



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0098444
(43) 공개일자 2008년11월07일

(51) Int. Cl.

C07D 205/08 (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2008-7023768
(22) 출원일자 2008년09월29일
심사청구일자 2008년09월29일
번역문제출일자 2008년09월29일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2006/002707
국제출원일자 2006년10월16일
(87) 국제공개번호 WO 2007/098651
국제공개일자 2007년09월07일
(30) 우선권주장
200610013223.7 2006년02월28일 중국(CN)

(71) 출원인

텐진 그린 바이오사이언스 코퍼레이션 리미티드
중국 300457 텐진, 타이다 4번가 넘버80 텐진 유니버시티 하이-테크 파크 비7

(72) 발명자

루, 웨이추안
중국 300457 텐진, 타이다 4번가 넘버80 텐진 유니버시티 하이-테크 파크 비7

장, 쿼안

중국 300457 텐진, 타이다 4번가 넘버80 텐진 유니버시티 하이-테크 파크 비7

첸, 신

중국 300457 텐진, 타이다 4번가 넘버80 텐진 유니버시티 하이-테크 파크 비7

(74) 대리인

성낙훈

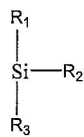
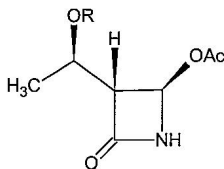
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) β -락탐 화합물의 제조에서의 폴리-3-히드록시부티레이트의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 β -락탐 화합물의 제조에서의 폴리-3-히드록시부티레이트 P(3HB)의 용도, 및 폴리-3-히드록시부티레이트 P(3HB)를 사용하는 화학식 I의 β -락탐 화합물의 제조 방법을 개시한다:

화학식 I



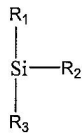
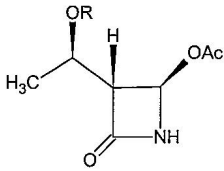
상기 화학식에서, R은 R_1 이고, 여기서 R_1 , R_2 , R_3 은 저급 직쇄형 또는 분지쇄형 C_1 - C_4 알킬이다. 본 발명의 방법으로 상기 화학식 I의 화합물을 합성하는 것이 용이할 뿐만 아니라 중전의 방법에 비해 본 발명의 방법은 단계가 적고 수율이 높다. 또한, 환경을 오염시키고 비용이 높은 시약의 사용을 회피하여 비용 및 환경오염을 감소시킨다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물의 제조에서의 폴리-3-히드록시부티레이트 P(3HB)의 용도:

화학식 I



상기 화학식에서, R은 이고, 여기서 R₁, R₂, R₃은 저급 직쇄형 또는 분지쇄형 C₁-C₄ 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R은 1-t-부틸-디메틸실릴, 이소프로필-디메틸실릴 및 트리이소프로필실릴에서 선택되는 것인 용도.

청구항 3

폴리-3-히드록시부티레이트 P(3HB)를 사용하는 것에 의한 상기 정의된 바의 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로 서,

- (a) P(3HB)를 분해 및 보호하여 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃을 얻는 단계;
- (b) (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃을 환원시켜 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂CHO를 얻는 단계;
- (c) (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂CHO를 엔올화한 후, 클로로설폰일 이소시아네이트와 반응시켜 최종적으로 환원에 의해 최종 생성물을 얻는 단계

를 포함하는 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 단계 (a)는 P(3HB)를 무수 메탄올 및 황산과 함께 환류시키고 후 처리하여 초기 생성물을 얻은 후, 치환성 메틸실릴 클로라이드와 반응시키는 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 환류는 3 일 동안 지속하는 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃은 (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시 메틸 부티레이트인 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 단계 (c)에서 엔올화 절차는 가열 환류에 의해 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂CHO를 이소프로페닐 아세 테이트 및 p-톨루엔설폰산과 반응시키는 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 8

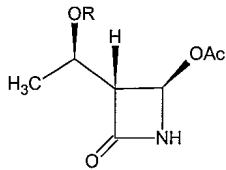
제3항에 있어서, 단계 (c)에 사용되는 환원제는 아황산나트륨인 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

