

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 233/64

(45) 공고일자 1982년08월04일
(11) 공고번호 특허1982-0001386

(21) 출원번호	특1978-0003529	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1978년11월22일	(43) 공개일자	
(71) 출원인	대한중외제약주식회사 이종호 서울특별시 성북구 하월곡동 80-2		
(72) 발명자	심영기 서울특별시 도봉구 번동 463-13		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제712호)

(54) 치환 이미다졸의 제조방법

요약

내용 없음.

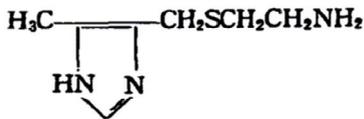
명세서

[발명의 명칭]

치환 이미다졸의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기의 구조식(I)로 표시되는 치환 이미다졸의 제조방법에 관한 것이다.



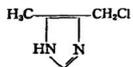
.....구조식(I)

본 발명은 궤양치료제의 합성 중간 물질로 사용가능하다.

상기 구조식(I)의 화합물을 제조하는 종래의 방법으로는 영국특허 제1,338,169호와 제1,397,436호, 미국특허 제3,950,333호, 4,022,797, 4,024,271호 그리고 독일특허 제2,344,779호와 제2,344,883호 등이 있다.

이들 종래의 특허상에 서술되어 있는 제조방법은 크게 두 가지로 분류 할수 있다.

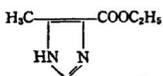
첫째 방법으로는 구조식(II)의 화합물을 출발물질로하여 씨스테아민(또는 염산염)을 축합하여 구조식(I)의 화합물을 얻는 방법으로서 다량의 강염기존재하, 예를들면 소듐 에톡사이드, 소디움하이드록사이드 등을 사용하여 제조하는 방법이 알려지고 있으나,



.....구조식(II)

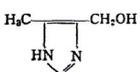
본 공지된 방법은 고가의 염기를 사용하고 있어 제조코스트가 높고 반복하여 단리(Isolation)하거나 정제하여야 하므로 대량생산에는 적합하지 않으며, 수율이 나쁜 결점이 있었다.

둘째 방법으로는 구조식(III)의 화합물을 환원제인



.....구조식(III)

리치움 알미늄 하이드라이드(LiAlH₄)를 사용하여 환원시켜 구조식(IV)의 4-하이드록시 메틸-5-알킬이미다졸을 제조한 후 첫째방법에 따라 목적물(I)을 제조하는 방법이다.



.....구조식(IV)

공지된 본 발명의 환원제인 리치움 알미늄 하이드라이드(LiAlH₄)는 구조식(III)화합물과 환원반응시 폭발적으로 반응이 이루어지므로 이를 방지하기 위한 특수한 장치를 한 반응구가 필요하여 고가의 제조설비가 필수적이며, 따라서 소규모적으로 실험실적인 방법으로는 제조 가능할지 모르나 공업적인 규모로 사용하기에는 큰 위험이 항상 뒤따르는 것이 결점이었다. 또한 실제 반응시 반응용액중에 리치움 하이드록사이드(LiOH)가 부산물로 생성되는데 이로 인하여 반응용액은 고알카리성 용액으로 변화되고 나아가 반응용액의 점도를 상승시키는 결과를 초래하게 되어 부산물(리치움하이드록사이드등)의 완전제거가 불가능하여 구조식(IV)화합물의 순도가 낮았으며, 계속되는 공정에 구조식(IV)화합물을 반응시키기 위하여서는 반응계중에서 구조식(IV)을 단리하여 순수하게 만들어야만 했다.

결과적으로 리치움알미늄하이드라이드를 사용시 중간체 즉, 구조식(IV)화합물을 반복하여 단리하고 재결정시켜야 만이 순수한 목적물을 얻을 수 있었다.

