

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 233/58

(45) 공고일자 1993년06월03일
(11) 공고번호 특1993-0004673

(21) 출원번호	특1985-0008704	(65) 공개번호	특1986-0004028
(22) 출원일자	1985년11월21일	(43) 공개일자	1986년06월16일
(30) 우선권 주장	8429578 1984년11월23일 영국(GB)		
(71) 출원인	파르모스-이티마오이 하이키 오얀페래, 하칸 코트카 핀란드 투르쿠 10 SF-20101 PL 425		

(72) 발명자 아르토 요하네스 카르야라이넨
핀란드 오우루 65 SF-90650 밀리오얀티 13H 37
라이모 에이나리 피르타넨
핀란드 루스코 SF-21290 크나핀티 2-4
아르야 레에나 카르야라이넨
핀란드 오우루 65 SF-90650 티이리티 15C 24
카우코 오이바 안테로 쿠르케라
핀란드 오우루 56 SF-90560 코이라티 4
(74) 대리인 차윤근, 차순영

심사관 : 백남훈 (책자공보 제3283호)

(54) 치환된 이미다졸의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

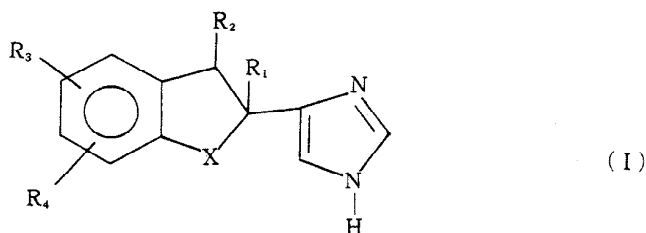
[발명의 명칭]

치환된 이미다졸의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 4(5)-치환 이미다졸 유도체 및 그의 무독성염 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 이미다졸 유도체는 신규의, 효능있고 선택적인 하기 일반식(I)의 α_2 -수용체 길항물질 및 제약학상 허용되는 그의 무독성 산부가염이다 :



상기식에서, X는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{O}-$, R_1 은 H, 탄소수 1-4인 알킬, 탄소수 2-4인 알켄일, OCH_3 또는 OCH_2CH_3 , R_2 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 OH, R_3 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 Hal, R_4 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 Hal이며, Hal은 할로겐이다.

상기 일반식(I)의 화합물은 유기 및 무기산과 함께 산부가염을 형성한다. 따라서 이들은 제약학상 유용한 어떠한 산부가염이라도 형성할 수 있다(예컨대, 염화물염, 브롬화물염, 황산염, 질산염, 인산염, 설펡산염, 포름산염, 주석산염, 말레인산염, 구연산염, 벤조산염, 살리실산염, 아스코르빈산염 등).

본 발명의 범주내에는, 적어도 하나의 일반식(I) 화합물 또는 제약학상 허용되는 그의 무독성염과 제약학상 허용되는 양립성 담체로 이루어진 제약 조성물이 포함된다.

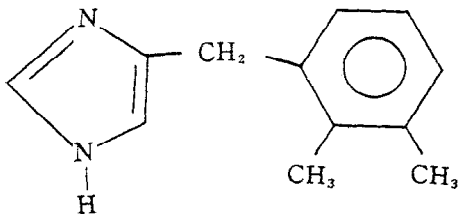
아드레날린 수용체는 노르아드레날린과 아드레날린에 대하여 특이적이고, 세포막의 표면위에 존재하

는 생리학적 활성 결합부위이다. 교감신경계의 아드레날린 수용체는 두개의 다른 아형(亞型), 즉 알파-(α)와 베타-(β) 수용체로 분류되며 이들 아형은 두개의 아군, 즉 α_1 및 α_2 와 β_1 및 β_2 로 더 나누어질 수 있다.

이들 수용체형종에서 β_1 , β_2 및 α_1 은 예컨대 평활근의 표면상에서 시냅스 뒤에 주로 위치하며 그에 따라, 예컨대 평활근의 수축이나 이완을 증대하는 반면 ; α_2 수용체는 노르아드레날린 신경의 말단 상에서 시냅스 앞에 주로 위치한다. 만일 α_2 수용체가 생리적 조건하에서 노르아드레날린에 의해 자극을 받는다면, 노르아드레날린의 방출은 차단된다. 즉, 네가티브 피이드백 현상이 일어나게 된다.

이러한 네가티브 피이드백 현상은 노르아드레날린 그 자체에 의해서 뿐만이 아니라 특정한 합성 α_2 -아고니스트, 예컨대 데토미딘(화합물 A)과 이것의 몇몇 근연 유도체에 의해 유도될 수 있다. 또한 데토미딘의 주요 약리학적 효과(예 : 진정)도 α_2 -수용체를 자극할 수 있는 그의 능력에 기인한 것이라고 밝혀졌다(Virtanen 일행자 ; 신경-정신 약물학과 생물학적 정신의학의 발달, suppl. 1983, p.308).

상기 일반식(1)의 화합물들은 수의약품에 사용되는 진정제 및 진통제에 대한 길항물질로서의 가치 있는 성질을 갖는다. 그러한 수의약품중에는 예컨대 데토미딘(화합물)과 그의 근연 유도체들이 포함된다.



화합물 A

(데토 미딘)

화합물 A는, 예컨대 유럽특허출원 24829에 발표되어 있다.

데토미딘은 수의약품으로, 특히 소와 말을 다루는데 사용되는데(약물구속), 그에 의하여 동물은 조사, 처리 및 어려운 의료 수술전에 진정이 된다. 진정제의 사용없이는 아무리 작은 외과수술일지라도 수행될 수 없다.

데토미딘을 사용한 치료가 완료되었을때는 특정 길항물질이나 해독제에 의하여 그의 효과를 차단하고 제지하는 것이 실질상의 이유로 인해 바람직하다. 그렇게 함으로써 동물은 수술실로부터 즉시 수송되어 나올 수 있으며 값비싼 각 성질이 필요치 않게 된다. 동물이 깨어난 후 그의 운동과 조절을 조절하는 능력이 향상된다. 이것은 동물이 차가운 환경에서 처리될 경우 절대적으로 필요한데, 그렇게 하지 않으면 동물은 너무 오랜 시간동안 움직이지 않고 누워있을 것이기 때문이다. 각성제가 사용되는 경우에는 다른 때보다 더 신속하게 가축에게 사료를 제공하기 시작할 수 있다. 사료의 제공이 차단되면 생산성의 손해가 야기된다.

각성제를 데토미딘과 함께 사용하면 동물주인뿐만 아니라 수의사에게 있어서도 시간이 절약된다. 해독제는 더 강한 진통효과를 유도하는 더 많은 용량의 데토미딘을 사용할 수 있도록 해준다. 따라서 커다란 동물을 치료하는데 있어서의 안정성이 증가된다. 어떤 경우에 있어서는 각성제 없이 데토미딘이 사용될 수 없는데, 그 이유는 동물이 데토미딘의 영향으로부터 회복될때까지 기다리는 것이 때로 가능하지 않은 일이기 때문이다.

또한 선택성 α_2 -길항물질은 중추 및/또는 말초 신경계의 시냅스 뒤의 아드레날린 수용체내에서 유효한 노르아드레날린의 결핍과 연관되리라 생각되는 몇가지 질환에 사용되리라 추측된다. 이들 질환의 예로써, 내인 우울병과 천식이 있다.

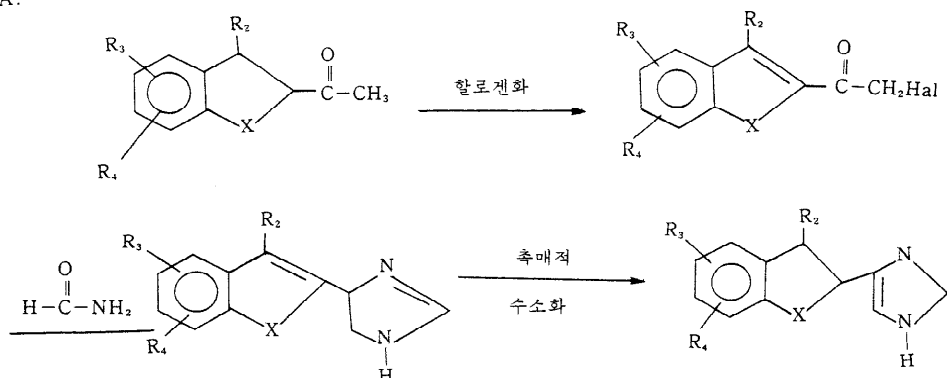
포도당과 지방대사는 α_2 -수용체를 포함하는 저해 기작에 의하여 조절된다. 그에 따라 α_2 -길항물질은 당뇨병과 비만증 같은 대사 질환의 치료에 중요한 것이라 할 수 있다.

또한 시냅스 앞쪽 α_2 -수용체는 혈소판 응집에 관여한다.

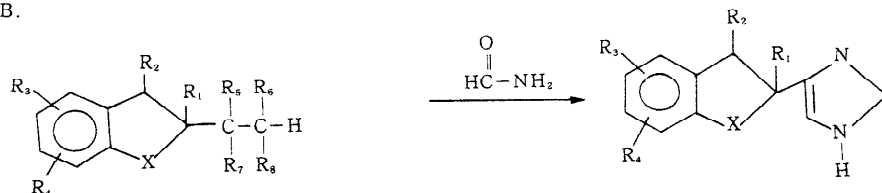
α_2 -아고니스트는 인간의 혈소판 응집을 활성화하며 α_2 -길항물질은 방해한다는 것이 밝혀졌다(Grand & Schutter, Nature 1979, 227, 659). 따라서 α_2 -길항물질은 예컨대 편두통과 같이 증가되는 혈소판 응집에 관여하는 질환 상태에 있어서 임상적으로 유용하게 사용될 수 있다. 편두통에 대항하는 정통적 화합물인 에르고타민의 급성 효과는 그의 α_1 -아고니스트 효과에 기인한 것이라고 간주된다. 따라서 α_2 -수용체의 길항물질 효과와 시냅스 뒤쪽 α_1 -수용체의 아고니스트 효과를 모두 갖는 화합물은 편두통의 급성 및 예방치료에 매우 큰 장점을 가질 수 있다.

일반식 (1)의 화합물들은 하기 공정에 의해 제조될 수 있다 :

A.



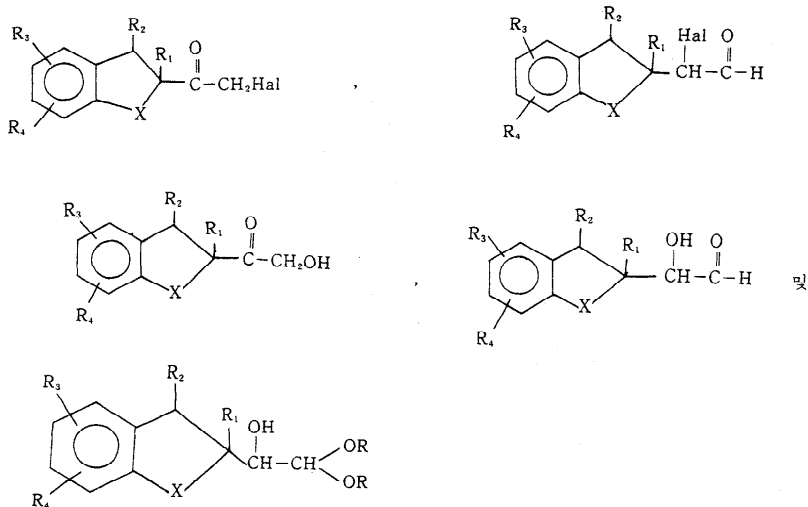
B.



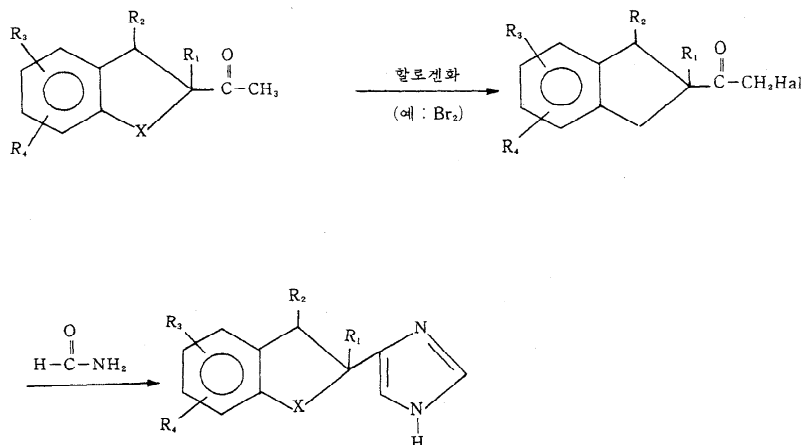
상기식들에서, 각각의 R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 수소, 히드록시, 할로겐, 아미노, 탄소수 1-7인 -O- 알킬

또는 $-O-C(=O)-R_9$ (여기서 R_9 은 탄소수 1-7인 알킬 라디칼이거나 탄소수 6-10인 아릴라디칼임)이고 ; R_5 와 R_7 은 함께 케토기를 형성할 수 있고, 또는 R_6 와 R_8 가 함께 케토기를 형성할 수 있다.

