



명세서

발명의 상세한 설명

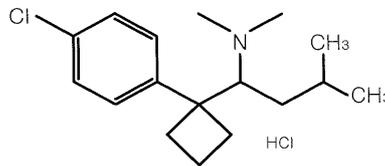
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 시부트라민의 개선된 합성방법에 관한 것으로, 특히 공정을 크게 줄이고 반응조건을 용이하게 하면서도 수율을 향상시킨 시부트라민의 개선된 합성방법에 관한 것이다.

시부트라민 염산염(Sibutramine HCl : C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ClN HCl)은 화학명 {1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}-디메틸아민 염산염으로, 하기 화학식 1의 구조를 갖는다.

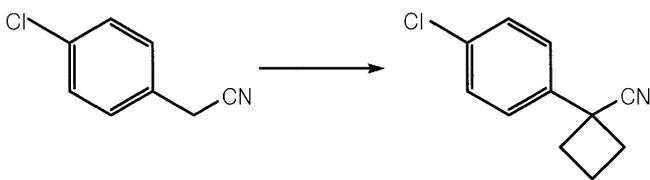
화학식 1



시부트라민은 본래 우울증 치료제로 개발되던 중 이 약을 복용한 환자의 체중이 준다는 사실이 발견되어 비만치료제로 개발된 약물로, 뇌에서 식욕을 조절하는 신경호르몬인 세로토닌과 노르아드레날린의 재흡수를 억제시켜 식욕을 떨어뜨리게 한다.

대한민국 특허공보 특1990-274호(대응특허 DE3212682 (Boots), 1982.10.21. 출원; 우선권 GB 1981.4.6.)에 시부트라민을 포함하는 1-(1-아릴사이클로부틸)알킬아민 유도체의 제조방법이 기재되어 있다. 본 문헌에 기재된 시부트라민의 합성 방법은 다음과 같이 총 5단계로 진행된다.

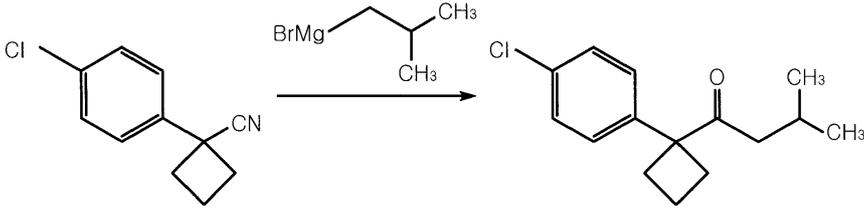
제 1 단계



4-클로로벤질 시아나이드(4-Chlorobenzyl cyanide)로부터 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드를 얻는다. 본 문헌에 기재된 실제 합성방법의 예는 다음과 같다.

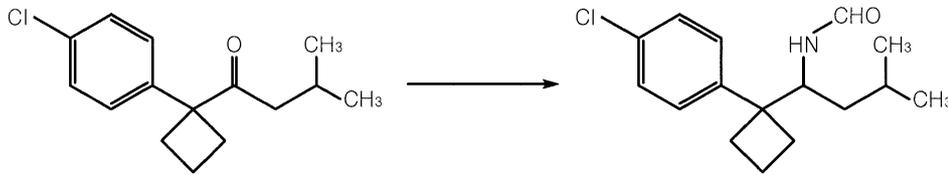
4-클로로벤질 시아나이드 25g과 1,3-디브로모프로판 15ml를 DMSO 150ml에 용해시킨 후 이 용액을 질소하에 실온(20-35℃)에서 광유(mineral oil) 중에 분산된 NaH 7.5g과 DMSO 200ml의 교반혼합물에 적가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 교반하고 IPA 8ml를 적가한 후 물 110ml를 적가한다. 혼합물을 셀라이트(CELITE™)로 여과시킨 후 고체 잔사를 에테르로 세척한다. 에테르 층을 분리하고 물로 세척하고 건조, 증발시킨 후, 고온에서 진공 증류시켜 목적하는 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드를 분리시킨다. 본 단계의 총 반응시간은 5시간이며, 출발물질로부터의 수율은 78%이다.

