

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07D 213/64(45) 공고일자 1994년07월21일  
(11) 공고번호 특허1994-0006531

|           |                    |           |                |
|-----------|--------------------|-----------|----------------|
| (21) 출원번호 | 특 1991-0015150     | (65) 공개번호 | 특 1993-0004267 |
| (22) 출원일자 | 1991년08월30일        | (43) 공개일자 | 1993년03월22일    |
| (71) 출원인  | 주식회사코오롱 하기주        |           |                |
|           | 서울특별시 중구 무교동 45번지  |           |                |
| (72) 발명자  | 박무신                |           |                |
|           | 경상북도 구미시 송정동 3-1   |           |                |
|           | 김상호                |           |                |
|           | 경상북도 구미시 공단동 212번지 |           |                |
| (74) 대리인  | 박사룡                |           |                |

심사관 : 민만호 (책  
자공보 제3688호)

## (54) 피리딘 유도체의 제조방법

## 요약

내용 없음.

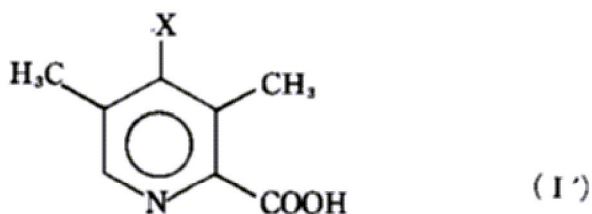
## 명세서

[발명의 명칭]

피리딘 유도체의 제조방법

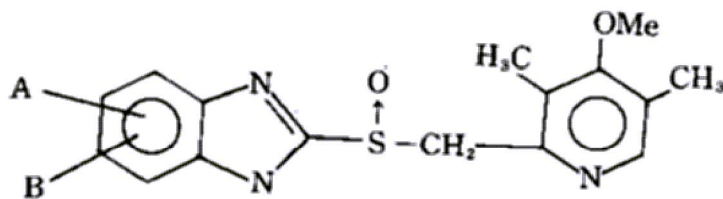
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 오메프라졸 제조공의 중요한 중간체인 다음 일반식(I')로 표시되는 피리딘 유도체의 제조방법에 관한 것이다.



위 식에서, X는 메톡시기 또는 할로겐을 나타낸다.

오메프라졸 및 그 유도체는 위산분비억제 작용이 매우 우수하여 위궤양 및 십이지장궤양을 포함하여 위장의 염증질환을 치료하는데 유용하며, 다음의 구조식을 갖는다.

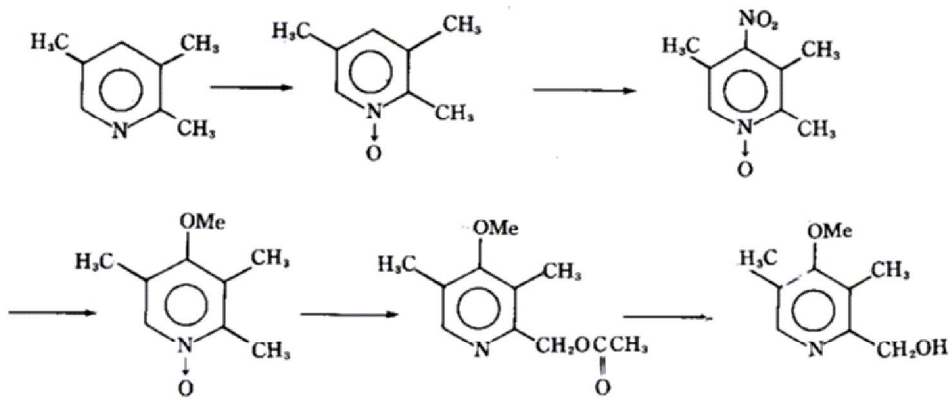


위 식에서, A 및 B는 같거나 다르며, 각각 수소, 알킬, 할로겐 카르보메톡시, 알콕시 또는 알카노일을 나타내며, 이때 A가 5-메톡시기이고 B가 수소인 화합물이 오메프라졸이다.

