



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07C 233/65 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년05월09일 10-0716274 2007년05월02일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자 심사청구일자 (62) 원출원	10-2006-0097246(분할) 2006년10월02일 2006년10월02일 특허10-2004-0009280 원출원일자 : 2004년02월12일	(65) 공개번호 (43) 공개일자 심사청구일자	10-2006-0111428 2006년10월27일 2005년02월03일
--	---	--------------------------------------	---

(73) 특허권자 에스케이케미칼주식회사
 경기도 수원시 장안구 정자동 600번지

(72) 발명자 이남규
 경기도 수원시 장안구 천천동 333 주공아파트 123동 108호

이주영
경기도 수원시 장안구 정자동 401 동신아파트 105동 1502호

김재선
경기도 수원시 권선구 세류2동 1146-3 15/5

정재윤
경기도 남양주시 진접읍 내각리 232번지 월드빌라 2차 404호

엄기안
경기 수원시 장안구 조원동 한일타운 102-305

오용호
경기도 안양시 동안구 달안동 셋별한양아파트 103동 606호

신호철
경기도 수원시 장안구 조원동 861번지 주공뉴타운 217동 1302호

장우제
경기도 군포시 금정동 725-28호

임광진
경기도 안산시 사동 1343 현대아파트 406동 1202호

김태곤
경기 수원시 장안구 정자동 SK케미칼(주)연구소

(74) 대리인 백남훈
 이학수

(56) 선행기술조사문헌

KR100305150 B1
US5597929 A

US6069257 A
KR1019990064341 A

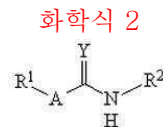
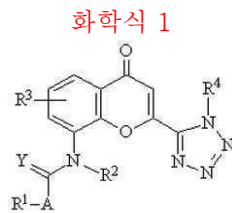
심사관 : 홍성란

전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 치환된 벤조피란 화합물 합성용 화합물

(57) 요약

본 발명은 다음 화학식 1로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물 합성에 이용되는 다음 화학식 2로 표시되는 화합물에 관한 것이다.



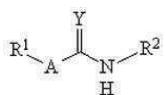
상기 화학식 1 또는 2에서, R¹, R², R³, R⁴, A 및 Y는 각각 발명의 상세한 설명에서 정의한 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 염 :

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R¹는 C₁₋₂₀알킬기, C₂₋₂₀알케닐기, C₂₋₂₀알키닐기, 페닐기, 나프탈렌일기 및 인단일기 중에서 선택되며, 이들은 각각 C₁₋₂₀알킬기, C₂₋₂₀알케닐기 및 C₂₋₂₀알키닐기 중에서 선택된 1개 내지 2개의 치환기(이들 치환기를 구성하는 탄소 중 최소 5개까지는 선택적으로 산소원자, 황원자, 질소원자, 할로젠원자, 벤젠고리, 티오펜고리, 나프탈렌고리, C₄₋₇카르보시클릭 고리, 카르보닐기, 카르보닐옥시기, 히드록시기, 카르복시기, 아지도기 또는 니트로기로 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있고;

R²는 수소원자, C₁₋₆알킬기, C₂₋₆알케닐기, 1 내지 3개의 아릴기로 치환된 C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시카르보닐기, 아릴기로 치환된 C₁₋₆알콕시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬기, C₃₋₉트리알킬틸기, 트리아릴틸기, 또는 C₃₋₉트리알킬실릴기를 나타내며, 이때 "아릴기" 또는 "아릴"은 페닐기, 또는 할로겐원자, C₁₋₆알킬기 및 C₁₋₆알콕시기 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐기이며;

A는 단일 결합이거나, 또는 C₁₋₁₀알킬기 및 페닐기 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀알킬렌기, C₂₋₁₀알케닐렌기, 또는 C₂₋₁₀알키닐렌기이며;

Y는 산소원자 또는 황원자이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 4-(4-페닐부톡시)벤즈아미드인 것을 특징으로 하는 화합물.

