

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07D 471/04

(45) 공고일자 2005년05월31일
(11) 등록번호 10-0492054
(24) 등록일자 2005년05월20일

(21) 출원번호	10-2001-7001385	(65) 공개번호	10-2001-0072173
(22) 출원일자	2001년02월01일	(43) 공개일자	2001년07월31일
번역문 제출일자	2001년02월01일		
(86) 국제출원번호	PCT/ES1999/000250	(87) 국제공개번호	WO 2000/08021
국제출원일자	1999년08월04일	국제공개일자	2000년02월17일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 P9801694 1998년08월06일 스페인(ES)

(73) 특허권자 퀴미카 신테티카, 에스.에이.
스페인 이-08004 바르셀로나 씨 데 라세르 24

(72) 발명자 라브리올라파엘
아르헨티나1629브에노스아이레스파르퀘인더스트리얼필라르칼레10루
타8-케이엠60

(74) 대리인 이병호
김영관
홍동오

심사관 : 김경미

(54) N,N,6-트리메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-아세트아미드 및 이의 염의 제조방법

요약

본 발명의 방법은 화학식(X)의 하이드록시에스테르를 DMF 중에서 반응시키고, 이어서 티오닐 클로라이드 및 디메틸포름아미드를 사용하여 동일 반응계 내에서 형성된 화학식 XIII의 이미늄 염과 반응시켜 화학식 X의 하이드록시에스테르를 환원시키는 단계, 적절한 환원제로 환원시켜 화학식 XII의 에스테르를 형성시키는 단계 및 적절한 온도 조건하에 폴리하이드록실화 용매 매질 중에서 디메틸아민과 반응시키는 단계를 포함한다.

색인어

N,N,6-트리메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-아세트아미드, 최면제, 환원제, 폴리하이드록실화 용매 매질, 메틸 글리옥살레이트

명세서

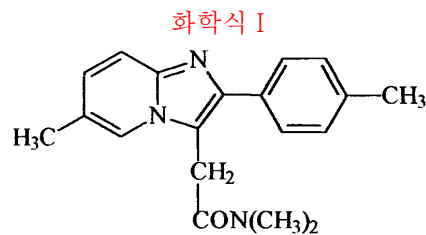
발명의 분야

본 발명은 N,N,6-트리메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-아세트아미드 및 이의 염의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

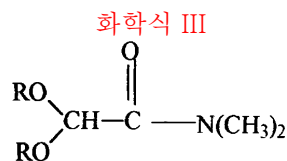
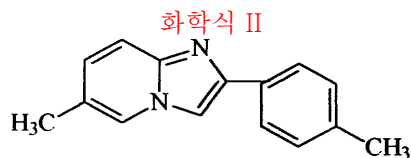
발명의 배경

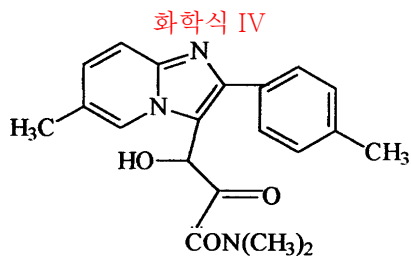
N,N,6-트리메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-아세트아미드는 벤조디아제핀 그룹에 속하지 않음을 특징으로 하는 최면제로서의 임상 활성을 나타내는 물질이며, 지금까지 상기 활성으로의 사용시 대부분의 약물의 기초가 된다[참조: P. George et al. - Actual. Chim. Ther. 18, 215 (1990), P. George et al. - Imidazopyridines in Sleep Disorders - De. J. P. Sauvanet, S. Z. Langer and P. L. Moselli - Raven Press - New York, 1988, p. 11].

상기 물질은 화학식 I을 갖는다.



화학식 I의 N,N,6-트리메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-아세트아미드를 수득하는 방법은 공지되어 있으며[참조: 유럽 특허공보 제50563호 및 제251589호 및 프랑스 특허공보 제2600650호], 이 물질은 이미다조-[1,2-a]-피리딘(II)을 N,N-디메틸-글리옥사미드(III)와 반응시켜 중간체 생성물로서 에스테르를 통하지 않으면서 화학식 IV의 하이드록시아미드를 수득함으로써 제조한다.