명세서

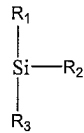
기술분야

<1> 본 발명은 β-락탐 화합물의 제조에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 하기 화학식 I의 β-락탐 화합물의 제조에서의 폴리-3-히드록시부티레이트 P(3HB)의 용도가 개시된다:

화학식 I



<2>

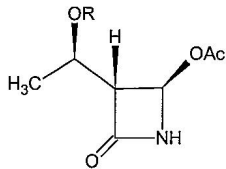


<3> 상기 화학식에서, R은 이고, 여기서 R₁, R₂, R₃은 저급 직쇄형 또는 분지쇄형 C₁-C₄ 알킬이다.

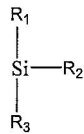
배경기술

<4> 하기 화학식 I의 β-락탐 화합물은 카르바페넴의 제조에서 중요한 중간체이다[문헌(Andrew H. Berks, “Tetrahydron”, Vol.52, Page 331, 1996)].

<5> 화학식 I



<6>



<7> (상기 화학식에서, R은 이고, 여기서 R₁, R₂, R₃은 저급 직쇄형 또는 분지쇄형 C₁-C₄ 알킬임)

<8> 지금까지, 출발 물질로서 6-아미노페니실란산을 사용하는 것[문헌(Yoshida, A.; Hayashi, T.; Takeda, N.; Oida, S.; Ohki, E. *Chem. Pharm. Bull.* 1981, 29, 2899-2909)]; 출발 물질로서 트레오닌을 사용하는 것[문헌(Shiozaki, M.; Ishida, N.; Maruyama, H.; Hiraoka, T. *Tetrahedron* 1983, 39, 2399-2407)]; 출발 물질로서 (3R)-3-히드록시부티레이트를 사용하는 것[문헌(Ohashi, T.; Kan, K.; Ueyama, N.; Sada, I.; Miyama, A.; Watanabe, K. 미국 특허 제4861877호, 1989년 8월 29일)]과 같이, 상기 언급한 화합물을 합성하는 다수의 방법이 있었다.

<9> 그러나, 상기 언급한 출발 물질을 사용하는 절차는 아세트산수은 및 사아세트산납과 같은 중금속 화합물의 사용으로 인해 오염을 초래하거나, 또는 과량의 규소 시약, 키랄 재료 및 촉매를 사용함으로써 비용을 증가시키는 폐단이 있었다.

<10> 따라서, 당업자는 지속적으로 고비용 시약의 사용을 자제하고 오염을 감소시키기 위해, 적절한 출발 물질을 찾

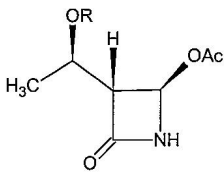
아 합성 공정을 최적화할 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

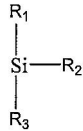
<11> **발명의 개요**

<12> 다수의 실험을 통해, 본 발명자들은 하기 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 출발 물질로서 폴리-3-히드록시부티레이트를 발견하였고, 상기 언급한 화합물을 대규모로 합성하기에 적절한 절차를 개발하였다. 이 절차는 P(3HB)로부터 치환된 (3R)-3-히드록시부티라탄산(hydroxybutyrateane acid) 메틸 에스테르를 얻는 단계, 환원에 의해 치환된 (3R)-3-히드록시 부티르알데히드를 얻는 단계, 엔올화한 후 이를 클로로설포닐 이소시아네이트와 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 얻는 단계를 포함한다.

<13> 화학식 I

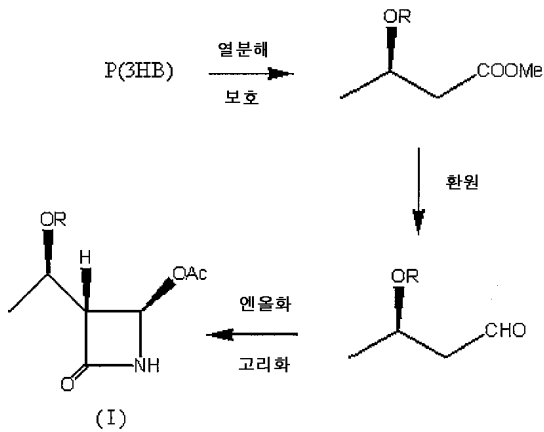


<14>

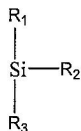


<15> (상기 화학식에서, R은 이고, 여기서 R₁, R₂, R₃은 저급 직쇄형 또는 분지쇄형 C₁-C₄ 알킬임)