제 2 단계



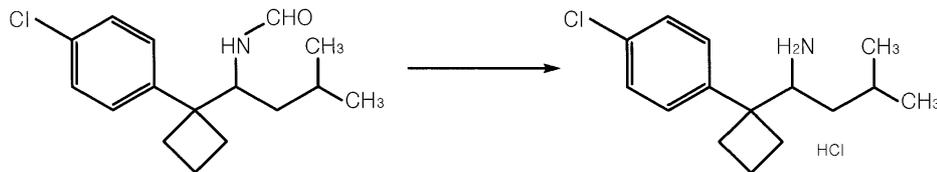
1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드로부터 1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온을 얻는다. 구체적인 합성예는 다음과 같다. 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드 35.2g을 에테르 100ml 중에 용해시키고 이 용액을 프로필브로마이드 32g과 마그네슘 6.36g과의 반응으로 제조된 생성물에 가한다. 에테르를 톨루엔으로 대체하고 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열한다. 물을 가한 후 농염산을 가하고, 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열한다. 전 단계와 마찬가지로 방법으로 얻어진 혼합물을 에테르, 물로 처리하고 건조, 증발시킨 후 진공 증류시켜 목적하는 1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온을 분리시킨다. 본 단계의 반응시간은 총 22시간이며, 수율은 81%이다. 목적물은 bp 100-120°C/0.2 mm/Hg 이다.

제 3 단계



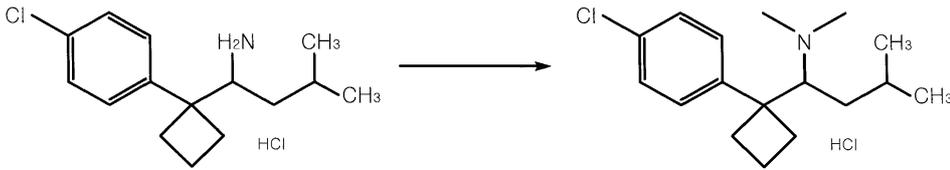
1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온으로부터 N-(1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸)포름아미드를 얻는다. 구체적인 합성예는 다음과 같다. 포름아미드 23.5ml에, 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸-부탄-1-온 37g(0.14mol)과 HCOOH 9ml를 160-170°C에서 적가한다. 온도를 175°C 내지 180°C에서 24시간 동안 유지시킨다. 혼합물을 에테르로 추출하고 농축하여 오일을 수득하고, 석유 에테르로부터 목적하는 N-(1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸)포름아미드를 결정화한다. 본 단계의 반응시간은 총 24시간이며, 수율은 39%이다. 목적물은 mp 110-112°C 이다.

제 4 단계



N-(1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸)포름아미드로부터 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염을 얻는다. 구체적인 합성예는 다음과 같다. N-(1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸)포름아미드 4g, 2-메톡시에틸 에테르 25ml, 물 10ml, 농염산 22ml를 18시간 동안 환류하에 교반한다. 물로 희석하고, 에테르로 세척하고, 5M NaOH 수용액 35ml를 가한다. 에테르, 물, 식염수로 처리하여 공정을 마무리한 후 황산마그네슘으로 처리하고 여과한 후 농축한다. 농축된 조생성물을 에테르 20ml에 녹인 염산으로 포화시킨다. 생성된 고형물을 여과, 농축하고 석유 에테르로 결정화하여 목적물인 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염을 얻는다. 본 단계의 반응시간은 총 20시간이며, 수율은 오일 96%, 염산염 46%이다. 목적물은 mp 163-165°C 이다.

제 5 단계



1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염으로부터 최종 목적물인 {1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}-디메틸아민 염산염, 즉 시부트라민 염산염을 얻는다. 구체적인 합성에는 다음과 같다. 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염 3.3g, HCOOH 2.99g 및 물 1ml를 냉각시키면서 혼합한다. 37% 수성 포름알데히드 3.93ml를 가하고 85-95℃에서 18시간 동안 가열한다. 과량의 염산을 가하고 용액을 증발 건조시킨다. 5N NaOH 용액을 가하고, 에테르로 추출하고 농축하여 담황색의 오일을 수득한다. 이 오일을 IPA 4ml, 에테르 20ml의 혼합물에 용해시키고 염산 2ml를 적가한다. 농축하고, 에탄올에 반복적으로 용해시키고, 다시 농축한다. 석유 에테르로 연마하여 황색고체를 수득하고 아세톤으로 재결정시켜 최종 목적물인 시부트라민 염산염을 얻는다. 본 단계의 반응시간은 총 18시간이며, 수율은 80%이다. 목적물은 mp 195-197℃ 이다. 다섯 단계 전체 수율은 18.9%이다.

