(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 209/34

(45) 공고일자 1999년09월15일
(11) 등록번호 10-0220766
(24) 등록일자 1999년06월23일

(21) 출원번호 10-1994-0011636
(22) 출원일자 1994년05월27일
(65) 공개번호 특1994-0026018
(43) 공개일자 1994년12월08일

(30) 우선권주장 8/067,892 1993년05월27일 미국(US)

(73) 특허권자 훽스트-러셀 파마슈티칼즈 인코포레이티드 제롬 로젠스톡
미합국 뉴 저지 08876-1258 소머빌 루트 202-206 노쓰
(72) 발명자 토마스 빙 킨 리
미합중국 뉴 저지 08889 화이트하우스 스테이션 민시 로오드 7
조지 성-킷 웡
미합중국 뉴 저지 07901 서밋 허선 플레이스 61
(74) 대리인 이병호

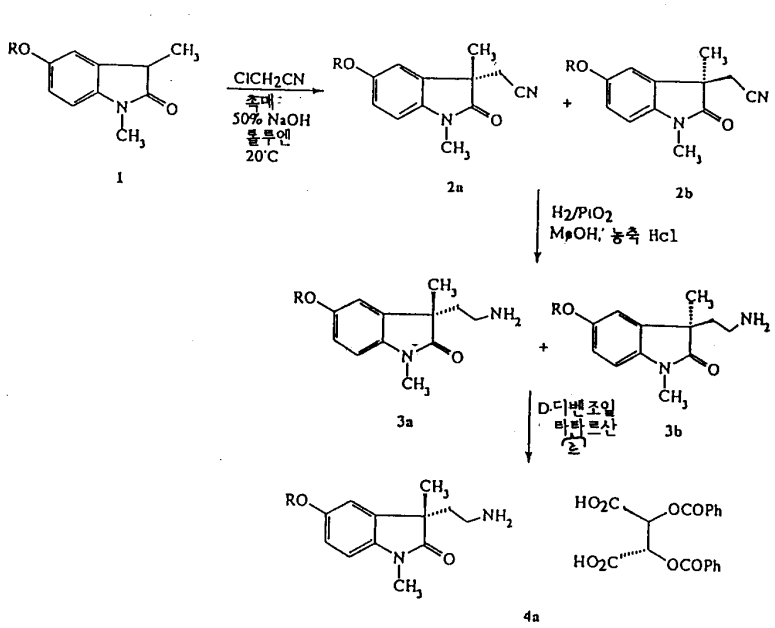
심사관 : 신동인

(54) 피소스티그민의 제조시 중간체로서 사용되는 알킬화 옥스인돌의 거울상 이성체 선택적 합성방법

요약

본 발명은 피소스티그민과 약제학적 활성을 갖는 피소스 티그민형 화합물의 거울상 이성체를 제조하는데 유용한, 광학적으로 순수한 알킬화 옥신들의 제조 방법에 관한 것이다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

피소스티그민의 제조시 중간체로서 사용되는 알킬화 옥스인돌의 거울상 이성체 선택적 합성 방법

[도면의 간단한 설명]

제1도는 알킬화 옥스인돌(2a와 2b)의 비대칭 합성 및 이들 화합물의 1급 아민(3a와 3b)으로의 전환 반응에 대한 반응도식을 나타낸 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 입체 이성체의 선택적 합성 방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 (+)-피소스티그민과 (-)-피소스티그민의 합성에 유용한 니트릴과 1급 아민의 거울상 이성체의 입체 선택적 합성 방법에 관한 것이다.

콜린성 뉴런 시스템은 중추신경계(CNS), 자율신경계 및 골격 운동 시스템에서 발견할 수 있다. 아세틸 콜린(ACh)은 모든 신경절, 신경근 연접점 및 콜린성 신경계의 후방-신경절 시냅스에서 신경전달자이다. 통상 아세틸 콜린은 니코틴성 수용체와 무스카린성 수용체에 결합하는 흥분성 신경 전달자이다.

아세틸 콜린 에스테라제(AChE)는 수용체에 결합한 후 ACh를 가수 분해시킴으로써 불활성화 시키는 효소이다. 이 효소는 모든 말초 연접점과 중추 연접점 및 인체의 특정 세포에 존재한다.

몇몇 경우에 있어서, 아세틸 콜린 수용체를 자극시키는 것이 바람직하다. 한 가지 방법은 AChE에 의한 ACh의 가수 분해를 억제하는, 항콜린에스테라제 약제와 같은 간접 효능제의 사용을 포함한다. 항콜린에스테라제 약제가 AChE를 차단시키고 방출되는 ACh의 분해를 억제하는 경우, 신경 전달자의 농도가 커지고 생물학적 반응이 증가한다. 칼라바르(Calabar) 콩의 종자로부터 분리할 수 있는 알칼로이드인 피소스티그민은 항콜린에스테라제 약제로서 특히 유용한 것으로 밝혀졌다. 피소스티그민은 AChE에 대한 친화성이 높고 연장된 기간 동안 AChE를 억제할 수 있다.

CNS에서 콜린성 경로의 변성과 이에 따른 뉴런 배열에서 나타나는 불규칙성의 전재가 알쯔하이머 형태의 노인성 치매의 주요 원인이 될 수 있다고 믿어진다. 이 질환은 점진적인 기억 감퇴와 학습 기능 감퇴를 유발한다. 인구의 평균 연령이 계속 증가하기 때문에, 알쯔하이머 질환의 빈도수는 증가하고 있으며 긴급한 주의를 요한다.

항콜린에스테라제 약제와 같은 콜린성 효능제가 알쯔하이머 질환의 치료에 유용한 것으로 제안되었다. 그럼에도 불구하고, 항콜린에스테라제 약제를 사용하는 약물 치료가 완전히 만족스럽지 못한 것으로 판명되었다. 따라서, 당해 기술분야에는 이 질환을 치료하기 위한 새로운 형태의 약제가 필요하다.

피소스티그민과 약제학적 활성 피소스티그민형 화합물(예 : 미합중국 특허 제4,791,107호에 기술되어 있는 화합물)의 거울상 이성체는 알쯔하이머 질환의 치료용으로 연구중이다. 당해 기술 분야에는 약제학적 활성이 가장 큰 화합물에 대한 요구를 만족시키기 위해, 거울상 이성체의 입체 선택적 합성 방법이 필요하다. 구체적으로, 거울사 이성체 (-)피소스티그민은 현재 관심의 대상이고, 피소스티그민과 피소스티그민형 화합물의 제조 방법이 제안된 반면, 당해 기술 분야에는 S-형태 또는 (-)-형태를 제조하기 위한 입체 선택적 방법이 요청되고 있다.

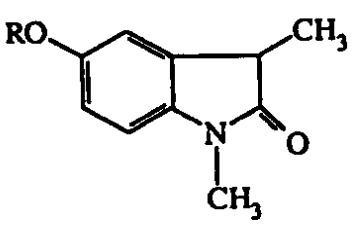
3-(2-아미노에틸)-1,3-디하이드로-1,3-디메틸-5-메톡시-2H-인돌-2-온이라고도 불리우는 화합물인 1,3-디메틸-5-메톡시옥스인돌릴에틸아민은 최근에 발견된 (-)-피소스티그민의 합성 방법에서 중용한 중간체인 것으로 밝혀졌다. 이 아민은 통상적인 기술을 사용하여 제조할 수 있는 반면, 통상 라세미체 혼합물을 형성한다. 라세미체 아민 혼합물을 이의 R과 S 성분으로 분할함으로써 (+)-피소스티그민과 (-)-피소스티그민을 합성할 수 있다.

당해 아임과 이의 전구체의 입체 선택적 합성방법은 특정 이점을 제공할 수 있다. 이러한 방법은 거울상 이성체의 혼합물을 분할할 필요가 감소되거나 필요하지 않을 수 있다. 효소에 의해 촉매화되는 입체 선택적 합성방법은 고도로 거울상 이성체 선택적인 반면, 비효소적 방법은 광범위한 선택성을 갖는다. 따라서, 합성 화학 기술을 기본으로 하는 방법에서 수득되는 결과는 일반적으로 예측할 수 없고, 입체 선택적 합성에 있어서의 성공적인 결과를 성취하기 곤란하다.

