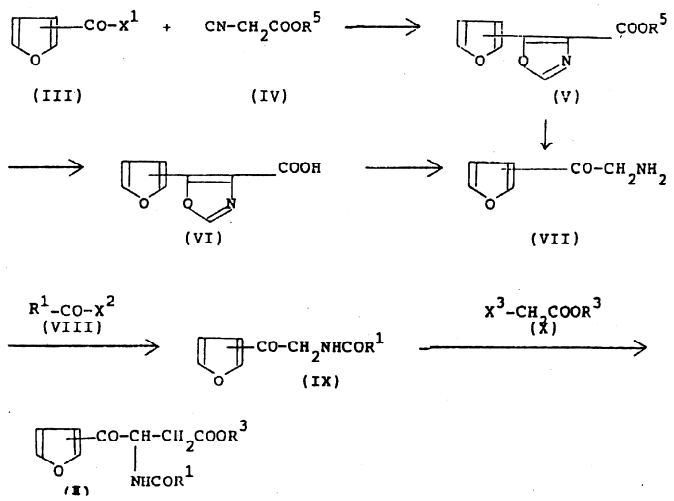
이와는 달리, 화합물(I-b)의 에스테르화는 화합물(I-b)를 탈수제 및 산 수용체의 존재하에서 용매중에서 알칸올(R^4-OH)과 반응시키므로서 수행할 수 있다. 탈수제에는 예를 들면 2-클로로-1-메틸피리리늄 요다이드 및 2-브로모-1-메틸피리디늄 요다이드가 포함된다. 다른 한편으로, 산수용체에는 예를 들면 트리에틸아민, 트리부틸아민 및 피리딘이 포함된다. 용매로서 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴, 톨루엔, 벤젠 및 클로로포름이 적당하다. 0 내지 30℃의 온도에서 반응시키는 것이 바람직하다.

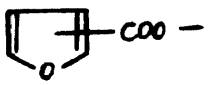
또한, 화합물(I-b)의 에스테르화는 화합물(I-b)를 산의 존재하에서 알칸올(R^4-OH)과 반응시키므로서 수행할 수 있다. 산으로서 P-톨루엔-설폰산 및 황산이 적당하다. 50 내지 100℃의 온도에서 반응시키는 것이 바람직하다.

또한, 화합물(I-b)의 에스테르화는 화합물(I-b)을 산수용체의 존재하에서 용매중에서 일반식 R^4-X의 알킬할라이드(여기에서 X는 할로겐이고, R^4는 전술된 바와 같다)와 반응시키므로서 수행할 수 있다. 알킬 할라이드(R^4-X)에는 예를 들면 메틸요다이드, 에틸요다이드, 프로필 브로마이드, 부틸 브로마이드, 펜틸 클로라이드 및 라우릴 브로마이드가 포함된다. 산수용체에는 예를 들면 탄산칼륨, 탄산나트륨, 트리에틸아민 및 트리부틸아민이 포함된다. 용매로서 테트라하이드로푸란, 디옥산, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, 에틸아세테이트 및 디메틸포름아미드가 적당하다. 10° 내지 100℃의 온도에서 반응시키는 것이 바람직하다.

본 발명의 화합물(Ⅰ)(R^-=H)은 유리산이나 그의 약제학적으로 허용될 수 있는 염형태로 하여 약제용으로 사용할 수 있다. 화합물(Ⅰ)(R^2=H)의 약제학적으로 허용될 수 있는 염에는 예를 들면 알카리금속염(예를 들면 나트륨 및 칼륨염), 알칼리토금속염(예를 들면 칼슘 및 마그네슘염), 아미노산과의 염(예를 들면 리신염, 오르니틴염, 알기닌염 및 히스티딘염) 및 암모늄염이 포함된다. 약제학적으로 허용될 수 있는 그러한 염은 예를 들면 유리산을 화학양론적으로 동몰량의 염기 예를 들면 알카리금속 수산화물, 알카리 토금속수산화물, 암모니아 또는 염기성 아미노산으로 중화시키므로서 제조할 수 있다. 화합물(Ⅰ) 및 그의 염은 경구로나 비경구로 투여할 수 있다. 경구투여용으로, 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염은 정제, 산제, 캅셀제, 과립제등의 형태로 사용할 수 있다. 이러한 상기 약제학적 제제를 제조하는데에 공지된 외약부형제 예를 들면 탄산칼슘, 인산칼슘, 옥수수전분, 감자전분, 슈가, 락토즈, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 등을 사용할 수 있다. 이와는 달리, 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염은 경구투여용으로 수성 또는 오일성 현탁제, 액제, 시럽제 또는 엘릭서제의 형태로 사용할 수 있다. 다른 한편으로, 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염을 비경구로 투여하는데에 주사제 및 좌제가 적당하다. 상기 주사제는 액제 또는 현탁제의 형태로 제조할 수 있으며 필요시 증류수, 정유(예를 들면 피닛유, 옥수수유) 또는 비수성용매(예를 들면 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 라놀린, 코코닛유)와 혼합하여 제조할 수 있다. 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염의 매일의 용량은 투여경로, 연령, 환자의 체중 또는 상태 및 처치할 질병의 중정도에 따라 변화시킬 수 있다. 그러나 일반적으로 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염의 바람직한 용량은 하루에 체중 킬로그람당 0.1 내지 50mg 특히 5 내지 20mg이다.

