



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0099018
(43) 공개일자 2020년08월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 227/42 (2006.01) A61K 31/225 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) C07C 227/02 (2006.01)
C07C 229/36 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 227/42 (2013.01)
A61K 31/225 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0016869
(22) 출원일자 2019년02월13일
심사청구일자 2019년02월13일

(71) 출원인
한국바이오캡제약 주식회사
세종특별자치시 전의면 산단길 204
(72) 발명자
김광현
충청남도 천안시 서북구 한들3로 107, 107동 110
1호(백석동, 백석계룡리슈빌아파트)
박창권
충청남도 아산시 배방읍 복수로 116, 104동 401
호(배방자이2 복수마을)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김홍균

전체 청구항 수 : 총 12 항

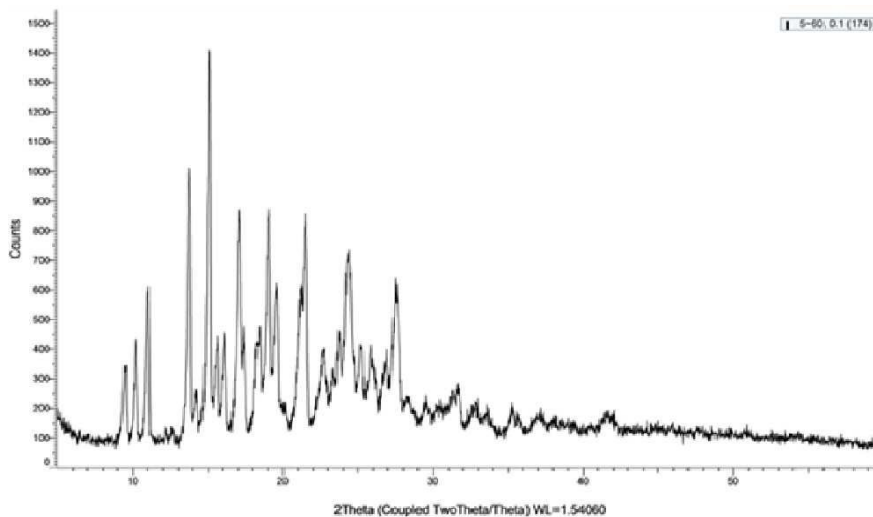
(54) 발명의 명칭 사포그릴레이트염산염의 제조방법 및 이를 포함하는 약학제제

(57) 요약

본 발명은 사포그릴레이트염산염, 구체적으로는 순도가 높아 잔류 용매의 함량이 적고 체내 독성이 적게 나타나는 사포그릴레이트염산염의 제조방법 및 이를 포함하는 약학제제에 관한 것이다.

본 발명의 제조방법에 따라 제조한 사포그릴레이트염산염 및 이를 포함하는 약학제제는 유독성 잔류 용매가 배제하여 체내 독성이 낮으면서도, 수율 및 순도가 높으며, 제제 용도에 적합한 결정형 II형 비율이 매우 높게 나타난다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61P 7/02 (2018.01)

C07C 227/02 (2013.01)

C07C 229/36 (2013.01)

(72) 발명자

송원호

충청남도 아산시 배방읍 용연동길70번길 38

강훈민

경상남도 하동군 악양면 입석길 18

명세서

청구범위

청구항 1

크루드 사포그릴레이트염산염에 아세톤과 정제수를 혼합한 용매에 용해하여 사포그릴레이트염산염 용액을 제조하는 단계(s1);

상기 사포그릴레이트염산염 용액을 교반 및 냉각하여 사포그릴레이트염산염 결정을 생성하는 단계(s2);

상기 사포그릴레이트염산염 결정을 여과 및 세척하고 건조하는 단계(s3);를 포함하는 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 s1 단계의 크루드 사포그릴레이트염산염은,

2-(3-메톡시펜에틸)과 에피클로로히드린을 반응시켜

2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란을 제조하는 단계;

