

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 337/14

(11) 공개번호 특2000-0068251
(43) 공개일자 2000년11월25일

(21) 출원번호	10-1999-7001386		
(22) 출원일자	1999년02월20일		
번역문제출일자	1999년02월20일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1997/02922	(87) 국제공개번호	WO 1998/07717
(86) 국제출원출원일자	1997년08월22일	(87) 국제공개일자	1998년02월26일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 케냐 가나 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로바키아 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 싱가포르 유고슬라비아 시에라리온 슬로베니아		
(30) 우선권 주장	96-241088 1996년08월22일 일본(JP)		
	96-352799 1996년12월12일 일본(JP)		
(71) 출원인	닛뽕 케미파 가부시키가이샤 야마구찌 가즈시로		
	일본 도쿄도 지요다구 이와모토쵸 2쵸메 2-3우베 고산 가부시키가이샤 나카히로 마오미		
(72) 발명자	일본 야마구치켄 우베시 니시훈마치 1쵸메 12반 32고 야마모또마사오		
	일본사이따마켄미사또시와세다7-5-2-204		
	고바야시구니오		
	일본사이따마켄미사또시와세다5-1-3-202		
	하라다가쓰마사		
	일본야마구찌켄우베시오아자고구시1978-5우베고상가부시키가이샤우베켄규쇼나이		
	니시노시게요시		
	일본야마구찌켄우베시오아자고구시1978-5우베고상가부시키가이샤우베켄규쇼나이		
	사사끼히로시		
	일본야마구찌켄우베시오아자고구시1978-5우베고상가부시키가이샤우베켄규쇼나이		
(74) 대리인	박해선, 조영원		

심사청구 : 없음

(54) 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산 및 이의 중간체의 제조 방법

요약

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화하고, 이어서 티오페놀과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 고리화 반응시킴으로써 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(즉, 잘토프로펜)을 제조한다. 다른 관련 과정 및 관련 화합물이 또한 개시되어 있다.

명세서

기술분야

본 발명은 "잘토프로펜(Zaltoprofen)", 즉, 2-(10,11-디히드로-10)-옥소디벤조-[b, f]티에핀-2-일)프로피온산의 신규한 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 잘토프로펜의 제조에 사용되는 신규한 화합물에 관한 것이다.

배경기술

잘토프로펜은 우수한 항염작용 뿐만아니라 우수한 진통작용을 갖는 약제학적 유효 성분으로 공지되어 있다.

일본 특허 공개 제 55-53282 호에는, 에틸 5-(α -시아노에틸)-2-페닐티오-페닐아세테이트를 가수분해하여 5-(α -시아노에틸)-2-페닐티오-페닐아세트산을 수득하고, 생성된 화합물을 고리화 및 시아노기를 아마이드 화하고, 생성된 화합물의 아마이드기를 가수분해하는 것으로 이루어지는, 잘토프로펜의 제조 방법이 기재되어 있다.

일본 특허 공개 제 57-106678 호에는, 에틸 5-(α -시아노에틸)-2-페닐티오페닐아세테이트를 가수분해하여 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산을 수득하고, 축합제의 존재 하에 생성된 화합물을 고리화하는 것으로 이루어지는, 잘토프로펜의 제조 방법이 기재되어 있다.

일본 특허 공개 제 62-292780 및 63-10756 호에는, 할로케탈 화합물을 출발 물질로 잘토프로펜을 제조하는 방법이 기재되어 있다.

일본 특허 공개 제 63-2970 호에는, 5-프로피오닐-2-페닐티오페닐아세테이트를 오르토포름산 에스테르 및 금속 아연 또는 아연 할라이드와 반응시켜 메틸 2-(3-메톡시카르보닐메틸-4-페닐티오페닐)프로피오네이트를 수득하고, 이러한 생성물을 잘토프로펜의 제조에 사용하는, 잘토프로펜의 제조 방법이 기재되어 있다.

상기 기재와 같이, 잘토프로펜의 다양한 제조 방법이 공지되어 있다. 그러나, 출발 물질의 입수 용이성 및 제조를 위한 반응에 있어서 침전 물질의 손쉬운 조작, 뿐만아니라 수율과 같은 경제적인 관점에서 더욱 향상된 방법이 요구된다.

본 발명은 잘토프로펜의 신규한 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

특히, 본 발명은 출발 물질의 입수 용이성 및 제조를 위한 반응에 있어서 침전 물질의 손쉬운 조작, 뿐만아니라 수율과 같은 경제적인 관점에서 산업상 유리하게 사용할 수 있는 잘토프로펜의 신규한 제조 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화 및 이어서 티오페놀과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 고리화 반응시키는(제조-I) 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)-프로피온산의 제조 방법에 관한 것이다.

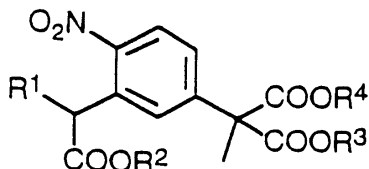
본 발명은 또한, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화 및 이어서 할로겐 화제와 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 티오페놀과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 고리화 반응시키는(제조-II) 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화 및 이어서 티오살리실산과 반응시켜 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)-페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 에스테르화하여 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 고리화하여 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 가수분해 및 탈카르복실화하는(제조-III) 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)-프로피온산의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화 및 이어서 할로겐 화제와 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)-프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 티오살리실산과 반응시켜 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 에스테르화하여 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 고리화하여 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 가수분해 및 탈카르복실화하는(제조-IV) 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법에 관한 것이다.

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염은 신규한 화합물이고, 하기와 같은 다양한 방법으로 제조될 수 있다.

- 1) 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 환원시키는 것으로 이루어지는 방법.
- 2) 하기 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 가수 분해 및 탈카르복실화하여, 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 환원시키는 것으로 이루어지는 방법 :

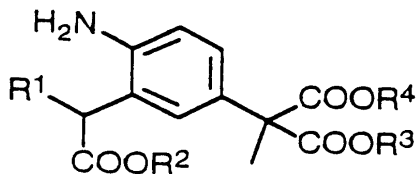


[상기 식에서, R¹ 은 시아노, 카르복실, 카르바모일, C₂₋₇ 알킬카르보닐, C₂₋₇ 알콕시카르보닐, C₇₋₁₃ 아릴옥시카르보닐, 또는 C₈₋₁₉ 아르알킬옥시카르보닐이고 ; R², R³ 및 R⁴ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다].

3) 아세트산 에스테르 유도체와 2-(3-할로게노-4-니트로페닐)-2-메틸말론산 디알킬 에스테르 [=2-(3-할로게노-4-니트로페닐)-2-메틸프로판디오산 디알킬 에스테르]를 반응시켜, 상기 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 수득하고 ; 메틸말론산 유도체를 가수분해 및 탈카르복실화하여, 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고 ; 생성물을 환원시키는 것으로 이루어지는 방법.

4) 2,4-디할로게노니트로벤젠과 메틸말론산 디에스테르 및 아세트산 에스테르 유도체와 반응시켜, 상기 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 수득하고 ; 메틸말론산 유도체를 가수분해 및 탈카르복실화하여, 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고 ; 생성물을 환원시키는 것으로 이루어지는 방법.

5) 상기 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 환원시켜, 하기 화학식 B 를 갖는 또다른 메틸말론산 유도체를 수득하고 ; 화학식 B 의 메틸말론산 유도체를 가수분해 및 탈카르복실화하는 것으로 이루어지는 방법 :

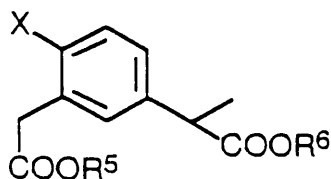


[상기 식에서, R¹, R², R³ 및 R⁴ 각각은 상기 화학식 A 에서의 정의와 동일하다].

본 발명은 또한, 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 티오펜올과 반응시켜, 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오펜올)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 고리화 하는(제조-V) 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법에 관한 것이다.

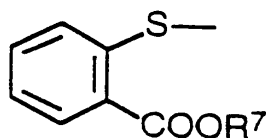
본 발명은 또한, 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 티오살리실산과 반응시켜, 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 에스테르화하여 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산 (저급)알킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 고리화하고, 고리화된 에스테르를 가수 분해 및 탈카르복실화하는(제조-VI) 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 C 를 갖는 화합물에 관한 것이다 :



[상기 식에서,

X 는 NO₂, NH₂, 할로겐, 또는 하기 식의 기이고 :



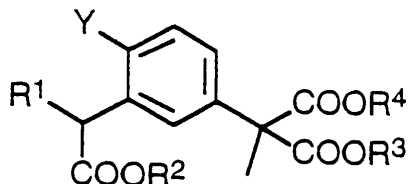
(식 중, R⁷ 은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다), R⁵ 및 R⁶ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다].

화학식 C 의 화합물은 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산을 제조하기위한 중간체 화합물로서 유용하다.

화학식 C 의 화합물의 대표적인 예는 하기를 포함한다 :

- a) 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산, C_{1-6} 알킬인 이의 알킬 에스테르, 또는 이의 염.
 b) 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산, C_{1-6} 알킬인 이의 알킬 에스테르, 또는 이의 염.
 c) 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산, C_{1-6} 알킬인 이의 알킬 에스테르, 또는 이의 염.
 d) 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산, C_{1-6} 알킬인 이의 알킬 에스테르, 또는 이의 염.
 e) C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시인 2-[3-알콕시카르보닐메틸-4-(2-알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산의 알킬 에스테르.

