

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 403/06	(45) 공고일자 2001년01월 15일	(11) 등록번호 10-0277414
(21) 출원번호 10-1993-0003609	(65) 공개번호 특1993-0019665	(24) 등록일자 2000년10월 10일
(22) 출원일자 1993년03월 11일	(43) 공개일자 1993년10월 18일	
(30) 우선권 주장 9200552 1992년03월 13일 스페인(ES)		
(73) 특허권자 비타-인베스트 에스.에이. 스페인왕국 08970 산트 호안 데스피 폰트산타 12-14	산티아고 플라벨라 보리	
(72) 발명자 후안 후게트 클로테트 스페인왕국 08970 산트 호안 데스피 리에라 드 엔 노스레 11 호세 마리아 칼데로 게스 스페인왕국 08034 바르셀로나 카피탄 아레나스 22		
(74) 대리인 이병호		

심사관 : 김희수

(54) 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온의 제조방법

요약

본 발명은 일반식(11)의 화합물을 프리델 크라프츠 아실화 반응 조건하에 적합한 용매 매질 속에서 산성 촉매 작용에 의해 카복실 그룹을 활성화시킴으로써 폐환시키고, 최종적으로 목적 생성물을 통상적인 방법으로 분리함을 포함하여, 일반식(1)의 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 방법에 관한 것이다.

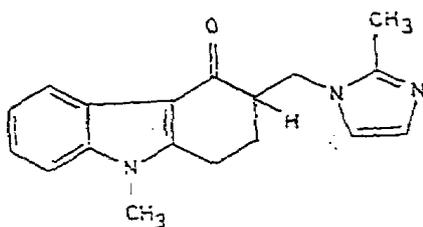
명세서

[발명의 명칭]

1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온의 제조방법

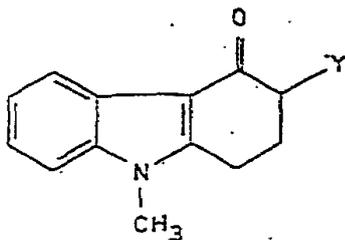
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(1)의 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온의 제조방법에 관한 것으로, 이 합성 화합물은 5-HT₃ 수용체에 선택적으로 길항하며 화학요법에서 뿐만 아니라 두통, 정신분열증, 불안, 비만 및 조병(躁病) 치료시 진토제(antiemetic)로서 중요한 특성을 나타낸다.



(I)

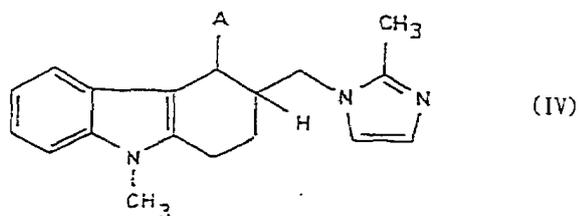
ES 특허 제548430호는 일반식(111)의 카바졸론을 2-메틸이미다졸과 반응시켜 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 방법을 기술하고 있다.



(111)

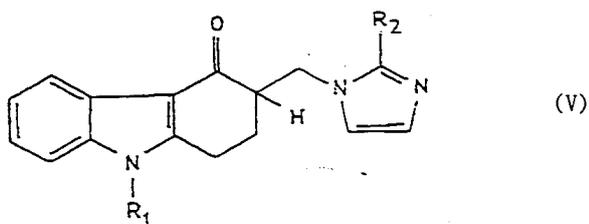
상기 일반식(111)에서, Y는 메틸렌 라디칼 또는 할로메틸 라디칼이다.

ES 특허 제556101호는 일반식(IV)의 카바졸을 산화시켜 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 방법을 기술하고 있다.



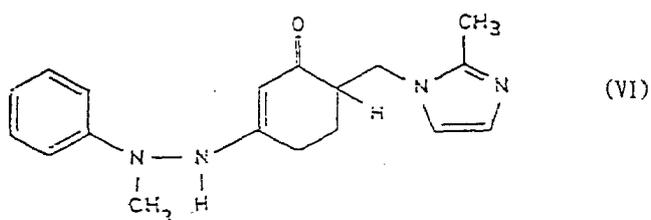
상기 일반식(IV)에서, A는 수소원자 또는 하이드록시 라디칼이다.

ES 특허 제539852호는 일반식(V)의 카바졸론을 알킬화시켜 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 방법을 기술하고 있다.

