



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 453/02 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년07월13일 10-0739901 2007년07월09일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2005-7006471	(65) 공개번호	10-2005-0083764
(22) 출원일자	2005년04월14일	(43) 공개일자	2005년08월26일
심사청구일자	2005년04월14일		
변역문 제출일자	2005년04월14일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2003/032275	(87) 국제공개번호	WO 2004/035575
국제출원일자	2003년10월10일	국제공개일자	2004년04월29일

(30) 우선권주장 60/419,051 2002년10월16일 미국(US)

(73) 특허권자 화이자 프로덕츠 인코포레이티드
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드

디에스엠 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 노스 캐롤라이나주 그린빌 엔.더블유. 그린빌 보울러바드 5900

(72) 발명자 너겐트 토마스 씨.
미국 캘리포니아주 94122 샌프란시스코 제 48 애비뉴 1526

시마이어 로버트
미국 캘리포니아주 94304 팔로 알토 포터 드라이브 3172 씨브이테라퓨
틱스

(74) 대리인 김창세

(56) 선행기술조사문헌
US05162339

심사관 : 김범수

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) (S,S)-시스-2-벤즈하이드릴-3-벤질아미노퀴누클리딘의제조 방법

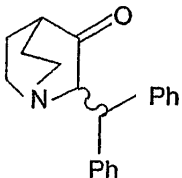
(57) 요약

본 발명은 (S,S)-시스-2-벤즈하이드릴-3-벤질아미노퀴누클리딘의 제조 방법에 관한 것이다. 이 제조 방법은 유기 용매 및 유효량의 유기 카복실산의 존재 하에 R- 및 S-이성질체의 혼합물을 함유하는 화학식 I의 화합물을 유효량의 키랄 유기 산과 접촉시켜 R-이성질체를 상기 S 이성질체의 산 염으로 전환시키는 단계(이 때, 상기 유기 용매는 R- 및 S-이성질체의 혼합물을 함유하는 화합물을 용해시키는 반면 상기 산 염을 침전시킬 수 있고, 상기 유기 카복실산은 상기 키랄 유기산과 상이하다);

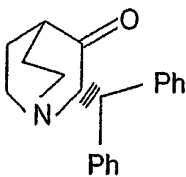
상기 산 염을 염기로 중화시켜 화학식 II의 키랄 케톤의 S-이성질체를 제조하는 단계; 및

루이스 산의 존재 하에 상기 키랄 케톤을 유기 아민과 반응시켜 상응하는 이민을 제조하고, 상기 이민을 환원시키는 단계를 포함한다:

화학식 I



화학식 II



특허청구의 범위

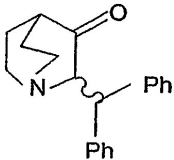
청구항 1.

알콜 및 1당량 이상의 아세트산, 프로피온산, 뷰티르산, 옥살산 및 숙신산으로 구성된 군에서 선택되는 약한 유기 카복실산의 존재 하에 화학식 I의 R- 및 S-이성질체의 혼합물을 함유하는 화합물을 1당량 이상의 L-타르타르산과 접촉시켜 R-이성질체를 (2S)-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘의 L-타르트레이트 염으로 전환시키는 단계(이때, 상기 알콜은 R- 및 S-이성질체의 혼합물을 함유하는 상기 화합물을 용해시키지만 상기 L-타르트레이트 염을 침전시킬 수 있다);

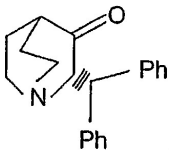
상기 L-타르트레이트 염을 염기로 중화시켜 화학식 II의 키랄 케톤의 S-이성질체를 제조하는 단계; 및

루이스 산의 존재 하에 상기 키랄 케톤을 아릴알킬아민과 반응시켜 상응하는 이민을 제조하고, 상기 이민을 환원시키는 단계를 포함하는, (S,S)-시스-2-벤즈하이드릴-3-벤질아미노퀴누클리딘의 제조 방법:

화학식 I



화학식 II



청구항 2.

제 1 항에 있어서,

화합물이 라세믹 혼합물로서 존재하는 제조 방법.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

상기 알콜이 에탄올인 제조 방법.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

상기 알콜이 변성 알콜인 제조 방법.

청구항 9.

제 1 항에 있어서,

상기 약한 유기 카복실산이 아세트산, 프로피온산 또는 뷰티르산인 제조 방법.

청구항 10.

제 9 항에 있어서,

상기 약한 유기 카복실산이 아세트산인 제조 방법.

청구항 11.

삭제

청구항 12.

제 1 항에 있어서,

상기 염기가 중탄산 나트륨, 중탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨인 제조 방법.

청구항 13.

제 1 항에 있어서,

상기 염기가 pH가 약 9에 도달될 때까지 25℃ 미만의 온도를 유지시키기 위해 냉각되면서 첨가되는 제조 방법.