본 발명의 위 일반식(I')의 화합물은 오메프라졸 및 유도체를 합성하는데 중요한 중간체로서 이를 합성하는 것은 오메프라졸 및 그 유도체를 제조하는데 있어서 매우 중요한 일이다.

한국특허공고 제88-91호에는 위 일반식(I')유도체의 화합물을 합성하는 방법이 개시되어 있다. 예를 들면, 2,3,5-콜리딘 등과 같은 피리딘 유도체를 출발물질로 하여 피리딘 환의 각 위치에 선택적으로 적당한 기를 도입하는 합성경로를 거치는 관계로 반응조작이 복잡하고 합성조건이 까다로운 단점이 있다. 이를 반응식으로 나타내면 아래와 같다. 최종 생성물인 2-하이드록시메틸 피리딘 유도체는 다시 할로겐 등과

반응시켜 피리딘 메틸 라디칼화합으로써 오메프라졸 제조용 피리딘 유도체를 합성하고 있다.



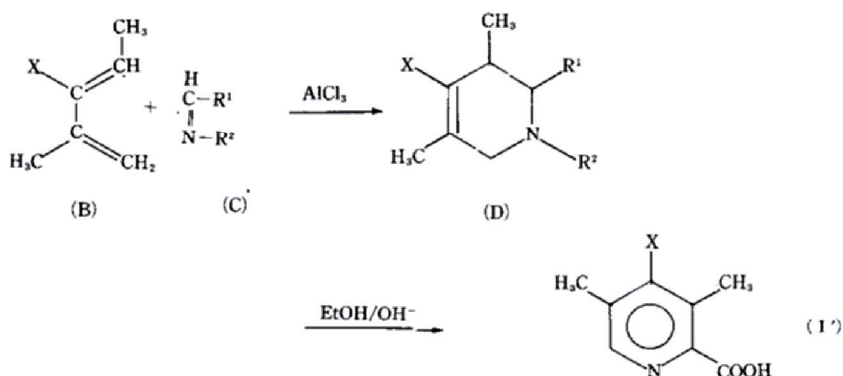
이와 같은 기존의 특허 방법은, 첫째, 출발물질로 사용하는 2,3,5-콜리딘 등과 피리딘 유도체의 합성이 치환되어진 메틸의 위치상 쉽지 않으며, 실제 3,5-루티딘과 같은 물질을 출발물질로 2번 위치에 선택적으로 알킬기를 도입하는 반응이 선행되어야 한다.

둘째, 전체 합성경로가 피리딘 환의 각 위치에 적당한 기를 선택적으로 도입하기 위한 산화, 환원, 도입, 1환반응의 연속 조작으로 반응조작이 복잡하고 까다로운 합성조건을 갖고 있다.

따라서, 출발물질을 피리딘 유도체에서 선택하여 각 위치에 적합한 기를 선택적으로 도입하는 합성경로를 택함으로써 인해서 공정이 길고, 합성조건이 까다로운 뿐만 아니라 출발물질의 제조원가가 비싼 단점이 있다.

그러나 본 발명에서는 이미 각각의 적당한 위치에 원하는 기로 치환되어 있는 디엔과 디에노파일로카르보이미드 계통의 화합물을 반응시켜 일반식(1')의 화합물을 쉽게 합성할 수 있는 특징이 있다.

본 발명자들은 다음과 같은 합성경로를 거쳐서 이미 적당한 위치에 이미 원하는 기들을 수용하고 있는 출발물질을 사용하여 반응시키면 곧바로 피리딘을 형성하여 간단히 목적하는 물질을 제조할 수 있다는 사실을 발견하여 본 발명을 완성하였다.



