

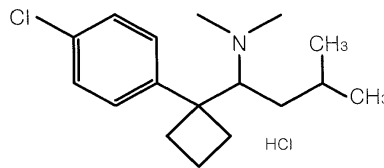
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 시부트라민의 개선된 합성방법에 관한 것으로, 특히 최종 단계의 공정을 개선하여 생산단가를 절감하고 반응시간을 크게 줄여 생산성을 향상시킨 시부트라민의 개선된 합성방법에 관한 것이다.

시부트라민 염산염(Sibutramine HCl : C₁₇H₂₆ClN HCl)은 화학명 {1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}-디메틸아민 염산염으로, 하기 화학식 1의 구조를 갖는다.

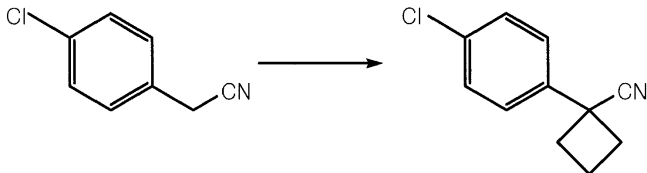
화학식 1



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.

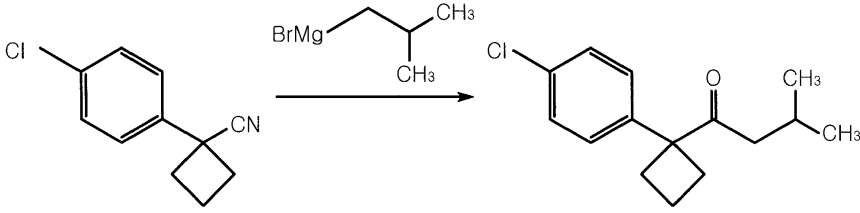
제 1 단계



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

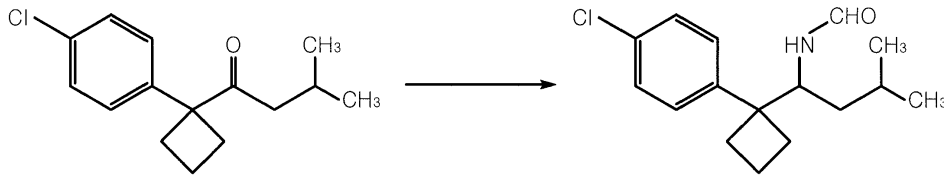
4-클로로벤질 시아나이드 25g과 1,3-디브로모프로판 15ml를 DMSO 150ml에 용해시킨 후 이 용액을 질소하에 실온(20-35℃)에서 광유(mineral oil) 중에 분산된 NaH 7.5g과 DMSO 200ml의 교반혼합물에 적가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 교반하고 IPA 8ml를 적가한 후 물 110ml를 적가한다. 혼합물을 셀라이트(CELITE™)로 여과시킨 후 고체 잔사를 에테르로 세척한다. 에테르 층을 분리하고 물로 세척하고 건조, 증발시킨 후, 고온에서 진공 증류시켜 목적하는 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸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

제 2 단계



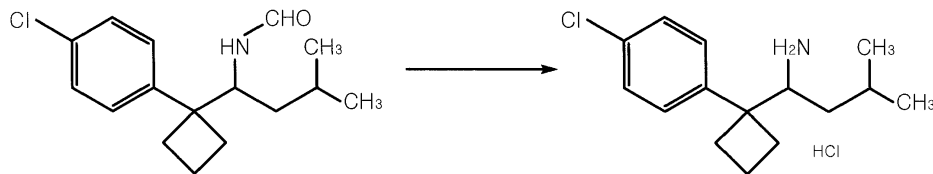
1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드로부터 1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온을 얻는다. 구체적인 합성예는 다음과 같다. 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드 35.2g을 에테르 100ml 중에 용해시키고 이 용액을 프로필브로마이드 32g과 마그네슘 6.36g과의 반응으로 제조된 생성물에 가한다. 에테르를 톨루엔으로 대체하고 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열한다. 물을 가한 후 농염산을 가하고, 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열한다. 전 단계와 마찬가지로 방법으로 얻어진 혼합물을 에테르, 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