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

상기 중화가 유기 용매와 물을 포함하는 2상(biphasic) 용매 혼합물의 존재 하에 실시되는 제조 방법.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

제 14 항에 있어서,

상기 유기 용매가 톨루엔, 에틸 아세테이트 또는 메틸 t-부틸 에테르인 제조 방법.

청구항 17.

삭제

청구항 18.

제 1 항에 있어서,

상기 루이스 산이 알루미늄 트라이아이소프로폭사이드인 제조 방법.

청구항 19.

삭제

청구항 20.

제 1 항에 있어서,

상기 루이스 산이 티탄 테트라아이소프로폭사이드인 제조 방법.

청구항 21.

제 1 항에 있어서,

키랄 케톤의 S 이성질체에 대해 1당량 이상의 루이스 산이 사용되는 제조 방법.

청구항 22.

제 1 항에 있어서,

상기 이민이 귀금속 촉매의 존재 하에 환원제와 반응시킴에 의해 환원되는 제조 방법.

청구항 23.

제 22 항에 있어서,

상기 귀금속 촉매가 지지 팔라듐 또는 지지 백금 촉매인 제조 방법.

청구항 24.

제 23 항에 있어서,

상기 귀금속 촉매가 탄소 상 팔라듐인 제조 방법.

청구항 25.

제 22 항에 있어서,

상기 환원제가 수소인 제조 방법.

청구항 26.

삭제

청구항 27.

제 1 항에 있어서,

상기 아릴알킬아민이 벤질아민인 제조 방법.

청구항 28.

제 1 항에 있어서,

상기 산 염이 50% 초과 수율로 제조되는 제조 방법.

청구항 29.

제 28 항에 있어서,

상기 수율이 85 내지 90%인 제조 방법.

청구항 30.

제 1 항에 있어서,

상기 이민이, 형성된 직후에 환원되는 제조 방법.

청구항 31.

다른 입체이성질체에서 나온 불순물을 10% 미만으로 함유하는 거울상이성질체적으로 순수한 2(S)-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘의 L-타르트레이트 염.

청구항 32.

삭제

청구항 33.

다른 입체이성질체에서 나온 불순물을 10% 미만으로 함유하는 거울상이성질체적으로 순수한 2(S)-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘.

청구항 34.

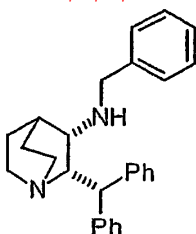
다른 입체이성질체에서 나온 불순물을 10% 미만으로 함유하는 거울상이성질체적으로 순수한 2(S)-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘의 이민.

명세서

기술분야

본 발명은 물질 P의 비펩타이드 길항제로서 유용성을 갖는 광학적 활성 퀴누클리딘 유사체의 제조에서 유용한 중간체인 (S,S)-시스-2-벤즈하이드릴-3-벤질아미노퀴누클리딘(화학식 4의 화합물 또는 화합물(4))의 제조 방법에 관한 것이다.

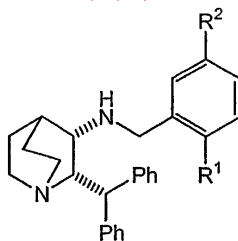
화학식 4



배경기술

물질 P는 평활근 조직에 신속한 자극성 작용을 가하는 일원인 타키키닌 부류의 펩타이드에 속하는 천연 발생적 운데카펩타이드이다. 물질 P는 포유류에서 생성되고 미국 특허 제 4,680,283 호에 개시된 아미노산 서열 특징을 갖는 약학적 활성 신경펩타이드이다. 다양한 물질 P 길항제가 표제 화합물로부터 제조될 수 있다: 예컨대, 미국 특허 제 5,162,339 호는 화학식 2의 물질 P 길항제(화합물(2))를 기술한다:

화학식 2



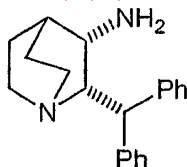
상기 식에서,

R¹은 메톡시이고,

R²는 아이소프로필, 3급-부틸, 메틸, 에틸 및 2급-부틸로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된다.

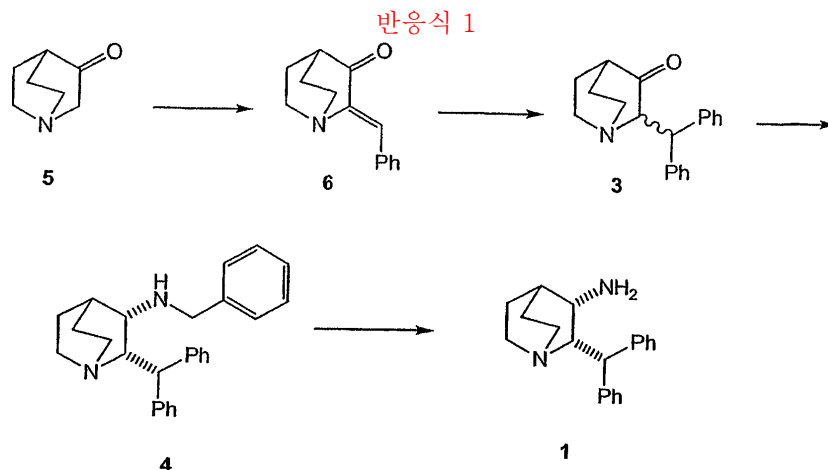
이런 물질 P 길항제는, 화학식 R³CHO(여기서, R³은 전술된 R¹ 및 R²로 치환된 페닐 고리를 갖는 벤즈알데하이드 유도체로서 정의된다.)의 적당한 알데하이드를 사용하여 화학식 1의 시스-2-벤즈하이드릴-3-아미노-퀴누클리딘(화합물(1))의 환원적 아민화에 의해 제조될 수 있다.