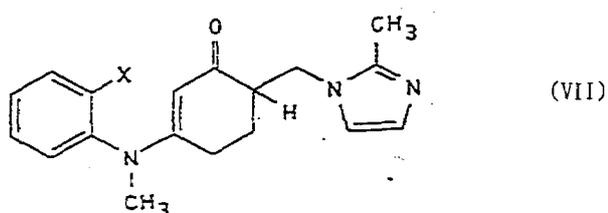


상기 일반식 (V)에서, R₁ 및/또는 R₂는 수소원자이다.

ES 특허 제2000935호는 일반식(VI)의 페닐하이드라진 유도체를 폐환반응시켜 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 방법을 기술하고 있다.

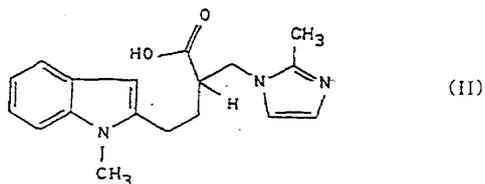
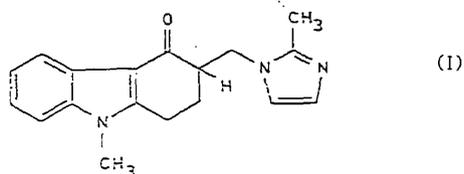


ES 특허 제2000936호는 일반식(VII)의 아닐린 유도체를 폐환반응시켜 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 방법을 기술하고 있다.



상기 일반식(VII)에서, X는 수소원자 또는 할로겐이다.

본 발명은 일반식(II)의 2-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4-(1-메틸인돌-2-일)부티르산을 프리델 크라프트 아실화 반응조건(Friedel Crafts' acylation-reaction conditions)하에 적합한 용매 매질 속에서 산성 촉매 작용에 의해 카복실 그룹을 활성화시킴으로써 폐환시키고, 추가로 목적 생성물을 통상적인 방법으로 분리함을 포함하여, 일반식(1)의 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 신규한 방법을 기술하고 청구한다.



카복실산 활성화는 카복실산을 아실 할라이드 또는 혼합 트리플루오로아세트산 무수물, 혼합 메탄설폰산 무수물 또는 혼합 트리플산 무수물로, 바람직하게는 혼합 트리플루오로아세트산 무수물로 전환시켜 수행한다.

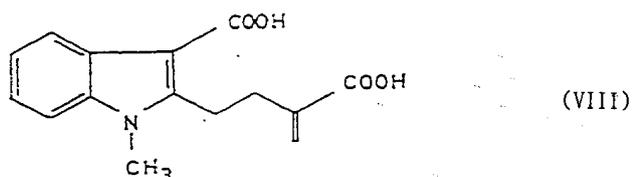
산성 촉매는 무기 산(예: 염산, 황산 또는 인산) 또는 루이스 산(Lewis' acid)(예: 삼플루오르화붕소, 염화아연 또는 삼염화알루미늄), 바람직하게는 인산일 수 있다.

반응은 클로로포름, 디클로로메탄, 디플로로에탄, 에테르, 테트라하이드로푸란 또는 아세토니트릴, 바람직하게는 아세토니트릴과 같은 비양성자성 유기 용매속에서 수행한다.

폐환반응은 -60 내지 50°C의 온도 범위, 바람직하게는 0°C에서 편리하게 수행할 수 있다.

반응 완료 후에, 목적 생성물을 통상적인 방법으로 분리하고, 유기 용매, 바람직하게는 메탄올로 재결정화시켜 화학적으로 순수한 1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 수득한다.

일반식(II)의 화합물은 일반식(VIII)의 2-메틸렌-4-(3-카복시-1-메틸인돌-2-일)부티르산을 2-메틸이미다졸과 반응시켜 제조할 수 있다.

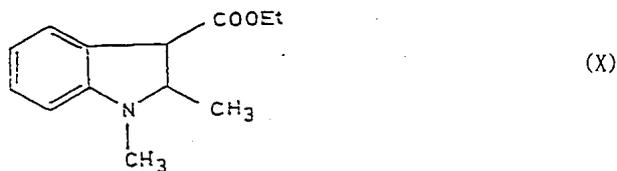
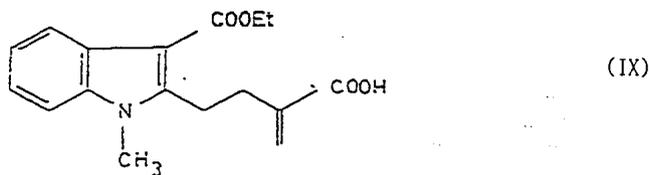


당해 반응은 100 내지 200°C의 온도 범위, 바람직하게는 150°C에서 편리하게 수행한다.

