

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0097613 (43) 공개일자 2012년09월05일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 209/24 (2006.01) C07D 209/12 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01) (21) 출원번호 10-2011-0016922 (22) 출원일자 2011년02월25일 심사청구일자 2012년04월30일	(71) 출원인 울산대학교 산학협력단 울산 남구 무거2동 산29 (72) 발명자 김인수 울산광역시 울주군 언양읍 서부리 서울산두산위 브아파트 108동 1103호 김애진 울산광역시 울주군 언양읍 동부리 청구맨션 b동 602호 (74) 대리인 특허법인 충정	

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 (+) 플루바스타틴의 새로운 제조방법

(57) 요약

본 발명은 (+)-플루바스타틴의 제조방법의 새로운 제조방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 인돌을 출발물질으로 하여 구리 촉매를 이용한 C-3 아릴화 반응, 이리듐 촉매를 이용한 비대칭적 알릴화 반응 및 루테튬 촉매를 이용한 분자내 복분해 및 헤미아세탈 알콕사이드의 입체선택성 분자내 켄쥬게이트 첨가반응(Michael addition)을 이용한 (+)-플루바스타틴의 제조방법에 관한 것으로, 상기 제조방법은 초저온 반응조건, 고압에서의 수소화 반응 등을 이용하지 않으므로 고가의 반응장치를 사용할 필요가 없고, n-BuLi 또는 LDA 등의 고가의 시약이나 복잡한 반응장치를 사용하지 않으므로 제조 비용이 저렴하고 대량 생산에 적합하며, 복잡한 반응 단계를 거치지 않기 때문에 공정성이 우수하며, 인돌을 출발물질로 하고 있으므로 다른 스타틴계 화합물의 제조에도 적용이 가능하다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

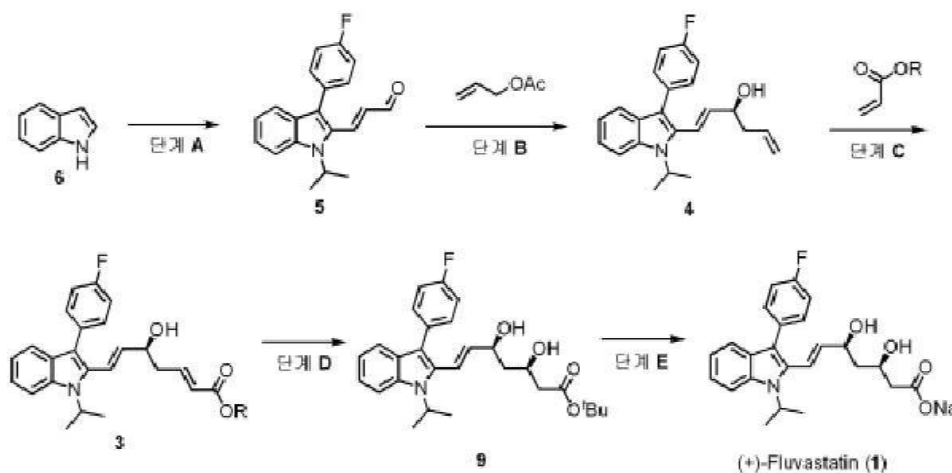
화학식 6의 인돌 화합물을 구리 촉매 하에서 플루오로할로젠벤젠, 할로이소프로필 및 할로아실알데하이드와 순차적으로 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계(단계 A);

상기 단계 A에서 제조된 화학식 5의 화합물을 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 B);

상기 단계 B에서 제조된 화학식 4의 화합물을 올레핀 복분해(metathesis)시켜 화학식 3의 α, β -불포화 에스테르를 제조하는 단계(단계 C); 및

상기 단계 5에서 제조된 화학식 3의 화합물을 분자내 컨쥬게이트 첨가 및 디올화 반응시켜 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계(단계 D)을 포함하는, (+)플루바스타틴 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



상기 반응식 1에서, R은 C₂-C₁₂의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 6의 인돌 화합물을 구리 촉매 하에서 플루오로할로젠벤젠과 아릴화반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 7의 화합물을 이소프로필 브로마이드와 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조된 화학식 8의 화합물을 3-(N-메틸-N-페닐아미노)아크롤레인(MPAA)과 빌스메이어-학(Vilsmeier-Haack) 반응을 수행하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 제조된 화학식 5의 화합물을 알릴 아세테이트와 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

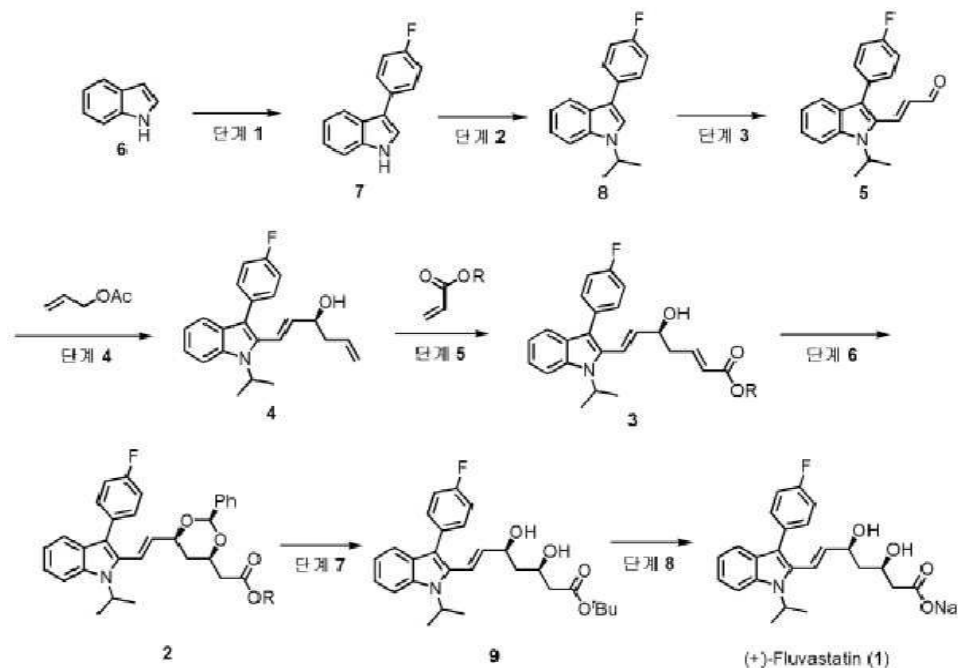
상기 단계 4에서 제조된 화학식 4의 화합물을 루테늄 촉매를 이용한 올레핀 복분해(metathesis)를 수행하여 화학식 3의 α, β -불포화 에스테르를 제조하는 단계(단계 5);

상기 단계 5에서 제조된 화학식 3의 화합물을 염기 촉매적 분자내 컨쥬게이트 첨가를 통하여 벤즈알데히드와 커플링반응을 수행하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계(단계 6);

상기 단계 6에서 제조된 화학식 2의 화합물을 유기용매 하에서 디올화하여 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계(단계 7); 및

상기 단계 7에서 제조된 화학식 9의 화합물을 비누화 및 동결건조시켜 화학식 1의 (+)플루바스타틴 화합물을 제조하는 단계(단계 8)를 포함하는 것을 특징으로 하는 (+)플루바스타틴 화합물의 제조방법:

[반응식 1A]



