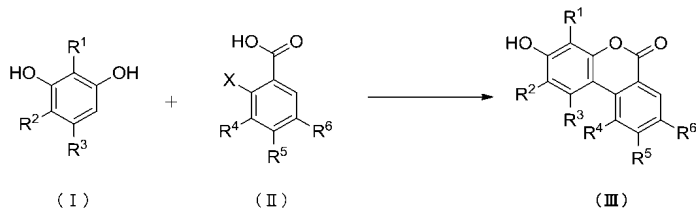
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0002735 (43) 공개일자 2014년01월08일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 311/80 (2006.01)		(71) 출원인 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 일본 오사카후 오사카시 히가시요도가와쿠 시모신쥬3-9-19
(21) 출원번호 10-2013-7021441	(22) 출원일자(국제) 2012년02월08일 심사청구일자 없음	(72) 발명자 구도우 가즈히로 일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쥬 8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이야마모토 노리요시 일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쥬 8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이 (뒷면에 계속)
(85) 번역문제출일자 2013년08월14일	(86) 국제출원번호 PCT/JP2012/052824	(74) 대리인 송승필, 강승욱
(87) 국제공개번호 WO 2012/108455 국제공개일자 2012년08월16일	(30) 우선권주장 JP-P-2011-026188 2011년02월09일 일본(JP)	

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체 및 그 제조 방법

(57) 요약

하기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조 방법.



(72) 발명자

반 마사카즈

일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16
산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이

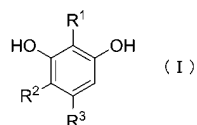
오노 아츠시

일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16
산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이

특허청구의 범위

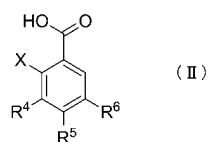
청구항 1

하기 식 (I)



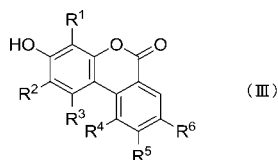
[상기 식 (I) 중, R¹, R² 또는 R³은 수소 원자, 저급 알킬기, 히드록시기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다.]

로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (II)



[상기 식 (II) 중, R⁴은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R⁵은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R⁶은 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 카르복실기, 니트로기 또는 -NR^aR^b를 나타내고; R^a 및 R^b는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 포르밀기, 저급 알킬카르보닐기, 저급 알케닐 카르보닐기, 저급 시클로알킬카르보닐기, 아릴카르보닐기, 카르복실기, 저급 알콕시카르보닐기, 저급 알케닐옥시카르보닐기, 저급 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기 또는 아릴알킬옥시카르보닐기를 나타내며; X는 할로젠 원자, 저급 알킬술포닐옥시기 또는 아릴술포닐옥시기를 나타낸다.]

로 표시되는 화합물 또는 그 염을 반응시켜, 하기 식 (III)



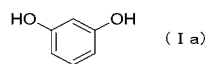
[상기 식 (III) 중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 또는 R⁶은 식 (I) 및 식 (II) 중의 각 정의와 동일]

으로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하는 방법으로서,

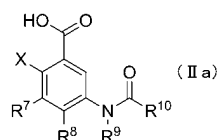
상기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 상기 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리 염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는, 상기 식 (II I)으로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조 방법.

청구항 2

하기 식 (Ia)

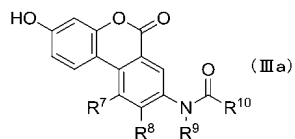


로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (IIa)



[상기 식 (IIa) 중, R^7 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R^8 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R^9 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고; R^{10} 은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 시클로알킬기, 아릴기, 히드록시기, 저급 알콕시기, 저급 알케닐옥시기, 저급 시클로알킬옥시기, 아릴옥시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내며; X는 할로젠 원자, 저급 알킬술폰닐옥시기 또는 아릴술폰닐옥시기를 나타낸다.]

로 표시되는 화합물 또는 그 염을 반응시켜, 하기 식 (IIIa)



[상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 식 (IIa) 중의 정의와 동일]

로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하는 방법으로서,

탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 저급 알킬기, 아릴기, 저급 알콕시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내는 제조 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 메틸기, 페닐기, tert-부톡시기 또는 벤질옥시기를 나타내는 제조 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염이,

8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

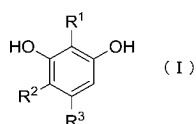
8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 및

8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 염인 제조 방법.

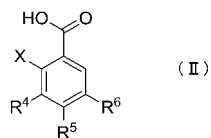
청구항 6

하기 식 (I)



[상기 식 (I) 중, R^1 , R^2 또는 R^3 은 수소 원자, 저급 알킬기, 히드록시기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다.]

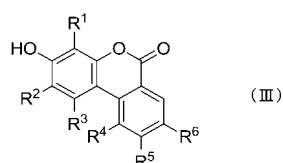
로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (II)



[상기 식 (II) 중, R^4 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R^5 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R^6 은 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 카르복실기, 니트로기 또는 $-NR^aR^b$ 를 나타내고: R^a 및 R^b 는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 포르밀기, 저급 알킬카르보닐기, 저급 알케닐카르보닐기, 저급 시클로알킬카르보닐기, 아릴카르보닐기, 카르복실기, 저급 알콕시카르보닐기, 저급 알케닐옥시카르보닐기, 저급 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기 또는 아릴알킬옥시카르보닐기를 나타내며; X는 할로젠 원자, 저급 알킬술폰옥시기 또는 아릴술폰옥시기를 나타낸다.]

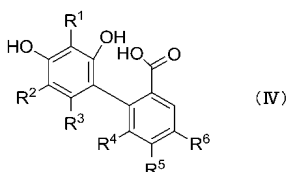
로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시켜,

하기 식 (III)



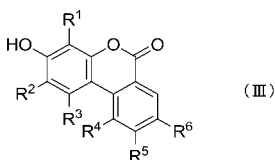
[상기 식 (III) 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 식 (I) 및 식 (II) 중의 각 정의와 동일]

으로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하고, 상기 식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 그 염을 수산화물염과 반응시켜, 하기 식 (IV)



[상기 식 (IV) 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 식 (I) 및 식 (II) 중의 각 정의와 동일]

로 표시되는 화합물 또는 그 염으로 변환시키고, 이어서 상기 식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 산과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 식 (III)

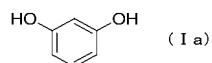


[상기 식 (III) 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 식 (I) 및 식 (II) 중의 각 정의와 동일]

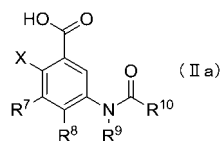
으로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조 방법.

청구항 7

하기 식 (Ia)



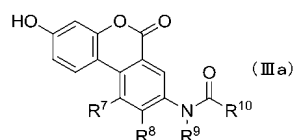
로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (IIa)



[상기 식 (IIa) 중, R^7 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R^8 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R^9 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고; R^{10} 은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 시클로알킬기, 아릴기, 히드록시기, 저급 알콕시기, 저급 알케닐옥시기, 저급 시클로알킬옥시기, 아릴옥시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내며; X는 할로젠 원자, 저급 알킬술폰닐옥시기 또는 아릴술폰닐옥시기를 나타낸다.]

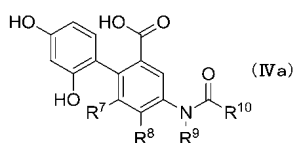
로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시켜,

하기 식 (IIIa)



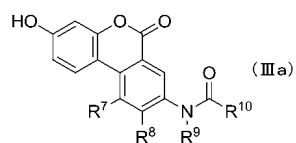
[상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 식 (IIa) 중의 정의와 동일]

로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하고, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을 수산화물염과 반응시켜, 하기 식 (IVa)



[상기 식 (IVa) 중, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 식 (IIa) 중의 정의와 동일]

로 표시되는 화합물 또는 그 염으로 변환시키고, 이어서 상기 식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을 산과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 식 (IIIa)



[상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 식 (IIa) 중의 정의와 동일]

로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 저급 알킬기, 아릴기, 저급 알

콕시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내는 제조 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 메틸기, 페닐기, tert-부톡시기 또는 벤질옥시기를 나타내는 제조 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염이,

8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 및

8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 염인 제조 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 탄산염이 탄산나트륨, 탄산암모늄, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산바륨, 탄산마그네슘, 탄산리튬, 탄산세슘, 탄산구리, 탄산철 및 탄산은으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 제조 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 구리염이 염화구리, 브롬화구리, 요오드화구리, 탄산구리, 아세트산구리, 트리플루오로아세트산구리, 질산구리, 황산구리, 수산화구리 및 산화구리로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 제조 방법.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 탄산염이 탄산나트륨, 구리염이 요오드화구리인 제조 방법.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 수산화물염이 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화칼슘, 수산화바륨 및 수산화마그네슘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 제조 방법.

청구항 15

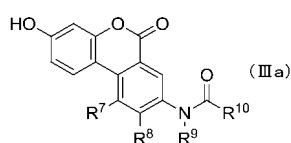
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 수산화물염이 수산화나트륨, 탄산염이 탄산나트륨, 구리염이 요오드화구리인 제조 방법.

청구항 16

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 산이 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 벤젠술포산, p-톨루엔벤젠술포산, 아세트산 및 트리플루오로아세트산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 제조 방법.

청구항 17

하기 식 (IIIa)



[상기 식 (IIIa) 중, R^7 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R^8 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R^9 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고; R^{10} 은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 시클로알킬기, 아릴기, 히드록시기, 저급 알콕시기, 저급 알케닐옥시기, 저급 시클로알킬옥시기, 아릴옥시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물 또는 그 염.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 저급 알킬기, 아릴기, 저급 알콕시기 또는 아릴알킬옥시기인 화합물 또는 그 염.