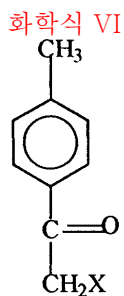
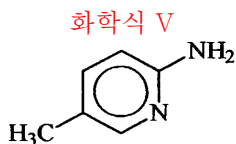


상기 화학식 III에서,

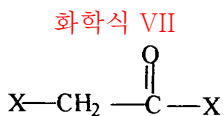
R은 알킬 그룹이다.

발명의 설명

본 발명의 목적인 화학식 I의 물질을 수득하는 방법은 화학식 V의 2-아미노-5-메틸 피리딘을 화학식 VI의 4-메틸-할로아세토폰과 반응시켜 화학식 II의 6-메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘을 수득하는 것으로 이루어진다.



화학식 VII의 산 할라이드로부터 화합물(VI)을 수득하는 반응의 제1 단계는 톨루엔 중에서 촉매로서 루이스산, 예를 들면, 염화알루미늄 또는 염화제이철을 가하여 수행한다.



상기 화학식 VII에서,

X는 Cl 또는 Br이다.

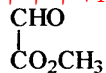
온도는 10℃ 이하이어야 한다.

제2 단계는 탄소수 1 내지 3의 알콜을 가한 알칼리성 매질중에서 염기, 예를 들면, 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨을 상기 용매에 가하여 수행한다.

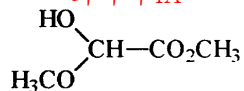
작업 온도는 40 내지 70℃이다.

6-메틸-2-(4-메틸페닐)이미다조-[1,2-a]-피리딘(II)을 화학식 VIII의 메틸 글리옥살레이트 또는 화학식 IX의 이의 메틸 헤미아세탈과 반응시켜 본 발명에서 처음에 기술한 화학식 X의 하이드록시 에스테르를 수득한다.

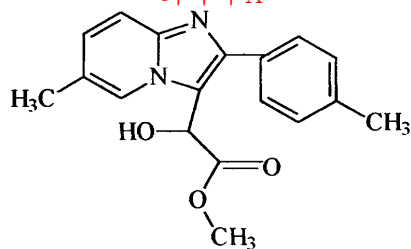
화학식 VIII



화학식 IX



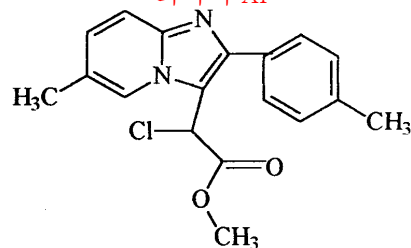
화학식 X



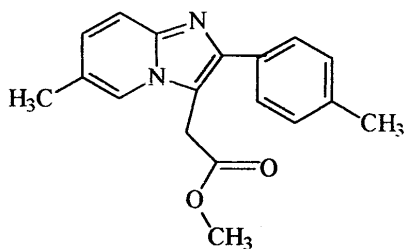
이 반응은 용매로서 할로젠화 탄화수소, 예를 들면, 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 또는 트리클로로에틸렌을 사용하여 40 내지 70℃의 온도에서 수행한다.

하이드록실 그룹의 제거는 티오닐 클로라이드 및 디메틸포름아미드를 사용하여 생성된 이미늄 염과의 반응을 통해 염소로 대체시켜 수행한다. 형성된 할로젠화 화합물(XI)을 분리하지 않고 환원시켜 에스테르(XII)를 수득한다.

화학식 XI



화학식 XII



화합물(I)을 수득하기 위한 본 발명의 방법에서 수득한 중간체 화합물(X), (XI) 및 (XII)은 신규하며 이전에는 문헌에 기술되지 않았다.