상기 반응식 1A에서, R은 C₂-C₁₂의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 R은 C₂-C₆의 직쇄 또는 측쇄 알킬인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 R은 에틸, 이소프로필, t-부틸인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 단계 1은 화학식 6의 인돌 화합물을 유기용매에 넣고, 구리(II)촉매, 염기, 및 플루오로할로젠벤젠 화합물을 첨가하여 30~40 °C에서 아릴화반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 용매는 CH₂Cl₂, ClCH₂CH₂Cl, CHCl₃로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 구리 촉매는 Cu(OTf)₂, Zn(OTf)₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 염기로는 2,6-디-t-부틸피리딘, 피리딘, N,N-디메틸피리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 단계 4는 단계 3에서 제조된 화학식 5의 화합물을 반응용매, 리간드, 염기, 첨가제 및 이리듐 촉매의 존재 하에서 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는

제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 용매는 THF 또는 1,4-다이옥산이고, 상기 리간드는 (S)-BINAP 또는 (S)-Cl,MeO-BIPHEP이고, 상기 첨가제는 m-NO₂BzOH, p-Cl-m-NO₂BzOH 또는 이소프로판올인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 용매는 1,4-다이옥산이고, 상기 리간드는 (S)-Cl,MeO-BIPHEP이고, 상기 첨가제는 p-Cl-m-NO₂BzOH 및 이소프로판올인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 이리듐 촉매는 [Ir(cod)Cl]₂, [Cp^{*}IrCl₂]₂로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 염기는 Cs₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 루테튬 촉매는 1차 생성 그룹 촉매, 2차 생성 그룹 촉매 또는 호베이다-그룹 촉매인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12

제2항에 있어서,

상기 단계 5는 화학식 4의 화합물을 상온, 톨루엔에서 2차 생성 그룹 촉매(루테튬으로 치환된 1,3-비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리텐)과 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 13

제2항에 있어서,

상기 단계 6은 상기 단계 5에서 제조된 화학식 3의 화합물을 THF 용매에 용해시킨 후, KO^tBu 및 PhCHO을 과량으로 첨가하여 벤즈알데히드와 커플링반응을 수행하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

t-부탄올을 더 첨가하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 촉매를 사용한 (+)플루바스타틴의 새로운 비대칭선택적 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

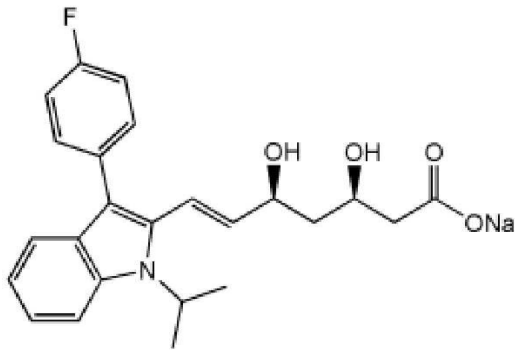
[0002] 스타틴(Statin)은 간에서 하이드록시-메틸글루타릴-코엔자임 에이 리덕타아제(HMG-CoA reductase)의 활성을 저해함으로써 혈중 콜레스테롤의 레벨을 낮추는 약물류이다. 이들은 심혈관계에서 콜레스테롤의 발생률을 낮

추는 이의 능력 때문에 과콜레스테롤의 치료를 위해 가장 빈번하게 처방되는 제제 중 하나이다(Switzer, J. A.; Hess, D. C. Expert Rev. Neurother. 2006, 6, 195-202).

[0003]

하기 화학식 1로 표시되는 플루바스타틴(LescolTM)은 하루에 20-40 mg의 투여량으로 3-하이드록시-3-메틸글루타릭산을 메발론산으로 변환을 감소시키는 효소를 억제함으로써 콜레스테롤의 생합성을 막고, 저밀도 지질단백질 콜레스테롤 레벨을 20-30%로 낮춘다(Davidson, M. H. Am. J. Med. 1994, 96, 41S-44S). 이는 또한 hepatitis C에 대하여 항바이러스 활성을 나타내는 것으로 알려졌다(Bader, T.; Fazili, J.; Madhoun, M.; Aston, C.; Hughes, D.; Rizvi, S.; Seres, K.; Hasan, M. Am. J. Gastroenterol. 2008, 103, 1383-1389).

화학식 1



[0004]

[0005]

이들의 유효한 약리학적 효과 및 특별한 구조적 특징 때문에, 스타틴은 유력한 합성 타겟으로서 상당히 고려되는 대상으로 관심을 끌고 있다. 특히, 대부분의 합성 접근은 스타틴계의 결사슬(side chain)의 효율적 구성에 초점을 맞추고 있었다(Christmann, M.; Brase, M. Asymmetric Synthesis-The Essentials, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008; pp 342-347).

[0006]

예를 들면, 1997년 노바티스 연구진은 광학적으로 순수한 δ -하이드록실- β -케토에스테르의 매우 선택적인 환원반응 및 이어서 호르너-와스워스-에몬스 반응(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)을 통해 플루바스타틴의 현실적인 비대칭 합성을 개시하였다(Tempkin, O.; Abel, S.; Chen, C.-P.; Underwood, R.; Prasad, K.; Chen, K.-M.; Repic, O.; Blacklock, T. J. Tetrahedron 1997, 53, 10659-10670).

[0007]

또한, 그들은 라세미체 형태의 플루바스타틴의 제조를 위한 제조공정도 제시하였다(Fuenfschilling, P. C.; Hoehn, P.; Mutz, J.-P. Org. Process Res. Dev. 2007, 11, 13-18).

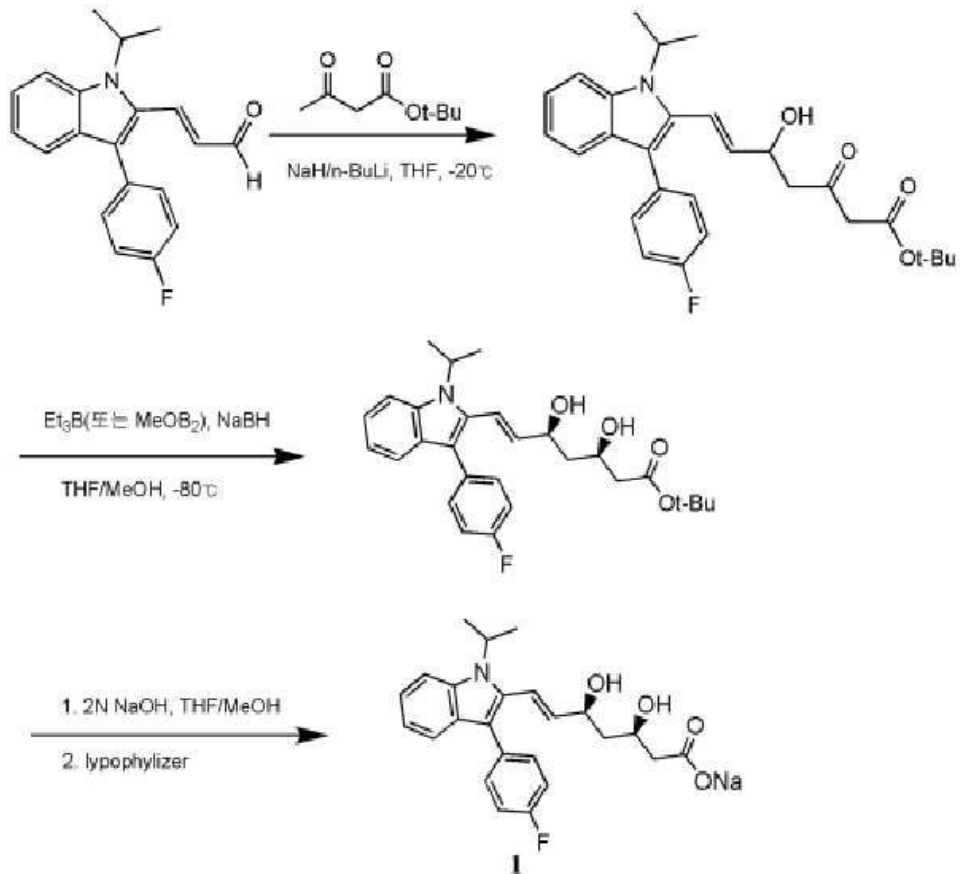
[0008]

최근, 하야시 및 공동연구자들은 핵심 단계(key step)로서 $Ti(OiPr)_4$ 및 키랄 스킵프(Schiff) 염기 리간드 존재 하에서 알데히드와 디케텐의 반응을 통해(+) 및(-)-플루바스타틴 및 이의 유도체를 거울상선택적으로 합성하는 방법을 제시하였다(Zacharia, J. T.; Tanaka, T.; Hayashi, M. J. Org. Chem. 2010).