상기 2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란과 디메틸아민을 반응시켜 1-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)-3-(디메틸아미노)프로판-2-올 염산염(DMEPP)을 제조하는 단계; 및

상기 1-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)-3-(디메틸아미노)프로판-2-올 염산염(DMEPP)과 호박산을 반응시켜 크루드 사포그릴레이트염산염을 제조하는 단계;를 포함하는 방법으로 제조되는 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 s1 단계의 용매는 용매의 총 부피에 대하여 아세톤을 92 내지 97 부피%, 정제수를 3 내지 8부피% 포함하는 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 s1 단계의 용매는 용매의 총 부피에 대하여 아세톤을 94 내지 96 부피%, 정제수를 4 내지 6부피% 포함하는 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 s1 단계는 50 내지 70℃의 온도 조건에서 수행되는 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 s1 단계는 55 내지 65℃의 온도 조건에서 수행되는 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 s1 단계의 교반은 50 내지 100 rpm의 속도로, 30분 내지 2시간 수행되는 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 s2 단계의 냉각은 상기 사포그릴레이트염산염 용액이 0 내지 10℃가 될 때까지 강온속도 0.1 내지 0.5℃/분의 속도로 수행되는 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 s3 단계에서 얻어진 사포그릴레이트염산염의 수율은 92% 이상인 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 s3 단계에서 얻어진 사포그릴레이트염산염의 순도는 99.7% 이상인 것인 사포그릴레이트염산염의 제조방법.

청구항 11

제1항의 제조방법에 의하여 제조된 사포그릴레이트염산염을 포함하는 사포그릴레이트염산염 약학제제.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 사포그릴레이트염산염은 사포그릴레이트염산염 결정형 II의 함량이 총 몰수에 대하여 93몰% 이상인 것인 사포그릴레이트염산염 약학제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 사포그릴레이트염산염, 구체적으로는 순도가 높아 잔류 용매의 함량이 적고 체내 독성이 적게 나타나는 사포그릴레이트염산염의 제조방법 및 이를 포함하는 약학제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] (±카르복시프로피오닐옥시)-3-디메틸아미노프로폭시]-3'-메톡시비벤질 하이드로클로라이드(이하 '사포그릴레이트염산염' 이라고 한다)는 혈소판 및 혈관의 세로토닌 수용체 (5-HT₂)를 선택적으로 길항하는 새로운 작용기전을 가지는 혈소판응집억제제로 사용된다.

[0003] 혈소판 덩어리가 생기는 것을 방지하는 약물을 항혈소판 약물이라고 하는데, 대부분의 약물들은 혈전과 혈소판

이 활성화되는 과정을 억제하는 메커니즘을 가지고 있다. 대표적인 약물인 아스피린은 사이클로옥시제나제(cyclooxygenase)의 작용을 차단하면서 트롬복산(thromboxane)의 작용을 방해하여 항혈소판 작용을 나타낸다.

[0004] 또 다른 대표적인 약물인 클로피도그렐(clopidogrel)은 ADP 활성화를 방해하여 혈소판의 기능을 억제하게 된다.

[0005] 그런데, 아스피린 및 클로피도그렐은 위장관 부작용이나 내성, 비용 등이 단점이 있는 것으로 알려져 있다.

[0007] 사포그릴레이트염산염은 콜라겐 유발 혈소판응집 및 ADP와 에피네프린에 의한 이차 응집을 억제할 뿐만 아니라, 세로토닌에 의해서 증강된 혈소판 응집을 강력하게 억제하는 것으로 보고되었다. 또한 세로토닌에 의한 혈관평활근의 수축을 억제하는 작용 및 적혈구 변형능(Erythrocyte deformability)을 개선하는 작용도 있는 것으로 보고되었다. 이러한 작용에 의해, 사포그릴레이트염산염은 만성 동맥 폐색증의 치료제, 만성 동맥 폐색증에 따른 궤양, 동통 및 냉감의 허혈성 증상의 개선제, 간헐성 파행증의 개선제, 허혈성 뇌혈관 장애에서의 혈전·색전 형성의 억제제, 대상포진 후 신경통에 따른 동통의 경감제의 유효 성분으로서 유용한 것으로 알려져 있다.

