



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 209/42 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년03월13일 10-0694528 2007년03월07일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2004-7001019	(65) 공개번호	10-2004-0029378
(22) 출원일자	2004년01월20일	(43) 공개일자	2004년04월06일
심사청구일자	2004년11월04일		
변역문 제출일자	2004년01월20일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/008223	(87) 국제공개번호	WO 2003/010142
국제출원일자	2002년07월23일	국제공개일자	2003년02월06일

(30) 우선권주장 01500197.7 2001년07월24일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 아디르
프랑스 92415 꾸르베보아 세텍스 뒤 까를 에베르 1

(72) 발명자 씨드빠오
스페인에-08080바르셀로나385칼레발메스롤라보에세엘레

(74) 대리인 이병호
장훈
김영관
이범래
홍동오

심사관 : 강태현

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 2,5-디옥소-옥사졸리딘 중간체 화합물을 사용한, 페린도프릴 및 이의 염의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물(여기서, R_a는 C₁₋₄ 알킬이고, R_b는 C₁₋₄ 알킬이고, R_c는 C₁₋₆ 알킬이다)을 화학식 X₂C=O의 화합물(여기서, X는 각각 독립적으로 이탈 그룹이다)과 반응시켜 화학식 II의 화합물(여기서, R_a, R_b 및 R_c는 위에서 정의한 바와 같다)을 수득하는 단계(1)와 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물(여기서, R_d는 수소 또는 보호 그룹이다)과 반응시키는 단계(2)를 포함하는, 화학식 IV의 화합물, 이의 에스테르 또는 이의 염의 제조방법, 화학식 II의 화합물, 및 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

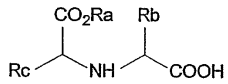
특허청구의 범위

청구항 1.

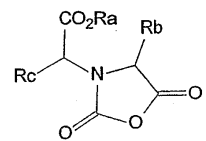
화학식 I의 화합물을 화학식 $X_2C=O$ 의 화합물(여기서, X는 각각 독립적으로 이탈 그룹이다)과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계(1)와

화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계(2)를 포함하는, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염의 제조방법.

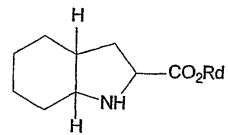
화학식 I



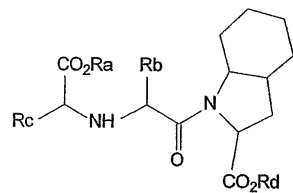
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 I 내지 화학식 IV에서,

R_a 는 C_{1-4} 알킬이고,

R_b 는 C_{1-4} 알킬이며,

R_c 는 C_{1-6} 알킬이고,

R_d 는 수소 또는 보호 그룹이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_d 가 수소인 방법.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R_a 가 에틸인 방법.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, R_b 가 메틸인 방법.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, R_c 가 프로필인 방법.

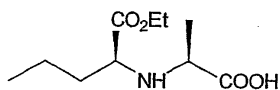
청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서,

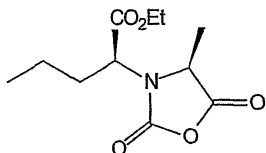
화학식 A의 화합물을 화학식 $X_2C=O$ 의 화합물(여기서, X는 각각 독립적으로 이탈 그룹이다)과 반응시켜 화학식 B의 화합물을 수득하는 단계(1)와

화학식 B의 화합물을 화학식 C의 화합물과 반응시키는 단계(2)를 포함하는 방법.

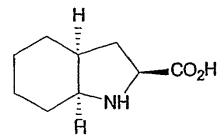
화학식 A



화학식 B



화학식 C



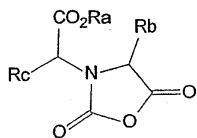
청구항 7.

제6항에 있어서, 화학식 B의 화합물을 화학식 C의 화합물과 반응시키는 단계(2)에서 수득된 생성물(페린도프릴)을 3급 부틸아민과 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 8.

화학식 II의 화합물.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

R_a는 C₁₋₄ 알킬이고,

R_b는 C₁₋₄ 알킬이며,

R_c는 프로필이다.

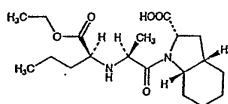
청구항 9.