청구항 19

8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
3-히드록시-10-니트로-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
3-히드록시-9-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
8-카르복실-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
8-요오도-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 및
8-브로모-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 염.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은, 글루코코르티코이드 수용체 결합 활성을 갖는 1,2-디히드로퀴놀린 유도체의 제조 중간체로서 유용한, 또한 선택적 에스트로겐 β 수용체 아고니스트로서도 유용한 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체는, 글루코코르티코이드 수용체 결합 활성을 갖는 1,2-디히드로퀴놀린 유도체의 제조 중간체로서 알려져 있다[예컨대 국제 공개 제2007/032556호 팜플렛(특허문헌 1)을 참조]. 또한, 이 유도체는 선택적 에스트로겐 β 수용체 아고니스트로서도 알려져 있다[예컨대 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16, 2006, 1468-1472(비특허문헌 1)을 참조]. 비특허문헌 1에는, 2당량의 수산화나트륨 및 촉매량의 황산구리 존재하, 2당량의 레조르시놀과 브로모 안식향산 유도체를 수증, 100℃에서 반응시킴으로써, 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 얻는 방법이 기재되어 있다.

[0003] 그러나, 본 발명자들이 비특허문헌 1에 기재된 방법을 이용하여 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체의 제조를 시도한 바, 부생성물이 많이 생성되어, 만족할 수 있는 수율로 이 유도체를 제조할 수 없고, 공업적 제조의 관점에서 수율의 향상이 필요했다. 예컨대 브로모 안식향산 유도체로서, 3위 또는 5위가 전자 흡인기인 니트로기로 치환된 2-브로모 안식향산을 사용한 경우, 물 또는 레조르시놀의 히드록시기에 의한 브로모기와 방향족 치환 반응이 진행되어, 목적으로 하는 화합물을 수율 10% 정도 이하로밖에 제조할 수 없었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 국제 공개 제2007/032556호 팜플렛

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16, 2006, 1468-1472

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 온화한 조건하, 만족할 수 있는 수율로 제조하는 방법 및 신규인 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 발견하는 것은 매우 흥미로운 과제이다.

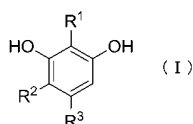
과제의 해결 수단

[0007] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토한 결과, 탄산염 및 구리염, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염을 이용함으로써, 종래 알려진 제조 방법보다 온화한 조건하, 만족할 수 있는 수율로 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 제조하는 방법을 발견하였다. 또한 수산화물염, 탄산염 및 구리염을 이용한 경우에는, 반응시의 탄산가스의 발포를 억제할 수 있는 것도 발견하였다.

[0008] 또한, 본 발명자들은, 이 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 수산화물염과 반응시켜 개환체인 5-아세트아미드-2-(2,4-디히드록시페닐)-안식향산 또는 그 염으로 변환시키고, 여과 조작에 의해 불용물인 구리염 등의 불순물을 제거한 후, 이어서 산과 반응시킴으로써, 이 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 제조하는 방법도 발견하였다. 이 제조 방법은, 불용물인 구리염 등의 불순물을 여과 조작에 의해 용이하게 제거할 수 있기 때문에, 공업적 제조를 실시하는 데에 있어서 유용하다.

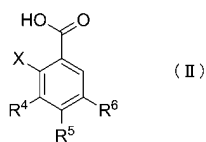
[0009] 또한, 본 발명 방법에는, 탄산나트륨이나 요오드화구리 등의 염가인 시약을 적용하는 것이 가능하여, 공업적 제조를 실시하는 데에 있어서, 경제적이다. 또한 신규인 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 발견하고, 본 발명을 완성시켰다. 즉, 본 발명은 이하와 같다.

[0010] 본 발명은, 하기 식 (I)



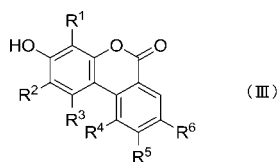
[0011]

[0012] [상기 식 (I) 중, R¹, R² 또는 R³은 수소 원자, 저급 알킬기, 히드록시기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (II)



[0013]

[0014] [상기 식 (II) 중, R⁴은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R⁵은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R⁶은 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 카르복실기, 니트로기 또는 -NR^aR^b를 나타내고; R^a 및 R^b는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 포르밀기, 저급 알킬카르보닐기, 저급 알케닐카르보닐기, 저급 시클로알킬카르보닐기, 아릴카르보닐기, 카르복실기, 저급 알콕시카르보닐기, 저급 알케닐옥시카르보닐기, 저급 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기 또는 아릴알킬옥시카르보닐기를 나타내며; X는 할로젠 원자, 저급 알킬술포닐옥시기 또는 아릴술포닐옥시기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물 또는 그 염을 반응시켜, 하기 식 (III)



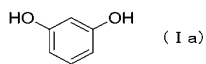
[0015]

[0016]

[상기 식 (III) 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 식 (I) 및 식 (II) 중의 각 정의와 동일]으로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하는 방법으로서, 상기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 상기 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시키는 것을 특징으로 한다(이하, 이 방법을 「본 발명 방법」으로 호칭한다).

[0017]

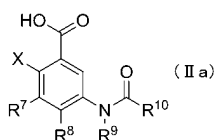
또한 본 발명은, 하기 식 (Ia)



[0018]

[0019]

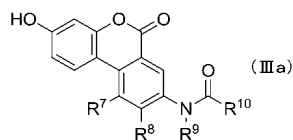
로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (IIa)



[0020]

[0021]

[상기 식 (IIa) 중, R^7 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R^8 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R^9 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고; R^{10} 은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 시클로알킬기, 아릴기, 히드록시기, 저급 알콕시기, 저급 알케닐옥시기, 저급 시클로알킬옥시기, 아릴옥시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내며; X는 할로젠 원자, 저급 알킬술폰닐옥시기 또는 아릴술폰닐옥시기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물 또는 그 염을 반응시켜, 하기 식 (IIIa)



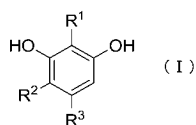
[0022]

[0023]

[상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 식 (IIa) 중의 정의와 동일]로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하는 방법으로서, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조 방법에 대해서도 제공한다(이하, 이 방법을 「본 발명 방법 a」로 호칭한다).

[0024]

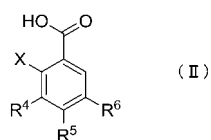
또한 본 발명은, 하기 식 (I)



[0025]

[0026]

[상기 식 (I) 중, R^1 , R^2 또는 R^3 은 수소 원자, 저급 알킬기, 히드록시기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (II)

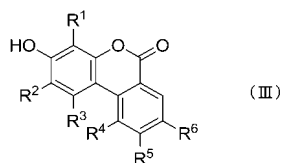


[0027]

[0028]

[상기 식 (II) 중, R^4 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R^5 은

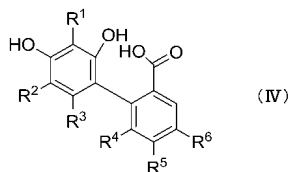
수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R^6 은 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 카르복실기, 니트로기 또는 $-NR^aR^b$ 를 나타내고; R^a 및 R^b 는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 포르밀기, 저급 알킬카르보닐기, 저급 알케닐 카르보닐기, 저급 시클로알킬카르보닐기, 아릴카르보닐기, 카르복실기, 저급 알콕시카르보닐기, 저급 알케닐옥시카르보닐기, 저급 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기 또는 아릴알킬옥시카르보닐기를 나타내고; X는 할로젠 원자, 저급 알킬술폰닐옥시기 또는 아릴술폰닐옥시기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시켜, 하기 식 (III)



[0029]

[0030]

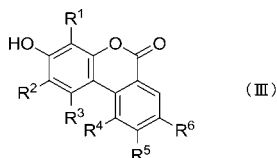
[상기 식 (III) 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 식 (I) 및 식 (II) 중의 각 정의와 동일]으로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하고, 상기 식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 그 염을 수산화물염과 반응시켜, 하기 식 (IV)



[0031]

[0032]

[상기 식 (IV) 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 식 (I) 및 식 (II) 중의 각 정의와 동일]로 표시되는 화합물 또는 그 염으로 변환시키고, 이어서 상기 식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 산과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 식 (III)



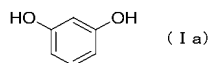
[0033]

[0034]

[상기 식 (III) 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 식 (I) 및 식 (II) 중의 각 정의와 동일]으로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조 방법에 대해서도 제공한다(이하, 이 방법을 「본 발명 방법 b」로 호칭한다).

[0035]

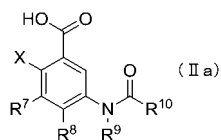
또한 본 발명은, 하기 식 (Ia)



[0036]

[0037]

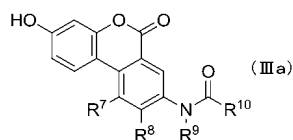
로 표시되는 화합물 또는 그 염과, 하기 식 (IIa)



[0038]

[0039]

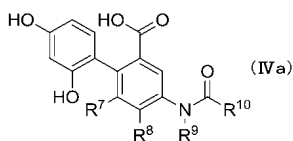
[상기 식 (IIa) 중, R^7 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R^8 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R^9 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고; R^{10} 은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 시클로알킬기, 아릴기, 히드록시기, 저급 알콕시기, 저급 알케닐옥시기, 저급 시클로알킬옥시기, 아릴옥시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내며; X는 할로젠 원자, 저급 알킬술폰닐옥시기 또는 아릴술폰닐옥시기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시켜, 하기 식 (IIIa)



[0040]

[0041]

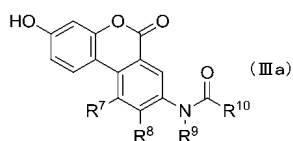
[상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 식 (IIa) 중의 정의와 동일]로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하고, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을 수산화물염과 반응시켜, 하기 식 (IVa)



[0042]

[0043]

[상기 식 (IVa) 중, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 식 (IIa) 중의 정의와 동일]로 표시되는 화합물 또는 그 염으로 변환시키고, 이어서 상기 식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을 산과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 식 (IIIa)



[0044]

[0045]

[상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 식 (IIa) 중의 정의와 동일]로 표시되는 화합물 또는 그 염의 제조 방법에 대해서도 제공한다(이하, 이 방법을 「본 발명 방법 c」로 호칭한다).