화학식 1



이런 환원적 아민화는 예컨대 WO 92/21677, WO 94/10170, WO 94/11368, WO 94/26740, WO 94/08997, WO 97/03984 및 미국 특허 제 5,162,339 호, 제 5,721,255 호, 제 5,939,433 호 및 제 5,939,434 호에 기술된 바와 같이 다양한 환원제, 예컨대 적당한 금속 촉매의 존재 하의 수소, 나트륨 사이아노보로하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 아연 및 염산, 보레인 다이메틸설파이드 또는 포름산을 사용하여 성취될 수 있다. 다른 방법은, 예컨대 미국 특허 제 5,807,867 호 및 제 5,939,433 호 및 WO 92/21677에 교시된 바와 같이 적절한 친전자체를 사용한 알킬화에 의해 화합물(1)을 화합물(2)로 전환시키는 것이다. 화합물(1)을 화합물(2)로 전환시키는 또 다른 방법은 예컨대 WO 92/21677 및 문헌[Journal of Medicinal Chemistry, 35, 2591 (1992)]에 기술된 바와 같이 활성화된 카복실산 유도체를 사용하여 화합물(1)을 아실화시킨 후, 생성된 아마이드를 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제로써 환원시키는 것이다.

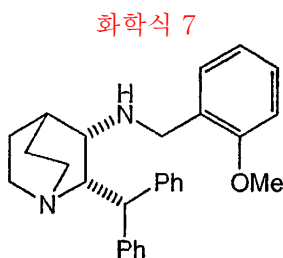
화합물(2)의 형성에서의 중간체인 시스-2-벤즈하이드릴-3-아미노-퀴누클리딘(1)은 수소 기체 및 촉매를 사용한 탈벤질화에 의해 3-벤질아민-2-벤즈하이드릴-퀴누클리딘(4)으로부터 입수가능하다. 벤질아민(4)의 제조 방법은 와라와(Warawa)의 문헌[the Journal of Medicinal Chemistry, 18, 587 (1975)]에 기술되어져 있고, 반응식 1에 도시되어 있다. 이 공정은 클레오(Clema)등의 문헌[Journal of the Chemical Society (London) p1241 (1939)]의 방법에 의해 입수가능한 3-퀴누클리딘(5)으로 시작하여, 벤즈알데하이드와 축합되어 에논(6)을 생성한다. 그 다음, 이를 페닐마그네슘 클로라이드와 반응시켜, 2-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘(3)을 형성한다. 벤질아민을 이용한 케톤(3)의 환원적 알킬화에 의해 화합물(4)가 제공된다.



이런 시도는 WO 92/20676 및 미국 특허 제 5,162,339 호에 기술된 바와 같이 아릴 및 퀴누클리딘 유사체에서 허용되는 방법을 적합하게 응용한 것이다. 벤질아민 대신 메톡시벤질아민이 사용되어 왔는데, 이는 이것이 미국 특허 제 5,807,867 호 및 제 5,939,433 호에 기술된 바와 같이 아민(1)을 제조하기 위해 가수분해적 제거뿐만 아니라 가수소화분해를 허용하기 때문이다.

케톤(3)과 벤질아민의 반응으로부터 형성된 이민을 9-BBN을 사용하여 환원시키는 것은 목적하는 화합물(4)의 시스-이성질체의 형성을 최대화할 수 있기 때문에 옹호되고 있다. 이 절차는 문헌[the Journal of Medicinal Chemistry, 35, 2591 (1992)]에 기술되어 있다.

이런 모든 실시예에서, 물질들은 라세믹이다. 거울상이성질체의 분리는 통상적인 분해 기술에 의해 화합물(1), (2) 및 (4)에 대해 실시되어졌다. 이는 예컨대 미국 특허 제 5,138,060 호에 기술된 방법에 의해 설명되는데, 여기에서는 (-)-만델산을 사용하여 에틸 아세테이트로부터 라세믹(7)을 결정화시키고, 에틸 아세테이트로부터 후속적 재결정화에 의해 염을 정제시키고, 염기로 처리하여 유리 아민 생성물을 방출시킴에 의해, 메톡시페닐 유도체(7)가 분리되어 목적하는 (-)-이성질체를 제공한다. 관련 절차에서, WO 97/03984에 기술된 바와 같이 (1R)-(-)-10-캄포설폰산을 사용하여, N-[[2-메톡시-5-(1-메틸에틸)페닐]메틸]-2-(다이페닐메틸)-1-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-3-아민을 분리시킨다.