명세서

발명의 상세한 설명

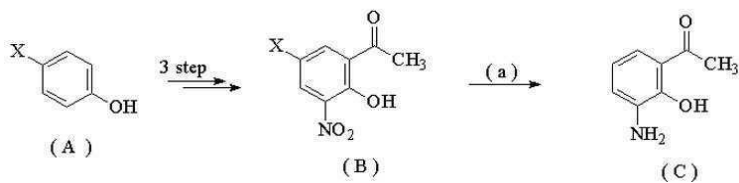
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 치환된 벤조피란 화합물 합성에 이용되는 신규 화합물에 관한 것이다.

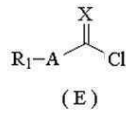
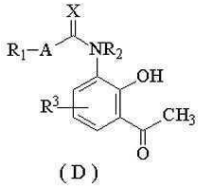
본 발명이 합성하고자 하는 치환된 벤조피란 화합물은 유럽특허 제0173516호 등에 공지된 화합물로서, 류코트리엔 길항제로서 활성을 가지므로 류코트리엔 및 5- α -환원효소에 의해 유발된 질환의 치료제로 잘 알려져 있다.

본 발명의 제조방법과 관련된 선행기술로서, 일본공개특허 평3-95144호에는 다음 화학식 (A)로 표시되는 페놀화합물로부터 4 단계의 제조공정을 거쳐 다음 화학식 (C)로 표시되는 3-아미노-2-히드록시아세트페논 화합물을 제조하는 방법이 공지되어 있는데, 상기 제조방법은 그 제조경로가 길어서 경제적인 합성법이라 할 수 없고, 특히 아미노기를 도입하기 위한 환원반응(a)에서는 Pd/C를 이용한 수소첨가반응을 수행하므로 화재와 폭발위험성을 가지고 있어 산업적으로 적용하기에는 많은 어려움이 있는 것으로 지적되어 왔다.



상기 반응식에서, X는 할로겐원자를 나타낸다.

또한, 미국특허 제5,675,036호, 미국특허 제5,597,929호 및 국제공개특허 WO94/12492호에 공지된 합성기술은 합성이 어려운 구조를 가지는 아세트페논 화합물(D)을 반응 중간체로서 합성 경유하고 있을 뿐만 아니라 아민으로부터 아미드기를 도입할 때 필요한 아실 클로라이드(E)를 합성하기 위해 폭발성과 부식성이 매우 강한 SOCl₂ 사용해야 하기 때문에 안전과 환경적인 측면에서 적합하지 않다. 또한 생성된 아실 클로라이드의 경우 일반적으로 불안정하기 때문에 상업적인 생산에서 이를 조절하는 것은 어렵다.



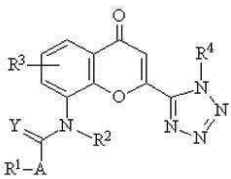
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 유럽특허등록 제0173516호에 기술되어 있는 벤조피란 화합물 중 일부 화합물의 신규 제조방법에 관한 것으로서, 현재까지 공지되어 있는 제조방법에 비교하여 안전하면서도 훨씬 적은 반응 단계로 이루어져 있어 산업적으로 유용하다. 특히, 본 발명에 따른 제조방법은 기존의 선형 경로보다 효율적이라 할 수 있는 수렴형 경로를 따르게 되며, 특히 수소 첨가 반응과 같은 위험한 반응이 없으며, 반응 과정 중에 생성되는 중간체 물질이 안정하여 분리 수득이 용이한 장점을 가지고 있다.

발명의 구성

본 발명은 다음 화학식 1로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물의 제조방법과, 이의 제조에 사용되는 신규 중간체 화합물, 그리고 상기 중간체 화합물의 제조방법을 그 특징으로 한다 :

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R¹는 C₁₋₂₀알킬기, C₂₋₂₀알케닐기, C₂₋₂₀알키닐기, 페닐기, 나프탈렌일기 및 인단일기 중에서 선택되며, 이들은 각각 C₁₋₂₀알킬기, C₂₋₂₀알케닐기 및 C₂₋₂₀알키닐기 중에서 선택된 1개 내지 2개의 치환기(이들 치환기를 구성하는 탄소 중 최소 5개까지는 선택적으로 산소원자, 황원자, 질소원자, 할로젠원자, 벤젠고리, 티오펜고리, 나프탈렌고리, C₄₋₇카르보시클릭 고리, 카르보닐기, 카르보닐옥시기, 히드록시기, 카르복시기, 아지도기 또는 니트로기로 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있고;