셋째, 상기의 공지된 방법중 이와 같은 결점을 보안키 위해 획기적인 새로운 방법이 미국 특허 제4,063,023호에 의하여 발표되었는 바, 본 방법은 구조식(III)의 화합물을 환원시킬 때 환원제로서 알칼리금속(예로서 소듐, 리치움등) 또는 칼슘의 수성암모니아 용액과 양자(proton)을 산출할 수 있는 화합물을 사용하는 방법으로서, 실제 환원시는 구조식(III) 화합물 1당량에 알칼리 금속을 사용할때는 4당량을, 칼슘을 사용할때는 2당량을 첨가하여야 하며 반응조건 또한 -35° 씨 -50° 씨로 수행하여야 하는 바, 수율은 좋으나 반응조건이 금속량을 조절해주어야 하므로 까다로울 뿐만 아니라 리치움을 사용시는 둘째방법과 같은 결점이 있어 순수한 목적물을 얻기 위해선 반복하여 재결정 시켜야만 했다.

본 발명은 종래의 이러한 단점을 개선하기 위하여 고안된 새로운 제조 방법으로써 일반식(III)의 화합물과 반응시 폭발의 위험성이 없고 염가로서 공업적으로 가능한 환원제를 사용함으로써 반응이 완만하게 이루어질 뿐만 아니라 반응여액을 단리(Isolation)함이 없이 실온에서 반응을 수행하고 직접 반응여액에 구조식(V)화합물을 첨가하여 축합시켜 용이하게 목적물(1)을 제조하는 방법으로서 본 방법에 의하면 반응상의 폭발을 대비한 고가의 제조설비 없이도 반응을 수행할 수 있다는 특징과 최종 산물의 순도가 높았으며 단리 공정이나 재결정이 필요치 않아 수율 또한 98%이상이었다.

본원 발명과 종래의 공지 방법을 비교 설명하면 다음과 같다.

첫째, 환원제로 사용된 리치움알미늄하이드라이드(LiAlH₄)와 나트륨 비스(2-메톡시에톡시) 알미늄 하이드라이드(NaAlH₂[O(CH₂)₂OCH₃]₂)를 비교하여 보면, 리치움알미늄하이드라이드(LiAlH₄)는 강력한 비선택성 환원제로서 광범위하게 사용되고 있으나, 대규모의 합성 공정에 있어서는 반응상 그 폭발의 위험성을 배제할 수 없을뿐만 아니라 부산물로 고알카리성인 리치움하이드록사이드를 생성시켜 수율이 낮고, 고가의 제조설비를 필요로 하는 결점이 있는 반면 나트륨 비스(2-메톡시에톡시) 알미늄 하이드라이드(NaAlH₂[O(CH₂)₂OCH₃]₂)는 불활성 용매에 잘 혼합되며, 열에도 약 200°C까지 안정한 선택적인 환원제로서 특히 치환 이미다졸류의 환원에 선택적으로 반응계 중에서도 중간체를 단리하지 않는다는 특출한 효과가 있음을 본 발명에서 기술하는 바이며, 반응도 안정하게 진행됨으로서 폭발의 위험성이 없을 뿐만 아니라 고가의 설비 또한 필요치 않다. 또한 반응계중에서 리치움 하이드록사이드의 생성으로 인한 결점을 배제할 수 있는 것이다. 더욱이 가격면에 있어서도, 리치움알미늄하이드라이드(LiAlH₄)의 시중가는 나트륨 비스(2-메톡시에톡시) 알미늄 하이드라이드(NaAlH₂[O(CH₂)₂OCH₃]₂)의 가격보다 약 5배정도 비싸며, 대량 생산시에는 그 가격의 차이는 엄청난 것으로서 본 발명은 보다 저렴한 가격으로 목적물질을 제조하는 경제적으로 진보된 발명인 것이다.