본 발명의 출발화합물(II)는 신규화합물이며 예를 들면 하기의 반응식 1에서 나타낸 방법에 따라 제조될 수 있다.



상기 반응식 1에서 R^5는 저급 알킬이고 X^1은 할로겐 원자 또는 일반식  의 그룹이며 X^2 및 X^3는 할로겐원자이고 R^1 및 R^3는 전술된 바와 같다.

2- 또는 3-푸란카복실산 유도체(III)와 이소시아노아세테이트 화합물(IV)과의 반응은 용매(예를 들면 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드)중에서 염기(예를 들면 트리에틸아민, 칼륨 3급-부톡사이드 또는 1, 8-디아자비시클로[5.4.0]-운데켄-7)의 존재하에 -50 내지 50℃에서 수행한다. 따라서 수득된 옥사졸유도체(V)는 20 내지 50℃에서 알칼리 금속수산화물(예를 들면 수산화나트륨, 수산화칼륨)로 검화시키고 반응혼합물을 산성화하면 옥사졸카복실산유도체(VI)이 수득되고 이것을 다음에 40 내지 80℃에서 무기산(예를 들면 2N 염산-메탄올)으로 처리하면 아미노케톤 화합물(VII)이 수득된다. 이와는 달리, 아미노 케톤 화합물(VII)은 또한 화합물(V)를 무기산으로 가수분해시키므로서 예를 들면 화합물(V)를 50 내지 80℃에서 4N 염산으로 처리하므로서 제조할 수 있다. 이어서 아미노케톤 화합물(VII)을 산할라이드(VIII)와 반응시키는 것은 산수용체(예를 들면 수산화나트륨, 중탄산나트륨)의 존재하에 -20 내지 20℃에서 용매(예를 들면 에틸아세테이트, 벤젠) 중에서 실시한다. 따라서 수득된 N-아실아민 유도체(IX)는 다음에 -50 내지 30℃에서 산수용체(예를 들면 수산화나트륨, 칼륨 3급-부톡사이드, n-부틸리튬)의 존재하에 용매(예를 들면 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴) 중에서 할로게노아세테이트 화합물(X)과 반응시켜 3-아실아미노프로피오네이트 유도체(II)를 제조한다.

본 발명의 실제적이고 바람직한 태양은 하기 실시예에 나타나 있다.

[실험 1]

[혈중지방감소 작용]

피검화합물(50mg %)을 시판되는 음식물에 가하고 숫 SD 쥐(체중 : 120 내지 140g, 한그룹은 5마리의 쥐로 구성됨)을 1주일동안 음식물을 마음대로 먹을 수 있게 한다. 시험기간이 끝난후 에테르마취하에 쥐꼬리 정맥으로부터 채혈하여 혈액을 모은다. 쥐로부터 간을 절제하여 그것의 중량을 잰다. 다른 한편으로, 혈청 콜레스테롤과 혈청 트리글리세라이드를 각각 자크(참조문헌 : Amr.J. Clim. Pathol., 24, 1307페이지(1954)) 및 반 한델-실버스미트(참조문헌 : J.Lab. & Clim, Med, 50, 페이지 152(1957))법에 따라 측정한다. 상기로부터 얻은 결과에 의거하여 혈청 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드의 감소(%)와 간 중량의 증가(%)를 하기식에 의해 계산한다.

$$\text{혈청 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드의 감소(\%)} = 1 - \frac{\text{약을 투여한 그룹에서의 혈청 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드(mg/ml)}}{\text{대조 그룹에서의 혈청 콜레스테롤 또는 트리글리세라이드(mg/ml)}} \times 100$$

$$\text{간 중량의 증가(\%)} = \frac{\text{약을 투여한 그룹에서의 간의 중량}}{\text{대조 그룹에서의 간의 중량}} - 1 \times 100$$

[결과]

결과는 하기 표 1에 나타나 있다. 본 발명의 피검화합물 각각은 실제로 간중량을 증가시키지 않은 반면, 클로피브레이트는 간중량을 12% 증가시킨다.

[표1]

피검 화합물	혈청 콜레스테롤의 감소(%)	혈청 트리글리세라이드의 감소(%)
본 발명의 화합물		
2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산	20	35
에틸 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트	20	24
에틸 2-[(2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트	18	47
n-부틸 2-[2-(4-클로로-페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트	20	27
2-[2-n-부틸-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산	32	22
에틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트	25	42
에틸 2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트	19	49
에틸 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이드	30	26
2-[2-(4-클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산	23	42
2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산	19	60
2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산	23	38
(대 조) 클로피브레이트	15	16

[실험 2]

[혈소판 응집-억제 작용]

에테르로 마취시킨 숫 SD 쥐(중량 : 250 내지 300g)의 복대동맥으로부터 채혈하여 혈액을 모은다. 상기 혈액 9 용량을 3.8%(W/V) 트리나트륨시트레이트 수용액 1용량과 혼합하고 혼합물을 500×g에서 5분동안 원심분리하면 상중액으로서 혈소판이 풍부한 혈장(이하 PRP라 칭한다)이 수득된다. 하층을 1000×g에서 10분동안 더 원심분리하면 상증액으로서 혈소판이 부족한 혈장(이하 PPP라 칭한다)이 수득된다. PRP를 PPP로 희석하여 혈소판수가 8 내지 $10\times10^5/mm^3$가 되게 한다. 상기 희석한 PRP 200㎕와 피검 화합물 용액 25㎕의 혼합물(최종농도 : 100㎍/ml)을 시엔코 아그리고미테(시엔코 인코포레이티드, 모리손, 콜로 모델 DP-247-D)의 그라스 셀에 넣는다. 혼합물을 37℃에서 1100rpm에서 2분동안 교반한 후에, 거기에 25㎕의 콜라겐 용액(Biochem. Biophys. Acta, 186, 페이지 254(1969)에 기술된 홀름센의 방법에 의해 제조)을 가하고 혈소판 응집 억제 퍼센트는 본(Born)법 (참조문헌 : Nature, 194, 페이지 927(1969)에 의해 평가한 혈소판 응집정도로부터 하기식에 따라 계산한다.