또한, 본 발명은 하기 화학식 D 를 갖는 화합물에 관한 것이다 :



[상기 식에서,

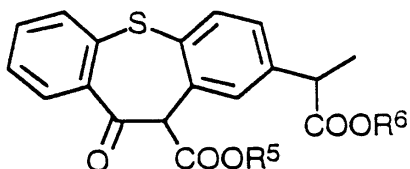
Y 는 NO_2 또는 NH_2 이고, R^1 은 시아노, 카르복실, 카르바모일, C_{2-7} 알킬카르보닐, C_{2-7} 알콕시카르보닐, C_{7-13} 아릴옥시카르보닐, 또는 C_{8-19} 아르알킬옥시카르보닐이고 ; R^2 , R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{6-12} 아릴, 또는 C_{7-18} 아르알킬이다].

화학식 D 의 화합물은 또한 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산을 제조하기 위한 중간체 화합물로서 유용하다.

화학식 D 의 화합물의 대표적인 예는 하기를 포함한다 :

- a) C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시인 2-[3-비스(알콕시카르보닐)-메틸-4-니트로페닐]-2-메틸말론산의 디알킬 에스테르.
 b) C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시인 2-[3-[(알콕시카르보닐)시아노메틸]-4-니트로페닐]-2-메틸말론산의 디알킬 에스테르.
 c) C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시인 2-[3-[아세틸(알콕시카르보닐)메틸]-4-니트로페닐]-2-메틸말론산의 디알킬 에스테르.
 d) C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시인 2-[4-아미노-3-비스(알콕시카르보닐)메틸페닐]-2-메틸말로네이트의 디알킬 에스테르.

또한, 본 발명은 하기 화학식 E 를 갖는 화합물에 관한 것이다 :



[상기 식에서, R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{6-12} 아릴, 또는 C_{7-18} 아르알킬이다].

화학식 E 의 화합물은 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산을 제조하기 위한 중간체 화합물로서 유용하다.

화학식 E 의 화합물의 대표적인 예로는 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 알콕시인 2-(11-알콕시카르보닐-10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 알킬 에스테르를 포함한다.

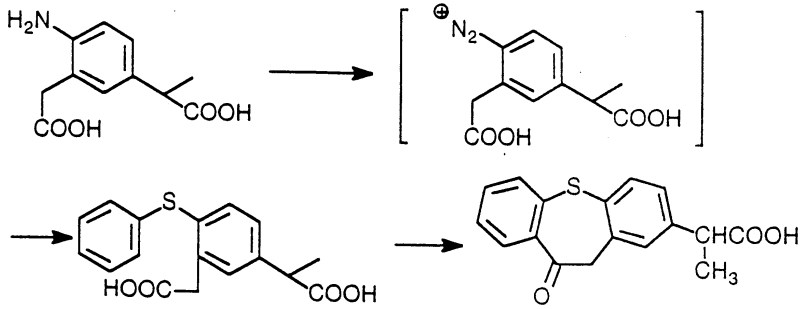
발명의 바람직한 구현예

잘토프로펜, 즉, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산을 제조하기 위한 본 발명의 과정을 하기에 더욱 상세하게 기재한다.

(1) 제조-1

잘토프로펜을 제조하기 위한 본 발명의 제조-1 은 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화하고, 이어서 티오펜올과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 고리화반응하는 것으로 특징지어진다. 제조-1 을 하기 반응식 1 로 예시한다 :

반응식 I



1) 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염(예컨대, 디소듐염, 디포타슘염, 디리튬염)을 예컨대, 산성 조건 하에서(염산으로 산성으로 만들), 디아조화제를 사용하여 디아조화시키고, 생성된 화합물(즉, 디아조 화합물)을 용매 중에 티오페놀과 반응시킨다. 출발 화합물을 산성 조건

하에서(염산 또는 아세트산으로 산성으로 만들) -10 내지 20 °C 의 온도에서 디아조화제(예컨대, 소듐 니트레이트, 니트로실 하이드로겐술페이트, 니트로실 클로라이드)와 접촉시킴으로서 디아조화 반응을 수행할 수 있다. 생성 화합물(즉, 디아조 화합물)을 0 내지 100 °C 에서 염기성 조건(예컨대, 소듐 히드록사이드 또는 포타슘 히드록사이드 수용액 중)하에 티오페놀과 접촉시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득한다.

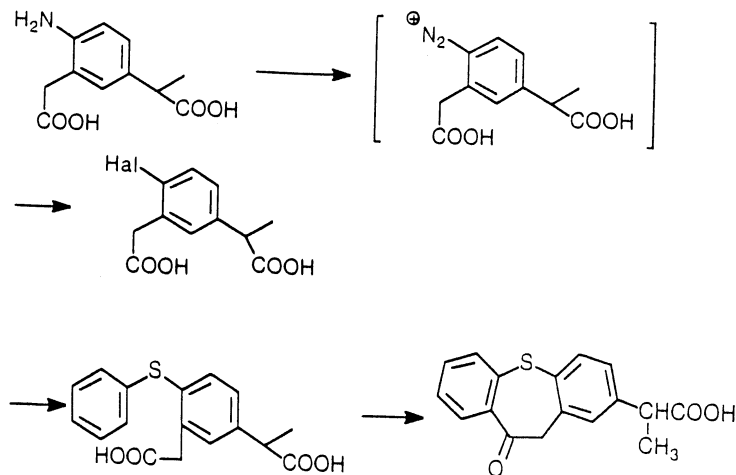
2) 잘토프로펜의 제조

상기 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염은 공지된 화합물이다. 촉합제의 존재 하에 이 화합물을 고리화합으로서 잘토프로펜을 제조하는 것이 일본 특허 공개 제 H1-29793 호에 기재되어 있다. 촉합제는 황산, 폴리포스포산, 또는 폴리포스포르산 에스테르일 수 있고, 반응은 일반적으로 0 내지 150 °C 의 온도에서 수행된다.

(2) 제조-II 및 제조-V

잘토프로펜을 제조하기 위한 본 발명의 제조-II 는, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화하고, 이어서 할로겐화제와 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성된 화합물을 티오페놀과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 최종적으로 고리화 반응하는 것을 특징으로 한다. 제조-II 를 하기 반응식 II(식중, "Hal-"은 할로게노기를 의미한다)로 예시한다 :

반응식 II



반응식 II 에서, 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 티오페놀(도식화되어있지 않다)과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 생성하고, 이 생성물이 고리화되어 잘토프로펜(최종 생성물)을 수득하는 과정은 제조-V 에 상응한다.

1) 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염(예컨대, 디소듐 염)을 제조-I 과 동일한 방법으로 디아조화하고, 생성된 화합물(예컨대, 디아조 화합물)을 -10 °C 내지 100 °C 의 온도에서 할로겐화제(예컨대, 포타슘 요오다이드, 염화구리(I), 브롬화구리(I), 요오드화구리(I), 또는 일반적으로 구리 분말의 존재 하의 하이드로브롬산)로 처리하여, 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의

염을 수득한다.

2) 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조

상기 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 극성 용매(예컨대, 디메틸설폭시드(DMSO), N,N-디메틸포름아미드(DMF), 또는 물)의 존재 하에 25 내지 120 °C에서 염기성 조건(예컨대, 포타슘 히드록시드 또는 포타슘 카르보네이트로 염기성으로 만들) 하에 축매(예컨대, 포타슘 요오다이드, 구리 분말, 구리염)의 존재하에서 반응시켜, 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득한다.

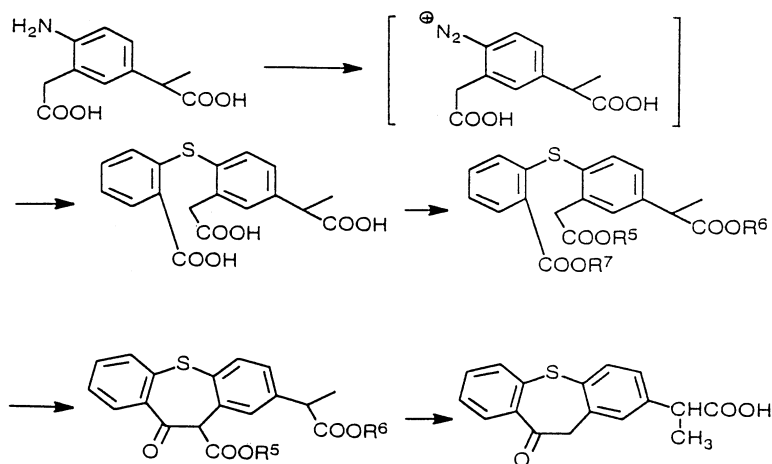
3) 잘토프로펜의 제조

상기 제조-I 에서의 과정을 사용할 수 있다.

(3) 제조-III

잘토프로펜을 제조하기 위한 본 발명의 제조-III 은, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화하고, 이어서 티오살리실산과 반응시켜 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득하고 ; 생성된 화합물을 에스테르화하여, 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고 ; 생성된 에스테르를 고리화하여 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고 ; 생성된 에스테르를 최종적으로 가수분해 및 탈카르복실화한다. 제조-III 을 하기 반응식 III 로 예시한다 :

반응식 III



1) 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염의 제조

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 제조-I 과 동일한 방법으로 디아조화하고, 생성된 화합물(즉, 디아조 화합물)을 0 내지 100 °C에서, 바람직하게는 염기성 조건 하에서 티오살리실산과 반응시켜, 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득한다.