[0009] 사포그릴레이트염산염의 결정 형태와 관련하여, 한국공개특허 제10-2006-0093677호(특허문헌 1)에서는 상기 사포그릴레이트염산염이 결정형 I 및 결정형 II로서 존재할 수 있다는 점을 개시하고 있으며, 각각의 결정형에 따른 제조방법을 기재하고 있다. 또한 상기 특허문헌에서는 결정형 II형이 체제학적으로 더욱 바람직한 물성을 가진다는 점도 시사하고 있다.

[0011] 한편, 사포그릴레이트염산염은 반감기가 짧고 효과가 우수하며, 부작용이 적어 항혈소판 약물로서 좋은 선택이 될 수 있다. 그러나, 짧은 반감기로 인하여, 1회 경구 투여 시 1 내지 2시간만에 혈중 농도가 최고 농도에 달하는 반면, 효과 지속시간이 짧아 지속적인 치료를 위해서는 1일 3회 투여해야 하므로, 복약순응도가 떨어지는 단점이 있었다.

[0013] 이와 관련하여 한국등록특허 제10-1790286호(특허문헌 2)에서는 만성 동맥폐색증에 의한 허혈성 증상 개선 또는 치료용 약학 조성물로서 사포그릴레이트염산염을 유효성분으로 포함하는 속방출 및 제어방출형태의 서방출제로 이루어진 이층정제 제형의 약학조성물을 개시하고 있다.

[0015] 이처럼 사포그릴레이트염산염은 속효성의 우수한 장점을 지닌 반면, 반감기가 짧다는 단점이 있으므로, 변형된 제어방출형 제제에 대한 연구가 최근 이루어지고 있다. 다만, 제어방출형 제제는 다중 방출패턴이 나타나는 특수한 제형으로 제조되며, 종래 속방출제 대비 고함량의 유효성분 및 각 부형제들의 최적화, 맞춤형 제형 설계 등 고도화되고 복합적인 제제기술을 필요로 한다. 따라서, 종래의 사포그릴레이트염산염의 제조기술에 있어서, 불순물이 적어 다른 성분과의 상호작용이 없고, 체내 독성이 낮으며, 적은 함량으로도 우수한 효과를 나타내는 제조방법이 요구되고 있다.

[0017] 사포그릴레이트염산염의 제조방법과 관련하여, 한국공개특허 제10-2010-0120558호(특허문헌 3)에서는 아세트산과 메탄올을 사용한 II형 결정의 제조방법을 개시하고 있다. 아세트산과 메탄올의 혼합용매는 잔류하는 용매가 완전히 제거되지 않는 한, 체내에서 독성을 유발할 수 있다는 문제가 있다. 특히 이러한 유독성 잔류 용매는 체내에서 서방출이 이루어지는 고함량 약학조성물일수록 더욱 문제가 될 수 있다.

