

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 257/04

(45) 공고일자 1991년06월08일
(11) 공고번호 91-003709

| | | | |
|-------------|---|-----------|---------------|
| (21) 출원번호 | 특1989-0014038 | (65) 공개번호 | 특1991-0002814 |
| (22) 출원일자 | 1989년09월29일 | (43) 공개일자 | 1991년02월26일 |
| (30) 우선권 주장 | 1-180547 1989년07월14일 일본(JP) | | |
| (71) 출원인 | 와카모도 세이야쿠 가부시끼가이샤 무라이 하지로오 일본국 도요코오도 쥬우오오쿠 니혼바시 무로마찌 1쥬오메 5반 3고오 | | |
| (72) 발명자 | 호리오 요시히로 일본국 가나가와켄 하다노시 미나미야나 2203-4 오오다께 야스히로 일본국 가나가와켄 미나미야시하라시 쓰까하라 2266-2 사와기 쇼오헤이 일본국 가나가와켄 나카군 니노미야마찌 니노미야 1479-22 고도오 마사요기 일본국 가나가와켄 이세하라시 히가시나루세 4-2-5-408 | | |
| (74) 대리인 | 장용식 | | |

심사관 : 정진수 (책자공보 제2320호)

(54) 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법

요약

내용 없음.

명세서

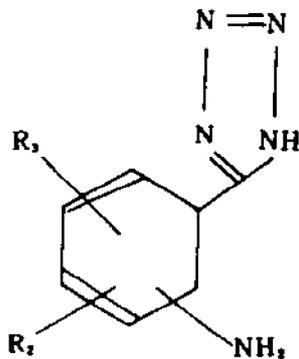
[발명의 명칭]

부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법

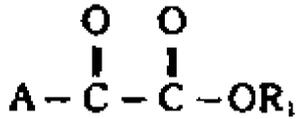
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 뛰어난 항 알레르기제인 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트(이하 TAZANOLAST : 타자노라스트라함)의 공업적으로 유리한 제조방법에 관한 것이다.

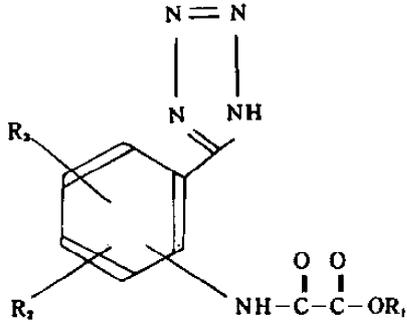
타자노라스트는 특공소 59-1705호의 특허청구의 범위 2기재의 방법, 즉 일반식 ;



(단, 식중 R₂ 및 R₃은 수소원자, 저급알킬기, 저급알콕시기 또는 할로겐원자를 나타냄.)으로 표시되는 화합물과, 일반식 ;



(단, 식중 A는 할로겐원자 또는 저급 알콕시기를 표시하고, R₁은 저급알킬기를 표시함.)으로 표시되는 화합물과를 반응시켜 소망에 따라 약학상 적당한 카치온으로 조염(造鹽)시키는 것을 특징으로 하는, 일반식;



(단, 식중 R₁, R₂ 및 R₃은 상기와 같은 의미를 나타냄)으로 표시되는 아미노페닐 테트라졸 유도체 및 그 약학상 적당한 카치온과 염의 제조법이다.

더 자세하게는 3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린과 수산유도체를 반응시킴으로써 용이하게 제조할 수 있다.

그런데, 수산 유도체로서 부틸옥사릴 클로라이드를 사용할 경우, 불활성 유기용매중, 트리에틸아민, 피리딘등의 염기의 존재하, 실온 이하에서 실시할 필요가 있다.

한편, 수산 디부틸을 사용할 경우에는 불활성 유기용매중에서 행하여도 되지만 반응의 진행이 늦고 게다가 저수율이 된다.

그래서, 원료자체를 용매로서 사용하고, 100~180℃로 가열하여 반응시키고, 재결정에 의해 정제하여 타자노라스트를 얻고 있는 실정이다.

그러나, 이들 방법에서는 공업적으로 불리한 점이 많고, 실제로 타자노라스트를 제조하는 적절한 방법이라고는 할 수 없다.

예컨대 부틸 옥사릴클로라이드를 사용할 경우에는 원료의 입수가 곤란하고 반응시에 무수 조건의 유지라고 하는 문제가 있었다.

또, 수산 디부틸을 사용할 경우에는 100~180℃라고 하는 고온반응조건이 필수이기 때문에 현저한 착색이 일어나고, 그 때문에 탈색에 번잡한 공정을 짚 필요가 있었다.

더구나, 테트라졸기를 갖기 때문에 100℃이상의 고온에서의 반응은 안정성 확보의 점에서 부적당하였다.

또, 양 반응 모두 얻어지는 타자노라스트에는 부틸 에스테르가 가수분해된 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐산이 부생성물로서 함유되고, 그 때문에 의약품(원체)으로서는 부적당하였다.

즉, 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐산은 재결정, 컬럼크로마토그래피 등, 종래의 정제법에서는 완전히 제거하기 곤란하다는 문제점을 가지고 있었다.