[0009]

또한, US 5,354,772, WO 8,402,131에는 하기 반응식 2에서와 같이 프로펜 알데히드를 출발물질로 하여 t-부틸아세토아세테이트 화합물을 강염기인 n-BuLi/NaH를 사용하여 하이드록시 케톤을 합성하고, 여기에 케톤을 입체선택적 환원반응을 수행하기 위해 루이스산인 Et_3B 또는 $MeBEt_2$ 와 $NaBH_4$ 를 사용하여 시스-디올 화합물은 얻고, 가수분해와 동결건조기를 이용하여 플루바스타틴 소디움을 합성하는 방법이 개시되어 있다.

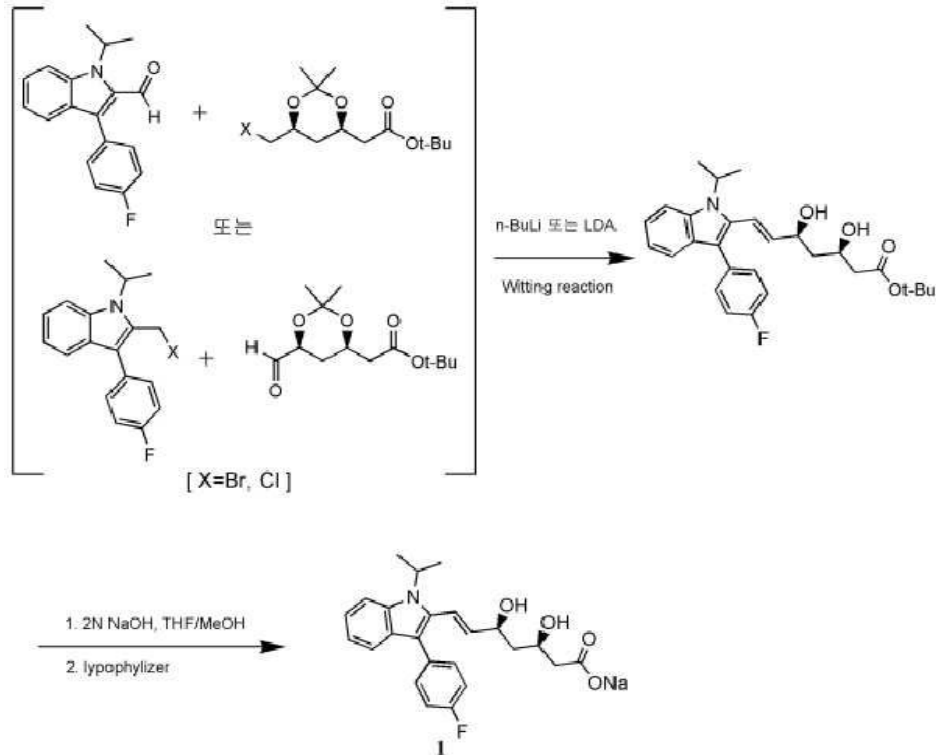
[0010] [반응식 2]



[0011]

[0012] 나아가, 하기 반응식 3에서와 같이 Wittig 반응을 이용하는 방법으로서 알데히드와 할라이드 화합물을 강염기인 n-BuLi 또는 LDA 와 반응하여 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0013] [반응식 3]



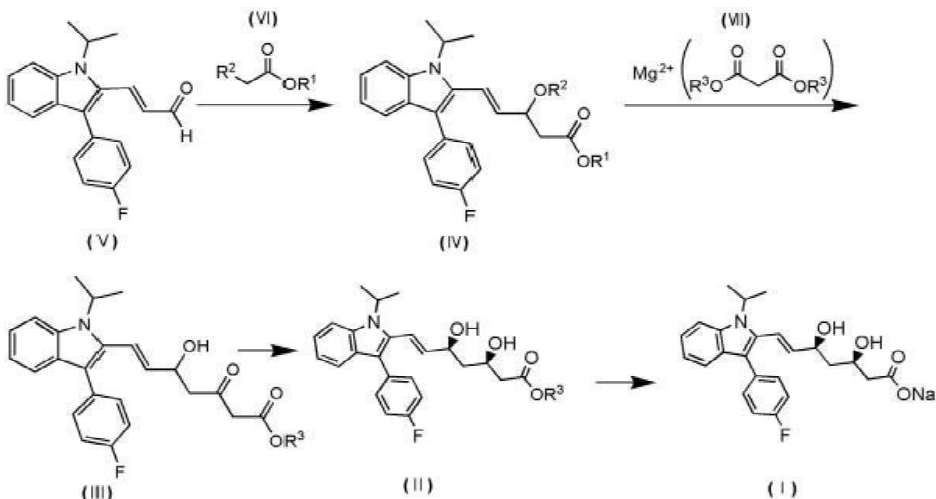
[0014]

[0015] 그러나, 상기 방법들에서는 입체선택적 환원 반응을 수행하기 위하여, -80°C 근처의 초저온에서의 반응을 수행하거나, 100 k/cm^2 의 고압에서의 수소화 반응을 수행하는 바, 고가이고 특별한 반응 장치의 사용을 요구하는 문제가 있다.

[0016] 또한, 한국 공개공보 2001-30819(PCT/JP1999/04299)에는 초저온 반응 장치와 같은 특별한 장치를 사용하지 않고 고도 입체선택성을 가진 시스-다이올 제조방법을 기술하고 있지만, 이는 미생물 균주를 이용하여 제조하는 과정을 핵심 공정으로 포함하고 있어, 시스-다이올 화합물을 정제하는 것이 까다로우며 공업화에 대한 문제점이 여전히 존재한다. 뿐만 아니라, 상기 방법에서는 미생물 균주를 이용하므로 여러 화합물에 적용하는 것이 곤란하다.

[0017] 나아가, 한국 공개공보 2010-0009728에는 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이, 화학식(V)의 화합물로부터 화학식(I)의 플루바스타틴 소듐(Fluvastatin Na)을 제조하는 방법을 개시하고 있다.