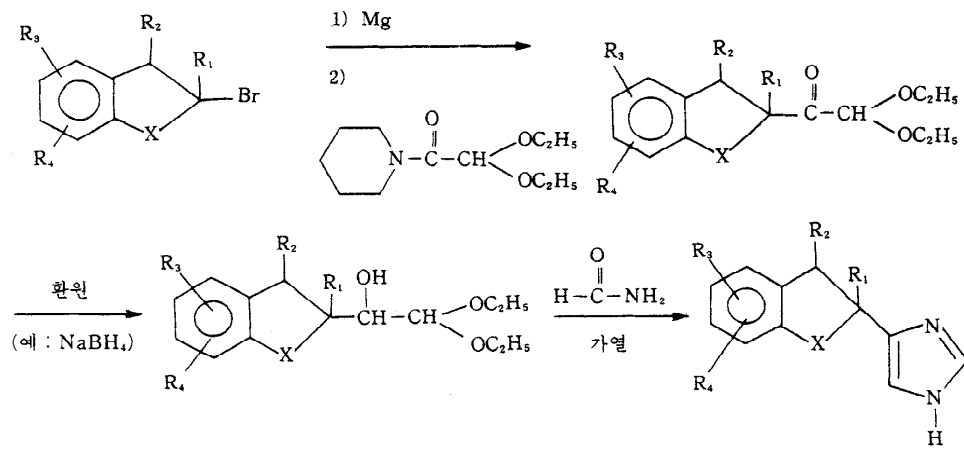
상기 공정 B에 있어서, 예컨대 하기 화합물들이 출발물질로 사용될 수 있다 :



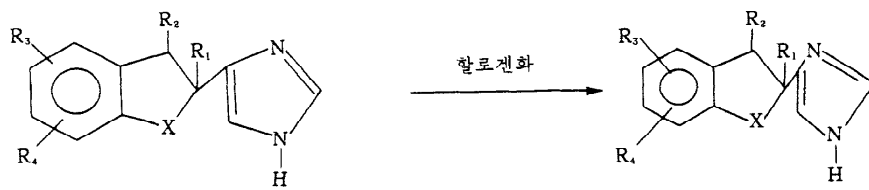
공정 B를 수행하는데 특히 편리한 방법은 다음과 같은 것이다(B1) :



공정 B를 수행하기에 이로운 또다른 방법은 다음과 같은 것이다(B2) :

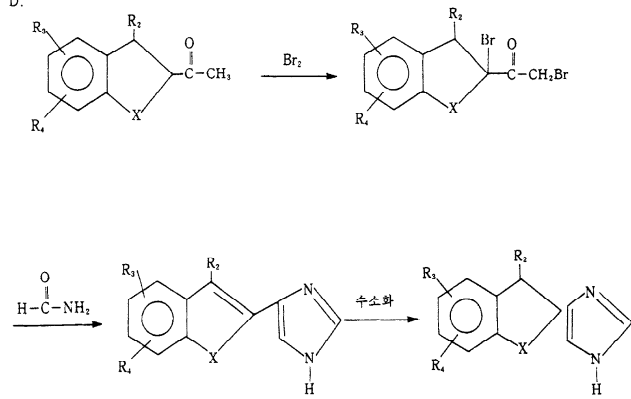


C.

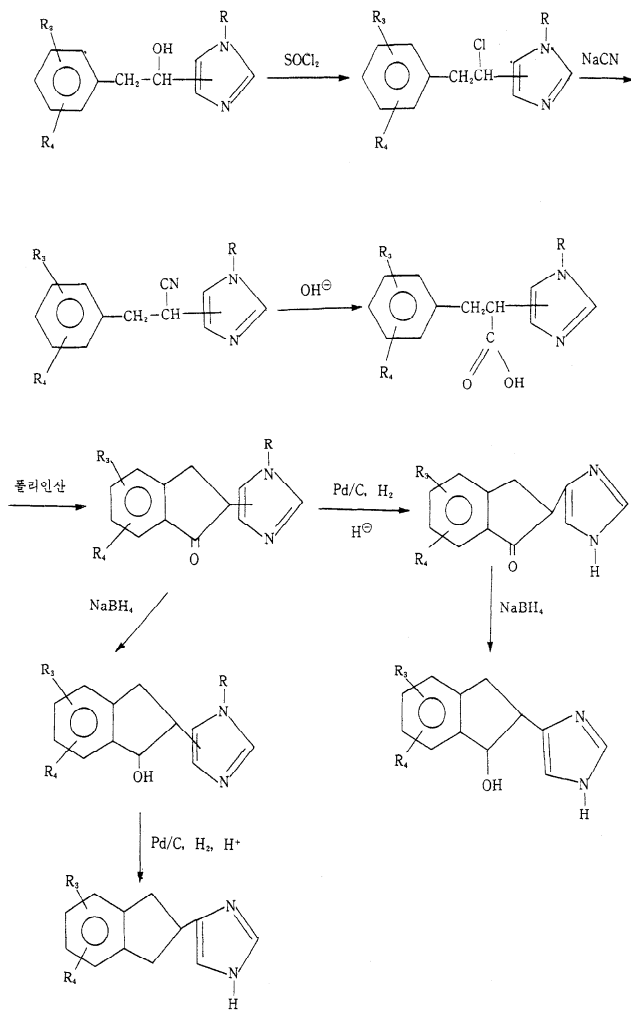


상기식들에서, R₃는 할로겐 원자이고 R₄가 H이거나, 또는 R₃와 R₄가 모두 할로겐이다.

D.

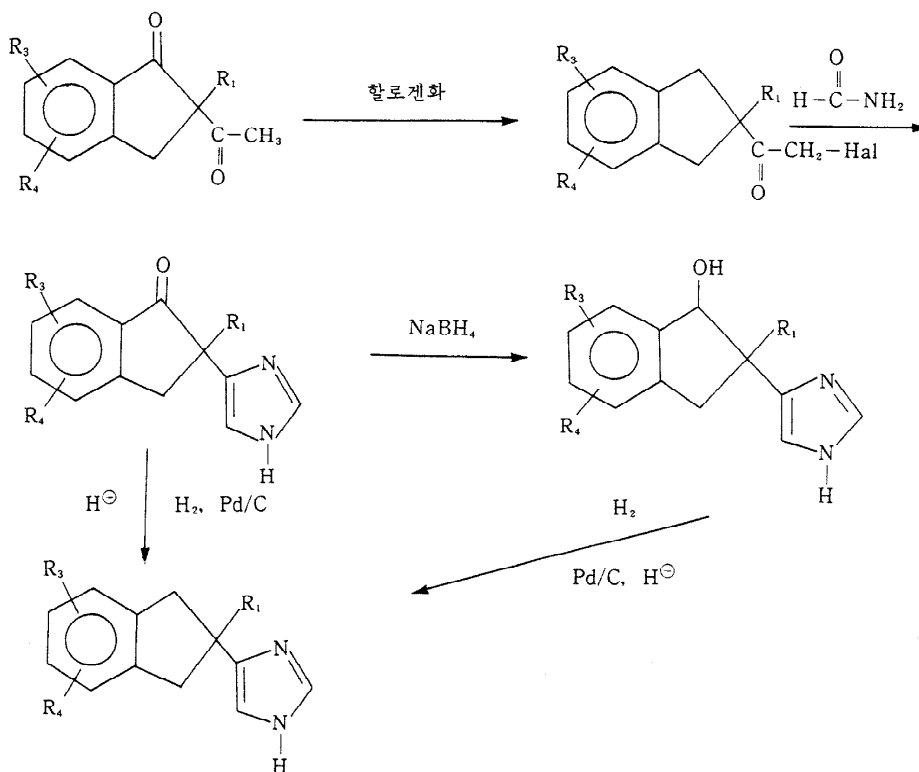


E.

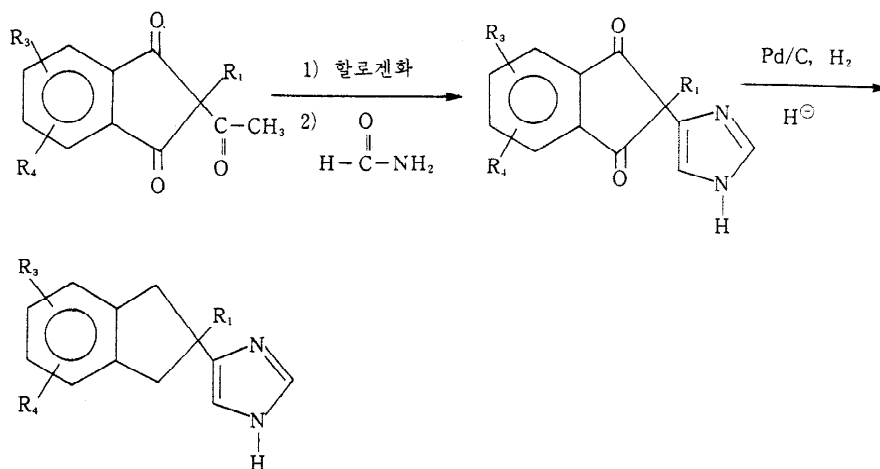


상기식들에서, R은 벤질기이다.

F.



G.



공정 A에서, 할로겐화 단계는 염화메틸렌 또는 디에틸에테르내에서 약 10℃하에 교반하면서, 예컨대 브롬과의 반응에 의하여 수행될 수 있다.

두번째 단계에서, 할로겐화 생성물과 포름아미드를 130-200℃에서 3-8시간동안 가열한다.

축매적 수소화는 축매로서 예컨대 Pd/C 를 사용하여 약 70℃ 및 정상압 또는 높은 압력하에 산성의 물-에탄올 혼합물내에서 수행된다.

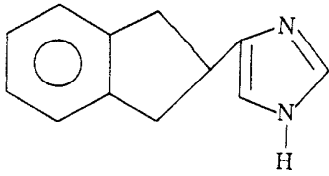
공정 B1에서, 첫번째와 두번째 단계는 공정 A의 상응 단계와 동일한 방법으로 수행된다.

공정 B2에서, 그리냐르 반응은 에테르, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 디에틸에테르내에서 실온하에 수행된다.

환원단계는 에탄올내에서 예컨대 붕수소화나트륨을 사용하여 실온하에 수행된다. 포름아미드를 사용하는 반응은 공정 A와 B1에서와 같이, 즉 130-200℃에서 3-8시간동안 가열함으로써 수행된다.

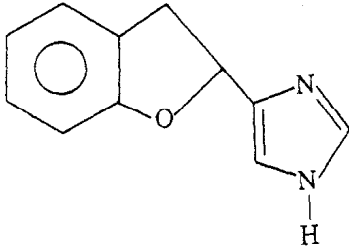
공정 C에서, 할로겐화는 산성화 물속에서 예컨대 브롬을 사용하여 약 10℃하에 수행된다.

일반식 (1)의 하기 화합물들은 α_2 -길항물질로서 특히 중요하다 :



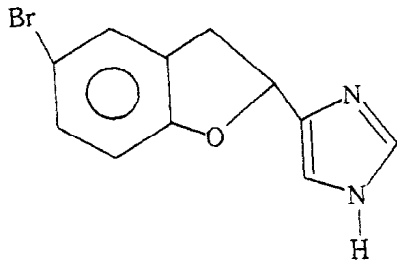
[화합물 I]

4(5)-(2,3-다히드로-1H-인덴-2-일)-이미다졸



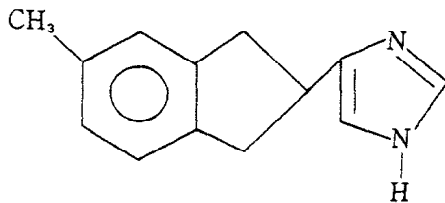
[화합물 II]

4(5)-(2,3-디히드로벤조푸란-2-일)-이미다졸



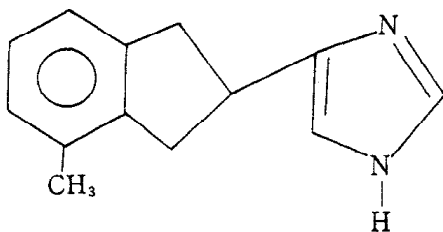
[화합물 III]

4(5)-(5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)이미다졸



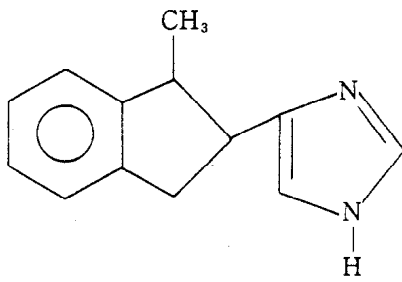
[화합물 IV]

4(5)-(2,3-디히드로-5-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸



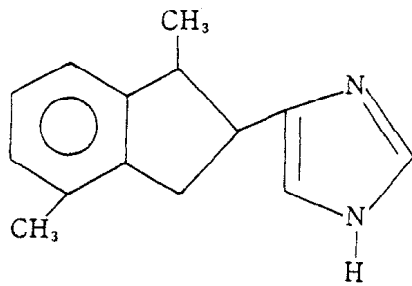
[화합물 V]

4(5)-(4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸



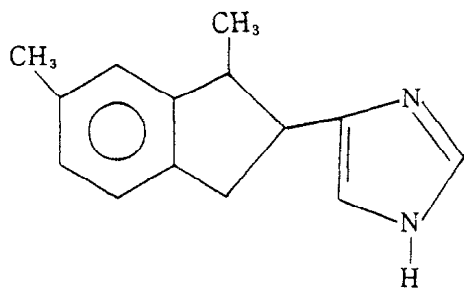
[화합물 VI]

4(5)-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸



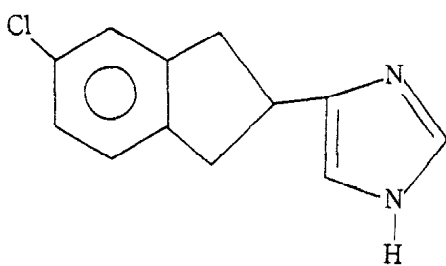
[화합물 VII]

4(5)-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸



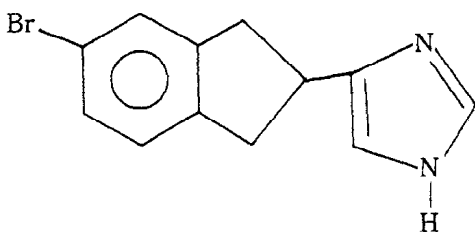
[화합물 VIII]

4(5)-(2,3-디히드로-1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸



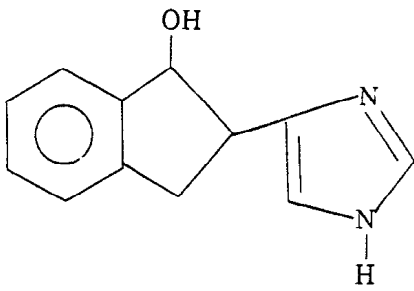
[화합물 IX]

4(5)-(5-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸



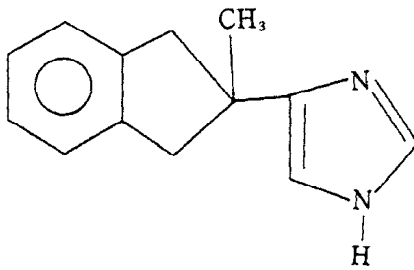
[화합물 X]

4(5)-(5-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸



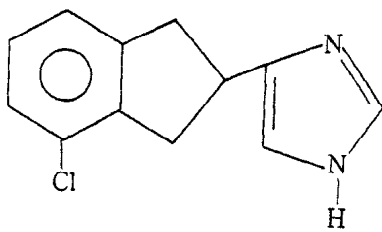
[화합물 XI]