2) 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산(저급)알킬 에스테르의 제조

저급 알콜(C₁₋₆ 알콜, 예컨대, 메탄올, 에탄올, n-프로판올 또는 이소프로판올)을 사용하거나, 기타 에스테르화제(예컨대, 메틸 오르토포르메이트, 또는 에틸 오르토포르메이트)를 사용하거나, 저급 알콜 또는 기타 에스테르화제 모두를 사용하여 에스테르화 반응을 수행할 수 있다. 에스테르화 반응에서, 황산 또는 염산과 같은 무기산, 방향족 술폰산과 같은 유기산, 또는 보론 트리플루오라이드 에테레이트와 같은 루이스산을 반응을 촉진시킬 수 있는 축매량으로 바람직하게 사용한다.

3) 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산 저급 알킬 에스테르를 고리화함에 따른 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르의 제조

고리화 반응은 Dieckmann 반응으로 공지되어 있고, 고리화될 화합물을 용매 중에서 염기와 접촉시킨다. 이러한 염기의 예로는, 알칼리 금속(예컨대, 나트륨 금속), 알칼리 금속의 알콜레이트(예컨대, 포타슘 tert-부톡사이드 및 소듐 메톡사이드), 알칼리 금속 하이드라이드(예컨대, 소듐 하이드라이드), 및 소듐 메틸설피닐메타이드를 포함한다. 용매는, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 에틸 에테르, 또는 디메틸설폭시드일 수 있다. 반응 온도는 0 °C 내지 용매의 비점의 범위일 수 있다.

4) 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르의 가수 분해 및 탈카르복실화에 의한 잘토프로펜의 제조

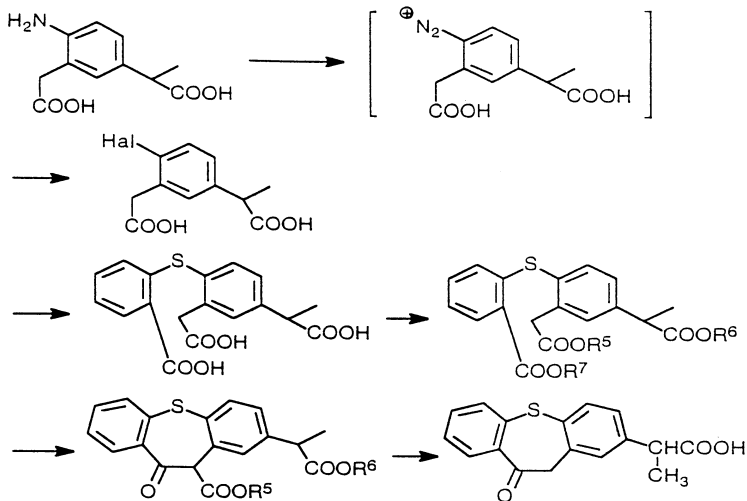
중간 생성물을 단리하지 않고 가수 분해 및 탈카르복실화를 수행할 수 있다. 예컨대, 알킬 에스테르(출발 화합물)를 염산 또는 황산 수용액(임의로, 아세트산 또는 프로피온산과 같은 저급 지방족산을 포함

할 수 있다) 중에 두고, 반응 온도를 50 °C 내지 용매의 비점까지의 범위에서 가열하고, 바람직한 가수분해 및 탈카르복실화 반응을 진행할 수 있다.

(4) 제조-IV 및 제조-VI

잘토프로펜을 제조하기 위한 본 발명의 제조-IV 는, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화하고, 이어서 할로겐화제와 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고 ; 생성된 화합물을 티오살리실산과 반응시켜 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득하고 ; 생성물을 에스테르화하여 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고 ; 생성된 에스테르를 고리화 반응하여 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]-티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고 ; 최종적으로 생성된 에스테르를 가수 분해 및 탈카르복실화한다. 제조-IV 를 하기 반응식 IV (식중, "Hal-" 은 할로게노기를 의미한다)에 예시한다 :

반응식 IV



반응식 IV 에서, 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 출발 물질로 잘토프로펜(최종 생성물)을 제조하는 과정은 제조-VI에 상응한다.

1) 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조

제조 II 와 동일한 방법으로 제조를 수행할 수 있다.

2) 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염의 제조

상기 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 극성 용매(예컨대, DMSO, DMF, 또는 물) 중에서 염기성 조건(예컨대, 포타슘 히드록시드, 또는 포타슘 카르보네이트) 하에 25 내지 120 °C의 온도에서 촉매(예컨대, 포타슘 요오다이드, 구리 분말, 또는 구리염)의 존재 하에 반응시킨다.

3) 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산(저급)알킬 에스테르

제조 II 와 동일한 방법으로 제조를 수행할 수 있다.

4) 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산 저급 알킬 에스테르를 고리화함에 따른 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르의 제조

제조 III 과 동일한 방법으로 제조를 수행할 수 있다.

5) 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르의 가수분해 및 탈카르복실화에 의한 잘토프로펜의 제조

상기 제조-III 의 방법을 사용할 수 있다.

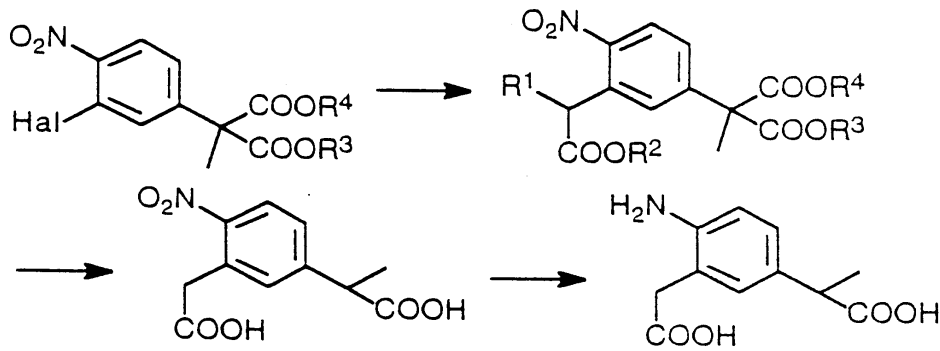
잘토프로펜을 제조하기 위하여 상기 다양한 방법에 사용되는 출발 물질, 즉, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염은, 상기 언급한대로, 신규한 화합물이다. 이 신규한 화합물을 공지된 화합물로부터 하기 방법으로 제조할 수 있다.

(1) 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조 --- 제조-(1)

2-(3-할로게노-4-니트로페닐)-2-메틸말론산 디에스테르를 아세트산 유도체[이는 화학식 $R^1-CH_2-COOR^2$ (R^1 및 R^2 각각은 상기 정의와 같다)이고, 말론산 디알킬 에스테르, 아세트아세트산 에스테르, 및 시아노아세트산 에스테르로 예시될 수 있다]와 반응시켜 상기 화학식 A 를 갖는 메틸말론산 유도체를 수득하고 ; 메틸 말론산 유도체를 가수 분해 및 탈카르복실화하여 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염

을 수득하고 ; 최종적으로 생성된 화합물을 환원시켜 목적 화합물을 수득한다. 제조-(1) 을 하기 반응식 V 에 예시한다.

반응식 V



1) 화학식 A 를 갖는 메틸말론산 유도체의 제조

2-(3-할로게노-4-니트로페닐)-2-메틸말론산 디에스테르(여기에서, "할로게노"는 플루오로, 클로로 또는 브로모를 의미한다)와 아세트산 에스테르 유도체[예컨대, C₁₋₆ 알킬을 갖는 말론산 디알킬 에스테르, 예컨대, 디메틸 말로네이트 ; 아세트아세트산 에스테르, 예컨대, 메틸 아세트아세테이트 또는 에틸아세트아세테이트 ; 또는 시아노아세트산 에스테르, 예컨대 메틸 시아노아세테이트 또는 에틸 시아노아세테이트]를 반응시킴으로써 목적 화합물을 제조할 수 있다.

이 반응은 무수 디메틸포름아미드와 같은 무수 유기 용매 중에서, 포타슘 tert-부톡사이드 또는 소듐 하이드라이드와 같은 염기성 화합물의 존재 하에, 질소 대기와 같은 비활성 대기 중에서 수행되는 것이 바람직하다. 반응 온도는 일반적으로 50 ℃(바람직하게는 70 ℃) 내지 반응 용매의 비점까지의 범위이다. 상기 과정에서 사용된 2-(3-할로게노-4-니트로페닐)-2-메틸말론산 디알킬 에스테르의 대표적인 화합물은, 디에틸 2-(3-클로로-4-니트로페닐)-2-메틸말로네이트로, 이는 일본 특허 공개 제 47-45746 호에 기재되어 있다.

2) 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조

화학식 A [상기 1) 에서 수득한다]의 메틸말론산 유도체를 가수분해 및 탈카르복실화함으로써 이 화합물을 제조할 수 있다. 가수 분해 및 탈카르복실화는, 예컨대, 촉매로서 농축 황산의 존재 하에 아세트산 수용액 중에서 수행될 수 있다. 반응 용액을 환류 하에 동시에 또는 연속적으로 가열함으로써 반응을 수행할 수 있다.