$$\text{혈소판 응집의 억제 퍼센트} = 1-\frac{\text{피검화합물을 가해 평가한 혈소판 응집의 정도}}{\text{피검화합물을 가하지 않고 평가한 혈소판 응집의 정도}}\times100$$

또한, 상기 계산한 억제 퍼센트에 의거하여 피검화합물의 혈소판 응집-억제작용은, 피검화합물이 혈소판 응집 억제 퍼센트를 10 이하를 나타내면 (-)로 10이상을 나타내면(+)로 표시한다.

[결과]

결과는 하기 표 2에 나타나 있다.

[표2]

피검화합물	혈소판 응집억제 작용
(본 발명의 화합물)	
2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세드산	+
에틸 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트	+
에틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트	+
에틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트	+
에틸 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트	+
2-[2-(4-클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산	+
2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산	+
(대 조) 클로피브레이트	-

[실시예 1]

37g의 에틸 3-(4-클로로벤조일아미노)-3-(2-푸릴카보닐)-프로피오네이트를 150ml의 클로로포름에 용해시킨다. 64.9g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실온에서 용액에 적가하고 혼합물을 60° 내지 70℃에서 8시간동안 교반하게 환류시킨다. 반응을 완결시킨후 혼합물을 빙수에 붓는다. 중탄산나트륨으로 수성 혼합물을 중화시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물로 세척하고 건조시키고 활성탄으로 처리한 다음 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 디이소프로필에테르로 결정

화한 다음 에탄올로 재결정하면 30g의 에틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 85.5%

융점 105°-106℃

$IR\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 1723, 1600

[실시예 2]

1.6g의 에틸 3-아세틸아미노-4-(2-푸릴카보닐)-프로피오네이트, 20ml의 클로로포름 및 4.8g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 1에서 기술된 바와 같이 동일한 방법으로 처리한다. 따라서 수득된 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(용매 : 디이소-프로필에테르 : 클로로포름=1 : 1)로 정제하면 오일로서 에틸 2-[2-메틸-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 80.0%

$IR\nu_{맥스}^{필름}$ (cm^{-1}) : 3130, 1735

[실시예 3]

50ml의 메틸렌 클로라이드중의 5.0g의 에틸 3-펜타노일아미노-3-(2-푸릴카보닐)프로피오네이트 용액에 10g의 포스포러스 펜톡사이드와 10g 규조토의 혼합물을 가한다. 혼합물을 교반하에 6시간동안 환류시킨다. 반응을 완결시킨후 실시예 2에서 기술된 바와 같은 방법으로 혼합물을 처리하면 오일로서, 4.0g의 에틸 2-[2-n-부틸-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 85.1%

$IR\nu_{맥스}^{필름}$ (cm^{-1}) : 3120, 1735

[실시예 4]

60ml의 클로로포름중의 10g의 에틸 3-(4-메톡시벤조일아미노)-3-(2-푸릴카보닐)프로피오네이트 용액에 실온에서 15ml의 티오닐 클로라이드를 적가한다. 혼합물을 교반하에 6시간동안 60 내지 70℃에서 환류시킨다. 반응을 완결시킨후 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 방법으로 혼합물을 처리하면 3.0g의 에틸 2-[2-(4-메톡시페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 31.6%

융점 64°-66℃

$IR\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3130, 1730

[실시예 5]

4.0g의 에틸 3-벤조일아미노-3-(2-푸릴카보닐)-프로피오네이트, 20ml의 클로로포름 및 9.7g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 3.0g의 에틸 2-[2-페닐-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트가 수득된다.

수율 : 78.9%

융점 79°-80℃

$IR\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3130, 1735

[실시예 6]

20g의 에틸 3-(4-플루오로벤조일아미노)-3-(2-푸릴-카보닐)프로피오네이트, 100ml의 클로로포름 및 36.8g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 15g의 에틸 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 78.9%

융점 100°-111℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3110, 1725

[실시예 7]

10g의 에틸 3-(4-메틸벤조일아미노)-3-(2-푸릴-카보닐)프로피오네이트, 40ml의 클로로포름 및 23.3g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 4.0g의 에틸 2-[2-(4-메틸페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 42.3%

융점 84°-85℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3110, 1725

[실시예 8]

2.0g의 에틸 3-벤조일아미노-3-(3-푸릴카보닐)-프로피오네이트, 15ml의 클로로포름 및 4.9g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 1.5g의 에틸 2-[2-페닐-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트가 수득된다.