[0018] [반응식 4]



[0019]

[0020] 이에, 본 발명자들은(+)-플루바스타틴의 비대칭적 새로운 합성방법을 연구하던 중, 촉매적 탄소-탄소 결합 형성(구리 촉매를 이용한 C-3 아릴화 반응, 이리듐 촉매를 이용한 비대칭적 알릴화 반응 및 루테튬 촉매를 이용한 분자내 복분해) 및 1,3-시스-디올의 제조를 위한 광학이성질체형 선택적인 마이클 첨가반응(Michael addition)을 이용하여(+)-플루바스타틴을 제조하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0021] 본 발명의 목적은 촉매를 이용한(+)-플루바스타틴의 비대칭적 새로운 제조방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0022] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 인돌로부터 촉매적 탄소-탄소 결합 형성(구리 촉매를 이용한 C-3 아릴화 반응, 이리듐 촉매를 이용한 비대칭적 알릴화 반응 및 루테튬 촉매를 이용한 분자내 복분해) 및 1,3-syn-디올의 제조를 위한 입체선택성 마이클 첨가반응(Michael addition)을 이용하여(+)-플루바스타틴을 제조하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명에 따른 (+)-플루바스타틴의 제조방법은 용이하게 이용가능한 인돌을 출발물질로 하여 구리 촉매를 이용한 C-3 아릴화 반응, 이리듐 촉매를 이용한 비대칭적 알릴화 반응 및 루테튬 촉매를 이용한 분자내 복분해 및 헤미아세탈 알콕사이드의 입체선택성 분자내 컨쥬게이트 첨가반응(Michael addition)을 이용하여 제조되므로, 초저온 반응조건, 고압에서의 수소화 반응 등을 이용하지 않으므로 고가의 반응장치를 사용할 필요가 없고, n-BuLi 또는 LDA 등의 고가의 시약이나 복잡한 반응장치를 사용하지 않으므로 제조 비용이 저렴하고 대량 생산에 적합하며, 복잡한 반응 단계를 거치지 않기 때문에 공정성이 우수하다. 또한 인돌을 출발물질로 하고 있으므로 다른 스타틴계 화합물의 제조에도 적용이 가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0025] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0026] 화학식 6의 인돌 화합물을 구리 촉매 하에서 플루오로할로젠벤젠, 할로이소프로필, 할로아실알데하이드와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계(단계 A);

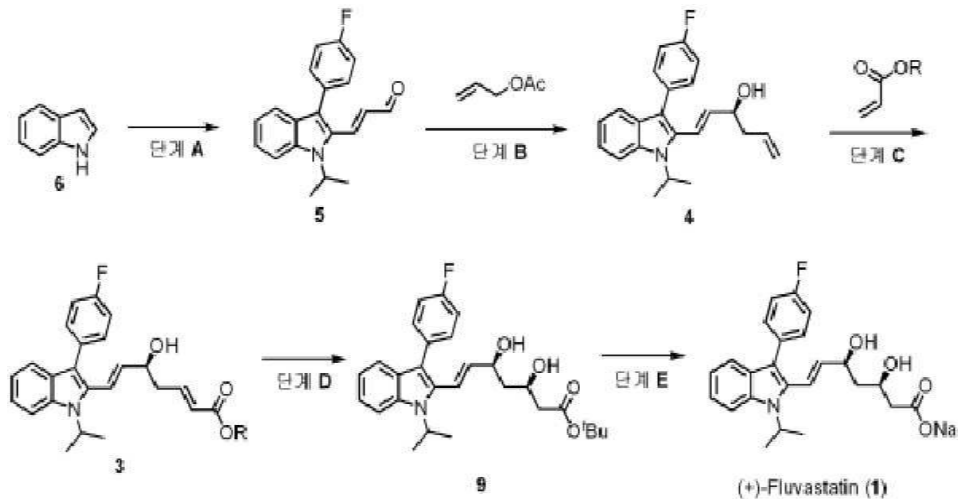
[0027] 상기 단계 A에서 제조된 화학식 5의 화합물을 알릴 아세테이트와 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 B);

[0028] 상기 단계 B에서 제조된 화학식 4의 화합물을 루테튬 촉매를 이용한 올레핀 복분해(metathesis)를 수행하여 화학식 3의 α, β -불포화 에스테르를 제조하는 단계(단계 C);

[0029] 상기 단계 5에서 제조된 화학식 3의 화합물을 분자내 컨쥬게이트 첨가 및 디올화 반응시켜 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계(단계 D);

[0030] 상기 단계 D에서 제조된 화학식 9의 화합물을 비누화 및 동결건조시켜 화학식 1의 (+)플루바스타틴 화합물을 제조하는 단계(단계 E)를 포함하는, (+)플루바스타틴 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0031] [반응식 1]



[0032]

[0033] (상기 반응식 1에서, R은 C₂-C₁₂의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.)

[0034] 구체적으로, 본 발명은 하기 반응식 1A에 나타난 바와 같이,

[0035] 화학식 6의 인돌 화합물을 구리 촉매 하에서 플루오로할로젠벤젠과 아릴화반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0036] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 7의 화합물을 이소프로필 브로마이드와 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

[0037] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 8의 화합물을 3-(N-메틸-N-페닐아미노)아크롤레인(MPAA)과 빌스메이어-하크(Vilsmeier-Haack) 반응을 수행하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계(단계 3);

[0038] 상기 단계 3에서 제조된 화학식 5의 화합물을 알릴 아세테이트와 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 4);

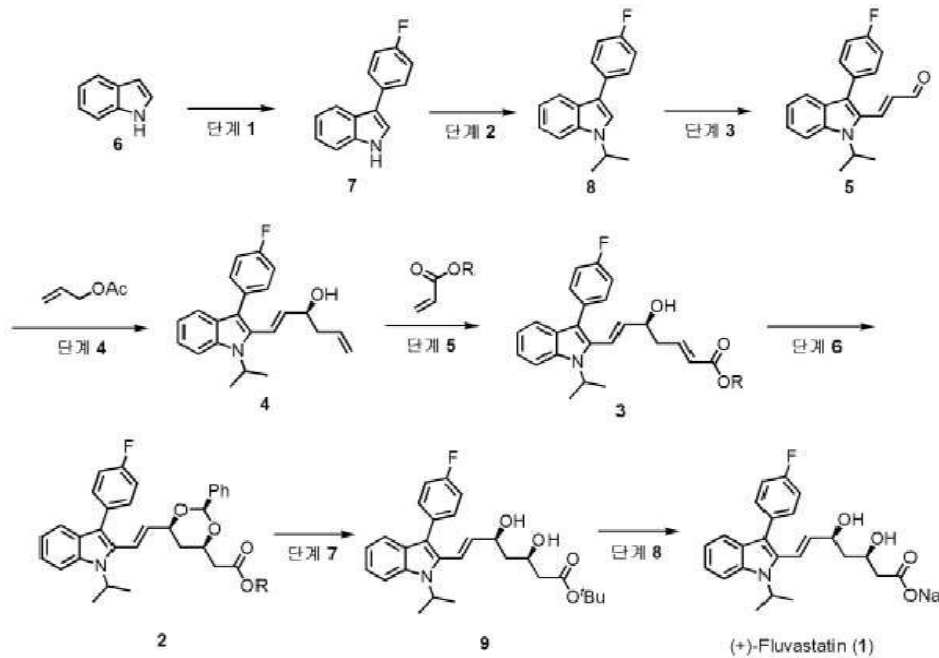
[0039] 상기 단계 4에서 제조된 화학식 4의 화합물을 루테튬 촉매를 이용한 올레핀 복분해(metathesis)를 수행하여 화학식 3의 α, β-불포화 에스테르를 제조하는 단계(단계 5);

[0040] 상기 단계 5에서 제조된 화학식 3의 화합물을 염기 촉매적 분자내 컨쥬게이트 첨가를 통하여 벤즈알데히드와 커플링반응을 수행하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계(단계 6);

[0041] 상기 단계 6에서 제조된 화학식 2의 화합물을 유기용매 하에서 디올화하여 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계(단계 7); 및

[0042] 상기 단계 7에서 제조된 화학식 9의 화합물을 비누화 및 동결건조시켜 화학식 1의 (+)플루바스타틴 화합물을 제조하는 단계(단계 8)를 포함하는 (+)플루바스타틴 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0043] [반응식 1A]



[0044]
[0045] (상기 반응식 1A에서, R은 C₂-C₁₂의 직쇄 또는 측쇄 알킬이다.)

[0046] 본 발명에서, 용어 "알킬(alkyl)"은 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 본 발명에서 알킬은 어떠한 알켄이나 알킨 부위를 포함하고 있지 않음을 의미하는 "포화 알킬(saturated alkyl)"과, 적어도 하나의 알켄 또는 알킨 부위를 포함하고 있음을 의미하는 "불포화 알킬(unsaturated alkyl)"을 모두 포함하는 개념으로 사용되고 있다.