위 식들에서,  $R^1$ 은 탄소수 1-6의 알킬옥시카르보닐기이며  $R^2$ 는 메탄설폰닐기이며, X는 앞에서 정의한 바와 같다.

이때,  $R^1$ 은 탄소수 1-6의 알킬로써 카르복시기의 보호역할을 하며,  $R^2$ 는 p-톨루엔설폰닐, 벤젠설폰닐 또는 에탄설폰닐 등과 같은 강한 전자 친화력을 가지는 기로 6원환 형성 반응을 쉽게 일어나게 하여 주는 역할과 함께 제거될 때 피리딘 환의 탈수소화 반응을 도와 준다.

가장 바람직하게는  $R^1$ 이 -COOBu이고,  $R^2$ 가 p-톨루엔설폰닐기이다.

곧, 이미 적당한 위치에 원하는 기들이 도입되어 있는 구조식 (B)의 디엔 화합물과 구조식 (C)의 카르보이미드 계통의 물질을 반응시켜 구조식 (D)의 질소원자 1개가 포함된 헤테로방향족 6원환 화합물을 제조하고 연속하여 하이드록실기의 존재하에 피리딘 환 형성 반응을 진행하면  $R^1$ 의 가수분해와  $R^2$ 의 이탈반응이 함께 일어나면서 쉽게 위 구조식 (1')의 오메프라졸 및 그 유도체의 제조용 중간체인 피리딘 유도체를 합성할 수 있다.

이렇게 제조된 위 구조식 (1')의 화합물은 리튬알루미늄하이드라이드나 소듐보론하이드라이드 등과 같은 통상의 환원제로 환원시켜서 카르복시기를 상응하는 하이드록시메틸기로 전환시킬 수 있다.

또한, 이렇게 제조된 상응하는 하이드록시메틸화합물은 통상의 할로겐화수소로 처리하여 상응하는 할로겐화메틸 화합물로 제조할 수 있다.

본 발명의 반응은 무수 염화알루미늄 등과 같은 촉매 존재하에 반응시킴이 바람직하다.

곧, 2-메틸-1-펜텐-3-온으로부터 구조식 (B)의 디엔 화합물을 합성하고 염화알루미늄을 촉매로 하여 예를 들어, 구조식 (C)의 화합물의 하나인 N-n-부틸옥시카르보닐메틸렌-p-톨루엔설폰아미드와 반응시키면 구

조식 (D)의 피리딘 화합물을 높은 수율로 얻고 이어서 이 반응 유도체들을 수산화나트륨이나 수산화칼륨 등과 같은 알칼리금속의 수산화물의 용액에 넣어서 반응시키면 구조식 (I')의 화합물이 쉽게 얻어지며, 필요하면 카르복실기를 통산의 환원제로 하이드록시메틸기로 환원시킨다.

본 발명에서 사용되는 출발물질인 N-n-부틸옥시카르보닐렌-p-톨루엔술폰아미드 등은 공지 방법으로 합성하여 사용하며, 반응물질로서 사용하는 물질의 하나인 3-메톡시-2-에틸-1,3-펜타디엔은 아래와 같이 2-에틸-1-펜텐-3-온에 트리에틸아민이나 트리메틸아민 및 메틸요오드를 반응시켜서 합성하여 사용한다. 마찬가지로 유사한 다른 반응물질이나 출발물질은 이들 반응과 유사한 방법으로 용이하게 제조하여 사용한다.



다음의 실시예로써 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

#### [실시예 1']

n-부틸글리옥시레이트 130g과 N-술피닐-p-톨루엔술폰아미드 220g을 벤젠 1,000ml에 용해시키고, 여기에 염화알루미늄 45g이 니트로벤젠 250ml에 녹아있는 용액에 천천히 적하하면서 3시간 환류시켰다.

반응물을 상온으로 냉각시키고 증류수 250ml로 1회 세척하고 용매를 감압증류하여 제거한 후  $10^{-3}$  torr에서 비등점 130-135℃의 N-n-부틸옥시카르보닐렌-p-톨루엔술폰아미드를 증류하여 190g의 순수한 물질을 얻었다.