따라서, 당해 기술 분야에서는 피소스티그민과 피소스티그민형 화합물의 거울상 이성체를 제조하기 위한 화합 기술을 기본으로 하는 방법이 요청되고 있다. 또한, 당해 기술 분야에서는 당해 방법에 사용하기 위한 중간체의 비대칭 합성방법도 요청되고 있다. 당해 방법을 통해 광학적 순도가 높은 상태의 중간체를 수득할 수 있어야 한다. 또한, 당해 방법은 용이하게 수행할 수 있어야 하고 용이하게 구입할 수 있는 시제를 사용해야 한다.

따라서, 본 발명은 다음 일반식(1)의 라세미체 옥스인돌을 클로로아세토니트릴, 브로모아세토니트릴 및 요오도 아세토니트릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1당량 이상의 할로겐화 아세토니트릴과 반응 시킴을 포함하는 옥스인돌의 입체 선택적 합성 방법을 제공함으로써 당해 기술 분야의 요청에 부응하고 있다.

화학식 1



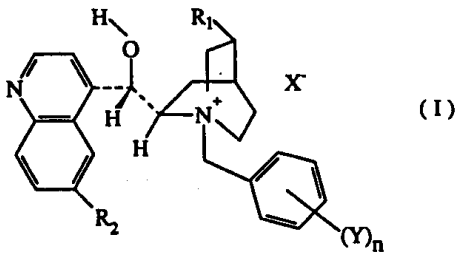
(1)

상기 식에서, R은 메틸, 에틸 및 벤질로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

반응은 수성 상이 탈양자화제로서 강한 무기 염기를 포함하고 용매 상이 옥스인돌용 유기 용매를 포함하는

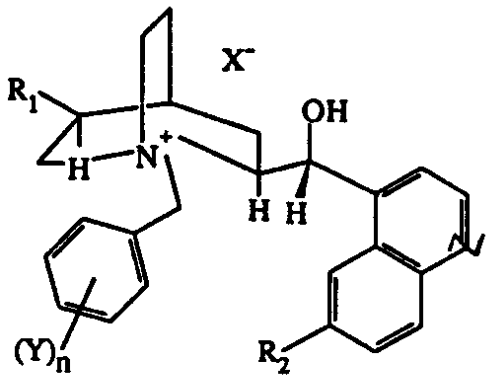
2상 반응 혼합물 속에서 수행된다. 2상 반응 혼합물은 촉매량의 다음 일반식(Ⅰ)의 치환된 N-벤질 신코니늄 또는 퀴니디늄 화합물 또는 다음 일반식(Ⅱ)의 치환된 N-벤질 신코니디늄 또는 퀴니늄 화합물을 포함한다.

화학식 2



(I)

화학식 3



(II)

상기 식에서, R_1은 비닐 그룹 또는 에틸 그룹이고, R_2는 수소 또는 메톡시 그룹이며, X는 염소 또는 브롬이고, Y는 독립적으로 수소, 연소, 브롬, 불소, 트리플루오로메틸 그룹 및 니트릴 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

본 발명의 방법으로 형성되는 5-알콕시-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-2-옥소-1H-인돌-3-아세토니트릴은 선택적 결정화에 의해 분할 할 수 있고 이어서 추가로 환원시켜 피소스티그민과 피소스티그민형 화합물의 입체특이성 형태의 합성에 사용할 수 있는 상응하는 아민을 수득할 수 있다. 특히, S-형태의 1,3-디메틸-5-메톡시옥스인돌릴-에틸아민은 (-)-피소스티그민의 제조에 유용하다.

본 발명은 첨부하는 제1도를 참조하여 더욱 완전히 이해될 것이다. 1급 아민은 피소스티그민과 약제학적 활성을 갖는 피소스티그민형 화합물의 거울상 이성체의 제조에 유용하다.

본 발명의 비대칭 합성은 키랄 시제를 사용하여 비키랄 기질을 키랄 생성물로 전환시킴을 포함한다. 선구 키랄 기능은 반응하는 동안 키랄 생성물용 전구체로서 작용한다. 다음의 학명과 관용명은 본 발명을 기술하는데 사용된다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 '비대칭 합성'은 합성이 개시되기 전에는 분자에 존재하지 않는 비대칭 원자가 화학반응 도중에 분자에 도입되는 합성을 의미한다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 비대칭 합성은 입체 이성체 생성물이 동일하지 않는 양으로 생성되는 방식으로 기질 분자에서 비키랄 단위가 키랄 시제에 의해 키랄 단위로 전환되는 반응이다.

용어 '거울성 이성체 선택적 합성'은 주어진 구조의 거울상 이성체가 또 다른 가능한 이성에체 비해 상당히 우세하게 제조되는 합성을 의미한다. 본 발명의 거울상 이성체 선택적 합성은 전형적으로 합성 생성물로서 형성되는 총 거울상 이성체중 우세한 거울상 이성체가 약 70 내지 약 90%, 통상 약 85 내지 약 88%의 양으로 제조된다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 '거울상 이성체 혼합물(enantiomeric mixture and mixture of enantimoers)'은 거울상 이성체의 라세미체 개질물을 언급하는데 번갈아 사용된다. 또한, 이 용어는 거울상 이성체 둘 다를 함유하는 용액을 포함하는데, 이 용액은 편광계로 관측된고 측정되는 바와 같이 (+) 또

는 (-) 광합 회전을 나타낸다.

본원에 사용되는 용어 '분할하다(resolve)'와 '분할(resolution)'은 5-알콕시-치환된 1,3-디메틸-2-옥소-1H-인돌-3-아세토니트릴의 2개의 거울상 이성체를 완전히 또는 부분적으로 분리시킴을 포함하는 것이다. 분리는 이후 더욱 상세히 나타낸다. 당해 두 용어는 단지 하나의 거울상 이성체를 순수한 상태로 수득하는 분리를 포괄하는 것이다. 또한 이들 용어는 거울상 이성체의 일정한 분리도를 포함하는 것으로서, 다른 거울상 이성체가 완벽하게 존재하지 않는 어느 하나의 거울상 이성체를 수득하는 것이 아니다. 거울상 이성체의 분리는 양적인 것이나 아닐 수도 있다.

본원의 일반식에서 쐐기 형태의 굵은 선()은 이 형태가 표시된 환 시스템의 평균 평면 위에 치환제가 존재함을 표시하는 것이다. 쐐기 형태의 굵은 점선()은 환 시스템의 평균 평면 아래에 치환체가 존재함을 표시하는 것이다. 예를 들면, 본 발명에 따라 제조되는 1급 아민 중의 하나에 대한 일반식에 있어서, 3위치의 메틸 그룹은 옥스인돌 환의 평균 평면 위에 존재하는 반면, 아미노에틸 그룹은 환의 평균 평면 아래에 존재한다. 따라서, 메틸 그룹과 아미노에틸 그룹은 환의 평균 평면에 대해 서로 트란스이다.

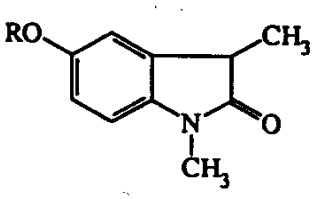
본 발명의 입체 선택적 합성은 제1도에 나타낸 바와 같이 수행할 수 있다. 제1도와 관련하여, 옥스인돌(1)은 키랄 촉매의 존재하에 할로겐화 아세토니트릴로 알킬화시켜 [R]- 및 [S]-5-알알콕시-2,3-디하이드로-1,3-디메틸-2-옥소-1H-인돌-3-아세토니트릴로 명명되는 알킬화 옥스인돌(2a와 2b)를 포함하는 거울상 이성체 혼합물을 수득할 수 있다. 놀랍게도 알킬화 옥스인돌 중의 하나가 반응 생성물중 우세하게 생성됨을 발견하였다. 또한, 의외로 알킬화 옥스인돌(2a와 2b)가 비교적 높은 화학적 수율로 수득됨을 발견하였다.

알킬화 옥스인돌(2a와 2b)를 포함하는 조악한 거울상 이성체 혼합물은 선택적으로 결정화된다. 순수한 거울상 이성체는 촉매로 존재하에 수소화시켜 [R]- 또는 [S]-5-알콕시-3-(2-아미노에틸)-1,3-디하이드로-1,3-디메틸-2H-인돌-2-온으로 명명되는 1급 아민(3a와 3b)를 형성할 수 있다. R이 메틸 그룹인 1급 아민(3a)는 (-)-피소스티그민의 제조에 중요한 중간체이다.