화합물(XI)을 수득하기 위하여, 할로카보네이트화 용매, 예를 들면, 디클로로메탄, 클로로포름 또는 1,2-디클로로에탄을 0 내지 30℃의 반응 온도에서 사용한다.

화합물(XII)을 수득하기 위한 화합물(XI)의 반응은 상기 용매중에서 환원 물질, 예를 들면, 나트륨 하이드로설파이트 또는 나트륨 설폭실레이트 포름알데하이드를 가하여 수행한다.

반응 온도는 10 내지 50℃이어야 한다.

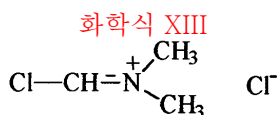
화합물(XII)을 폴리하이드록실화 용매, 예를 들면, 에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜 중에서 디메틸아민과 30 내지 70℃의 온도에서 반응시켜 아미드(I)를 수득한다.

화학식 I의 아미드를 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올에 용해시키고, 동일한 용매 중의 산, 예를 들면, 타르타르산, 옥살산 또는 아세트산의 용액을 가하여 상응하는 염을 수득한다. 아미드에 대한 첨가된 산의 몰비는 0.4:1 내지 1:1이다.

본 발명에 기술된 제조 방법에서, 클리옥실산의 메틸 에스테르(VIII) 또는 이의 메틸 헤미아세탈(IX)의 사용은 이들 물질이 보다 용이하게 입수가 가능하고 경제적이므로 상기 특허에 사용된 물질(III)보다 유익하다.

본 발명의 방법은 또한 위험한 용매, 예를 들면, 이소프로필 에테르의 사용 뿐만 아니라 염소화 화합물(XI)의 분리를 배제시켜 방법이 간단하고 반응 단계가 제거된다.

본 발명의 또 다른 중요한 차이점은 클로로 에스테르(XI)를 수득하기 위한 시약으로서 클로로 이미늄 염(XIII)의 사용이다.



이 시약은 보다 온화하므로 보다 선택적인 조건에 사용될 수 있으며, 이는 수율 및 특히 수득된 생성물의 순도에 반영된다. 아미드(I)는 하이드록시 에스테르(X)의 에스테르(XII)로의 전환에 대하여 73%의 수율로 무색 결정으로서 수득된다.

염소화 중간체(XI)의 환원에 사용되는 나트륨 설폭실레이트는 수소화붕소나트륨 사용시 보다 더 간단하고 더 경제적인 시약이다.

다음의 비제한적인 실시예는 본 발명의 작용 가능성을 나타내는 상세한 공정을 포함한다.

실시예 1

6-메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘(II)

50ℓ들이 반응기에 톨루엔(9.4ℓ)을 붓고, 교반하면서 삼염화알루미늄(3.10kg)을 가한다.

현탁액의 내부 온도가 0 내지 5℃에 도달되면, 톨루엔(2.8ℓ) 중의 α-브로모아세틸 브로마이드(2ℓ)의 용액을 가한다. 내부 온도가 10℃를 초과해서는 않된다. 첨가가 완료되면, 45분 동안 2 내지 10℃의 내부 온도에서 방치한다.

내부 온도가 50℃를 초과하지 않도록 물(13.2ℓ)를 서서히 가하고, 1시간 동안 교반하면서 방치한다. 상을 추출 제거하고, 이들을 분리한다.

수성 상을 톨루엔(3.6ℓ)을 사용하여 다시 제거하고 유기 상을 합한 다음, 물(5ℓ), 5% 중탄산나트륨(4ℓ), 물(4ℓ) 및 최종적으로 염화나트륨 포화용액(4ℓ)로 세척한다.

전개 용매로서 벤젠:에틸 아세테이트(9:1)를 사용하여 형광 지시약을 갖는 실리카 겔 플레이트 상에서 박층 크로마토그래피에 의해 조절을 수행한다.