삭제

명세서

본 발명은 (2S,3aS,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-카복시부틸]알라닐]헥사하이드로-2-인돌린 카복실산 1-에틸에스테르, 이의 유사체 및 이의 염, 특히 3급 부틸아민 염의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

페린도프릴 및 이의 3급 부틸아민 염인 페린도프릴 에르부민은 안지오텐신 전환 효소(ACE)의 억제제로서 사용된다.



페린도프릴

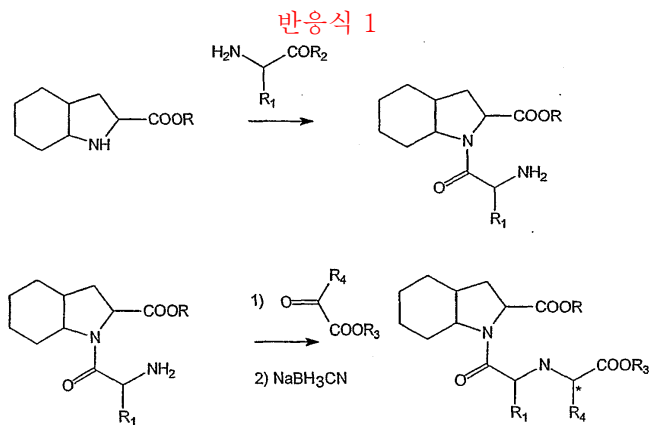
페린도프릴은 이산 페린도프릴레이트의 프로드럭(prodrug)인 이의 활성 형태로서 작용한다. 경구 투여 후에 페린도프릴은 신속하게 흡수되고 주로 간에서 광범위하게 페린도프릴레이트 및 글루쿠로나이드를 포함하는 불활성 대사산물로 대사작용한다.

페린도프릴은 안지오텐신 전환 효소 억제제가 안지오텐신 I이 안지오텐신 II로 전환되는 것을 억제하므로, 고혈압 및 심장마비의 치료에 사용된다. 이는 혈관확장제로서 작용하고 말초 저항을 감소시키는 항고혈압제이고; 이는 좌심실 기능부전에 유리한 영향을 미치며, 신장 질환과 관련된 단백질 우레아를 감소시킨다.

잠재적 요법의 다른 영역으로는 심근경색 및 당뇨병성 신장병이 있으나, 고혈압, 피부 발진, 혈관부종, 감기, 미각 장애, 신장 기능 손상 및 고칼륨혈증을 포함한 부작용이 보고된 바 있다.

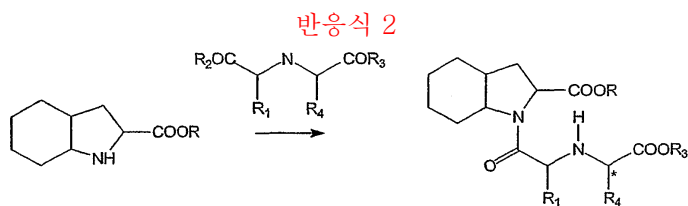
페린도프릴은 유럽 공개특허공보 제0 049 658호에 기재된 방법으로 최초로 합성되었다. 오늘날, 페린도프릴은 아래에 상세히 기재하는 방법으로 통상적으로 제조된다.

제1 공정은 반응이 발생하기 전에 우선 보호되어야 하는 퍼하이드로인돌 카복실산으로부터 출발하는 4단계 공정이다. 이어서, 적합하게 보호된 퍼하이드로인돌 카복실산을 알라닌 등의 거울상이성체적으로 순수한 아미노산의 반응성 유도체와 커플링시켜 N 측쇄를 반응식 1에 나타난 바와 같이 제조한다. 측쇄의 잔기를 통상적으로 시안화붕화수소산나트륨 등의 금속 수소화물을 사용하여 탈성되는, 환원적 아민화로 형성한다. 이어서, 탈보호를 수행한다.



페린도프릴로에 대한 이러한 합성 경로는 카복시 보호 및 탈보호 단계를 모두 포함하여, 4단계를 포함하고, 환원적 아민화 단계는 분리되어야 하는 두 개의 가능한 입체이성체의 형성으로 유도된다. 따라서, 거울상이성체적으로 순수한 약제를 제조하기 위하여, 일단 실제 페린도프릴이 제조되면 힘든 분리 공정이 수행될 필요가 있다.

