

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 223/20

(45) 공고일자 2005년04월29일  
(11) 등록번호 10-0486316  
(24) 등록일자 2005년04월21일

(21) 출원번호 10-2002-0039110  
(22) 출원일자 2002년07월06일

(65) 공개번호 10-2004-0004890  
(43) 공개일자 2004년01월16일

(73) 특허권자 일동제약주식회사  
서울 서초구 양재1동 60

(72) 발명자 서명원  
경기도 수원시 팔달구 매탄2동 1199-1 성일아파트 203-906호

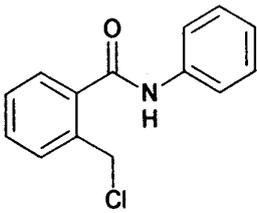
(74) 대리인 박사룡

심사관 : 이미정

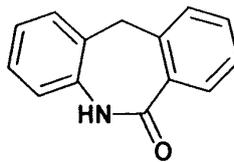
(54) 5,11-디히드로-6에이치-디벤즈[비,이]아제핀-6-온의 새로운 제조방법

요약

본 발명은 다음 구조식 (VI)의 화합물을 반응 촉매로 알루미늄 클로라이드를 사용하고, 불활성 용매중에서 프리델-크라프트 알킬화반응을 시키는 것으로 이루어진 다음 구조식 (I)의 5,11-디히드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온의 신규 제조방법을 제공한다.



(VI)



(I)

본 발명에 따라 제조된 5,11-디히드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온은 항히스타민제를 비롯한 의약품 제조에 유용한 중간체 화합물이다.

색인어

디벤즈[b,e]아제핀, 프리델-크라프트, 알루미늄 클로라이드

명세서

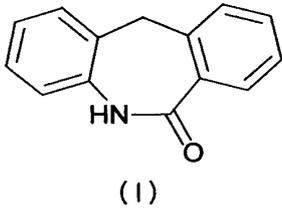
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 의약품등의 제조에 사용되는 다음 구조식 (I)의 화합물인 5,11-디히드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온 (또는 5,6-디히드로-6-옥소모판트리딘)을 제조하는 신규 방법에 관한 것이다.

[화학식 1]

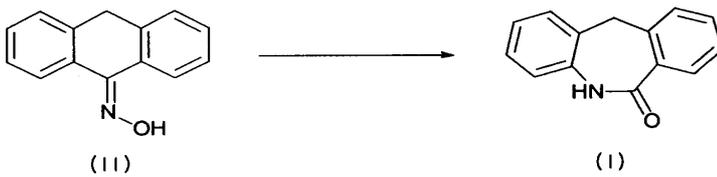


상기 구조식 (I)의 화합물은 항히스타민제인 3-아미노-9,13b-디히드로-1H-디벤즈[c,f]이미다조[1,5-a]아제핀 히드로클로라이드를 비롯한 각종 의약품 합성을 위한 중간체로 유용하게 사용된다. 이에, 상기 구조식 (I)의 화합물의 제조방법에 대한 다양한 연구가 진행되어 왔다.

상기 구조식 (I)의 화합물의 일반적인 제조방법은 Indian J. Chem. 23B, 165(1984), 독일특허 제2431409호, 미국특허 제 3367930호, 독일특허 제2505714호 및 미국특허 제3910890호 등에 기술되어 있다. 이들 공지의 제조방법에 기술된 구조식 (I)의 대표적인 제조방법은 다음과 같이 세 가지로 나눌 수 있다.

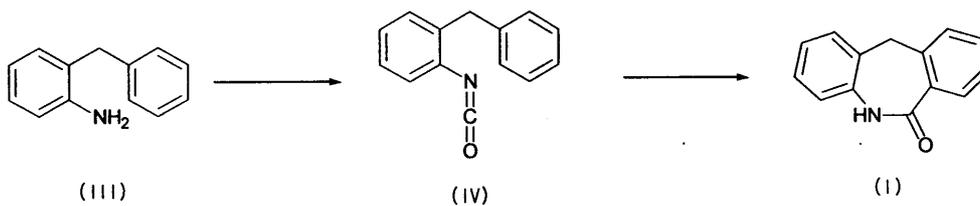
첫 번째, 구조식 (II)의 화합물을 베크만 전위반응시켜 목적화합물 (I)의 화합물을 제조하는 방법과

[반응식 1]



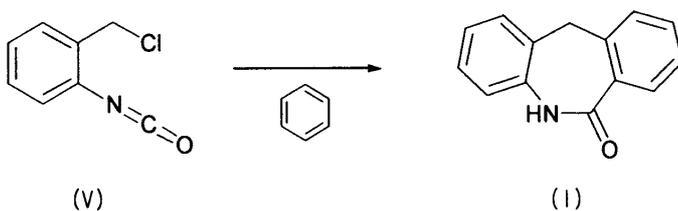
두 번째, 구조식 (III)의 화합물을 포스겐과 반응하여 구조식 (IV)를 제조한 후 알루미늄 클로라이드를 촉매로 사용하여 목적화합물 (I)을 제조하는 방법과

[반응식 2]



세 번째, 구조식 (V)의 화합물을 벤젠 용매하에서 불산 또는 알루미늄클로라이드와 반응시켜 목적화합물 (I)을 제조하는 방법이 공지되어 있다.

