

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 209/28

(45) 공고일자 1991년08월 13일
(11) 공고번호 91-006125

(21) 출원번호	특1984-0002272	(65) 공개번호	특1984-0008320
(22) 출원일자	1984년04월27일	(43) 공개일자	1984년12월14일
(30) 우선권주장	75869 1983년04월28일 일본(JP)		
(71) 출원인	트로폰 베르케 지엠비에이취 앤드 캄파니 케이지 게르트 바디케 · 하 이레딘 야고비 독일연방공화국 데 5000 쾰른 80 베를리너스트라세 156고와 캄파니 리미 티드 미와 다까야쓰 일본국 아이찌 460 나고야시 나까꾸 니시키 3쥬메 6-29		
(72) 발명자	기쿠가와 야쓰오 일본국 사이다마 사카도시 니시-사카도 3-쥬메 27-10 교따니 요시노리 일본국 히가시-야마또시 다데노 3-1293-10 그린 타운 2-112		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김의박 (책자공보 제2422호)

(54) 아세메타신의 제조방법

요약

내용 없음.

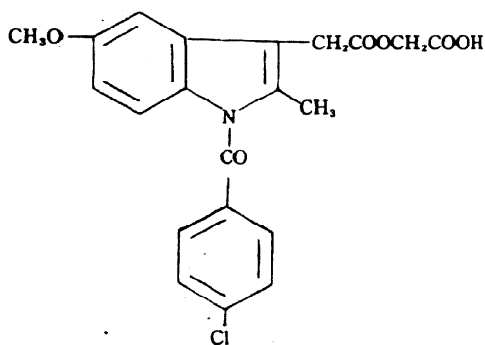
명세서

[발명의 명칭]

아세메타신의 제조방법

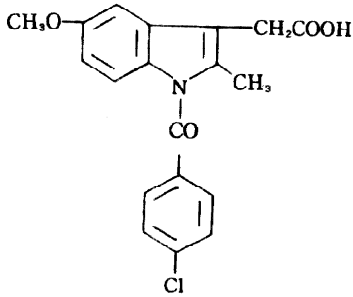
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 소염제로서 유용한 구조식(1)의 1-(p-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-3-인돌릴-아세트산(이후로는 " 아세메타신 " 이라 칭함)의 신규한 제조방법에 관한 것이다.



(1)

출발 물질로서 구조식(1)의 1-(p-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-3-인돌릴-아세트산(이후로는 " 인도메타신 " 이라 칭함)을 사용한 아세메타신의 제조는 통상적으로 벤질 브로모아세트산을 인도메타신의 알칼리 금속염과 반응시켜 아세메타신의 벤질 에스테르를 생성시킨 다음, 벤질 에스테르를 촉매 환원시켜 벤질 그룹을 제거함으로써 수행한다.

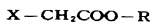


(II)

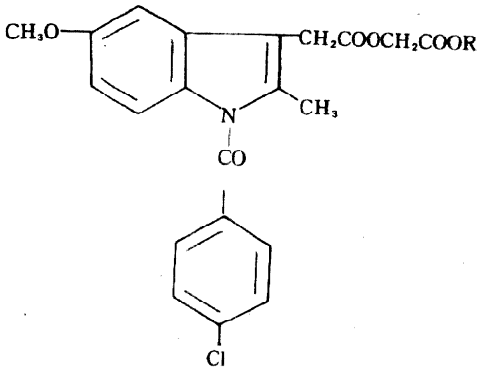
그러나, 상기 방법에 따라 제조된 아세메타신을 재결정화 기술로 분리하고 정제하는 것은 어려운데, 그 이유는 상기의 방법에 의해 수득한 아세메타신 중에는 반응되지 않은 출발 물질, 즉 인도메타신 (II)의 포함이 불가피하며, 각각의 재결정화 용매에 대한 아세메타신 용해도가 인도메타신의 용해도보다 높기 때문이다.

한편, 본 발명자들은 이러한 결점이 없는 아세메타신 제법을 개발하기 위하여 다양하게 연구하여 왔다. 그 결과, 본 발명자들은 이미 출원된 특허출원(참조 : 일본국 공개특허 공보 제192361/1982호)의 아세메타신의 페닐실 에스테르에 의한 방법을 개발하였다.