[0046]

본 발명 방법 a 및 본 발명 방법 c에서, 상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 저급 알킬기, 아릴기, 저급 알콕시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내는 것이 바람직하다.

[0047]

또한 본 발명 방법 a 및 본 발명 방법 c에서, 상기 식 (IIIa) 중, R^7 , R^8 및 R^9 가 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 메틸기, 페닐기, tert-부톡시기 또는 벤질옥시기를 나타내는 것이 바람직하다.

[0048]

본 발명 방법 a 및 본 발명 방법 c에서, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염은,

[0049]

8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0050]

8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0051]

8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 및

[0052]

8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 염인 것이 바람직하다.

[0053]

본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서의 탄산염은, 탄산나트륨, 탄산암모늄, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산바륨, 탄산마그네슘, 탄산리튬, 탄산세슘, 탄산구리, 탄산철 및 탄산은으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것이 바람직하다.

[0054]

본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서의 구리염이 염화구리, 브롬화구리, 요오드화구리, 탄산구리, 아세트산구리, 트리플루오로아세트산구리, 질산구리, 황산구리, 수산화구리 및 산화구리로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것이 바람직하다.

[0055]

또한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서, 탄산염이 탄산나트륨이며, 구리염이 요오드화구리인 것이 바람직하다.

[0056]

또한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서, 수산화물염이 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화바륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것이 바람직하다.

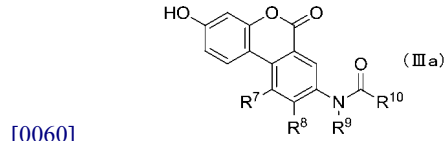
[0057]

또한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서, 수산화물염이 수산화나트륨이고,

탄산염이 탄산나트륨이며, 구리염이 요오드화구리인 것이 바람직하다.

[0058] 또한 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서, 산이 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 벤젠술포산, p-톨루엔벤젠술포산, 아세트산 및 트리플루오로아세트산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것이 바람직하다.

[0059] 본 발명은 또한, 하기 식 (IIIa)



[0061] [상기 식 (IIIa) 중, R⁷은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고; R⁸은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R⁹은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고; R¹⁰은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 시클로알킬기, 아릴기, 히드록시기, 저급 알콕시기, 저급 알케닐옥시기, 저급 시클로알킬옥시기, 아릴옥시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타낸다.]로 표시되는 화합물 또는 그 염에 대해서도 제공한다.

[0062] 본 발명의 화합물 또는 그 염에서, 상기 식 (IIIa) 중, R⁷, R⁸ 및 R⁹이 수소 원자를 나타내고, R¹⁰이 저급 알킬기, 아릴기, 저급 알콕시기 또는 아릴알킬옥시기인 것이 바람직하다.

[0063] 본 발명의 화합물 또는 그 염은,

[0064] 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0065] 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0066] 8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0067] 8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0068] 3-히드록시-10-니트로-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0069] 3-히드록시-9-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0070] 8-카르복실-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0071] 8-요오도-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 및

[0072] 8-브로모-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.

발명의 효과

[0073] 본 발명은, 탄산염 및 구리염, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염을 이용함으로써, 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 온화한 조건하, 만족할 수 있는 수율로 제조하는 방법을 제공한다. 또한 특히 수산화물염, 탄산염 및 구리염을 이용한 경우에는, 반응시의 탄산가스의 발포를 억제할 수 있다. 또한 본 발명은, 이 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 수산화물염과 반응시켜 개환체인 5-아세트아미드-2-(2,4-디히드록시페닐)-안식향산 또는 그 염으로 변환시키고, 여과 조작에 의해 불용물인 구리염 등의 불순물을 제거한 후, 이어서 산과 반응시킴으로써, 이 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 제조하는 방법을 제공한다. 이 제조 방법은, 불용물인 구리염 등의 불순물을 여과 조작에 의해 용이하게 제거할 수 있기 때문에, 공업적 제조를 실시하는 데에 있어서 유용하다. 또한, 이러한 본 발명의 제조 방법에는, 탄산나트륨이나 요오드화구리 등의 염가의 시약을 적용하는 것이 가능하며, 공업적 제조를 실시하는 데에 있어서, 경제적이다. 또한 본 발명은, 신규인 3-히드록시벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0074] 본 명세서중에서 사용되는 문언(원자, 기, 환 등)의 정의에 대해서 이하에 자세히 설명한다. 또한 이하의 문언의 정의가 별도의 문언의 정의로 준용되는 경우, 각 정의의 바람직한 범위 및 특히 바람직한 범위로도 준용할

수 있다.

- [0075] 「할로젠 원자」란, 불소원자, 염소원자, 브롬원자 또는 요오드원자를 나타낸다.
- [0076] 「저급 알킬기」란, 탄소원자수가 1~8개, 바람직하게는 1~6개의 직쇄 또는 분지의 알킬기를 나타낸다. 구체예로서, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 또는 이소펜틸기 등을 들 수 있다.
- [0077] 「저급 알케닐기」란, 탄소원자수가 2~8개, 바람직하게는 2~6개의 직쇄 또는 분지의 알케닐기를 나타낸다. 구체예로서, 비닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 이소프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐 또는 2-메틸-2-부테닐기 등을 들 수 있다.
- [0078] 「저급 시클로알킬기」란, 탄소원자수가 3~8개, 바람직하게는 3~6개의 시클로알킬기를 나타낸다. 구체예로서, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸기 등을 들 수 있다.
- [0079] 「아릴기」란, 탄소원자수가 6~14개의 단환식 방향족 탄화수소 또는 2환식 또는 3환식의 축합 다환식 방향족 탄화수소로부터 수소 1원자를 제외한 잔기를 나타낸다. 구체예로서, 페닐, 나프틸, 안트릴 또는 페난트릴기 등을 들 수 있다.
- [0080] 「아릴알킬기」란, 저급 알킬기의 수소 원자가 아릴기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 벤질, 페네틸 또는 디페닐메틸기 등을 들 수 있다.
- [0081] 「알콕시기」란, 히드록시기의 수소 원자가 저급 알킬기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, n-부톡시, n-펜톡시, n-헥실옥시, n-헵틸옥시, n-옥틸옥시, 이소프로폭시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 또는 이소펜톡시기 등을 들 수 있다.
- [0082] 「저급 알케닐옥시기」란, 히드록시기의 수소 원자가 저급 알케닐기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 비닐옥시, 프로페닐옥시, 부테닐옥시, 펜테닐옥시, 헥세닐옥시, 에틸프로페닐옥시 또는 메틸부테닐옥시기 등을 들 수 있다.
- [0083] 「저급 시클로알킬옥시기」란, 히드록시기의 수소 원자가 저급 시클로알킬기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 시클로헵틸옥시 또는 시클로옥틸옥시기 등을 들 수 있다.
- [0084] 「아릴옥시기」란, 히드록시기의 수소 원자가 아릴기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 페녹시, 나프톡시, 안트릴옥시 또는 페난트릴옥시기 등을 들 수 있다.
- [0085] 「아릴알킬옥시기」란, 히드록시기의 수소 원자가 아릴알킬기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 벤질옥시, 페닐에틸옥시, 1-나프틸메틸옥시, 1-나프틸에틸옥시, 2-나프틸메틸옥시 또는 2-나프틸에틸옥시기 등을 들 수 있다.
- [0086] 「저급 알킬카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 저급 알킬기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 메틸카르보닐, 에틸카르보닐, n-프로필카르보닐, n-부틸카르보닐, n-펜틸카르보닐, n-헥실카르보닐, 이소프로필카르보닐, 이소부틸카르보닐, sec-부틸카르보닐, tert-부틸카르보닐 또는 이소펜틸카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0087] 「저급 알케닐카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 저급 알케닐기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 비닐카르보닐, 프로페닐카르보닐, 부테닐카르보닐, 펜테닐카르보닐, 헥세닐카르보닐, 헵테닐카르보닐, 옥테닐카르보닐, 이소프로페닐카르보닐, 2-메틸-1-프로페닐카르보닐 또는 2-메틸-2-부테닐카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0088] 「저급 시클로알킬카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 저급 시클로알킬기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 시클로프로필카르보닐, 시클로부틸카르보닐, 시클로펜틸카르보닐, 시클로헥실카르보닐, 시클로헵틸카르보닐 또는 시클로옥틸카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0089] 「아릴카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 아릴기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 페닐카르보닐, 나프틸카르보닐, 안트릴카르보닐 또는 페난트릴카르보닐기 등을 들 수 있다.
- [0090] 「저급 알콕시카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 저급 알콕시기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로폭시카르보닐, n-부톡시카르보닐, n-펜톡시카르보닐, n-헥실옥시카르보닐, n-헵틸옥시카르보닐, n-옥틸옥시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐 또는 이소펜톡시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0091] 「저급 알케닐옥시카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 저급 알케닐옥시기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 비닐옥시카르보닐, 프로페닐옥시카르보닐, 부테닐옥시카르보닐, 펜테닐옥시카르보닐, 헥세닐옥시카르보닐, 헵테닐옥시카르보닐, 옥테닐옥시카르보닐, 이소프로페닐옥시카르보닐, 2-메틸-1-프로페닐옥시카르보닐 또는 2-메틸-2-부테닐옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0092] 「저급 시클로알킬옥시카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 저급 시클로알킬옥시기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 시클로프로필옥시카르보닐, 시클로부틸옥시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 시클로헵틸옥시카르보닐 또는 시클로옥틸옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0093] 「아릴옥시카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 아릴옥시기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 페녹시카르보닐, 나프톡시카르보닐, 안트릴옥시카르보닐 또는 페난트릴옥시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0094] 「아릴알킬옥시카르보닐기」란, 포르밀기의 수소 원자가 아릴알킬옥시기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 벤질옥시카르보닐 또는 디페닐 메톡시카르보닐기 등을 들 수 있다.