본 발명자들은 상기 각종 문제점을 해결하고, 의약품 원체로서 허용될 고순도의 타자노라스트를 공업적으로 유리하게 제조하는 방법을 확립하고자 예의 연구를 거듭한 결과 본 발명에 도달하였다.

즉, 본 발명은 3'-(1H-테트라졸-5-일)아닐린과, 수산 디부틸과의 혼합액에 반응 촉진제로서 산을 첨가하고, 100℃이하의 반응온도로 반응을 완결하는 것으로 이루어진다.

또, 그 정제과정에서는 흡착제, 특히 활성 알루미나를 사용함으로써 종래 제거하기 곤란했던 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐산을 용이하게 또 완전하게 제거하는 것으로 이루어진다.

본 발명은 3'-(1H-테트라졸-5-일)아닐린(Ⅰ)과 수산디부틸(Ⅱ)파를 산의 존재하에서 반응시키는 것을 특성으로 하는 타자노라스트의 제조방법에 관한 것이다. 더 구체적으로 (Ⅰ)과 (Ⅱ)와의 혼합액에 반응촉진제로서 산을 첨가하여 비교적 높지않은 온도(100℃이하)에서 반응하는 것으로 이루어진다.

본 발명은 또 반응종료후, 흡착제, 특히 활성 알루미나를 사용하여 정제하는 것을 특징으로 한다.

본 발명에 있어서 수산 디부틸(Ⅱ)의 사용량은 그자체, 반응용매로서의 기능을 다하기 때문에 본래 제한을 받는 것은 아니라 각종 관점에서 3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린(Ⅰ)에 대하여 5-10배량의 사용이 바람직하다.

다음에, 반응촉진제로서 첨가하는 산으로서는 염산, 황산 등의 광산, 아세트산, 옥살산, 말론산, 피루빈산, 옥살로아세트산등의 유기산을 들 수 있고, 특히 아세트산의 사용이 바람직하다.

이 산의 사용량으로서는 3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린(1)에 대하여 0.05~등몰 농도로 사용하는 것이 바람직하고, 특히 0.3~0.4몰 농도가 바람직하다.

반응온도, 반응시간은 적의 선택가능하다.

단, 반응온도는 테트라졸기의 안정성을 고려하여 80~100℃(바람직하게는 85~95℃), 또 반응시간은 12~20시간, 바람직하게는 15~18시간 반응시킴으로써 유리하게 진행된다.

본 발명의 다른 특징의 하나는 정제법이다.

즉, 특정한 흡착제, 가령 활성 알루미나를 사용하는 점에 있다.

이하, 활성알루미나를 사용하는 방법에 대해 설명한다.

활성알루미나에 의한 정제방법은 (1)과 (II)와의 반응혼액에서 미리 타자노라스트의 조정제품(粗精製品)을 얻은 후에 행하는 방법 및 이 반응혼액에 직접 행하는 방법중 어느 쪽이든 채용된다.

또 뱃지법, 컬럼법의 양자를 필요에 따라 임의로 선택할 수 있다.

상기 타자노라스트의 조정제품을 얻는 방법으로서는 n-헥산, 에틸에테르, 이소프로필에테르, 벤젠, 톨루엔등, 타자노라스트가 녹지않은 유기용매로써 반응액에서 정출(晶出)시키는 방법이나 반응혼합액에 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 반응생성물을 나트륨염으로서 수층에 옮겨서 수산 디부틸을 제거한 후 염산 산성으로 함으로써 정출시키는 방법등을 들 수 있다.

양자 모두 수산 디부틸을 회수할 수 있기 때문에 공업적으로 유리한 방법이라 할 수 있다.

사용하는 활성 알루미나에 대해서는 특별히 한정되는 것은 아니라 이른바, 흡착 정제용이 좋고, 특히 감마알루미나가 바람직하다.

그 작열감량은 1~6% 정도의 것이 좋고 특히 3~5%의 것이 바람직하다.

그 사용량은 채용하는 정제방법의 차이에 따라 다르나 조정제품을 거칠 경우에는 조정제품에 대하여 0.6~3.0배량이 좋고, 특히 0.8~등배량의 사용이 바람직하다.

또, 반응액에서 직접 정제할 경우에는 (1)의 사입량에 대하여 2.0~5.0배량이 좋고, 특히 2.5~3.0배량의 사용이 바람직하다.

정제에 사용하는 유기용매는 일반적으로 활성 알루미나에 사용 가능한 유기 용매이면 특별히 제한은 없으나 타자노라스트의 안정성 및 용해성을 고려하면, 아세톤, 메틸에틸케톤등의 케톤류 및 아세트산 에틸, 아세트산 메틸등의 에스테르류를 들 수 있고, 특히 아세트산 에틸의 사용이 바람직하다.

그 사용량은 타자노라스트의 조정제품에서 행할 경우는 타자노라스트의 조정제품에 대하여 20~60배량이 좋고, 특히 30~50배량의 사용이 바람직하다.