1급 아민은 고수율과 높은 광학적 순도의 피소스티그민과 피소스티그민형 화합물을 수득하기 위해 가능한한 순수한 형태의 광학 이성체로 시판중이어야 한다. 이는 키랄성 타르타르산을 사용하여 거울상 이성체(3a와 3b)를 선택적으로 침전시켜 타르타르산 염(4a 또는 4b)를 형성함으로써 성취할 수 있다. 이제 거울상 이성체 혼합물(3a와 3b)를 제조하는 하나의 방법을 더욱 상세히 기술할 것이다.

본 발명의 비대칭 합성은 다음 일반식(1)의 옥스인돌의 입체 선택적 알킬화에 의해 수행된다.

[화학식 1]



(1)

상기식에서, 치환체 R은 메틸[화합물(1a)], 에틸[화합물(1b)] 및 벤질[화합물(1c)]로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

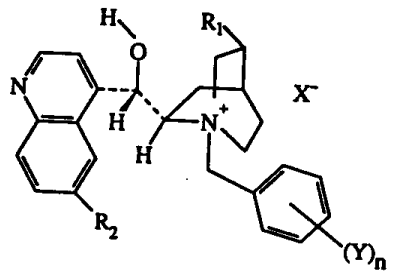
옥스인돌(1)은 라세미체 혼합물이다. 옥스인돌(1)은 라세미체 혼합물로서 본 발명의 방법에 사용되며, 문헌[참조 : Julian et al., J. Chem. Soc., 57:563-566 및 755-757(1935) 및 미합중국 특허 제4,791,107호]에 기술된 합성방법으로 제조할 수 있다.

옥스인돌(1)은 키랄 상전이 촉매를 사용하여 알킬화 옥스인돌(2a와 2b)를 포함하는 거울상 이성체 혼합물로 선택적으로 전환시킬 수 있다. 적합한 촉매의 예는 치환된 N-벤질 신코니늄 또는 퀴니디늄 또는 N-벤질 신코니디늄 또는 퀴니늄 할라이드로부터 유도되는 촉매이다. 반응은 높은 거울상 이성체 선택성에 의해 특징 지워진다.

더욱 특히, 옥스인돌(1)의 알킬화 옥스인돌(2a와 2b)를 포함하는 거울상 이성체 혼합물로의 입체 선택적 전환은 옥스인돌(1)의 라세미체 혼합물과 키랄 촉매를 불활성 기체 대기하에서 강한 무기 염기와 유기 용매로 이루어진 2상 시스템 속에서 반응이 사실상 완결될 때까지 교반함으로써 수행할 수 있다. 화학적 전환은 알킬화 옥스인돌(2a와 2b)의 형성에 대해 반응 혼합물을 GLC에 의해 분석함으로써 모니터링할 수 있다. 우세한 거울상 이성체(2a와 2b)는 사용되는 키랄 촉매의 특성에 따라 좌우된다.

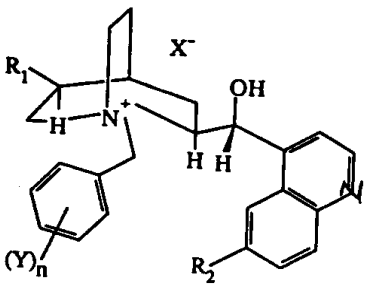
옥스인돌(1)의 알킬화 옥스인돌(2a 또는 2b)로의 선택적 전환용 키랄 촉매는 다음 일반식(Ⅰ)의 치환된 N-벤질 신코니늄 또는 퀴니디늄 화합물 또는 다음 일반식(Ⅱ)의 치환된 N-벤질-신코니디늄 또는 퀴니늄 화합물이다.

[화학식 2]



(I)

[화학식 3]



(II)

상기식에서, R_1은 비닐 그룹 또는 에틸 그룹이고, R_2는 수소 또는 메톡시 그룹이며, X는 염소 또는 브롬이고, Y는 독립적으로 수소, 염소, 브롬, 불소, 트리플루오로메틸 그룹 및 니트릴 그룹 중에서 선택되며, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

일반식(Ⅰ)의 치환된 N-벤질 신코니늄과 치환된 N-벤질 퀴니디늄 화합물은 R_2가 각각 수소 또는 메톡시이다. 일반식(Ⅱ)의 치환된 N-벤질 신코니늄과 치환된 N-벤질 퀴니늄 화합물은 R_2가 각각 수소 또는 메톡시이다. 바람직한 촉매는 Y가 3,4-디클로로 또는 4-트리플루오로메틸인 촉매이다. 이들 촉매는 문헌[참조 : J. Ong. Chem. 1987, 52, 4745-4752]에 기재된 과정을 활용하여 제조할 수 있고 플루카 케미칼 캄파니(Fluka Chemical Co., Hanppauge, N. Y. 11788) 또는 케미칼 다이나믹스 코포레이션(Chemical Dynamics Corporation, South Plainfield, New Jersey)으로부터 시판중이다.

치환된 N-벤질 신코니늄과 퀴니디늄 화합물 및 치환된 N-벤질 신코디니늄과 퀴니늄 화합물은 본 발명의 비대칭 합성에서 옥스인돌과 할로겐화 아세토니트릴의 반응을 촉매화시키기에 충분한 양으로 사용되어 알킬화 옥스인돌의 거울상 이성체 중 하나가 다른 하나에 비해 우세한 양으로 제조된다. 예를 들면, 촉매는 옥스인돌(1)의 양을 기준으로 하여 약 5 내지 약 50몰%의 양으로 사용될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에 있어서, 화합물은 촉매로서 옥스인돌(1)을 기준으로 하여 약 10 내지 약 15몰%의 양으로 사용된다.

화합물을 촉매적 유효량으로 사용하는 경우, 치환된 N-벤질 신코니늄과 퀴니디늄 화합물은 알킬화 옥스인돌(2a)를 과량으로 제공하는 반면, 치환된 N-벤질 신코니디늄과 퀴니늄 화합물은 알킬화 옥스인돌(2b)를 과량으로 제공한다. 본 발명의 비대칭 합성이 트리톤(Triton) X-400과 같은 계면 활성제의 존재하에 수행될 수 있음을 이해할 것이다[참조 : 미합중국 특허 제4,578,509호 및 제4,605,761호].

옥스인돌의 알킬화 통상적인 메카니즘에 의해 진행된다. 이러한 이유로 인해 알킬화 옥스인돌의 라세미체 혼합물이 수득되는 것으로 예측된다. 그러나, 뜻밖에도 촉매의 선택에 따라 알킬화 반응이 입체 선택적이며 알킬화 옥스인돌의 거울상 이성체중 어느 하나가 과량으로 수득될 수 있음을 발견하였다. 더욱이, 우세한 거울상 이성체가 높은 화학적 수율로 수득된다. 화학적 수율은 옥스인돌(1)을 기준으로 하여 약 60%이상, 일반적으로 옥스인돌(1)을 기준으로 하여 약 65 내지 약85 %이다.

본 발명의 입체 선택적 합성은 옥스인돌(1) 라세미체 혼합물과 촉매를 함유하는 유기 용매 상과 강한 무기 염기를 함유하는 수성 상으로 이루어진 2상 반응 혼합물 속에서 수행된다. 옥스인돌(1)과 촉매를 방향족 탄화수소 용매에 용해시킨다. 또한, 할로겐화 방향족 용매와 할로겐화 지방족 용매도 사용할 수 있다. 사용할 수 있는 전형적인 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠 및 메틸렌 클로라이드이다. 헥산과 사이클로헥산의 용매 혼합물도 사용할 수 있다. 기술적 등급의 용매가 허용되는 결과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 바람직한 용매는 톨루엔이며, 그 이유는 이 용매를 함유하는 반응 혼합물이 이후의 실시예에서 알킬화 옥스인돌(2a 또는 2b)의 가장 높은 선택도를 제공하기 때문이다. 다른 용매를 사용하여 수득되는 선택도는 최소의 실험을 사용하여 최적화할 수 있다.