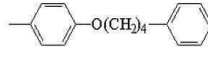
R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소원자, C₁₋₆알킬기, C₂₋₆알케닐기, 1 내지 3개의 아릴기로 치환된 C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시카르보닐기, 아릴기로 치환된 C₁₋₆알콕시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬기, C₃₋₉트리알킬틴기, 트리아릴틴기, 또는 C₃₋₉트리알킬실릴기를 나타내며, 이때 "아릴기" 또는 "아릴"은 페닐기, 또는 할로젠원자, C₁₋₆알킬기 및 C₁₋₆알콕시기 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐기이며;

R³은 수소원자, 할로젠원자, 히드록시기, 니트로기, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기, C₁₋₆알킬티오기, 또는 -COOR⁵(이때, R⁵는 수소원자 또는 C₁₋₆알킬기 임)를 나타내고;

A는 단일 결합이거나, 또는 C₁₋₁₀알킬기 및 페닐기 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환 또는 비치환된 C₁₋₁₀알킬렌기, C₂₋₁₀알케닐렌기, 또는 C₂₋₁₀알키닐렌기이며;

X는 할로젠원자이며;

Y는 산소원자 또는 황원자이다.

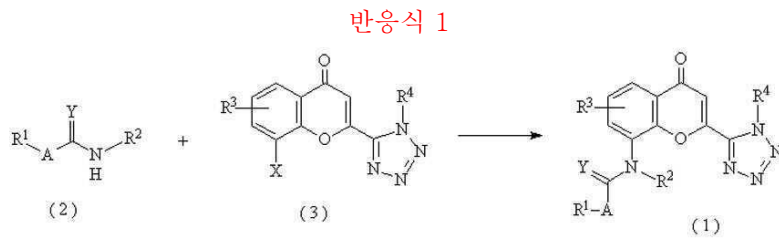
상기 화학식 1로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물을 제조함에 있어, 바람직하기로는 R¹는 페닐기 또는 치환된 페닐기이며, 이때 치환된 페닐기는 C₁₋₂₀알킬기, C₂₋₂₀알케닐기 및 C₂₋₂₀알키닐기 중에서 선택된 1개 내지 2개의 치환기(이들 치환기를 구성하는 탄소 중 최소 5개까지는 선택적으로 산소원자, 황원자, 질소원자, 할로젠원자, 벤젠고리, 티오펜고리, 나프탈렌고리, C₄₋₇카르보시클릭고리, 카르보닐기, 카르보닐옥시기, 히드록시기, 카르복시기, 아지도기 또는 니트로기로 치환될 수 있음)에 의해 치환될 수 있다. 더욱 바람직하기로는 R¹은 페닐기의 *p*-위치에 상기에서 예시된 것 중에서 선택된 하나의 치환기로 치환된 페닐기인 경우이고, 그 중 특히 바람직하기로는 인 경우이다.

상기 화학식 1로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물을 제조함에 있어, 바람직하기로는 R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소원자, C₁₋₆알킬기, 1 내지 3개의 아틸기로 치환된 C₁₋₆알킬기 또는 C₁₋₆알콕시카르보닐기인 경우이다. 더욱 바람직하기로는 R² 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소원자인 경우이다.

상기 화학식 1로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물을 제조함에 있어, 바람직하기로는 R³은 수소원자인 경우이다.

상기 화학식 1로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물을 제조함에 있어, 바람직하기로는 A는 단일 결합이거나, 또는 C₁₋₁₀알킬기 및 페닐기 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환 또는 비치환된 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 비닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 부타디에닐렌 또는 에틸닐렌기인 경우이다. 더욱 바람직하기로는 A는 단일 결합인 경우이다.