[반응식 3]



그러나 이들 방법 중 첫번째 방법인 베크만 전위반응을 이용한 구조식 (II)의 화합물로부터 목적화합물 (I)의 합성은 실제로는 거의 일어나지 않는다.

또한 두 번째 방법인 구조식 (III)의 화합물로부터 구조식 (IV)를 제조하는 방법은 강한 독성을 가진 화합물인 포스젠을 사용하여야만 하므로 매우 위험한 공정이다. 또한 출발물질로 사용되는 화합물 (III)는 여러 단계의 공정을 거쳐 제조해야만 하는 단점이 있다.

세번째로 구조식 (V)의 화합물로부터 구조식 (I)의 화합물을 제조하는 방법 역시 출발물질인 구조식 (V)의 화합물은 독성이 강한 포스젠을 사용하여 제조해야 하며, 반응에 있어서도 독성이 강한 벤젠을 용매로 사용하고, 부식성이 강한 불산을 사용하는 등 여러 가지 단점을 가지고 있다.

**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

본 발명에서는 목적 화합물을 합성하는데 있어 공지방법의 단점인 낮은 수율과 독성 및 부식성이 강한 화합물의 사용 등의 여러 가지 문제점을 해결하고 온화하고 용이한 반응조건에서 높은 수율로 목적화합물을 제조하는 방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

**발명의 구성 및 작용**

본 발명은 *o*-클로로메틸벤조산클로라이드와 아닐린과의 축합반응을 통하여 얻은 화합물 (VI)를 출발물질로 하여 분자내 프리델-크라프트 알킬화 반응을 통하여 목적 화합물 (I)을 제조하는 것을 특징으로 한다.

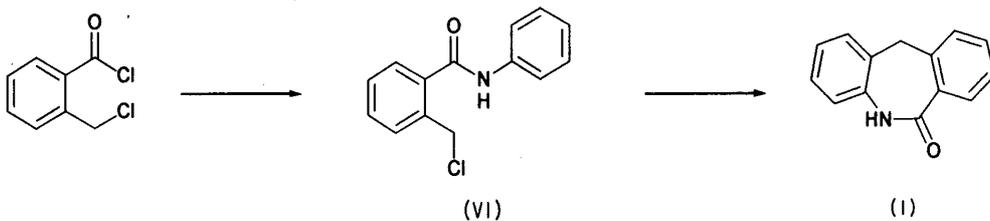
본 발명을 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 5,11-디히드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온을 제조하는데 있어 [반응식 4]에 나타낸 바와 같이 *o*-클로로메틸벤조산클로라이드와 아닐린과의 축합반응을 통해 얻어진 구조식 (VI)의 화합물을 출발물질로 사용하여 프리델-크라프트 알킬화반응을 통해 목적화합물 (I)을 얻을 수 있다.

여기에서 *o*-클로로메틸벤조산클로라이드는 농약품 및 의약품의 중간체로 널리 사용되고 있는 공지의 화합물로 공지의 합성방법 [J. Org. Chem. 40, 21, 3026(1975) 및 WO 0142185호 등]을 이용하여 손쉽게 얻을 수 있다.

본 반응에서 프리델-크라프트 반응의 촉매로는 알루미늄 클로라이드를 사용하였으며, 이의 당량은 구조식 (VI)의 화합물을 기준으로 1.0 내지 10.0 당량을 사용하였으며 바람직하게는 2.0 당량 전후이다. 반응온도는 상온 내지 사용된 용매의 환류온도이고, 바람직하게는 90℃에서 110℃ 정도이다. 반응용매로는 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 사염화탄소 등의 염소함유 탄화수소류와 니트로벤젠, 니트로에탄, 니트로메탄 등의 니트로화 알칸류 등의 용매를 사용하고 바람직하게는 니트로메탄과 니트로벤젠을 사용한다. 반응 시간은 1시간에서 24시간, 바람직하게는 5시간에서 6시간 정도이다.