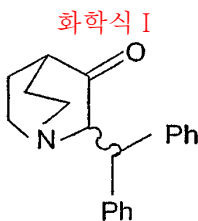


D-타르타르산의 사용은, 메탄올 중에서 시스-3-아미노-2-벤즈하이드릴퀴누클리딘(1)의 분리에 대한 무라카미 등의 일본 특허 제 07025874 호에 개시되어 있다. 또한, 문헌[the Journal of Medicinal Chemistry, 35, 2591 (1992)]에 기술된 바와 같이 중간체 카바메이트의 부분입체이성질체의 분리를 이용하여 단일 거울상이성질체로서 화합물(1)을 수득하여 왔다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

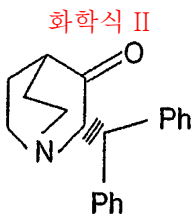
본 발명은 (S,S)-시스-2-벤즈하이드릴-3-벤질아미노퀴누클리딘의 제조 방법에 관한 것이다. 이 제조 방법은 유기 용매 및 유효량의 유기 카복실산의 존재 하에 R- 및 S-이성질체의 혼합물을 함유하는 화학식 I의 화합물을 유효량의 키랄 유기산과 접촉시켜 R-이성질체를 상기 S 이성질체의 산 염으로 전환시키는 것을 포함한다.



본 발명의 방법에 따르면, 사용된 유기 용매는 R- 및 S-이성질체의 혼합물을 함유하는 화합물을 용해시키는 반면, 상기 산 염을 침전시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 사용된 유기 카복실산은 사용된 키랄 유기산과 상이하다.

전술된 접착 단계는 동역학적 분리가 일어나도록 실시된다. 즉, 본 발명의 접착 단계는 S 이성질체를 형성하도록 반응을 유도하는 반응물 및 조건을 사용하여 실시된다. 본 발명에 따르면, 유효량의 유기 카복실산을 사용하여 퀴누클리디논을 용해시키고 산성 환경을 제공하여 R 이성질체를 S 이성질체로 라세미화시킬 경우 이런 동역학적 분리가 가능하다. 유기 카복실산이 키랄이 아닌 것이 바람직하다. 바람직하게는, 퀴누클리디논에 대해 1당량 이상의 유기 카복실산, 보다 바람직하게는 1당량 초과 유기 카복실산이 사용된다. 마찬가지로, 1당량 이상, 바람직하게는 1당량 초과 유효량의 키랄 유기 카복실산이 사용되는 경우에 동역학적 분리가 가능하다.

접착 단계 후에, 생성된 산 염이 유기 염기로서 중화되어 화학식 II의 키랄 케톤의 S-이성질체를 제공한다:



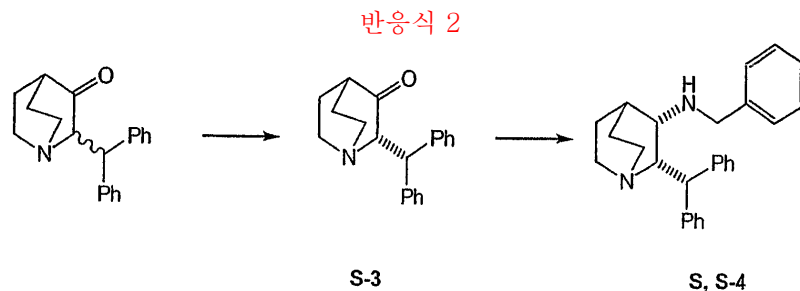
다음, 루이스산의 존재 하에 키랄 케톤을 유기 아민과 반응시켜 상응하는 이민을 제공한 후, 이민을 환원시킨다. 본 발명에 따르면, 유효량의 루이스산, 바람직하게는 1당량 이상, 보다 바람직하게는 1당량 초과 루이스산이 최적의 전환을 위해 사용된다. 본 발명의 반응이 하기 반응식 2에 도시된다.

바람직한 실시양태에서, 출발 물질은 라세믹 2-벤즈하이드릴-3-퀴누클리디논(3)이다. 바람직한 실시양태에서, 본 제조 방법은 와라와의 문헌[Journal of Medicinal Chemistry, 18, 587 (1975)]에서 기술된 바와 같이 제조된 라세믹 2-벤즈하이드릴-3-퀴누클리디논(3)에서 출발한다. L-타르타르산으로 처리 시에, 바람직한 키랄 유기산인 화합물(3)의 (S)-이성질체가 타르트레이트 염으로서 85% 내지 90% 수율로 수득된다. 분리에 의해 한 이성질체가 단지 50% 수율로 수득됨에 따라서, 나머지는 바람직하지 않은 안티포드(antipode)이고, 동역학적 분리가 일어난다. 따라서, 반응 조건 하에 바람직하지 않은 (R)-이성질체는 (S)-이성질체로 전환된다. 결정화에서의 용매는, 유기 카복실산(이 중 아세트산이 바람직하다)의 존재 하에 케톤(3)이 용해가능한 알콜(이 중 에탄올이 바람직하다)이다.