둘째, 최종목적물(1)을 제조하기 위하여 중간체



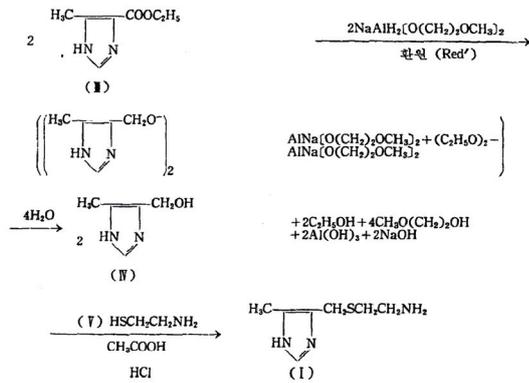
의 제조에 있어서,

리치움알미늄하이드라이드(LiAlH₄)를 사용할 경우는 리치움 하이드라이드등 반응 부산물의 제거가 용이하게 이루어지지 않는다. 이는 정도가 높은 고알카리성의 리치움이온에 반응 부산물로 중간체에 포함되어 있어 이를 반복 단리하여 제거함으로써, 최종 목적물이 수율(통상 50%)을 낮추는 근본 원인이 되는 결점을 지니고 있다.

그러나 본 발명에서는 나트륨 비스(2-메톡시에톡시) 알미늄 하이드라이드(NaAlH₂[O(CH₂)₂OCH₃]₂)를 사용함으로써 반응부산물인 알미늄 하이드록사이드(Al(OH)₃)는 침전되므로 쉽게 여과하여 제거하고, 알콜류는 약간의 가운으로 쉽게 제거가 가능하며, 소듐하이드록사이드(NaOH)는 분리치아니하고 과량의 염산 HCl을 사용 중화시킴으로써 처리되므로 반응계에서 단리공정 없이 직접 반응여액의 사용이 가능하므로 최종 생성물의 수율(약 95% 이상)면에 있어서 월등한 것이다.

이와 같이 본 발명의 특징점은 종래 사용되던 환원제의 단점을 개선하고 반응을 안전하고 용이하게 진행시키며 수율을 극대화한 신규하고 진보된 발명으로서, 이를 반응 도식에 따라 상세히 설명하면 다음과

같다.



즉, 구조식(III)의 화합물, 5-알킬-4-카보에토시이 미다졸을 톨루엔과 같은 유기용매중에서 현탁시킨 다음 수분을 제거한 후 나트륨 비스(2-메톡시 에톡시)알루미늄 하이드라이드의 벤젠이나 톨루엔 용액을 적가하여 가온하면서 환원시킨다. 이 반응용액을 냉각시키고 적당량의 물을 가하여 여과하고, 여액에 염화수소가스를 가하여 산성화시킨후 농축한 여액에서 구조식(IV)화합물을 단리(Isolation)하지 않고 직접 구조식(V)화합물을 가하고 실온에서 반응 완료후 수분을 구축하고 감압 농축하여 고순도의 목적화합물(1)을 쉽게 얻을 수 있다.

본 발명을 실시예를 들어 설명하면 다음과 같다.

[실시예 1]

4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸의 제조.

5-메틸-4-이미다졸 칼본산메틸 에스테르 50그램을 용매로서 톨루엔 100밀리리터에 현탁한 용액을 수분을 제거하고 환원제인 나트륨비스(2-메톡시 에톡시)알루미늄 하이드라이드 16.5그램을 함유한 70% 톨루엔 용액을 서서히 적가하면서 반응을 진행시킨다.

반응액을 80℃에서 1시간 더 가온반응 시킨 후 10° 씨로 냉각하고 주의 깊게 물 50밀리리터를 가하여 혼합여과 한다. 이 여액을 염화 수소 가스를 통하여 pH1로 조절하고 최초의 용량의 1/3로 감압농축하여 4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산용액을 얻는다. (수율 52.39그램 98.8%)

상기 농축용액은 분리하지 않고 다음 반응에 직접 사용할 수 있다.