반응 혼합물의 수성 상은 수산화칼륨, 수산화나트륨 또는 수산화리튬과 같은 강한 무기 염기를 함유한다. 기술적 등급의 염기가 허용되는 결과를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 바람직한 염기는 저렴하고 시판중이며 본 발명의 방법에서의 유효성으로 인해 수산화나트륨이다.

무기 염기는 반응의 촉매화를 보조하기에 충분한 양으로 사용된다. 염기는 탈양자화제로 작용한다. 수성 상에서 염기의 농도가 선택도에 영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다. 수성 상에서 염기의 농도는 전형적으로 약 25 내지 약 50중량%이다 염기의 농도가 감소함에 따라 알킬화 옥스인돌 중의 하나에 대한 선택도가 감소된다.

무기 염기를 함유하는 수성상은 2상 반응 혼합물을 유지하기 위해 라세미체 옥스인돌(1)과 촉매를 함유하는 유기 용매 상에서의 용해도가 최소이어야 한다. 수성 상에 대한 반응 혼합물의 유기 상의 용적 비는 전형적으로 약 3:1 내지 약 10:1이다. 유기 상과 수성 상을 약 5:1의 용적 비로 함유하는 반응 혼합물은 바람직한 결과를 제공하는 것으로 밝혀졌다.

반응 혼합물에서 유기 용매 상과 옥스인돌(1)은 일반적으로 약 20:1 내지 약 80:1, 바람직하게는 약 30:1 내지 약 45:1이다. 특히 바람직한 비율은 약40:1이다. 이러한 비율은 옥스인돌(1)의 중량에 대한 유기 용매 상의 용적으로서 나타낸다.

옥스인돌(1)의 라세미체 혼합물용 알킬화제는 클로로아세토니트릴, 브로모아세토니트릴 및 요오도아세토니트릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 할로겐화 아세토니트릴일 수 있다. 클로로아세토니트릴은 알킬화 옥스인돌(2a와 2b)의 가장 높은 선택도를 제공하기 때문에 바람직한 알킬화제이다. 기술적 등급의 알킬화제는 만족스런 결과를 제공한다.

할로겐화 아세토니트릴은 옥스인돌(1)의 라세미체 혼합물중 약 1당량 이상, 바람직하게는 약 1.1 내지 1.5 당량의 양으로 사용된다. 일반적으로 옥스인돌에 대한 알킬화제의 양이 증가되면 화학적 수율이 증가하지만, 알킬화제를 다량으로 사용함에 있어서의 이점이 없다.

본 발명의 입체 선택적 합성은 일반적으로 약 5 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다. 온도가 더 낮을수록 알킬화 옥스인돌(2a 또는 2b)의 선택도는 더 높지만, 저온에서는 수용액으로부터 무기 염기를 분리시켜야 하는 시험에 주위해야 한다. 합성을 수행하기에 바람직한 온도 범위는 약 15 내지 약 25℃, 특히 약 20℃이다.

알킬화 옥스인돌(2a 또는 2b)의 입체 선택적 합성은 발열 반응이다. 반응 혼합물을 내부 수단 또는 외부 수단에 의해 냉각시켜 반응 온도를 유지시킬 수 있다. 냉각에 대한 필요는 최소로 할 수 있고 심지어 할로겐화 아세토니트릴을 2상 반응 혼합물에 점차적으로 가함으로써 피할 수 있다.

반응으로부터 산소를 배출시키기 위해 비대칭 합성을 수행하는 2상 반응 혼합물에 불활성 기체 블랭킷을 제공하는 것이 바람직하다. 적합한 불활성 기체의 예는 질소, 아르곤 및 헬륨을 포함한다. 경제적인 이유로 인해 질소가 바람직하다.

본 발명의 입체 선택적 합성은 대기압에서 수행될 수 있다. 대기압 이하는 피해야 한다.

옥스인돌(1)의 라세미체 혼합물의 알킬화는 매우 신속하게 진행되는 것으로 밝혀졌다. 2상 반응 혼합물에 알킬화제를 점차적으로 가함에 따라 반응은 일반적으로 약 1 내지 약 2시간 내에 완결된다. 보다 짧은 반응 시간을 사용할 수 있지만, 반응 혼합물의 냉각 공정이 필요할 수 있다. 유사하게, 보다 긴 반응 시간을 활용할 수 있지만, 반응 시간의 연장에 따른 뚜렷한 이점이 없다. 어떤 경우든, 알킬화 반응은 사실상 완결되도록 수행되며, 이는 기체 크로마토그래피 또는 기타의 적합한 수단에 의해 모니터링할 수 있다. 알킬화 옥스인돌(2a 또는 2b)에 대한 선택도를 최적화하기 위해 반응 혼합물을 교반시켜야 한다.

2상 반응 혼합물은 다음과 같이 제조할 수 있다. 옥스인돌(1)의 라세미체 혼합물을 유기 용매에 용해시킬 수 있고 촉매를 생성되는 용액에 가할 수 있다. 이어서 무기 염기의 수용액을 유기 용액에 가할 수 있고 2상 반응 혼합물을 형성하기에 충분한 시간 동안 교반한다. 약 10분 동안 온화하게 교반함으로써 2상 혼합물을 형성하기에 충분한 것으로 밝혀졌다. 알킬화제를 서서히 가함으로써 우세한 알킬화 옥스인돌(2a 또는 2b)에 대한 선택도가 개선된다.

본 발명의 방법으로 형성되는 거울상 이성체의 광학적 순도는 본래의 용액중 총 거울상 이성체를 반응 생성물중 거울상 이성체 과잉물로 %로 나타낼 수 있다. 통상적으로 거울상 이성체의 양은 거울상 이성체 과잉물의 퍼센트(Percent enantiomeric excess) 즉, '% ee'로 나타낼 수 있다. 거울상 이성체 과잉물의 퍼센트는 다음과 같이 계산할 수 있다:

$$\% \text{ ee} = \frac{([A] - [B])}{([A] + [B])} \times 100$$

상기 식에서, [A]는 거울상 이성체 중의 하나의 농도이고, [B]는 거울상 이성체 중의 다른 하나의 농도이다.

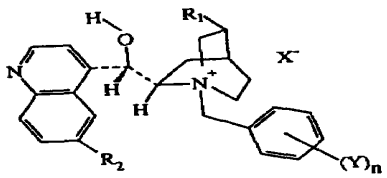
완전히 분할된 물질에서, 거울상 이성체 과잉물은 총 물질과 중량에 있어서, 동일하여 %ee, 및 광학적 순도는 100%이다. 물론 각각의 거울상 이성체들의 농도는 동일한 기준으로 나타내며, 거울상 이성체들의 분자량이 동일하기 때문에 중량이나 몰 기준으로 나타낼 수 있다.

다수의 치환된 N-벤질 신코니늄 염은 옥스인돌(1)의 알킬화 옥스인돌(2a)로의 선택적 전환을 위해 스크리닝되어 왔다. 모든 반응은 옥스인돌(1)(2.5mmol)과 적합한 촉매(0.25mmol)의 혼합물을 50% NaOH 8㎖와 톨루엔 20㎖로 이루어진 2상 시스템 속에서 질소하에 10분 동안 교반하여 수행된다. 이어서 톨루엔 10㎖

중 클로로아세토니트릴(2.75mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 주사기 펌프를 통해 가한다. 완전히 가한 후, 화학적 전환에 대해 반응 혼합물을 GLC에 의해 분석한다. 알킬화 옥스인돌(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 키랄셀(Chiralcel) OD 컬럼 또는 키랄셀(Chiralcel) OJ 컬럼[다이셀 케미칼 인더스트리즈 리미티드(Daicel Chemical Industries Ltd.)제품]상의 HPLC 및 키랄 이동제(chiral shift reagent)로서 트리스[3-(헵타플루오로프로필-하이드록시메틸렌)-d-캄포레이토]에우로퓸(Ⅲ)을 사용하는 NMR 분광법에 의해 측정된다.