[0095] 「저급 알킬술포닐기」란, 술포기의 히드록시기가 저급 알킬기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 메틸술포닐, 트리플루오로메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, n-부틸술포닐, n-펜틸술포닐, n-헥실술포닐, 이소프로필술포닐, 이소부틸술포닐, sec-부틸술포닐, tert-부틸술포닐 또는 이소펜틸술포닐기 등을 들 수 있다.

[0096] 「아릴술포닐기」란, 술포기의 히드록시기가 아릴기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 벤젠술포닐, p-톨루엔술포닐 또는 나프탈렌술포닐기 등을 들 수 있다.

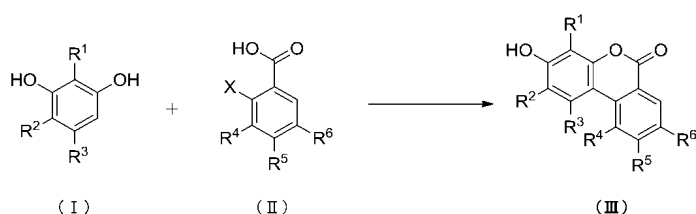
[0097] 「저급 알킬술포닐옥시기」란, 히드록시기의 수소 원자가 저급 알킬술포닐기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 메틸술포닐옥시, 트리플루오로메틸술포닐옥시, 에틸술포닐옥시, n-프로필술포닐옥시, n-부틸술포닐옥시, n-펜틸술포닐옥시, n-헥실술포닐옥시, 이소프로필술포닐옥시, 이소부틸술포닐옥시, sec-부틸술포닐옥시, tert-부틸술포닐옥시 또는 이소펜틸술포닐옥시기 등을 들 수 있다.

[0098] 「아릴술포닐옥시기」란, 히드록시기의 수소 원자가 아릴술포닐기로 치환된 기를 나타낸다. 구체예로서, 벤젠술포닐옥시, p-톨루엔술포닐옥시기 또는 나프탈렌술포닐옥시기 등을 들 수 있다.

[0099] <3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체의 제조 방법>

[0100] 본 발명은, 이하의 반응 스킴(합성 경로 1-1)에 나타내는 바와 같이, 하기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 염(1,3-디히드록시벤젠 유도체)과, 하기 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 그 염(3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체)의 제조 방법(본 발명 방법)을 제공한다. 이러한 본 발명 방법에 의하면, 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 온화한 조건하, 만족할 수 있는 수율로 제조할 수 있다.

[0101] (합성 경로 1-1)



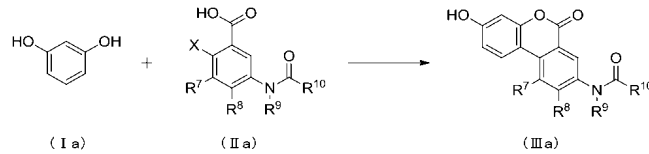
[0103] 상기 식 (I)에서, R^1 , R^2 또는 R^3 은 수소 원자, 저급 알킬기, 히드록시기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다.

[0104] 또한 상기 식 (II)에서, R^4 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고, R^5 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며, R^6 은 수소 원자, 할로젠 원자, 저급 알킬기, 카르복실기, 니트로기 또는 $-NR^aR^b$ 를 나타내고, R^a 및 R^b 는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 포르밀기, 저급 알킬카르보닐기, 저급 알케닐카르보닐기, 저급 시클로알킬카르보닐기, 아릴카르보닐기, 카르복실기, 저급 알콕시카르보닐기, 저급 알케닐옥시카르보닐기, 저급 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기 또는 아릴알킬옥시카르보닐기를 나타내며, X는 할로젠 원자, 저급 알킬술포닐옥시기 또는 아릴술포닐옥시기를 나타낸다.

[0105] 상기 식 (III)에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 상기 식 (I) 및 상기 식 (II) 중의 각 정의와 동일하다.

[0106] 본 발명 방법 중에서도, 이하의 반응 스킴(합성 경로 1-2)에 나타내는 바와 같이, 하기 식 (Ia)로 표시되는 화합물(레조르시놀) 또는 그 염과, 하기 식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시킴으로써, 하기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염(3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체)을 제조하는 방법(전술한 본 발명 방법 a)이 바람직하다.

[0107] (합성 경로 1-2)



[0109] 상기 식 (IIa)에서, R^7 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고, R^8 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며, R^9 는 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고, R^{10} 은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 시클로알킬기, 아릴기, 히드록시기, 저급 알콕시기, 저급 알케닐옥시기, 저급 시클로알킬옥시기, 아릴옥시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내며, X는 할로젠 원자, 저급 알킬술포닐옥시기 또는 아릴술포닐옥시기를 나타낸다.

[0110] 또한 상기 식 (IIIa)에서, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 상기 식 (IIa) 중의 정의와 동일하다. 상기 식 (IIIa)에서, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 저급 알킬기, 아릴기, 저급 알콕시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내는 것이 바람직하다. 또한, 상기 식 (IIIa)에서, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 메틸기, 페닐기, tert-부톡시기 또는 벤질옥시기를 나타내는 것이 보다 바람직하다. 특히 바람직하게는, 상기 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염은,

[0111] · 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

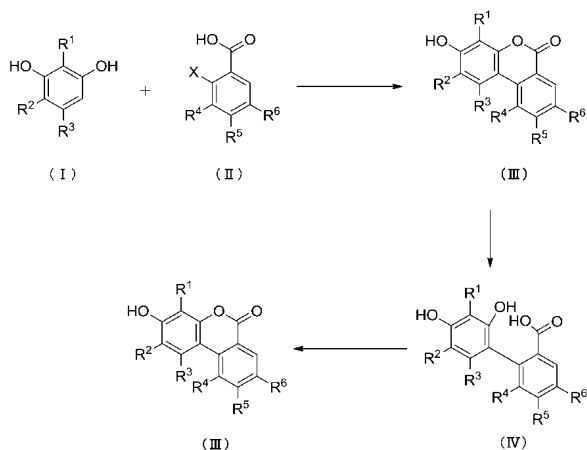
[0112] · 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,

[0113] · 8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 및

[0114] · 8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 염이다.

[0115] 본 발명은, 이하의 반응 스킴(합성 경로 1-3)에 나타내는 바와 같이, 하기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 염(1,3-디히드록시벤젠 유도체)과, 하기 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시켜, 하기 식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하고, 하기 식 (III)으로 표시되는 화합물 또는 그 염을 수산화물염과 반응시켜, 하기 식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 그 염으로 변환시키고, 이어서 하기 식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 산과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 식 (III)로 표시되는 화합물 또는 그 염(3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체)의 제조 방법(본 발명 방법 b)을 제공한다. 이러한 본 발명 방법에 의하면, 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 온화한 조건하, 만족할 수 있는 수율로 제조할 수 있다. 그리고, 하기 식 (II)로 표시되는 화합물 또는 그 염과의 반응에서, 상기 수산화물염, 탄산염 및 구리염을 이용함으로써, 반응시의 탄산 가스의 발포를 억제할 수 있다. 또한, 이 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 수산화물염과 반응시켜 개환체인 5-아세트아미드-2-(2,4-디히드록시페닐)-안식향산 또는 그 염으로 변환함으로써, 불용물인 구리염 등의 불순물을 여과 조작에 의해 용이하게 제거할 수 있고, 이어서 산과 반응시킴으로써, 이 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 제조할 수 있다.

[0116] (합성 경로 1-3)



[0117]

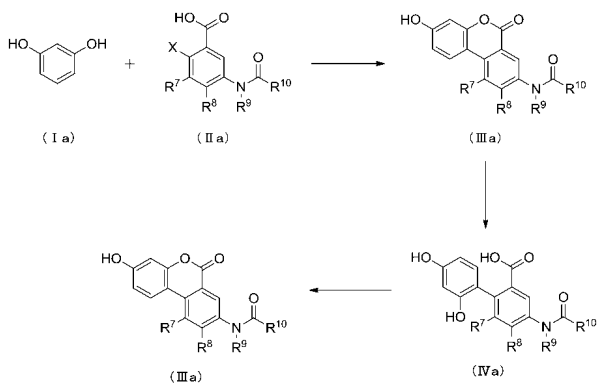
[0118] 상기 식 (I)에서, R^1 , R^2 또는 R^3 은 수소 원자, 저급 알킬기, 히드록시기 또는 저급 알콕시기를 나타낸다.

[0119] 또한 상기 식 (II)에서, R^4 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고, R^5 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며, R^6 은 수소 원자, 할로겐 원자, 저급 알킬기, 카르복실기, 니트로기 또는 $-NR^aR^b$ 를 나타내고, R^a 및 R^b 는 동일 또는 상이하고 수소 원자, 포르밀기, 저급 알킬카르보닐기, 저급 알케닐카르보닐기, 저급 시클로알킬카르보닐기, 아릴카르보닐기, 카르복실기, 저급 알콕시카르보닐기, 저급 알케닐옥시카르보닐기, 저급 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기 또는 아릴알킬옥시카르보닐기를 나타내며, X는 할로겐 원자, 저급 알킬술폰닐옥시기 또는 아릴술폰닐옥시기를 나타낸다.

[0120] 상기 식 (III)에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 또는 R^6 은 상기 식 (I) 및 상기 식 (II) 중의 각 정의와 동일하다.