바람직하지 않은 안티포드를 버릴 필요가 없기 때문에, 동역학적 분리는 문헌에 교시된 통상적인 분해법과 비교 시에 손실을 최소화시킨다.

광학적 활성 케톤을 이 염으로부터 회수하여, 공정의 벤질아민과의 환원적 알킬화에 사용할 수 있고, 여기서는 S-입체화학성이 C-2에서 유지되고, S-시스-입체화학성이 C-3의 새로운 탄소 질소 결합에서 대부분을 차지한다.

벤질아민을 이용한 비대칭 환원적 알킬화 공정은 1) 과량의 온화한 루이스산, 예컨대 알루미늄 트리-아이소프로폭사이드 또는 티탄 테트라-아이소프로폭사이드의 존재 하에 유기 용매에서 S-3을 벤질아민으로 처리한 후, 귀금속 촉매 상에서 수소 기체를 사용하여 이민을 동일 반응계 환원시킴에 의한 중간체 이민의 형성을 포함한다. 제한 없이, 반응에 적당한 용매는 테트라하이드로퓨란이고, 수소화에 바람직한 촉매는 탄소 상 Pt이다.



당업자는 아민(1) 및 이것의 유사체를 제조하기 위한 일련의 라세미체에 사용되는 시약 및 방법을 용이하게 선택할 수 있다. 본 발명은 키랄 유기산을 사용한 염의 형성에 의한 케톤(3)의 동적 분리를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 키랄 유기산은 비대칭 중심을 가지며 입체이성질체를 갖는 유기 카복실산으로서, 이들 중 일부는 각각 서로의 거울 상을 갖는다 (거울상이성질체). 또한, 키랄 유기산은 유기 용매에 가용성이다.

유효량의 키랄 유기산이 사용된다. 과량의 키랄 유기산이 사용될 수 있지만, 바람직하게는 퀴누클리딘에 대해 대략 등몰량 이상의 키랄 유기산이 사용된다(그러나, 대략 등몰량의 키랄 유기산이 바람직하게 사용된다). 바람직한 예는 타르타르산이다. 라세믹 케톤을 용해시킬 수 있지만, 생성된 염은 침전시키는 유기 용매가 사용된다. 퀴누클리딘 및 다양한 시약을 용해시키기에 충분한 용매가 존재한다. 바람직하게는 이런 유기 용매는 알콜이고, 에탄올이 바람직한 알콜이고, 변성 알콜이 에탄올의 바람직한 형태이다.

약한 유기 카복실산이 첨가되어 염 형성을 돕는다. 유기 카복실산은 모노 카복실산 또는 폴리 카복실산일 수 있지만, 모노 카복실산 또는 다이카복실산이 바람직하다. 모노 카복실산이 특히 바람직하다. 카복실산은 아세트산, 프로피온산 및 뷰티르산을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 산은 아세트산이다.

전술한 바와 같이, 사용된 유기 카복실산은, 염 형성이 수행되고 염의 침전을 촉진하기에 충분한 양으로 존재한다. 바람직하게는, 퀴누클리딘에 대해 1당량 이상의 유기 카복실산이 사용된다.

본원에서 사용된, 산과 관련된 용어 "당량"은 특히 각각 1 원자량 또는 1 몰의 산성 수소(즉, 중화 동안 염기와 반응하는 수소)를 함유하는 양, 특히 중량 또는 몰량이다. 예컨대, 산이 아세트산과 같은 모노카복실산인 경우, 1 몰 아세트산이 1 몰 (당량)의 산을 생성한다. 그러나, 카복실산이 다이카복실산, 예컨대 옥살산, 숙신산 등인 경우, 1 몰의 다이카복실산은 2 당량의 산을 생성한다.

따라서, 유기산이 모노카복실산인 경우, 퀴누클리딘에 대해 대략 등몰량 이상의 모노카복실산이 사용되는 것이 바람직한 반면, 유기산이 다이카복실산인 경우, 다이카복실산에 대해 몰 기준으로 약 2배 이상의 퀴누클리딘이 사용되는 것이 바람직하다. 그러나, 과량의 유기 카복실산이 사용되는 것이 바람직하다.

퀴누클리딘, 키랄 유기산 및 유기 카복실산이 0℃ 내지 용매의 환류 온도에서 혼합될 수 있지만, 이들은 거의 주변 온도에서 함께 혼합되는 것이 바람직하다. (S)-염 이성질체의 침전이 중단될 때까지, 즉 더 이상 침전이 관찰되지 않을 때까지 반응이 진행될 수 있다.