당해 반응은 고비점 용매(예: 톨루엔, 크실렌, 브로모벤젠 또는 이들의 혼합물) 속에서 또는 용매 부재하에, 바람직하게는, 용매 부재하에서 수행한다.

반응 완료 후에, 목적하는 생성물을 통상적인 방법으로 분리하고, 메탄올, 톨루엔, 디메톡시에탄 또는 메톡시에탄올, 바람직하게는 디메톡시에탄과 같은 유기용매로 재결정화시킨다.

일반식(VIII)의 이산은 일반식(IX)의 2-메틸렌-4-(3-에톡시카보닐-1-메틸인돌-2-일)부티르산을 가수분해시켜 수득하며, 일반식(IX)의 화합물은 또한 일반식(X)의 에틸 1,2-디메틸인돌-3-카복실레이트 음이온[문헌(참조: John E. Macor, Kewin Ryan, Michael E. Newman in J. Org. Chem. 54, 4785(1989))의 방법에 따라 제조함]을 일반식(XI)의 α -(브로모메틸아크릴)산과 반응시켜 제조할 수 있다.



본 명세서에서 기술된 방법은 하기 실시예를 통해 더욱 상세히 설명되며 이는 예시용일 뿐이며 본 발명의 영역을 제한하는 것은 아니다.

[실시예 1]

2-메틸렌-4-(3-에톡시카보닐-1-메틸인돌-2-일)부티르산

-60°C로 유지되는, 테트라하이드로푸란 150ml 속의 에틸 1,2-디메틸인돌-3-카복실레이트 4.34g(20mmol)로부터 제조된 리튬염의 용액에 테트라하이드로푸란 20ml 속의 α -(브로모메틸아크릴)산 4.98g(30mmol)의 용액을 10초 동안 가한다. 온도는 -50°C를 초과해서는 안된다. -60°C에서 2시간 동안 교반한 후에, 용액을 얼음 400g, 진한 염산 15ml 및 에틸 아세테이트 200ml를 포함하는 혼합물에 붓는다. 분배 후에, 상을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(2×200ml)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시킨 후 증발시킨다. 생성된 고체를 톨루엔, 이어서 메탄올로 재결정화시켜 분석학적으로 순수한 표제 화합물 3.0g(50%)을 백색 고체로서 수득한다.

용점 138 내지 140°C

¹H-NMR δ (CDCl₃) : 1.46 (t, J=7.1, 3H, -CH₂-CH₃), 2.62-2.71 (m, 2H, -CH₂-C=C),

3.36-3.48 (m, 2H, 인돌-CH₂), 3.78 (s, 3H, N-CH₃), 4.41 (q, J=7.1, 2H,

-CH₂-CH₃), 5.81 (d, J=1.2, 1H, -C=CH), 6.37 (d, J=1.2, 1H, -C=CH), 7.15-7.40

(m, 3H, 방향족), 8.10-8.20 (m, 1H, 방향족).

[실시예 2]

2-메틸렌-4-(3-카복시-1-메틸인돌-2-일)부티르산

메탄을 15ml와 물 15ml 속의 실시예 1의 화합물 5.7g(18.9mmol)의 현탁액에 수산화칼륨 19g을 가하고 생성된 혼합물을 30분 동안 환류 가열한다. 이어서, 이를 얼음 200g과 물 200ml의 혼합물에 붓고, 진한 염산 30ml로 산성화한다. 생성물을 여과하여 회수하고 톨루엔 250ml에 현탁시킨 후, 이로부터 100ml를 증류 제거하고, 20°C에서 냉각시키고 추가로 여과함으로써 분석학적으로 순수한 표제 화합물 4.5g(87%)을 백색 고체로서 수득한다.

용점 194 내지 196°C

¹H-NMR δ (CDCl₃) : 2.40-2.60 (m, 2H, 인돌-CH₂-CH₂-), 3.20-3.50 (m, 2H, 인돌

-CH₂-CH₂-), 3.77 (s, 3H, N-CH₃), 5.59 (d, J=1.5, 1H, -C=C-H), 6.07 (d, J=1.5,

1H, -C=C-H), 7.10-7.25 (m, 2H, 방향족), 7.46-7.54 (m, 1H, 방향족), 7.96-8.05

(m, 1H, 방향족).