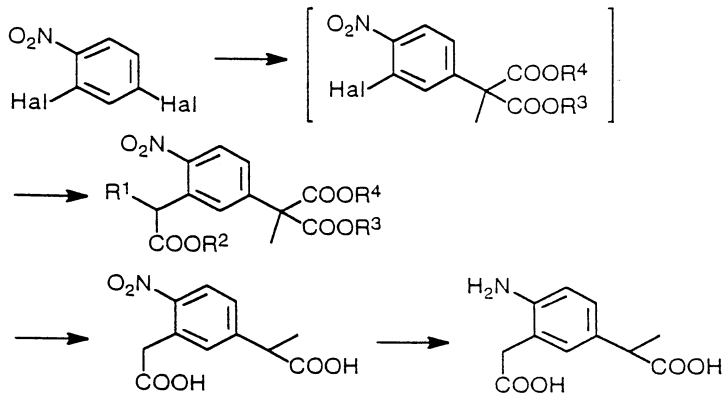
3) 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조

2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염[상기 2)로부터 수득된다]을 염기성 조건(예컨대, 소듐 히드록시드, 포타슘 히드록시드, 리튬 히드록시드, 또는 소듐 카르보네이트를 함유하는 알칼리 수용액 중에서) 하에 환원시킴으로써 이 화합물을 제조할 수 있다. 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산의 염은 디소듐염, 디포타슘염, 또는 디리튬염일 수 있다. 환원을 팔라듐/탄소의 존재 하에 수소 가스를 사용하여 수행할 수 있다.

(2) 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조 --- 제조-(2)

2,4-디할로세노니트로벤젠(공지 화합물)을 메틸말론산 디에스테르(예컨대, 디알킬 메틸말로네이트) 및 상기 아세트산 에스테르 유도체로 연속적으로 환원하여, 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 수득하고 ; 메틸말론산 유도체를 가수 분해 및 탈카르복실화하여, 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고 ; 최종적으로 생성물을 환원시켜 목적 화합물을 수득한다. 제조-(2) 를 하기 반응식 VI 에 예시한다.

반응식 VI



1) 화학식 A 를 갖는 메틸말론산의 제조

2,4-디할로게노니트로벤젠("할로게노"는, 예컨대 클로로 또는 브로모이다)을 메틸 말론산 디에스테르(예컨대, 디에틸 메틸말로네이트와 같은 디알킬 메틸말로네이트) 및 상기 아세트산 에스테르 유도체와 연속적으로 반응시킨다. 상기 제조-(1)-1)의 과정을 이용하여 반응을 수행할 수 있다.

2) 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조

상기 제조-(1)과 동일한 방법으로 제조를 수행할 수 있다.

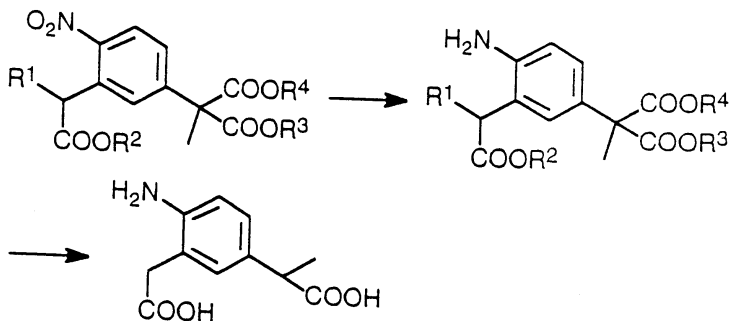
3) 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조

상기 제조-(1)에서와 동일한 방법으로 제조를 수행할 수 있다.

(3) 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염의 제조 --- 제조-(3)

화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 우선 환원하여 화학식 B 의 메틸말론산 유도체로 전환시키고, 생성된 유도체를 가수 분해 및 탈카르복실화한다. 제조-(3)을 하기 반응식 VII 으로 예시한다.

반응식 VII



1) 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 환원함에 따른 화학식 B 의 메틸말론산 유도체의 제조

화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 수소 가스 및 -10 내지 100 °C에서 말라뿔/탄소 촉매의 존재 하에 접촉 시킴으로써 환원을 수행할 수 있다.

2) 화학식 B 의 메틸말론산 유도체의 가수 분해 및 탈카르복실화

가수 분해 및 탈카르복실화를 상기 제조-(1)의 화학식 A 의 메틸말론산 유도체의 가수 분해 및 탈카르복실화와 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

실시예

본 발명을 하기 실시예에 의해 더 설명한다.

실시예 1

2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조 (1)

(1) 디에틸 2-[3-비스(메톡시카르보닐)메틸-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트의 제조

디에틸 말로네이트 (4.04 g, 30.6 mmol), 포타슘 t-부톡사이드 (3.43 g, 30.6 mmol) 을 질소 대기하에 90

℃ 에서 10 분간 혼합 및 교반한다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 냉각된 혼합물에 무수 N,N-디메틸포름아미드 (15 ml) 중의 디에틸 2-(3-클로로-4-니트로페닐)-2-메틸말로네이트 (5.04 g, 15.3 mmol, 일본 특허 공보 제 47-45,746 호에 기재된 방법으로 제조) 의 혼합물을 첨가한다. 생성된 혼합물을 90 °C 에서 3 시간 동안 교반한 다음, 1N 염산 (30 ml) 에 붓는다. 혼합물을 디에틸 에테르를 이용하여 2 회 추출한다. 에테르 추출물을 합하여, 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 건조시킨 추출물을 감압하에 두어 7.97 g 의 황색 오일을 수득한다. 오일을 실리카 겔 (16 g) 에 흡착시키고, 중간압 실리카겔 칼럼 크로마토그래피한다. 흡착된 오일을 에틸 아세테이트/헥산 (1/3, v/v) 의 혼합물을 사용하여 용리시켜, 4.33 g (수율: 66.7 %) 의 목적 화합물을 황색 오일로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.27 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.88 (3H, s), 3.80 (6H, s), 4.24 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 5.35 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.57 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(2) 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조

디에틸 2-[3-비스(메톡시카르보닐)메틸-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트 (상기 (1) 에서 수득된 것, 4.13 g, 9.71 mmol) 를 아세트산 (40 ml) 에 용해시킨다. 물 (16 ml) 및 농축 황산 (4 ml) 을 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류하에 15 시간 동안 가열한다. 아세트산을 감압하에 증류제거한다. 톨루엔을 첨가한 후, 잔류물을 감압하에 농축한다. 침전된 결정을 여과하여 수집한 후, 물로 세척하여 2.06 g 의 목적 화합물을 담갈색 결정 생성물로 수득한다. 여과물 및 세척액을 합한 후, 에틸 아세테이트를 사용하여 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 후, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여, 0.32 g 의 목적 화합물을 황색 결정 생성물로 수득한다. 총량은 2.38 g (수율: 96.8 %) 이다.

m.p.: 169-171°C (에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정한 후)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

1.51 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.86 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.04 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 8.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

2980, 1700, 1610, 1585, 1515, 1450, 1430, 1340, 1300, 1250, 1230, 930.

실시예 2

2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조 (II)

무수 N,N-디메틸포름아미드 (20 ml) 에 2,4-디클로로니트로벤젠 (3.84 g, 20 mmol) 및 디에틸 메틸말로네이트 (5.23 g, 30 mmol) 를 용해시킨다. 여기에 포타슘 t-부톡사이드 (3.37 g, 30 mmol) 를 빙냉하에 교반하면서 첨가한다. 생성된 혼합물을 빙냉하에 5 분간 더 교반한 다음, 실온에서 18 시간 동안 더 교반한다.

독립적으로, 디에틸 말로네이트 (5.28 g, 40 mmol), 포타슘 t-부톡사이드 (4.48 g, 40 mmol) 및 무수 N,N-디메틸포름아미드 (20 ml) 을 혼합한 다음, 90 °C 에서 10 분간 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 앞서 언급한 반응 혼합물을 첨가한 후, 90 °C 에서 4 시간 동안 교반한다. 생성된 반응 혼합물을 2N 염산 (40 ml) 및 얼음의 혼합물에 붓고, 디에틸 에테르로 2 회 추출한다. 디에틸 에테르 부분을 모으고, 물 및 포화 염화 나트륨 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 건조된 용액을 감압하에 두어 용매를 증류제거하여, 7.70 g 의 진한 갈색 오일을 수득한다.

이렇게 수득된 조 디에틸 2-[3-비스(메톡시카르보닐)메틸-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트를 아세트산 (80 ml) 에 용해시키고, 물 (32 ml) 및 농축 황산 (8 ml) 를 첨가한 후, 환류하에 14 시간 동안 가열한다. 그 다음, 아세트산을 감압하에 증류제거하고 잔류물을 남긴다. 잔류물을 물로 희석하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여 3.50 g 의 진한 갈색 결정 생성물을 수득한다. 결정 생성물을 클로로포름으로 세척하여 2.27 g (수율: 44.8 %) 의 목적 화합물을 갈색 결정 생성물로 수득한다.