수율 : 79.0%

융점 84°-85℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3140, 1718

[실시예 9]

8.0g의 에틸 3-(4-플루오로벤조일아미노)-3-(3-푸릴-카보닐)-프로피오네이트, 40ml의 클로로포름 및 20g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 5.0g의 에틸 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 65.8%

융점 102°-103℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3130, 1720, 1643

[실시예 10]

8.5g의 에틸 3-(4-클로로벤조일아미노)-3-(3-푸릴-카보닐)프로피오네이트, 50ml의 클로로포름 및 18.6g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 2에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 6.93g의 에틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 85.5%

융점 124°-125℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3130, 1725

[실시예 11]

12.0g의 에틸 3-이소부티릴아미노-3-(2-푸릴카보닐)-프로피오네이트, 60ml의 클로로포름 및 32.7g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 2에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 10.0g의 에틸 2-[2-(이소프로필-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 오일로서 수득된다.

수율 : 89.2%

IR $\nu_{맥스}^{필름}$ (Cm^{-1}) : 3130, 1735

[실시예 12]

5.0g의 에틸 3-시클로헥실카보닐아미노-3-(2-푸릴-카보닐)프로피오네이트,30ml의 클로로포름 및 16.0g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 2에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 3.3g의 에틸 2-[2-시클로헥실-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 오일로서 수득된다.

수율 : 70.0%

IR $\nu_{맥스}^{필름}$ (Cm^{-1}) : 3150, 1740

[실시예 13]

10.0g의 에틸 3-(3, 4-디클로로벤조일아미노)-3-(3-푸릴카보닐)프로피오네이트, 50ml의 클로로포름 및 20.0g의 포스포러스 옥시클로라이드를 실시예 1에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 4.44g의 에틸 2-[2-(3, 4-디클로로-페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 46.5%

융점 130°-131℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 1730

[실시예 14]

30ml 메탄올중의 0.4g 수산화칼륨용액을 5 내지 10℃에서 1.0g의 에틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트에 가한다. 혼합물을 실온에서 10시간동안 교반한 다음 여과하여 침전물을 모으고 에테르로 세척한 다음 건조시키면 0.85g의 칼륨 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 80.2%

융점 >250℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 1610

[실시예 15]

0.85g의 칼륨 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트를 20ml의 물에 용해시키고 염산으로 용액을 산성이 되게한다. 침전물을 여과하여 모은 다음 에탄올로 재결정하면 0.69g의 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 90.9%

융점 191 내지 194℃(분해)

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 1720

[실시예 16]

3.5g의 에틸 2-[2-페닐-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트를 50ml 메탄올과 10ml 물의 혼합물에 용해시키고 1.2g의 수산화나트륨을 가한다. 실온에서 10시간동안 혼합물을 교반한다. 반응을 완결시킨 후 감압하에 혼합물을 응축시켜 메탄올을 제거한다. 잔류물을 물에 가하고 수성 혼합물을 농염산으로 pH가 2가 되게 조정한 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물로 세척하고 건조한 다음 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 에탄올로 재결정하면 2.5g의
2-[2-페닐-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 78.1%

융점 175°-177℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3100, 1690

[실시예 17]

5.0g의 에틸 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트, 70ml의 메탄올, 10ml의 물 및 1.5g의 수산화나트륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 4.0g의 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 87.7%

융점 212°-214℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3080, 1700

[실시예 18]

4.0g의 에틸 2-[2-(4-메틸페닐)-5-(2-페닐)-4-옥사졸릴]아세테이트, 60ml 메탄올 10ml의 물 및 1.5g의 수산화나트륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 2.0g의 2-[2-(4-메틸페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 55.6%

융점 176°-177℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3120, 1720

[실시예 19]

2.0g의 에틸 2-[2-(4-메톡시페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트,30ml 메탄올, 3ml의 물 및 0.85g의 수산화칼륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 1.5g의 2-[2-(4-메톡시페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 82.0%

융점 177°-178℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3100, 1700

[실시예 20]

1.5g의 에틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트,40ml 메탄올, 5ml의 물 및 1.5g의 수산화칼륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 1.2g의 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 87.6%

융점 218°-219℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3140, 1715

[실시예 21]

7.0g의 에틸 2-[2-(3, 4-디클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트, 70ml 메탄올, 7ml의 물 및 2.0g의 수산화칼륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 5.25g의 2-[2-(3, 4-디클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 81.0%

융점 222°-223℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 1725

[실시예 22]

1.1g의 에틸 2-[2-메틸-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트, 20ml의 메탄올, 5ml의 물 및 0.7g의 수산화칼륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 0.55g의 2-[2-메틸-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산이 수득된다.

수율 : 56.6%

융점 103°-104℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3130, 1720

[실시예 23]

5.0g의 에틸 2-[2-이소프로필-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트, 70ml의 메탄올, 7ml의 물 및 3.75g의 수산화칼륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 3.0g의 2-[2-이소프로필-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산이 수득된다.

수율 : 67.1%

융점 108°-109℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3110, 1730

[실시예 24]

3.3g의 에틸 2-[2-시클로헥실-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트, 50ml 메탄올, 5ml의 물 및 1.2g의 수산화칼륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리한다. 조 생성물을 디이소프로필에테르로 재결정시키면 2.4g의 2-[2-시클로헥실-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 80%

융점 99°-100℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3100, 1730

[실시예 25]

4.0g의 에틸 2-[2-n-부틸-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세테이트, 50ml의 메탄올, 5ml의 물 및 4.75g의 수산화칼륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 3.0g의 2-[2-n-부틸-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산이 수득된다.