[0047] "알켄(alkene)" 부위는 적어도 두 개의 탄소원자가 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합으로 이루어진 그룹을 의미하며, "알킨(alkyne)"은 부위는 적어도 두 개의 탄소원자가 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합으로 이루어진 그룹을 의미한다. 상기 알킬은 분지형, 직쇄형 또는 환형일 수 있으며, 치환 또는 비치환 구조일 수 있다.

[0048] 상기 알킬은 특별히 제한되는 것은 아니나, 바람직하게는 C₂-C₁₂ 알킬, 더욱 바람직하게는 C₂-C₆ 알킬일 수 있다.

[0049] 이하, 본 발명을 단계별로 상세히 설명한다.

[0050] 먼저, 단계 1은 화학식 6의 인돌 화합물을 구리 촉매 하에서 플루오로할로젠벤젠과 아릴화반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계이다.

[0051] 구체적으로, 상기 단계 1에서는 화학식 6의 인돌 화합물을 유기용매에 넣고, 구리(II)촉매, 염기, 및 플루오로할로젠벤젠 화합물을 첨가하여 30~40 °C에서 C-3 선택적 아릴화반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조할 수 있다.

[0052] 상기 단계에서 용매로는 CH₂Cl₂, ClCH₂CH₂Cl, CHCl₃ 등을 사용하는 것이 바람직하고, 구리 촉매는 Cu(OTf)₂, Zn(OTf)₂ 등을 사용할 수 있으며, 염기로는 2,6-디-*t*-부틸피리딘, 피리딘, N,N-디메틸피리딘 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 되지 않는다.

[0053] 본 발명에 따른 단계 1의 인돌의 Cu(II)-촉매적 사이트 선택적 아릴화반응은 높은 배향선택성(C3:C2=10:1)을 가진 C-3 아릴화된 생성물을 70%의 고수율로 생성할 수 있다.

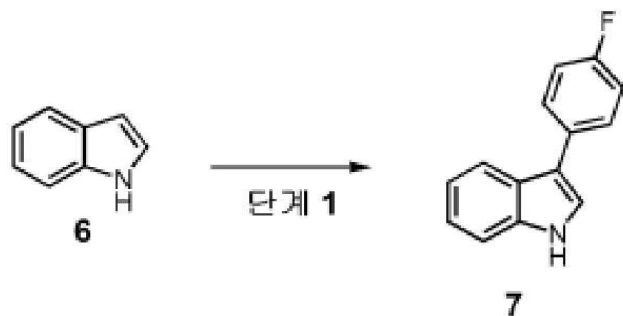
[0054] 다음으로, 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 7의 화합물을 이소프로필 브로마이드와 반응시켜 화학식

8의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)이다.

- [0055] 상기 반응은 당업계에서 알려진 유기화학반응을 이용하여 수행할 수 있으며, 일례로 상기 화학식 7의 화합물을 소듐 하이드라이드 및 이소프로필 브로마이드와 DMF에서 처리하여 화학식 8의 화합물을 얻을 수 있다.
- [0056] 다음으로, 단계 3은 상기 단계 2에서 제조된 화학식 8의 화합물을 3-(N-메틸-N-페닐아미노)아크롤레인(MPAA)과 빌스메이어-학(Vilsmeier-Haack) 반응을 수행하여 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0057] 상기 반응은 당업계에서 알려진 유기화학반응을 이용하여 수행할 수 있으며, 일례로 상기 화학식 8의 화합물을 환류시킨 아세토니트릴에서 POCl_3 및 3-(N-메틸-N-페닐아미노)아크롤레인(MPAA)을 사용하여 빌스메이어-학(Vilsmeier-Haack) 반응을 수행하여 예닐인 화학식 5의 화합물을 82% 수율로 얻을 수 있다(Lee, G. T.; Amido, Jr. J. C.; Underwood, R.; Prasad, K.; Repic, O. J. Org. Chem. 1992, 57, 3250-3252)
- [0058] 다음으로, 단계 4는 상기 단계 3에서 제조된 화학식 5의 화합물을 알릴 아세테이트와 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0059] 구체적으로 상기 단계 4는 단계 3에서 제조된 화학식 5의 화합물을 반응용매, 리간드, 염기, 첨가제 및 이리듐 촉매의 존재 하에서 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0060] 상기 단계에서 용매로는 THF, 1,4-다이옥산 등을 사용하는 것이 바람직하고, 1,4-다이옥산을 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 사용되는 리간드는 (S)-BINAP, (S)-Cl,MeO-BIPHEP 등을 사용할 수 있으며, (S)-Cl,MeO-BIPHEP을 사용하는 것이 더욱 바람직하다. 상기 첨가제는 m- NO_2BzOH , p-Cl-m- NO_2BzOH , 이소프로판올 등을 사용할 수 있으며, p-Cl-m- NO_2BzOH 를 사용하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0061] 상기 이리듐 촉매는 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ 등을 사용할 수 있으며, 염기로는 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Li_2CO_3 를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 되지 않는다.
- [0062] 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응에 있어서, THF 용매하에서 리간드로서 (S)-BINAP(5 mol%)를 사용하고, 첨가제로서 m- NO_2BzOH (10 mol%)을 사용하는 경우에는 85%의 입체선택성이 초과된 화학식 4의 화합물을 56%의 수율로 얻었다(표 1의 1번 참조). 그러나, 1,4-다이옥산 용매에서 리간드로서(S)-Cl,MeO-BIPHEP(10 mol%), 첨가제로서 p-Cl-m- NO_2BzOH (10 mol%)을 사용하는 경우에는 94%의 입체선택성이 초과된 화학식 4의 화합물을 84%의 수율로 수득할 수 있음을 알 수 있다(표 1의 4번 참조).
- [0063] 다음으로, 단계 5는 상기 단계 4에서 제조된 화학식 4의 화합물을 루테튬 촉매를 이용한 올레핀 복분해(metathesis)를 수행하여 화학식 3의 α, β -불포화 에스테르를 제조하는 단계이다.
- [0064] 상기 단계에서는 당업계에서 알려진 루테튬 촉매를 이용한 올레핀 복분해(metathesis) 반응을 이용하여 수행할 수 있으며, 일례로 문헌[(a) Grubbs R. H.; Chang, S. Tetrahedron 1998, 54, 4413-4450; (b) Furstner, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3012-3043]의 방법을 이용할 수 있다.
- [0065] 상기 루테튬 촉매는 1차 생성 그룹 촉매, 2차 생성 그룹 촉매 또는 호베이다-그룹 촉매를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 2차 생성 그룹 촉매를 사용할 수 있다.
- [0066] 구체적으로, 화학식 4의 화합물을 상온, 톨루엔에서 2차 생성 그룹 촉매(루테튬으로 치환된 1,3-비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐리텐)으로 처리했을 때 각각 높은 입체선택성(trans:cis $\geq 15:1$)을 가진 화학식 3의 α, β -불포화 에스테르 화합물이 72-86%의 수율로 생성되었다.
- [0067] 다음으로, 단계 6은 상기 단계 5에서 제조된 화학식 3의 화합물을 염기 촉매적 분자내 키크제이트 첨가를 통하여 벤즈알데히드와 커플링반응을 수행하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0068] 상기 단계에 있어서, 구체적으로 상기 단계 5에서 제조된 화학식 3의 화합물을 THF 용매에 용해시킨 후, KO^tBu 및 PhCHO 을 과량으로 첨가하여 벤즈알데히드와 커플링반응을 수행하여 화학식 2의 화합물을 제조한다.
- [0069] 상기 단계에 있어서, 생성물의 수율을 증가시키기 위하여 t-부탄올을 추가로 첨가할 수 있다.
- [0070] 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명자들은 처음에 문헌[Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. J. Org. Chem. 1993, 58, 2446-2453]에 기재된 바와 같이 헤미아세탈 유래 알콕사이드 친핵체의 염기 촉매적 분자내 키크제이트 첨가를 통하여 α, β -불포화 메틸 에스테르(3a) 및 벤즈알데히드를 커플링하려고 시도하였다.