<16> 하기와 같은 절차를 거치는 새로운 방법은 이전 방법에 비해 단계가 적고 수율이 높다. 한편, 이 방법에서는 환경을 오염시키는 시약 및 고비용 시약을 사용하지 않아서, 총 비용이 감소되고 오염이 경감된다.



<17>

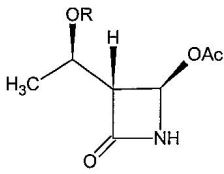


<18> (상기 식에서, R은 이고, 여기서 R₁, R₂, R₃은 저급 직쇄형 또는 분지쇄형 C₁-C₄ 알킬임)

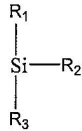
<19> 더욱 상세하게는, 본 발명은 하기를 개시한다:

<20> 1. 하기 화학식 I의 화합물의 제조에서의 P(3HB)의 용도:

<21> 화학식 I



<22>



<23> 상기 화학식에서, R은 이고, 여기서 R₁, R₂, R₃은 저급 직쇄형 또는 분지쇄형 C₁-C₄ 알킬이다.

<24> 2. 1에 있어서, R은 1-t-부틸-디메틸실릴, 이소프로필-디메틸실릴 및 트리이소프로필실릴에서 선택되는 것인 용도.

<25> 3. P(3HB)를 사용하는 것에 의한 상기 정의된 바의 화학식 I의 화합물의 제조 방법으로서,

<26> (a) P(3HB)를 분해 및 보호하여 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃을 얻는 단계;

<27> (b) (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃을 환원시켜 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂CHO를 얻는 단계;

<28> (c) (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂CHO를 엔올화한 후, 클로로설포닐 이소시아네이트와 반응시켜 최종적으로 환원에 의해 최종 생성물을 얻는 단계

<29> 를 포함하는 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<30> 4. 3에 있어서, 단계 (a)는 P(3HB)를 무수 메탄올 및 황산과 함께 환류시키고 후처리하여 초기 생성물을 얻은 후, 치환성 메틸실릴 클로라이드와 반응시키는 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<31> 5. 4에 있어서, 환류는 3 일 동안 지속하는 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<32> 6. 3에 있어서, (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃은 (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시 메틸 부티레이트인 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<33> 7. 3에 있어서, 단계 (c)에서 엔올화 절차는 가열 환류에 의해 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂CHO를 이소프로페닐 아세테이트 및 p-톨루엔설포닉산과 반응시키는 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<34> 8. 3에 있어서, 단계 (c)에 사용되는 환원제는 아황산나트륨인 것인 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<35> 본 발명에서 출발 물질로서 사용되는 폴리-3-히드록시부티레이트 P(3HB)는 바람직한 생물 분해성 및 생체 적합성을 갖는 일종의 가소성 수지로서, 주로 생물 분해성 물질로서 사용된다.

<36> 본 발명에서, (3R)-3-히드록시메틸부티레이트를 사용하여 치환된 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃을 합성하는 것에 비해, 3-히드록시기가 RO로 치환된 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃을 합성하기 위해, 화학식 I의 β-락탐 화합물을 제조하기 위한 저렴한 가격의 출발 물질로서 P(3HB)를 얻는 것이 매우 편리하다. 또한, 반응 조건은 P(3HB)를 메탄올 및 황산과 함께 환류시키고 후처리하여 초기 생성물을 얻은 후, 치환성 메틸실릴 클로라이드와 반응시켜 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃을 얻는 것이다.

<37> (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂CHO는 전통적인 반응을 이용하여, 예컨대 저온 하에서 iBu₂AlH와 반응시킨 후, 혼합물을 포화 칼륨 나트륨 타르타르산염 용액에 붓고, 에테르를 첨가하고, 혼합물을 추출한 후, 건조시키고 증발 건조시킨 후, 최종적으로 정제를 위해 실리카 겔 컬럼 처리하여, P(3HB)로 시작하여 (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂COOCH₃으로부터 합성할 수 있다.