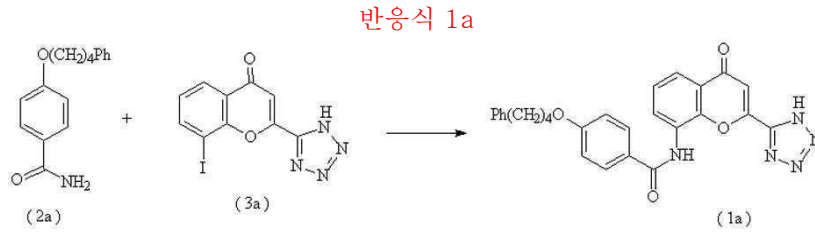
본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물의 제조방법은, 다음 반응식 1에 나타난 바와 같이 다음 화학식 2로 표시되는 화합물과 다음 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 제조할 수 있다 :



상기 반응식 1에서, R¹, R², R³, R⁴, A, X 및 Y는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 반응식 1에 따른 제조방법은 유기용매를 사용하여 팔라듐 또는 구리 촉매, 리간드 및 염기가 존재하는 조건에서 가열 환류반응하여 수행한다. 이때, 유기용매로는 높은 극성을 가진 유기용매 예를 들면 디메틸포름아미드, *N,N*-메틸피롤리딘, 피리딘, 1,4-다이옥산, C₁₋₆알칸올(메탄올, 에탄올, *t*-부탄올) 중에서 선택된 단독 용매 또는 이들의 혼합용매를 사용하도록 하며, 바람직하기로는 디메틸포름아미드를 사용하는 것이다. 촉매로는 팔라듐 또는 구리 함유 화합물을 반응물질에 대하여 0.1 ~ 100 몰% 범위로 사용하도록 하며, 바람직하기로는 촉매로서 요오드화구리, 염화구리 및 Cu₂O 중에서 선택 사용하는 것이고, 특히 바람직하기로는 요오드화구리(CuI)를 선택 사용하는 것이다. 리간드로는 예를 들면 디아민류 또는 포스핀류의 리간드를 촉매 사용량을 기준으로 0.5 ~ 3 당량비 범위로 사용하며, 바람직하기로는 리간드로서 *N,N*-디메틸에틸렌디아민, 트랜스-*N,N*-1,2-시클로헥산디아민 및 트랜스-*N,N*-디메틸-1,2-시클로헥산디아민 중에서 선택 사용하는 것이고, 특히 바람직하기로는 *N,N*-디메틸에틸렌디아민을 선택 사용하는 것이다. 염기로는 예를 들면 포타슘 *t*-부톡시드, 포타슘 메톡시드, 소듐 메톡시드와 같은 알칼리 금속 알콕시드, 수소화나트륨, 수소화포타슘과 같은 수소화물, 포타슘 카보네이트, 세슘 카보네이트, 소듐 카보네이트와 같은 알칼리 금속 카보네이트, 또는 포타슘 포스페이트, 소듐 포스페이트와 같은 알칼리 금속 포스페이트를 기질에 대하여 1 ~ 10 당량비 범위로 사용하며, 바람직하기로는 염기로서 알칼리 금속 포스페이트를 사용하는 것이다.

상기 반응식 1에 따른 제조방법에 있어, 특히 바람직한 양태는 다음 반응식 1a로 표시되는 바와 같이 다음 화학식 2a로 표시되는 화합물과 다음 화학식 3a로 표시되는 화합물, 이의 염 또는 이의 용매화물(예, 수화물)을 반응시켜 다음 화학식 1a로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물, 이의 염 또는 이의 용매화물(예, 수화물)을 제조하는 것이다.



상기 반응식 1a에 따른 제조방법을 수행하는데 있어, 특히 바람직하기로는 디메틸포름아미드 용매 중에서 촉매로서 요오드화 구리, 리간드로서 *N,N*-디메틸에틸렌디아민, 염기로서 포타슘 포스페이트를 사용하여 70 ~ 100 °C에서 하루이상 교반 반응시키는 것이다.

한편, 본 발명에 따른 상기 반응식 1의 제조방법을 수행하는데 있어 반응물질로 사용된 상기 화학식 2로 표시되는 화합물 (특히, 화학식 2a로 표시되는 화합물)과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물(특히, 화학식 3a로 표시되는 화합물)은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 합성에 이용되는 신규 중간체 화합물이다. 따라서 본 발명은 신규 중간체 화합물로서 상기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물도 본 발명의 권리범위에 포함한다.

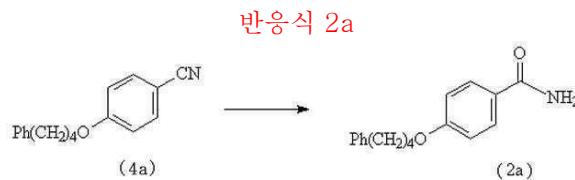
본 발명에 따른 신규 중간체 화합물로서 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은, 다음 반응식 2에 나타낸 바와 같이 다음 화학식 4로 표시되는 화합물을 가수분해하여 제조할 수 있다.