- [0071] 그러나, 이러한 시도들은 표준 반응 조건(50 mol% KO^tBu , 300 mol% PhCHO, THF, 0 °C) 하에서는 실패하였으며, 출발 물질(3a)가 회수되었다(표 2, 1번 참조). 반응시간을 연장하고 시약을 과량(100 mol% KO^tBu , 500 mol% PhCHO) 으로 사용한 결과, 출발물질이 분해되고, 역-알돌 부생성물(5)이 20% 수율로 증가되었다(2번 참조). 그러나, 에틸 에스테르(3b)를 100 mol% of KO^tBu 및 500 mol% of PhCHO로 사용한 결과 원하는 생성물(2b)를 24%의 수율로 수득하였고, 출발 물질(4)은 40%, 및 역-알돌 부생성물(5)은 22%로 회수되었다(3번 참조).
- [0072] 이들 결과로부터 3c 및 3d의 화합물과 벤즈알데히드의 커플링에서 대응 생성물 2c 및 2d의 화합물을 각각 38% 및 44%로 얻었다(4 및 5번 참조). 그러나, 염기로서 다른 특정 조건에서 효과적이지 않았다. 마지막으로 t-부탄올 100 mol%을 사용할 경우, 호모알릴 알콜(4)은 대응 1,3-syn-디올(2d)로 매우 높은 입체선택성(15>1) 및 52% 수율로 변환되었다.
- [0073] 다음으로, 단계 7은 상기 단계 6에서 제조된 화학식 2의 화합물을 유기용매 하에서 디올화하여 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0074] 상기 단계에서는 당업계에서 알려진 반응을 이용하여 수행할 수 있으며, 일례로 문헌[Nicolaou, K. C.; Veale, C. A.; Hwang, C.-K.; Hutchinson, J.; Prasad, C. V. C.; Ogilvie, W. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 299-303]의 방법을 이용할 수 있다.
- [0075] 일례로, 상기 화학식 2의 화합물을 CH_2Cl_2 내에서 아연 트리플레이트, 에탄티올 및 소듐 바이카보네이트로 처리하여 92%의 수율로 화학식 9의 디올 화합물을 얻을 수 있다.
- [0076] 마지막으로, 단계 8은 상기 단계 7에서 제조된 화학식 9의 화합물을 비누화 및 동결건조시켜 화학식 1의 (+) 플루바스타틴 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0077] 구체적으로, 먼저 화학식 9의 화합물을 NaOH 수용액과 알코올 용매 하에서 비누화하고 생성된 소듐염을 동결 건조하여 연노랑색 분말의(+)-fluvastatin(1)을 얻을 수 있다.
- [0078] 본 발명에 따른 (+)-플루바스타틴의 제조방법은 용이하게 이용가능한 인들을 출발물질으로 하여 구리 촉매를 이용한 C-3 아릴화 반응, 이리듐 촉매를 이용한 비대칭적 알릴화 반응 및 루테튬 촉매를 이용한 분자내 복분해 및 헤미아세탈 알콕사이드의 입체선택성 분자내 컨쥬게이트 첨가반응(Michael addition)을 이용하여 제조되므로, 초저온 반응조건, 고압에서의 수소화 반응 등을 이용하지 않으므로 고가의 반응장치를 사용할 필요가 없고, n-BuLi 또는 LDA 등의 고가의 시약이나 복잡한 반응장치를 사용하지 않으므로 제조 비용이 저렴하고 대량 생산에 적합하며, 복잡한 반응 단계를 거치지 않기 때문에 공정성이 우수하다. 또한 인들을 출발물질로 하고 있으므로 다른 스타틴계 화합물의 제조에도 적용이 가능하다.
- [0079] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 상세하게 설명한다. 그러나, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0080] <실시예 1> 인돌로부터 출발한(+)-플루바스타틴의 제조 1

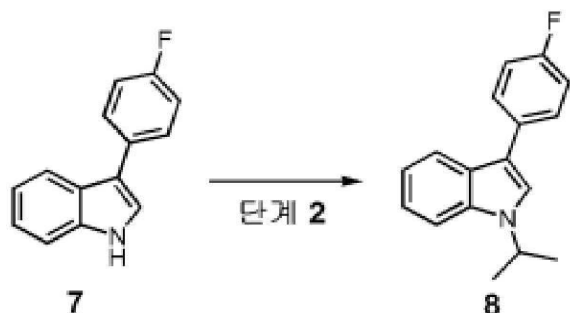
[0081] 단계 1: 3-(4-플루오로페닐)-1H-인돌의 제조



[0082]

[0083] 화학식 6의 인돌화합물(3.0 g)을 CH_2Cl_2 에 넣고, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), 2,6-디-*t*-부틸피리딘(120 mol%), (4-플루오로페닐)(2,4,6-트리아이소프로필페닐)요오늄 트리플레이트(120 mol%)를 넣은 후, 35 °C에서 48시간 동안 교반시켰다. 반응 후 생성물을 여과, 세척, 농축 및 건조하여 목적화합물(7)을 수득하였다(수율: 70%, C3:C2=10:1).

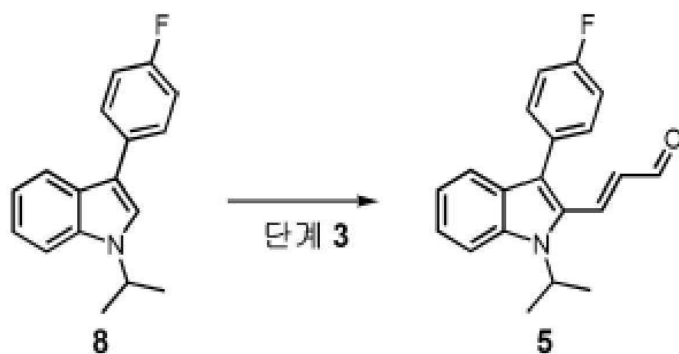
[0084] 단계 2: 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌의 제조



[0085]

[0086] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 7의 3-(4-플루오로페닐)-1H-인돌(2.5 g)을 디메틸포름아미드(DMF)에 넣은 용액에, NaH(150 mol%), 이소프로필 브로마이드(300 mol%)를 넣은 후, 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 후 생성물을 여과, 세척, 농축 및 건조하여 목적화합물(8)을 수득하였다(수율: 85%).

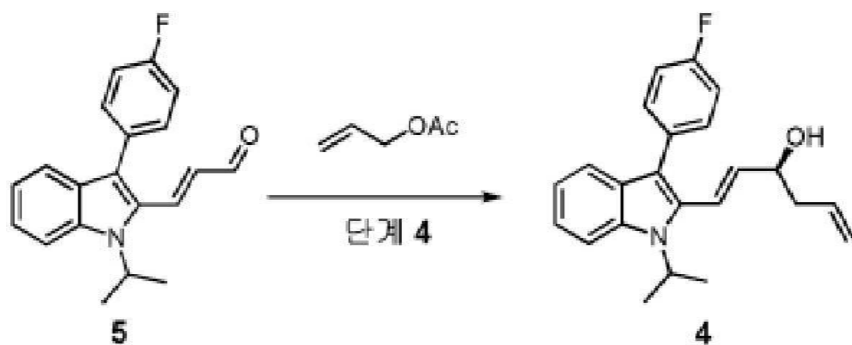
[0087] 단계 3: (E)-3-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)아크릴알데히드의 제조



[0088]

[0089] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 8의 3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌(2.3 g)을 CH_3CN 에 넣은 용액에 3-(*N*-메틸-*N*-페닐아미노)아크롤레인(300 mol%), POCl_3 (300 mol%)를 넣은 후, 80 °C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 후 생성물을 여과, 세척, 농축 및 건조하여 목적화합물(5)을 수득하였다(수율: 82%).