이에 염매이고자하는 것은 아니지만, 키랄 유기산과 퀴누클리딘 및 유기 카복실산의 조합물이 동역학적 분리를 촉진시키는 것으로 믿어진다. 보다 구체적으로는, 반응 조건 하에 S-이성질체의 염이 침전될 뿐만 아니라, 바람직하지 못한 R 이성질체도 S-이성질체 염으로 전환된다. 따라서, R 이성질체가 S 이성질체로 전환되기 때문에, 본 발명의 반응 조건 하에 R 이성질체는 거의 또는 전혀 버려지지 않는다.

본 발명의 제 2 단계에서, 키랄 케톤 S-3은 S-이성질체, 예컨대 S-타르타르산 염의 중화에 의해 타르테이트 염으로부터 수득된다. 제 2 단계는 유기 용매 및 물의 2상(biphasic) 혼합물에서 실시되는 것이 바람직하다. 적당한 유기 용매는 톨루엔, 에틸 아세테이트 및 메틸 t-부틸 에테르를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 유기 용매는 톨루엔이다. 중화 반응에 적당한 염기는 중탄산 나트륨, 중탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 수산화 나트륨 및 수산화 칼륨을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 실시양태에서, 염은 2상 용매 혼합물에 현탁되고, pH가 약 9에 도달될 때까지 25℃ 미만의 온도를 유지하도록 냉각시키면서 염기의 수용액이 첨가된다. 광학적 활성 S-3의 유리 염기는 고형물로서 유기층으로부터 회수된다.

키랄 케톤 S-3을 이용하여 물질 P 길항제를 제조하고, 라세미화가 일어나지 않음을 보여주기 위한 한 적용예가 본원에 기술되어 있지만 이로 한정하는 것은 아니다. 당업자는, 다른 알데하이드, 이민에 대한 환원제 및 탈보호 방법을 라세믹 화합물에 대한 문헌으로부터 참고할 수 있다. 이러한 반응식에서의 단계 3은 알킬 아민, 아릴 아민 또는 아릴 알킬 아민과 같은 질소성 유기 아민을 사용하는 이민의 형성을 포함한다. 알킬은 1 내지 6의 탄소 원자를 함유하는 것이 바람직하고, 이는 분지형 또는 직쇄형일 수 있다. 예에는 메틸, 에틸, 아이소프로필, 프로필, 뷰틸, 2급-뷰틸, t-뷰틸, 아이소뷰틸, 펜틸 및 헥실 이 포함된다. 단독 또는 조합되어 사용되는 경우에서의 용어 "아릴"은 6, 10, 14 또는 18개의 고리 탄소 원자 및 총 25개 이하의 탄소 원자를 함유한 방향족 화합물이다. 예에는 페닐, 나프틸 등이 포함된다. 바람직한 아민은 벤질아민이다. 유기 아민이 온화한 루이스산의 존재 하에 동일 반응계 반응되어 이민을 형성한 후, 당업자에게 공지된 기술, 예컨대 귀금속 촉매 및 수소 상에서의 환원에 의해 상응하는 아민으로 환원된다. 이런 시도는 S-3을 S-4로 전환시키는 동안 라세미화 가능성을 회피한다. 브룬스테드 산의 존재 하의 이민 형성은 C-2에서 약간의 라세미화를 초래한다. 이민 형성을 촉매화한 후 생성된 혼합물을 직접 환원시키기 위해 루이스 산이 사용되는 경우, 에피머화는 관찰되지 않는다.

이민 형성 반응에 적당한 용매는 임의의 균질 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 다이클로로벤젠, 클로로벤젠, 다이클로로에테인, 또는 에테르성 용매(THF를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다)와 탄화수소(톨루엔을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다)와 같은 기타 불활성 용매이다. 적당한 루이스산은 알루미늄 트라이-아이소프로폭사이드 및 티탄 테트라-아이소프로폭사이드를 포함한다. 바람직한 루이스산은 알루미늄 트라이-아이소프로폭사이드이다. 루이스산은 이민을 형성하기에 유효한 양으로 존재한다. 과량의 아민이 존재할 수 있지만, 질소성 유기 아민이 케톤 S-3의 양과 대략 등몰량 이상으로 존재하는 것이 바람직하다. 또한, 루이스산은, 케톤 S-3을 이민으로 전환시키는 것을 돕는 촉매적 유효량으로 존재하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 루이스산은, 특히 케톤 S-3이 제한 시약인 경우, 케톤 S-3 양의 등몰량 이상으로 존재한다. 생성된 이민은 표준 기술, 예컨대 귀금속 촉매 및 수소를 사용하여 환원된다. 귀금속 촉매는 다양한 지지체 상의 백금 및 팔라듐 금속을 포함한다. 바람직한 촉매는 탄소 상 백금이다. 예컨대 본 발명의 방법의 한 구현 단계는, 루이스산으로서 알루미늄 트라이-아이소프로폭사이드를 사용하여 S-3 및 벤질아민을 테트라하이드로퓨란 용매에 혼합시킴으로써 실시된다. 이민 형성은 실온에서 3시간 동안 실시되는 것이 바람직하다. 테트라하이드로퓨란 중의 5% Pt/C 슬러리를 첨가하고, 15시간 동안 75 psi의 수소압의 수소 분위기 하에 반응물을 교반하였다. 광학적 활성 S,S-4를 반응물로부터 분리시켰다.

