

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 215/48

(45) 공고일자 2005년10월06일
(11) 등록번호 10-0519158
(24) 등록일자 2005년09월27일

(21) 출원번호 10-2002-0082222
(22) 출원일자 2002년12월21일

(65) 공개번호 10-2004-0055527
(43) 공개일자 2004년06월26일

(73) 특허권자 주식회사유한양행
서울 동작구 대방동 49-6

(72) 발명자 이태오
서울특별시동대문구회기동신현대아파트1동606호

박남진
경기도수원시장안구화서2동화서주공아파트404동505호

구자혁
경기도군포시수리동가야아파트512동1004호

송성호
서울특별시성동구옥수2동321-1호9/1

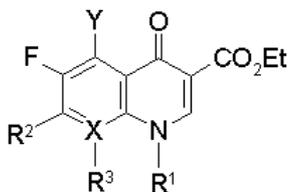
안주영
서울특별시금천구가산동234-46호삼익아파트102동1006호

심사관 : 신영신

(54) 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 제조방법

요약

본 발명은 퀴놀론계 항균제 합성의 중간체로서 유용한 하기 화학식 1의 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 제조방법에 관한 것으로서, 퀴놀론 유도체의 중간체인 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 제조과정 중 고리형성 반응단계에서 산수용체로서 포타시움포스페이트 트리베이직(potassium phosphate tribasic)을 사용하여 온화한 조건으로 공업화가 용이한 퀴놀론 카르복실레이트(quinolone carboxylate) 유도체를 고수율로 제조할 수 있는 제조방법을 제공한다.



상기 식에서, X는 탄소 또는 질소이고, Y는 수소 또는 불소이고, R¹은 시클로프로필 또는 2,4-디플루오로벤젠 또는 1-아세톡시프로피-2(S)-일기이고, R²는 염소 또는 불소이고, R³는 수소 또는 니트로기(단, X가 질소일 경우 R³는 없음)이다.

색인어

퀴놀론 유도체, 퀴놀론 카르복실레이트, 산수용체, 포타시움포스페이트

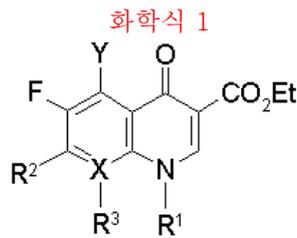
명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 퀴놀론계 항균제 합성의 중간체로 유용한 하기 화학식 1의 퀴놀론 카르복실레이트(quinolone carboxylate) 유도체 제조방법에 관한 것이다.



상기 식에서, X는 탄소 또는 질소이고, Y는 수소 또는 불소이고, R¹은 시클로프로필 또는 2,4-디플루오로벤젠 또는 1-아세톡시프로피-2(S)-일기이고, R²는 염소 또는 불소이고, R³는 수소 또는 니트로기(단, X가 질소일 경우 R³는 없음)이다.

상기 화학식 1의 퀴놀론 카르복실레이트 유도체는 다양한 퀴놀론계 항균제의 중간체로서 유용한 화합물이다. 상기 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 제조공정에는 퀴놀린 고리형성 반응이 필수적으로 수행되며, 상기 퀴놀린 고리형성 반응은 산수용체의 매개하에서 수행될 수 있다.

퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 고리형성 반응단계에서 사용되어 온 종래의 산수용체로는 포타시움-t-부톡사이드(potassium-t-butoxide), 부틸리튬(butyl-lithium), 페닐리튬(phenyl-lithium), 소디움메톡사이드(sodium methoxide), 소디움하이드리드(sodium hydride), 소디움카보네이트(sodium carbonate), 포타시움카보네이트(potassium carbonate) 등의 무기염기와 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene), 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octane), 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene), 피리딘(pyridine), 디메틸아미노피리딘(dimethylaminopyridine), 트리에틸아민(triethylamine) 등의 유기염기가 있으며, 이 중 포타시움카보네이트와 소디움하이드리드가 주로 사용되고 있다.

퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 고리형성 반응단계에서 산수용체로서 포타시움카보네이트를 사용하는 종래의 제조방법으로는 미국특허 제5,639,886호, *J. Med. Chem.* 1989, 32, 1313-1318, 한국특허 제0309871호가 알려져 있으며, 소디움하이드리드를 사용하는 종래의 제조방법으로는 미국특허 제4,795,751호, 일본특허 제100165호, 미국특허 제4,730,000호, *J. Med. Chem.* 1986, 29, 2363-2369, 미국특허 제4,777,253호가 알려져 있다.

그러나, 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 고리형성 반응단계에서 산수용체로서 포타시움카보네이트를 사용할 경우 다음과 같은 많은 문제점이 있다. 즉, 상업적으로 널리 사용되고 있는 과립 형태의 포타시움카보네이트를 사용할 경우 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 고리형성 반응이 완결되지 않을 뿐만 아니라 수율도 20~30% 정도로 매우 낮다. 따라서, 상기

고리형성 반응을 완결시키기 위해서는 과립 형태의 포타시움카보네이트를 고온 분말 형태로 분쇄하기 위한 공정이 추가로 수행되거나, 반응기에 과립 형태의 포타시움카보네이트를 분쇄하기 위한 분쇄기구를 함께 투입하여야 하므로 산업적으로 적용하기 어려운 문제점이 있다. 또한, 상기 포타시움카보네이트는 분쇄하여 사용하더라도 3.0~5.0 당량의 과량이 필요하며, 상기 포타시움카보네이트를 고온에서 반응시킬 경우 이산화탄소(CO₂) 가스가 발생되어 공정에 위험성이 높은 문제가 있다.

또한, 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 고리형성 반응단계에서 산수용체로 소듐하이드리드를 사용할 경우 수분에 민감한 소듐하이드리드 자체의 물성으로 인해 반응이 격렬하여 발화 및 폭발의 위험성이 있으며, 수율도 50~90%로 편차가 매우 심해 공업화가 곤란한 문제점이 있다.

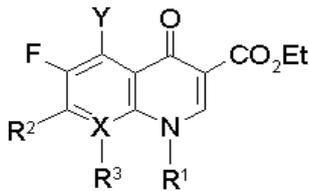
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에 본 발명자들은 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여 연구를 거듭한 결과, 온화한 반응조건에서 퀴놀론 카르복실레이트 유도체를 고수율로 제조할 수 있는 방법을 개발함으로써 공업화가 용이한 퀴놀론 카르복실레이트 유도체 제조 방법을 완성하였다.

따라서, 본 발명은 화학식 1의 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

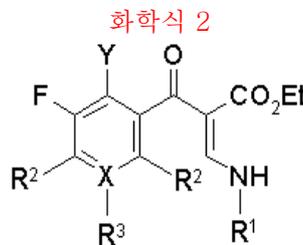
발명의 구성 및 작용

본 발명에서는 하기 화학식 2의 화합물로부터 퀴놀린 유도체의 중간체로서 유용한 하기 화학식 1의 퀴놀론 카르복실레이트(quinolon carboxylate) 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.



1

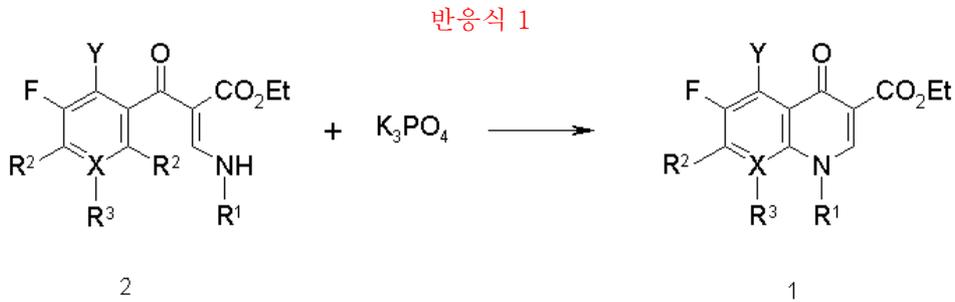
상기 식에서, X는 탄소 또는 질소이고, Y는 수소 또는 불소이고, R¹은 시클로프로필 또는 2,4-디플루오로벤젠 또는 1-아세톡시프로피-2(S)-일기이고, R²는 염소 또는 불소이고, R³는 수소 또는 니트로기(단, X가 질소일 경우 R³는 없음)를 나타낸다.