<38> (3R)-3-RO-CH(CH₃)CH₂CHO의 엔올화로부터 얻은 엔올레이트는 클로로설포닐 이소시아네이트로 처리하고, 온화한 환원제인 아황산나트륨으로 환원시킨 후, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 99% 순도로 최종 생성물을 얻는다.

실시예

<39> 바람직한 구체예

<40> 이하의 실시예는 본 발명을 상세하게 예시하고자 하는 것으로서, 본 발명을 어떠한 방식으로든 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 달리 명시하지 않는 한, 수율은 몰 수율이고, 시약은 시판 중인 화학적 순수 시약이며, 모든 용액의 용매는 특별히 언급하지 않는 한 물이다.

<41> P(3HB): 티안진 그린 바이오사이언스 리미티드 컴퍼니 제품

<42> 편광계 모델: WZZ-1, 상하이 프리시전 인스트루먼츠 컴퍼니 리미티드

<43> NMR 분광계 모델: Bruker AVANCE DRX-500, 브루커 옵틱스

<44> 용점 기구 모델: WRS-2A, 상하이 프리시전 인스트루먼츠 컴퍼니 리미티드

<45> 실시예 1: (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시메틸 부티레이트의 제조

<46> 80 g의 P(3HB)를 1 l의 무수 디클로로에탄에 용해시켰다.

<47> 혼합물을 1 시간 동안 환류시키고, 20 ml의 진한 황산 및 400 ml의 무수 메탄올을 첨가하고, 전부를 추가 3 일 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각시켰다.

<48> 그리고, 200 ml의 포화 NaCl 용액을 반응 혼합물에 첨가한 후, 전부를 30 분 동안 교반하였다.

<49> 이어서, 수상을 분리하고, 총 500 ml의 클로로포름으로 3 회 세정하였다. 조합된 유기층을 200 ml의 포화 NaCl 용액/200 ml의 포화 중탄산 나트륨 용액 및 200 ml의 포화 NaCl 용액으로 각각 3 회 세정하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 혼합물을 증발시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 감압 증류시켰다. 61-62°C /18 mHg의 분획을 수집하여 104 g의 생성물을 얻었다. 생성물을 3구 플라스크에 첨가하고, 400 ml의 디클로로에탄 및 50 g의 이미다졸을 첨가하고, 전체를 균일하게 교반하였다.

<50> 그 다음, 120 g의 3-t-부틸-디메틸 메틸실릴 클로라이드를 혼합물에 천천히 첨가하고, 5 시간 후 여과를 실시하였다. 여액을 각각 포화 중탄산나트륨 용액/HCl 및 포화 NaCl 용액으로 각각 세정하였다. 유기층을 분리하고, 밤새 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켜 200 g의 (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시 메틸 부티레이트를 92.5% 수율로 얻었다.

<51> 실시예 2: (3R)-트리소프로필실록시메틸 부티레이트의 제조

<52> 3-t-부틸-디메틸 메틸실릴 클로라이드를 트리소프로필 메틸실릴 클로라이드로 대체한 것 외에는 실시예 1과 동일한 절차를 수행하여 200 g의 (3R)-트리소프로필실록시메틸 부티레이트를 87.2% 수율로 얻었다.

<53> 실시예 3: (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시 부티르알데히드의 제조

<54> 46.4 g의 (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시메틸 부티레이트를 200 ml의 N-헥산에 용해시키고, -78°C로 냉각시킨 후, N-헥산 중 240 ml의 1 몰/l $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ 용액을 천천히 적가하였다.

<55> 첨가 후, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 유지시켜 2 시간 동안 반응시켰고, 반응이 완료된 후 온도를 천천히 올리고 혼합물을 1 l 포화 칼륨 나트륨 타르타르산염 용액에 부은 후, 1.5 l 에테르 및 0.5 l 물을 첨가하고, 전체를 1 시간 동안 격렬하게 교반하였다.