[0019] 그런데, 제조 과정에서 잔류 용매를 완전히 제거하는 것은 실질적으로 불가능하므로, 수율과 순도를 높이면서도 체내 독성이 나타나는 용매를 배제한 사포그릴레이트염산염의 신규한 제조기술이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0020] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2006-0093677호
(특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-1790286호
(특허문헌 0003) (특허문헌 3) 한국공개특허 제10-2010-0120558호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0021] 본 발명은 사포그릴레이트염산염의 제조방법에 의하면, 종래방법 대비 고수율 및 고순도의 사포그릴레이트염산염을 제조하는 것이 가능하다.
- [0022] 또한 종래 방법에 의한 사포그릴레이트염산염의 독성을 줄이고, 잔류 용매에 의해 나타나는 문제점을 개선하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0023] 상기한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 사포그릴레이트염의 제조방법은 하기 s1 내지 s3 단계를 포함할 수 있다.
- [0025] 크루드 사포그릴레이트염산염에 아세톤과 정제수를 혼합한 용매에 용해하여 사포그릴레이트염산염 용액을 제조하는 단계(s1);
- [0026] 상기 사포그릴레이트염산염 용액을 교반 및 냉각하여 사포그릴레이트염산염 결정을 생성하는 단계(s2);
- [0027] 상기 사포그릴레이트염산염 결정을 여과 및 세척하고 건조하는 단계(s3).
- [0029] 이때, 상기 s1 단계의 크루드 사포그릴레이트염산염은 최초 합성 후 물리적인 변형이나 정제를 거치지 않은 물질로서, 다음과 같은 단계를 포함하여 제조될 수 있다.
- [0030] 2-(3-메톡시펜에틸)과 에피클로로히드린을 반응시켜
- [0031] 2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란을 제조하는 단계;
- [0032] 상기 2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란과 디메틸아민을 반응시켜 1-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)-3-(디메틸아미노)프로판-2-올 염산염(DMEPP)을 제조하는 단계;
- [0033] 상기 1-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)-3-(디메틸아미노)프로판-2-올 염산염(DMEPP)과 호박산을 반응시켜 크루드 사포그릴레이트염산염을 제조하는 단계;
- [0034] 다만, 크루드 사포그릴레이트염산염은 상기한 방법 외에 공지된 다른 방법으로도 제조될 수 있으나, 본 발명의 일 실시예 및 실험 결과에 의하면 상기 단계를 포함하는 크루드 사포그릴레이트염산염을 이용하여 제조된 사포그릴레이트염산염의 경우 종래 방법 대비 바람직한 효과가 나타났다.
- [0036] 한편, 상기 s1 단계의 용매는 용매의 총 부피에 대하여 아세톤을 92 내지 97 부피%, 정제수를 3 내지 8부피% 포함하는 것일 수 있다. 또한 더욱 바람직하게 상기 용매는 용매의 총 부피에 대하여 아세톤을 94 내지 96 부피%, 정제수를 4 내지 6부피% 포함하는 것일 수 있다.
- [0037] 본 발명의 용매는 아세톤과 정제수를 상기 부피범위로 포함하는 것을 특징으로 하며, 상기 범위를 벗어나 아세톤이 지나치게 많은 경우 용해의 어려움이 있고, 결정이 빠르게 진행되어 여과의 문제점과 결정의 순도에서 문제가 발생될 수 있다. 또한, 정제수의 비율이 지나치게 많은 경우에는 물에대한 용해도의 증가로 수율이 떨어지며, 약제학적으로 훨씬 유용하다고 알려진 II형 결정의 비율이 낮아지는 문제가 있다.