중간체(VI, X=Br)를 함유하는 최종 유기 상을 50ℓ들이 반응기에 넣고, 약 30℃의 내부 온도 이하로 가열한다. 중탄산나트륨(2.08kg) 및 메탄올(4.5ℓ) 중의 2-아미노-5-메틸-피리딘(2.63kg)의 용액을 가한다.

첨가가 완료되면, 현탁액을 58 내지 62℃의 내부 온도 이하로 가열하고, 3시간 동안 이 온도에서 방치한다. 상기 기술한 방법으로 박층 크로마토그래피에 의해 조절을 수행한다.

반응이 완결되면, 현탁액을 냉각시키고, 진공 여과한다. 고체를 메탄올(2x2.5ℓ 및 1x1.5ℓ)로 세척한 다음, 온수(1x16.6ℓ)로 세척하고, 최종적으로 실온에서 물(1x3ℓ)로 세척한다.

일정 중량에 도달할때까지 10시간 동안 공기 유동 하에 60℃에서 오븐 내에서 건조시킨다.

용점이 208 내지 208.5℃이고 순도가 99.3%인 연황색 결정상 고체 3.8kg(70.2%)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$: 7.83(3H, d); 7.71(1H, s); 7.51(1H, d); 7.23(2H, d); 6.99(1H, dd); 2.38(3H, s); 2.30(3H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})(\text{cm}^{-1})$: 3131-2860; 1645.5; 1485.4; 1423.7; 1346.5; 825.7; 806.4; 735.0.

$\text{MS}(70\text{eV}) \text{ m/e}(\%)$: 223(16.3); 222(100); 221(18.9); 220(3.4); 92(5.9); 65(5.1).

실시예 2

6-메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-(α -하이드록시)-메틸 아세테이트(X)

50ℓ들이 반응기에 1,2-디클로로에탄(11ℓ)을 붓고, 교반하면서 중간체(II, 3.34kg)을 가한 다음, 무수 나트륨 아세테이트(0.308kg)을 가한다.

1,2-디클로로에탄(5ℓ) 중의 메틸 글리옥살레이트(VIII, 1.6kg)의 용액을 교반하면서 가한다.

내부 온도가 55℃에 도달될때까지 가열하고, 이 조건하에 3시간 동안 교반하면서 방치한다. 전개 용매로서 에틸 아세테이트:사이클로헥산(6:4)을 사용하여 실리카 겔 박층 크로마토그래피에 의해 조절을 수행한다.

지시된 반응시간이 완료되면, 반응 혼합물을 냉각시킨다.

현탁액이 냉각되면, 고체를 진공 여과하고, 1,2-디클로로에탄(1x3.5ℓ 및 1x1.5ℓ)로 세척한 다음, 물(1x13.4ℓ 및 1x3.4ℓ)로 세척한다.

일정 중량에 도달할때까지 공기 유동하에 60℃에서 오븐 내에서 건조시킨다.

용점이 205℃(분해)인 무색 고체 4.31kg(92.5%)을 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$: 7.99(1H, s); 7.53(2H, d); 7.47(1H, d); 7.18(2H, d); 7.04(1H, d); 5.80(1H, s); 4.05-4.3(1H, sa); 3.71(3H, s); 2.38(3H, s); 2.31(3H, s).

$\text{IR}(\text{KBr})(\text{cm}^{-1})$: 3447.3; 1749.7; 1452.6; 1387.0; 1198.0; 1151.7; 1084.2; 823.7; 796.7.

$\text{MS}(70\text{eV}) \text{ m/e}(\%)$: 311(2.0); 310(9.0); 252(19.7); 251(100); 223(3.6); 222(2.0); 103(1.1); 92(4.4); 65(2.8).

실시예 3

6-메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-(α -하이드록시)-메틸 아세테이트(X)

600ℓ들이 반응기에 디클로로메탄(260ℓ)을 가하고, 교반하면서 중간체(II, 95kg)을 가한 다음, 무수 나트륨 아세테이트(8.8kg)을 가한다.

메틸 글리옥살레이트의 메틸 헤미아세탈(IX, 75kg, 62ℓ)의 용액을 실온에서 교반하면서 가한다.