[표 1]

키랄 상 전이 촉매를 사용하는 옥스인돌(1)의 비대칭 알킬화



(I)

실험	촉매				% ee 2a
	R_1	R_2	Y	X	
1	비닐	H	H	Cl	>3
2	비닐	H	H	Br	10
3	비닐	H	2-F	Br	5
4	비닐	H	2-CF_3	Br	4
5	비닐	H	2,6-Cl_2	Br	>3
6	비닐	H	3-F	Br	8
7	비닐	H	3-Br	Br	48
8	비닐	H	4-Br	Br	68
9	비닐	H	4-CF_3*	Br	72
10	비닐	H	4-CN	Br	>2
11	비닐	H	3,4-Cl_2	Br	78
12	비닐	H	3,4-Cl_2	Br	77
13**	비닐	H	3,4-Cl_2***	Cl	17
14****	비닐	H	4-CF_3	Br	61
15	Et	H	4-CF_3	Br	69
16	비닐	OCH_3	H	Br	39
17	비닐	OCH_3	3,4-Cl_2	Br	77

*4-CF_3BCMB

** 1:1 톨루엔/헥산

***3,4-Cl_2-BCMC

**** 25% NaOH

전자를 끄는 그룹(예 : Br, Cl 또는 CF_3)을 갖는 촉매의 벤질 잔기가 3 및/또는 4 위치에서 치환되는 경우 알킬화 옥스인돌(2a)의 %ee가 현저히 증가된다(실험 7, 8, 9 및 12). 이는 아마도 신코니늄 촉매의 N-원

자에서 포지티브 특성이 증가함에 따라 보다 긴밀한 이온쌍이 형성되기 때문이다. 전자를 끄는 그룹에 의한 %ee의 상승이 주로 공명 효과가 아니라 유도 효과 때문이라는 사실은 4-시아노벤질 신코니늄 브로마이드에 대해 관찰되는 낮은 %ee에 의해 드러난다(실험 10). 뜻밖에도 플루오르-치환된 촉매는 아직 확인되지 않은 이유로 인해 낮은 %ee를 제공한다(실험 3과 6). 예상되는 바와 같이, 디하이드로신코니늄 촉매는 상응하는 신코니늄 염과 유사하게 작용한다(실험 9와 15). 뜻밖에도 벤질퀴니디늄 브로마이드를 사용하는 경우 적당한 %ee가 관찰된다(실험 16). 전자를 끄는 그룹으로 벤질 그룹을 추가로 대체시킨 경우, %ee에 있어서의 추가의 개선점이 관찰되지 않는다(실험 17). 반응의 %ee가 낮은 경우 약간의 반대이온 효과가 관찰된다(실험 1과 2). 반응의 %ee가 적절하게 높은 경우, 반대 이온 효과는 존재하지 않는다.

알킬화 옥스인돌(2a와 2b)을 포함하는 조악한 거울상 이성체 혼합물을 선택적 재결정화시켜 광학적으로 순수한 목적하는 알킬화 옥스인돌(예를 들면, R-거울상 이성체 또는 S-거울상 이성체)을 잔류하는 라세미체로부터 높은 광학적 순도로 분리시킨다. 라세미체는 여액중 광학적으로 순수한 옥스인돌을 남기면서 선택적으로 침전된다.

적합한 재결정화 용매를 선택한다. 이러한 용매는 (1) 적절한 양성자성 용매(예 : 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등과 같은 알콜), (2) 적합한 비양성자성 용매(예 : t-부틸 메틸 에테르, 이소프로필에틸 에테르 등과 같은 지방족 에테르) 및 (3) 양성자성 용매와 비양성자성 용매의 적합한 혼합물 중에서 선택된다.

알킬화 옥스인돌(2a와 2b)를 포함하는 거울상 이성체 혼합물을 적합한 온도, 전형적으로 실온 또는 이보다 약간 높은 온도, 예를 들면 25 내지 30℃에서 혼합물을 완전히 용해시키기에 충분한 시간 동안 재결정화 용매로 처리한다. 이어서, 옥스인돌(2a와 2b)의 용해된 혼합물과 선택된 재결정화 용매를 포함하는 생성액을 실온으로 냉각시키고/시키거나 단시간, 예를 들면, 전형적으로 5 내지 10분 동안 실온에서 유지시킴으로써, 옥스인돌(2a와 2b)의 혼합물중 원래 풍부한 양으로 존재하는 순수한 제1 거울상 이성체(R 또는 S중의 하나)가 용액중에 다량, 전형적으로 65 내지 82%의 양으로 잔류할 수 있고, 이에 따라 또 다른 제2 거울상 이성체와 나머지의 제1 거울상 이성체의 혼합물을 포함하는 잔사는 용액중에 고체 혼합물로서 침전될 수 있다.

용액중의 순수한 거울상 이성체와 침전된 고체의 생성되는 2상 혼합물은 임의로, 그러나 바람직하게는, 얼음 욕을 사용하여 약 0 내지 약 5℃의 온도에서 생성되는 거울상 이성체의 잔류 고체 혼합물을 완전히 침전시키기에 충분한 시간 동안 쿡킹한다.

전술한 바와 같이, 옥스인돌의 알킬화는 입체 선택적 방법을 통해 진행되고 사용되는 촉매의 선택에 따라 알킬화 옥스인돌의 거울상 이성체 중의 하나를 과량으로 수득한다. 따라서, R-거울상 이성체 및 S-거울상 이성체 중의 하나는 옥스인돌(2a와 2b)의 거울상 이성체 혼합물중 풍부한 양으로 존재할 수 있다. 이는 적어도 또 다른 거울상 이성체를 포함하는 침전된 고체 혼합물로부터 분리시킨 풍부한 거울상 이성체이다.

이어서 생성되는 2상 혼합물을 통상적으로 분리(예 : 여과)하여 광학적으로 순수한 제1 거울상 이성체를 함유하는 여액으로부터 침전되는 잔사를 분리한다. 이어서 여액을 통상적인 수단(예 : 회전 증발)으로 농축시켜 광학적으로 순수한 제1 거울상 이성체를, 예를 들면, 여과시켜 분리한다. 생성되는 제1 거울상 이성체는 광학적 순도가 높다.

제1 거울상 이성체를 추가로 처리하여 아민(3a 또는 3b)를 형성한 다음, 당해 기술분야에 익히 공지된 통상적인 기술[참조 : Yu & Brossi, Heterocycles, 1988, Vol. 27, 1709]을 사용하여 R 또는 S 배위로 에제레톨(eserethole) 또는 에제르메톨(esermethole)을 형성할 수 있다. 문헌[참조 : Lee et al., J. Org. Chem., 1991, Vol. 56, 872]의 교시를 사용하여 에제레톨을 피소스티그민과 관련 화합물로 전환시킬 수 있다.

특히, 광학적으로 순수한 제1 거울상 이성체는 산화백금의 존재하에 아세트산 중에서 수소를 사용하여 환원시킨다. 이어서, 아민(3a 또는 3b)는 톨루엔 중의 트리에틸아민의 존재하에 에틸 클로로포르메이트로 처리한다. 테트라하이드로푸란 중의 수소화 알루미늄 리튬을 사용하여 환원성 폐환반응을 수행한 후 크로마토 그래피로 정제하여 높은 광학적 순도의 순수한 에제레톨 또는 에제르메톨을 수득한다.

생성되는 에제레톨 또는 에제르메톨을 통상적인 방식으로 예를 들면, 전형적으로 45 내지 50℃에서 0.5 내지 1시간 동안 푸마르산과 반응시켜 푸마레이트 염을 형성시키고 메탄올로부터 재결정화시켜 필수적으로 100%의 거울상 이성체 순도를 제공한다.

본 발명에서 수득되는 반응 혼합물중 거울상 이성체의 농도는 (1) 1급 아민을 (-)메틸클로로포르메이트로 처리한 후 상응하는 부분입체이성체 카바메이트의 HPLC 분석에 의해 또는 (2) 아민을 (+)-캄포르설포닐 클로라이드로 처리한 후 상응하는 설폰아미드의 HPLC 분석에 의해 측정할 수 있다. 거울상 이성체의 혼합물의 상대적인 조성은 HPLC 크로마토그램에서 부분 입체 이성체에 상응하는 키그 하부의 면적에 의해 제공된다.