**발명이 이루고자 하는 기술적 과제**

상기와 같은 종래의 시부트라민 합성방법은, 총 다섯 단계를 거치도록 되어 있어 공정이 복잡하고 시간이 오래 걸리며, 고온의 진공 증류(제1단계)를 요하는 등 정제조건이 까다로워 대량생산이 어렵고, 고온조건에서 반응을 진행시키므로 원료의 고온 변성으로 수율이 감소한다는 문제점이 있었다. 실제 종래의 시부트라민 합성방법을 적용하여 합성을 수행한 결과 전체수율이 18.9%로 매우 낮게 나왔다.

이에 본 발명은 종래 시부트라민의 복잡한 합성방법을 개선하여 공정을 간소화하고, 대량생산이 가능하도록 반응조건을 용이하게 하며, 수율을 크게 향상시키는 것을 목적으로 한다.

특히 본 발명에서는, 종래 시부트라민의 합성방법에 있어서 제2단계, 제3단계, 제4단계의 세 단계로 진행되던 반응을 한 단계로 진행시켜 공정을 크게 줄이고, 종래 합성방법의 고온증류 과정(제1단계)을 생략하고 바로 다음 단계를 진행함으로써 대량생산을 가능하게 하며, 이밖에도 단계별 공정개선을 이루어 수율은 크게 증가시키고 생산소요시간과 생산비는 크게 절감시킨 개선된 합성방법을 제공하고자 한다.

본 발명의 다른 목적 및 장점들은 하기에 설명될 것이며, 본 발명의 실시예에 의해 더 잘 알게 될 것이다.

**발명의 구성 및 작용**

본 발명에서는,

4-클로로벤질 시아나이드(4-Chlorobenzyl cyanide)로부터 {1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}-디메틸아민을 합성하는 방법에 있어서,

(a) 4-클로로벤질 시아나이드(4-Chlorobenzyl cyanide)와 1,3-디브로모프로판을 반응시켜 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드를 얻는 단계와;

(b) 톨루엔에 용해시킨 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드에, 디에틸에테르에 용해시킨 이소부틸마그네슘 브로마이드를 가하고, 이 혼합물을 105℃ 이상의 온도에서 환류하에 1-3 시간 가열하고, 냉각시킨 후 0-25℃에서 NaBH<sub>4</sub>를 가하고 1시간 이상 교반 반응시켜 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 얻는 단계와;

(c) 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민의 아민기를 디메틸화하여 {1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}-디메틸아민을 얻는 단계;를 포함하는 3단계 반응으로 이루어진 시부트라민의 개선된 합성방법이 제공된다.

본 발명의 시부트라민 합성방법은 종래 시부트라민의 합성방법에서, 제2단계, 즉 (1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드)로부터 1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온을 얻는 단계; 제3단계, 즉 1-[1-(4-클로로페

닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온으로부터 N-(1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸)포름아미드를 얻는 단계; 제4단계, 즉 N-(1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸)포름아미드로부터 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염을 얻는 세 단계를 하나의 단계, 즉 상기 단계(b)로 단순한 것으로 공정을 획기적으로 단축한 것이다.

또 본 발명에서는, 종래 합성방법의 제1단계에서 고온증류 과정을 생략하고 다음 단계를 진행함으로써 대량생산을 가능하게 하는 등의 단계별 공정개선을 이루어 수율은 크게 증가시키고 생산소요시간과 생산비를 크게 절감시킨 개선된 합성방법을 제공한다. 즉, 상기 단계(a)에서, DMSO에 4-클로로벤질 시아나이드와 1,3-디브로모프로판을 용해시킨 용액을, 광유(mineral oil) 중에 분산된 NaH와 DMSO의 혼합물에 적가하여 반응시킨 후 여과, 세척, 농축, 건조하여 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드의 조생성물을 얻고, 이 조생성물을 고온의 증류 과정 없이 그대로 다음 단계(b)를 진행시켜 까다로운 공정을 개선하고, 하기에 확인되는 바와 같이 오히려 수율은 증가시키게 된다.