- [0039] 상기 s1 단계는 50 내지 70℃의 온도 조건에서 수행되는 것이 바람직하며 55 내지 65℃의 온도 조건에서 수행되는 경우 더욱 바람직하다. 본 발명의 사포그릴레이트염산염은 총 물수에 대하여 결정형 II 형태가 93몰% 이상 포함되는 것을 특징으로 하는데, 상기 온도범위 미만일 경우 결정형 II의 비율이 저하될 수 있다. 또한, 온도가 상기 범위를 초과하는 경우 반응물의 안정성이 저하되어, 결과적으로 수율 및 순도가 저하될 수 있다.
- [0041] 또한 상기 s1 단계의 교반은 50 내지 100 rpm의 속도로, 30분 내지 2시간 수행되는 것을 특징으로 한다. 교반 속도는 적어도 결정 생성을 위해 적어도 30분 이상 이루어져야 하며, 2시간을 초과하여 수행되어도 수율이나 순도의 상승이 없으므로, 공정 효율 상 바람직하지 않다.
- [0043] 상기 s2 단계에서는 사포그릴레이트염산염 용액의 냉각 및 결정화가 이루어지는데, 구체적으로 상기 사포그릴레이트염산염 용액이 0 내지 10℃가 될 때까지 강온속도 0.1 내지 0.5℃/분의 속도로 냉각을 한다. 상기 사포그릴레이트염산염 용액의 온도가 10℃를 초과하는 경우 결정형 I의 형태의 비율이 높아지며, 온도가 0℃ 미만인 경우 결정성 및 순도가 낮아지므로 바람직하지 않다. 또한, 강온속도가 0.1℃/분 미만의 속도로 이루어질 경우 결정형 I의 함량 비율이 높아지게 되고 0.5℃/분을 초과하게 되면 빠른 냉각속도로 인하여 입자가 지나치게 미세하게 되어 여과 속도가 늦어지고, 불순물도 함께 결정화되므로, 순도 측면에서 바람직하지 않다.
- [0045] 상기 s3 단계에서는 냉각되어 형성된 사포그릴레이트염산염 결정을 여과, 세척 및 건조 과정을 거쳐 최종 물질을 얻게 된다. 이때 사포그릴레이트염산염의 수율은 크루드 사포그릴레이트염산염에 대하여 92% 이상이며, 바람직하게는 94% 이상이고, 가장 바람직하게는 95% 이상이다.
- [0047] 한편, 상기 s3 단계에서 얻어진 사포그릴레이트염산염의 순도는 99.7% 이상이며, 바람직하게는 99.9% 이상일 수 있다.
- [0049] 상기 제조방법에 의하여 본 발명에 의한 고수율, 고순도의 사포그릴레이트염산염을 얻을 수 있으며, 이를 이용하여 높은 생체이용률 및 체내 독성이 낮은 사포그릴레이트 약학제제를 제조할 수 있다.
- [0050] 이때 제조된 사포그릴레이트염산염은 사포그릴레이트염산염 결정형 II의 함량이 총 물수에 대하여 93몰%이며, 더욱 바람직하게는 95몰% 이상, 가장 바람직하게는 98몰% 이상일 수 있다. 따라서, 제제학적으로 바람직한 물성을 가지는 결정형 II 형 함량 비율 높은 우수한 약학제제를 제조할 수 있다.

발명의 효과

- [0051] 본 발명은 사포그릴레이트염산염의 제조방법 및 이를 포함하는 약학제제에 관한 것으로, 본 발명에 의한 사포그릴레이트염산염은 아세트산과 정제수를 특정 비율로 혼합한 용매를 이용함으로써, 잔류 용매 함량을 최소화한 것을 특징으로 한다. 따라서, 본 발명의 사포그릴레이트염산염을 이용하여 제조한 약학제제는 경구 투여 시 환자의 체내에서 독성이 없거나, 낮은 독성을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [0052] 도 1은 염산사포그릴레이트 I형 결정 표준품의 X-선 회절그래프이다.
- 도 2는 염산사포그릴레이트 II형 결정 표준품의 X-선 회절그래프이다.
- 도 3은 실시예 1에서 제조한 염산사포그릴레이트 결정의 X-선 회절그래프이다.
- 도 4는 실시예 2에서 제조한 염산사포그릴레이트 결정의 X-선 회절그래프이다.
- 도 5은 비교예 1에서 제조한 염산사포그릴레이트 결정의 X-선 회절그래프이다.
- 도 6은 비교예 2에서 제조한 염산사포그릴레이트 결정의 X-선 회절그래프이다.
- 도 7은 비교예 3에서 제조한 염산사포그릴레이트 결정의 X-선 회절그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0053] 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 용어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다. 따라서 본 명세서에 기재된 실시예에 도식된 구성은 본 발명의 가장 바람직한 하나의 실시양태에 불과하고 본 발명의 기술적 사상을 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원 시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물 및 변형예가 있을 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0055] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 「크루드 사포그릴레이트염산염」은 화학적인 결합을 통하여 최초로 합성된 이후 물리적으로 가공되거나 정제되기 이전 상태의 사포그릴레이트염산염 물질로서, 제제 용도로 사용하기에는 부적합한 물성을 가지는 사포그릴레이트염산염을 의미한다.
- [0057] 본원 명세서 전체에서 사용되는 용어 「약」, 「실질적으로」 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용 오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로서 사용되고 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.
- [0059] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 「이들의 조합(들)」의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0061] 본원 명세서 전체에서 「A 및/또는 B」의 기재는 「A 또는 B 또는 이들 모두」를 의미한다.
- [0063] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [0065] 본 발명의 일 실시형태에 의하면 본 발명에 의한 사포그릴레이트염산염은 먼저 크루드 사포그릴레이트 염산염을 제조한 후, 이를 다시 가공하는 공정을 거침으로써 제조될 수 있다.
- [0066] 먼저 크루드 사포그릴레이트염산염의 바람직한 일 제조방법에 대하여 설명한다.
- [0068] <크루드 사포그릴레이트염산염의 제조방법>
- [0070] 단계 1 : 2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란(MPPO)의 제조
- [0072] 반응기에 테트라하이드로퓨란과 2-[2-(3-메톡시페닐)에틸]페놀을 투입한 후 온도를 0 내지 10℃로 냉각한다. 60% 수산화나트륨을 천천히 투입한다. 투입 후 0 내지 10℃에서 온도 조건에서 약 1시간 동안 교반한다.
- [0073] 에피클로로하이드린을 투입하고 온도를 25 내지 35℃로 승온하여 1 내지 3시간 동안 반응이 종료될 때까지 교반한다. 이때 반응종료는 TLC로 측정하여 확인한다.
- [0074] 에틸아세테이트와 탄산칼륨 및 정제수를 투입한다. 약 30분 동안 교반한 후 층분리하고 수층을 제거한다. 다시 정제수를 투입하고 교반한 후 층분리가 되면 수층을 다시 제거한다.
- [0075] 이후 감압 농축하여 용매를 제거하고 2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란을 얻는다.