[0121] 본 발명 방법 b 중에서도, 이하의 반응 스킴(합성 경로 1-4)에 나타내는 바와 같이, 하기 식 (Ia)로 표시되는 화합물(레조르시놀) 또는 그 염과, 하기 식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 탄산염 및 구리염의 존재하, 또는 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하에서 반응시켜, 하기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을 제조하고, 하기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을 수산화물염과 반응시켜, 하기 식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 그 염으로 변환시키고, 이어서 하기 식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을 산과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염(3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체)을 제조하는 방법(진술한 본 발명 방법 c)이 바람직하다.

[0122] (합성 경로 1-4)



[0123]

[0124] 상기 식 (IIa)에서, R^7 은 수소 원자, 저급 알킬기, 니트로기, 아미노기 또는 저급 알킬아미노기를 나타내고, R^8 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며, R^9 은 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고, R^{10} 은 수소 원자, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 시클로알킬기, 아릴기, 히드록시기, 저급 알콕시기, 저급 알케닐옥시기, 저급 시클로알킬옥시기, 아릴옥시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내며, X는 할로겐 원자, 저급 알킬술폰닐옥시기 또는

아릴술포닐옥시기를 나타낸다.

- [0125] 또한 상기 식 (IIIa)에서, R^7 , R^8 , R^9 또는 R^{10} 은 상기 식 (IIa) 중의 정의와 동일하다. 상기 식 (IIIa)에서, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 저급 알킬기, 아릴기, 저급 알콕시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내는 것이 바람직하다. 또한, 상기 식 (IIIa)에서, R^7 , R^8 및 R^9 이 수소 원자를 나타내고, R^{10} 이 메틸기, 페닐기, tert-부톡시기 또는 벤질옥시기를 나타내는 것이 보다 바람직하다. 특히 바람직하게는, 상기 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염은,
- [0126] · 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
- [0127] · 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온,
- [0128] · 8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 및
- [0129] · 8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 염이다.
- [0130] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서, 「탄산염 및 구리염의 존재하」란, 탄산염 및 그것이 해리한 이온 중 적어도 어느 하나와, 구리염 및 그것이 해리한 이온 중 적어도 어느 하나가 반응계중에 존재하고 있으면 되는 것을 의미한다. 원료가 탄산염 또는 구리염인 경우는, 탄산염 및 구리염 양쪽 모두를 시약으로서 사용하여도 좋고, 탄산염 또는 구리염 중 어느 하나를 시약으로서 사용하여도 좋다. 또한, 시약인 탄산염 및 구리염을 반응계중에 존재시키는 경우, 탄산염 및 구리염의 첨가 타이밍을 동시로만 한정하는 것은 아니다. 즉, 반응계중에 탄산염을 첨가 후, 구리염을 첨가하여도 좋고, 반응계중에 구리염을 첨가 후, 탄산염을 첨가하여도 좋으며, 또는 탄산염과 구리염을 동시에 첨가하여도 좋다.
- [0131] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서, 「수산화물염, 탄산염 및 구리염의 존재하」란, 수산화물염 및 그것이 해리한 이온 중 적어도 어느 하나와, 탄산염 및 그것이 해리한 이온 중 적어도 어느 하나와, 구리염 및 그것이 해리한 이온 중 적어도 어느 하나가, 반응계중에 존재하고 있으면 되는 것을 의미한다. 원료가 수산화물염, 탄산염 또는 구리염인 경우는, 수산화물염, 탄산염 및 구리염을 시약으로서 사용하여도 좋고, 수산화물염, 탄산염 또는 구리염 중 적어도 어느 하나를 시약으로서 사용하여도 좋다. 또한, 시약인 수산화물염, 탄산염 및 구리염을 반응계중에 존재시키는 경우, 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 첨가 타이밍을 동시로만 한정하는 것이 아니고, 또한 시약의 첨가 순서를 한정하는 것도 아니다.
- [0132] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 「탄산염」으로서는, 탄산나트륨, 탄산암모늄, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산바륨, 탄산마그네슘, 탄산리튬, 탄산세슘, 탄산구리, 탄산철 또는 탄산은 등을 들 수 있다. 또한 탄산염은, 1종만을 이용하여도 좋고, 2종 또는 3종을 이용하여도 좋다. 또한, 탄산염의 금속 원소의 가수는, 특별히 제한되는 것이 아니지만, 1~3가, 바람직하게는 1 또는 2가이다.
- [0133] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 「구리염」으로서는 염화구리, 브롬화구리, 요오드화구리 등의 할로겐화구리, 탄산구리, 아세트산구리, 트리플루오로아세트산구리 등의 유기산구리, 질산구리, 황산구리 등의 무기산구리, 수산화구리 또는 산화구리 등을 들 수 있다. 또한 구리염은, 1종만을 이용하여도 좋고, 2종 또는 3종을 이용하여도 좋다. 또한, 구리염의 구리의 가수는, 특별히 제한되는 것이 아니지만, 1~3가, 바람직하게는 1 또는 2가이다.
- [0134] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서의 탄산염 및 구리염의 특히 바람직한 조합으로서는, 탄산염이 탄산나트륨이며, 구리염이 요오드화구리인 경우를 들 수 있다.
- [0135] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 「수산화물염」으로서는, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화바륨, 수산화마그네슘, 수산화리튬 등을 들 수 있다. 또한 수산화물염은, 1종만을 이용하여도 좋고, 2종 또는 3종을 이용하여도 좋다. 또한 수산화물염의 금속 원소의 가수는, 특별히 제한되는 것이 아니지만, 1~3가, 바람직하게는 1 또는 2가이다.
- [0136] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서의 수산화물염, 탄산염 및 구리염의 특히 바람직한 조합으로서는, 수산화물염이 수산화나트륨이고, 탄산염이 탄산나트륨이며, 구리염이 요오드화구리인 경우를 들 수 있다.
- [0137] 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 「산」으로서는, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산,

벤젠술포산, p-톨루엔벤젠술포산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있다. 또는 산은, 1종만을 이용하여도 좋고, 2종 또는 3종을 이용하여도 좋다. 또한, 산의 가수는, 특별히 제한되는 것이 아니지만, 1~3가, 바람직하게는 1 또는 2가이다.

[0138] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서의 탄산염의 사용 몰비는, 상기 식 (II) 또는 식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염 1몰에 대하여, 1.00~10.0몰, 바람직하게는 2.0~5.0몰, 보다 바람직하게는 3.0~3.5몰이다.

[0139] 또한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서의 구리염의 사용 몰비는, 상기 식 (II) 또는 식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염 1몰에 대하여 0.01~5.0몰, 바람직하게는 0.1~1.0몰, 보다 바람직하게는 0.2~0.5몰이다.

[0140] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서의 수산화물염의 사용 몰비는, 상기 식 (II) 또는 식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염 1몰에 대하여, 0.30~5.00몰, 바람직하게는 0.5~2.0몰, 보다 바람직하게는 0.8~1.2몰이다.

[0141] 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서의 산의 사용 몰비는, 상기 식 (II) 또는 식 (IIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염 1몰에 대하여, 0.80~20.0몰, 바람직하게는 3.0~15.0몰, 보다 바람직하게는 8.0~12.0몰이다.

[0142] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 반응 용매로서는, 물 및 유기 용매 중 적어도 어느 하나를 들 수 있다. 유기 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 제3급 부탄올 등의 알코올계 용매, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매, 디메틸설폭시드 등을 들 수 있다. 또한, 이들을 혼합 용매로서 사용할 수도 있다. 바람직한 반응 용매로서는, 물, 알코올 용매 또는 물과 알코올 용매와의 혼합 용매를 들 수 있고, 보다 바람직한 반응 용매로서는, 물, 메탄올 또는 물과 메탄올과의 혼합 용매를 들 수 있다.

[0143] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c의 반응 시간은, 30분간 내지 12시간이면 좋고, 바람직하게는 1시간 내지 8시간이다.

[0144] 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c의 반응 온도는, -78℃ 내지 용매의 비점의 범위, 바람직하게는, 실온 내지 100℃의 범위, 보다 바람직하게는 25℃ 내지 70℃의 범위이다.

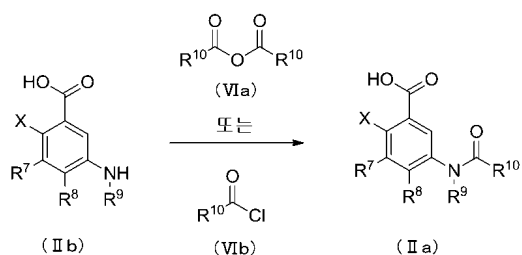
[0145] 또한, 본 발명 방법 a에서, 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 그 염으로 변환 후, 불용물을 여과하고, 이어서 상기 일반식 (IV)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 산과 반응시키는 것이 바람직하다.

[0146] 또한, 본 발명 방법 c에서, 상기 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 그 염으로 변환 후, 불용물을 여과하고, 이어서 상기 일반식 (IVa)로 표시되는 화합물 또는 그 염을, 산과 반응시키는 것이 바람직하다.

[0147] 또한, 본 발명 방법 a 및 본 발명 방법 c에서 원료가 되는 상기 식 (IIa)로 표시되는 화합물은, 예컨대 이하와 같은 반응 스킵에 나타나는 합성 경로(합성 경로 2)에 따라서 제조할 수 있다.

[0148] 또한, 본 발명 방법 a 및 본 발명 방법 c에서 원료가 되는 상기 식 (IIa)로 표시되는 화합물은, 예컨대 이하와 같은 반응 스킵에 나타나는 합성 경로(합성 경로 2)에 따라서 제조할 수 있다.