[반응식 4]



이하 본 발명을 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하는 바, 본 발명이 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[참고 실시예 1]

***o*-클로로-*o*-톨루아닐리드의 합성**

6.27ml(68.8mmol)의 아닐린, 5.85ml(72.3mmol)의 피리딘 혼합물에 50ml의 톨루엔을 가하여 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 13.0g(68.8mmol)의 *o*-클로로메틸벤조산클로라이드를 20ml의 톨루엔에 녹인 용액을 반응용액에 10℃이하의 온도를 유지하면서 적가하고, 실온에서 1시간동안 교반하면서 반응시켰다. 20ml의 물을 반응액에 가하고 실온에서 1시간동안 추가 교반 후, 생성된 결정성 화합물을 여과하여 흰색의 목적화합물을 얻었다. 한편, 여액의 톨루엔층을 분리하여 1N 염산 수용액과 물로 세척 후 건조, 농축하여 목적화합물을 얻었다. 얻어진 목적화합물을 16.3g의 수율(이론치의 96%)로 수득하였다.

용점 : 119.5~120℃

IR  $\text{cm}^{-1}$ (KBr) : 3270, 3130, 3080, 1640, 1590, 1540, 1490, 1430, 1325, 1265

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ (ppm) 4.84(s, 2H), 7.15(t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.34~7.65(m, 9H), 7.89(br, 1H)

MASS  $m/z$  : 245 (M+)

[참고 실시예 2]

20g(146mmol)의 프탈라이드, 0.27g(4.4mmol)의 붕산, 1.22g(4.4mmol)의 트리페닐포스핀옥사이드의 혼합물을 가열 용해시킨 후, 13.9ml(190mmol)의 티오닐클로라이드를 약  $130^\circ\text{C}$ 의 온도에서 적가하고, 동일 온도에서 5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물에 10ml의 톨루엔을 첨가 후 농축하고, 이 농축액을 50ml의 톨루엔에 녹여 13.3ml(146mmol)의 아닐린, 13ml(161mmol)의 피리딘, 220ml의 톨루엔의 혼합 용액에  $10^\circ\text{C}$ 이하의 온도에서 적가 후, 실온에서 1시간동안 교반하면서 반응시켰다.

반응 용액에 30ml의 물을 가하고 실온에서 1시간동안 추가 교반 후, 생성된 결정성 화합물을 여과하여 흰색의 목적화합물 27.6g을 수득하였다(이론치의 77%).

[실시예 1]

5,11-디히드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온의 합성

8.36g(62.7mmol)의 알루미늄 클로라이드를 70ml의 니트로메탄에 녹인 후 7.0g(28.5mmol)의  $\alpha$ -클로로-*o*-톨루아닐리드를 넣고 6시간동안 환류교반하였다. 실온까지 방냉 후 얼음과 염산의 혼합물에 반응 혼합물을 붓고 교반 후, 유기층을 분리하였다. 분리한 유기층을 물로 세척 후 건조, 농축하여 얻은 물질을 30ml의 톨루엔에서 재결정하여 4.3g의 수율(이론치의 71%)로 5,11-디히드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온을 수득하였다.

용점 :  $200\sim 201^\circ\text{C}$

IR  $\text{cm}^{-1}$ (KBr) : 3190, 3030, 2980, 2910, 1650, 1590, 1570, 1490, 1450, 1440, 1380

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.87(s, 2H), 7.00~7.27(m, 6H), 7.37(t, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.86(d, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ )

MASS  $m/z$  : 209 (M+)

[실시예 2]

2.18g(16.3mmol)의 알루미늄 클로라이드를 5ml의 니트로벤젠에 녹인 후 2.0g(8.1mmol)의  $\alpha$ -클로로-*o*-톨루아닐리드를 넣고 밤새 환류 교반하였다. 실온까지 방냉 후 얼음과 염산의 혼합물에 반응 혼합물을 붓고 교반 후, 유기층을 분리하였다. 분리한 유기층을 물로 세척 후 건조, 농축하여 얻은 물질을 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 0.6g의 수율(이론치의 45%)로 5,11-디히드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온을 수득하였다.

**발명의 효과**

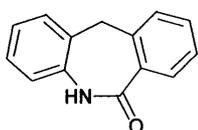
본 발명에 따른 제조방법은 촉매로서 독성 및 부식성이 적은 알루미늄 클로라이드를 사용하고 온화한 반응조건에서 반응을 수행하여 높은 수율로 목적화합물 및 유사 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

**(57) 청구의 범위**

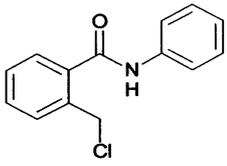
**청구항 1.**

다음 화학식 2로 표시되는 화합물을 분자내 프리델-크라프트 알킬화반응을 통하여 화학식 1로 표시되는 5,11-디히드로-6H-디벤즈[b,e]아제핀-6-온을 제조하는 방법.

[화학식 1]



[화학식 2]



청구항 2.

제 1항에 있어서, 반응촉매로 알루미늄 클로라이드를 사용하는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 반응용매로 니트로메탄, 니트로에탄, 니트로벤젠, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 사염화탄소 및 1,2-디클로로벤젠에서 선택된 용매를 사용하는 방법.