페린도프릴을 제조하는 또 다른 방법은 반응식 2에 기재되어 있으며, 이는 디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 등의 적당하게 보호된 피하이드로인돌 카복실산 종과 이미 형성된 측쇄 사이의 커플링을 수반한다. 역시 보호 및 탈보호 단계를 모두 포함하여, 이러한 방법은 3단계를 요한다.



위의 합성 반응식 둘 다에서 최종 단계는 통상적으로 촉매적 수소화에 의해 수행되거나(예: 보호 그룹이 벤질 종인 경우) 또는 산 조건(예: 보호 그룹이 3급 부틸 종인 경우)에서 피하이드로인돌에 결합된 카복실레이트 그룹의 탈보호를 수반함을 또한 주목하여야 한다. 또한, 탈보호 단계는 분자내 입체중심 일부의 에피머화를 야기시킬 수 있다.

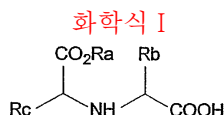
본 발명자들은 간단한 2단계만을 포함하고 문제시되는 보호 그룹의 사용을 필요로 하지 않는 페린도프릴, 이의 유사체 및 이의 염의 신규한 제조방법을 고안하였다. 또한, 입체이성체 분리 공정을 전혀 필요로 하지 않고도 거울상이성체적으로 순수한 생성물을 합성한다. 당해 공정에서는 옥사졸리딘 종이 사용되며, 이는 후속적으로 개방되어 페린도프릴 또는 이의 유사체를 형성한다.

당해 커플링 반응에서 유일한 부산물은 CO_2 이고 당해 공정은 DCC 등의 커플링제를 사용하지 않아도 되고 반응 혼합물로부터 제거하기 곤란하다고 익히 알려진 디사이클로헥실우레아 등의 문제시되는 부산물의 상응하는 형성을 피할 수 있다.

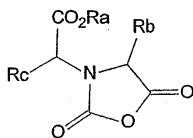
따라서, 한 측면으로 볼 때, 본 발명은

화학식 I의 화합물을 화학식 $\text{X}_2\text{C}=\text{O}$ 의 화합물(여기서, X는 각각 독립적으로 이탈 그룹이다)과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계(1)와

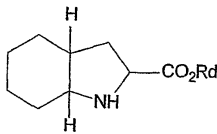
화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계(2)를 포함하는, 화학식 IV의 화합물, 이의 에스테르 또는 이의 염의 제조방법을 제공한다.



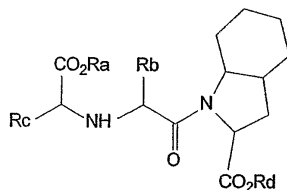
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 I 내지 화학식 IV에서,

R_a는 C₁₋₄ 알킬이고,

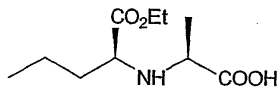
R_b는 C₁₋₄ 알킬이며,

R_c는 C₁₋₆ 알킬이고,

R_d는 수소 또는 보호 그룹이다.

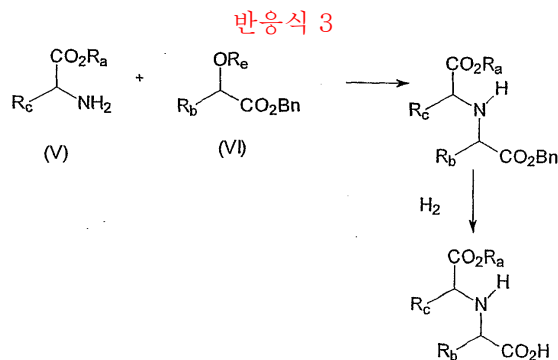
화학식 I의 화합물에서, R_a는 바람직하게는 메틸 또는 특히 에틸이다. R_b는 바람직하게는 에틸 또는 특히 메틸이다. R_c는 바람직하게는 에틸 또는 부틸, 특히 프로필이다. 또한, 화학식 I의 화합물에서 두 개의 입체중심의 입체화학이 (S)인 경우가 바람직하다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 가장 바람직하게는 화학식 A의 화합물이다.