[0149] (합성 경로 2)



[0150]

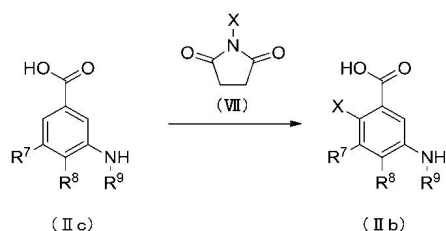
[0151] 즉, 상기 식 (IIb)로 표시되는 화합물과, 상기 식 (VIa)로 표시되는 화합물 또는 상기 식 (VIb)로 표시되는 화합물을 수산화나트륨 또는 탄산수소나트륨 등의 염기 존재하, 실온에서 2시간 내지 12시간 반응시킴으로써 상기 식 (IIa)로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 또한 상기 반응 스킵중에 나타난 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 X의 정의는,

상기 식 (IIa)의 정의와 동일이다.

[0152] 상기 합성 경로 2에서 사용하는 반응 용매로서는, 물 및 유기 용매 중 적어도 어느 하나를 들 수 있다. 유기 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 제3급 부탄올 등의 알코올계 용매, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매, 디메틸설폭시드 등을 들 수 있다. 또한, 이들을 혼합 용매로서 사용할 수도 있다. 특히 바람직한 반응 용매로서는, 물, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매를 들 수 있다.

[0153] 또한, 상기 합성 경로 2에서 원료가 되는 상기 식 (IIb)로 표시되는 화합물은, 예컨대 이하와 같은 반응 스킴에 나타나는 합성 경로(합성 경로 3)에 따라서 제조할 수 있다.

[0154] (합성 경로 3)

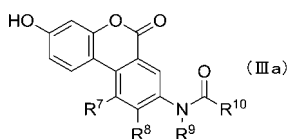


[0155] 즉, 상기 식 (IIc)로 표시되는 화합물과, 할로젠화제[상기 식 (VII) 중, X는 Cl, Br 또는 I이다]를 0℃ 내지 50℃에서 1시간 내지 5시간 반응시킴으로써 상기 식 (IIb)로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 상기 반응 스킴중에 나타난 R⁷, R⁸ 및 R⁹의 정의는, 상기 식 (IIa)의 정의와 동일하다.

[0157] 상기 합성 경로 3에서 사용하는 반응 용매로서는, 물 및 유기 용매 중 적어도 어느 하나를 들 수 있다. 유기 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 제3급 부탄올 등의 알코올계 용매, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매, 디메틸설폭시드 등을 들 수 있다. 또한, 이들을 혼합 용매로서 사용할 수도 있다. 특히 바람직한 반응 용매로서는, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매를 들 수 있다.

[0158] <3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체>

[0159] 본 발명은 또한, 하기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물 또는 그 염(3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체)에 대해서도 제공한다. 이러한 본 발명의 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체는, 신규인 것으로서, 글루코코르티코이드 수용체 결합 활성을 갖는 1,2-디히드로퀴놀린 유도체의 제조 중간체로서 유용하다. 또한 본 발명의 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체는, 선택적 에스트로겐 β 수용체 아고니스트로서도 유용하다.



[0160] 상기 식 (IIIa)에서, R⁷, R⁸, R⁹ 또는 R¹⁰은, 전술과 마찬가지로이다. 상기 식 (IIIa)에서, R⁷, R⁸ 및 R⁹이 수소 원자를 나타내고, R¹⁰이 저급 알킬기, 아릴기, 저급 알콕시기 또는 아릴알킬옥시기를 나타내는 것이 바람직하다. 또한, 상기 식 (IIIa)에서, R⁷, R⁸ 및 R⁹이 수소 원자를 나타내고, R¹⁰이 메틸기, 페닐기, tert-부톡시기 또는 벤질옥시기를 나타내는 것이 보다 바람직하다.

[0162] 본 발명의 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체의 특히 바람직한 예로서는, 이하의 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 염을 들 수 있다.

[0163] · 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0164] · 8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0165] · 8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0166] · 8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0167] · 3-히드록시-10-니트로-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0168] · 3-히드록시-9-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0169] · 8-카르복실-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0170] · 8-요오도-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0171] · 8-브로모-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온.

[0172] 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물, 및 전술한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 원료, 시약은, 산 또는 염기와 「염」을 형성하여도 좋다. 구체예로서, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산 등의 무기산과의 염, 탄산, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 호박산, 시트르산, 타르타르산, 아디프산, 글루콘산, 글루코헵토산, 글루쿠론산, 테레프탈산, 메탄술폰산, 젖산, 마노산, 1,2-에탄디술폰산, 이세티논산, 락토비온산, 올레인산, 팜산, 폴리갈락투론산, 스테아르산, 타닌산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 황산라우릴에스테르, 황산메틸, 나프탈렌술폰산, 설포살리실산 등의 유기산과의 염, 브롬화메틸, 요오드화메틸 등의 4급 암모늄염, 브롬이온, 염소이온, 요오드이온 등의 할로젠 이온과의 염, 리튬, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속과의 염, 칼슘, 마그네슘 등의 알칼리 토류 금속과의 염, 구리, 철, 아연 등과의 금속염, 암모니아와의 염, 트리에틸렌디아민, 2-아미노에탄올, 2,2-이미노비스(에탄올), 1-디옥시-1-(메틸아미노)-2-D-소르비톨, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올, 프로카인 또는 N,N-비스(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 등의 유기 아민과의 염 등을 들 수 있다.

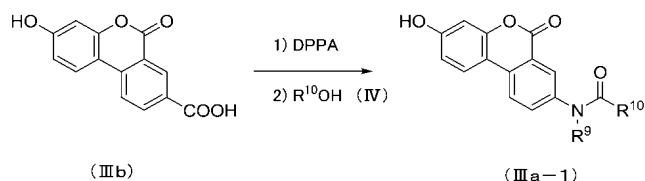
[0173] 또한, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물, 및 전술한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 원료, 시약은 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하고 있어도 좋다.

[0174] 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물, 및 전술한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 원료, 시약에 기하 이성체 또는 광학 이성체가 존재하는 경우는, 그 이성체도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0175] 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물, 및 전술한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 원료, 시약에 프로톤 호변 이성체가 존재하는 경우는, 그 호변 이성체도 본 발명에 포함된다.

[0176] 또한, 상기 식 (IIIa)로 표시되는 화합물, 및 전술한 본 발명 방법, 본 발명 방법 a, 본 발명 방법 b 및 본 발명 방법 c에서 사용하는 원료, 시약, 이들의 수화물 또는 용매화물은 결정이어도 좋고, 이 결정에 결정 다형 및 결정 다형군(결정 다형 시스템)이 존재하는 경우에는, 이들의 결정 다형체 및 결정 다형군(결정 다형 시스템)도 본 발명에 포함된다. 여기서, 결정 다형군(결정 다형 시스템)이란, 이들 결정의 제조, 정출, 보존 등의 조건 및 상태(또한 본 상태에는 제제화한 상태도 포함함)에 의해, 결정형이 여러 가지 변화하는 경우의 각 단계에서의 결정형 및 그 과정 전체를 의미한다.

[0177] 본 발명의 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체는, 그 제조 방법에 대해서 특별히 제한되는 것이 아니지만, 전술한 본 발명 방법 a 또는 본 발명 방법 c에서 적합하게 제조할 수 있다. 본 발명의 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체는, 합성 경로 1-2로서 나타난 본 발명 방법 a 및 합성 경로 1-4로서 나타난 본 발명 방법 c 이외의 방법으로도 제조할 수 있다고 생각되고, 이러한 제조 방법으로서, 예컨대 이하의 반응 스킴(합성 경로 1-3)에 나타나는 바와 같은 방법을 들 수 있다.



[0178]

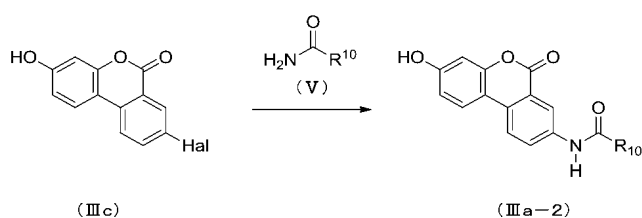
[0179] 즉, 식 (IIIb)로 표시되는 화합물[상기 식 (III) 중, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵가 H, R⁶이 COOH인 화합물]을 디페닐포스포릴아지드(DPPA) 등의 시약과 반응시키고, tert-부틸알코올 등의 식 (IV)로 표시되는 알코올과 더 반응시킴

으로써, 식 (IIIa-1)로 표시되는 화합물[전술한 식 (IIIa) 중, R^7 및 R^8 이 H인 화합물]을 얻을 수 있다. 또한, 상기 합성 경로 1-3에서의 R^9 및 R^{10} 은, 전술한 식 (IIa)의 정의와 동일하다.

[0180] 합성 경로 1-3에서 사용하는 반응 용매로서는, 물 및 유기 용매 중 적어도 어느 하나를 들 수 있다. 유기 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 제3급 부탄올 등의 알코올계 용매, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매, 디메틸설폭시드 등을 들 수 있다. 또한, 이들을 혼합 용매로서 사용할 수도 있다. 특히 바람직한 반응 용매로서는, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매를 들 수 있다.

[0181] 또한, 본 발명의 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 제조하는 방법으로서, 예컨대 이하의 반응 스킴(합성 경로 1-4)에 나타나는 바와 같은 방법도 들 수 있다.

[0182] (합성 경로 1-4)



[0184] 즉, 식 (IIIc)로 표시되는 화합물[상기 식 (III) 중, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 이 H, R^6 이 Hal(할로젠 원자를 의미함)인 화합물]과, 아세트아미드 등의 식 (V)로 표시되는 아미드 유도체를 요오드화구리, 글리신 및 인산삼칼륨의 존재하, 아미드 커플링 반응시키는 것에 의해, 식 (IIIa-2)로 표시되는 화합물[상기 식 (IIIa-1) 중 R^9 가 H인 화합물]을 얻을 수 있다. 또한 상기 합성 경로 1-4에서의 R^{10} 은, 전술한 식 (IIa)의 정의와 동일하다.