거울상 이성체의 절대 배위는 아민을 절대 배위가 설정된 공지된 화합물로 전화시킴으로써 지정된다. 예를 들면, 1급 아민의 10 위치에서 탄소원자의 절대 배위는 묽은 NaOH를 사용하는 중화에 의해 아민(3a 또는 3b)의 타르타르산 염을 광학적으로 순수한 상응하는 1급 아민(3a 또는 3b)로 전환시켜 측정할 수 있다. 광학적으로 순수한 생성되는 1급 아민을 과량의 나트륨 금속의 존재하에 n-부탄올 중의 아민을 환류시킴으로써 고 수율로 환원성 폐환 반응을 수행할 수 있다. 이어서, 생성물을 (S)-(-)-α-메틸벤질이소시아네이트를 사용하여 유도체화할 수 있다. 수득되는 생성물의 광학적 순도와 절대 배위는 문헌[참조 : Schonenberger and Brossi, Helv. Chim. Acta., 69:1486 (1986)]의 방법에 따라 HPLC 분석으로 확일한 수 있다.

본 발명은 다음의 실시예를 참조로 하여 더욱 상세히 이해될 수 있으며, 실시예에서 모든 부, 비, 비율 및

%는 달리 언급하지 않는 한 중량에 의한 것이다.

[키랄 상전이 알킬화]

[실시예 1]

[N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]신코니늄 브로마이드]

톨루엔 20㎖중 (±)-5-메톡시-1,3-디메틸옥스인돌 0.48g을 함유하는 용액에 N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]신코니늄 브로마이드(4-CF_3-BCNB) 0.13g(10mol %)을 질소하에 가한 후 50% NaOH 8㎖를 가한다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 톨루엔 20㎖중 클로로아세토니트릴 0.21g을 함유하는 용액을 1시간 동안 적가한다. 완전히 반응시킨 후, 얼음 냉각된 물 25㎖를 가한다. 혼합물을 톨루엔 10㎖로 세정하면서 소형 셀라이트 패드를 통해 여과시킨다. 여액을 분별 깔때기에 옮기고 2개의 층을 분리한다. 톨루엔 추출물을 감압하에 농축시키고 잔사를 10% 이소프로판올-헥산 혼합물로 용출시키면서 다이셀 키랄셀 OD 컬럼에서 분석한다. R이 메틸인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 72 %로 측정된다.

[실시예 2]

[촉매로서 N-[3,4(디클로로)벤질]신코니늄 클로라이드]

N-[3,4-(디클로로)벤질]신코니늄 클로라이드(3,4-Cl_2-BCNC) 0.12g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 메틸인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 반응 혼합물의 HPLC 분석으로 측정함에 따라 78%인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 3]

[촉매로서 N-[4-브로모벤질]신코니늄 브로마이드

N-[4-브로모벤질]신코니늄 브로마이드(4-Br-BCNB) 0.14g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 메틸인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 반응 혼합물의 HPLC 분석으로 측정함에 따라 68%인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 4]

[촉매로서 N-[3-브로모벤질]신코니늄 브로마이드]

N-[3-브로모벤질]신코니늄 브로마이드(3-Br-BCNB) 0.14g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 메틸인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 반응 혼합물의 HPLC 분석으로 측정함에 따라 48%인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 5]

[촉매로서 N-벤질퀴니디늄 브로마이드]

N-벤질퀴니디늄 브로마이드(BQNC) 0.13g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 메틸인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 반응 혼합물의 HPLC 분석으로 측정함에 따라 39%인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 6]

[촉매로서 N-[3,4-디클로로벤질]퀴니디늄 클로라이드]

N-[3,4-디클로로벤질]퀴니디늄 클로라이드(3,4-Cl_2-BQNC) 0.20g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 메틸인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 반응 혼합물의 HPLC 분석으로 측정함에 따라 77%인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 7]

[촉매로서 N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]디하이드로신코니늄 브로마이드]

N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]디하이드로신코니늄 브로마이드(4-CF_3-H_2-BCNB) 0.13g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 메틸 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 HPLC 분석으로 측정함에 따라 69%인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 8]

[촉매로서 N-[4-클로로벤질]신코니늄 브로마이드]

N-[4-클로로벤질]신코니늄 브로마이드(4-Cl-BCNB) 0.13g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 메틸인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 반응 혼합물의 HPLC 분석으로 측정함에 따라 70%인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 9]

[촉매로서 N-[3,4-(디클로로)벤질]신코니늄 브로마이드]

3,4-Cl_2-BCNB 0.12g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 메틸인 화합물

(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 반응 혼합물의 HPLC 분석으로 측정함에 따라 77 %인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 10]

[단계(A) : 촉매로서 N-[3,4(디클로로)벤질] 신코니늄 클로라이드]

톨루엔 200㎖ 중 (±)-5-메톡시-1,3-디메틸옥스인돌 5.0g과 3,4-Cl_2-BCNC 1.92g(15mol %)을 함유하는 혼합물에 50% NaOH 40㎖를 유효한 N_2 퍼징하에 가한다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후 톨루엔 20㎖중 클로로아세토니트릴 2.17g을 함유하는 용액을 1시간 동안 가한다. 완전히 반응시킨 후, 혼합물을 10 내지 15℃로 냉각시키고 얼음 냉각된 H_2O 160㎖를 가한다. 반응 혼합물을 톨루엔 40㎖로 세정하면서 소형 셀라이트 패드를 통해 여과시킨다. 합한 여액을 분별 깔때기에 옮기고 2개의 층을 분리시킨다. 톨루엔 용액을 차가운 3N HCl 100㎖ 및 차가운 H_2O 100㎖로 추출시킨다. 용매를 증발시킨 후, R이 메틸인 화합물(2a) 5.02g(83%) 옅은 갈색 오일로서 분리한다. 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 HPLC에 의해 73%로 측정된다.

[단계 (B) : 니트릴의 1급 아민으로의 촉매적 환원]

단계(A)에서 수득한 니트릴(2a)을 메탄올 50㎖와 진한 염산 7.25㎖에 용해시킨다. PtO_2 0.5g의 샘플을 가한다. 혼합물을 45psi에서 3시간 동안 수소화시킨다. 메탄올 15㎖로 세정하면서 필터를 통해 여과시켜 촉매를 제거한다. 합한 여액을 감압하에 농축시키고 잔사를 얼음 냉각된 물 100㎖에 용해시킨다. 우선 산성 수용액을 메틸렌 클로라이드 50㎖로 추출시킨 다음 50% NaOH 5㎖로 염기성화한다. 염기성 클로라이드 수용액을 메틸렌 클로라이드(3 x 50㎖)로 추출시킨다. 합한 유기 추출물을 건조(Na_2SO_4)시키고 감압하에 농축시켜 상응하는 아민(3a)을 4.70g(92%) 수득한다.

[단계 (C) : 키랄성 타르타르산을 사용하는 선택적 침전에 의한 아민의 증량]

단계(B)로부터의 아민(3a)을 아세토니트릴 25㎖에 용해시킨다. 아세토니트릴 25㎖중 디벤조일-D-타르타르산 6.42g을 함유하는 용액을 질소하에 신속하게 가한다. 추가로 30분 동안 교반한 후, 형성되는 침전물을 여과하여 백색 고체를 10.38g 수득한다. 고체를 10% 물-아세토니트릴 혼합물 60㎖로부터 재결정화시켜 융점이 136 내지 137℃인 아민의 타르트레이트 염 7.86g(47.4%)을 수득한다. (+)-캄포르설포닐 클로라이드를 사용하여 유도체화한 후 상응하는 설폰아미드의 HPLC 분석에 의한 광학적 순도는 99 %로 밝혀졌다.

[실시예 11]

[촉매로서 N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]신코니디늄 브로마이드]

이 촉매를 사용하면 (+)-피소스티그민을 유도하는 이성체를 우세하게 수득한다.

톨루엔 50㎖와 50% NaOH 10㎖ 중의 1,3-디메틸-5-메톡시옥스인돌 1.19g과 클로로아세토니트릴 0.83g을 함유하는 교반된 용액에 질소하에 위의 촉매 0.53g을 한꺼번에 가한다. 30분 후, 층을 분리한다. 톨루엔 용액을 물로 세척한 다음 감압하에 농축시켜 목적하는 생성물을 정량적인 수율로 수득한다. 거울상 이성체(2b)의 거울상 이성체 과잉물(ee)은 다음과 같은 방식으로 41%로 측정된다. 니트릴을 실시예 10의 단계(B)에서 기술한 바와 같이 환원시켜 상응하는 아민을 형성한 다음, 아민을 (-)메틸클로로포르메이트로 유도체화하고, 생성된 카바메이트를, 10% 아세토니트릴/메틸렌 클로라이드(2㎖/분; 254nm 검출)를 사용하여 용출시키면서 와트만 파티실(Whatmann Partisil) PXS 10/25 컬럼에서 HPLC 분석한다.