<56> 이어서, 분리 후, 유기상을 포화 NaCl 용액으로 세정하고, 수상을 총 1.2 l 에테르로 3 회 세정한 후, 생성된 유기 상을 조합하고, 밤새 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다.

<57> 생성된 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트:헥산=1:1) 상에서 정제하여 39.7 g의 (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시 부티르알데히드를 98.3% 수율로 얻었다.

<58> 실시예 4: (3R)-트리소프로필실록시 부티르알데히드의 제조

<59> (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시 메틸 부티레이트를 54.8 g의 (3R)-트리소프로필실록시메틸 부티레이트로 대체한 것 외에는 실시예 3과 동일한 절차를 수행하여 44 g의 (3R)-트리소프로필실록시 부티르알데히드를 90.2% 수율로 얻었다.

<60> **실시예 5: (3R,4R)-4-아세톡시-3-[(R)-1-t-부틸-디메틸 메틸실릴옥시에틸]-아제티딘-2-온의 제조**

<61> 20.2 g의 (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시 부티르알데히드, 15 g의 이소프로페닐 아세테이트 및 1 g의 p-톨루엔설폰산을 환류로 가열하고, 혼합물을 Vigreux Column으로 처리하여 시스템에서 생성된 아세톤을 완전히 제거하였다. pH 값이 중성이 될 때까지 잔류 액체를 포화 중탄산나트륨 용액으로 중화시킨 후, 전체를 감압 하에서 증발시켜 물과 원료의 공비 혼합물을 제거하여 17.2 g의 엔올화 생성물을 70.5% 수율로 얻었다.

<62> 4.90 g의 상기 언급한 미정제 생성물을 25 ml의 디클로로메탄에 용해시키고, 빙조에서 0℃로 냉각시킨 후, 3.40 g의 클로로설폰닐 이소시아네이트를 천천히 첨가하고, 시스템 온도를 0℃ 이하로 유지시켰다.

<63> 이어서, 전체를 2 시간 동안 반응시킨 후, 적갈색 반응 혼합물을 얻고, 이를 -40℃로 냉각시켰다. 냉각시킨 용액을 격렬하게 교반한 200 ml의 0℃ 포화 아황산나트륨 용액에 천천히 적가하고, pH가 8 내지 10이 될 때까지 전체를 포화 수산화나트륨 용액으로 중화시켰다.

<64> 반응 절차를 박층 크로마토그래피로 모니터링하였다. 원료가 완전히 반응되었을 때, 유기 상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 밤새 건조시킨 후, 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트:헥산=1:10) 상에서 정제하여 (3R,4R)-4-아세톡시-3-[(R)-1-t-부틸-디메틸메틸실릴옥시에틸]-아제티딘-2-온을 얻었는데, 이를 N-헥산 중에서 재결정화하여 3.40 g의 백색 침상 결정을 59.0% 수율로 얻었다. 이러한 백색 침상 결정이 최종 생성물이었다. 이 절차는 총 3 단계를 포함하며, 전체 수율은 37.8%였다.

<65> 생성물의 광학 회전: 53-57° (c=0.5, CHCl₃)

<66> NMR (500MHz, CDCl₃)

<67> δ (ppm) : 0.08(6H, s), 0.84(9H, s), 1.20(3H, d), 2.01(3H, s), 3.04(1H, dd), 4.12(1H, m), 5.76(1H, d), 6.73(NH)

<68> 융점: 106-110℃

<69> **실시예 6: (3R,4R)-4-아세톡시-3-[(R)-트리이소프로필실록시에틸]-아제티딘-2-온의 제조**

<70> (3R)-3-t-부틸-디메틸실록시 부티르알데히드를 24.4 g의 (3R)-트리이소프로필실록시 부티르알데히드로 대체한 것 외에는 실시예 5와 동일한 절차를 수행하여 10.9 g의 최종 생성물을 33.1%의 수율로 얻었다.

<71> 한편, 본 발명에서 최종 생성물의 융점, 광학 회전 및 NMR 데이터는 중국 특허 출원 제85105097호에 개시된 생성물의 데이터에 따른 것이다.