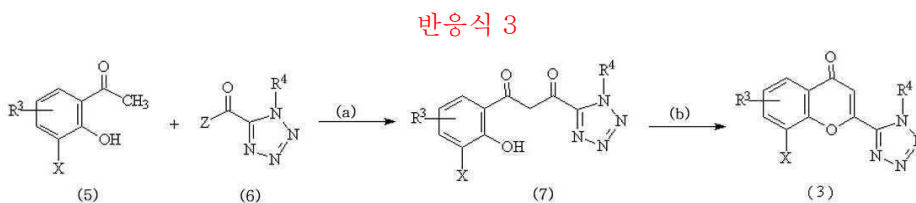
상기 반응식 2에서, R¹, R², A 및 Y는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

상기 반응식 2에 따른 제조방법은 물, 유기용매 또는 이의 혼합용매를 사용하는 조건에서 염기를 이용한 가수분해반응을 수행하여 아미드기를 도입한다. 본 발명의 가수분해 반응에 적용되는 염기/용매 조건은 당해 분야 숙련자에게는 자명한 것이며, 구체적으로 예를 들면 물 단독용매, 메탄올, 에탄올 또는 *t*-부탄올과 같은 C₁₋₆알칸올 단독용매 및 이들의 혼합용매를 사용하는 것과 같은 적합한 용매를 사용하고 수산화나트륨, 수산화칼륨과 같은 알칼리 수산화물을 염기로 사용하여 수행하는 것이다.

상기 반응식 2에 따른 가수분해 반응을 수행하는데 있어, 특히 바람직한 양태는 다음 반응식 2a로 표시되는 바와 같이 다음 화학식 4a로 표시되는 화합물, 이의 염 또는 이의 용매화물(예, 수화물)을 수산화칼륨/*t*-부탄올 조건에서 반응시켜 다음 화학식 2a로 표시되는 화합물, 이의 염 또는 이의 용매화물(예, 수화물)을 제조하는 것이다.



또한, 본 발명에 따른 신규 중간체 화합물로서 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은, 다음 반응식 3에 나타낸 바와 같이 (a) 다음 화학식 5로 표시되는 화합물과 다음 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 다음 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조한 다음, (b) 이를 폐환 반응하여 제조할 수 있다.



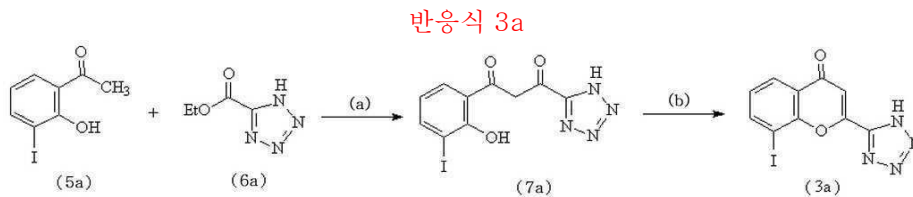
상기 반응식 3에서, R³, R⁴ 및 X는 각각 화학식 1에서 정의한 바와 같고, Z는 활성화된 이탈기를 나타낸다.

상기 반응식 3에 따른 활성화된 이탈기(Z)로서는 예를 들면 할로젠원자, -N(R⁶)(OR⁶) (이때, R⁶는 C₁₋₆알킬기 임)로 표시되는 활성화된 아미드기, R⁷O-, R⁷S- 또는 R⁷SO₂O- (이때, R⁷는 C₁₋₆알킬기, 임의로 치환된 페닐기 또는 임의로 치환된 페닐C₁₋₆알킬기 임), 또는 $R^8Y-\overset{Y}{\parallel}-Y$ (이때, R⁸은 C₁₋₆알킬기, 임의로 치환된 페닐기 또는 임의로 치환된 페닐C₁₋₆알킬기 이고, Y는 각각 독립적으로 산소원자 또는 황원자 임)이다. 활성화된 이탈기(Z)로서 바람직하게는 R⁷O- 이고, 이때 R⁷가 C₁₋₆알킬기, 임의로 치환된 페닐기 또는 임의로 치환된 페닐C₁₋₆알킬기인 경우이고, 더욱 바람직하게는, R⁷가 C₁₋₆알킬기, 예를 들면 메틸기, 에틸기, *i*-부틸기 또는 *t*-부틸기인 경우이고, 가장 바람직하게는 R⁷가 에틸기인 경우이다.