[실시예 12]

[촉매로서 N-[3-(트리플루오로메틸)벤질]신코니늄 브로마이드]

N-[3-(트리플루오로메틸)벤질]신코니늄 브로마이드(3-CF_3-BCNB) 0.13g을 사용하여 실시예 1에 기술한 과정을 동일한 방식으로 반복한다. 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 반응 혼합물의 HPLC 분석으로 측정함에 따라 68%인 것으로 밝혀졌다.

[실시예 13]

[촉매로서 N-[3,4-(디클로로)벤질]신코니늄 클로라이드와 기질로서 (+)-5-에톡시-1,3-디메틸옥스인돌]

톨루엔 80㎖중 1,3-디하이드로-1,3-디메틸-5-에톡시-2H-인돌-2-온으로도 언급되는 (±)-5-에톡시-1,3-대메틸옥스인돌 2.15g과 3,4-Cl_2-BCNB 0.77g(15mol %)을 함유하는 혼합물에 유효한 N_2 퍼징하에 50% NaOH 16㎖를 가한다. 이 혼합물을 10분동안 교반한 후, 톨루엔 8㎖중 클로로아세토니트릴 0.87g을 함유하는 용액을 1시간동안 가한다. 완전히 반응시킨 후, 얼음 냉각된 H_2O 48㎖를 가한다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 세정하면서 셀라이트 패드를 통해 여과한다. 합한 여액을 분별 깔때기에 옮기고 2개의 층을 분리한다. 톨루엔 용액을 2N HCl 20㎖ 및 H_2O(20㎖ x 2)로 추출시킨다. 용매를 증발시킨 후, 엷은 갈색의 오일을 10% 이소프로판올-헥산 혼합물로 용출시키면서 다이셀 키랄셀 OD 컬럼에서 분석한다. R이 에틸인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 71%로 측정된다.

[실시예 14]

[촉매로서 N-[3,4-(디클로로)벤질]신코니늄 클로라이드와 기질로서 (+)-5-벤질옥시-1,3-디메틸옥스인돌]

5-벤질옥시-1,3-디하이드로디메틸-2H-인돌-2-온으로도 언급되는 (±)-5-벤질옥시-1,3-디메틸옥스인돌 2.80g을 사용하여 실시예 13에 기술된 과정을 동일한 방식으로 반복한다. R이 벤질옥시인 화합물(2a)의 거울상 이성체 과잉물은 40% 이소프로판올-헥산으로 용출시키면서 다이셀 키랄셀 OJ 컬럼에서 HPLC 분석에 의해 73%로 측정된다.

시험에 사용되는 화합물 (±)-5-메톡시-1,3-디메틸-옥스인돌은 1,3-디하이드로-1,3-디메틸-5-메톡시-2H-인돌-2-온으로도 언급된다.

[실시예 15]

[A. (3S)-1,3-디메틸-5-에톡시옥스인돌릴-3-아세토니트릴]

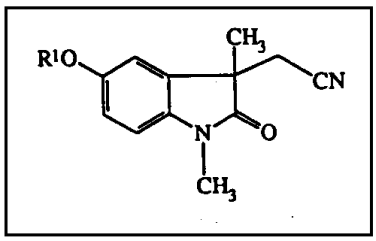
기계적 교반기, N_2 도입구, 온도계, 콘덴서 및 고무 격벽(50㎖ 주사기에 연결되는 폴리에틸렌 러빙으로 장전된)이 장착된 2ℓ 들이 3구 RB-플라스크에 1,3-디메틸-5-에톡시옥스인돌 50g, N-(3,4-디클로로벤질)신코니늄 클로라이드 2.49g(2mol%)과 톨루엔 625㎖를 가한다. 이어서 50% NaOH 용액 125㎖를 가한다. 2상 혼합물을 15분 동안 교반한다. 이어서 이 혼합물에 톨루엔 31㎖중 클로로아세토니트릴 20.33g(1.1당량)을 함유하는 용액을 주사기 펌프를 통해 가한다. 완전히 반응시킨 후, 2상 혼합물을 약 10℃로 냉각시키고, 얼름 냉각된 H_2O 500㎖를 서서히 가한다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한다. 반응 플라스크와 셀라이트 패드를 톨루엔 300㎖로 세정한다. 2상을 분리한다. 수성 상을 톨루엔 300㎖로 1회 추출시킨다. 합한 톨루엔 용액을 3N HCl(150㎖ x 2), H20(300㎖ x 1) 및 NaCl 포화용액(300㎖ x 1)으로 추출시킨다. 톨루엔 용액을 감압하에 농축시켜 고체로서 1,3-디메틸-5-에톡시옥스인돌릴-3-아세토니트릴(키랄성 HPLC에 의해 S/R 87/13)을 68.0g(100% 이상) 수득한다. 위의 고체 잔사를 뜨거운 메탄올 177㎖에 용해시킨다. 투명한 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 0 내지 5℃에서 30 내지 40분 동안 냉각시킨다. 침전되는 고체를 여과하고 차가운 메탄올 20㎖로 세척한 다음 공기 건조시켜 고체로서 본질적으로 순수한 라세미체 1,3-디메틸-5-에톡시옥스인돌릴-3-아세토니트릴을 14.08g(23.7%) 수득한다. 여액을 농축시켜 매우 순수한 (3S)-1,3-디메틸-5-에톡시옥스인돌릴-3-아세토니트릴(키랄성 HPLC에 의해 S/R 99/1)을 44.45g(74.7%) 수득한다.

[실시예 16 내지 22]

각종 5-치환된 1,3-디메틸옥스인돌을 각종 재결정화 용매와 함께 사용하는 것을 제외하고는 실시예 15의 과정을 반복한다. 이러한 합성의 결과는 다음 표에 나타낸다.

[표 2]

1,3-디메틸-5-알콜시옥스인돌릴-3-아세토니트릴의 재결정화



실시예	R^1	용매	의석도[a] (v/w)	전[b] % ee (R 또는 S)	후[c] % ee (R 또는 S)
16	메톡시	iPr_2O	29	70(S)	78(S)
17	메톡시	$^tBuOHC_3$	7	70(S)	75(S)
18	메톡시	95 EtOH	5	70(S)	82(S)
19	메톡시	MeOH	3	70(S)	82(S)
20	에톡시	$^tBuOHC_3$	23	73(S)	91(S)
21	에톡시	MeOH	9	73(S)	83(S)
22	에톡시	MeOH	4	74(S)	98(S)
23	에톡시	MeOH	9	52(R)	95(R)

a : 시판중인 순수한 거울상 이성체의 이론상의 양 기준

b : 조악한 옥스인돌의 %ee

c : 여액의 %ee

[실시예 24]

[R-에제레톨 푸마레이트]

A. R-에제레톨

아세트산 246㎖ 중의 (3R)-1,3-디메틸-5-에톡시옥스인돌릴-3-아세토니트릴(95 %ee) 49.1g을 함유하는 용액에 산화백금 2.46(g)을 가한다. 혼합물을 실온에서 45psi에서 7시간 동안 수소화시킨다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축시킨다. 잔사를 톨루엔과 묽은 수산화나트륨 용액 사이에 분배한다. 톨루엔 용액을 농축시켜 상응하는 아민 51.92g을 수득한다.

톨루엔 500㎖ 중의 상기 아민 49.9g과 트리에틸아민 24.29g의 용액에 0℃에서 질소하에 에틸 클로로포르메이트 23.87g을 가한다. 완전히 가한 후, 혼합물을 물로 세척하고 톨루엔 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여액을 감압하에 농축시켜 상응하는 카바메이트 60.21g을 수득한다.

테트라하이드로푸란 106㎖중 카바메이트 42.07g의 용액에 0℃에서 질소하에 테트라하이드로푸란 중의 1M 수소화알루미늄리튬 용액 273㎖을 가한다. 완전히 가한 후, 혼합물을 환류하에 1.5시간 동안 가열한다. 표준적인 후처리 후, 잔사를 실리카 겔에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-에제레톨을 17.58g(95%ee)수득한다.