- [0077] 단계 2 : 1-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)-3-(디메틸아미노)프로판-2-올 염산염(DMEPP)의 제조
- [0079] 반응기에 상기 단계 1에서 제조한 2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란과 테트라하이드로퓨란과 디메틸아민을 투입한다. 반응기의 온도 약 30℃로 승온하여 5시간 이상 반응이 종료될 때까지 교반한다. 반응종료는 TLC로 확인한다.
- [0080] 감압 농축하여 용매와 디메틸아민을 제거한다.
- [0081] 에틸아세테이트와 정제수를 투입하고 약 30분 동안 교반한 후 층분리하고 수층을 제거한다. 다시 정제수를 투입하고 약 30분 동안 교반한 후 층분리하여 다시 수층을 제거한다. 유기층에 진한 염산을 적가하여 pH를 3.5 ± 0.5 로 조정한다. 감압 농축하여 용매를 제거한다.
- [0082] 반응기에 에틸아세테이트와 테트라하이드로퓨란을 투입하고 50 내지 70℃로 가온하여 용해한다. 용해가 확인되면 0 내지 10℃로 냉각한 후 약 1시간 동안 교반한다. 여과하고 에틸아세테이트로 세척한다. 40 내지 60℃에서 7시간 이상 진공건조하여 1-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)-3-(디메틸아미노)프로판-2-올 염산염(DMEPP)을 얻는다.
- [0084] 단계 3 : 크루드사포그릴레이트염산염의 제조
- [0086] 반응기에 메틸렌클로라이드를 투입하고 상기 단계 2에서 제조한 1-다이메틸아미노-3-(2-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)프로판-2-올 염산염)을 투입한다. 여기에 수산화나트륨수용액을 첨가한 후 교반하고 층분리하여 수층을 제거한다. 유기층에 황산나트륨을 투입하고 30분 교반한 후 여과하여 수분을 제거하고 메틸렌클로라이드로 세척한다. 이후 여과하여 감압 농축한다.
- [0087] 테트라하이드로퓨란과 무수호박산을 반응기에 투입하고 35 내지 40℃에서 교반한다. TLC로 확인하여, 반응이 완료되면 감압 농축한다
- [0088] 에틸아세테이트와 이소프로판올 을 투입하고 냉각한다. 염산을 첨가하여 pH 3.0 ± 0.2 로 조절하고, 약 1시간 동안 교반한다.
- [0089] 생성된 결정을 여과하고 에틸아세테이트로 세척한다.
- [0090] 건조기에서 약 7시간이상 건조하여 크루드 사포그릴레이트염산염을 얻는다.
- [0092] 상기한 크루드를 사포그릴레이트염산염 제조방법을 단계별로 정리하면, 먼저 상기 단계 1에서 설명한 방법에 따라 2-(3-메톡시펜에틸)과 에피클로로히드린을 용매와 함께 반응기에 투입하고 반응시켜 2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란을 제조한다.
- [0094] 그 다음으로, 상기 2-((2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)메틸)옥시란과 디메틸아민을 반응시켜 1-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)-3-(디메틸아미노)프로판-2-올 염산염(DMEPP)을 제조한다.
- [0095] 마지막으로, 상기 1-(2-(3-메톡시펜에틸)페녹시)-3-(디메틸아미노)프로판-2-올 염산염(DMEPP)과 호박산을 반응시켜 크루드 사포그릴레이트염산염을 얻을 수 있다.
- [0097] 다만, 상기 단계 1 내지 3에서 설명한 크루드 사포그릴레이트염산염의 제조방법은, 이해를 돕기 위해 본 출원인이 실시한 바람직한 일 제조방법을 구체적으로 설명한 것으로서, 크루드 사포그릴레이트염산염은 상기한 1 내지 3단계를 포함하는 제조방법 외에 공지된 다른 방법으로 제조할 수도 있다. 따라서, 본 발명의 취지를 상기 1 내지 3단계를 반드시 포함하는 것으로 제한하여 해석하여서는 아니 될 것이다.