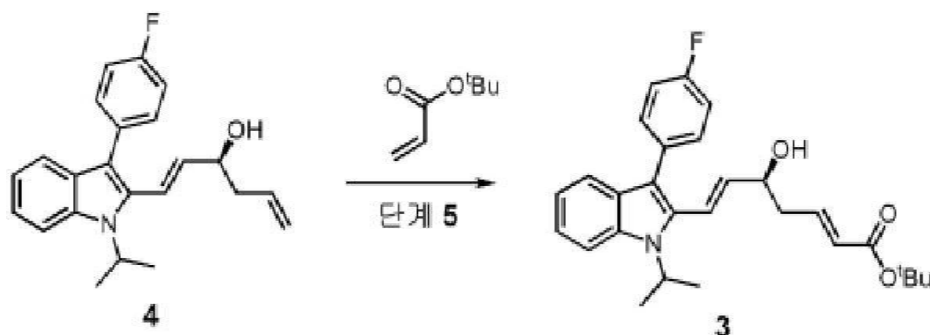
[0090] 단계 4: (S,E)-1-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)헥사-1,5-디엔-3-올의 제조



[0091]

[0092] 상기 단계 3에서 제조된 화학식 5의 (E)-3-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)아크릴알데히드 (1.9 g)를 용매로서 1,4-다이옥산에 넣은 용액에 [Ir(cod)Cl]₂ (2.5 mol%), (S)-Cl,MeO-BIPHEP (5 mol%), Cs₂CO₃ (20 mol%), p-Cl-m-NO₂BzOH (10 mol%) 및 이소프로판올 (200 mol%)을 넣은 후, 알릴 아세테이트 (1000 mol%)를 넣고 100 °C에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 후 생성물을 여과, 세척, 농축 및 건조하여 목적화합물 (4)을 수득하였다 (수율: 84%, 입체선택성: 94%).

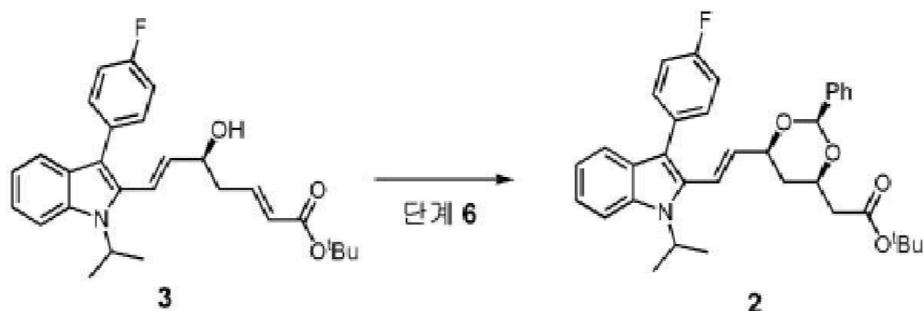
[0093] 단계 5: (S,2E,6E)-t-부틸-7-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)-5-하이드록시헵타-2,6-디엔-3-올의 제조



[0094]

[0095] 상기 단계 4에서 제조된 화학식 4의 (S,E)-1-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)헥사-1,5-디엔-3-올 (1.1 g)을 톨루엔에 용해시킨 후, 상온에서 2차 생성 그룹 촉매 (루테늄으로 치환된 1,3-비스(메시틸)-2-이미다졸리디닐렌) (5 mol%)를 넣고, 이후 t-부틸 아크릴레이트 (400 mol%)를 넣은 후 3시간 동안 교반시켰다. 반응 후 생성물을 여과, 세척, 농축 및 건조하여 목적화합물 (3)을 수득하였다 (수율: 86%, 입체선택성: 94%).

[0096] 단계 6: t-부틸 2-((2S,4R,6S)-6-((E)-2-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)비닐)-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)아세테이트의 제조

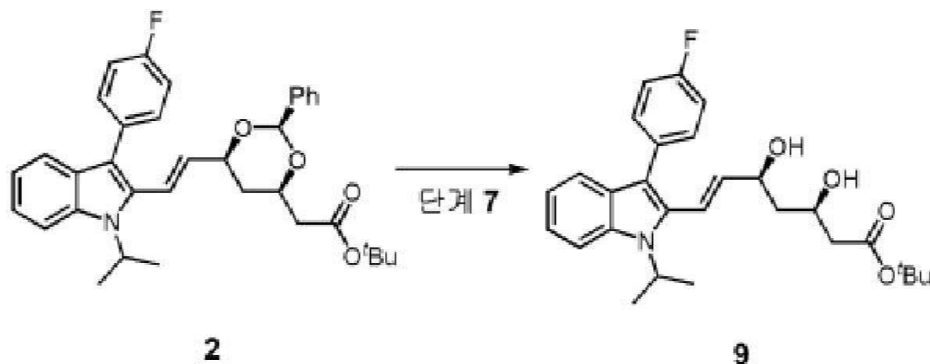


[0097]

[0098] 단계 5에서 제조된 (S,2E,6E)-에틸-7-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)-5-하이드록시헵타-2,6-

디에노에이트(500 mg)를 테트라하이드로퓨란(THF)에 용해시킨 후, 100 mol%의 KO^tBu 및 500 mol%의 PhCHO 를 넣고 0 °C에서 밤새 교반시켜 알돌 축합 반응시켰다. 반응 후 생성물을 여과, 세척, 농축 및 건조하여 목적화합물(3)을 수득하였다(수율: 24%).

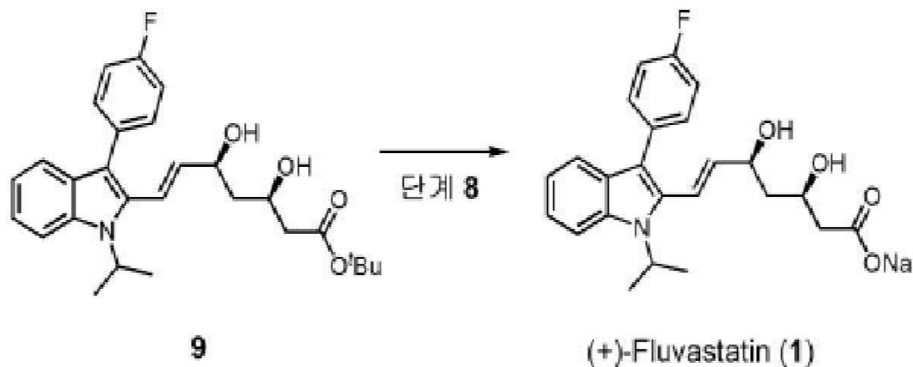
[0099] 단계 7: (3R,5S,E)-t-부틸 7-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3,5-디하이드록시헵트-6-에노에이트의 제조



[0100]

[0101] 단계 6에서 제조된 에틸 2-((2S,4R,6S)-6-((E)-2-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)비닐)-2-페닐-1,3-디옥산-4-일)아세테이트(mg)를 CH_2Cl_2 에 용해시킨 후, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (600 mol%), EtSH (4000 mol%), NaHCO_3 (1500 mol%)를 넣고 상온에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응 후 생성물을 여과, 세척, 농축 및 건조하여 목적화합물(9)을 수득하였다(수율: 72%).