상기 식에서, X, Y, R¹, R² 및 R³는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

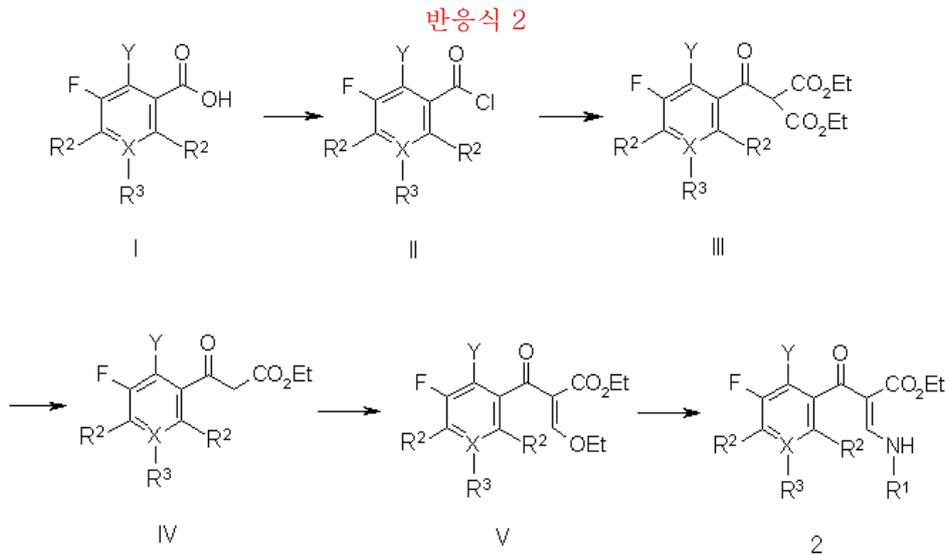
이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명에서는 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 제조과정 중 고리화 반응단계에서, (a) 하기 화학식 2의 화합물을 아세토니트릴(acetonitrile) 용매 및 산수용체인 포타시움포스페이트 트리베이직(potassium tribasic) 존재하에서 반응시킨 다음, (b) 이를 정제분리하여 화학식 1의 퀴놀론 카르복실레이트 유도체를 제조하는 방법을 제공하며, 이를 반응식으로 나타내면 하기 반응식 1과 같다.



상기 식에서, X, Y, R¹, R², 및 R³는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

본 발명에서 출발물질로 사용되는 상기 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 2의 제조공정에 따라 제조된다.



상기 반응식에서, X, Y 및 R¹, R², R³는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 화학식 (V)의 화합물은 공지된 방법에 따라 제조될 수 있으며 [*J. Med. Chem.*, 29, 2363(1986); *J. Org. Chem.*, 35, 930(1970); *Organicum*, 3rd edition, 438(1964), 미국특허 5,237,060호], 상기와 같이 제조된 화학식 (V)의 화합물을 20~25°C의 반응온도에서 디클로로메탄 용매하에서 아민과 반응시켜 상기 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있다.

본 발명에서 포타시움포스페이트 트리베이직의 사용량은 상기 화학식 2의 화합물에 대하여 약간 과량을 사용하는 것이 수율면에서 바람직하다. 포타시움포스페이트 트리베이직을 1.5 당량 미만으로 사용할 경우 미반응된 화학식 2의 화합물이 잔류할 수 있다. 따라서 포타시움포스페이트 트리베이직의 사용량은 1.5~2.8 당량이 바람직하며, 1.5~2.0 당량이 더욱 바람직하다.

본 발명의 제조방법에 있어서, 반응온도가 높을수록 반응속도를 증가시킬 수 있으나, 60℃~82℃에서 바람직하게 반응시킬 수 있으며, 75℃~80℃에서 반응시키는 것이 더욱 바람직하다. 그러나, 60℃ 이하에서 상기 반응을 수행할 경우 반응속도가 매우 느리며 불순물이 생성될 수 있다.