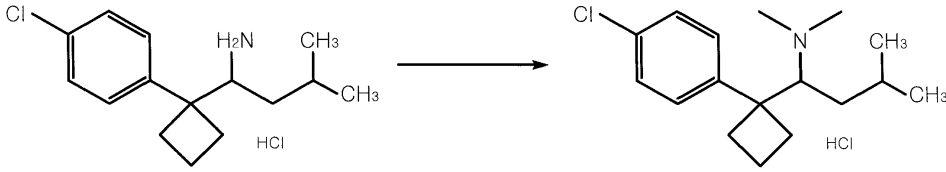
1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온으로부터 N-(1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸)포름아미드를 얻는다. 구체적인 합성예는 다음과 같다. 포름아미드 23.5ml에, 1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온 37g(0.14mol)과 HCOOH 9ml를 160-170°C에서 적가한다. 온도를 175°C 내지 180°C에서 24시간 동안 유지시킨다. 혼합물을 에테르로 추출하고 농축하여 오일을 수득하고, 석유 에테르로부터 목적하는 N-(1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸)포름아미드를 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 단계의 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, 대량생산이 어렵고, 수율이 낮다는 문제점이 있었다. 실제 종래의 시부트라민 합성방법을 적용하여 합성을 수행한 결과 전체 수율이 18.9%로 매우 낮게 나왔다.

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

본 발명에서는, 종래 시부트라민의 합성방법에 있어서 제2단계, 제3단계, 제4단계의 세 단계로 진행되던 반응을 한 단계로 진행시켜 공정을 크게 줄이고, 특히 합성의 마지막 단계에서 종전에 사용되던 37% 포름알데히드 대신 파라포름알데히드를 사용하여 전단계의 수득물을 염기(free base) 상태에서 그대로 반응을 진행시킴으로써 생산단가를 절감하고 반응시간을 크게 줄인 시부트라민의 개선된 합성방법을 제공하고자 한다. 아울러 본 발명에서는, 최종단계(c)에서, 종래의 복잡한 재결정공정을 단순화하여 최종 목적물인 시부트라민 염산염을 얻는 보다 간편한 방법을 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 NaBH₄를 가하고 1시간 이상 교반 반응시켜 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 얻는 단계와;

(c) 상기 단계에서 얻어진 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 염기(free base) 상태에서 포름산과 혼합한 후 파라포름알데히드를 가하고 85-95℃에서 6-9 시간 가열반응시켜 시부트라민을 얻는 단계;를 포함하는 3단계 반응으로 이루어진 시부트라민의 개선된 합성방법이 제공된다.

본 발명의 시부트라민 합성방법은, 종래 시부트라민의 합성방법에서 (1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드로부터 1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부틸]-3-메틸-부탄-1-온을 얻는 단계(제2단계); 1-[1-(4-클로로페닐)-시아노부

틸]-3-메틸-부탄-1-온으로부터 N-{1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}포름아미드를 얻는 단계(제3 단계); N-{1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸}포름아미드로부터 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민 염산염을 얻는 단계(제4단계)의 세 단계를, 본 발명에서는 하나의 단계, 즉 상기 단계(b)로 단순화하여 공정을 획기적으로 단축한다. 동시에 본 발명에서는 최종 단계에서 종전에 사용되던 37% 포름알데히드 대신 파라포름알데히드를 사용하여 전단계에서 수득된 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 염기(free base) 상태로 반응시켜 생산단가를 절감하고 반응시간을 크게 줄이게 된다.

즉, 본 발명에서는 37% 포름알데히드 대신 파라포름알데히드를 사용하여 물을 사용하지 않으므로써 반응성이 크게 증가하여 반응시간이 종전 18시간에서 6-9시간으로 줄어 들고 이에 따라 생산성이 2배에서 많게는 3배까지 크게 증가하게 된다. 또, 37% 포름알데히드에 비해 상대적으로 저가이며 적은 양을 사용하는 파라포름알데히드를 사용함으로써 이 부분의 원료비용을 1/5 이상 절감하게 된다.

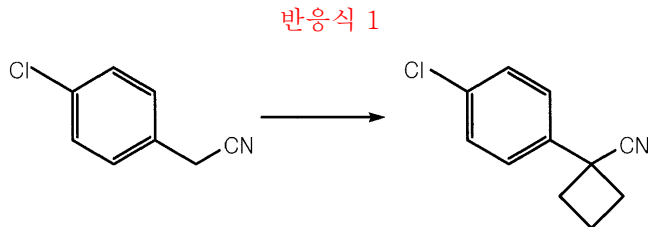
또한 본 발명에서는, 최종단계(c)에서 종래의 복잡한 재결정공정을 단순화하여, 가열반응이 끝난 후 오일 상태로 얻어진 수득물을 에테르에 용해시키고 HCl가스가 포화된 에테르로 결정화하여 보다 간편한 방법으로 최종 목적물인 시부트라민 염산염을 얻는다.