수율 : 83.3%

융점 62°-63℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3100, 1720

[실시예 26]

6.30g의 에틸 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트, 70ml의 메탄올, 7ml의 물 및 1.5g의 수산나트륨을 실시예 16에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 4.88g의 2-[2-(4-플루오로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산이 수득된다.

수율 : 85%

융점 208°-209℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3140, 1710

[실시예 27]

1.0g의 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산, 1.0g의 2-클로로-1-메틸피리디늄 요다이드 및 0.24g의 이소프로판올을 30ml의 테트라하이드로푸란에 용해시키고 0.8g의 트리에틸아민을 거기에 적가한다. 혼합물을 10시간동안 실온에서 교반한다. 물을 혼합물에 가하고 수성혼합물을 감압하에서 증발시켜 테트라하이드로푸란을 제거한다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출물을 20% 시트르산 수용액, 중탄산나트륨 수용액 및 물로 연속적으로 세척한다. 추출물을 건조시킨 다음 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 에탄올로 재결정하면 0.5g의 이소프로필 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(3-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 43.6%

융점 96 내지 97℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3110, 1725

[실시예 28]

2.0g의 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]-아세트산, 2.02g의 2-클로로-1-메틸피리디늄요다이드, 1.47g의 라우릴알콜, 1.60g의 트리에틸아민 및 60ml의 테트라하이드로푸란을 실시예 27에서 기술한 바와 동일한 방법으로 처리하면 2.4g의 라우릴 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 77.4%

융점 69.5°-71℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3050, 1735

[실시예 29]

20ml 클로로포름 중의 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산 용액에 실온에서 2.0g의 티오닐클로라이드를 가한다. 혼합물을 교반하에 3시간동안 환류시킨다. 냉각한 후 0.6g의 n-부탄올을 혼합물에 가하고, 이 혼합물을 실온에서 6시간동안 교반한다. 반응을 완결시킨 후 혼합물을 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출물을 중탄산나트륨 수용액과 물로 연속적으로 세척한다. 다음에 추출물을 건조시키고 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 에탄올로 재결정하면 1.5g의 n-부틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 62.3%

융점 96 내지 97℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (Cm^{-1}) : 3050, 1730

[실시예 30]

25ml의 디메틸포름아미드 중의 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세트산 1.5g 및 n-헵틸 브로마이드 1.0g의 용액에 실온에서 0.92g의 트리에틸아민을 적가한다. 혼합물을 30 내지 40℃에서 4시간동안 교반한다. 혼합물을 물에 붓고 수성혼합물을 디에틸에테르와 에틸 아세테이트(1 : 1)의 혼합물로 추출한다. 추출물을 실시예 27에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 0.85g의 n-헵틸 2-[2-(4-클로로페닐)-5-(2-푸릴)-4-옥사졸릴]아세테이트가 수득된다.

수율 : 42.7

융점 69°-70℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3050, 1735

[제조실시예 1]

(1) 10g의 (2-푸릴카보닐)-메틸아민

염산염, 12.5g의 중탄산나트륨, 200ml의 에틸 아세테이트 및 100ml의 물의 혼합물에 10℃ 이하의 온도에서 교반하에 12.0g의 4-클로로벤조일 클로라이드를 적가한다. 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반한다. 에틸 아세테이트 층을 모아서 물로 세척하고 건조시킨다. 에틸 아세테이트 층을 감압하에 증발시켜 용매를 제거하면 16.0g의 N-(4-클로로벤조일)-(2-푸릴카보닐)메틸아민이 수득된다.

수율 : 98.2%

융점 138 내지 139℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3400, 1680, 1660, 1595

(2) 160ml의 디메틸포름아미드중의 N-(4-클로로벤조일)-(2-푸릴카보닐) 메틸아민 40g의 용액에 -50 내지 -40℃에서 교반하에 7.2g의 61% 나트륨 하이드라이드를 가한다. 상기와 동일한 온도에서 5분간 혼합물을 더 교반한다. 혼합물에 -50 내지 -40℃에서 27.9g의 에틸 브로모-아세테이트를 가하고 이 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 1시간동안 교반하고 약 0℃에서 1시간동안 더 교반한다. 반응을 완결시킨후 혼합물을 아세트산으로 중화시킨다. 혼합물에 물을 가하고 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 중탄산나트륨 수용액과 물로 연속적으로 세척한다. 추출물을 건조시킨다음 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 이소프로필에테르와 n-헥산의 혼합물로 결정화시키면 37.0g의 에틸 3-(4-클로로벤조일아미노)-3-(2-푸릴카보닐)-프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 70%

융점 100°-102℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3300, 3100, 1738, 1680, 1630, 1595

[제조실시예 2]

(1) 6.0g의 칼륨 3급-부톡사이드를 60ml의 테트라하이드로푸란에 용해시키고 4.4g의 메틸 α-이소시아노아세테이트를 -50℃에서 교반하에 거기에 적가한다. 혼합물을 상기와 동일한 온도에서 1시간동안 교반한다. 5.8g의 3-푸릴카보닐클로라이드를 -50℃에서 교반하에 상기 혼합물에 적가하고 이 혼합물을 2시간동안 더 교반한다. 반응을 완결시킨후 혼합물을 아세트산으로 pH 3 내지 4가 되게 조정한 다음 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하고 추출물을 물과 중탄산나트륨 수용액으로 연속적으로 세척한다. 추출물을 건조시키고 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 이소프로필에테르로 세척하면 6.5g의 메틸 5-(3-푸릴)-옥사졸-4-카복실레이트가 수득된다.