실시예 3

2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조 (III)

(1) 디에틸 2-[3-[아세틸(메톡시카르보닐)메틸]-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트의 제조

디메틸 술포사이드 (DMSO, 3 ml) 중의 디에틸 2-(3-클로로-4-니트로페닐)-2-메틸말로네이트 (1.0 g, 3.03 mmol) 의 용액에 탄산 칼륨 (1.25 g, 9.09 mmol) 및 메틸 아세토아세테이트 (0.99 ml, 9.0 mmol) 를 첨가

한다. 생성된 혼합물을 70 °C 에서 6 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 희석 염산으로 중화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 건조된 부분을 농축하여 잔류물을 남긴다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Wako Gel C-300, Wako Jyunyaku Industry Co., Ltd. 제조, 톨루엔/에틸 아세테이트=100/4, v/v) 하여 0.64 g (수율: 52 %)의 목적 화합물을 황색 오일로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.15-1.35 (6H, m), 1.87 (3H, s), 1.89 (3H, s),
3.63 (3H, s), 4.18-4.30 (4H, m), 7.32 (1H, s),
7.48 (1H, d, J=9Hz), 7.99 (1H, d, J=9Hz), 12.92
(1H, s).

CI-MASS (m/e): 410 (M+1), 378, 336

(2) 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조

메탄올 (1ml) 에 디에틸 2-[3-[아세틸(메톡시카르보닐)메틸]-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트 (상기 (1) 에서 수득된 것, 50.9 mg, 0.124 mmol) 를 용해시킨다. 2M 수산화 나트륨 수용액 (1.5 ml, 3 mmol) 을 첨가한 후, 생성된 용액을 실온에서 15 시간 동안 교반한다. 그 다음, 6M 염산 (1 ml, 3 mmol) 을 첨가한 후, 반응 혼합물을 60 °C 에서 3 시간 동안 교반한다. 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 으로 건조시킨다. 건조된 유기 부분을 농축하고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Wako Gel C-200, Wako Jyunyaku Industry Co., Ltd. 제조, 헥산/에틸 아세테이트/아세트산=7/3/1, v/v/v) 로 정제하여, 20.3 mg (수율: 65 %)의 목적 화합물을 수득한다.

실시예 4

2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조

(1) 디에틸 2-[3-[시아노(에톡시카르보닐)메틸]-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트의 제조

디에틸 2-(3-클로로-4-니트로페닐)-2-메틸말로네이트 (119 mg, 0.36 mmol), 에틸 시아노아세테이트 (81 mg, 0.72 mmol), 탄산 칼륨 분말 (119 mg, 0.86 mmol) 및 디메틸 술폭시드 (1 ml) 를 혼합하여 80 °C 에서 2 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가한 후 디에틸 에테르로 세척 한다. 수성 부분에 6N 염산을 첨가하여 산성화하고, 디에틸 에테르로 추출한다. 에테르 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하여 113 mg (수율: 92 %)의 목적 화합물을 황색 오일로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.28 (3H, t, J=7Hz), 1.28 (3H, t, J=7Hz), 1.33
(3H, t, J=7Hz), 1.92 (3H, s), 4.2-4.4 (6H, m),
5.69 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.82
(1H, d, J=2Hz), 8.20 (1H, d, J=9Hz).

(2) 2-[3-시아노(에톡시카르보닐)메틸-4-니트로페닐]-2-프로피온산의 제조

디메틸 술폭시드 (1.5 ml) 에 디에틸 2-[3-[시아노(에톡시카르보닐)메틸]-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트 (상기 (1) 에서와 동일한 방법으로 수득된 것, 163 mg, 0.4 mmol) 을 용해시킨다. 4N 수산화 나트륨 수용액 (1.5 ml) 을 첨가한 후, 용액을 실온에서 40 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 2N 염산 을 첨가하여 산성화한 다음, 톨루엔으로 추출한다. 톨루엔 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여, 112 mg (수율: 92 %)의 목적 화합물을 황색 오일로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.33 (3H, t, J=7Hz), 1.60 (3H, d, J=7Hz), 3.91
(1H, q, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=7Hz), 5.65, 5.66
(1H, sx2), 7.60 (1H, dd, J=1Hz, 8Hz), 7.69 (1H,
d, J=1Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz).

(3) 2-(3-시아노메틸-4-니트로페닐)-2-프로피온산의 제조

아세트산 (0.4 ml) 에 2-[3-시아노(에톡시카르보닐)메틸-4-니트로페닐]-2-프로피온산 (상기 (2) 에서 수득된 것, 110 mg, 0.36 mmol) 을 용해시킨다. 물 (0.36 ml) 및 농축 황산 (0.04 ml) 을 첨가한 후, 용액을 환류하에 4 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 물로 희석하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여 진한 적색 오일을 남긴다. 오일을 실리카겔에 흡착시키고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피한다. 아세트산과 클로로포름의 혼합물 (1/100, v/v) 을 사용하여

용리시켜, 61 mg (수율: 72 %)의 목적 화합물을 백색 결정 생성물로 수득한다.

m.p.: 55-59°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.60 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.90 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.21 (2H, s), 7.52 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 7.65 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=9\text{Hz}$).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

3000, 2260, 1720, 1615, 1590, 1530, 1420, 1340.

(4) 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조

아세트산 (0.3 ml) 에 2-(3-시아노메틸-4-니트로페닐)-2-프로피온산 (상기 (3) 에서 수득된 것, 14 mg, 0.06 mmol) 을 용해시킨다. 물 (0.27 ml) 및 농축 황산 (0.03 ml) 을 첨가한 후, 용액을 환류하에 24 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 물로 희석하여 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여 잔류물을 남긴다. 잔류물을 톨루엔에 용해시킨 후, 감압하에 농축하여 13 mg (수율: 85 %)의 목적 화합물을 갈색 결정 생성물로 수득한다.

m.p.: 169-171 °C (에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정한 후)

실시예 5

2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조 (V)

무수 디메틸 술폰 (10 ml) 에 60 % 수소화 나트륨 (1.04 g, 26 mmol) 을 현탁시킨다. 현탁액을 물로 냉각하에 교반하면서, 현탁액에 디에틸 메틸말로네이트 (5.0 ml, 29 mmol) 를 2 분간 적가한다. 혼합물을 60~100 °C 에서 30 분간 교반한다. 용액을 물로 냉각하에 교반하면서, 생성된 균질 용액에 무수 디메틸 술폰 (4 ml) 중의 2,4-디클로로니트로벤젠 (3.84 g, 20 mmol) 의 용액을 5 분간 적가한다. 그 다음, 생성된 혼합물을 50 °C 에서 2 시간 동안 교반한다. 디에틸 시아노아세테이트 (5.3 ml, 50 mmol) 및 탄산 칼륨 분말 (13.8 g, 100 mmol) 을 첨가한 후, 반응 혼합물을 70 °C 에서 2 시간 동안 교반한다. 혼합물을 물로 냉각하에 교반하면서, 생성된 반응 혼합물에 3N 염산을 첨가한다. 혼합물을 톨루엔으로 추출한다. 톨루엔 부분을 20 % 탄산 칼륨 수용액 (14 ml), 물, 2N 염산 (5 ml), 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여 오렌지색 오일 (12.0 g) 을 남긴다. 수득된 오렌지색 오일을 감압하에 두어 용매를 증류제거하여, 8.5 g 의 조 디에틸 2-[3-(시아노(에톡시카르보닐)메틸)-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트를 오렌지색 오일로 수득한다. 조 생성물을 아세트산 (30 ml) 에 용해시키고, 물 (24 ml) 및 농축 황산 (6 ml) 을 첨가한 후, 환류하에 60 시간 동안 가열한다. 상층인 무색 오일층을 분리 제거한다. 아세트산을 감압하에 증류제거한다. 잔류물을 톨루엔에 용해시키고, 감압하에 농축한다. 이 농축 과정을 한 번 더 반복한 다음, 잔류물에 물 (20 ml) 및 클로로포름 (10 ml) 을 첨가한다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 여과물에 따로 수득한 소량의 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 결정을 첨가한다. 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고 물, 클로로포름 및 헥산으로 차례로 3 회 세척한다. 세척된 결정 생성물을 공기건조한 다음, 감압하에 건조시켜, 2.20 g (수율: 43 %)의 목적 화합물을 담갈색 분말로 수득한다.

실시예 6

2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산의 제조 (VI)

아세트산 (1 ml) 에 디에틸 2-[3-(시아노(에톡시카르보닐)메틸)-4-니트로페닐]-2-메틸말로네이트 (실시예 5 에서와 동일한 방법으로 수득된 것, 406 mg, 1 mmol) 을 용해시킨다. 물 (0.9 ml) 및 농축 황산 (0.1 ml) 을 첨가한 후, 용액을 환류하에 36 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 물로 희석한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여, 189 mg (수율: 75 %)의 목적 화합물을 갈색 결정 생성물로 수득한다.

실시예 7

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 이나트륨염의 제조 (I)

0.5N 수산화 나트륨 수용액 (0.8 ml) 에 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 (실시예 1 에서 수득된 것, 50 mg, 0.2 mmol) 을 용해시킨다. 10 % 팔라듐/탄소 (10 mg) 을 첨가한 후, 용액을 수소 기체 대기하 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 여과물을 감압하에 농축하여 55 mg (수율: 정량적 량)의 목적 화합물을 무색 오일로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ :

1.37 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.45 (2H, s), 3.54 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.0-7.1 (2H, m).