4(5)-(2,3-디히드로-1-히드록시-1H-인덴-2-일)이미다졸



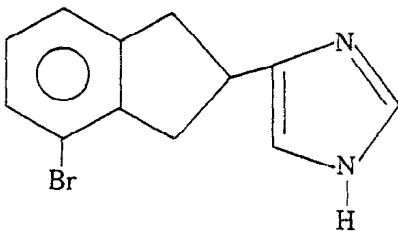
[화합물 XII]

4(5)-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸



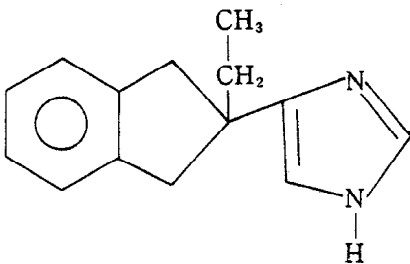
[화합물 XIII]

4(5)-(4-클로로-2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸



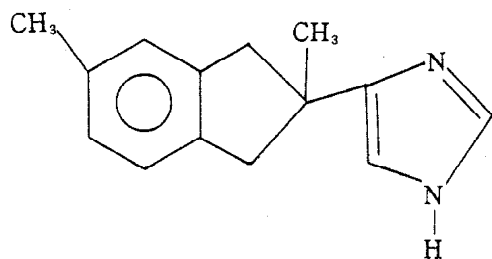
[화합물 XIV]

4(5)-(4-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸



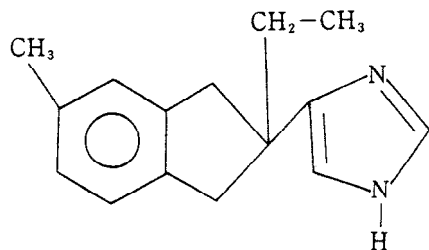
[화합물 XV]

4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1H-인덴-2-일)이미다졸



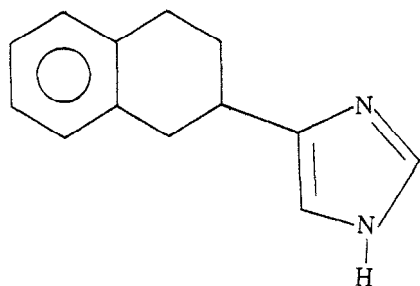
[화합물 XVI]

4(5)-(2,3-디히드로-2,5-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸



[화합물 XVII]

4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-5-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸



[화합물 XVIII]

4(5)-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸

본 발명의 화합물들에 대한 약리적 활성은 다음과 같이 측정된다 :

[1. 시험관내 α_2 -길항작용]

α_2 -길항작용은 전기적 자극을 받은 생쥐에게서 분리해낸 수정관 제제에 의하여 측정된다(Marshall 일행자 : Br.J.Pharmac. 62, 147, 151, 1978). 이 모델내에서, α_2 -아고니스트(데토미딘)은 전기적 자극을 받은 근육의 수축을 차단하는데, α_2 -길항물질의 효과는 아고니스트에 앞서 이것을 투여한 후 pA_2 값을 측정함으로써 알게 된다. 요힘빈과 로윌신같은 공지의 α_2 -길항물질이 표준물질로 사용된다.

α_1 -과 α_2 -수용체간의 길항물질 선택성에 대한 정보를 얻기 위하여, α_1 -수용체를 제지하거나 자극하는 그의 능력을 분리된 항미(肛尾)근육(쥐)에 의해 측정한다. 표준물질로는 공지의 α_1 -아고니스트인 페닐에프린과 공지의 α_1 -길항물질의 프라조신이 사용된다. α -길항작용을 측정하기 위하여 페닐에프린에 의해 근육 수축을 유도하고 연구 화합물의 pA_2 값을 상기한 바와 같이 측정한다. α_1 -아고니스트 효과는 pD_2 값으로 나타낸다(최대 수축율의 50%를 산출해내는 화합물 물농도의 마이너스 대수).

이들 결과의 예가 표 1에 나와 있다.

[표 1]

	α_2 -길항작용 (데토미딘 대 pA ₂) 생쥐의 수정관	α_1 -길항작용 (페닐에프린 대 pA ₂) 쥐의 항미	α_1 -아고니스트작용 (pD ₂) 쥐의 항미
화합물 I	8.8	—	6.5
화합물 II	7.5	—	5.5
화합물 III	6.2	—	4.5
화합물 IV	7.7	—	6.5
화합물 VI	8.7	—	6.5
화합물 VII	7.6	—	6.0
화합물 VIII	7.6	5.9	—
화합물 XII	8.1	—	5.5
화합물 XV	8.3	—	—
화합물 XVI	6.6	—	—
화합물 XVII	7.7	—	6.0
요힘빈	8.1	6.6	—
로윌신	8.1	6.3	—
프라조신	<5	9.0	—
페닐에프린	—	—	6.5

[2. 생체내 α_2 -길항작용]

생체내 조건하의 본 발명 물질의 중추 α_2 -차단효과를 두가지 방법으로 조사한다. 첫째로, 쥐에 있어서 α_2 -아고니스트는 중추신경계의 α_2 -수용체를 통하여 전해진 효과인 동공의 개산(산동증 ; 散瞳症)을 유도한다고 알려져 있다. 마취시킨 쥐에게 데토미딘 표준용량을 정맥내로 투여해 준다. 그 후에 본 발명 길항물질의 증가 용량을 정맥내로 투여하면 데토미딘에 의해 유도된 산동증의 역전이 뒤따른다. 길항물질의 ED₅₀ 값, 즉 50% 역전을 산출시키는 용량을 측정하면 하기 표 2와 같은 시험결과가 나온다.

[표 2]

화합물	ED ₅₀ (μ g/kg 정맥내 투여)
I	3
II	70
III	320
IV	20
VI	100
VII	100
VIII	100
XII	3
XV	6
요힘빈	200
펜톨라민	1000
프라조신	>1000

두번째로, 중추 신경계내 α_2 -길항작용을 데토미딘에 의해 유도된 생쥐내의 진정작용을 저해하는 길항물질의 능력에 따라 조사한다. 이는, 데토미딘에 의해 유도된 바르비투르산염 수면시간의 증가를 측정함으로써 수행된다. 이러한 데토미딘의 효과는 α_2 -수용체 활성화를 통해 유도된다고 알려졌다. 길항물질은 데토미딘에 앞서 이것을 투여함으로써 연구될 수 있다. 선택된 화합물에 대한 결과가 표 3에 나와있다.

[표 3]

데토미딘 (150 μ g/kg ; 복강내 투여)에 의해 유도된 생쥐내 바르비투르산염 수면시간의 상승작용에 미치는 각기 다른 길항물질들의 효과(\pm 조절%)

용량(mg/kg)	화합물 I	화합물 II	요힘빈	프라조신
0.1	- 20	- 5	0	0
0.3	- 60	-30	- 18	0
1	-100	-60	- 64	0
3	측정하지 않았음	-70	-70	+16
10	측정하지 않았음	-85	-100	+18

^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼 이동이 제시된 하기 실시예에 있어서, NMR 스펙트럼은 내부 테트라메틸실란 표준물질을 사용하는 Bruker WB 80 DS 장치로 측정되었는데 그로부터, 제시된 화학적 이동(δ , ppm)의 표가 작성된다. s, d, t 및 m은 각기 단일선, 이중선, 삼중선 또는 다중선을 가리키는데 사용된다.

여기에는 수소원자의 수도 기재되어 있다. 염기라고 표시된 화합물은 중수소 메탄올, 중수소 아세트 또는 중수소 클로로포름내에서 시험되는 한편, 염산 부가염으로 표시된 화합물에 대한 값은 중수소 산화물이나 중수소 메탄올 내에서 측정되었다. 질량 스펙트럼은 Kratos MS 80 오토콘솔 장치를 사용하여 측정되었다.

[실시예 1]

4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸

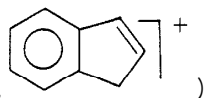
출발물질로 사용된 1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄올은 간행물[Carlson, G. L. B., Qina, F. H., Zarnegar, B. M. & Whitten, D. G., J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 347]에 기재된 바에 따라 얻을 수 있다.

a) 2-브로모-1(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄올

브롬(6.8g)을 건조 에테르 200mL 내의 1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄올(6.8g) 교반용액에 서서히 첨가하는데, 이때 온도는 $+10^\circ\text{C}$ 로 유지시킨다. 브롬의 첨가 속도를 조절해줌으로써, 첨가된 브롬의 한부분에 기인한 색채가 또 다른 부분의 첨가 전에 탈색되도록 한다. 첨가가 완료되면 에테르성 용액을 3M 탄산나트륨 용액으로 4회 세척한 후에 물로 3회 세척한다.

이러한 에테르성 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매 제거후에는 고형의 2-브로모-1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄올이 수득된다.

MS(m/z, % 상대강도) : 240 및 238(8 및 12, M^+), 159(47, M-Br), 145(31, M- CH_2Br), 117(73, M-

COCH_2Br), 116(78), 115(100, )

b) 4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸

2-브로모-1(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄올(9.4g)과 포름아미드(140mL)의 혼합물을 $170-180^\circ\text{C}$ 에서 4시간동안 가열한다. 그다음, 반응 혼합물을 주위온도로 냉각하고 얼음처럼 차가운 묽은 염산용액에 쏟아 붓는다. 혼합물을 톨루엔으로 2회 세척한다. 암모니아를 사용하여 수성층을 알칼리화시키고, 초산에틸로 몇회 추출한다. 결합시킨 유기층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 감압하에 증발건조시킨다. 조 생성물 4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸을 함유하는 유상의 잔사를 섬광 크로마토그래피(용매계 : 염화메틸렌-에탄올 9.5 : 0.5)에 의하여 정제한다. 수득된 4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸을 그의 염산부가염으로 전환시킨다. 염기를 초산에틸에 용해시킨다. 초산에틸내의 건성 염화수소를 첨가한다. 건조 에테르로 염산부가염을 침전시킨다. 4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸 염산염 :

MS : 184(100 M^+), 183(71, M-H), 169(89, M- CH_3), 156(32), 150(10), 147(12), 142(17), 141(10), 139(18), 129(20), 128(24), 127(15), 119(12), 116(23), 115(36), 111(10), 91(25), 77(8), 69(20).

^1H NMR(80MHz, MeOH-d_4) : 2.93-3.83(5H, m, H_2^1 , H_2^2 및 H_2^3), 7.08-7.27(4H, m, 방향족), 7.35(1H, dd, im-5(4)), 8.83(1H, d, ^4J 1.37Hz, im-2)

^{13}C NMR(20MHz, MeOH-d_4) : 36.80(OFIR d, C_2), 39.71(2t, C_1 및 C_3), 115.96(d, im-5(4)), 125.32(2d, 방향족), 127.86(2d, 방향족), 134.85(d, im-2), 138.76(s, im-4(5)), 142.42(2s, C_8 및 C_9).

[실시예 2]

4(5)-(2,3-디히드로벤조푸란-2-일)이미다졸

a) 1-(벤조푸란-2-일)-2-브로모에탄올

벤조푸란-2-일 메틸케톤(20g)을 염화메틸렌 100mL에 용해시키고, 염화메틸렌 내의 브롬 3.2mL을 $5-10^\circ\text{C}$ 에서 첨가한다.

반응혼합물을 15℃에서 2시간동안 교반시킨다. 이것을 물, 묽은 중탄산나트륨 용액, 그리고 다시 물로 세척한다. 유기 상(相)을 건조시키고 증발 건조시켜, 조 생성물 1-(벤조푸란-2-일)-2-브로모에탄올을 얻는다.

b) 4(5)-(벤조푸란-2-일)이미다졸

단계 a)에서 얻은 조 생성물(12.1g)과 포름아미드(60ml)을 결합하여 170℃에서 5시간동안 가열한다. 반응 혼합물을 물에 쏟아붓고 농염산을 가하여 혼합물을 산성화시킨다. 이것을 염화메틸렌으로 세척하고, 수산화나트륨을 사용하여 수성 상을 알칼리화시킨다. 생성물을 염화메틸렌으로 추출해낸 후에 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 다음 증발건조시킨다. 조 생성물로 이루어진 잔사를 초산에 킬내에서 그의 염산부가염으로 전환시킨다.(용점 : 229-235℃)

^1H NMR(80 MHz, D_2O) : 4.96(2H, s), 6.77(1H, s), 7.16-7.49(6H, m), 8.46(1H, s)

c) 4(5)-(2,3-디히드로벤조푸란-2-일)이미다졸

단계 b)에서 얻은 생성물(5g)을 물(60ml)과 에탄올(30ml)에 용해시키고, 농염산(9ml)을 첨가한다. 탄소상의 10% 팔라듐을 촉매로 사용하여, 수소가 더이상 소비되지 않을 때까지 60℃ 하에 반응 혼합물을 수소화시킨다. 다음에 촉매를 여과하고 에탄올을 증발제거시킨다. 수용액을 염화메틸렌으로 세척하고, 수산화나트륨을 사용하여 알칼리성으로 만든다. 생성물을 톨루엔으로 추출한다. 톨루엔을 물로 세척하고 증발시킨다. 잔사를 톨루엔-이소프로판올로부터 결정화시킨 후 이소프로판올-에테르 내에서 그의 염산부가염으로 전환시킨다(수율 : 1.3g ; 융점 177-178℃).

MS : 186(46%), 185(13%), 170(15%), 169(100%), 159(5%), 158(8%), 157(7%), 146(16%), 142(43%), 131(11%), 130(20%), 103(10%).

[실시예 3]

4(5)-(5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)이미다졸

4(5)-(2,3-디히드로벤조푸란-2-일)이미다졸(0.6g)과 물(8ml)을 화합시킨다. 용액이 산성으로 될 때까지 농염산을 첨가한다. 약 10℃하에 브롬(0.52g)을 적가하고, 혼합물을 상기 온도하에 반시간 동안 교반한다. 침전된 생성물을 여과제거하여 물로 세척한다. 조 생성물을 온수에 용해시키고, 용해되지 않은 물질을 여과 제거한다. 수산화나트륨을 사용하여 여액을 알칼리성으로 만들고 침전물을 여과 제거한다. 생성물을 이소프로판올-에테르 내에서 그의 염산부가염으로 전환시킨다.

4-(5-브로모-2,3-디히드로벤조푸란-2-일)이미다졸 염산염의 수율은 0.4g이며 융점은 202-204℃이다. 염기의 융점은 187-188℃이다.