수율 : 75.4%

융점 87°-88℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3120, 1695

(2) 3g의 메틸 5-(3-푸릴)옥사졸-4-카복실레이트 및 2.6g의 85% 수산화칼륨을 100ml의 메탄올에 용해시키고 용액을 실온에서 하루밤 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 증발시켜 용매를 제거하고 잔류물을 묽은 염산으로 산성이 되게한다. 침전된 결정을 여과하여 모으고 냉각된 물로 세척한다음 건조시키면 2.6g의 5-(3-푸릴)-옥사졸-4-카복실산이 수득된다.

수율 : 93.7%

융점 189°-191℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3110, 1700, 1600

(3) 3.0g의 5-(3-푸릴)옥사졸-4-카복실산과 50ml의 3N 염산의 혼합물을 40° 내지 50℃에서 6.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 응축하고 잔류물을 아세톤으로 결정화시킨다. 침전된 결정을 여과하여 모으면 2.2g의 (3-푸릴카보닐)메틸아민염산염이 수득된다.

수율 : 80%

융점 196°-198℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3110, 1680, 1560

(4) 5g의 (3-푸릴카보닐)메틸아민염산염, 6.0g의 중탄산나트륨 및 6.0g의 4-클로로-벤조일-클로라이드를 제조실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 8.2g의 N-(4-클로로벤조일)-(3-푸릴카보닐)메틸아민이 수득된다.

수율 : 100%

융점 152°-154℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3350, 3110, 1675, 1635, 1595

(5) 8.3g의 N-(4-클로로벤조일)-(3-푸릴카보닐)-메틸아민, 1.5g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 5.8g의 에틸 브로모아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 8.5g의 에틸3-(4-클로로벤조일아미노)-3-(3-푸릴카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 77.3%

융점 93°-95℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3340, 3100, 1705, 1670, 1640

[제조실시예 3]

(1) 3.4g의 (2-푸릴카보닐)메틸아민염산염, 4.4g의 중탄산나트륨 및 3.3g의 벤조일 클로로라이드를 제조실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 4.0g의 N-벤조일-(2-푸릴카보닐)-메틸아민이 수득된다.

수율 : 83.3%

융점 132°-133℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3400, 3100, 1675, 1600

(2) 4.0g의 N-벤조일-(2-푸릴카보닐)메틸아민, 0.8g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 3.2g의 에틸 브로모아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 4.0g의 에틸 3-벤조일-아미노-3-(2-푸릴카보닐)-프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 72.7%

융점 75°-76℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3300, 1715, 1680, 1640

[제조실시예 4]

(1) 23.4g의 (2-푸릴카보닐)메틸아민염산염, 29.3g의 중탄산나트륨 및 23.0g의 4-플루오로벤조일 클로라이드를 제조실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 24.0g의 N-(4-플루오로벤조일)-(2-푸릴-카보닐)메틸아민이 수득된다.

수율 : 66.8%

융점 153°-155℃

IR $\nu_{\text{맥스}}^{\text{누졸}}$ (cm^{-1}) : 3410, 3100, 1680, 1655

(2) 24.0g의 N-(4-플루오로벤조일)-(2-푸릴카보닐)-메틸아민, 4.7g의 61% 나트륨하이드라이드 및 18.4g의 에틸 브로모아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 21.0g의 에틸 3-(4-플루오로벤조일아미노)-3-(2-푸릴카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 64.8%

융점 95.5°-97℃

IR $\nu_{\text{맥스}}^{\text{누졸}}$ (cm^{-1}) : 3300, 1725, 1690, 1640, 1600

[제조실시예 5]

(1) 8.0g의 (2-푸릴카보닐)메틸아민염산염, 10.5g의 중탄산나트륨 및 9.2g의 4-메틸벤조일 클로라이드를 제조실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 10.0g의 N-(4-메틸벤조일)-(2-푸릴카보닐)메틸아민이 수득된다.

수율 : 83.3%

융점 139°-141℃

IR $\nu_{\text{맥스}}^{\text{누졸}}$ (cm^{-1}) : 3300, 3140, 1690, 1640

(2) 12.0g의 N-(4-메틸벤조일)-(2-푸릴카보닐)-메틸아민, 2.3g의 61% 나트륨하이드라이드 및 9.1g의 에틸 브로모아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 13.9g의 에틸 3-(4-메틸벤조일아미노)-3-(2-푸릴카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 85.5%

융점 83.5°-84.5℃

IR $\nu_{\text{맥스}}^{\text{누졸}}$ (cm^{-1}) : 3300, 3250, 1710, 1680, 1640, 1610

[제조실시예 6]

(1) 8.0g의 (2-푸릴카보닐)-메틸아민염산염, 10.5g의 중탄산나트륨 및 10.1g의 4-메톡시벤조일 클로라이드를 제조실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 11.0g의 N-(4-메톡시벤조일)-(2-푸릴카보닐)메틸아민이 수득된다.