내부 온도가 40 내지 42℃에 도달될때까지 가열하고, 이 조건하에서 4시간 동안 교반하면서 방치한다. 전개 용매로서 에틸 아세테이트:사이클로헥산(6:4)을 사용하여 실리카 겔 박층 크로마토그래피에 의해 조절을 수행한다.

지시된 반응 시간이 완료되면, 반응 혼합물을 5℃의 온도 이하로 냉각시킨다.

현탁액이 냉각되면, 고체를 원심 분리하고, 디클로로메탄으로 세척한다.

실온에서 공기 유동하에 오븐 내에서 건조시킨다.

고체를 28℃에서 물(355ℓ)에 현탁시킨다.

물로 세척하면서 다시 원심 분리한다.

60℃에서 공기 유동하에 건조시킨다.

실시에 2의 생성물과 동일한 특성치를 갖는 생성물 121.4kg(91.5%)을 수득한다.

실시에 4

6-메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-메틸 아세테이트(XII)

50ℓ들이 반응기에 클로로포름(9.6ℓ) 및 티오닐 클로라이드(2.02ℓ)를 붓는다. 5℃로 냉각시키고, 교반하면서 디클로로포름(4.0ℓ) 중의 디메틸포름아미드(2.0ℓ)의 용액을 가한다. 발열 반응이므로, 실온이 달성된다.

첨가 시작부터 45분 동안 상기 온도에서 교반하면서 방치한다.

반응 혼합물을 5 내지 10℃의 내부 온도 이하로 냉각시키고, 교반하면서 클로로포름 3.3ℓ와 함께 중간체(X, 6.0kg)를 한번에 가한다.

실온에서 2시간 동안 교반하면서 방치한다.

나트륨 설펡실레이트 알데하이드(룽갈리트)을 한번에 가하고, 38 내지 40℃의 온도에서 2시간 동안 계속 교반한다.

50℃ 이하로 가열하고, 메탄올(20ℓ)을 가한 다음, 이 온도에서 여과하고, 침전물을 50℃에서 메탄올로 충분히 세척한다.

클로로포름을 메탄올로 제거하면서 약 13ℓ의 용적이 수득될때까지 여액을 감압하에 증류 농축시킨다.

물(6ℓ)을 가하고, 60℃ 이하로 가열한 다음, 여과한다.

여액을 40℃로 냉각시키고, pH 10 내지 11까지 10% 수산화나트륨 용액(w/v)을 가한다.

냉각하고, 여과한다.

탄소(0.1kg) 중에서 고온 여과하고, 물(19ℓ)을 가한 다음, 냉각시켜 원료인 습윤 고체를 메탄올(20ℓ)로 결정화시킨다.

온도를 60℃ 이하로 상승시키면서 공기 유동하에 오븐 내에서 건조시킨다.

용점이 133 내지 135℃인 고체 4.16kg(73.1%)를 수득한다.

¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm): 7.83(1H, s); 7.70(2H, d); 7.55(1H, d); 7.27(2H, d); 7.06(1H, dd); 4.02(2H, s); 3.76(3H, s); 2.40(3H, s); 2.35(3H, s).

IR(KBr)(cm⁻¹): 1726.6; 1392.8; 1331.1; 1228.8; 1176.8.

MS(70eV) m/e(%): 296(2.0); 295(14.0); 294(65.5); 237(3.9); 236(42.6); 235(100); 233(10.4); 221(2.0); 220(11.5); 219(20.7); 92(31.2); 86(8.0); 84(11.2); 65(16).

실시에 5

N,N,6-트리메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-아세트아미드(I)

가압하에 작업하여 제조한 50ℓ들이 용량의 스테인레스 스틸 반응기에 에틸렌 글리콜 중의 디메틸아민의 39% 용액(w/w, 7.6ℓ)을 가하고, 교반하면서 중간체(XII, 3.125kg)를 서서히 가한다.