[실시예 4]

시스-4(5)-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

출발물질로 사용되는 시스-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산은 문헌[예 : Shabolt, R. S., J. Chem. Soc. (c), (1970) 920]에 기재된 바에 따라 얻을 수 있다.

a) 시스-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산클로라이드

시스-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산(52.6g)을 염화티오닐(130ml)로 처리함으로써 그의 산염화물로 전환시킨다. 과량의 염화티오닐을 증류 제거하고 산염화물을 증류시킨다(비등점 : 86-89℃/45mmHg). 수율은 83%(47.9g)이다.

b) 시스-1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

시스-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드를 건조 에테르내의 에톡시마그네슘 말론산 에틸에스테르로 처리한 후 황산으로 처리함으로써 시스-1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온을 제조한다.[Reynolds, G. A. & Hauser, C. B., Org. Synth. 30 (1957) 70].

수율은 92% 이다.

시스-1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

MS : 174(31, M^+), 159(71, $\text{M}-\text{CH}_3$), 131(38, $\text{M}-\text{COCH}_3$), 130(100), 129(27), 128(21), 116(24), 115(54), 91(33), 43(16, $+\text{COCH}_3$).

^1H NMR(80MHz, CDCl_3) : 1.36(3H, d, $J_{6.67\text{Hz}}$), $>\text{CHCH}_3$), 2.4(3H, s, COCH_3), 2.79-3.64(4H, m, 인덴 고리의 H^1 , H^2 및 H^3), 7.17(4H, s, 방향족)

^{13}C NMR(20MHz, CDCl_3) : δ 19.60, 28.99, 34.80, 41.58, 61.05, 123.17, 124.13, 126.65, 126.71, 140.48, 146.38, 208.99.

c) 2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

염화메틸렌내의 브롬을 염화메틸렌(835ml)내의 시스-1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온(34.8g) 교반 용액에 서서히 첨가하는데, 이때 온도는 +10℃로 유지시킨다.

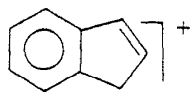
이 반응에 뒤이어 GLC(기체-액체 크로마토그래피)처리를 한다.

첫번째 생성물은 시스-2-브로모-1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온과 1-(2-브로모-2,3-디

히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온의 성체들이다. 브로모의 첨가량이 약 0.3몰일 때는 최종 생성물인 2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 만이 크로마토그램 안에 보이고, 모노 브로모 생성물은 크로마토그래피에서 더 이상 보이지 않게 된다. 염화메틸렌 용액을 물로 세척한 후 묽은 NaHCO_3 용액으로 몇회 세척한 다음 마지막에는 물로 세척한다. 용매를 Na_2SO_4 로 건조시킨 후 증발시켜 고형물로 만든다.

2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 :

이성체 a의 MS : 334, 332, 330(0, 5, 1, 0.5, M^+), 253 및 251(65 및 68, M-Br), 211 및 209(1 및 1, M-COCH₂Br), 172(11), 157(28), 148(26), 131(15), 130(80), 129(93), 128(79), 127(30),



123(22), 121(23), 115(100,), 102(10), 95(14), 93(14), 77(11).

이성체 b의 MS : M^+ 눈에 보이지 않음, 253(65), 251(69), 209(1), 211(1), 172(17), 157(38), 143(28), 131(14), 130(69), 129(100), 128(85), 127(35), 123(18), 121(18), 115(95), 102(11), 95(13), 93(14), 77(12).

시스-2-브로모-1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 :

브롬 0.2몰(0.3몰 대신)을 첨가했을 때 생성물이 분리된다면, 다음과 같은 생성물의 혼합물이 수득된다 : 1-(2-브로모-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온, 시스-2-브로모-1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 및 2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온, 또한 소량의 출발 화합물을 크로마토그램내에서 볼 수도 있다 :

MS : M^+ 눈에 보이지 않음, 173(100, M-Br), 155(12), 145(26), 143(10), 131(31, M-COCH₂ Br), 130(16), 129(29), 128(26), 127(14), 116(29), 115(59), 91(28).

d) 4(5)-(1-메틸-인덴-2-일)이미다졸

2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온(34.0g)과 포름 아마이드(520ml)을 혼합시키고, 그 혼합물을 170°C 교반하면서 약 3시간동안 170°C에서 가열한다. 반응 혼합물을 냉각한 후 물에 쏟아 붓고 염산으로 산성화시킨 다음 염화메틸렌으로 세척한다. 수산화나트륨으로 수성층을 알칼리화시키고 혼합물을 초산에틸로 추출한다. 유기 추출물을 물로 세척하고 건조시킨 후에 증발시켜 건조물로 만든다. 조 생성물로 이루어진 잔사를 초산 에틸내에서 염산부가염으로 전환시킨다. 이 소프로판올-에탄올로부터 염산부가염을 재결정화시킨 후의 생성물 수율은 48%(11.4g)이다(용점 : 265-268°C).

4(5)-(1-메틸-인덴-2-일)이미다졸의 염산염 ;

MS : 196(100, M^+), 195(44, M-H), 181(30, M-CH₃), 168(10), 167(10), 141(12), 139(9), 127(12), 115(10), 98(8), 97(9).

¹H NMR(80MHz, MeOH-d₄) : δ 2.34(3H, t, ⁵J2.22Hz, CH₃), 3.75(2H, q, ⁵J2.22Hz, >CH₂), 7.16-7.55(4H, m, 방향족), 7.71(1H, d, im-5(4)), 8.97(1H, d, ⁴J1.37Hz, im-2).

¹³C NMR(20MHz, MeOH-d₄) : δ 12.10(OFr q), 40.16(t), 116.81(d), 120.75(d), 124.56(d), 126.04(s), 127.19(d), 127.74(d), 131.49(s), 134.79(d), 141.06(s), 143.30(s), 146.63(s).

e) 4(5)-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

4(5)-(1-메틸-인덴-2-일)이미다졸(3.3g)을 물(40ml)-에탄올(20ml)-농염산(6ml) 용액에 용해시킨다. 10% Pd/C 0.33g을 첨가한 후, 더 이상의 수소 소모가 일어나지 않을 때까지, 혼합물을 수소 분위기 하에 60°C 정도에서 격렬하게 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 더 적은 부피로 만든다.

산성 용액을 염화메틸렌으로 세척한다. 수성상을 알칼리성으로 만들고 염화메틸렌으로 추출한다. 유기 추출물을 건조 증발시켜 건조물로 만든다. 조 생성물 시스-4(5)-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸을 아세톤-초산에틸내에서 염산부가염으로 전환시킴으로써 정제한다. 염산염의 융점은 192-194°C 이다.

시스-4(5)-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸의 염산염 :

MS : 198(100, M^+), 197(27, M-H), 183(78, M-CH₃), 170(14), 169(43), 156(17), 154(18), 142(11), 130(36), 129(24), 128(27), 127(15), 117(14), 116(12), 115(44), 91(25), 82(17), 81(30), 77(11).

¹H NMR(80MHz, MeOH-d₄) : δ 0.94(3H, d, ³J7.01Hz, CH₃), 3.23-4.03(4H, m, H¹, H² 및 H₂³), 7.19-7.25(5H, m, 방향족 및 im-5(4)), 8.85(1H, d, ⁴J1.37Hz, im-2).

¹³C NMR(20MHz, DMSO-d₆) : δ 16.34(OFr q), 34.41(t), 39.23(d), 41.95(d), 115.73(d), 123.66(d), 124.08(d), 126.50(2d), 133.28(d), 133.77(s), 140.49(s), 147.00(s).

[실시예 5]

시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

a) α -아세틸-4-메틸벤젠프로판산 에틸에스테르

출발물질인 α -아세틸-4-메틸벤젠프로판산 에틸에스테르는 예컨대 Borowiecki와 A. Kazubski의 문헌 [Pol., J. Chem. 52 (1978) 1447]에 기재된 바에 따라 제조될 수 있다. 수율은 60%이며, 비등점은 120-150°C/0.15mmHg 이다.

α -아세틸-4-메틸벤젠프로판산 에틸에스테르 :

^1H NMR(80MHz, CDCl_3) : δ 1.20(3H, t, $J_{7.18\text{Hz}}$, CH_2CH_3), 2.17(3H, s, CH_3CO 또는 ArCH_3), 2.29(3H, s, ArCH_3 또는 CH_3CO), 3.11(2H, 비틀어진 d, J_{ab} 7.58Hz, $>\text{CHCH}_2-$), 3.74(1H, 비틀어진 t, J_{ab} 7.58Hz, $>\text{CHCH}_2-$), 4.14(2H, q, $J_{7.18\text{Hz}}$, CH_2CH_3), 7.06(4H, s, 방향족).

^{13}C NMR(20MHz, CDCl_3) : δ 13.91, 20.88, 29.35, 33.56, 61.23, 61.35, 128.49(2), 129.10(2), 134.97, 136.00, 169.00, 202.15.

b) 1,6-디메틸-인덴-2-카르복실산

1,6-디메틸-인덴-2-카르복실산은 α -아세틸-4-메틸벤젠프로판산 에틸에스테르를 황산으로 처리함으로써 제조될 수 있다.[Shadbolt, R. S., J. Chem. Soc. (c), (1970) 920].

재결정화를 위해 에탄올을 사용한다(용점 : 174-182°C, 수율 : 59%)

1,6-디메틸-인덴-2-카르복실산 :

^1H NMR(80MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.38(3H, s, ArCH_3), 2.46(3H, t, $^5J_{2.39\text{Hz}}$, $=\overset{\text{C}^1-\text{CH}_3}{\text{I}}$), 3.53(2H, q, $^5J_{2.39\text{Hz}}$, CH_2), 6.68(1H, 넓은 s, COOH), 7.11-7.44(3H, m, 방향족).

^{13}C NMR(20MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 11.95(OF R q), 20.97(q), 38.14(t), 121.33(d), 123.51(d), 128.20(d), 130.59(s), 135.59(s), 140.07(s), 145.06(s), 149.60(s), 166.49(s).

c) 1,6-디메틸-인덴-2-카르복실산 클로라이드

1,6-디메틸-인덴-2-카르복실산(37.3g)을 염화티오닐(580mL)로 처리함으로써 그의 산염화물로 전환시킨다. 과잉염화티오닐을 증류 제거한다(수율 : 99% ; 40.5g).

d) 1-(1,6-디메틸-인덴-2-일)에탄온

실시예 4b에 나온 시스-1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온과 동일한 과정으로 1-(1,6-디메틸-인덴-2-일)에탄온을 제조한다. 건조 에테르와 테트라하이드로푸란의 혼합물을 용매로 사용한다(수율 : 84%).

1-(1,6-디메틸-인덴-2-일)에탄온 :

MS : 186(68, M^+), 171(35, $\text{M}-\text{CH}_3$), 144(39), 143(100, $\text{M}-\text{COCH}_3$), 142(13), 141(32), 129(17), 128(71), 127(16), 115(26), 43(77, $+\text{COCH}_3$).

^1H NMR(80MHz, CDCl_3) : δ 2.41(3H, s, ArCH_3 또는 COCH_3), 2.42(3H, s, COCH_3 또는 ArCH_3),

$^5J_{2.39\text{Hz}}$, $=\overset{\text{C}^1-\text{CH}_3}{\text{I}}$, 3.61(2H, q, $^5J_{2.39\text{Hz}}$, CH_2), 7.11-7.41(3H, m, 방향족).

^{13}C NMR(20MHz, CDCl_3) : δ 12.85(OF R q), 21.39(q), 30.02(q), 38.80(t), 122.02(d), 123.62(d), 129.01(d), 136.36(s), 137.82(s), 140.24(s), 145.60(s), 149.87(s), 196.49(s).

e) 2-브로모-1-(1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

온도는 +10°C로 유지시킴으로써 브롬(2.80g)을 건조 에테르(30mL)내의 1-(1,6-디메틸-인덴-2-일)에탄온(3.00g)에 첨가한다. 혼합물을 물로 추출하고, 묽은 NaHCO_3 용액으로 몇회 추출한 후 다시 물로 세척하고 건조시킨 후 감압하에 증발시켜 생성물(2.54g, 59%)을 얻는다.

2-브로모-1-(1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 :

MS : 266 및 264(13 및 13M^+), 185(4, $\text{M}-\text{Br}$), 171(100, $\text{M}-\text{CH}_2\text{Br}$), 157(13), 143(49, $\text{M}-\text{COCH}_2\text{Br}$), 142(18), 141(32), 128(17), 115(18).

f) 4(5)-(1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

상기 실시예 4b에 기재된 바와같이 2-브로모-1-(1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온(14.3g)과 포름아미드(130mL)를 반응시킴으로써 4(5)-(1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸을 제조한다. 염기형의 조 생성물을 석광 크로마토그래피(용매계 : 염화메틸렌-에탄올 9.5 : 0.5)처리에 의해 정제한다. 수득된 4(5)-(1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸을 그의 염산염으로 전환시킨다. 염기를 초산에틸에 용해시

킨 다음 초산에틸내의 건조 염화수소를 첨가하면 염산염이 침전된다.

염기형의 4(5)-(1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸 :

$^1\text{H NMR}(80\text{MHz, MeOH-}d_4)$: δ 2.28(3H, t, $^5J_{2.05\text{Hz}}=I^{C^1-CH_3}$), 2.38(3H, s, ArCH_3), 3.64(2H, q, $^5J_{2.05\text{Hz, CH}_2}$), 6.91-7.33(4H, m, 방향족 및 im-5(4)), 7.73(1H, d, $^4J_{0.86\text{Hz, im-2}}$).

4(5)-(1,6-디메틸-인덴-2-일)이미다졸의 염산염 :

$^1\text{H NMR}(80\text{MHz, MeOH-}d_4)$: δ 2.33(3H, t, $^5J_{2.22\text{Hz}}=I^{C^1-CH_3}$), 2.41(3H, s, ArCH_3), 3.71(2H, q, $^5J_{2.22\text{Hz, CH}_2}$), 7.05-7.43(3H, m, 방향족), 7.70(1H, d, im-5(4)), 8.96(1H, d, $^4J_{1.37\text{Hz, im-2}}$).

g) 시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸.

4(5)-(1,6-디메틸-인덴-2-일)이미다졸(0.55g)의 염산염을 물(6ml)-에탄올(3ml)-농염산(4ml) 용액에 용해시킨다. 실시예 4e에 기재된 바와같이 소수화반응을 수행한다. 시스-4(5)-(2,3-디히드로-1, 6-디메틸-1H-인덴-2-)이미다졸을 초산에틸내의 염산염으로 전환시킨다. 염산염의 융점은 192-196°C 이다.