수율 : 85.3%]

융점 114° -114℃

IR $\nu_{\text{맥스}}^{\text{누졸}}$ (cm^{-1}) : 3310, 3150, 1590, 1635

(2) 11.0g의 N-(4-메톡시벤조일)-(2-푸릴카보닐)-메틸아민, 2.0g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 7.8g의 에틸 브로모아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 10.7g의 에틸 3-(4-메톡시벤조일-아미노)-3-(2-푸릴카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 72.8%

융점 104°-106℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3300, 1715, 1680, 1635, 1610

[제조실시예 7]

(1) 3.2g의 (2-푸릴카보닐)메틸아민염산염, 10ml의 아세트산무수물 및 50ml의 에틸 아세테이트의 혼합물에 혼합물이 알카리성이 될때까지 실온에서 교반하에 중탄산나트륨수용액을 적가한다. 혼합물을 1시간동안 더 교반한 다음 에틸 아세테이트 층을 모아 물로 세척하고 건조시키고 감압하에 증발시켜 용매를 제거한다. 잔류물을 이소프로필에테르로 세척하면 1.5g의 N-아세틸-(2-푸릴카보닐)메틸아민이 수득된다.

수율 : 45.0%

융점 114°-115℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3380, 3090, 1670, 1655

(2) 2.6g의 N-아세틸-(2-푸릴카보닐)메틸아민, 0.74g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 2.9g의 에틸 브로모-아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 1.6g의 에틸 3-아세틸아미노-3-(2-푸릴카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 41%

융점 82°-84℃

IR $\nu_{맥스}^{누졸}$ (cm^{-1}) : 3280, 3100, 1735, 1680, 1650

[제조실시예 8]

(1) 16.0g의 (2-푸릴카보닐)메틸아민염산염, 20.5g의 중탄산나트륨 및 11.4g의 이소부티릴 클로라이드를 제조 실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 13.0g의 N-이소부티릴-(2-푸릴카보닐) 메틸아민이 수득된다.

수율 : 67.0%

융점 78°-80℃

IR$\nu_{맥스}^{누졸}$((m^{-1}) : 3300, 3130, 1680, 1640

(2) 13.0g의 N-이소부티릴-(2-푸릴카보닐)-메틸아민, 3.1g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 12.2g의 에틸 브로모아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 12.0g의 에틸 3-이소부티릴아미노-3-(2-푸릴카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 64.2%

융점 65° -67℃

IR$\nu_{맥스}^{누졸}$((m^{-1}) : 3270, 1730, 1660, 1650

[제조 실시예 9]

(1) 5.0g의 (2-푸릴카보닐) 메틸아민 염산염, 7.6g의 중탄산나트륨 및 4.8g의 시클로 헥실카보닐 클로라이드를 제조 실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 6.5g의 N-시클로헥실카보닐-(2-푸릴카보닐)메틸아민이 수득된다.

수율 : 91.5%

융점 110°-111℃

$IR\nu_{맥스}^{누졸}((m^{-1})$: 3250, 3080, 1690, 1640

(2) 6.5g의 N-시클로헥실카보닐-(2-푸릴-카보닐)-메틸아민, 1.3g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 5.1g의 에틸 브로모아 아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 5.0g의 에틸 3-시클로헥실카보닐아미노-3-(2-푸릴-카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 56.2%

융점 : 58°-61℃

$IR\nu_{맥스}^{KBr}((m^{-1})$: 3330, 3280, 3120, 1725, 1680, 1640

[제조 실시예 10]

(1) 5.0g의 (2-푸릴카보닐)-메틸아민 염산염, 6.6g의 중탄산나트륨 및 4.5g의 n-카프로일 클로라이드를 제조 실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 5.0g의 N-n-카프로일-(2-푸릴카보닐)메틸아민이 수득된다.

수율 : 77.0%

융점 64°-65℃

$IR\nu_{맥스}^{누졸}((m^{-1})$

: 3320, 3100, 1690, 1675, 1630

(2) 5g의 N-n-카프로일-(2-푸릴카보닐)메틸아민, 1.2g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 4.4g의 에틸 브로모 아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 5.0g의 에틸 3-n-카프로일-3-(2-푸릴카보닐)-프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 70.4%

융점 50°-51℃

$IR\nu_{맥스}^{KBr}((m^{-1})$: 3280, 3120, 1740, 1725, 1675, 1640

[제조실시예 11]

(1) 6.0g의 (3-푸릴카보닐) 메틸아민 염산염, 7.8g의 중탄산나트륨 및 6.4g의 4-플루오로벤조일 클로라이드를 제조실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 8.5g의 N-(4-플루오로 벤조일)-(3-푸릴카보닐) 메틸아민이 수득된다.

수율 : 92.4%

융점 142°-143℃

$IR_{맥스}^{누졸}((m^{-1})$: 3370, 3110, 1670, 1640, 1610

(2) 8.5g의 N-(4-플루오로벤조일)-(3-푸릴카보닐)-메틸아민, 1.6g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 6.3g의 에틸 브로모 아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 8.0g의 에틸 3-(4-플루오로벤조일-아미노)-3-(3-푸릴카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 69.6%

융점 107°-109℃(분해)

$IR\nu_{맥스}^{KBr}((m^{-1})$: 3290, 3120, 1725, 1670, 1635

[제조 실시예 12]

(1) 6.0g의 (3-푸릴카보닐) 메틸아민 염산염, 7.8g의 중탄산나트륨 및 5.7g의 벤조일 클로라이드를 제조실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 7.8g의 N-벤조일-(3-푸릴 카보닐) 메

틸아민이 수득된다.