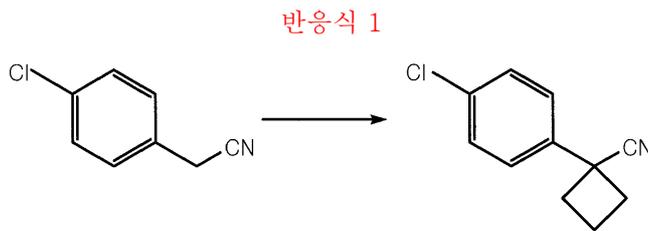
또 본 발명에서는, 상기 단계(c)에서, 종래기술과 달리 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 염기(free base) 상태에서 포름산과 혼합한 후 37% 수성 포름알데히드를 가하고 85-95℃에서 15-22 시간 가열반응시킨 후 염산을 가하여 시부트라민 염산염을 얻는다. 즉, 본 발명은 종래기술과 달리 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 염산염이 아닌 염기(free base) 상태에 반응시키게 됨으로써 용해성을 훨씬 향상시킬 수 있고 물을 사용하는 번거로움을 피할 수 있다.

상기와 같이 본 발명은 종래 세 단계로 진행되던 반응을 효율적인 한 단계 반응으로 개선하여 공정을 크게 줄이는 것은 물론, 이밖에도 단계별 공정개선을 이루어 생산소요시간과 생산비를 크게 절감시키고 있으며, 하기에 설명하는 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면 공정 전체의 총 수율이 52.7%로 종래 합성방법의 18.9%에 비해 거의 3배 가까이 수율이 향상되고 있다.

이하, 본 발명의 시부트라민 합성방법을 각 단계별로 바람직한 실시예를 들어 상세히 설명한다. 그러나 다음의 바람직한 실시예에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 본 발명의 기술사상과 아래에 기재될 특허청구범위의 균등범위내에서 다양한 수정 및 변형이 가능한 것은 물론이다.

**단계 A**

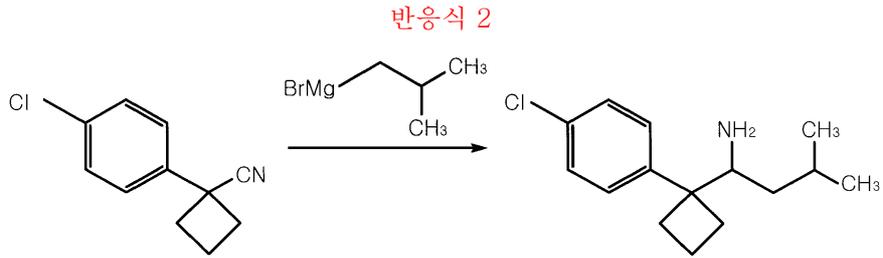
4-클로로벤질 시아나이드(4-Chlorobenzyl cyanide)와 1,3-디브로모프로판을 반응시켜 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드를 얻는다.



실온(20-35℃)에서 플라스크에 광유(mineral oil) 중에 분산(60%)된 NaH 14.1g(352mmol)과 DMSO 200ml를 넣고, 4-클로로벤질 시아나이드 25g(160mmol)과 1,3-디브로모프로판 36g(176mmol)을 DMSO 200ml에 용해시킨 용액을 적가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 교반하고 IPA 10ml를 적가한 후 물 200ml를 적가한다. 혼합물을 셀라이트(CELITE™) 필터로 여과한 후 고체 잔사를 에테르로 세척한다. 에테르 층을 분리하고 물로 세척한 후 여과, 농축, 건조하여 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드의 조생성물을 34.72g 얻는다. 조생성물의 수율은 109.8%이다.

**단계 B**

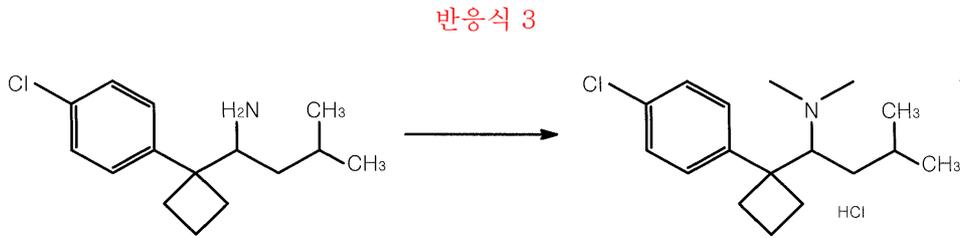
1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드와 이소부틸마그네슘 브로마이드를 반응시켜 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 얻는다.