기기를 밀폐하고, 압력이 $24.1 \times 10^4 \text{Pa}$ (35psi)를 초과하지 않도록 55 내지 65℃의 온도 이하로 가열한다.

3시간 후, 박층 크로마토그래피[형광 지시약을 갖는 실리카 겔 플레이트; 전개 용매: 사이클로헥산:메틸렌 클로라이드:디에틸아민(7:2:1)]에 의해 반응이 완료되었음을 확인한다.

기기가 감압될때까지 현탁액을 냉각시키고, 자기 교반기가 장착된 스테인레스 스틸 용기 내에 함유된 물(12ℓ)에 붓는다. 물 4ℓ를 용기 내에 가하고, 반응기를 세정한다.

현탁액을 약 2시간 동안 실온에서 교반한다.

10℃에서 냉각시키고, 여과한 다음, 물(2x3ℓ)로 세척한다.

일정 중량에 도달할때까지 60℃에서 공기 유동 하에 수득된 생성물을 건조시킨다.

원료 고체를 아세트니트릴(17ℓ)로 재결정화시킨다.

냉각하고, 여과한 다음, 세척하고, 일정 중량에 도달할때까지 공기 유동하에 60℃에서 오븐 내에서 건조시킨다.

용점이 195 내지 197℃인 무색 생성물 2.84kg(87%)를 수득한다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$: 7.98(1H, s); 7.55(2H, d); 7.52(1H, d); 7.26(2H, d); 7.04(1H, dd); 4.07(2H, s); 2.94(3H, s); 2.88(3H, s); 2.40(3H, s); 2.35(3H, s).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ (^1H 의 탈커플링, 넓은 밴드): 166.161; 143.959; 143.682; 137.187; 131.717; 129.139; 128.217; 127.230; 121.990; 121.449; 116.355; 113.560; 37.288; 35.632; 29.973; 21.079; 18.249.

IR(KBr)(cm^{-1}): 2980-3005; 1635.9; 1138.2; 825.7; 794.8.

MS(70eV) m/e(%): 309(5.0); 308(41.2); 307(100); 236(68.2); 235(71.9); 233(22.9); 222(2.1); 221(4.8); 220(27.4); 219(51.4); 92(51.6); 65(37.9).

원소 분석:

실측치: C: 74.36% H: 6.92% N: 13.56%

계산치: C: 74.24% H: 6.89% N: 13.67%

실시예 6

N,N,6-트리메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-아세트아미드-[R-(R*,R*)]-2,3-디하이드록시부탄디옥사이드(2:1)

50ℓ들이 반응기에 메탄올(25ℓ)을 가하고, 물질(I, 2.44kg)을 가한다.

가열하여 용해시키고, 메탄올(4.5ℓ) 중의 L-(+)-타르타르산(0.6kg)의 용액을 가한다.

약 18ℓ의 용적이 수득될때까지 증류 농축시키고, 냉각한 다음, 동일한 용매로 세척하면서 여과한다.

온도를 약 60℃ 이하로 점진적으로 상승시키면서 공기 유동 하에 생성물을 건조시킨다.

용점이 193 내지 195℃(분해)인 참조 화합물 2.82kg(93%)을 수득한다.

IR(KBr)(무수형)(cm^{-1}): 1645.5; 1404.4; 1344.6; 1275.1; 1147.8; 1138.2; 1115.0; 1076.4; 1022.4; 918.3; 825.7; 794.8; 719.6; 621.2; 600.0.

원소 분석:

실측치: C: 66.06% H: 6.32% N: 10.95%

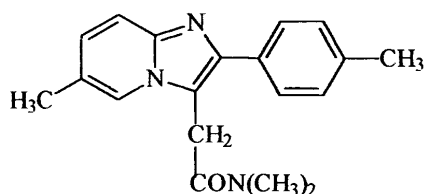
계산치: C: 65.97% H: 6.28% N: 10.99%

(57) 청구의 범위

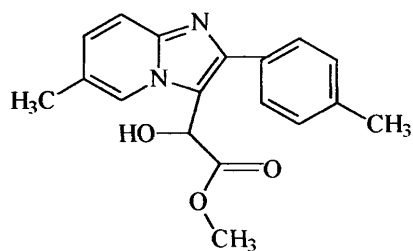
청구항 1.