시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,6-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸의 염산염 :

MS : 212(100, M^+), 211(25, M-H), 197(73), M- CH_3), 183(41), 170(14), 168(14), 144(25), 141(10), 131(22), 129(19), 128(20), 115(14), 98(12), 91(15).

$^1\text{H NMR}(80\text{MHz, MeOH-}d_4)$: δ 0.93(3H, d, $J_{7.01\text{Hz}} > \text{CHCH}_3$), 2.31(3H, s, ArCH_3), 3.16-4.00(4H, m, H^1 , H^2 및 H^3), 6.96-7.12(3H, m, 방향족), 7.24(1H, 넓은 s, im-5(4)), 8.85(1H, d, $^4J_{1.3\text{Hz, im-2}}$).

$^{13}\text{C NMR}(20\text{MHz, MeOH-}d_4)$ δ 16.49(0FR q), 21.39(q), 36.17(t), 41.83(d), 43.98(d), 117.17(d), 125.14(d), 125.38(d), 128.74(d), 134.63(d), 136.55(s), 137.82(s), 138.70(s), 148.14(s).

[실시예 6]

시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

방법 A.

a) α -아세틸-2-메틸 벤조프로판산 에틸에스테르

출발물질인 α -아세틸-2-메틸벤젠프로판산 에틸에스테르는 예컨대 L. Borowiecki와 A. Kazubski의 문헌[Pol. J. Chem. 52 (1978) 1447]에 따라 제조될 수 있다(수율 : 64%, 비등점 : 142-152°C /1.5mmHg).

α -아세틸-2-메틸벤젠프로판산 에틸에스테르 :

$^1\text{H NMR}(80\text{MHz, CDCl}_3)$: δ 1.19(3H, t, $J_{7.18\text{Hz, CH}_2\text{CH}_3}$), 2.18(3H, s, CH_3CO 또는 ArCH_3), 2.32(3H, s, ArCH_3 또는 CH_3CO), 3.17(2H, 비틀어진 d, $J_{ab} 7.58\text{Hz, } > \text{CHCH}_2-$), 3.76(1H, 비틀어진 t, $J_{ab} 7.58\text{Hz, } > \text{CHCH}_2-$), 4.14(2H, q, $J_{7.18\text{Hz, CH}_2\text{CH}_3}$), 7.10(4H, s, 방향족).

b) 1,4-디메틸-인덴-2-카르복실산

1,4-디메틸-인덴-2-카르복실산은 α -아세틸-2-메틸벤젠 프로판산 에틸 에스테르를 황산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. [Shadbolit, R.S., J. Chem. Soc. (c), (1970) 920]. 제결정화에는 에탄올을 사용한다(융점 : 190-193°C, 수율 : 61%).

1,4-디메틸-인덴-2-카르복실산 : $^1\text{H NMR}(80\text{MHz, DMSO-}d_6)$: δ 2.33(3H, s, ArCH_3), 2.46(3H, t, $^5J_{2.39\text{Hz}}=I^{C^1-CH_3}$), 3.48(2H, q, $^5J_{2.39\text{Hz, CH}_2}$), 7.09-7.42(4H, m, 방향족 및 -COOH).

$^{13}\text{C NMR}(20\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: δ 12.04(0FR_q), 17.86(q), 37.44(t), 118.51(d), 126.68(d), 128.26(d), 130.11(s), 132.71(s), 141.67(s), 144.67(s), 144.42(s), 149.81(s), 166.43(s).

c) 1,4-디메틸-인덴-2-카르복실산 클로라이드

1,4-디메틸-인덴-2-카르복실산을 염화티오닐로 처리하여 그의 산염화물로 전환시킨다(수율 : 100%).

d) 1-(1,4-디메틸-인덴-2-일)에탄온

1-(1,4-디메틸-인덴-2-일)에탄온은 실시예 5d의 1-(1,6-디메틸-인덴-2-일)에탄온에서와 같은 과정으로 제조한다(수율 : 75%).

1-(1,4-디메틸-인덴-2-일)에탄온 : MS : 186(60, M^+), 171(29, M- CH_3), 144(33), 143(100, M-COCH₃),

141(27), 129(18), 128(66), 127(15), 115(28), 43(60, COCH₃).

¹H NMR(80 MHz, CDCl₃) : δ 2.38(3H, s, ArCH₃ 또는 COCH₃), 2.46(3H, s, COCH₃ 또는 ArCH₃),
 $\overset{\text{C}^1-\text{CH}_3}{\text{C}^1-\text{CH}_3}$
 2.53(3H, t, ⁵J 2.39 Hz=¹), 3.55(2H, q, ⁵J 2.39 Hz, CH₂)7.10-7.46 (3H, m, 방향족).

¹³C NMR(20 MHz, CDCl₃) : δ 13.13(0FR_q), 18.33(q), 30.14(q), 38.13(t), 119.23(d), 127.13(d),
 129.10(d), 133.25(s), 137.55(s), 141.84(s), 145.14(s), 150.17(s), 196.46(s).

e) 2-브로모-1-(1,4-디메틸-인덴-2-일)에탄온

2-브로모-1-(1,4-디메틸-인덴-2-일)에탄온은 실시예 5e의 2-브로모-1-(1,6-디메틸-인덴-2-일)에탄온
 에서와 같은 과정으로 제조한다(수율 : 45%).

2-브로모-1-(1,4-디메틸-인덴-2-일)에탄온 : MS : 266 및 264(14 및 15, M⁺), 185(3, M-Br),
 171(100, M-CH₂Br), 157(13), 143(M-COCH₂Br), 142(18), 141(33), 128(32), 115(21).

f) 4(5)-(1,4-디메틸-인덴-2-일)이미다졸

실시예 4d에 기재된 바와같이 2-브로모-1-(1,4-디메틸-인덴-2-일)에탄온(8.7g)을
 포름아미드(33.0mL)와 반응시킴으로써 4(5)-(1,4-디메틸-인덴-2-일)이미다졸을 제조한다. 염기형의
 생성물을 염화메틸렌으로 추출한다. 염기 생성물의 수율은 44%(3.0g)이다.

g) 시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

4(5)-(1,4-디메틸-인덴-2-일) 이미다졸(3.0g)의 조생성물을 물(35mL)-에탄올(18mL)-농염산(17.4mL)
 용액에 용해 시킨다. 10% Pd/C 0.30g을 첨가한 후 더 이상의 수소가 소비되지 않을 때까지 60℃에서
 수소 분위기하에 혼합물을 교반한다. 반응 혼합물을 상기 실시예 4e에서와 같이 처리한다. 조생성물
 인 이미다졸 유도체를 석광 크로마토그래피(용매계 : 염화메틸렌/메탄올 9.5/0.5)에 의해 정제한다.
 시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸을 이소프로판올/초산에틸내에서 그의
 염산염으로 전환시키고 에테르를 첨가하여 염을 침전시킨다(용점 : 135-140℃).

시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸의 염산염 : MS : 212(100, M⁺),
 211(30, M-CH₃), 197(80), 184(13), 183(34), 182(11), 170(13), 168(16), 144(35), 143(10),
 141(11), 131(14), 129(15), 128(12), 127(10), 115(17), 98(16), 91(15).

¹H NMR(80 MHz, MeOH-d₄) : δ 0.92(3H, d, ³J 6.84Hz, CH₃CH<), 2.31(3H, s, ArCH₃), 3.14-4.01(4H,
 m, H¹, H² 및 H₂³), 6.98-7.09(3H, m, 방향족), 7.28(1H, 넓은 s, im-5(4)), 8.83(1H, d, ⁴J 1.37Hz,
 im-2).

¹³C NMR(20 MHz, MeOH-d₄) : δ 16.79(0FR_q), 19.06(q), 34.95(t), 41.13(d), 44.16(d), 117.20(d),
 122.14(d), 128.25(d), 128.77(d), 134.67(d), 134.88(s), 136.49(s), 140.30(s), 147.87(s).

방법 B :

a) 시스-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-카르복실산

주위온도하에 에탄올-물(700mL-70mL)내에서 1,4-디메틸-인덴-2-카르복실산(35.5g)을 10% 팔라듐/탄
 소상에서 수소화 시킨다. 여과후 에탄올을 증발시킨다. 물을 첨가하고, 침전된 시스-2,3-디히드로-
 1,4-디메틸-1H-인덴-2-카르복실산을 여과한다(수율 : 93%(33.3g), 용점 : 132-135℃).

시스-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-카르복실산

¹H NMR(80 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.08(3H, d, J 6.78 Hz, CH₃CH<), 2.20(3H, s, ArCH₃), 2.70-3.67(4H,
 m, H¹, H² 및 H₂³), 6.88-7.08(3H, m, 방향족), 12.15(1H, 넓은 s, -COOH).

¹³C NMR(20 MHz, DMSO-d₆) : δ 16.95(0FR_q), 18.49(q), 31.39(t), 41.01(d), 47.43(d), 120.60(d),
 126.44(d), 127.14(d), 133.01(s), 139.64(s), 146.45(s), 174.33(s).

b) 시스-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드

시스-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-카르복실산을 염화티오닐로 처리하여 그의 산염화물로 전
 환시킨다(수율 : 92%).

시스-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드 :

¹H NMR(80MHz, CDCl₃) : δ 1.44(3H, d, J 6.67 Hz, CH₃CH<), 2.25(3H, s, ArCH₃), 2.84-4.02(4H, m,
 H¹, H², H₂³), 6.92-7.11(3H, m, 방향족).

c) 시스-1-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

1-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온을 실시예 4b의 1-(2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-
 2-일)에탄온에서와 같은 과정으로 제조한다(비등점 : 181-182℃/1mmHg, 수율 : 55%). 시스-1-

(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 :

^1H NMR(80 MHz, CDCl_3) : δ 1.37(3H, d, ^3J 6.65 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}<$), 2.26(6H, 2s, COCH_3 및 ArCH_3), 2.85-3.72(4H, m, 인단고리의 H^1 , H^2 및 H_2^3), 6.88-7.16(3H, m, 방향족).

^{13}C NMR(20 MHz, CDCl_3) : δ 18.82(OFR_q), 19.91(q), 28.99(q), 33.44(t), 41.85(d), 60.65(d), 120.56(d), 127.04(d), 127.56(d), 133.55(s), 139.30(s), 146.17(s), 209.14(s).

d) 2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄올

시스-1-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2)에탄온(11.78g)의 브로화는 실시예 5e의 1-(1,6-디메틸-인덴-2-일)에탄온의 경우와 같이 염화메틸렌(120ml)내에서 브롬(10.00g)/염화메틸렌(40ml)을 사용하여 수행된다. 반응 혼합물을 처리하여, 2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온의 두 이성체(a와 b)를 함유하는 밝은 황색 기름을 얻는다.

2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 : 이성체 a의 MS : 348,

344(0.3, 0.5, 0.1, M^+), 267 및 265(77 및 77, M-Br), 186(10), 171(18), 157(18), 144(64), 143(74), 141(23), 129(74), 128(10), 127(29), 123(16), 121(16), 115(24), 43(13).

이성체 b의 MS : 348, 346, 344(모두 눈에 보이지 않음, M^+), 267 및 265(71 및 78, M-Br), 186(18), 185(16), 171(38), 157(24), 144(52), 143(91), 141(32), 129(73), 128(100), 127(30), 123(12), 121(13), 115(36), 43(15).

e) 4(5)-(1,4-디메틸-인덴-2-일)이미다졸

실시예 4d의 2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온에 대해 기재된 바와같이, 4(5)-(1,4-디메틸-인덴-2-일)이미다졸을 2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온과 포름아미드로부터 제조한다.

f) 시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일) 이미다졸

시스-4(5)-(2,3-디히드로-1,4-디메틸-1H-인덴-2-일) 이미다졸을 방법 Ag에서와 유사한 방법으로 얻는다.

[실시예 7]

4(5)-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일) 이미다졸

a) 2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-카르복실산

2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-카르복실산은, 예컨대 Huebner, C. F., Donoghue, E. M., Strachan, P. L., Beak, P와 Wenkert, E.(J. Org. Chem. 27(1962) 4465)의 과정에 의하여, 또는 리튬 N-이소프로필 시클로헥실아민과 요오드화 메틸(Rathke, M. V.와 Lindert의 A., J. Am. Chem. Soc. 93(1971) 2318)을 2,3-디히드로-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르(황산 존재하에 2,3-디히드로-1H-인덴-2-카르복실산을 메틸화시켜 제조된것)와 반응시킨 후 가수분해시킴으로써 제조될 수 있다.

2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 :

^1H NMR(80 MHz, CDCl_3) : δ 1.40(3H, s, CH_3), AB사중선 : δ A 2.84, δ B 3.52, J_{AB} , 15.73 Hz(4H, $2 \times \text{CH}_2$), 7.17(4H, s, 방향족), 약 9.3(1H, 넓은 s, COOH).

^{13}C NMR(20 MHz, CDCl_3) : δ 24.84(OFR_q), CH_3 , 43.94(2t, C_1 및 C_3), 49.48(s, C_2), 124.62(2d, 방향족), 126.62(2d, 방향족), 141.06(2s, C_8 및 C_9), 183.65(s, CO).

b) 2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드

2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-카르복실산(6.70g)과 염화티오닐(70ml)의 교반 혼합물을 14시간 동안 환류하에 가열한다. 과잉 염화티오닐을 제거하고 산염화물을 증류한다(수율 : 72%(5.35g), 비등점 : 93-98°C/3mmHg).

2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드 :

^1H NMR(80 MHz, CDCl_3) : δ 1.51(3H, s, CH_3), AB 사중선 : δ A 2.91, δ B 3.60, J_{AB} 15.90Hz(4H, $2 \times \text{CH}_2$), 7.19(4H, s, 방향족).

c) 1-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

실시예 4b에 기재된 바와같은 방법으로, 1-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온을 2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드로 부터 제조한다(수율 : 75%).

1-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 :

^1H NMR(80 MHz, CDCl_3) : δ 1.32(3H, s, $-\text{CCH}_3$), 2.20(3H, s, COCH_3), AB사중선 : δ A 2.7, δ B 3.39, J_{AB} , 15.73 Hz(4H, $2 \times \text{CH}_2$), 7.17(4H, s, 방향족).

d) 2-브로모-1-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

브롬(2.82g)/염화메틸렌(10mℓ)을 적가하면서 염화메틸렌(40mℓ)내의 1-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온(3.69g)을 교반하고 10℃에서 식힌다. 생성된 용액을 처리하여 2-브로모-1-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온을 얻는다.