본 발명에 따른 제조방법은 상기 반응조건에서 용이하게 반응을 수행할 수 있다. 즉, 화학식 2의 화합물은 아세토니트릴(acetonitrile) 용매하에서 상기 반응온도(60℃~82℃)에서 용융되며, 상기 산수용체인 포타시움포스페이트 트리베이직을 매개로 반응이 진행되게 된다. 상기 반응은 1~5 시간동안 수행되는 것이 바람직하며, 1~3 시간동안 반응시키는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명의 제조방법에서는 부산물인 포타시움포스페이트 디베이직을 제거하고 목적물을 정제분리하기 위하여, 상기 반응혼합물을 감압여과하고 유기용매를 가한 후 그 여과액을 감압농축하고, 농축 잔사를 유기용매와 물로 정제한 후, 유기층을 감압농축하여 상기 화학식 1의 화합물을 정제분리할 수 있다. 상기 유기용매로는 디클로로메탄, 에틸아세테이트 등이 사용될 수 있으며, 이중 디클로로메탄이 더욱 바람직하다.

본 발명의 제조방법에서 산수용체로 사용하는 포타시움포스페이트 트리베이직은 종래의 제조방법에서 사용된 포타시움 카보네이트나 소디움하이드리드에 비하여 화학식 1의 화합물을 높은 수율로 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 훨씬 온화한 조건으로 제조할 수 있으므로 대량 생산을 위한 공업화가 매우 용이하다.

따라서, 본 발명에 따라 퀴놀린 유도체의 중간체인 스파르플록사신의 중간체, 제미플록사신의 중간체, 트로바플록사신의 중간체, 시프로플록사신의 중간체, 테마플록사신의 중간체, 플레록사신의 중간체, 레보플록사신의 중간체 등의 퀴놀론 카르복실레이트 유도체를 온화한 조건에서 공업적으로 용이하게 제조할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이것이 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

실시예

실시예 1. 에틸 1-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 3-시클로프로필아미노-2-펜타플루오로벤조일 아크릴레이트 3.0g을 아세토니트릴 15ml에 현탁하고 75~80℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 3.28g (1.8 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 30분 동안 교반한 후 감압 여과하고, 디클로로메탄 30ml로 세척한 후 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 30ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 에틸 1-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트(2.74g, 96.9%)를 제조하였다.

¹H NMR(CDC13, ppm) : 1.17(4H, m, CH₂CH₂), 1.39(3H, t, J=8, CH₂CH₃), 3.88(1H, m, NCH), 4.37(2H, q, J=8, CH₂CH₃), 8.48(1H, s, C2-H)

실시예 2. 에틸 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 3-시클로프로필아미노-2-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-카르보닐) 아크릴레이트 7.0g을 아세토니트릴 35ml에 현탁한 후 75~80℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 8.56g (2.0 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 30분 동안 교반한 후 감압 여과하고, 디클로로메탄 77ml로 세척한 후 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 77ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 에틸 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (6.17g, 98.5%)를 제조하였다.

¹H NMR(CDC13, ppm) : 1.20(4H, m, CH₂CH₂), 1.41(3H, t, J=8, CH₂CH₃), 3.66(1H, m, NCH), 4.41(2H, q, J=8, CH₂CH₃), 8.44(1H, d, J=4, C5-H), 8.66(1H, s, C2-H)

실시예 3. 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 2-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-카르보닐)-3-(2,4-디플루오로페닐아미노) 아크릴레이트 6.0g을 아세트니트릴 30ml에 현탁한 후 75~80℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 5.47g (1.8 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 30분 동안 교반한 후 감압 여과하고, 디클로로메탄 66ml로 세척한 후 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 66ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (5.25g, 95.8%)를 제조하였다.

1 H NMR(CDC13, ppm) : 1.41(3H, t, $J=8$, CH₂CH₃), 4.41(2H, q, $J=8$, CH₂CH₃), 7.12(2H, m, aromatic C5- & C6-H), 7.45(1H, m, aromatic C3-H), 8.48(1H, d, $J=8$, C5-H), 8.55(1H, s, C2-H)

실시예 4. 에틸 1-시클로프로필-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 2-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일-3-시클로프로필아미노) 아크릴레이트 10.0g을 아세트니트릴 50ml에 현탁한 후 75~80℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 18.03g (2.8 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 2시간 동안 교반한 후 감압 여과하고, 디클로로메탄 60ml로 세척한 후 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 300ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 에틸 1-시클로프로필-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트 (8.77g, 98.7%)를 제조하였다.