화학식 A



화학식 I의 화합물은 당해 기술분야에 공지된 기술로 제조할 수 있다. 예를 들면, 화학식 A의 화합물은 임의로 보호된 알라닌을 적합하게 관능화된 펜탄산 에스테르와 반응시켜 제조할 수 있다.

또 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물은 아래의 반응식 3에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다:



삭제

삭제

삭제

위의 반응식 3에서,

R_a , R_b 및 R_c 는 위에서 정의한 바와 같고,

R_e 는 R_e 가 결합된 산소원자와 함께 이탈 그룹, 예를 들면, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 을 형성한다.

R_a , R_b 및 R_c 는 바람직하게는 아래에 기재된 바와 같다. 화학식 VI의 화합물은 통상적인 방법으로 D-락트산으로부터 제조할 수 있다. 화학식 V의 화합물의 입체화학은 바람직하게는 화학식 A의 화합물을 제조하도록 하는 (S)이다. 카복실 그룹의 탈보호는 수소화에 의해 달성된다. 이러한 반응은 본 발명의 추가의 측면을 형성한다.

화학식 I의 화합물은 카보닐 그룹을 도입할 수 있는 화합물과 반응하여 옥사졸리딘을 형성하도록 한다. 옥사졸리딘의 합성에 대한 포괄적인 논의는 본원에서 참조로 인용된 문헌[참조: Hans Rytger Kricheldorf, α -Aminoacid-N-carboxy anhydrides and related heterocycles, syntheses, properties, peptide synthesis (Sptinger-Verlag, Berlin 1987)]에서 찾을 수 있다. 따라서, 옥사졸리딘 환은 상기 문헌에 기재된 바와 같은 푸흐스-파르팅법(Fuchs-Farthing method)으로 형성할 수 있다.

푸흐스-파르팅법은 유리 아미노산과 포스겐의 직접 반응을 수반하고, 염산의 존재하에 무수물로 전환되는 N-클로로-포르밀 아미노산 중간체를 통하여 진행된다.

카보닐 그룹을 도입할 수 있는 적합한 화합물은 화학식 $X_2C=O$ 이다. 각각의 X는 독립적으로 당해 기술분야에 익히 공지된 어떠한 적합한 이탈 그룹이라도 될 수 있다. 따라서, 각각의 X는 화학식 I의 산소 및 질소원자에 존재하는 친핵성 고립쌍에 의해 치환될 수 있어야 한다.

예를 들면, X는 할로젠, 토실레이트, 메실레이트, 알콕시 그룹, 알킬티오 또는 이미다졸릴 그룹일 수 있다. 일반적으로, X가 CO 잔기와 함께 에스테르 또는 티오에스테르 결합을 형성하는 경우, 카보닐을 도입하기에 적합한 화합물은 예를 들면, $(\text{Cl}_3\text{CO})_2$ 를 생성할 것이다. 바람직한 양태에서 X는 둘 다 동일하고 추가의 바람직한 양태에서 X는 둘 다 할로젠, 바람직하게는 염소이다. 이러한 경우, 화학식 $X_2C=O$ 의 화합물은 물론 포스겐($\text{Cl}_2\text{C}=\text{O}$)이다.

포스겐은 취급하기에 위험하므로, 덜 활성인 형태인 트리포스겐($(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$)으로 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

또 다른 바람직한 양태에서, $X_2C=O$ 는 N,N'-카보닐디이미다졸이다.

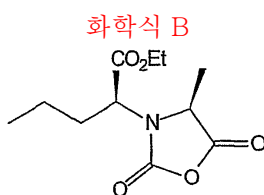
화학식 I의 화합물 상의 친핵성 질소 및 산소원자는 친전자성 $X_2C=O$ 종을 공격하여 5-엔도-트링 환화를 발생하도록 한다. X_2CO 그룹의 특성에 따라, 이러한 반응은 다양한 용매 중에서 수행할 수 있다. 특히, 가장 불활성인 저비점 용매는 반응 매질, 예를 들면, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄으로서 유용하다.