$C_{13}H_{17}NO_4S$  (283.4) :

이론치 : C; 55.14, H; 6.12, N ; 5.04 S ; 11.14

실측치 : C; 55.10 H; 6.05 N; 4.95 S ; 11.32

#### [실시예 2]

트리에틸아민 85g에 염화제1구리무수물 1.5g을 넣고 상온에서 1시간 교반시켜준 후, 이 용액을 2-에틸-1-펜텐-3-온 35g이 벤젠 85ml에 녹아있는 용액에 천천히 넣어 주었다.

다시 반응용기에 메틸요오드 100g을 넣고 3시간 교반한 후 반응온도를 40℃로 하여 1시간 더 교반하여준 후, 반응혼합물을 상온으로 냉각한 후 에테르로 추출하였다.

용매를 감압증류하여 제거한 후 감압증류하여 정제하여 10mmHg에서 45-49℃에서 증류되어 나오는 순수한 3-메톡시-2-에틸-펜타디엔을 27g 얻었다.

NMR( $CDCl_3$ ) : 1.62(d, 3H), 1.70(s, 3H), 3.20(s, 2H), 3.68(s, 3H), 4.79(q, 1H)

#### [실시예 3]

3-메톡시-2-에틸-펜타디엔 27g을 디크로에탄 250ml에 녹이고 염화알루미늄 10.7g을 넣어준 후 실시예 1에서 합성한 N-n-부틸옥시카르보닐렌-p-톨루엔술폰아미드 68g을 상온에서 천천히 넣어주었다.

3시간동안 반응물을 교반하고 셀라이트 545로 여과한 후 용매를 감압증류하여 제거하고 에탄을 250ml와 수산화칼륨 27g을 넣어 10시간 환류시켰다. 반응혼합물을 상온으로 냉각시키고 에테르로 추출하여 3,5-디메틸-4-메톡시-피리딘-2-카르복실산 15g을 얻었다.

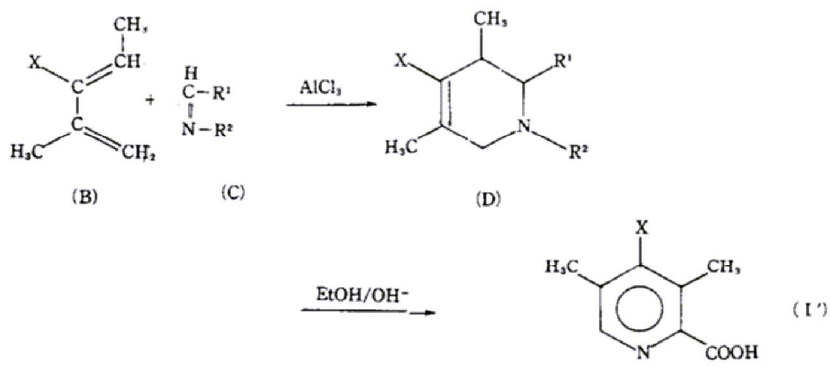
NMR( $CDCl_3$ ) : 2.21(s, 3H), 2.29(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.56(br, 1H), 8.18(s, 1H)

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

구조식 (B)의 화합물과 구조식 (C)의 화합물을  $AlCl_3$  존재하에 반응시켜서 구조식 (D)의 고리화합물을 형성시키고, 연속하여 알칼리금속 수산화물의 용액에서 환류반응시켜 구조식 (I')의 피리딘 유도체를 제조

하는 방법.



위 식들에서,  $\text{R}^1$ 은 탄소수 1-6의 알킬옥시카르보닐기이며,  $\text{R}^2$ 는 p-톨루엔설폰닐기, 벤젠설폰닐기 또는 메탄설폰닐기이며, X는 메톡시기 또는 할로겐원자이다.