본 발명자들은 연구를 더 거듭한 결과, 출발 물질로서 가격이 매우 저렴한 일반식(III)의 화합물을 온화한 조건하에서 인도메타신(II)와 반응시키면, 일반식(IV)의 아세메타신 에스테르를 고수율로 수득할 수 있을 뿐만 아니라, 이 아세메타신 에스테르(IV)를 산으로 처리함으로써 다른 관능성 그룹에는 영향을 주지 않고 보호 그룹 R만을 단독으로 특별히 제거하여 고순도의 아세메타신을 고수율로 수득할 수 있음을 밝혀냈으며, 이를 통해 본 발명을 완결하게 되었다.



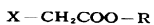
(III)



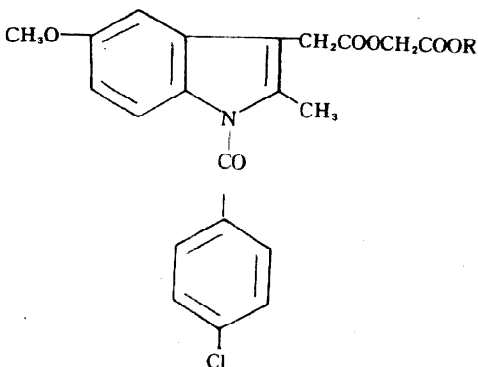
(IV)

상기 식에서, X는 할로겐 원자이고, R은 테트라하이드로피라닐 그룹을 제외한, 산성 조건하에서 제거할 수 있는 보호 그룹이다.

즉, 본 발명은 일반식(III)의 화합물을 구조식(II)의 인도메타신과 반응시켜 일반식(IV)의 아세메타신 에스테르를 생성시킨 다음, 산성 조건하에서 보호 그룹을 제거함으로써 아세메타신(I)을 제조하는 방법을 제공한다.



(III)



(IV)

상기 식에서, X 및 R는 상기에서 정의한 바와 같다.

일반식(III)에서 R로 표시한 보호 그룹으로서는, 산(예 : 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 불화수소, 포름산, 염산/디옥산 등)으로 처리하는 경우 제거될 수 있는 한 어떠한 그룹이라도 사용할 수 있다. 보호 그룹의 예를 들면 3급-부틸 그룹, p-메톡시벤질 그룹, 트리페닐메틸 그룹, 디페닐메틸 그룹 등을 언급할 수 있다. 한편, 염소, 요오드, 불소 또는 브롬을 일반식(III)의 X로서 사용할 수 있다. 일반식(III)의 화합물(예 : 3급-부틸 클로로아세테이트)은 모노클로로아세트산을

산의 존재하에 이소부틸렌과 반응시킴으로써 용이하게 제조할 수 있다[참조 : Chemical Abstracts, 56. 5968].

본 발명의 방법을 실시함에 있어서, 인도메타신(II) 및 일반식(III)의 화합물을 먼저 불화칼륨, 불화세슘등의 존재하에 용매 중에서 서로 반응시켜 아세메타신 에스테르(IV)를 제조한다. 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, 테트라하이드로푸란 등을 용매로서 사용하는 것이 바람직할 것이다. 반응을 실온 내지 150℃에서 30분 내지 수시간 동안 수행하는 것이 바람직할 것이다. 또한, 아세메타신 에스테르(IV)는, 유기산의 알칼리 금속염(예 : 나트륨 포르메이트, 칼륨 아세테이트, 나트륨 프로피오네이트 등)을 반응물에 첨가하는 경우, 고순도로 수득할 수 있다. 이어서, 상기 방법으로 수득한 아세메타신 에스테르(IV)를 상기 언급한 산으로 처리하여 아세메타신(I)을 수득한다. 반응을 실온에서 또는 냉각시키면서 1 내지 수시간 동안 수행하는 것이 바람직하다. 반응물에 아니솔, 인돌, 2-메틸인돌, 디티오프레이톨 또는 3-머캅토에탄올 등을 가함으로써 목적 화합물을 양호한 수율로 수득할 수 있다.

전술한 바와 같이, 본 발명은 온화한 조건하에서 간단한 방법으로 아세메타신(I)을 제조하도록 하는 산업적으로 유리한 방법을 제공한다.

이후에는 하기 실시예로 본 발명을 설명할 것이다.

[실시예 1]

인도메타신 8.0g, 불화칼륨 7.3g 및 3급-부틸 클로로아세테이트 4.6g을 디메틸포름아미드 80ml에 용해시킨다. 생성된 용액을 120 내지 130℃에서 1시간 동안 교반한다. 냉각시킨 후, 액체 반응혼합물을 수중 10% 탄산나트륨 용액 400ml에 붓는다. 생성된 결정성 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척한 다음, 건조된 혼합물을 수중 10% 탄산나트륨 용액 400ml에 붓는다. 생성된 결정성 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척한 다음, 건조시켜 황색 결정체를 수득한다. 이어서, 결정체를 벤젠-n-헥산으로부터 재결정화시켜, 융점이 101 내지 101.5℃인 아세메타신의 3급-부틸 에스테르 9.60g(수율 : 90.9%)을 담황색 결정체로서 수득한다.