카보닐 도입제가 트리포스젠 또는 포스젠인 경우, 당해 기술분야의 화학자는 잠재적 유해 상태를 피하기 위하여 반응에 걸쳐 주의 깊게 조절해야 함을 이해할 것이다.

예를 들면, 반응은 인산일수소 나트륨의 존재하에 물/디클로로메탄 혼합물 중에서 수행할 수 있다.

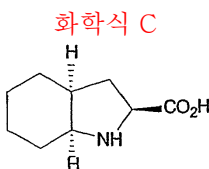
화학식 II의 화합물을 분리하기 전에, 예를 들면, 피리딘 등의 염기를 가하여 어떠한 잔여 카보닐 도입제라도 중화시킬 필요가 있을 수 있다. 이어서, 화학식 II의 화합물을 표준 후처리 기술 및 세척상을 사용하여 분리시킬 수 있다.

화학식 II의 화합물을 통한 전환은 입체화학을 전혀 손실하지 않고 70% 초과, 예를 들면, 80%의 수율로 달성할 수 있다. 바람직한 양태에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 B의 화합물이다.



화학식 II의 화합물, 특히 화학식 B의 화합물은 신규하며 본 발명의 추가의 측면을 형성한다. 따라서, 추가의 측면으로부터 볼 때, 본 발명은 위에 기재된 바와 같이 화학식 II의 화합물을 제공한다.

화학식 II의 화합물은 이어서 화학식 III의 화합물과 접촉시킨다. 화학식 III의 화합물에서, R_d 는 바람직하게는 수소원자이지만, 벤질과 같은 보호 그룹을 나타낼 수도 있다. 화학식 III의 화합물은 문헌에 광범위하게 기재되어 있으며, 이의 특성은 특히 유럽 공개특허공보 제0 037 231호에 기재되어 있다. 이러한 반응은 약염기, 예를 들면, 트리에틸아민의 존재하에 적합한 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄 중에서 발생할 수 있다. 화학식 III의 바람직한 화합물은 화학식 C, 즉 (2S,3aS,7aS)-2-카복시페라이드롤이다.



화학식 B 및 화학식 C의 화합물의 반응 생성물은 물론, 통상적인 기술에 의해 정제될 수 있거나 염, 예를 들면, 3급 부틸아민 염으로서 즉시 결정화될 수 있는 페린도프릴이다.

화학식 II 및 화학식 III의 화합물을 반응시키고, 필요한 경우, 페라이드롤카복실산을 탈보호시킨 후, 생성물을 분리시킬 수 있다. 이와 관련하여, 물을 반응 혼합물에 가하고 혼합물을 15°C로 냉각시킬 수 있다. 혼합물의 pH를 산, 예를 들면, 염산을 가하여 약 4.2로 조절하고 수성상을 디클로로메탄으로 추출할 수 있다. 이어서, 유기 추출물을 40°C 미만에서 감압하에 건조시켜 오일을 수득할 수 있다.

화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물의 반응은 원래의 매질로부터 화학식 II의 화합물을 분리하지 않고 수행할 수 있다. 이는 적합한 용매 중의 오일을 3급 부틸아민과 접촉시켜 3급 부틸아민 염(예: 페린도프릴 에르부민)으로 전환시킬 수 있다. 분리 후, 염을 70% 초과 수율로 분리시킬 수 있다.

본 발명의 방법으로 제조한 페린도프릴 또는 이의 유도체는 본 명세서의 배경 부문에 논의된 지시사항 및 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 지시사항에 사용될 수 있다. 페린도프릴 또는 이의 유도체는 약제학적 조성물의 일부로서 배합하고 경구, 점막 또는 주사에 의한 임의의 표준 경로에 의해 투여할 수 있다.

본 발명은 이제 다음의 비제한적인 실시예와 관련하여 추가로 설명할 것이다.

실시예 1

2,5-디옥소-3-[1-(S)-에톡시카보닐-부틸]-4-(S)-메틸-옥사졸리딘

물 200ml 중의 인산일수소나트륨 28.7g 용액을 제조하고, 30 내지 35℃로 가온시켰다. 용해를 완료한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 디클로로메탄 160ml를 충전시켰다. N-[1-(S)-에톡시카보닐-부틸]-(S)-알라닌 20g을 잘 교반된 혼합물 위에 가하고 수득한 혼합물을 15℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 40ml 중의 트리포스젠 10.9g 용액을 30분에 걸쳐 서서히 가하고 온도를 20℃ 미만으로 유지시켰다.