수율 : 91.8%

융점 102°-103℃

IR$\nu_{맥스}^{누졸}$((m^{-1})) : 3400, 3100, 1680, 1645, 1610

(2) 7.8g의 N-벤조일-(3-푸릴카보닐)메틸아민, 1.6g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 6.3g의 에틸 브로모 아세테이트를 제조실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 9.2g의 에틸 3-벤조일아미노-3-(3-푸릴카보닐)-프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 86.0%

융점 : 108°-110℃ (분해)

IR$\nu_{맥스}^{누졸}$((m^{-1})) : 3290, 1725, 1670, 1635

[제조 실시예 13]

(1) 5.0g의 (3-푸릴카보닐) 메틸아민염산염, 6.5g의 중탄산나트륨 및 6.8g의 3, 4-디클로로 벤조일 클로라이드를 제조실시예 1-(1)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 7.6g의 N-(3,4-디클로로 벤조일)-(3-푸릴카보닐) 메틸아민이 수득된다.

수율 : 82.0%

융점 133°-134℃

IR$\nu_{맥스}^{누졸}$((m^{-1})) : 3460, 3360, 3130, 1680, 1650, 1580

(2) 7.6g의 N-(3,4-디클로로벤조일)-(3-푸릴카보닐)메틸아민, 1.2g의 61% 나트륨 하이드라이드 및 4.7g의 에틸 브로모아세테이트를 제조 실시예 1-(2)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 처리하면 9.0g의 에틸3-(3,4-디클로로벤조일-아미노)-3-(3-푸릴카보닐)프로피오네이트가 수득된다.

수율 : 91.9%

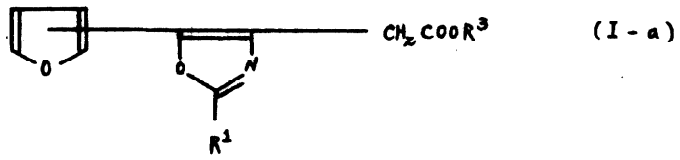
융점 127°-129℃ (분해)

IR$\nu_{맥스}^{누졸}$((m^{-1})) : 3330, 3180, 1715, 1690, 1640, 1590

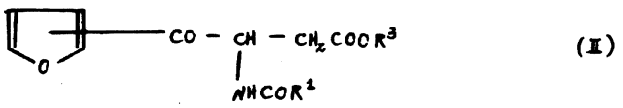
(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(II)의 화합물을 탈수적인 폐환 반응을 시킴을 특징으로하여 일반식(I-a)의 화합물을 제조하는 방법.



(I-a)

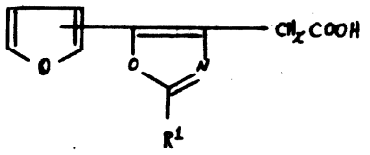


(II)

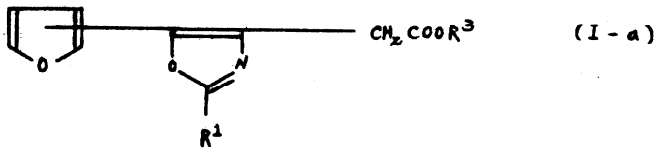
상기식에서, R^1은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 5 내지 6의 시클로알킬, 페닐 또는 치환된 페닐(여기에서 치환된 페닐은 탄소수 1 내지 2의 알킬, 탄소수 1 내지 2의 알콕시 및 할로겐 중에서 선택한 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 페닐그룹이다)이고 R^3는 탄소수 1 내지 12의 알킬이다.

청구항 2

일반식(I-a)의 화합물을 가수분해시키고 필요시 생성물을 약제학적으로 허용될 수 있는 그의 염으로 전환시킴을 특징으로 하여 일반식(I-b)의 화합물 또는 약제학적을 허용될 수 있는 그의 염을 제조하는 방법.



(I - b)

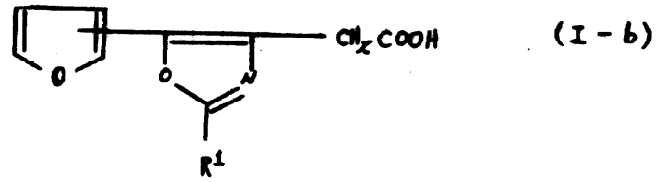


(I - a)

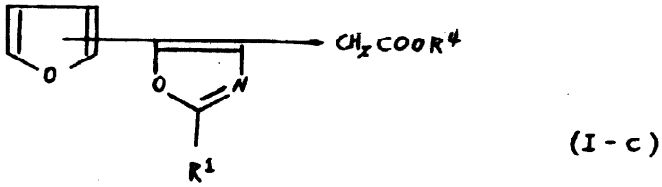
상기식에서, R^1은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 5 내지 6의 시클로알킬, 페닐 또는 치환된 페닐(여기에서 치환된 페닐은 탄소수 1 내지 2의 알킬, 탄소수 1 내지 2의 알콕시 및 할로겐 중에서 선택한 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 페닐그룹이다)이고 R^3는 탄소수 1 내지 12의 알킬이다.

청구항 3

일반식(I-b)의 화합물을 에스테르화시킴을 특징으로 하여 일반식(I-c)의 화합물을 제조하는 방법.



(I - b)



(I - c)

상기식에서, R^1은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 5 내지 6의 시클로알킬, 페닐 또는 치환된 페닐(여기에서 치환된 페닐은 탄소수 1 내지 2의 알킬, 탄소수 1 내지 2의 알콕시 및 할로겐 중에서 선택한 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 페닐그룹이다)이고 R^4는 탄소수 1 내지 12의 알킬이다.