실온에서 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드 10g(52mmol)을 톨루엔 25ml에 녹인 다음, 디에틸에테르 40ml에 용해시킨 이소부틸마그네슘 브로마이드 2.0M 용액을 가한다. 이 혼합물을 105℃ 이상의 온도에서 환류하에 2시간 동안 가열한다. 메탄올로 0℃에서 반응을 종결시킨 후 혼합물에 NaBH<sub>4</sub> 2.4g을 0-25℃에서 넣고 1시간 이상 교반한다. 농축하고 에테르, 물로 처리한 후 다시 농축하고 진공건조하여 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 12g을 얻는다. 조생성물의 수득율은 91.6%이다.

**단계 C**

1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민의 아민기를 디메틸화하여 본 발명의 최종 목적물인 {1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}-디메틸아민 염산염, 즉 시부트라민 염산염을 얻는다.



1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 5.02g과 HCOOH 10ml를 냉각시키면서 혼합한다. 37% 수성 포름알데히드 6ml를 가하고 85-95℃에서 18시간 동안 가열한다. 과량의 2M HCl을 가하고 용액을 증발 건조시킨다. 5N NaOH 용액을 가하고, 에테르로 추출하고, 농축하여 담황색의 오일을 수득한다. 소량의 에테르에 녹인 후 HCl 가스로 포화된 에테르를 0℃에서 천천히 적가한다. 얻어진 고체를 여과하고 진공건조하여 최종 목적물인 시부트라민 염산염 5.12g을 얻는다. 생성물의 수율은 92%, mp 193.5-194.8℃이다. 단계 A 내지 C의 총 수율은 52.7%이다. 최종 생성물의 H<sup>1</sup> NMR 결과는 다음과 같다 : H<sup>1</sup> NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.058(6H,dd), 1.400(2H,m), 1.508(2H,m), 2.193(3H,d), 2.316(2H,m), 2.784(2H,m), 2.910(3H,d), 2.967(1H,m), 3.568(1H,m), 7.386(2H,d), 7.638(2H,d), 10.771(1H,s)

**발명의 효과**

본 발명은 종래에 다섯 단계로 진행되던 공정을 3단계로 단축하여 공정을 크게 단축하는 것은 물론 진행이 까다롭고 시간이 많이 소요되는 고온의 진공증류 공정을 생략할 수 있도록 하여 대량생산이 가능하도록 하였으며, 이밖에도 단계별 공정 개선을 이루어 생산소요시간과 생산비를 크게 절감시키고 있으며, 전체 수율면에서 종래 합성방법의 3배에 가까운 수율 개선효과를 보여 생산 원가를 크게 낮출 수 있다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

4-클로로벤질 시아나이드(4-Chlorobenzyl cyanide)로부터 {1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}-디메틸아민을 합성하는 방법에 있어서,

(a) 4-클로로벤질 시아나이드(4-Chlorobenzyl cyanide)와 1,3-디브로모프로판을 반응시켜 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드를 얻는 단계와;

(b) 톨루엔에 용해시킨 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드에, 디에틸에테르에 용해시킨 이소부틸마그네슘 브로마이드를 가하고, 이 혼합물을 105°C 이상의 온도에서 환류하에 1-3 시간 가열하고, 냉각시킨 후 0-25°C에서 NaBH<sub>4</sub>를 가하고 1시간 이상 교반 반응시켜 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 얻는 단계와;

(c) 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민의 아민기를 디메틸화하여 {1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}-디메틸아민을 얻는 단계;를 포함하는 3단계 반응으로 이루어진 시부트라민의 개선된 합성방법.

## 청구항 2.

청구항 1에 있어서,

상기 단계(a)에서, DMSO에 4-클로로벤질 시아나이드와 1,3-디브로모프로판을 용해시킨 용액을, 광유(mineral oil) 중에 분산된 NaH와 DMSO의 혼합물에 적가하여 반응시킨 후 여과, 세척, 농축, 건조하여 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드의 조생성물을 얻고, 이 조생성물을 고온의 증류 과정 없이 그대로 다음 단계(b)를 진행시키는 것을 특징으로 하는 시부트라민의 개선된 합성방법.

## 청구항 3.

청구항 1에 있어서,

상기 단계(c)에서, 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 염기(free base) 상태에서 포름산과 혼합한 후 37% 수성 포름알데히드를 가하고 85-95°C에서 15-22 시간 가열반응시킨 후 염산을 가하여 시부트라민 염산염을 얻는 것을 특징으로 하는 시부트라민의 개선된 합성방법.