1 H NMR(CDC13, ppm) : 1.26(4H, m, CH₂CH₂), 1.41(3H, t, $J=8$, CH₂CH₃), 3.44(1H, m, NCH), 4.39(2H, q, $J=8$, CH₂CH₃), 7.73(1H, m, C8-H), 8.25(1H, m, C5-H), 8.58(1H, s, C2-H)

실시예 5. 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 2-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일-3-(2,4-디플루오로페닐아미노) 아크릴레이트 8.0g을 아세트니트릴 80ml에 현탁한 후 75~80℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 11.84g (2.8 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 2시간 동안 교반한 후 감압 여과하고, 디클로로메탄 40ml로 세척한 후 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 88ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트 (6.69g, 92%)를 제조하였다.

1 H NMR(CDC13, ppm) : 1.40(3H, t, $J=8$, CH₂CH₃), 4.39(2H, q, $J=8$, CH₂CH₃), 6.67(1H, m, C8-H), 7.20(2H, m, aromatic C5- & C6-H), 7.54(1H, m, aromatic C3-H), 8.29(1H, d, $J=8$, C5-H), 8.38(1H, s, C2-H)

실시예 6. 에틸 6,7,8-트리플루오로-1-(2-플루오로에틸)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 3-(2-플루오로에틸아미노)-2-(2,3,4,5-테트라플루오로벤조일) 아크릴레이트 8.0g을 아세트니트릴 64ml에 현탁한 후 75~80℃로 가온하여 용융시킨 후, 포타시움포스페이트 9.06g (1.8 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 30분 동안 교반한 후 감압 여과하고, 디클로로메탄 80ml로 세척한 후 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 48ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 에틸 6,7,8-트리플루오로-1-(2-플루오로에틸)-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트 (7.29g, 96.9%)를 제조하였다.

1 H NMR(CDC13, ppm) : 1.41(3H, t, $J=8$, CH₂CH₃), 4.40(2H, q, $J=8$, CH₂CH₃), 4.60-4.89(4H, m, CH₂CH₂F), 8.20(1H, m, C5-H), 8.39(1H, s, C2-H)

실시예 7. (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

(+)에틸 2-(2,4-디클로로-3-니트로-5플루오로벤조일)-3-[(1-아세톡시프로피-2(S)-일)아미노]아크릴레이트 3.0g을 아세트니트릴 15ml에 현탁한 후 75~80℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 2.12g (1.5 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 30분 동안 교반한 후 반응 부산물을 감압 여과하여 제거한 후, 디클로로메탄 60ml로 세척하고 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 50ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀린-3-카르복실레이트 (2.64g, 95.7%)를 제조하였다.

1 H NMR(CDCI₃, ppm) : 1.43 (3H, t, J=7.2, CH₂CH₃), 1.62(3H, d, J=6.8, NCHCH₃), 1.94(s, 3H), 4.13(1H, m, CH₂OAc), 4.31(1H, m, CH₂OAc), 4.43(3H, m, CH₂CH₃ & NCHCH₃), 8.45(1H, d, J=8.4, C5-H), 8.61(1H, s, C2-H)

실시예 8. (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀론-3-카르복실레이트의 제조.

(+)에틸 2-(2,4-디클로로-3-니트로-5플루오로벤조일)-3-[(1-아세톡시프로피-2(S)-일)아미노]아크릴레이트 45.69g을 아세트니트릴 270ml에 현탁한 후 70~75℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 32.25g (1.5 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 4시간 동안 교반한 후 반응 부산물을 감압 여과하여 제거한 후, 디클로로메탄 500ml로 세척하고 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 300ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀론-3-카르복실레이트 (46.2g, 95.4%)를 제조하였다.

실시예 9. (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀론-3-카르복실레이트의 제조.