화학식 X의 하이드록시 에스테르를, 티오닐 클로라이드 및 디메틸포름아미드를 사용하여 동일 반응계 내에서 형성된 화학식 XIII의 이미늄 염으로 처리하고, 이어서 생성된 화학식 XI의 할로겐화 화합물을 나트륨 설펡실레이트 포름알데하이드 및 나트륨 하이드로설파이트로부터 선택된 환원제를 사용하여 환원시켜 화학식 XII의 에스테르를 형성시킨 다음, 이를 30 내지 70℃의 온도에서 폴리하이드록실화 용매 매질 중에서 디메틸아민과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 N,N,6-트리메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-아세트아미드의 제조방법.

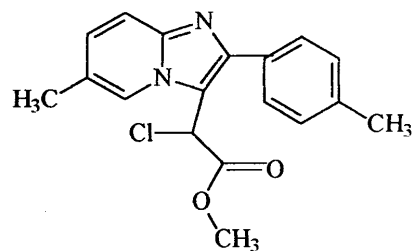
화학식 I



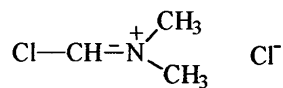
화학식 X



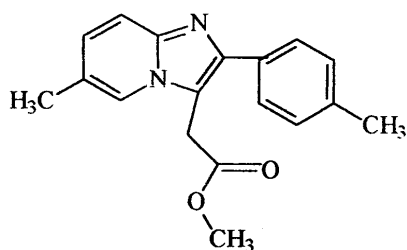
화학식 XI



화학식 XIII



화학식 XII



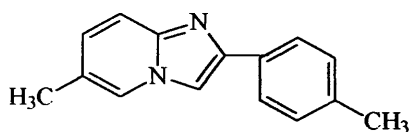
청구항 2.

제1항에 있어서, 폴리하이드록실화 용매 매질이 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜로부터 선택되는 방법.

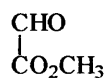
청구항 3.

제1항에 있어서, 화학식 X의 6-메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘-3-(α -하이드록시)-메틸 아세테이트가, 화합물(II)을 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 트리클로로에틸렌으로부터 선택된 염소화 용매 중에서 40 내지 70℃의 온도에서 화학식 VIII의 메틸 글리옥살레이트 또는 화학식 IX의 이의 메틸 헤미아세탈과 반응시켜 수득되는 방법.

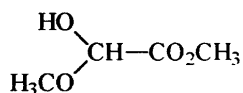
화학식 II



화학식 VIII



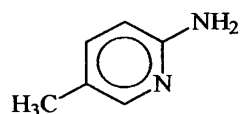
화학식 IX



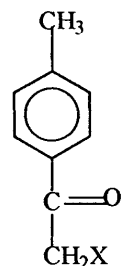
청구항 4.

제3항에 있어서, 화학식 II의 6-메틸-2-(4-메틸페닐)-이미다조-[1,2-a]-피리딘이, 화학식 V의 2-아미노-5-메틸-피리딘을 톨루엔 및 탄소수 1 내지 3의 알콜 중에서 40 내지 70℃의 작업 온도에서 중탄산나트륨 및 중탄산칼륨으로부터 선택된 염기를 가하여 화학식 VI의 α -할로-4-메틸 아세토페논과 반응시켜 수득한 반응 생성물인 방법.

화학식 V



화학식 VI



상기 화학식 VI에서,

X는 Cl 또는 Br이다.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 유리 염기를, 용매로서 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올을 사용하는 알콜 매질 중에서 산:염기의 몰비를 0.4:1 내지 1:1로 하여 타르타르산, 옥살산 및 아세트산으로부터 선택된 산과 반응시키고, 상응하는 염을 결정화시키는 방법.