[실시예 2]

인도메타신 100g, 불화칼륨 91.25g 및 나트륨 프로피오네이트 13.5g을 디메틸포름아미드 500ml에 현탁시킨 후, 3급-부틸 클로로아세테이트 64.31g을 첨가한다. 생성된 혼합물을 교반한 다음, 90℃의 수욕에서 1시간 동안 다시 교반한다. 냉각시킨 후, 혼합물을 수중 10% 탄산나트륨 용액 5ℓ에 붓고 물을 첨가하여 총 용적을 20ℓ로 만든다. 생성된 황색 고체 침전물을 분리한 다음 벤젠 1.65ℓ에 용해시킨다. 이렇게 하여 제조된 용액을 물로 세척하고 건조시킨 후, 용매를 증발 제거한다. 잔사를 n-헥산으로부터 재결정화시켜 아세메타신의 3급-부틸 에스테르 126.1g(수율 : 95.6%)을 담황색 결정체로서 수득한다.

[실시예 3]

아세메타신의 3급-부틸 에스테르를, 불화칼륨 및 3급-부틸 클로로아세테이트 대신 불화세슘 및 3급-부틸 브로모아세테이트를 각각 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 방법에 따라 제조한다(수율 : 79.5%).

[실시예 4]

아세메타신의 3급-부틸 에스테르 2.69g을 트리플루오로아세트산 50ml와 아니솔 1ml의 혼합물에 용해시킨다. 생성된 용액을 저온에서 1시간 동안 교반한다. 이어서 트리플루오로아세트산을 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 n-헥산을 계속 첨가한다. 이어서, 이렇게 하여 제조된 혼합물을 정치시켜 융점이 142 내지 146℃인 아세메타신 2.26g(수율 : 95.4%)을 수득한다. 아세톤-n-헥산으로부터 재결정화시켜, 융점 146 내지 148℃인 아세메타신을 수득한다. 이의 표준 생성물과의 혼합 시험시, 어떠한 융점강하도 나타나지 않는다. 이의 IR, MS 및 NMR 데이터 모두는 표준생성물의 데이터와 일치한다.

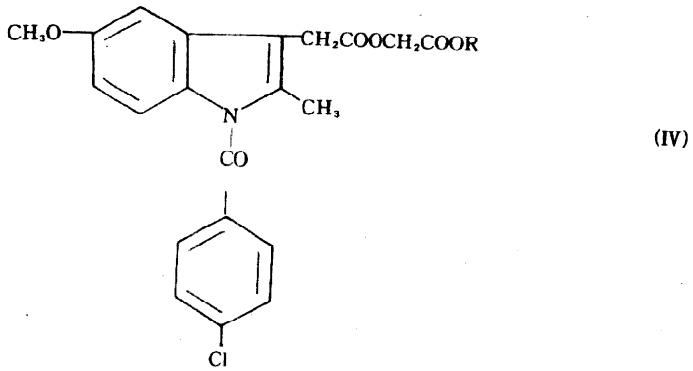
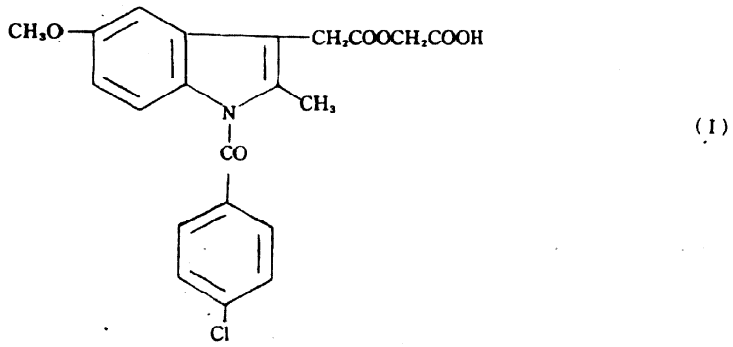
[실시예 5]

아세메타신의 3급-부틸 에스테르 201mg을 포름산 3.5ml에 용해시키고 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 포름산을 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 아세톤과 벤젠의 1 : 5 액체 혼합물 400ml에 용해시키고 불용성 물질을 여과하여 제거한다. 이어서, 용매를 여액으로부터 증발제거한다. 잔사를 벤젠으로부터 재결정화시켜 아세메타신 172mg을 담황색 결정체로서 수득한다(수율 : 97.1%).