2-브로모-1-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온 :

MS : 254 및 252(2 및 2, M^{+}), 239 및 237(0.5 및 0.5, $M-CH_3$), 173(100, $M-Br$), 159(39, $M-CH_2Br$), 155(13), 145(30), 143(10), 131(97, $M-COCH_2Br$), 130(30), 129(40), 128(34), 127(19), 116(29), 115(69), 91(50), 77(12), 63(10), 43(22).

e) 4(5)-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

실시에 6방법 Af에 기재된 바와같이 2-브로모-1-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온(2.04g)을 포름아미드(60mℓ)와 반응시켜 4(5)-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸을 제조한다. 섬광 크로마토그래피(염화메틸렌/메탄올 9.75/0.25)를 통해 조 생성물은 염기를 정제하여 순수한 4(5)-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸을 얻는다. (염기의 융점 : 167-170℃).

염기 (5)-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸 :

MS : 198(44, M^{+}), 197(13, $M-H$), 183(100, $M-CH_3$), 129(14), 128(18), 115(22), 91(28), 77(11).

1H NMR(80MHz, $CDCl_3$) : δ 1.48(3H, s, CH), AB사중선 : δ A 2.98, δ B 3.32, J_{AB} , 15.39Hz(4H, 2 \times CH_2), 6.78(1H, s, im-5(4)), 7.16(4H, s, 방향족), 7.54(1H, s, im-2), 8.74(1H, s, NH)

[실시에 8]

4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸

a) 2-브로모-1-(2-브로모-2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄올

브롬의 양을 두배로 하는 것을 제외하고는 실시에 1a)의 과정을 되풀이한다. 용매를 제거한 후에, 조 생성물을 단계 b)에 사용한다.

b) 4(5)-(1H-인덴-2-일)이미다졸

실시에 1b)의 과정을 되풀이하고, 생성물을 염화메틸렌으로부터 재결정화시킨다.

c) 4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸

4(5)-(2,3-디히드로벤조푸란-2-일)이미다졸 대신 4(5)-(1H-인덴-2-일)이미다졸을 사용하는 것 외에는 실시에 2c)의 과정을 동일하게 반복한다. 수소 흡수가 끝나면 반응 혼합물을 여과하고 수산화나트륨을 사용하여 여액을 알칼리성으로 만든다. 분리된 기름을 염화메틸렌으로 추출한다. 결합시킨 추출물을 물로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨후 증발시켜 건조물로 만든다. 조 생성물을 초산에틸내에서 그의 염산염으로 전환시킴으로써 정제한다(융점 : 184-191℃).

[실시에 9]

4(5)-(2,3-디히드로-5-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄온 대신 1-(2,3-디히드로-5-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온을 사용하는 것 외에는 실시에 8)의 과정을 동일하게 반복한다 [융점 (HCl) : 171-175℃].

1H NMR(80 MHz, $CDCl_3$, 염기형태) : 2.3(s, 3H), 2.8-3.8(m, 5H), 6.8(s, 1H), 7.0-7.1(m, 3H), 7.5(s, 1H), 9.9(s, 1H).

[실시에 10]

4(5)-(2,3-디히드로-2-메틸-5-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄온 대신 1-(2,3-디히드로-2-메틸-5-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온을 사용하는 것 외에는 실시에 1)의 과정을 동일하게 반복한다(융점 : 54-57℃ ; 염기형).

MS : 226(40%), 211(12%), 197(100%), 182(7%), 128(12%), 98(17%), 84(15%).

[실시에 11]

4(5)-(2,3-디히드로-2-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

출발물질로서 2,3-디히드로-1H-인덴-2-카복실산 메틸에스테르와 브롬화메틸을 사용하여 실시에 7)의 과정에 따라 표제 화합물을 제조한다[융점(HCl) : 211-215℃].

1H MNR(80 MHz, $CDCl_3$, 염기형태) : 0.78(t, 3H), 1.88(q, 2H), 3.17(q, 4H), 6.75(s, 1H), 7.13(s, 4H), 7.53(s, 1H), 10.01(s, 1H).

[실시에 12]

4(5)-(2,3-디히드로-2,5-디메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

1-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄온 대신 1-(2,3-디히드로-2,5-디메틸-1H-인덴-2-일)에탄온을 사

용하는 것 외에는 실시예 1과 동일한 과정을 반복한다(용점 : 148-151°C ; 염기형).

^1H NMR(80 MHz, CDCl_3 , 염산염 형태) : 1.51(s, 3H), 2.27(s, 3H), AB 사중선 δ A 3.04, δ B 3.24 J_{AB} 15.45 Hz(4H, $2 \times \text{CH}_2$), 6.87-6.99(m, 4H), 9.04(s, 1H), 14(넓은 띠, 2H).

[실시예 13]

4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸

a) 2,3-디히드로-1H-인덴-2-일 글리옥살 디에틸 아세탈

마그네슘 부스러기 0.73g을 건조 디에틸에테르 90mL로 씌운다. 이 혼합물에 건조 디에틸에테르 20 mL내의 2-브로모인단 6g을 첨가한다. 이때의 첨가 속도는 비등이 온화하게 유지될 정도로 해준다. 마그네슘 부스러기가 반응되었을 때, 그리냐르 시약을 함유하는 용액을 실온에서 냉각한다. 이 반응 혼합물을 3시간의 주기에 걸쳐서 건조 디에틸에테르 20mL의 내의 디에톡시초산 피페리딘아미드 (6.4g) 냉각용액(0-5°C)에다 적가한다. 첨가가 완료된 후에 반응 혼합물을 약 5°C에서 2시간동안 교반한다. 혼합물을 차가운 2% 황산용액(50mL)에 쏟아붓는다. 용액을 에테르로 추출하고, 결합시킨 에테르 추출물을 물로 세척한 후 증발 건조시켜서 조 생성물의 잔사를 얻고, 이것을 정제하지 않은채 단계 b)에 사용한다.

b) 1,1-디에톡시-2-히드록시-2-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)에탄

조 생성물 2,3-디히드로-1H-인덴-2-일 글리옥살 디에틸아세탈을 에탄올 20mL에 용해시키고 붕수화나트륨 3.8g을 소량의 일부분씩 첨가한다(30°C 이하의 온도에서). 첨가가 완료된 후에 혼합물을 실온하에 하룻밤 교반한다. 에탄올 15mL정도를 증류 제거하고 물 30mL을 첨가한다. 용액을 염화메틸렌으로 추출한다. 결합시킨 염화메틸렌 추출물을 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨후 증발시켜 건조물로 만든다. 이로써 약 4g의 기름이 수득되는데 이것을 단계 c)에 직접 사용한다.

c) 4(5)-(2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)이미다졸 단계 c)에서 얻은 기름 4g과 포름아미드 15mL를 결합시키고, 암모니아 기체를 용액에다 6시간 동안 통과시키면서 150°C에서 교반한다. 혼합물을 실온에서 냉각하고 물 40mL를 첨가한다. pH가 3-4로 될 때까지, 냉각과 아울러 농 염산을 첨가한다.

용액을 톨루엔으로 세척하고 냉각한 후 20% 수산화나트륨용액을 사용하여 pH를 10-12로 맞춘다. 혼합물을 염화메틸렌으로 추출하고, 결합시킨 염화메틸렌 추출물을 10% 초산용액으로 추출한다. 결합시킨 초산 추출물을 20% 수산화나트륨 용액을 사용하여 알칼리성(pH 10-12)으로 만든다. 생성물을 클로로포름에 추출시키고, 결합시킨 클로로포름 추출물을 물로 세척한 후 황산나트륨으로 건조시킨다. 용액을 증발건조시켜 염기 형태의 생성물을 얻는다.

염기를 초산에틸에 용해시키고 pH가 4정도로 될때까지 HCl-초산에틸을 첨가하여 염산염을 제조한다. 혼합물을 냉각하고 여과한 후 여과 케익을 소량의 초산에틸로 세척한다(용점 : 185-193°C).

[실시예 14]

4(5)-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸

출발물질인 1-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온은, 예컨대, Newman, M.S와 Mangham의 문헌 [J.R.(J. Am. Chem. Soc., 71(1949)3342)]에 기재된 과정에 의해서, 또는 아세틸 유도체 생산을 위한 많은 산염화물에 대하여 이 특허에 기재된 바와같이, 1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 클로라이드로부터 제조될 수 있다.

a) 2-브로모-1-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온과 2-브로모-1-(2-브로모-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온의 혼합물

예컨대 실시예 5에 기재된 통상의 과정에 의해 브롬(2.75g)/염화메틸렌(10mL)으로 염화메틸렌내의 1-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온(3.00g)을 브롬화시키면, 2-브로모-1-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온과 2-브로모-1-(2-브로모-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온의 혼합물이 수득된다.

2-브로모-1-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온 :

MS : 254 및 252(14 및 14, M^+), 173(54, M-Br), 159(21, M-CH₂Br), 150(11), 145(25), 131(46, M-COCH₂Br), 130(23), 129(100), 128(27), 127(12), 116(12), 115(26), 91(16).

2-브로모-1-(2-브로모-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온 :

MS : 334, 332 및 330(눈에 보이지 않음, M^+), 253 및 251(96 및 100, M-Br), 172(32, M-Br-Br), 157(11), 153(14), 130(25, M-Br-COCH₂Br), 129(81), 128(56), 127(22), 115(20).

b) 4(5)-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸

2-브로모-1-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일) 에탄온과 2-브로모-1-(2-브로모-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온의 혼합물을 실시예 4d의 경우와 같이 포름아미드와 함께 가열하여 4(5)-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸과 아마도 4(5)-(1,4-디히드로나프트-2-일)이미다졸 및 4(5)-(3,4-디히드로나프트-2-일)이미다졸의 혼합물을 얻는다. 이 혼합물을 실시예 4e에서와 같이 약 70°C하에 직접 수소화시켜 조 생성물인 4(5)-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸을 얻는다. 염기형 생성물을 섬광 크로마토그래피(용매계 : 염화메틸렌/메탄올 9.5/0.5)에 의해 정제한다. 4(5)-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸의 염산염의 용점은 168-177°C이다.

4(5)-(1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸의 염산염 :

MS : 198(100, M^+), 197(64), 183(31), 170(22), 169(30), 130(22), 129(18), 128(23), 117(16), 116(10), 115(30), 104(77), 103(23), 98(12), 95(12), 94(12), 91(16), 82(30), 81(15).

1H NMR(80 MHz, MeOH- d_4) : δ 1.66-2.46(2H, m, $-CH_2CH_2CH$), 2.86-3.13(5H, m, $2 \times ArCH_2$ 및 $-CH_2CHCH_2$), 7.11(4H, s, 방향족), 7.34(1H, m, im-5(4)), 8.85(1H, d, 4J 1.54 Hz, im-2).

^{13}C NMR(20MHz, MeOH- d_4) : δ 29.33(OFIR t), 29.63(t), 32.53(d), 35.50(t), 115.84(d), 126.89(d), 127.19(d), 129.92(2d), 134.70(d), 135.43(s), 136.52(s), 139.45(s).

[실시예 15]

4(5)-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸

a) 2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 메틸에스테르

1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 메틸에스테르(1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산의 메틸화에 의해 제조된 것)를 Rathke, M. V.와 Lindert, A.의 문헌[J. Am. Chem. Soc. 93(1970) 2318]에 기재된 과정에 의하여 2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 메틸에스테르로 전환시킨다(비등점 : 90-95°C / 0.3mmHg, 수율 : 88%).

1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 메틸에스테르 :

1H NMR(80 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.88(3H, t, J 7.69Hz, $-CH_2CH_3$), 1.53-3.34(8H, m, 고리의 메틸렌 양성자들과 $-CH_2CH_3$), 3.64(3H, s, $COOCH_3$), 7.07(4H, s, 방향족).

^{13}C NMR(20MHz, $CDCl_3$) : δ 8.77(OFIR q), 26.26(t), 30.23(t), 31.05(t), 36.83(t), 46.09(s), 51.51(q), 125.62(2d), 128.52(d), 129.07(d), 134.91(s), 135.37(s), 176.66(s).

b) 2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산

2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 메틸에스테르(32.3g), 수산화나트륨(32.3g), 에탄올(450mL) 및 물(323mL)의 혼합물을 8시간동안 환류시킨다. 진공하에 에탄올을 충분히 증류하고, 잔사를 물로 희석한 후에 에테르로 세척한다. 수용액을 염산으로 산성화시켜 소량의 2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산을 얻고, 생성물을 여과한다(수율 : 73% ; 22.2g).

2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 :

1H NMR(80MHz, $CDCl_3$) : δ 0.83(3H, t, J 7.69Hz, $-CH_2CH_3$), 1.55-3.33(8H, m, 고리의 메틸렌 양성자들과 $-CH_2CH_3$), 7.07(3H, s, 방향족), 11.45(1H, 넓은 s, $-COOH$).

^{13}C NMR(20MHz, $CDCl_3$) : δ 8.75(OFIR q), 26.19(t), 29.94(t), 30.91(t), 36.54(t), 45.89(s), 125.75(2d), 128.63(d), 129.14(d), 134.68(s), 135.35(s), 183.06(s).

c) 2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 클로라이드

2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산(22.0g)과 염화티오닐의 혼합물을 5일간 끓인다. 산염화물을 증류한다(비등점 : 110-115°C / 0.2mmHg, 수율 : 90% < 21.6g >).

2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 클로라이드 :

1H NMR(80MHz, $CDCl_3$) : δ 0.97(3H, t, J 7.69Hz, $-CH_2CH_3$), 1.67-3.38(8H, m, 고리의 메틸렌 양성자들과 $-CH_2CH_3$), 7.10(3H, s, 방향족)

^{13}C NMR(20MHz, $CDCl_3$) : δ 8.36(OFIR q), 26.00(t), 30.70(t), 30.79(t), 37.11(t), 56.67(s), 126.05(d), 126.24(d), 128.66(d), 129.08(d), 133.38(s), 134.65(s), 178.46(s).

d) 1-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온

2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2-나프토산 클로라이드를, 예컨대 실시예 4b에 기재된 과정에 의하여 1-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온으로 전환시킨다.

e) 2-브로모-1-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온

실시예 7d의 과정에 의해 1-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온을 브로마화시키면 2-브로모-1-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온이 수득된다.