[실시예 3]

2-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-4-(1-메틸인돌-2-일)부티르산

실시예 2의 화합물 2.73g(10mmol)과 2-메틸이미다졸 2.46g(30mmol)의 혼합물을 2분 동안 160°C에서 가열한다. 실온으로 냉각한 후에, 혼합물을 클로로포름에 용해시키고 이산화규소 크로마토그래피 칼럼에 부하시켜 메틸렌 클로라이드/메탄올 70:30으로 용출시킨다. 이로써 표제 화합물 2.21g(71%)을 분석학적으로 순수한 황색 고체로서 수득한다.

융점 198 내지 199°C

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO) : 1.65-2.05 (m, 2H, 인돌- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.27 (s, 3H, C- CH_3), 2.65-2.95 (m, 3H, 인돌- $\text{CH}_2\text{-}$ 및 -HC-COOH), 3.63 (s, 3H, N- CH_3), 3.95-4.25 (m, 2H, 이미다졸- $\text{CH}_2\text{-}$), 6.15 (s, 1H, 인돌-H), 6.79 (d, J=1.6, 1H, 이미다졸-H), 7.06 (d, J=1.6, 1H, 이미다졸-H)을 포함하는 6.90-7.10 (m, 3H), 7.30-7.45 (m, 2H, 방향족).

[실시예 4]

1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온

아세트니트릴 10ml 속의 실시예 3의 화합물 311mg(1mmol)의 현탁액에 85% 인산 $28\mu\text{l}$ (0.28mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 $353\mu\text{l}$ (2.5mmol)를 적가한다. 15분 후에, 이를 얼음 50g과 탄산수소나트륨 포화 용액 50ml의 혼합물에 붓고, 메틸렌 클로라이드($3 \times 10\text{ml}$)로 추출한다.

합한 유기 추출물을 건조(MgSO_4)시키고 증발시킨다. 고체 잔류물을 메탄올로 재결정화시켜 표제 화합물 160mg(55%)을 분석학적으로 순수한 백색 고체로서 수득한다.

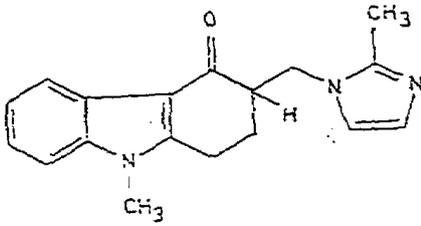
융점 227 내지 228.5°C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) : 1.70-2.05 (m, 1H, H-C(2)), 2.10-2.30 (m, 1H, H-C(2)), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.75-3.15 (m, 3H, H-C(1) 및 H-C(3)), 3.72 (s, 3H, N- CH_3), 4.10 (dd, J=8.15, 1H, N- CH_2), 4.70 (dd, J=4.15, 1H, N- CH_2), 6.85-7.05 (m, 2H, 방향족), 7.20-7.40 (m, 3H, 이미다졸-H 및 방향족), 8.20-8.30 (m, 1H, 방향족).

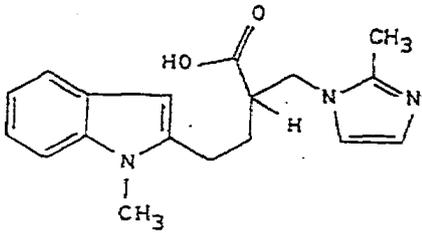
(57) 청구의 범위**청구항 1**

일반식(II)의 2-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4-(1-메틸인돌-2-일)부티르산을 프리델 크라프트 아실화 반응조건(Friedel Crafts' acylation-reaction conditions)하에 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 에테르, 테트라하이드로푸란 및 아세트니트릴로부터 선택된 비양성자성 유기 용매 속에서 염산, 황산 및 인산으로부터 선택된 무기 산, 또는 삼플루오르화붕소, 염화아연 및 삼염화알루미늄으로부터 선택된 루이스 산을 사용하는 산성 촉매 작용에 의해 카복실 그룹을 활성화시킴으로써 폐쇄시키고, 목적 생성물을 분리함을 포함하여, 일반식(I)의

1,2,3,9-테트라하이드로-9-메틸-3-[(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸]-4H-카바졸-4-온을 제조하는 방법.



(I)



(II)

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물이, 일반식(II)의 화합물을 트리플루오로아세트산, 무수물, 메탄설폰산 무수물 및 트리플산 무수물로부터 선택된 무수물과 반응시킴으로써 제조된, 혼합 산무수물 형태로 활성화됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 용매가 아세트니트릴임을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 무기 산이 인산임을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 폐환 반응이 -60 내지 50°C 의 온도 범위에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 폐환 반응이 0°C 에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 혼합 산무수물이 혼합 트리플루오로아세트산 무수물임을 특징으로 하는 방법.