전술된 본 발명의 제조 방법은 통상적인 전통적 분리 방법에 비해 상당한 장점을 달성한다. 분리 단계, 즉 제 1 접촉 단계의 수율은 전형적 분리에 의해 성취될 수 있는 최대값인 50%를 초과한다. 바람직하지 않은 이성질체가 바람직한 이성질체로 전환되고, 이를 반응 조건 하에서 혼합물로부터 분리한다. 이는 산출량을 증가시키고 비용을 절감시킨다. 키누클리디논을 단일 거울상이성질체로서 사용하게 되면 다양한 경로로 광학적으로 순수한 형태의 물질 P 길항제를 비대칭 합성할 수 있고, 후반 단계 분리와 관련된 문제를 경감시킬 수 있다. 환원적 아민화 동안 라세미화와 관련된 문제는, 루이스산을 사용하여 이민 형성과 동일 반응계 촉매적 수소화를 촉매화시킴으로써 제거된다.

본원에 기술된 제조 방법은 키누클리디논의 R 및 S 이성질체의 혼합물로부터 S,S-시스-2-벤즈하이드릴-3-아미노-키누클리디논을 제조하는데 유용하다. R 이성질체가 보다 많은 양으로 존재하거나 S 이성질체가 보다 많은 양으로 존재할 수 있다. 또한 상기 제조 방법은 전형적으로 통상의 출발 물질인 라세믹 2-벤즈하이드릴-3-키누클리디논으로부터 표제 화합물의 형성에 적용될 수 있다.

전술된 제조 방법에 의해 형성된 생성물은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수하다. 즉, 실질적으로 임의의 다른 입체 이성질체(즉, RR, RS 또는 SR 생성물)가 없다. 바람직하게는, 이는 다른 입체이성질체로부터 10% 미만의 불순물, 보다 바람직하게는 다른 입체이성질체로부터 5% 미만의 불순물, 보다 더 바람직하게는 다른 입체이성질체로부터 1% 미만의 불순물을 함유한다.

또한, 이와 같이 형성된 생성물은 실질적으로 순수한 것이 바람직하다. 즉, 이는 10% 미만의 불순물 및 보다 바람직하게는 5% 미만의 불순물을 함유한다. 그러나, 필요한 경우, 이와 같이 형성된 (S,S)-시스-2-벤즈하이드릴-3-벤질아미노키누클리디논은 당업계에 공지된 기술, 예컨대 HPLC 제조용 크로마토그래피 및 기타 컬럼 크로마토그래피를 포함하는 크로마토그래피 및 재결정 등에 의해 추가로 정제될 수 있다.

다음의 실시예는 본 발명의 일부 바람직한 실시양태를 설명하고자 하는 것으로 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

실시예

실시예 1

(2S)-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘은 L-타르타르산 염

아세트산(10.4ml, 180mmol)이 있는 변성 에탄올(525ml)에 라세믹 2-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘(52.45g, 180mmol)을 용해시키고, L-타르타르산(27g, 180mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 가열하여 환류시킨 후, 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 유지시켰다. 고형물을 수집하고, 12시간 동안 40℃에서 진공 하에 건조시켰다. 목적 염의 수율은 69.9g으로 88% 이론치였다.

실시예 2

(2S)-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘(S-3)

상기 실시예에서의 L-타르타르산 염(69.9g, 158mmol)을 톨루엔(700ml)에 현탁시키고, 최대 온도 25℃를 유지시키면서 중탄산 나트륨 포화 용액(500ml)을 적가하면서, 빙수욕으로 냉각시켰다. 투명한 2상 혼합물을 25℃에서 20분간 교반하고, 그 층들을 분리시켰다. 유기층을 물(100ml)로 세척하고, 층들을 분리시키고, 유기물을 황산 나트륨 위에서 건조시켰다. 유기물을 여과시키고, 진공 하에 증발시켜, 목적하는 광학적 활성 케톤을 무색 고형물로서 45.66g; 99% 수율로 수득하였다.

Mp 145-146℃. ¹HMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.86-2.00 (m, 4), 2.41-2.43 (m, 1), 2.54-2.59 (m, 2), 3.08 (t, 2), 3.98 (d, 1), 4.55 (d, 1), 7.17 (m, 8), 7.38-7.41 (m, 2).