상기 반응식 3에 따른 제조방법을 수행하는데 있어, 과정(a)의 경우는 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란과 같은 에테르 용매, 톨루엔, 벤젠, 헥산 또는 C₁₋₆알칸올(예를 들면 메탄올, 에탄올, *t*-부탄올)과 같은 유기 용매 중에서, 염기 예를 들면 포타슘 *t*-부톡시드, 소듐 메톡시드 또는 포타슘 메톡시드와 같은 알칼리 금속 알콕시드, 수소화나트륨과 같은 수소화물, 또는 포타슘 아미드 또는 소듐 아미드와 같은 아미드 염기의 존재 하에서 수행한다.

상기 반응식 3에 따른 제조방법을 수행하는데 있어, 과정(b)의 폐환 반응은 산의 존재 하에서 수행한다. 예를 들면, 용매 매질로서 C₁₋₆알칸올 또는 아세트산 중에서 황산의 존재 하에 폐환 반응을 수행할 있으며, 또한 C₁₋₆알칸올/테트라히드로푸란의 혼합용매 중에서 염산의 존재 하에서 폐환 반응을 수행 할 수 있다. 또한, 이를 대신할 산/용매 조건은 당해 분야 숙련자에게는 자명한 것이며, 예를 들면 물, C₁₋₆알칸올, 및 벤젠 또는 톨루엔과 같은 불포화 카르보시클릭환 탄화수소와 같은 적합한 용매 중에서 브롬화수소산, 요오드화수소산, 과염소산 또는 *p*-톨루엔술폰산과 같은 산 및 루이스산, 예를 들면 알루미늄 트리클로라이드 티타늄 테트라클로라이드가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 폐환 반응은 메탄올 용매 중에서 황산의 존재 하에서 수행하는 것이다.

상기 반응식 3에 따른 제조방법에 있어, 특히 바람직한 양태는 (a) 다음 반응식 3a로 표시되는 바와 같이 다음 화학식 5a로 표시되는 화합물과 다음 화학식 6a로 표시되는 화합물, 이의 염 또는 이의 용매화물(예, 수화물)을 반응시켜 다음 화학식 7a로 표시되는 화합물, 이의 염 또는 이의 용매화물(예, 수화물)을 제조한 다음, (b) 이를 폐환 반응하여 다음 화학식 3a로 표시되는 화합물, 이의 염 또는 이의 용매화물(예, 수화물)을 제조하는 것이다.



한편, 본 발명에 따른 상기 반응식 3의 제조방법을 수행하는데 있어 반응 중간체로 합성되는 상기 화학식 7로 표시되는 화합물(특히, 화학식 7a로 표시되는 화합물)은 신규 중간체 화합물인 바, 이에 본 발명은 중간체 화합물로서 상기 화학식 7로 표시되는 화합물도 본 발명의 권리범위에 포함한다.

상기 화학식 7로 표시되는 화합물은 편의상 본 발명에서 디-케토형으로 표시하였으나, 상기 화학식 7로 표시되는 화합물은 케토-에놀형 및 시클릭 히드록시 크로마논형으로도 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 화학식 7로 표시되는 화합물의 모든 토토머형을 포함한다.



이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1. 4-(4-페닐부톡시)벤즈아미드의 제조

4-(4-페닐부톡시)벤조나이트릴(1.9 g, 7.5 mmol)과 *t*-부탄올(37 mL)의 용액에 수산화나트륨(2.1 g, 38 mmol)을 넣고 4시간 동안 가열 환류하였다. 혼합물이 실온으로 냉각되도록 한 다음 물과 메탄올 혼합용액(4 : 1, 100 mL)에 부었다. 얻어진 침전물을 여과, 물로 세척하고 이어서 진공 건조시켜 흰색 고체인 표제 화합물(1.9 g, 94%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.81-7.83(m, 3H), 7.15-7.30(m, 6H), 6.95(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.04(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.65(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.73(t, $J=3.2\text{Hz}$, 4H)