실시예 8

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 이나트륨염의 제조 (II)

1N 수산화 나트륨 수용액 (6 ml) 에 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 (실시에 1 에서 수득된 것, 760 mg, 3 mmol) 을 용해시킨다. 10 % 팔라듐/탄소 (15 mg) 을 첨가한 후, 수소 기체 대기하 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 불용성 물질을 여과하여 제거한 다음, 여과물을 감압하에 농축하여 갈색 결정 생성물을 수득한다. 수득된 결정 생성물을 에탄올 및 헥산으로 차례로 세척하여, 734 mg (수율: 91.7 %) 의 목적 화합물을 백색 결정 생성물로 수득한다.

m.p.: 160-163°C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ :

1.37 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.45 (2H, s), 3.54 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.0-7.1 (2H, m).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

3400, 1560, 1400.

실시에 9

디에틸 2-[4-아미노-3-비스(메톡시카르보닐)메틸페닐]-2-메틸말로네이트의 제조

에탄올 (1 ml) 에 디에틸 2-[3-비스(메톡시카르보닐)메틸-4-니트로페닐]프로피오네이트 (실시에 1-(1) 에서 수득된 것, 30 mg, 0.07 mmol) 을 용해시킨다. 10 % 팔라듐/탄소 (2.5 mg) 을 첨가한 후, 용액을 수소 기체 대기하 실온에서 3.5 시간 동안 교반한다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 여과물을 감압하에 농축하여 28 mg (수율: 정량적 양) 의 목적 화합물을 백색 결정 생성물로 수득한다.

m.p.: 91-92°C (에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정한 후)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.24 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.82 (3H, s), 3.75 (6H, s), 4.21 (4H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.63 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.1-7.2 (2H, m).

실시에 10

2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산의 제조 (I)

2N 염산 (0.5 ml) 에 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 이나트륨염 (실시에 7 에서 수득된 것, 53 mg, 0.2 mmol) 을 용해시킨다. 아질산 나트륨 (14 mg, 0.2 mmol) 을 빙냉하에 교반하면서 생성된 용액에 첨가한다. 혼합물을 빙냉하에 30 분간 교반한다. 그 다음, 혼합물을 아세트산 나트륨 포화 냉 수용액으로 중화한다. 중화된 혼합물에 6N 수산화 나트륨 수용액 (0.1 ml) 중의 티오페놀 (0.02 ml, 0.2 mmol) 의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한다. 그 다음, 반응 혼합물에 2N 염산을 첨가하여 산성으로 한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 탄산 수소 나트륨 포화 수용액으로 추출한다. 그 다음 수성 부분에 6N 염산을 첨가하여 산성으로 하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 감압하에 용매를 증류제거하여, 28 mg (수율: 45 %) 의 목적 화합물을 수득한다.

실시에 11

2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산의 제조 (II)

0.5N 수산화 나트륨 수용액 (8 ml) 에 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 (실시에 2 에서 수득된 것, 504 mg, 1.99 mmol) 을 용해시킨다. 10 % 팔라듐/탄소 (50 mg) 을 첨가한 후, 용액을 수소 기체 대기하 실온에서 19 시간 동안 교반한다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 물 (8 ml) 로 세척한다. 여과물 및 세척액을 모아 빙냉하에 교반한다. 교반한 액체에 농축 염산 (1 ml) 을 첨가하여 산성으로 한다. 여기에 아질산 나트륨 (138 mg, 2 mmol) 을 첨가한다. 그 다음, 생성된 혼합물을 4~5 °C 에서 30 분간 교반한다. 혼합물에 아세트산 나트륨 포화 냉 수용액을 첨가하여 중화한 다음, 4N 수산화 나트륨 수용액 (2 ml) 중의 티오페놀 (0.25 ml, 2.4 mmol) 의 용액을 첨가한 후, 실온에서 1 시간, 95 °C 에서 1 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 농축 염산을 첨가하여 산성으로 한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물로 세척하고, 탄산 수소 나트륨 포화 수용액으로 추출한다. 수성 부분에 염산을 첨가하여 산성으로 한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여, 471 mg 의 적색 오일을 남긴다. 오일을 중간압 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하고 메탄올/클로로포름 (1/40, v/v) 혼합물로 용리시켜, 265 mg (수율: 42.1 %) 의 목적 화합물을 백색 결정 생성물로 수득한다. m.p. 143-145 °C

실시에 12

2-(3-카르복시메틸-4-요도페닐)프로피온산의 제조 (I)

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 이나트륨염 (802 mg, 3.00 mmol) 및 수산화 나트륨 (107 mg, 2.68 mmol) 의 수용액 (16.05 g) 을 4 °C 로 냉각하고, 6M (12N) 황산 (1.5 ml) 및 아질산 나트륨 (0.23

g, 3.3 mmol) 을 첨가한 후, 3~5 °C 에서 4 분간 교반한다. 요드화 칼륨 (1.49 g, 9.0 mmol) 을 첨가한 후, 4 °C 에서 20 분간, 그리고 25 °C 에서 16 시간 동안 반응 혼합물을 교반한다. 상기 반응들은 아르곤 기체 대기하에서 수행한다.

반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 에틸 아세테이트 부분을 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 건조된 에틸 아세테이트 부분을 HPLC (고속 액체 크로마토그래피) 로 분석하여 196 mg (0.59 mmol, 수율: 20 %) 의 2-(3-카르복시메틸-4-요도페닐)프로피온산이 함유된 것을 확인한다. 에틸 아세테이트 부분을 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Wako Gel C-200, Wako Jyunyaku Industry Co., Ltd. 제조, 헥산/에틸 아세테이트/아세트산=7/3/1, v/v/v) 하여 목적 화합물을 결정 생성물로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

1.44 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.68 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.78 (2H, s), 6.97 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.30 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

EI-MASS (m/e): 334 (M), 289, 207

실시예 13

2-(3-카르복시메틸-4-요도페닐)프로피온산의 제조 (II)

요드화 칼륨 대신에, 요드화 구리 (I) (99 중량%, 1.73 g, 9.0 mmol) 를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 12 의 과정을 반복하여, 151 mg (0.45 mmol, 수율: 15 %) 의 목적 화합물을 함유한 에틸 아세테이트 부분을 수득한다. 그 다음, 에틸 아세테이트 부분을 실시예 12 에 기재된 것과 동일한 방법으로 처리하여 목적 화합물을 정제된 생성물로 수득한다.

실시예 14

2-[4-브로모-3-(카르복시메틸)페닐]프로피온산의 제조

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 이나트륨염 (1.07 g, 4.00 mmol) 및 수산화 나트륨 (142 mg, 3.55 mmol) 의 수용액 (23.65 g) 을 3 °C 로 냉각하고, 브롬산 (47 %, 4.0 mL, 34 mmol) 및 아질산 나트륨 (0.29 g, 4.1 mmol) 을 첨가한 후, 3~5 °C 에서 5 분간 교반한다. 생성된 반응 혼합물을 빙냉하에 브롬화 구리 (I) (99 중량%, 0.87 g, 6.0 mmol) 및 브롬산 (47 %, 2.5 mL, 22 mmol) 의 혼합물에 7 분간 적가한다. 생성된 혼합물을 3 °C 에서 1 시간, 그리고 25 °C 에서 1 시간 동안 교반한다. 상기 반응들은 아르곤 기체 대기하에서 수행한다.

반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 에틸 아세테이트 부분을 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 건조된 에틸 아세테이트 부분을 HPLC (고속 액체 크로마토그래피) 로 분석하여 1.02 g (3.56 mmol, 수율: 89 %) 의 2-[4-브로모-3-(카르복시메틸)페닐]프로피온산이 함유된 것을 확인한다. 에틸 아세테이트 부분을 농축하고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Wako Gel C-200, Wako Jyunyaku Industry Co., Ltd. 제조, 헥산/에틸 아세테이트/아세트산=7/3/1, v/v/v) 하여 목적 화합물을 결정 생성물로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

1.45 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.70 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.78 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.31 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

EI-MASS (m/e): 288 (M+2), 286, 207

실시예 15

2-(3-카르복시메틸-4-클로로페닐)프로피온산의 제조

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 이나트륨염 (1.07 g, 4.00 mmol) 및 수산화 나트륨 (142 mg, 3.55 mmol) 의 수용액 (23.65 g) 을 3 °C 로 냉각하고, 염산 (36 %, 3.9 mL, 47 mmol) 및 아질산 나트륨 (0.29 g, 4.1 mmol) 를 첨가한 후, 3~5 °C 에서 5 분간 교반한다. 염화 구리 (I) (95 중량%, 1.25 g, 12 mmol) 을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 3 °C 에서 20 분간, 그리고 25 °C 에서 1 시간 동안 교반한다. 상기 반응들은 아르곤 기체 대기하에서 수행한다.

반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 에틸 아세테이트 부분을 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 건조된 에틸 아세테이트 부분을 농축하여 잔류물을 남긴다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Wako Gel C-200, Wako Jyunyaku Industry Co., Ltd. 제조, 헥산/에틸 아세테이트/아세트산=7/3/1, v/v/v) 하여 0.71 g (2.9 mmol, 수율: 73%) 의 목적 화합물을 결정 생성물로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

1.45 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.71 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 7.1-7.4 (3H, m).