한편 여액으로부터 4-하이드록시메틸-5-메틸-1H-이미다졸을 얻고자 할 때는 여액을 메탄올로 2-3회 세척하고 경사하여 상부톨루엔층을 버리고 소총(알콜세액 포함)을 감압농축하여 4-하이드록시메틸-5-메틸-1H-이미다졸을 얻는다. (수율 39.48그램 98.7%)

실험치 : C : 53.43 H : 7.30 N : 24.55 O : 14.72

이론치 : C : 53.57 H : 7.14 N : 25.00 O : 14.28

(C₅H₈N₂O MW : 112)

[실시예 2]

4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸의 제조.

5-메틸-4-이미다졸 칼본산 에틸 에스테르 50그램을 사용하여 전기 실시예 1의 방법에 따르면 4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염의 용액을 얻는다. (수율 47.73그램 99%)

상기 반응 계열에서 농축용액은 분리하지 않고 다음 반응에 직접 사용할 수 있다.

또한 상기 반응 계열에서 여액으로부터는 감압농축하여 4-하이드록시메틸-5-메틸-1H-이미다졸을 얻을 수 있다. (수율 35.92그램 98.8%)

[실시예 3]

4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸의 제조.

5-메틸-4-이미다졸 칼본산프로필 에스테르 50그램을 사용하여 전기 실시예 1의 방법에 따르면 4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염의 용액을 얻는다. (수율 43.52그램 98.5%)

상기 반응계열에서 농축여액은 분리하지 않고 다음 반응에 직접 사용할 수 있다.

또한 상기 반응계열에서 여액으로부터 감압농축하여 4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸을 얻을 수 있다. (수율 32.76그램 98.3%)

[실시예 4]

5-메틸-4-[(2-아미노 에틸)차오메틸] 이미다졸의 제조.

실시예 1,2 및 3에서 얻은 농축용액 (4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸로서 30그램 해당량)을 빙초산 200밀리리터에 용해하고 씨스테아민 염산염 26그램을 소량씩 가한 다음 수분을 구축하고 7시간 가열

환류시켜 반응이 완결되면 액량이 1/3로 될 때까지 감압농축하여 빙초산과 염산을 유리한 후 잔사를 이소프로필 알콜로 세척한 후 농축시켜 목적 화합물인 5-메틸-4-(2-아미노에틸)치오메틸 이미다졸 45.25그램을 얻는다. (수율 98.8%)

실험치 : C : 48.56 H : 7.87 N : 24.41 S : 19.16

이론치 : C : 49.12 H : 7.60 N : 24.56 S : 18.71

(C₇H₁₃N₃S, MW 171)

[실시예 5]

5-메틸-4-[(2-아미노 에틸) 치오에틸]이미다졸의 제조.

실시예 1,2 및 3에서 얻은 염산염의 농축용액(4-하이드록시 메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염으로서 45그램 해당량)을 빙초산 250밀리리터에 용해하고 씨스테아민 염산염 30그램을 소량씩 가한 다음 가운하여 수분을 구축시키고 8시간 가열 환류시킨다. 박층 크로마토그래피로 반응이 완료된 것을 확인한 후 감압 농축하여 잔사를 얻고 과물 이소프로필 알콜로 세척한 후 농축시켜 5-메틸-4-[(2-아미노에틸) 치오에틸] 이미다졸 2염산염 72.90그램을 얻는다. (수율 98.6%)

실험치 : C : 34.42 H : 6.14 N : 17.20 S : 13.10 Cl : 29.14

이론치 : C : 35.37 H : 6.03 N : 17.24 S : 13.27 Cl : 29.06

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 구조식(III)화합물을 나트륨 비스(2-메톡시 에톡시)알루미늄 하이드라이드로 환원시킴을 특징으로 하여 구조식(IV)화합물을 제조한 후 직접 반응 여액에 구조식(IV)의 화합물을 축합시켜 구조식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