실시예 2. 2-아이오도-6-[1,3-디옥소-3-(테트라졸-5-일)프로필]페놀의 제조

질소 분위기 하에서, 2-히드록시-3-아이오도아세트페논(1.5 g, 5.7 mmol), 에틸-1H-테트라졸-5-카르복실레이트(1.1 g, 7.5 mmol) 및 포타슘 *t*-부톡사이드(3.2 g, 28.7 mmol)의 혼합물에 무수 디메틸포름아미드(30 mL)를 넣고 50 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응용액을 상온으로 식힌 후, 차가운 1N HCl(120 mL)에 천천히 넣었다. 얻어진 오렌지색 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 이어서 진공 중에서 건조시켜 표제 화합물을 얻고 이를 에틸 아세테이트에 가열하면서 녹이고 핵산을 넣고 0 °C에서 2시간 동안 정치하였다. 그 다음 생성물을 여과하고 핵산으로 세척한 다음 진공 건조시켜 노란색의 정제 생성물(1.7 g, 83%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.99(br s, 1H), 8.10(dd, $J=7.7$, 1.8Hz, 1H), 7.80(dd, $J=8.0$, 1.7Hz, 1H), 6.95(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.57(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 3.20(d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H)

실시예 3. 8-아이오도-4-옥소-2-테트라졸-5-일-1H-1-벤조피란의 제조

메탄올(20 mL)에 상기 실시예 2에서 제조된 정제 생성물(1.5 g, 4.2 mmol)을 혼합 교반한 슬러리에, 진한 황산(265 μL , 5.0 mmol)을 가하고 반응물을 7시간 동안 가열 환류하였다. 혼합물이 실온으로 냉각되도록 한 다음, 0 °C로 유지하여 1시간 동안 놓아두었다. 생성된 혼합물을 여과하고 차가운 메탄올, 물에 이어 다시 차가운 메탄올로 세척하였다. 생성물을 진공 건조시켜 옅은 노란색의 표제 화합물(1.3 g, 93%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.35(dd, $J=7.7$, 1.7Hz, 1H), 8.07(dd $J=7.8$, 1.5Hz, 1H), 7.33(t, $J=8.0$, 1H), 7.11(s, 1H)

실시예 4. 4-옥소-8-[4-(4-페닐부톡시)벤조일아미노]-2-테트라졸-5-일-4H-1-벤조피란의 제조

질소 분위기 하에서, 상기 실시예 1의 정제생성물(108 mg, 0.40 mmol), 상기 실시예 3의 정제생성물(68 mg, 0.20 mmol), 요오드화구리(11.4 mg, 0.04 mmol), 포타슘 포스페이트(255 mg, 0.80 mmol) 및 *N,N*-디메틸에틸렌디아민(13 μL , 0.08 mmol)을 혼합하였다. 상기 혼합물에 무수 디메틸포름아미드(1 mL)를 넣고 100 °C에서 2일 동안 교반하였다. 반응용액을 상온으로 식히고 물(15 mL)에 부어 반응을 중지시켰다. 여기에 포화 염산수용액을 넣어 pH를 1~2로 산성화 시켰다. 생성된 고체를 여과하고 얻어진 고체를 메탄올(10 mL)에 현탁시키고 여과하여 남아있는 상기 실시예 1의 정제 생성물을 제거하였다. 얻어진 고체를 메탄올(7 mL)과 소듐 아세테이트(32 mg, 0.40 mmol)에 녹인 다음 여과하여 얻은 모액에 포화 염산수용액을 넣었다. 생성된 혼합물을 여과하고 차가운 메탄올로 세척한 다음 진공건조시켜 옅은 노란색의 표제 화합물(77 mg, 81%)을 얻었다.

발명의 효과

이상에서 설명한 바와 같이 본 발명은 선행기술과 비교하여 제조공정이 비교적 간편하면서도 안전하여 공업적으로 이용하는데 유용하다. 특히, 상기 화학식 1로 표시되는 치환된 벤조피란 화합물을 합성하는 과정에서 반응 중간체로 합성되어지는 상기 화학식 2, 3 및 7로 표시되는 화합물 각각은 신규 중간체 물질로서 안정성이 우수하여 그 유용성이 매우 크다.