[0185] 합성 경로 1-4에서 사용하는 반응 용매로서는, 물 및 유기 용매 중 적어도 어느 하나를 들 수 있다. 유기 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 제3급 부탄올 등의 알코올계 용매, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소계 용매, 디메틸설폭시드 등을 들 수 있다. 또한, 이들을 혼합 용매로서 사용할 수도 있다. 특히 바람직한 반응 용매로서는, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈 등의 아미드계 용매를 들 수 있다.

[0186] 또한, 상기 식 (IIIa-2)로 표시되는 화합물은, Tetrahedron Letters, 45, 2004, 2311-2315에 개시된 방법에 따라 합성할 수도 있다.

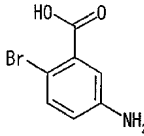
[0187] 이하에, 본 발명의 제조예를 나타낸다. 또한 이들 예시는 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

[0188] [제조예]

[0189] <참고예 1: 5-아미노-2-브로모 안식향산(참고 화합물 1)>

[0190] 3-아미노 안식향산(3.00 g, 21.9 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(18.0 mL) 용액에, 5°C 이하에서 N,N-디메틸포름아미드(9.00 mL)와 N-브로모호박산이미드(4.09 g, 23.0 mmol)의 혼합 용액을 적하하였다. 5°C 이하에서 1시간 교반한 후에 물(60.0 mL)을 가하여 5°C 이하에서 12시간 교반하고, 여과하였다. 여과 잔여물을 물(5.00 mL)로 더 세정 후, 건조하여, 하기 표 1에 나타내는 표기 참고 화합물 1(3.68 g, 수율 78%)을 얻었다.

표 1

<p>5-아미노-2-브로모 안식향산 (참고 화합물 1)</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ: 5.49 (s, 2H), 6.59 (dd, J=8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 13.04 (s, 1H). 수율 78%</p>
--	--

[0191]

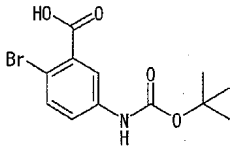
[0192]

<참고예 2-1: 5-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-브로모 안식향산(참고 화합물 2-1)>

[0193]

5-아미노-2-브로모 안식향산(참고 화합물 1, 25.8 g, 0.119 mol)과 물(78.0 mL)의 혼합물에 4M 수산화나트륨 수용액(30.0 mL, 0.120 mol), 이탄산디-tert-부틸(36.0 mL, 0.157 mol)을 가하고, 실온에서 40시간 교반하였다. 반응액을 수냉하고, 1M 염산(0.120 L, 0.120 mol)을 가하여 중화하며, 아세트산에틸(0.400 L), 물(0.250 L)을 가하여 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(0.200 L)으로 세정 후, 농축하고, 얻어진 고체를 아세트산에틸과 헥산의 혼합 용매(아세트산에틸:헥산=100:1, 0.200 L)로 세정 후, 건조하여, 하기 표 2에 나타내는 바와 같은 표기 참고 화합물 2-1(34.5 g, 수율 92%)을 얻었다.

표 2

<p>5-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-브로모 안식향산(참고 화합물 2-1)</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ: 1.47 (s, 9H), 7.46 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.6 Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 13.36 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 314 ([M-H]⁻), 316 ([M+2-H]⁻) 수율 92%</p>
---	--

[0194]

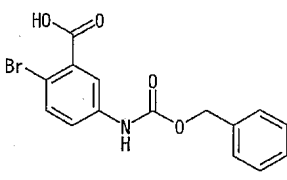
[0195]

<참고예 2-2: 5-벤질옥시카르보닐아미노-2-브로모 안식향산(참고 화합물 2-2)>

[0196]

5-아미노-2-브로모 안식향산(참고 화합물 1, 3.00 g, 13.9 mmol)과 물(35.0 mL)의 혼합물에 4M 수산화나트륨 수용액(3.65 mL, 14.6 mmol), 클로로포름산벤질(3.95 mL, 27.8 mmol)을 가하고, 실온에서 18시간 교반하였다. 반응액을 수냉하고, 6M 염산(2.50 mL, 15.0 mmol)을 가하여 중화하고 여과하였다. 여과 잔여물을 물(10.0 mL), 톨루엔(5.00 mL)으로 세정 후, 건조하여, 하기 표 3에 나타내는 바와 같은 표기 참고 화합물 2-2(4.29 g, 수율 88%)를 얻었다.

표 3

<p>5-벤질옥시카르보닐아미노-2-브로모 안식향산(참고 화합물 2-2)</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ: 5.16 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.51 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.6 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.37 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 348 ([M-H]⁻), 350 ([M+2-H]⁻) 수율 88%</p>
---	--

[0197]

[0198]

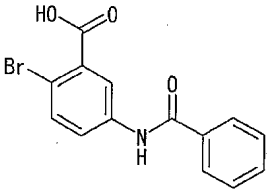
<참고예 2-3: 5-벤조일아미노-2-브로모 안식향산(참고 화합물 2-3)>

[0199]

5-아미노-2-브로모 안식향산(3.00 g, 13.9 mmol)과 물(35.0 mL)의 혼합물에 4M 수산화나트륨 수용액(3.65 mL,

14.6 mmol), 무수 안식향산(4.73 g, 20.9 mmol)을 가하고, 실온에서 18시간 교반하였다. 반응액을 수냉하고, 6M 염산(2.50 mL, 15.0 mmol)을 가하여 중화하고 여과하였다. 여과 잔여물을 물(10.0 mL), 톨루엔(5.00 mL)으로 세정 후, 건조하여, 하기 표 4에 나타내는 바와 같은 표기 참고 화합물 2-3(3.80 g, 수율 85%)을 얻었다.

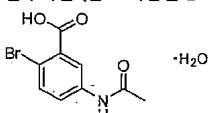
표 4

<p>5-벤조일아미노-2-브로모 안식향산 (참고 화합물 2-3)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ: 7.55 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (tt, $J=7.4, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.26 (d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H), 10.50 (s, 1H), 13.41 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 320 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 322 ($[\text{M}+2+\text{H}]^+$) 수율 85%</p>
---	---

<참고예 2-4: 5-아세트아미드-2-브로모 안식향산·일수화물(참고 화합물 2-4)>

5-아미노-2-브로모 안식향산(참고 화합물 1, 30.5 g, 0.141 mol)과 물(0.360 L)의 혼합물에 빙냉 하, 4M 수산화나트륨 수용액(37.1 mL, 0.148 mol), 무수 아세트산(20.5 mL, 0.217 mol)을 가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 재차 빙냉하고, 6M 염산(26.0 mL, 0.156 mol)을 가하여 중화하고 여과하였다. 여과 잔여물을 물(20 mL)로 더 세정 후, 건조하여, 하기 표 5에 나타내는 바와 같은 표기 참고 화합물 2-4(38.1 g, 수율 98%)를 얻었다.

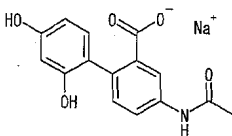
표 5

<p>5-아세트아미드-2-브로모 안식향산· 일수화물 (참고 화합물 2-4)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ: 2.05 (s, 3H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.02 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 10.19 (s, 1H), 13.39 (s, 1H) 수율 98%</p>
---	--

<참고예 3: 5-아세트아미드-2-(2,4-디히드록시페닐)-안식향산나트륨(참고 화합물 3)>

8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(참고 화합물 1-1, 0.128 g, 0.475 mmol)에 물(5.00 mL), 4M 수산화나트륨 수용액(0.119 mL, 0.476 mmol)을 가하였다. 60℃에서 3시간 가열 교반한 후에 반응액을 여과하고 여과 잔여물을 건조하여, 하기 표 6에 나타내는 바와 같은 표기 참고 화합물 3(0.081 g, 수율 55%)을 얻었다.

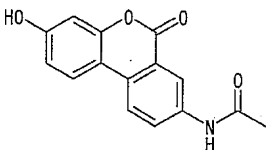
표 6

<p>5-아세트아미드-2-(2,4-디히드록시페닐)- 안식향산나트륨 (참고 화합물 3)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, D_2O) δ: 2.19 (s, 3H), 6.16-6.18 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=8.2, 2.1\text{ Hz}$, 1H). 수율 55%</p>
---	---

[0207] <실시예 1: 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(화합물 1-1)>

[0208] 5-아세트아미드-2-브로모 안식향산·일수화물(참고 화합물 2-4, 30.0 g, 0.109 mol), 레조르시놀(38.4 g, 0.349 mol), 탄산나트륨(40.7 g, 0.384 mol)의 혼합물에 물(300 mL)을 가하고, 50℃에서 가열 교반하였다. 50℃에서 요오드화구리(6.64 g, 0.035 mol)를 가하고, 5시간 가열 교반하였다. 반응액을 방냉 후, 여과하고, 여과 잔여물을 물(300 mL)로 더 세정 후, 건조하여, 하기 표 7에 나타내는 바와 같은 표기 화합물 1-1(23.5 g, 수율 80%)을 얻었다.

표 7

<p>8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(화합물 1-1)</p> 	<p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆)</p> <p>δ: 2.10 (s, 3H), 6.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J=2.4 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).</p> <p>MS m/z (API-ES) 270 ([M+H]⁺)</p> <p>수율 80%</p>
---	---

[0209]

[0210] <실시예 2: 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(화합물 1-1)>

[0211] 5-아세트아미드-2-브로모 안식향산(참고 화합물 2-4, 1.00 g, 3.88 mmol), 레조르시놀(1.28 g, 11.6 mmol), 물(10.0 mL)의 혼합물에 4M 수산화나트륨 수용액(0.969 mL, 3.88 mmol)을 가하고, 용해 확인 후, 탄산나트륨(0.945 g, 8.92 mmol)을 가하며, 50℃에서 가열 교반하였다. 계속해서 50℃에서 요오드화구리(0.221 g, 1.16 mmol)를 가하고, 8시간 가열 교반한 후에 반응액을 여과하며, 여과 잔여물을 물(10.0 mL)로 더 세정 후, 건조하여, 상기 표 7에 나타낸 바와 같은 표기 화합물 1-1(0.856 g, 수율 82%)을 얻었다.