B. (R)-에제레톨 푸마레이트

에탄올중 에제레톨(R/S 97.5/2.5) 38g을 함유하는 용액에 에탄올 중의 푸마르산 21.49g의 뜨거운 용액을 가한다. 따뜻한 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 얼음 욕에서 추가로 냉각시킨다. 형성되는 침전물을 여과하여 백색 결정을 47.6g 수득한다. 이를 메탄올 190㎖로부터 다시 재결정화시켜 백색 결정으로서 푸마레

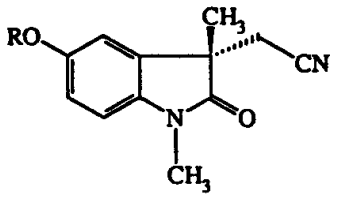
이트를 37.8g 수득한다. 이 물질을 키랄성 HPLC 분석한 결과 100 % 의 광학적 순도를 나타낸다.

본 발명의 방법은 다수의 이점이 있다. 거울상 이성체의 입체 선택적 합성 방법은 고도의 화학적 수율과 순도로 피소스티그민과 피소스티그민형 화합물의 전구체를 제공한다. 다른 거울상 이성체에 비해 상당히 우세한, 주어진 구조의 한가지 거울상 이성체의 유효성은 거울상 이성체를 연속해서 분할하는 경우 수득되는 결과를 향상시킬 수 있다. 입체 선택적 합성을 수행하기 위한 기술은 특별히 곤란한 점이 전혀 없다. 본 발명에 필요한 시제는 쉽게 구입할 수 있거나 통상적인 기술을 사용하여 용이하게 제조할 수 있다. 본 발명은 피소스티그민과 관련 화합물의 선택되는 거울상 이성체의 전반적인 합성에 대해 실제적이고 경제적인 방법을 제공한다.

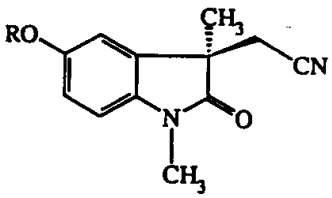
(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(2a) 및 (2b)의 알킬화 혹스인돌의 제1 및 제2 거울상 이성체를 포함하는 혼합물을 적합한 재결정화 용매로 처리하여 다량의 제1 거울상 이성체를 선택적으로 용해시켜 용액을 형성하고, 적어도 제2 거울상 이성체를 포함하는 혼합물의 침전물을 형성한 다음, 침전물로부터 용액을 분리시킴을 포함하여, 제1 거울상 이성체가 제2 거울상 이성체보다 많은 양으로 존재하는 옥스인돌의 제1 및 제2 거울상 이성체를 포함하는 혼합물로부터 일반식(2a) 또는 일반식(2b)의 알킬화 옥스인돌의 광학적으로 순수한 거울상 이성체를 수득하는 방법.



(2a)



(2b)

상기 식에서, R은 메틸, 에틸 및 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 분리된 용액으로부터 제1 거울상 이성체를 제거하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 적합한 재결정화 용매가 적합한 양성자성 용매와 적합한 비양성자성 용매 중에서 선택되는 방법.

청구항 4

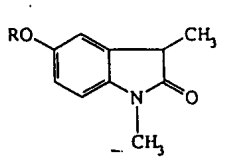
제3항에 있어서, 양성자성 용매가 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올 중에서 선택되는 방법.

청구항 5

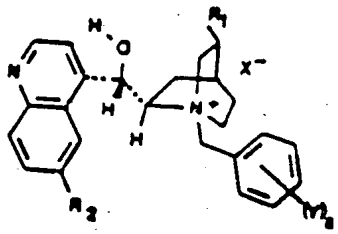
제3항에 있어서, 비양성자성 용매가 t-부틸 메틸 에테르와 이소프로필 에틸에테르 중에서 선택되는 방법.

청구항 6

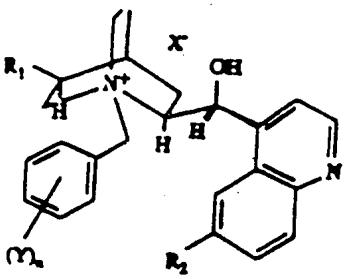
다음 일반식(1)의 라세미체 옥스인돌을 수성 상이 탈양자화제로서 강한 무기 염기를 포함하고 용매 상이 옥스인돌용 유기 용매를 포함하는 2상 반응 혼합물 속에서 클로로아세토니트릴, 브로모아세토니트릴 및 요오도아세토니트릴로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1당량 이상의 할로겐화 아세토니트릴 및 촉매량의 다음 일반식(Ⅰ)의 치환된 N-벤질 신코니늄 또는 퀴니디늄 화합물 또는 다음 일반식(Ⅱ)의 치환된 N-벤질 신코니디늄 또는 퀴니늄 화합물과 반응시켜, 거울상 이성체의 혼합물에서 제1 거울상 이성체가 제2 거울상 이성체보다 많은 양으로 존재하는 알킬화 옥스인돌의 거울상 이성체 혼합물을 형성한 다음, 거울상 이성체 혼합물을 적합한 재결정화 용매로 처리하여 제2 거울상 이성체로부터 제1 거울상 이성체를 분리시킴을 포함하는, 알킬화 옥스인돌의 입체선택적 합성방법.



(1)



(I)



(II)

상기식에서, R은 메틸, 에틸 및 벤질로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, R_1은 비닐 그룹 또는 에틸 그룹이며, R_2는 수소 또는 메톡시 그룹이고, X는 염소 또는 브롬이며, Y는 독립적으로 수소, 염소, 브롬, 불소, 트리플루오로메틸 그룹 및 니트릴 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 7

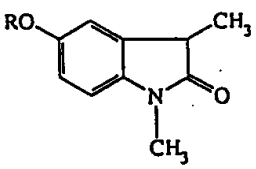
제6항에 있어서, 적합한 재결정화 용매가 적합한 양성자성 용매와 적합한 비양성자성 용매 중에서 선택되는 방법.

청구항 8

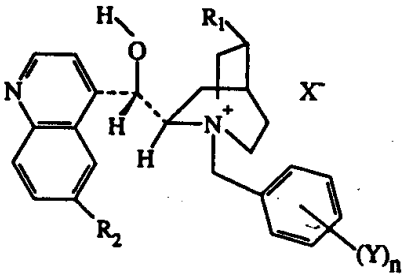
제7항에 있어서, 양성자성 용매가 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올 중에서 선택되고, 비양성자성 용매가 t-부틸 메틸 에테르와 이소프로필 에틸 에테르 중에서 선택되는 방법.

청구항 9

다음 일반식(1)의 라세미체 옥스인돌을 수성 상이 탈양자화제로서 강한 무기 염기를 포함하고 용매 상이 옥스인돌용 유기 용매를 포함하는 2상 반응 혼합물 속에서 1당량 이상의 클로로아세토니트릴 및 촉매량의 다음 일반식(Ⅰ)의 치환된 N-벤질 신코니늄 또는 퀴니디늄 화합물과 반응시켜, 제1 거울상 이성체가 제2 거울상 이성체보다 많은 양으로 존재하는 알킬화 옥스인돌의 거울상 이성체 혼합물을 형성한 다음, 거울상 이성체 혼합물을 적합한 재결정화 용매로 처리하여 제2 거울상 이성체로부터 제1 거울상 이성체를 분리시킴을 포함하는, 알킬화 옥스인돌의 입체특이적 합성방법.



(1).



(I)

상기식에서, R은 메틸이고, R_1은 비닐 그룹 또는 에틸 그룹이며, R_2는 수소 또는 메톡시 그룹이고, X는 염소 또는 브롬이며, Y는 독립적으로 수소, 염소, 브롬, 불소, 트리플루오로메틸 그룹 및 니트릴 그룹으로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 적합한 재결정화 용매가 적합한 양성자성 용매와 적합한 비양성자성 용매 중에서 선택되는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 양성자성 용매가 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올 중에서 선택되고, 비양성자성 용매가 t-부틸 메틸 에테르와 이소프로필 에틸 에테르 중에서 선택되는 방법.

도면

도면1