(+)에틸 2-(2,4-디클로로-3-니트로-5플루오로벤조일)-3-[(1-아세톡시프로피-2(S)-일)아미노]아크릴레이트 45.69g을 아세트니트릴 270ml에 현탁한 후 65~70℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 32.25g (1.5 당량)을 분할 투입하였다. 4시간 동안 교반한 후 반응 부산물을 감압 여과하여 제거한 후, 디클로로메탄 500ml로 세척하고 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 300ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀론-3-카르복실레이트 (45.4g, 93.7%)를 제조하였다.

실시예 10. (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀론-3-카르복실레이트의 제조.

(+)에틸 2-(2,4-디클로로-3-니트로-5플루오로벤조일)-3-[(1-아세톡시프로피-2(S)-일)아미노]아크릴레이트 45.69g을 아세트니트릴 270ml에 현탁한 후 78~82℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 32.25g (1.5 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 30분 동안 교반한 후 반응 부산물을 감압 여과하여 제거한 후, 디클로로메탄 500ml로 세척하고 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 300ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀론-3-카르복실레이트 (46.0g, 95.0%)를 제조하였다.

실시예 11. (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀론-3-카르복실레이트의 제조.

(+)에틸 2-(2,4-디클로로-3-니트로-5플루오로벤조일)-3-[(1-아세톡시프로피-2(S)-일)아미노]아크릴레이트 45.69g을 아세트니트릴 270ml에 현탁한 후 70~75℃로 가온하여 용융시킨후, 포타시움포스페이트 32.25g (1.5 당량)을 분할 투입하였다. 상기 반응혼합물을 12시간 동안 교반한 후 반응 부산물을 감압 여과하여 제거한 후, 디클로로메탄 500ml로 세척하고 여과액을 감압 농축하였다. 농축 잔사를 디클로로메탄 300ml에 용해한 후 물로 세척하고, 유기층을 감압 농축하여 (-)에틸 N-(아세톡시-프로피-2(S)-일)-6-플루오로-7-클로로-8-니트로-4-퀴놀론-3-카르복실레이트 (46.6g, 96.1%)를 제조하였다.

실시예 12. 에틸 1-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라플루오로-1,4-디하이드로 -4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 3-시클로프로필아미노-2-펜타플루오로벤조일 아크릴레이트 3.0g, 무수 포타시움카보네이트 3.66g (3.1 당량)을 N,N-디메틸포름아미드 22.2ml에 혼합하여 상온에서 18시간 교반하였다. 상기 반응혼합물을 감압 증류하여 용매를 제거한 후 디클로로메탄 60ml를 투입하고 증류수 50ml로 2회 세척한 후, 유기층을 마그네슘설페이트로 건조한 후 감압 여과하였다. 여과 모액을 감압 농축하여 에틸 1-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트(2.59g, 91.5%)를 제조하였다.

실시예 13. 에틸 1-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라플루오로-1,4-디하이드로 -4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 3-시클로프로필아미노-2-펜타플루오로벤조일 아크릴레이트 3.0g을 무수 테트라히드로퓨란 36.4ml에 용융시켰다. 상기 반응혼합물을 10℃로 냉각한 후 60% 소듐하이드리드 0.41g을 투입하여 상온에서 18시간 동안 교반시켰다. 그후 상기 반응혼합물을 5~10℃로 냉각하고 증류수 36.4ml를 투입하여 30분간 교반하였다. 유기층을 감압 여과하고 소량의 증류수로 세척한 후, 50℃에서 5시간 동안 감압 건조하여 에틸 1-사이클로프로필-5,6,7,8-테트라플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린 -3-카르복실레이트(2.01g, 71%)를 제조하였다.

실시예 14. 에틸 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 3-시클로프로필아미노-2-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-카르보닐) 아크릴레이트 3.0g를 무수 테트라히드로퓨란 36.4ml에 용융시켰다. 상기 반응혼합물을 10℃로 냉각한 후 60% 소듐하이드리드 0.36g (1.05 당량)을 투입하여 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 그후 상기 반응혼합물을 5~10℃로 냉각하고 증류수 36.4ml를 투입하여 30분간 교반하였다. 유기층을 감압 여과하고 소량의 증류수로 세척한 후, 50℃에서 5시간 동안 감압 건조하여 에틸 7-클로로-1-사이클로프로필-6-플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (2.34g, 87.3%)를 제조하였다.