2-브로모-1-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄온 :

MS : 282 및 280(4 및 4, M^+), 253 및 251(8 및 8, $M-CH_2CH_3$), 201(20, $M-Br$), 187(28, $M-CH_2Br$), 159(22, $M-COCH_2$), 157(12), 145(30), 131(10), 130(12), 129(50), 128(32), 127(14), 117(100), 115(30), 91(21), 77(10), 43(24).

f) 4(5)-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸

2-브로모-1-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)에탄올을 실시예 7e의 과정에 의하여 4(5)-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸로 전환시킨다. 4(5)-(2-에틸-1,2,3,4-테트라히드로나프트-2-일)이미다졸의 염산염 :

MS : 226(63, M^{+}), 211(17, $M-CH_3$), 198(25), 197(100, $M-CH_2CH_3$), 195(17), 129(15), 128(12), 115(13), 104(20), 98(14), 82(19), 81(30), 69(11).

1H NMR(80MHz, MeOH- d_4) : δ 0.79(3H, t, J 7.52Hz, $-CH_2CH_3$), 1.63-3.34(8H, m, 고리의 메틸렌 양성자들과 $-CH_2CH_3$), 7.02-7.14(5H, m, 방향족 및 im-4), 8.74(1H, d, 4J 1.37Hz, im-2).

^{13}C NMR(20MHz, MeOH- d_4) : δ 8.48(OFR q), 26.70(t), 33.30(t), 34.00(t), 38.54(s), 39.48(t), 117.91(d), 126.99(d), 127.11(d), 129.66(d), 130.14(d), 135.02(s), 135.20(d), 136.20(s), 140.40(s).

[실시예 16]

4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

a) 시스-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르.

시스-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르는 메탄올과 농황산을 사용하는 표준 방법에 의하여 시스-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산(실시예 4 참조)으로 부터 제조한다(수율 : 91%).

시스-2,3-디히드로-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르 :

1H NMR(80MHz, $CDCl_3$) : δ 1.14(3H, d, J 6.84Hz, $CHCH_3$), 2.76-3.66(4H, m, 인단고리의 H^1 , H^2 및 H^3), 3.72(3H, s, $-COOCH_3$), 7.17(4H, s, 방향족).

^{13}C NMR(20MHz, $CDCl_3$) : δ 17.01(OFR q), 33.21(t), 41.93(d), 48.53(d), 51.37(q), 123.481(d), 124.45(d), 126.66(d), 126.81(d), 140.92(s), 146.76(s), 173.98(s).

b) 2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르

2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르는 Bathke, M. V.와 Lindert, A.의 문헌(J. Am. Chem. Soc. 93(1971) 2318]에 기재된 과정에 의해 제조한다(비등점 : 90-95°C/0.3mmHg, 수율 : 51%). 생성물은 아마도 두 이성체의 혼합물일 것이다(주요 이성체 : 시스, 소수 이성체 : 트란스).

2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르(시스-이성체) :

1H NMR(80MHz, $CDCl_3$) : δ 0.86(3H, t, J 7.18Hz, $-CH_2CH_3$), 1.122(3H, d, J 7.18Hz, $CHCH_3$), 1.25-2.18(2H, m, $-CH_2CH_3$), 3.10(1H, q, J 7.18Hz, $CHCH_3$), AB 사중선 : D_A 2.82, D_B 3.5, J_{AB} 16.41Hz(2H, 인단고리의 H^3), 3.70(3H, s, $COOCH_3$), 7.15(4H, s, 방향족).

^{13}C NMR(20MHz, $CDCl_3$) : δ 9.84(OFR q), 17.53(q), 30.76(t), 36.99(t), 49.77(d), 51.28(q), 59.27(s), 123.60(d), 124.60(d), 126.45(d), 126.63(d), 140.74(s), 146.52(s), 175.52(s).

c) 2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산

2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산은 실시예 15b의 방법으로 합성한다(수율 97%).

2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산(시스-이성체) :

1H NMR(80MHz, $CDCl_3$) : δ 0.93(3H, t, J 7.18Hz, $-CH_2CH_3$), 1.23(3H, d, J 7.18Hz, $CHCH_3$), 1.32-2.23(2H, m, $-CH_2CH_3$), 3.13(1H, q, J 7.18Hz, $CHCH_3$), AB 사중선 : D_A 2.83, D_B 3.49, J_{AB} 16.21Hz(2H, 인단고리의 H^3), 7.15(4H, s, 방향족), 10.70(1H, 넓은 s, $-COOH$).

^{13}C NMR(20MHz, $CDCl_3$) : δ 9.81(OFR q), 17.26(q), 30.64(t), 36.90(t), 49.59(d), 59.12(s), 123.57(d), 124.57(d), 126.54(d), 126.72(d), 140.59(s), 146.25(s), 181.79(s).

d) 2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드

2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드는 염화티오닐을 사용하는 표준방법으로 제조한다(비등점 : 105°C/0.3mmHg, 수율 : 94%).

2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-카르복실산 클로라이드(시스-이성체) :

1H NMR(80MHz, $CDCl_3$) : δ 0.95(3H, t, J 7.18Hz, $-CH_2CH_3$), 1.28(3H, d, J 7.01Hz, $CHCH_3$), 1.40-2.31(2H, m, $-CH_2CH_3$), 3.18(1H, q, J 7.01Hz, $CHCH_3$), AB 사중선 : D_A 2.92, D_B 3.50, J_{AB}

16.24Hz(2H, 인단고리의 H_2^3), 7.17(4H, s, 방향족).

^{13}C NMR(20MHz, $CDCl_3$) : δ 9.38(0FR q), 17.86(q), 30.88(t), 36.60(t), 49.74(d), 68.75(s), 123.75(d), 124.87(d), 127.02(d), 139.07(s), 145.61(s), 177.21(s).

e) 1-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

1-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온은 실시예 4b의 방법으로 합성한다(수율 : 69%).

1-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온(시스-이성체) :

1H NMR(80MHz, $CDCl_3$) : δ 0.81(3H, t, J 7.18Hz, $-CH_2CH_3$), 1.06(3H, d, J 7.18Hz, $CHCH_3$), 약 1.2-2.2(2H, m, $-CH_2CH_3$), 2.10(3H, s, $COCH_3$), 3.10(1H, q, J 7.18Hz, $CHCH_3$), AB 사중선 : D_A 2.75, D_B 3.45, J_{AB} 16.41Hz(2H, 인단고리의 H_2^3), 7.15(4H, s, 방향족).

^{13}C NMR(20MHz, $CDCl_3$) : δ 9.60(0FR q), 17.35(q), 27.55(q), 29.82(t), 35.33(t), 49.04(d), 64.93(s), 123.60(d), 124.87(d), 126.60(d), 126.75(d), 140.80(s), 146.67(s), 210.85(s).

f) 2-브로모-1-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온

2-브로모-1-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온(21.6g)은 1-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)에탄온(21.6g)을 염화메틸렌(300ml)내의 브롬(17.6g)으로 처리함으로써 제조한다(수율 : 65%).

g) 4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

실시에 1b의 과정을 사용하여 4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸을 합성한다(수율 : 28%). 수득된 염기를 건조 에테르내에서 그의 염산염으로 전환시킨다. 염산염은 초산에틸-석유에테르로부터 재결정화시킨다. 생성물은 두 이성체 시스(85%)와 트랜스(15%)의 혼합물이다. 염산염의 융점은 154-158°C이다.

4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1-메틸-1H-인덴-2-일)이미다졸의 염산염(시스- 및 트랜스-이성체의 혼합물 ; 각기 85%, 15%) :

MS : 266(30, M^+), 211(15, $M-CH_3$), 197(100, $M-CH_2CH_3$), 182(10), 129(10), 128(10), 115(10), 91(12).

1H NMR(80MHz, $MeOH-d_4$) : δ 0.79(3H, 비틀어진 t, 3J 7.35Hz, $-CH_2CH_3$), 0.95(3H, d, 3J 7.18Hz, $CHCH_3$, 시스-이성체), 1.28(d, J 7.18Hz, $CHCH_3$, 트랜스-이성체), 1.47-2.27(2H, m, $-CH_2CH_3$), 2.99-3.48(3H, m, 인단고리의 H^1 및 H_2^3 양성자), 7.14-7.31(5H, m, 방향족 및 im-4(5)), 8.90(1H, d, 4J 1.54Hz, im-5).

시스-이성체 ^{13}C NMR($MeOH-d_4$) : δ 9.72(0FR q), 16.47(q), 31.91(t), 40.69(t), 51.31(d), 52.49(s), 118.24(d), 124.75(d), 125.48(d), 128.02(2d), 135.08(d), 138.83(s), 141.10(s), 147.70(s).

[실시에 17]

4(5)-(2,3-디히드로-2-n-프로필-1H-인덴-2-일)이미다졸

출발물질로서 2,3-디히드로-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르와 n-프로필 브로화물을 사용하여 실시예 7의 과정에 따라서 4(5)-(2,3-디히드로-2-n-프로필-1H-인덴-2-일)이미다졸을 제조한다(염산염의 융점 : 169° -171°C).

4(5)-(2,3-디히드로-2-n-프로필-1H-인덴-2-일)이미다졸의 염산염 :

MS : 226(25, M^+), 197(17, $M-CH_2CH_3$), 183(100, $M-CH_2CH_2CH_3$), 115(13), 91(17).

1H NMR(80MHz, $MeOH-d_4$) : δ 0.79-1.31(5H, m, 0.88 비틀어진 t, CH_2CH_3), 1.79-1.99(2H, m, $CH_2CH_2CH_3$), AB 사중선 : $D_A=D_B$ 3.23, J_{AB} 16.4Hz(4H, 인단고리의 H^1 및 H_2^3), 7.05-7.25(4H, m, 방향족), 7.31(1H, d, 4J 1.4Hz, im-5(4)), 8.82(1H, d, im-2, 4J 1.4Hz).

[실시에 18]

4(5)-(2,3-디히드로-2-n-부틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

출발물질로서 2,3-디히드로-1H-인덴-2-카르복실산 메틸에스테르와 n-부틸 브로화물을 사용하여 실시예 7의 과정에 따라 4(5)-(2,3-디히드로-2-n-부틸-1H-인덴-2-일)이미다졸을 제조한다(염산염의 융점 : 129-132°C). 4(5)-(2,3-디히드로-2-n-부틸-1H-인덴-2-일)이미다졸의 염산염 :

MS : 240(22, M^+), 197(12, $M-CH_2CH_2CH_3$), 183(100, $M-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 170(24), 141(23), 129(10),

128(10), 115(15), 97(11), 91(17), 81(16), 77(38), 69(16), 57(18), 55(17), 51(10).

^1H NMR(80MHz, MeOH- d_4) : δ 0.86(3H, 비틀어진 t, CH_3), 1.00-1.50(4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.81-2.00(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), AB 사중선 : $D_A=D_B$ 3.23, J_{AB} 16.41Hz(4H, 인단고리의 H_2^1 및 H_2^3 양성자), 7.05-7.25(4H, m, 방향족), 7.31(1H, d, 4J 1.4Hz, im-5(4)), 8.81(1H, d, 4J 1.4Hz, im-2).

[실시예 19]

4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1-히드록시-1H-인덴-2-일)이미다졸

a) 4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1-옥소-1H-인덴-2-일)이미다졸

탄산나트륨 존재하에서 2-아세틸-1-인단온(Liebigs Ann. Chem. 347(1906) 112)을 아세톤내 에틸브로마이드로 알킬화시켜 2-아세틸-2-에틸-1-인단온을 제조한다. 아세틸기를 메탄올내의 브롬으로 브롬화시키고 전술한 바와같이 포름아미드내에서 가열하여 이미다졸을 제조한다. 염기형 생성물이 융점은 126-127°C(초산에틸로부터)이다.

b) 4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1-히드록시-1H-인덴-2-일)이미다졸

메탄올내의 붕수소화나트륨을 사용하여 단계 a)에서 얻은 옥소인데 이미다졸의 카르보닐기를 알콜기로 환원시킨다. 생성물은 시스-트랜스 입체이성체의 혼합물인데, 이 생성물의 정제는 액체 크로마토그래피에 의해 수행된다.

염산염 형태의 시스-이성체(융점 : 184-185°C) :

^1H NMR(80MHz, MeOH- d_4) : 0.73(3H, t), 1.86(2H, m), 3.36(2H, m), 3.61(3H, s), 5.15(1H, s), 7.06(1H, d), 7.2-7.4(4H, m), 8.69(1H, d).

염산염 형태의 트랜스-이성체 :

^1H NMR(80MHz, MeOH- d_4) : 0.80(3H, t), 1.84(2H, m), 3.15(2H, m), 3.24(3H, s), 5.15(1H, s), 6.87(1H, d), 7.2-7.4(4H, m), 8.54(1H, d).

[실시예 20]

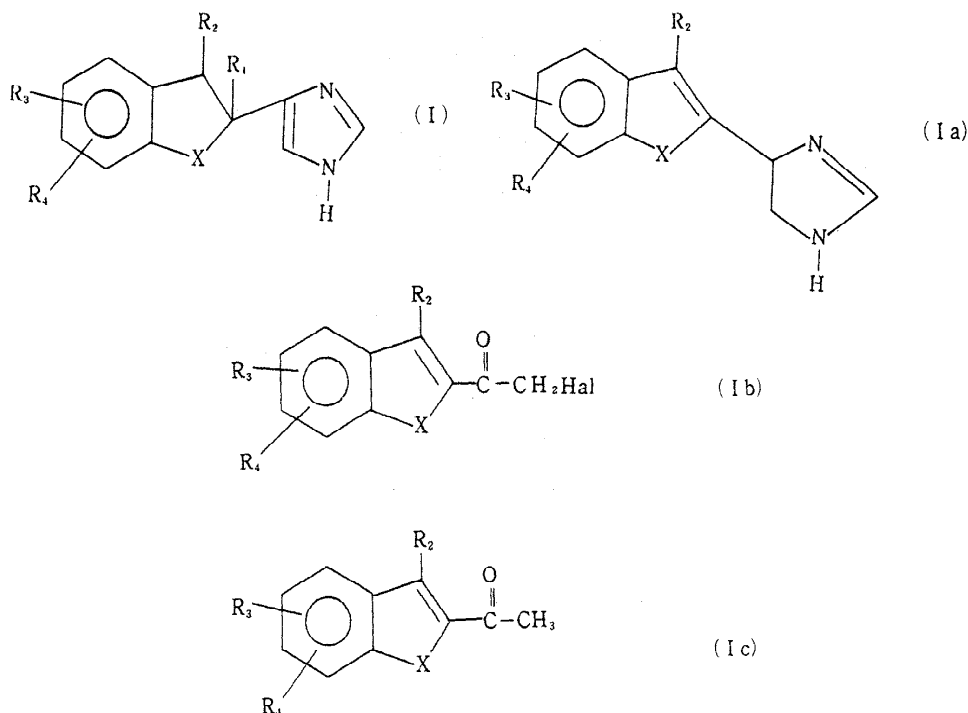
4(5)-(2,3-디히드로-2-에틸-1H-인덴-2-일)이미다졸

실시예 19에서 제조된 옥소 유도체(단계 a) 또는 히드록시 유도체(단계 b)를 10% 팔라듐/탄소 존재하에 2N 염산내에서 수소화시킨다(70°C에서). 수소 흡수가 끝나면 반응혼합물을 여과한후 알칼리성으로 만든다. 생성물을 염화메틸렌으로 추출하고 물로 세척하고 건조시킨 후에 증발시켜 건조물로 만든다. 염기형 생성물인 잔사로부터 초산에틸내의 건조 염화수소를 사용하여 염산염을 제조한다(융점 : 211-215°C).