[0102] 단계 8: (+)플루바스타틴의 제조



[0103]

[0104] 상기 단계 7에서 제조된 (3R,5S,E)-t-부틸 7-(3-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-1H-인돌-2-일)-3,5-디하이드록시헵트-6-에노에이트에 NaOH 수용액 및 MeOH 를 넣고 상온에서 2시간 동안 교반하여 비누화반응을 수행한 다음, 반응 후 생성물을 여과, 세척, 농축 및 동결 건조하여 목적화합물(1)을 수득하였다(수율: 77%).

[0105] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.56(m, 6H), 1.63(m, 2H), 2.01(m, 2H), 2.38(d, 2H), 3.90(m, 1H), 3.85(m, 1H), 4.04(m, 1H), 6.25(d, 1H), 6.62(d, 1H), 6.80~6.92(m, 2H), 7.03~7.06(m, 2H), 7.30~7.33(m, 2H), 7.46(m, 2H)

[0106] ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl_3) δ 22.10, 45.20, 46.10, 48.50, 62.10, 68.00 73.20, 111, 116, 118, 120, 122, 126.90, 128.6, 132.10, 140, 162.10, 171, 177

[0107] <실시예 2>

[0108] 단계 5에서 t-부틸 아크릴레이트 대신 에틸 아크릴레이트를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여(+)-플루바스타틴을 제조하였다.

[0109] <실시예 3>

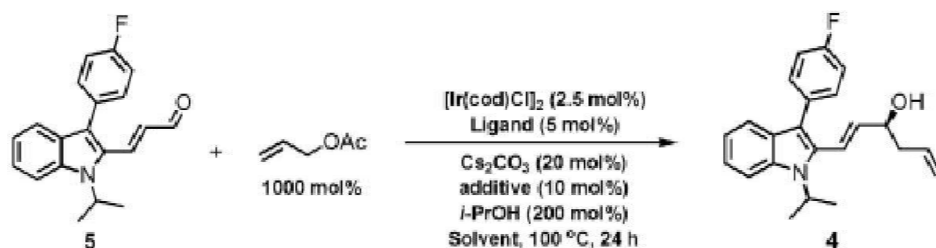
[0110] 단계 5에서 t-부틸 아크릴레이트 대신 이소프로필 아크릴레이트를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여(+)-플루바스타틴을 제조하였다.

[0111] <실험예 1>

[0112] 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응의 최적화

[0113] 본 발명에 따른(+)-플루바스타틴의 제조방법에 있어서, 상기 단계 4에서 상기 화학식 5의 화합물의 화학식 4의 화합물로의 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응의 최적화를 이루기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

[0114] 구체적으로, 상기 실시예 1의 단계 4에서 리간드(5 mol%), 첨가제(10 mol%), 및 용매를 하기 표 1과 같이 변화시켜 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응을 수행하여 수율 및 입체선택성을 측정하고, 그 결과를 표 1에 나타내었다.



[0115]

표 1

[0116]

번호	리간드(5 mol%)	첨가제(10 mol%)	용매	수율(%)	입체선택성(%)
1	(S)-BINAP	m-NO ₂ BzOH	THF	56	85
2	(S)-Cl, MeO-BIPHEP	m-NO ₂ BzOH	THF	70	92
3	(S)-Cl, MeO-BIPHEP	p-Cl-m-NO ₂ BzOH	THF	78	94
4	(S)-Cl, MeO-BIPHEP	p-Cl-m-NO ₂ BzOH	1,3-다이옥산	84	94

[0117] 표 1에 나타난 바와 같이, 입체선택적 이리듐 촉매적 카보닐 알릴화반응에 있어서, THF 용매하에서 리간드로서 (S)-BINAP(5 mol%)를 사용하고, 첨가제로서 m-NO₂BzOH(10 mol%)을 사용하는 경우에는 85%의 입체선택성이 초과된 화학식 4의 화합물을 56%의 수율로 얻었다(표 1의 1번 참조). 그러나, 1,4-다이옥산 용매에서 리간드로서 (S)-Cl, MeO-BIPHEP(5 mol%), 첨가제로서 p-Cl-m-NO₂BzOH(10 mol%)을 사용하는 경우에는 94%의 입체선택성이 초과된 화학식 4의 화합물을 84%의 수율로 수득할 수 있음을 알 수 있다(표 1의 4번 참조).

[0118] <실험예 2>

[0119] 분자내 컨쥬게이트 첨가반응의 최적화

[0120] 본 발명에 따른(+)-플루바스타틴의 제조방법에 있어서, 상기 단계 6에서 염기 촉매적 분자내 컨쥬게이트 첨가를 통하여 α, β-불포화 알킬 에스테르(화학식 3) 및 벤즈알데히드의 커플링의 최적화를 이루기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

[0121] 구체적으로 반응 조건은 문헌[Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. J. Org. Chem. 1993, 58, 2446-2453]에 기재된 조건을 기준으로 수행하였으며, 하기 화학식 3의 R을 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸로 변환시키면서, 표 2와 같이 조건을 변화시켜 촉매적 분자내 컨쥬게이트 첨가반응을 수행하여 수율 및 부반응

물의 수율을 측정하고, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

[0122]

번호	반응물질 (화학식)	반응조건	생성물 (수율, %)	부생성물 (수율, %)
1	3a	KO ^t Bu(50 mol%), PhCHO(300 mol%), THF	0	12
2	3a	KO ^t Bu(100 mol%), PhCHO(500 mol%), THF	0	20
3	3b	KO ^t Bu(100 mol%), PhCHO(500 mol%), THF	24	22
4	3c	KO ^t Bu(100 mol%), PhCHO(500 mol%), THF	38	25
5	3d	KO ^t Bu(100 mol%), PhCHO(500 mol%), THF	44	22
6	3d	KHMDS(100 mol%), PhCHO(500 mol%), THF	25	55
7	3d	KO ^t Bu(100 mol%), PhCHO(500 mol%), t-BuOH(100 mol%), THF	52	23

[0123]

표 2에 나타낸 바와 같이, α, β -불포화 메틸 에스테르(3a) 및 벤즈알데히드를 커플링하는 경우, 표준 반응 조건(50 mol% KO^tBu, 300 mol% PhCHO, THF, 0 °C) 하에서는 반응이 일어나지 않았으며, 출발 물질(3a)가 회수되었다(표 2, 1번 참조). 반응시간을 연장하고 시약을 과량(100 mol% KO^tBu, 500 mol% PhCHO)으로 사용한 결과, 출발물질이 분해되고, 역-알돌 부생성물(5)이 20% 수율로 증가되었다(2번 참조). 그러나, 에틸 에스테르(3b)를 100 mol% KO^tBu 및 500 mol% PhCHO로 사용한 결과 원하는 생성물(2b)를 24%의 수율로 수득하였고, 출발 물질(4)은 40%, 및 역-알돌 부생성물(5)은 22%로 회수되었다(3번 참조).

[0124]

이들 결과로부터 3c 또는 3d와 벤즈알데히드의 커플링에서 대응 생성물 2c 및 2d를 각각 38% 및 44%로 얻었다(4 및 5번 참조). 그러나, 염기로서 다른 특정 조건에서 효과적이지 않았다. 마지막으로 t-부탄올 100 mol%을 추가 사용할 경우, 화학식 4의 화합물은 대응 1,3-syn-디올(2d)로 매우 높은 입체선택성(15>1) 및 52% 수율로 변환됨을 알 수 있다.

[0125]

따라서 단계 6에서는 화학식 4 중 R이 메틸인 경우에는 반응이 진행되지 않으며, R이 에틸, 이소프로필, t-부틸인 경우에는 시약을 과량으로 사용해야 반응이 진행됨을 알 수 있다. 또한 t-부탄올을 추가 사용시 수율 및 선택성이 증가됨을 알 수 있다.