트리포스젠을 가한 후, 혼합물을 30분 동안 교반하고 피리딘 0.1ml를 가하여 잔여 포스젠을 파괴시켰다. 추가로 1시간 동안 교반한 후, 또는 포스젠이 완전히 파괴될 때까지 상을 분리하고 유기상을 우선 2N HCl 100ml로 세척하고, 이어서 물 100ml로 세척하였다. 유기상을 여과하고 용매를 감압하에 증발시켰다.

담황색 오일 18.85g을 수득하였다.

검정: (2,5-디옥소-3-[1-(S)-에톡시카보닐-부틸]-4-(S)-메틸-옥사졸리딘) 95%

수율: 80%

실시예 2

3급 부틸아민 (2S,3aS,7aS)-1-{2-[1-에톡시카보닐]-(S)-부틸아미노]-(S)-프로피오닐}-옥타하이드로인돌-2-카복실레이트(페린도프릴 에르부민)

(2S,3aS,7aS)-2-카복시옥타하이드로인돌 20g을 25℃에서 디클로로메탄 150ml에 현탁시키고 트리에틸아민 16.5ml를 가하였다. 디클로로메탄 40ml 중의 95% 2,5-디옥소-3-[1-(S)-에톡시카보닐-부틸]-4-(S)-메틸-옥사졸리딘 27.5g(실시예 1)을 3시간에 걸쳐 서서히 가하고 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다.

물 150ml를 가하고 2상 혼합물을 15℃로 냉각시켰다. 2N 염산(= 52ml 가 필요하였음)을 가하여 pH가 4.2로 되도록 조절하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 100ml로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 여과하고 용매를 감압하에 증발시키면서 온도를 40℃ 미만으로 유지하여 오일을 수득하였다. 오일에 아세토니트릴 100ml를 가한 다음, 용매를 진공하에 제거하였다.

수득한 오일을 아세토니트릴 300ml에 용해시키고 용액을 35℃로 가온시켰다. 아세토니트릴 50ml 중의 3급 부틸아민 12.5ml의 용액을 30분에 걸쳐 서서히 가하고 수득한 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 5℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 수득한 침전물을 여과하고 아세토니트릴 50ml로 2회 세척하였다.

습윤 백색 고체 78.27g을 수득한다(건조시 손실량으로 계산한 건조 생성물 42.34g).

습윤 고체 70.27g을 아세토니트릴 160ml에 현탁시키고 물 4.75ml를 가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 냉각시키고 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 아세토니트릴 50ml로 2회 세척하였다.

건조시킨 후, 페린도프릴 에르부민 44.52g을 백색 분말로서 수득한다.

수율: 81%

실시예 3

3급 부틸아민 (2S,3aS,7aS)-1-{2-[(1-에톡시카보닐)-(S)-부틸아미노]-(S)-프로피오닐}-옥타하이드로인돌-2-카복실레이트(페린도프릴 에르부민)

디클로로메탄 71ml 중의 N-{1-(S) 에톡시카보닐부틸}-(S)-알라닌 5g의 냉각된 현탁액에 N,N'-카보닐디이미다졸 4.47g을 가하였다. 혼합물을 0℃에서 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다.

(2S,3aS,7aS)-2-카복시옥타하이드로인돌 5.05g을 -5℃에서 위의 용액에 가하고 혼합물을 -5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄을 증발시키고 물 71ml를 수성상에 가한 다음, 6N 염산 11.6ml를 가하였다.

수성 용액을 염화나트륨으로 포화시키고 디클로로메탄 120ml로 추출하였다. 용매를 증발시켰다.

수득한 오일을 에틸아세테이트 80ml에 용해시켰다. 3급 부틸아민 1.78g을 가하는 한편, 실온에서 교반하였다. 혼합물을 가온시켜 용해시킨 다음, 20℃로 냉각시켰다. 수득한 침전물을 여과시키고 에틸 아세테이트로 세척하였다.

수율 80%, 순도 < 99%.