[0212] <실시예 3: 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(화합물 1-1)>

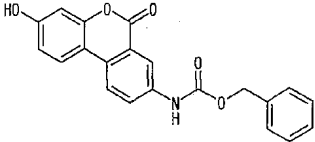
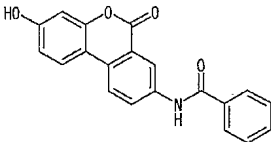
[0213] 물(1.50 L), 레조르시놀(192 g, 1.74 mol), 5-아세트아미드-2-브로모 안식향산(참고 화합물 2-4, 150 g, 0.581 mol)의 혼합물에 4M 수산화나트륨 수용액(145 mL, 0.580 mol)을 가하고, 용해 확인 후, 탄산나트륨(142 g, 1.34 mol)을 가하며, 50℃에서 가열 교반하였다. 계속해서 50℃에서 요오드화구리(33.2 g, 0.174 mol)를 가하고, 15시간 가열 교반하며, 반응액에 4M 수산화나트륨 수용액(750 mL), 물(3.00 L)을 가하고, 50℃에서 3시간 가열 교반한 후에 여과하여 불용물을 제거하였다. 빙냉하, 여과액에 아세트ونی트릴(450 mL), 12M 염산(519 mL)을 가하고 1시간 교반한 후에, 석출 고체를 여과하며, 여과 잔여물을 물(750 mL)로 더 세정 후, 건조하여, 상기 표 7에 나타낸 바와 같은 표기 화합물 1-1(117 g, 수율 75%)을 얻었다.

[0214] <실시예 4: 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(화합물 1-1)>

[0215] 5-아세트아미드-2-(2,4-디히드록시페닐)-안식향산나트륨(참고 화합물 3, 0.435 g, 1.41 mmol)에 물(15 mL), 6M 염산(0.704 mL, 4.22 mmol)을 가하였다. 실온에서 1시간 30분 교반한 후에 반응액을 여과하고, 여과 잔여물을 물(7.50 mL)로 더 세정 후, 건조하여, 상기 표 7에 나타내는 바와 같은 표기 화합물 1-1(0.319 g, 수율 84%)을 얻었다.

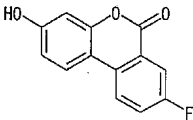
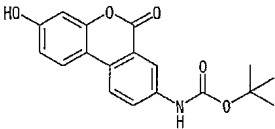
[0216] 이하, 참고 화합물 2-2, 2-3, 2-브로모-5-플루오로 안식향산(시판 화합물), 2-1, 2-브로모-3-니트로 안식향산(시판 화합물), 2-브로모-4-메틸안식향산(시판 화합물), 2-브로모 안식향산(시판 화합물), 4-브로모이소프탈산(시판 화합물), 2-브로모-5-요오도 안식향산(시판 화합물), 2,5-디브로모 안식향산(시판 화합물) 또는 2-브로모-5-니트로 안식향산(시판 화합물)을 사용하고, 화합물 1-1의 제조 방법에 준하여(실시예 1에 기재된 방법), 화합물 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11 및 1-12를 얻었다.

표 8

<p>8-벤질옥시카르보닐아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-2)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ: 5.20 (s, 2H), 6.74 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.91 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.24 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 360 ([M-H]$^-$) 수율 75%</p>
<p>8-벤조일아미노-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-3)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ: 6.77 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.63 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 8.13 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 332 ([M+H]$^+$) 수율 59%</p>

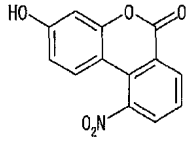
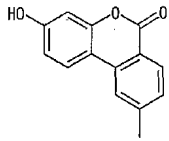
[0217]

표 9

<p>8-플루오로-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-4)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-D_6) δ: 6.77 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (td, $J=8.7, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J=8.7, 3.2\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.36 (dd, $J=8.7, 3.2\text{Hz}$, 1H), 10.36 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 229 ([M-H]$^-$) 수율 91%</p>
<p>8-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-5)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ: 1.51 (s, 9H), 6.74 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.22 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 328 ([M+H]$^+$) 수율 73%</p>

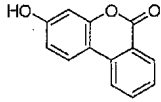
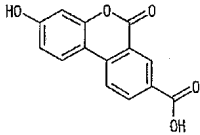
[0218]

표 10

<p>3-히드록시-10-니트로-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-6)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ: 6.81 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.27 (dd, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.45 (dd, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H), 10.74 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 256 ([M-H]$^-$) 수율 63%</p>
<p>3-히드록시-9-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-7)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ: 3.33 (s, 3H), 6.74 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.84 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 10.32 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 227 ([M+H]$^+$) 수율 100%</p>

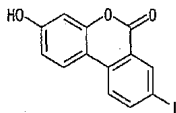
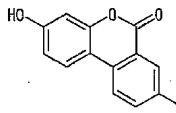
[0219]

표 11

<p>3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-8)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ: 6.76 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.18 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 10.35 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 213 ([M+H]$^+$) 수율 100%</p>
<p>8-카르복실-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-9)</p> 	<p>$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ: 6.78 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 10.56 (s, 1H), 13.25 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 255 ([M-H]$^-$) 수율 39%</p>

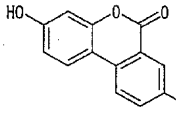
[0220]

표 12

<p>8-요오도-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-10)</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ: 6.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J=1.7 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 339 ([M+II]⁺) 수율 74%</p>
<p>8-브로모-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-11)</p> 	<p>¹H-NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ: 6.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 10.45 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 291 ([M+H]⁺), 293 ([M+2+H]⁺) 수율 87%</p>

[0221]

표 13

<p>8-니트로-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 (화합물 1-12)</p> 	<p>¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ: 6.81 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.61 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.5 Hz, 1H), 10.76 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 256 ([M-H]⁻) 수율 65%</p>
--	--

[0222]

[0223]

<비교예 1: 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(화합물 1-1)>

[0224]

비특허문헌 1에 기재된 방법으로, 상기 표 6에 나타난 화합물 1-1을 제조하였다(비교예 1). 5-아세트아미드-2-브로모 안식향산·일수화물(참고 화합물 2-4, 0.221 g, 0.801 mmol), 레조르시놀(0.179 g, 1.63 mmol), 수산화나트륨(0.075 g, 1.88 mmol)에 물(1.00 mL)을 가하고, 100℃에서 가열 교반하였다. 또한 5% 황산구리 수용액(0.337 mL, 0.106 mmol)을 가하고, 1시간 가열 교반하였다. 반응액을 방냉 후, 냉각하고, 아세트산(0.112 mL, 1.96 mmol)으로 중화하고, 여과하였다. 여과 잔여물을 물(3.00 mL)로 더 세정 후, 건조하여, 표기 화합물 1-1(0.084 g, 수율 39%)을 얻었다.

[0225]

<비교예 2: 8-아세트아미드-3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(화합물 1-1)>

[0226]

비특허문헌 1에 기재된 방법에서, 반응 온도를 50℃로 한 조건으로, 상기 표 6에 나타난 화합물 1-1을 제조하였다(비교예 2). 5-아세트아미드-2-브로모 안식향산·일수화물(참고 화합물 2-4, 0.200 g, 0.724 mmol), 레조르시놀(0.160 g, 1.45 mmol)에 4M 수산화나트륨 수용액(0.398 mL, 1.59 mmol), 물(0.600 mL)을 가하고, 50℃에서 가열 교반하였다. 또한 10% 황산구리 수용액(0.116 mL, 0.073 mmol)을 가하고, 5시간 가열 교반하였다. 반응액을 방냉 후, 냉각하고, 6M 염산(0.267 mL, 1.60 mmol)으로 중화하고, 여과하였다. 여과 잔여물을 물(5.00 mL), 에탄올(5.00 mL)로 더 세정 후, 건조하여, 표기 화합물 1-1(0.067 g, 수율 34%)을 얻었다.

[0227] 참고 화합물 2-4, 2-2, 2-3, 2-1, 2-브로모-3-니트로 안식향산(시판 화합물) 또는 2-브로모-5-니트로 안식향산(시판 화합물)을 사용하여, 비교예 1의 제조 방법에 준하여, 화합물 1-2, 1-3, 1-5, 1-6 및 1-12를 얻었다.

[0228] 화합물 1-1, 1-2, 1-3, 1-5, 1-6 및 1-12의 본 발명의 제조 방법(실시예 1에 기재된 방법)을 이용한 경우의 수율(%)과 비특허문헌 1 기재의 제조 방법(비교예 1에 기재된 방법)을 이용한 경우의 수율(%)을 표 14에 나타낸다.

표 14

화합물	본 발명의 제조 방법을 이용한 경우의 각 화합물의 수율(%)	비특허문헌 1 기재의 제조방법을 이용한 경우의 각 화합물의 수율(%)
1-1	80	39
1-2	75	36
1-3	59	24
1-5	73	33
1-6	63	9
1-12	65	혼적량

[0229]

산업상 이용가능성

[0230] 본 발명에 의하면, 글루코코르티코이드 수용체 결합 활성을 갖는 1,2-디히드로퀴놀린 유도체의 제조 중간체나 선택적 에스트로겐 β 수용체 아고니스트로서 유용한 3-히드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 유도체를 종래 알려진 제조 방법보다 온화한 조건하, 만족할 수 있는 수율로 제조할 수 있고, 공업적으로 유용하다. 또한, 본 발명 방법에는, 탄산나트륨이나 요오드화구리 등의 염가의 시약을 적용하는 것이 가능하며, 공업적 제조를 실시하는 데에 있어서, 경제적이다.