[0099] <사포그릴레이트염산염의 제조>

[0101] 반응기에 크루드 사포그릴레이트염산염, 아세톤, 정제수를 투입하고 온도를 승온하여 용해한다. 완전히 용해되면 필터링 한 후 냉각 및 교반한다.

[0102] 여과기의 투시창으로 더 이상 액이 나오지 않을 때까지 여과하고 아세톤으로 세척한다.

[0103] 여과된 결정은 건조기에서 약 7시간 이상 건조한다. 건조된 제품을 분쇄하고 포장하여 사포그릴레이트염산염을 얻는다.

[0105] 본 발명의 일 제조방법에 의한 사포그릴레이트염산염의 제조방법을 더욱 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0107] 먼저 상기 크루드 사포그릴레이트염산염에 아세톤과 정제수를 혼합한 용매에 용해하여 사포그릴레이트염산염 용액을 제조한다.

[0109] 이때, 용매는 용매의 총 부피에 대하여 아세톤을 92 내지 97 부피%, 정제수를 3 내지 8부피% 포함하는 것일 수 있다. 또한 더욱 바람직하게 상기 용매는 용매의 총 부피에 대하여 아세톤을 94 내지 96 부피%, 정제수를 4 내지 6부피% 포함하는 것일 수 있다.

[0111] 본 발명의 용매는 아세톤과 정제수를 상기 부피범위로 포함하는 것을 특징으로 하며, 상기 범위를 벗어나 아세톤이 지나치게 많은 경우 용해시간이 길어지며, 결정이 고르지 않게 나타나고, 고순도의 결정을 얻을 수 없다. 또한, 정제수의 비율이 지나치게 많은 경우에는 결정형 I 형태가 높아지고, 수율이 떨어지는 문제가 있다.

[0113] 상기한 단계는 50 내지 70℃의 온도 조건에서 수행되는 것이 바람직하며 55 내지 65℃의 온도 조건에서 수행되는 경우 더욱 바람직하다. 사포그릴레이트는 상술한 바와 같이 I형 및 II형 결정이 존재하는데, 본 발명의 사포그릴레이트염산염의 경우 제제학적으로 유용한 결정형 II의 비율이 높은 것을 특징으로 한다. 보다 구체적으로 본 발명에 의한 사포그릴레이트염산염은 총 몰수에 대하여 결정형 II 형태가 93몰% 이상 포함되는 것을 특징으로 하는데, 상기 온도범위 미만일 경우 상기한 비율이 낮아져, 제제용도로서의 가치가 저하될 수 있다. 또한, 온도가 상기 범위를 초과하는 경우 반응물의 안정성이 저하되며, 결과적으로 수율 및 순도가 저하될 수 있다.