실시예 3

(S,S)-2-벤즈하이드릴-3-벤질아미노-퀴누클리딘(S,S-4)

알루미늄 트라이-아이소프로폭사이드를 사용하는 경우:

질소 하에, (2S)-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘(0.50g, 1.0 당량, 1.72mmol)을 무수 THF(2ml)에 용해시켰다. 그 후, 벤질아민(0.21ml, 1.1 당량, 1.89mmol)을 첨가한 후, 2ml의 무수 THF 중의 알루미늄 아이소프로폭사이드(0.42g, 1.2 당량, 2.06mmol) 용액을 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 이 무색 용액에 1ml 무수 THF 중의 5% Pt/C (0.063g, 테구사 F101RA/W, ~60% 습윤) 슬러리를 첨가하였다. 반응을 파(Parr) 반응기에 넣고, 75 psi H₂로 가압하고, 15시간 동안 실온에서 반응시켰다. 반응 혼합물을 15ml의 2M HCl에 붓고, 이어서 여과하고, 1M NaOH로 염기화시키고, 50ml의 메틸 3급 부틸 에테르(MTBE)로 추출하였다. MTBE층을 MgSO₄로 건조시킨 후, 진공 하에 용매를 제거하여, 백색 결정성 고형물을 수득하였다. 분석 결과 이것은 모두 시스 이성질체(<2% 트랜스 이성질체), >99%ee(다른 거울상이성질체는 관찰되지 않았다)였다.

티탄 테트라-아이소프로폭사이드를 사용하는 경우:

(2S)-벤즈하이드릴-3-퀴누클리딘(9.00g, 30.9mmol)을 무수 THF(75ml)에 용해시켰다. 질소의 양압 유동을 유지시키면서, 용액을 포트를 통해 수소화 헤드가 고정되어 있는 300ml 오토클레이브로 이동시켰다. 수소화기(hydrogenator) 헤드 상의 동일한 포트를 통해 300 rpm의 교반 하에 벤질아민(3.7ml, 33.9mmol)을 첨가한 후, 티탄(IV) 아이소프로폭사이드(10.9ml, 36.9mmol)를 첨가하였다. 포트를 닫고, 반응 혼합물을 300 rpm으로 교반하면서 오토클레이브를 압력 시험(150 psi 질소)하였다. 25℃에서 3.0시간 후, 압력을 방출시키고, 질소 양압 유동 하에 3ml THF 중의 5% Pt/C(1.13g; 59.4% 습도) 슬러리를 포트를 통해 주사기(14-게이지 바늘)를 사용하여 첨가하였다. 잔류 촉매를 슬러리화시키기 위해 부가적 THF(2ml)를 사용하여 반응에 첨가하였다. 포트를 닫고, 오토클레이브를 수소로 75 psi로 가압한 후, 천천히 배기시켰다. 이를 3회 반복시켰다. 최종 수소 압력을 75 psi로 조정하고, 600 rpm으로 유지된 교반 하에 밤새(12시간) 반응 혼합물을 수소화시켰다. 그 후, 용기를 배기시킨 후, 이어서 질소(100 psi)로 가압하고, 배기시켰다. 3회 이상 반응기를 질소로 가압하고 배기시켰다.

질소의 양압 유동 하에, 42ml의 빙냉 12.4% 염산(28ml 물+ 14ml 37% HCl)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃ 및 900 rpm에서 1시간 동안 질소 하에 교반시킨 후, 이어서 압력을 250ml 어렌마이어(Erlenmeyer) 플라스크로 이동시켰다. 수소화기를 톨루엔(50ml) 및 30ml의 10% 염산으로 채웠다. 혼합물을 30분간 900rpm에서 교반시킨 후, 이어서 압력을 어렌마이어 플라스크로 이동시켰다. 조합된 2상 이질(heterogeneous) 용액을 진공 하에 1cm 셀라이트 패드를 통해 여과시켜 Pt/C 촉매를 제거하였다. 수성 10% HCl(100ml)로 여과 케이크를 추가로 세정하였다. 투명한 여액 상을 즉시 분리

시키고, 유기 층을 제거하고, 버렸다. 교반 및 냉각 하에, 50ml의 톨루엔을 첨가하고, 50% NaOH(30ml)를 천천히 첨가하여 pH를 약 13으로 조정하였다. 2상 슬러리를 1cm 셀라이트 패드를 통해 여과하여 티탄 염을 제거하였다. 여과 케이크를 톨루엔(2x50ml)으로 세척한 후, 층들을 분리시키고, 톨루엔의 체적이 20ml로 감소될 때까지 톨루엔층을 80℃에서 농축시켰다. 그 후, 40ml의 n-헵테인을 첨가하고, 혼합물을 2 내지 3시간에 걸쳐 10℃로 천천히 냉각(55℃에서 0.5g(~5%)의 시드를 첨가한다)시켰다. 침전물을 여과시키고, 40ml의 톨루엔/n-헵테인 1/6(v/v)으로 세척하고, 40℃에서 진공 하에 건조시켰다. 무색 고형물의 수율은 7.3g, 61% 이론치였다.