(57) 청구의 범위

청구항 1

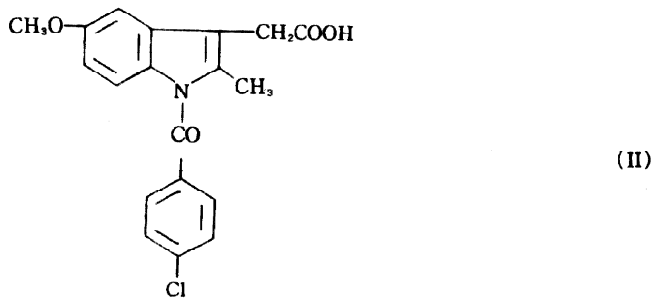
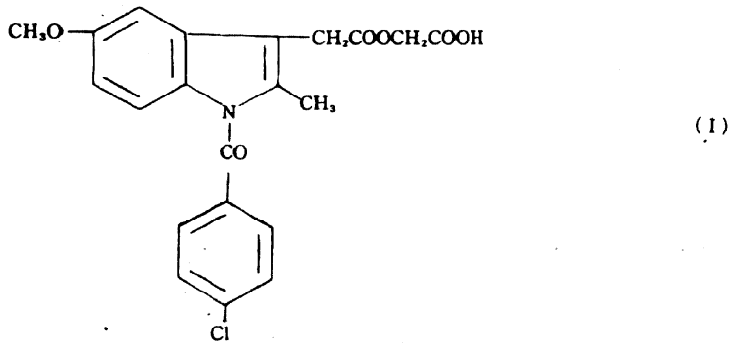
테트라하이드로피라닐 그룹을 제외한, 산성 조건하에서 제거할 수 있는 보호 그룹을 산성 조건하에서 일반식(IV)의 아세메타신 에스테르로부터 제거시킴을 특징으로 하여, 구조식(I)의 아세메타신을 제조하는 방법.

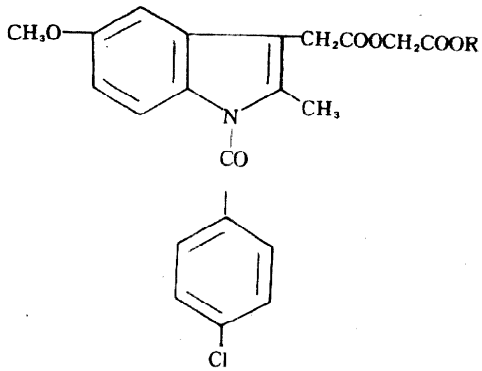


상기 식에서, R은 테트라하이드로피라닐 그룹을 제외한 보호 그룹이다.

청구항 2

일반식(III)의 화합물을 구조식(II)의 1-(p-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-3-인돌릴-아세트산과 반응시켜 일반식(IV)의 아세메타신 에스테르를 생성시킨 다음, 보호 그룹을 산성 조건하에서 아세메타신 에스테르로부터 제거함을 특징으로 하여, 구조식(I)의 아세메타신을 제조하는 방법.





(IV)

상기 식에서, X는 할로겐 원자이고, R은 테트라하이드로피라닐 그룹을 제외한, 산성 조건하에서 제거할 수 있는 보호 그룹이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 보호 그룹 R이 3급-부틸, p-메톡시벤질, 트리페닐메틸 또는 디페닐 메탈인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, X가 염소, 요오드, 불소 또는 브롬인 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 구조식(II)의 1-(p-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-3-인돌릴-아세트산과 일반식(III)의 화합물의 반응을 불화칼륨 또는 불화세슘의 존재하에서 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드 또는 테트라하이드로푸란 중에서 수행하는 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 구조식(II)의 화합물과 일반식(III)의 화합물과의 반응을 실온 내지 150°C에서 30분 내지 수시간 동안 수행하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 일반식(IV)의 아세메타신 에스테르를 실온 또는 냉각하에서 1 내지 수시간 동안 산으로 처리하는 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 산이 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 불화수소, 포름산, 염산/아세트산, 브롬화수소산/아세트산 또는 염산/디옥산인 방법.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응을 아니솔, 인돌, 2-메틸인돌, 디티오프레이톨 또는 3-머캅토에탄올의 존재하에 수행하는 방법.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응을 나트륨 포르메이트, 칼륨 아세테이트 또는 나트륨 프로피오네이트의 존재하에 수행하는 방법.