하기에 설명하는 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 공정 전체의 총 수율이 53%로 종래 합성방법의 18.9%에 비해 거의 3배 가까이 향상된다.

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

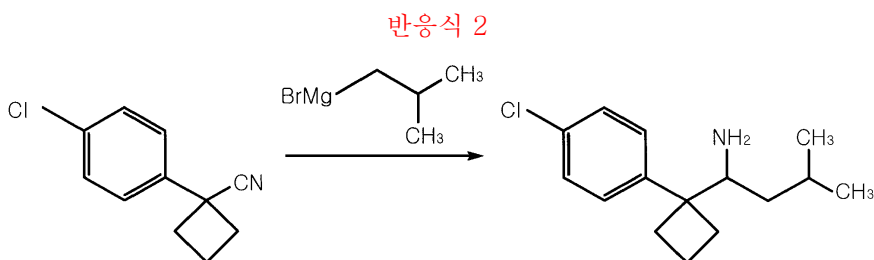
4-클로로벤질 시아나이드(4-Chlorobenzyl cyanide)와 1,3-디브로모프로판을 반응시켜 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드를 얻는다.



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

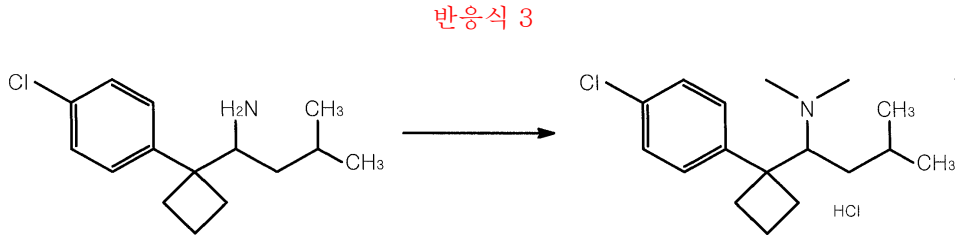
1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 시아나이드와 이소부틸마그네슘 브로마이드를 반응시켜 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 얻는다.



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 NaBH₄ 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 5.81g과 HCOOH 10ml를 냉각시키면서 혼합한다. 파라포름알데히드 1.7g을 가하고 85-95℃에서 8시간 동안 가열한다. 에테르로 추출하고, 농축하여 담황색의 오일을 수득한다. 소량의 에테르에 녹인 후 HCl 가스가 포화된 에테르를 0℃에서 천천히 적가한다. 얻어진 고체를 여과하고 진공건조하여 최종 목적물인 시부트라민 염산염 5.93g을 얻는다. 생성물의 수율은 92%, mp 193.5-194.8℃이다. 제1단계 내지 제3단계의 총 수율은 53%이다. 최종 생성물의 H¹ NMR 결과는 다음과 같다 : H¹ NMR(CDCl₃) 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 기존 다섯 단계로 진행되던 공정을 세 단계로 줄여 공정을 크게 단축하고, 수율을 향상시키며, 특히 합성의 마지막 단계에서 종전의 37% 포름알데히드 대신 파라포름알데히드를 사용하여 반응시킴으로써 생산단가를 절감하고 종전 18시간에서 8시간 정도로 반응시간을 줄여 생산성을 크게 향상시킬 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℃ 이상의 온도에서 환류하에 1-3 시간 가열하고, 냉각시킨 후 0-25℃에서 NaBH₄를 가하고 1시간 이상 교반 반응시켜 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 얻는 단계와;
- (c) 상기 단계에서 얻어진 1-[1-(4-클로로페닐)-사이클로부틸]-3-메틸부틸아민을 염기(free base) 상태에서 포름산과 혼합한 후 파라포름알데히드를 가하고 85-95℃에서 6-9 시간 가열반응시켜 시부트라민을 얻는 단계;를 포함하는 3단계 반응으로 이루어진 시부트라민의 개선된 합성방법.

청구항 2.

청구항 1에 있어서,

단계(c)에서, 상기 가열반응이 끝난 후 오일 상태로 얻어진 수득물을 에테르에 용해시키고 HCl가스가 포화된 에테르를 가하여 시부트라민 염산염을 얻는 것을 특징으로 하는 시부트라민의 개선된 합성방법.