한편, 반응액에서 직접 정제할 경우에는 (1)의 사입량에 대하여 30~100배량이 좋고, 특히 50~60배량의 사용이 바람직하다.

상기 방법으로 얻어진 타자노라스트용액은 이어서 통상 행해지는 농축공정, 재결정 공정을 거침으로써 고순도의 타자노라스트를 고수율로 얻을 수 있다.

또, 재결정 공정에서 사용하는 유기용매는 특별히 한정되는 것은 아니나 타자노라스트의 안정성 및 경제성등을 고려하면 활성 알루미나 정제공정에서 사용한 아세트산 에틸의 사용이 바람직하다.

그 사용량은 정제된 타자노라스트에 대하여 6~10배량이 좋고, 특히 8~10배량의 사용이 바람직하다.

본 발명의 제조방법에 의해 의약품, 원체로서 충분히 허용되는 순도를 갖는 타자노라스트를 공업적으로 유리하게, 게다가 재현성 좋게 고수율로 얻을 수 있다.

이하에 실시예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하겠는데, 본 발명은 여기에 하등 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린 5g(31mmol)을 수산 디부틸 251ml(123 mmol)에 현탁시켜, 이 현탁액에 아세트산 0.65ml(11.4mmol)을 첨가하고, 내온 85~90℃에서 17시간 동안 교반하였다.

이 반응액을 액체 크로마토그래피에 의해 정량하면 타자노라스트는 98.2% 이었다.

실시예 1에서 사용한 아세트산외에 여러가지산을 사용한 결과를 표 1에 표시한다.

[표 1]

| 산 | 첨가량 (mmol) | 타자노라스트 (%) |
|---------|---------------|---------------|
| ... | ... | 48.5 |
| 포름산 | 0.5 | 67.3 |
| 낙산 | 0.5 | 35.4 |
| 발론산 | 0.25 | 64.7 |
| 피루빈산 | 0.5 | 95.2 |
| 옥살로아세트산 | 0.25 | 84.5 |
| 수산 | 0.5 | 92.5 |
| 아세트산 | 0.5 | 88.0 |
| 황산 | 0.5 | 51.0 |

[실시예 2]

3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린 20g(124mmol)을 수산 디부틸 100 l (495mol) 아세트산 2.6 l (45.5mol)을 첨가하고, 내온 85~90℃에서 17시간 교반하였다.

반응종료후 냉각하여 반응혼액에 탄산수소나트륨수용액을 첨가하여 실온에서 30분간 교반용해후 정지하여 유기층을 분액에 의해 제거하였다.

수층을 염산으로 산성으로하고, 조정제 타자노라스트를 정출시켰다. 얻어진 조정제 타자노라스트를 아세트산 에틸에 혼탁시킨 후, 활성 알루미나 30kg을 첨가하여 실온에서 교반하였다.

그후, 활성 알루미나를 감압여과하여 아세트산 에틸에서 세정하고, 여과액과 세정액을 합하여 감압 농축하고 재결정하여 타자노라스트를 26kg 얻었다.

수율 72.4%

용점 157~158℃

원소분석 $C_{13}H_{15}N_5O_3$

이론치(%) : C ; 53.97, H ; 5.23, N ; 24.21

실측치(%) : C ; 53.65, H ; 5.39, N ; 24.13

I.R. 뉴졸 maxcm^{-1} : 3350, 1730, 1500, 1290, 1180, 1240, 1000, 750

N.M.R. (DMSO- d_6) δ : 0.95(t, 3H), 1.50(m, 2H), 1.80(m, 2H), 4.33(t, 2H), 7.60(t, 1H), 7.90(m, 2H), 8.65(m, 1H), 11.09(s, 1H)

Mass : m/z 289[M⁺]

[실시예 3]

실시예 2와 같이 반응시킨 반응혼액에 아세트산 에틸 500 l 을 첨가하고, 이 현탁액에 활성 알루미나 50kg을 첨가하여 실온에서 교반하였다.

그후, 활성 알루미나를 감압 여과하여 아세트산 에틸로 세정하고 여과액과 세정액을 합하여 감압 농축하였다.

얻어진 농축 잔사에서 n-헥산으로 결정화하고, 석출한 타자노라스트를 감압여과하여 재결정하고, 타자노라스트를 27kg을 얻었다.

수율 75.2%

기기 분석 데이터를 실시예 2와 일치하였다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린과 수산디부틸을 산의 존재하에 반응시키는 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 수산 디부틸의 사용량이 3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린에 대하여 5~10배량인 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 산이 염산 또는 황산, 혹은 그것들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 산이 수산, 말론산, 피루빈산, 옥살로아세트산으로 이루어지는 군에서 선택된 적어도 하나의 유기산인 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 산의 사용량은 3-(1H-테트라졸-5-일)아닐린에 대하여 0.05~1.0몰인 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 반응을 80~100℃에서 행하는 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 반응은 12~20시간 행하는 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 반응시킨후, 흡착제로 정제하는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 흡착제가 활성 알루미늄인 것을 특징으로 하는 부틸 3'-(1H-테트라졸-5-일)옥사닐레이트의 제조법.