(57) 청구의 범위

청구항 1

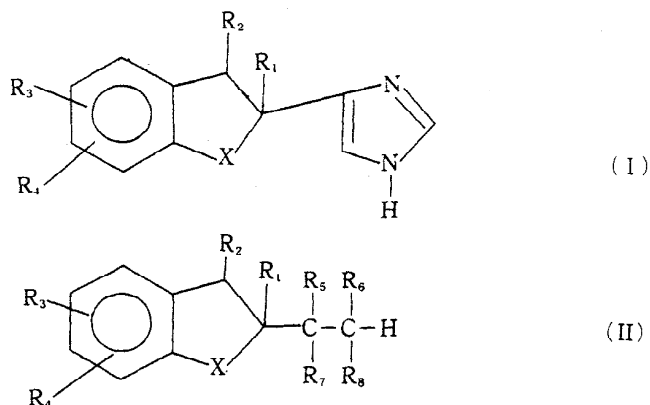
하기 일반식(Ie)의 화합물을 할로겐화시켜 하기 일반식(Ib)의 생성물을 얻고, 상기 생성물을 포름아미드와 반응시켜 하기 일반식(Ia)의 화합물을 얻은 후 이것을 촉매적으로 수소화시켜 하기 일반식(I)의 화합물을 얻는 것으로 구성되는, 하기 일반식(I)의 치환된 이미다졸 및 그의 무독성 산부가염의 제조방법 :



상기 식들에서, X는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{O}-$, R_1 은 H, R_2 는 H, CH_3 또는 CH_2CH_3 , R_3 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 할로겐, R_4 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 할로겐이고, 일반식 (Ib)의 Hal은 Cl 또는 Br이다.

청구항 2

하기 일반식(II)의 화합물을 포름아미드와 반응시켜 하기 일반식(I)의 화합물을 얻는 것으로 구성되는 하기 일반식(I)의 치환된 이미다졸 및 그의 무독성 산부가염의 제조방법 :

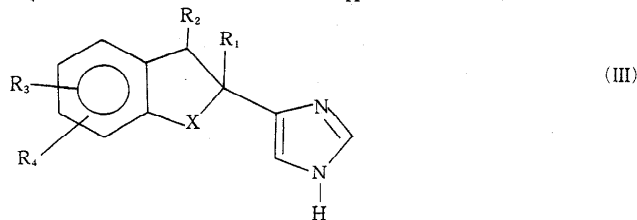
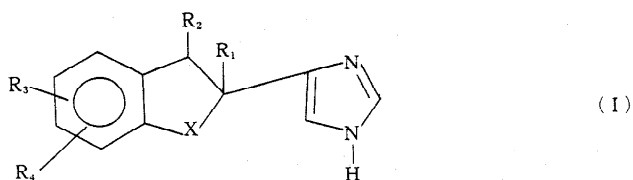


상기 식들에서, X는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{O}-$, R_1 은 H, 탄소수 1-4인 알킬, 탄소수 2-4인 알켄일, OCH_3 또는 OCH_2CH_3 , R_2 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 OH, R_3 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 Hal, R_4 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 Hal이고 Hal은 할로겐이며, R_5 , R_6 , R_7 및 R_8 은 각기 수소, 히드록시, 할로겐,

아미노, 탄소수 1-7인 $-\text{O}-$ 알킬 또는 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_9$ (여기서, R_9 은 탄소수 1-7인 알킬 또는 탄소수 6-10인 아릴)이며 ; 이때 R_5 와 R_7 은 함께 케토기를 형성할 수 있고, 또는 R_6 와 R_8 가 함께 케토기를 형성할 수 있다.

청구항 3

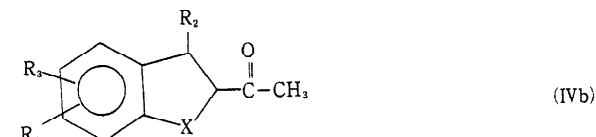
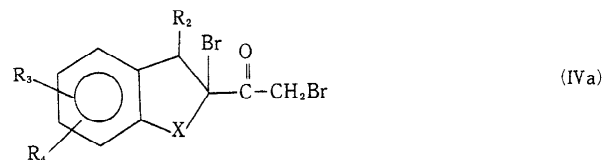
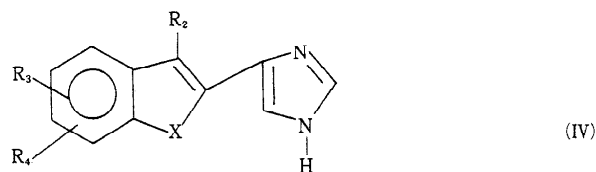
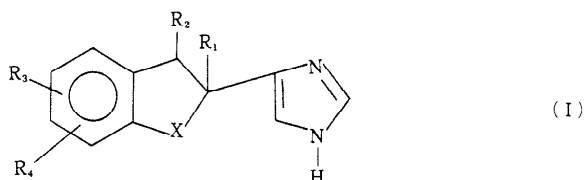
하기 일반식(III)의 화합물을 할로겐화시켜 하기 일반식(I)의 화합물을 얻는 것으로 구성되는 하기 일반식(I)의 치환된 이미다졸 및 그의 무독성 산부가염의 제조방법 :



상기 식들에서, X는 $-\text{CH}_2-$, CH_2CH_2- 또는 $-\text{O}-$, R_1 은 H, 탄소수 1-4인 알킬, 탄소수 2-4인 알켄일, OCH_3 또는 OCH_2CH_3 , R_2 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 또는 OH 이고 R_3 는 할로겐이고 R_4 가 H이거나, 또는 R_3 와 R_4 가 모두 할로겐원자이다.

청구항 4

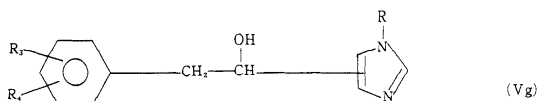
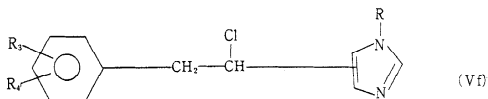
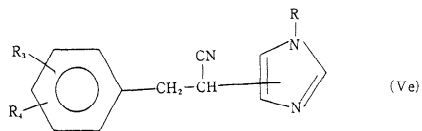
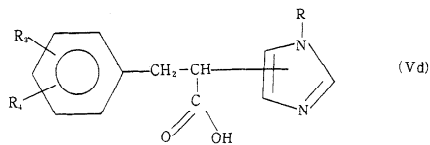
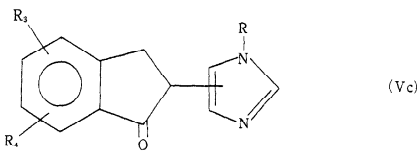
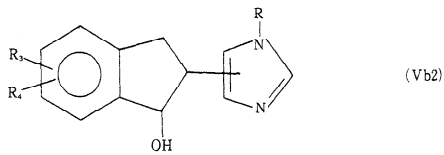
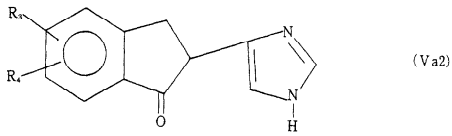
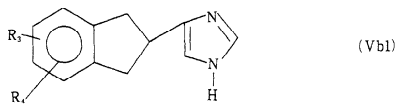
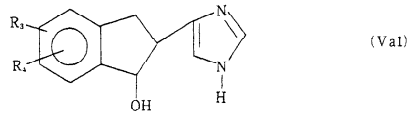
하기 일반식(IVb)의 화합물을 브롬화시켜 하기 일반식(IVa)의 화합물을 얻고, 이것을 포름아미드와 반응시켜 하기 일반식(IV)의 화합물을 얻은 후, 이것을 수소화시켜 하기 일반식(I)의 화합물을 얻는 것으로 구성되는, 하기 일반식(I)의 치환된 이미다졸 및 그의 무독성 산부가염의 제조방법 :



상기 식들에서, X는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{O}-$, R_1 은 H, R_2 는 H, CH_3 또는 CH_2CH_3 , R_3 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 할로겐이고, R_4 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 할로겐이다.

청구항 5

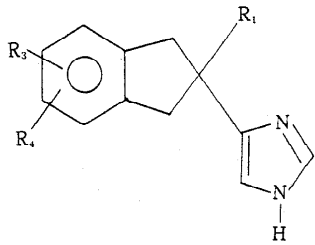
하기 일반식(Vg)의 화합물을 염화티오닐과 반응시켜 하기 일반식(Vf)의 화합물을 얻고, 이것을 시안화나트륨과 반응시켜 하기 일반식(Ve)의 화합물을 얻고, 이것을 알칼리 용액내에서 가수분해시켜 하기 일반식(Vd)의 화합물을 얻고, 이것을 폴리인산과 반응시켜 하기 일반식(Vc)의 화합물을 얻고, 이것을, (a) 촉매인 탄소상 팔라듐 존재하에 수소화시켜 하기 일반식(Va2)의 화합물을 얻은 후 NaBH_4 로 환원시켜 하기 일반식(Va1)의 화합물을 얻거나, 또는 (b) NaBH_4 로 환원시켜 하기 일반식(Vb2)의 화합물을 얻은 후 탄소상 팔라듐 존재하에 수소화시켜 하기 일반식(Vb1)의 화합물을 얻는 것으로 구성되는, 치환된 이미다졸 또는 그의 무독성 산부가염의 제조방법 :



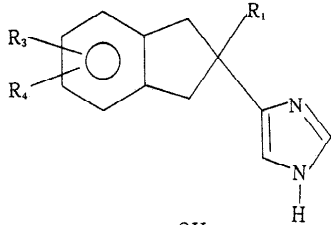
상기 식들에서, R₃는 H, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ 또는 할로겐, R₄는 H, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ 또는 할로겐이고, R은 벤질기이다.

청구항 6

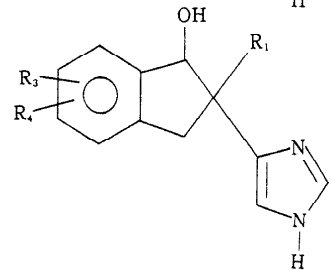
하기 일반식(VId)의 화합물을 할로겐화시킨 후 포름아미드와 반응시켜 하기 일반식(VIc)의 화합물을 얻고, 이것을, (a) 탄소상 팔라듐 존재하에 수소화시켜 하기 일반식(VIa)의 화합물을 얻거나, 또는 (b) NaBH₄와 반응시켜 하기 일반식(VIb)의 화합물을 얻고, 다음에 이것을 탄소상 팔라듐 존재하에 수소화시켜 하기 일반식(VI)의 화합물을 얻는 것으로 구성되는, 치환된 이미다졸 및 그의 무독성 산부가염의 제조방법 :



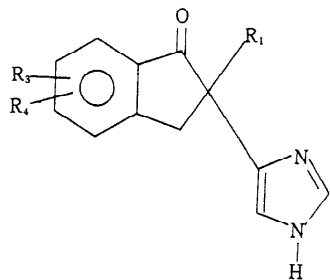
(VI)



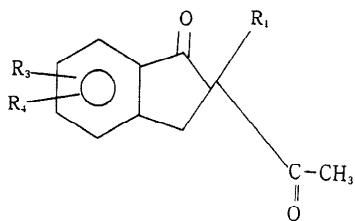
(VIa)



(VIb)



(VIc)

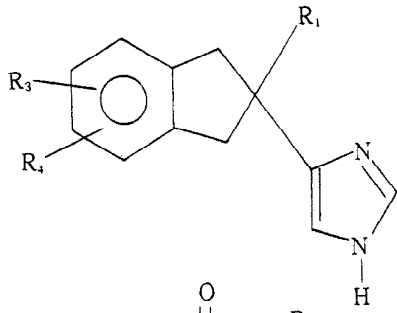


(VIId)

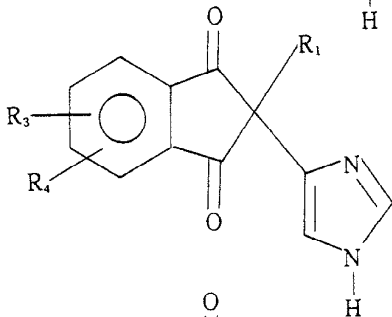
상기 식들에서, R₁은 H, 탄소수 1-4인 알킬, 탄소수 2-4인 알케닐, OCH₃ 또는 OCH₂CH₃, R₃는 H, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ 또는 할로겐이며, R₄는 H, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃ 또는 할로겐이다.

청구항 7

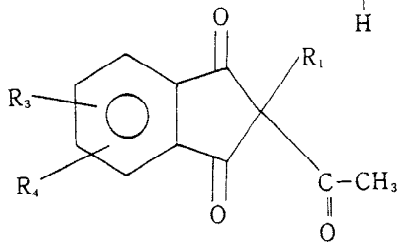
하기 일반식(VIb)의 화합물을 할로겐화시킨 후 포름아미드와 반응시켜 하기 일반식(VIIa)의 화합물을 얻고, 이것을 Pd/C로 수소화시켜 하기 일반식(VII)의 화합물을 얻는 것으로 구성되는, 치환된 이미다졸 및 그의 무독성 산부가염의 제조방법 :



(VII)



(VIIa)



(VIIb)

상기 식들에서, R_1 은 H, 탄소수 1-4인 알킬, 탄소수 2-4인 알켄일, OCH_3 또는 OCH_2CH_3 , R_3 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 할로겐이고, R_4 는 H, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 또는 할로겐이다.

청구항 8

제1항 내지 제7항중 어느 하나에 있어서, 수득된 생성물을 그의 무독성 산부가염으로 전화시키는 방법.