EI-MASS (m/e): 242 (M), 197, 163

실시예 16

2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산의 제조 (III)

0.3 M 수산화 칼륨 수용액 (10 mL, 20 mg 의 소듐 히드로술파이트를 미리 첨가하여 산소를 제거한 것) 을 2-(3-카르복시메틸-4-요도페닐)프로피온산 (실시예 12 에 기재된 방법으로 제조한 것, 203 mg, 0.607 mmol) 및 티오페놀 (95 중량%, 94 mg, 0.81 mmol) 과 혼합한다. 20 mg 의 구리 분말을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 환류하에 (온도: 약 100 °C) 19 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 염산을 첨가하여 산성화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 탄산 수소 나트륨 포화 수용액으로 추출한다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 세척하고, 염산을 첨가하여 산성화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척한 다음, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 농축하여 잔류물을 남긴다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Wako Gel C-200, Wako Jyunyaku Industry Co., Ltd. 제조, 헥산/에틸 아세테이트/아세트산=7/3/1, v/v/v) 하여, 133 mg (0.420 mmol, 수율: 69 %) 의 목적 화합물을 수득한다.

실시예 17

2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산의 제조 (IV)

2-(3-카르복시메틸-4-요도페닐)프로피온산 (실시예 12 에 기재된 방법으로 제조, 202 mg, 0.605 mmol), 탄산 칼륨 (380 mg, 2.8 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 10 mL) 및 티오페놀 (95 중량%, 92 mg, 0.79 mmol) 을 혼합한다. 20 mg 의 구리 분말을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 환류하에 (온도: 약 115 °C) 19 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 염산을 첨가하여 산성화한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 염화 나트륨 수용액으로 세척한 다음, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 농축하여 잔류물을 남긴다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Wako Gel C-200, Wako Jyunyaku Industry Co., Ltd. 제조, 헥산/에틸 아세테이트/아세트산=7/3/1) 하여 94 mg (0.30 mmol, 수율: 49 %) 의 목적 화합물을 수득한다.

실시예 18

2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티오펜-2-일)프로피온산 [즉, 잘토프로펜 (Zaltoprofen)] 의 제조

2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 (실시예 10 에 기재된 방법으로 제조, 174 mg, 0.55 mmol) 을 다중인산 (3.5 g) 과 혼합한다. 혼합물을 60~70 °C 에서 3 시간 동안 교반한다. 그 다음, 냉수를 첨가한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하고 갈색 결정 잔류물을 남긴다. 잔류물을 벤젠-헥산으로부터 재결정하여 123 mg (수율: 75 %) 의 목적 화합물을 담황색 결정 생성물로 수득한다. m.p. 130.5~131.5 °C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.49 (3H, d, J=7Hz), 3.73 (1H, q, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J=1Hz, 8Hz)

실시예 19

2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산의 제조 (I)

1N 수산화 나트륨 수용액 (12 mL) 에 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 (실시예 2 에서 제조된 것, 1.52 g, 6.0 mmol) 을 용해시킨다. 10 % 팔라듐/탄소 (0.03 g) 을 첨가한 후, 생성된 용액을 수소 기체 대기하 실온에서 41 시간 동안 교반한다. 불용성 물질을 여과제거하고 물로 세척한다. 여과물 및 세척액을 합한다. 이를 빙냉하에 교반한 다음, 농축 염산 (2.5 mL) 을 첨가하여 산성화한다. 산성 용액에 아질산 나트륨 (0.42 g, 6.1 mmol) 을 첨가한 후, 5 °C 에서 30 분간 교반한다. 생성된 디아조늄 염 수용액에 4N 수산화 나트륨 수용액 (12 mL) 중의 티오살리실산 (1.39 g, 9.0 mmol) 의 용액을 5~15 °C 에서 2 분간 적가한다. 적가를 끝낸후, 혼합물을 실온에서 1 시간, 그리고 95 °C 에서 1 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 농축 염산을 첨가하여 산성으로 한 다음, 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 합하여, 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 마지막으로 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 2.98 g 의 갈색 고체 잔류물을 남긴다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 불용성 물질을 여과 제거한다. 실리카겔 (4.2 g) 을 첨가한 후, 여과물을 감압하에 농축한다. 농축물을 중간압 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하고, 아세트산/클로로포름 (1/10, v/v) 으로 용리시켜, 0.30 g 의 목적 화합물을 황색 결정 생성물로 수득한다.

m.p.: 229-232°C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ :

1.51 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.76 (2H, s), 3.79 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 8Hz), 7.14 (1H, ddd, $J=1\text{Hz}$, 7Hz, 8Hz), 7.24 (1H, ddd, $J=2\text{Hz}$, 7Hz, 8Hz), 7.34 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.44 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz).

IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} :

2980, 1700, 1465, 1410, 1310, 1255, 1230, 750.

실시예 20

2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산의 제조 (II)

2N 염산 (1.5 ml) 중에 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 이나트륨염 (실시예 8 에 기재된 방법으로 제조, 134 mg, 0.5 mmol) 을 용해시킨다. 생성된 용액에 아질산 나트륨 (35 mg, 0.5 mmol) 을 빙냉하에 교반하면서 첨가한다. 혼합물을 5 °C 에서 30 분간 교반한다. 생성된 디아조늄염 수용액에 4N 수산화 나트륨 수용액 (2 ml) 중의 티오살리실산 (154 mg, 1.0 mmol) 의 용액을 첨가한다. 적가를 끝낸 후, 혼합물을 실온에서 1 시간, 그리고 95 °C 에서 1 시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 2N 염산을 첨가하여 산성으로 한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 마지막으로 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하고, 230 mg 의 갈색 고체 잔류물을 남긴다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 불용성 물질을 여과 제거한다. 실리카겔 (0.4 g) 을 첨가한 후, 여과물을 감압하에 농축한다. 농축물을 중간압 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하고, 아세트산/클로로포름 (1/10, v/v) 으로 용리시켜, 24 mg 의 목적 화합물을 백색 결정 생성물로 수득한다.

실시예 21

메틸 2-[3-메톡시카르보닐메틸-4-(2-메톡시카르보닐페닐티오)페닐]프로피오네이트의 제조

2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 (72 mg, 0.2 mmol), 메탄올 (0.8 ml), 트리메틸 오르토포스페이트 (0.2 ml) 및 농축 황산 (0.05 ml) 을 혼합한 다음, 혼합물을 환류하에 6 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 물로 희석한 후, 디에틸 에테르로 세척한다. 디에틸 에테르 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 증류제거하여, 78 mg 의 목적 화합물을 무색 오일로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.55 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.54 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.78 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.81 (2H, s), 3.95 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 8Hz), 7.22 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 8Hz), 7.29 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.36 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

실시예 22

메틸 2-(10,11-디히드로-11-메톡시카르보닐-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피오네이트의 제조

메틸 2-[3-메톡시카르보닐메틸-4-(2-메톡시카르보닐페닐티오)페닐]프로피오네이트 (실시예 21 에서 제조, 78 mg, 0.19 mmol), 톨루엔 (1 ml) 및 포타슘 t-부톡사이드 (43 mg, 0.38 mmol) 을 혼합한 다음, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한다. 그 다음, 2N 염산을 첨가한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 건조시킨 에틸 아세테이트 부분을 감압하에 두어 용매를 증류제거하여, 78 mg 의 담황색 오일을 남긴다. 오일을 중간압 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트/헥산 (1/4, v/v) 으로 용리시켜, 21 mg 의 목적 화합물을 무색 오일 (1:1 부분입체 이성질체의 혼합물) 로 수득한다. 하기 NMR 데이터는 1:1 부분입체 이성질체의 데이터이다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.44 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.44 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.66 (1Hx2, q, $J=7\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.1-7.4 (8H, m), 7.4-7.6 (4H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 13.77 (1H, s), 13.77 (1H, s).

실시에 23

2-(10,11-디히드로-11-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조

에틸 2-(10,11-디히드로-11-메톡시카르보닐-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피오네이트 (실시에 22에서 제조, 18 mg, 0.040 mmol), 아세트산 (0.3 ml) 및 6N 염산 (0.3 ml) 을 혼합하고, 혼합물을 환류하에 2 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물에 물을 첨가한 다음, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 차례로 세척한 다음, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 건조시킨 에틸 아세테이트 부분을 감압하에 두어 용매를 증류제거한다. 잔류물을 톨루엔에 용해시키고 감압하에 농축하여, 14 mg 의 목적 화합물을 백색 결정 생성물로 수득한다.

m.p.: 130.5-131.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.49 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.73 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.36 (2H, s), 7.16 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 8.19 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 8Hz).

실시에 24

2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산의 제조 (III)

0.2 M 수산화 칼륨 수용액 (5 ml, 15 mg 의 소듐 히드로술파이드를 미리 첨가하여 산소를 제거한 것) 을 2-(3-카르복시메틸-4-요도페닐)프로피온산 (실시에 12에서 제조, 40.7 mg, 0.122 mmol) 및 티오살리실산 (37.3 mg, 0.242 mmol) 과 혼합한다. 10 mg 의 구리 분말을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 환류하에 (온도: 약 100 °C) 20 시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각하고, 염산을 첨가하여 산성으로 한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 부분을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척한 다음, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 농축하여 잔류물을 남긴다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (Wako Gel C-200, Wako Jyunyaku Industry Co., Ltd. 제조, 헥산/에틸 아세테이트/아세트산=7/3/1, v/v/v) 하여 40.6 mg (0.084 mmol, 수율: 69 %) 의 목적 화합물을 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화시킨 후, 티오펜올과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 고리화 반응시키는 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법.

청구항 2

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화시킨 후, 할로겐화제와 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 티오펜올과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 고리화 반응시키는 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법.