실시예 15. 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 2-(2,6-디클로로-5-플루오로피리딘-3-카르보닐)-3-(2,4-디플루오로페닐아미노) 아크릴레이트 3.0g를 무수 테트라히드로퓨란 36.4ml에 용융시킨후, 반응액을 10℃로 냉각하고 60% 소듐하이드리드 0.3g (1.05 당량)을 서서히 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 질소 가스 주입하에서 1시간 동안 환류 교반한 후 5~10℃로 냉각하고, 증류수 36.4ml를 투입한 후 30분간 교반한다. 유기층을 감압 여과하고 소량의 증류수로 세척한 후, 50℃에서 5시간 동안 감압 건조하여 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (2.33g, 82.0%)를 제조하였다.

실시예 16. 에틸 1-시클로프로필-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 2-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일-3-시클로프로필아미노) 아크릴레이트 3.0g을 DMEU 12mL에 용융시킨후, 100~120℃로 가온하고 포타시움카보네이트 1.76g(1.4 당량)을 투입한 후 4시간 동안 환류 교반하였다. TLC 확인 결과 반응이 완결되지 않았다.

실시예 17. 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조.

에틸 2-(2-클로로-4,5-디플루오로벤조일-3-(2,4-디플루오로페닐아미노) 아크릴레이트 3.0g을 30ml에 용융시킨후, 10℃로 냉각하고 60% 소듐하이드리드 0.3g (1.02 당량)을 서서히 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 가온하고 4시간 30분 동안 환류 교반한 후, 5~10℃로 냉각하고 증류수 54.6ml를 투입한 후 30분간 교반하였다. 감압 여과한 후 노르말헥산/에테르=1/1 용액으로 세척하고, 40~45℃에서 6시간 동안 감압 건조하여 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디플루오로-1,4-디하이드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트 (2.26g, 82.8%)를 제조하였다.

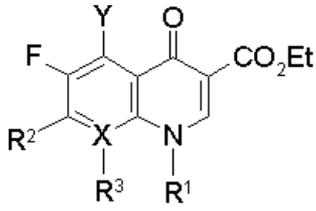
발명의 효과

상기에서 설명한 바와 같이, 본 발명은 산수용체로 포타시움포스페이트 트리베이직을 사용하여 훨씬 온화한 반응 조건에서 화학식 1의 화합물을 높은 수율로 얻을 수 있으므로, 실제로 퀴놀론 카르복실레이트 유도체의 공업적인 대량 생산이 더욱 용이하다.

(57) 청구의 범위

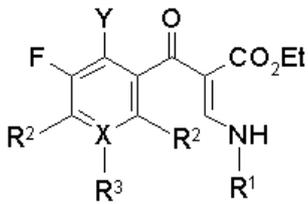
청구항 1.

(a) 화학식 2의 화합물을 아세토니트릴(acetonitrile) 용매 및 산수용체인 포타시움포스페이트 트리베이직 존재하에서 반응시킨 다음, (b) 정제분리하는 것을 포함하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.



1

상기 식에서, X는 탄소 또는 질소이고, Y는 수소 또는 불소이고, R¹은 시클로프로필 또는 2,4-디플루오로벤젠 또는 1-아세톡시프로피-2(S)-일기이고, R²는 염소 또는 불소이고, R³는 수소 또는 니트로기(단, X가 질소일 경우 R³는 없음)를 나타낸다.



2

상기 식에서, X, Y, R¹, R² 및 R³는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

청구항 2.

제1항 또는 제2항에 있어서, 포타시움포스페이트 트리베이직의 사용량이 화학식 2의 화합물에 대하여 1.5 ~ 2.8 당량인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 (a) 공정의 반응온도가 60℃ ~ 82℃ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 반응온도가 75℃ ~ 80℃ 인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 (a) 공정의 반응시간이 1 ~ 12 시간인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 반응시간이 1 ~ 1.5 시간인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 (b) 공정은 (a) 공정의 결과물을 감압여과하고 유기용매를 가한 후, 상기 여과액을 감압 농축하여 정제분리하는 것임을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조방법.

청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 유기용매가 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트인 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물의 제조 방법.