청구항 3

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화시킨 후, 티오살리실산과 반응시켜 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 에스테르화하여 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산 (저급)알킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 고리화하여 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 가수 분해 및 탈카르복실화하는 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법.

청구항 4

2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 디아조화시킨 후, 할로겐화제와 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 티오살리실산과 반응시켜 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 에스테르화하여 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산(저급)알

킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 고리화하여 2-(10,11-디히드로-11-(저급)알콕시카르보닐-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산(저급)알킬 에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 가수 분해 및 탈카르복실화하는 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법.

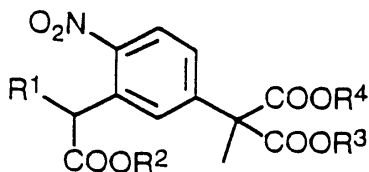
청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 환원시킴으로써 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 가수 분해 및 탈카르복실화하여, 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 환원시킴으로써 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 제조하는 방법 :

[화학식 A]

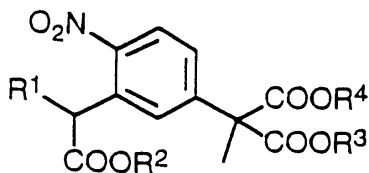


[상기 식에서, R¹ 은 시아노, 카르복실, 카르바모일, C₂₋₇ 알킬카르보닐, C₂₋₇ 알콕시카르보닐, C₇₋₁₃ 아릴옥시카르보닐, 또는 C₈₋₁₉ 아르알킬옥시카르보닐이고 ; R², R³ 및 R⁴ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다].

청구항 7

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 아세트산 에스테르 유도체를 2-(3-할로게노-4-니트로페닐)-2-메틸말론산 디알킬 에스테르와 반응시켜, 하기 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 수득하고, 메틸말론산 유도체를 가수 분해 및 탈카르복실화하여 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 환원시켜 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 제조하는 방법 :

[화학식 A]

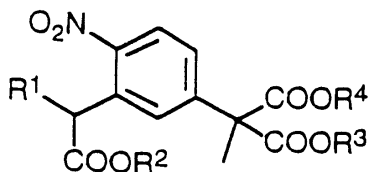


[상기 식에서, R¹ 은 시아노, 카르복실, 카르바모일, C₂₋₇ 알킬카르보닐, C₂₋₇ 알콕시카르보닐, C₇₋₁₃ 아릴옥시카르보닐, 또는 C₈₋₁₉ 아르알킬옥시카르보닐이고 ; R², R³ 및 R⁴ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다].

청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 2,4-디할로게노니트로벤젠을 메틸 말론산 디에스테르 및 아세트산 에스테르 유도체와 연속 반응시켜 하기 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 수득하고, 메틸말론산 유도체를 가수 분해 및 탈카르복실화하여 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 환원시켜 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 제조하는 방법 :

[화학식 A]

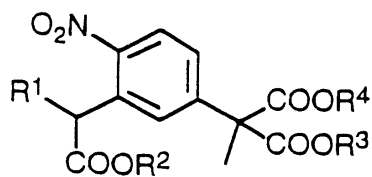


[상기 식에서, R¹ 은 시아노, 카르복실, 카르바모일, C₂₋₇ 알킬카르보닐, C₂₋₇ 알콕시카르보닐, C₇₋₁₃ 아릴옥시카르보닐, 또는 C₈₋₁₉ 아르알킬옥시카르보닐이고 ; R², R³ 및 R⁴ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, C₇₋₁₈ 아르알킬이다].

청구항 9

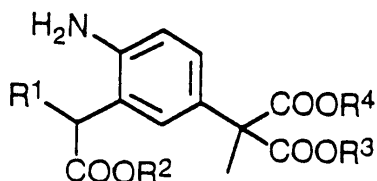
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 A 의 메틸말론산 유도체를 환원시켜 하기 화학식 B 를 갖는 또다른 메틸말론산 유도체를 수득하고, 화학식 B 의 메틸말론산 유도체를 가수분해 및 탈 카르복실화하여 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산 또는 이의 염을 제조하는 방법 :

[화학식 A]



[상기 식에서, R¹ 은 시아노, 카르복실, 카르바모일, C₂₋₇ 알킬카르보닐, C₂₋₇ 알콕시카르보닐, C₇₋₁₃ 아릴옥 시카르보닐, 또는 C₈₋₁₉ 아르알킬옥시카르보닐이고 ; R², R³ 및 R⁴ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다],

[화학식 B]



[상기 식에서, R¹, R², R³ 및 R⁴ 각각은 상기 정의와 동일하다].

청구항 10

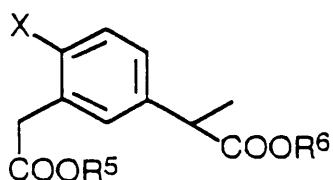
2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 티오펜올과 반응시켜 2-(3-카르복시메틸-4-페닐티오펜)프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 고리화하는 것으로 이루어지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법.

청구항 11

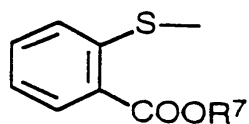
2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산 또는 이의 염을 티오살리실산과 반응시켜 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산 또는 이의 염을 수득하고, 생성물을 에스테르화하여 2-[3-(저급)알콕시카르보닐메틸-4-(2-(저급)알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산(저급)알킬에스테르를 수득하고, 생성된 에스테르를 고리화하고, 고리화된 에스테르를 가수 분해 및 탈카르복실화하는 것으로 이루어 지는, 2-(10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b,f]티에핀-2-일)프로피온산의 제조 방법.

청구항 12

하기 화학식 C 를 갖는 화합물 :



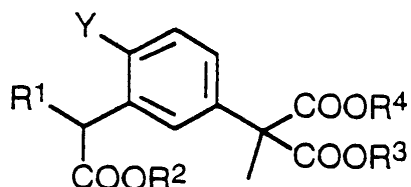
[상기 식에서, X 는 NO₂, NH₂, 할로겐, 또는 하기 식 :



(식 중, R⁷ 은 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다)의 기이고, R⁵ 및 R⁶ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다].

청구항 13

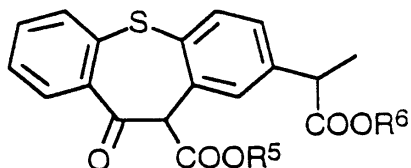
하기 화학식 D 를 갖는 화합물 :



[상기 식에서, Y 는 NO₂ 또는 NH₂ 이고, R¹ 은 시아노, 카르복실, 카르바모일, C₂₋₇ 알킬카르보닐, C₂₋₇ 알콕시카르보닐, C₇₋₁₃ 아릴옥시카르보닐, 또는 C₈₋₁₉ 아르알킬옥시카르보닐이고 ; R², R³ 및 R⁴ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다].

청구항 14

하기 화학식 E 를 갖는 화합물 :



[상기 식에서, R⁵ 및 R⁶ 각각은 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 C₇₋₁₈ 아르알킬이다].

청구항 15

제 12 항에 따른, 2-(3-카르복시메틸-4-니트로페닐)프로피온산, C₁₋₆ 알킬 에스테르, 또는 이의 염.

청구항 16

제 12 항에 따른, 2-(4-아미노-3-카르복시메틸페닐)프로피온산, C₁₋₆ 알킬 에스테르, 또는 이의 염.

청구항 17

제 12 항에 따른, 2-[3-카르복시메틸-4-(2-카르복시페닐티오)페닐]프로피온산, C₁₋₆ 알킬 에스테르, 또는 이의 염.

청구항 18

제 12 항에 따른, 2-(3-카르복시메틸-4-할로게노페닐)프로피온산, C₁₋₆ 알킬 에스테르, 또는 이의 염.

청구항 19

제 12 항에 따른, 알킬이 C₁₋₆ 알킬이고, 알콕시가 C₁₋₆ 알콕시인, 2-[3-알콕시카르보닐메틸-4-(2-알콕시카르보닐페닐티오)페닐]프로피온산의 알킬 에스테르.

청구항 20

제 13 항에 따른, 알킬이 C₁₋₆ 알킬이고, 알콕시가 C₁₋₆ 알콕시인, 2-[3-비스(알콕시카르보닐)메틸-4-니트로페닐]-2-메틸말론산의 디알킬 에스테르.

청구항 21

제 13 항에 따른, 알킬이 C₁₋₆ 알킬이고, 알콕시가 C₁₋₆ 알콕시인, 2-[3-[(알콕시카르보닐)시아노메틸]-4-니트로페닐]-2-메틸말론산의 디알킬 에스테르.

청구항 22

제 13 항에 따른, 알킬이 C₁₋₆ 알킬이고, 알콕시가 C₁₋₆ 알콕시인, 2-[3-[아세틸(알콕시카르보닐)메틸]-4-니트로페닐]-2-메틸말론산의 디알킬 에스테르.

청구항 23

제 13 항에 따른, 알킬이 C₁₋₆ 알킬이고, 알콕시가 C₁₋₆ 알콕시인, 2-[4-아미노-3-비스(알콕시카르보닐)메틸페닐]-2-메틸말론산의 디알킬 에스테르.

청구항 24

제 14 항에 따른, 알킬이 C₁₋₆ 알킬이고, 알콕시가 C₁₋₆ 알콕시인, 2-(11-알콕시카르보닐-10,11-디히드로-10-옥소디벤조[b, f]티에핀-2-일)프로피온산의 알킬 에스테르.