[0115] 한편 상기 s4 단계의 교반은 50 내지 100 rpm의 속도로, 30분 내지 2시간 수행되는 것을 특징으로 한다. 교반 속도는 적어도 결정 생성을 위해 적어도 30분 이상 이루어져야 하며, 2시간을 초과하여 수행되어도 수율이나 순도의 상승이 없으므로, 공정 효율 상 바람직하지 않다.

[0117] 상기 사포그릴레이트염산염 용액을 교반 및 냉각하여 사포그릴레이트염산염 1차 결정을 생성하게 된다.

[0118] 이때, 사포그릴레이트염산염 용액을 냉각함에 따라 결정화가 이루어지는데, 구체적으로 상기 사포그릴레이트염산염 용액이 0 내지 10℃가 될 때까지 강온속도 0.1 내지 0.5℃/분의 속도로 냉각을 한다. 온도가 상기 범위를 초과하는 경우 결정형 I의 형태 비율이 높아지며, 온도가 0℃ 미만인 경우 결정성 및 순도측면에서 바람직하지 않다.

[0119] 강온속도가 0.1℃/분 미만의 냉각속도로 이루어질 경우 결정형 I의 함량이 많아지게 되고 0.5℃/분을 초과하게 되면 빠른 냉각속도로 인하여 입자가 미세해지며 여과 속도가 늦어지고, 불순물도 함께 결정화되어 순도가 낮게 나타날 수 있다.

[0121] 이후 상기 사포그릴레이트염산염 결정을 여과 및 세척하고 건조하여 재결정화한다. 이때 재결정화 과정을 통해 얻어지는 수율은, 크루드 사포그릴레이트염산염의 투입 중량과 대비하여 92% 이상의 수율로 얻을 수 있었다. 또한, 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따르면 수율이 94% 이상이고, 또 다른 바람직한 일 실시예에 따르면 95% 이상으로 나타났다.

[0124] 한편, 상기 재결정화 과정을 통해 얻은 사포그릴레이트염산염의 순도는 99.7% 이상이며, 본 발명의 바람직하게 실시예들의 측정 결과 99.9% 이상의 결과가 나왔다.

[0126] 상기 제조방법에 의하여 본 발명에 의한 고수율, 고순도의 사포그릴레이트염산염을 제조할 수 있다. 한편, 본 발명에 의한 사포그릴레이트염산염은 아세톤과 메탄올을 용매로 사용하는 종래 기술과는 달리, 메탄올이 배제되어 체내의 독성이 현저히 낮으면서도, 고순도 및 고수율을 달성할 수 있다.

[0128] 또한, 제조된 사포그릴레이트염산염은 사포그릴레이트염산염 결정형 II의 함량이 총 물수에 대하여 93몰% 이상으로 제제 용도로서 가치가 우수하며, 본 발명의 일 실시예에 따르면 더욱 바람직하게는 95몰% 이상, 가장 바람직하게는 98몰% 이상을 얻을 수 있으며, 이를 이용하여 제제학적으로 우수한 물성을 가지는 사포그릴레이트염산염 약학제제를 제조할 수 있다.

[0130] 이하 상기 크루드 사포그릴레이트염산염으로부터 본 발명에 의한 체내 독성이 낮고 수율 및 순도가 높은 사포그릴레이트염산염을 제조하는 방법에 대하여 실시예 및 비교예를 들어 상세히 설명한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 한정되는 것으로 해석되어서는 아니된다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0132] 실시예 1

[0134] 결정형이 비균일한 사포그릴레이트염산염 111g에 아세톤 1,054mL 및 정제수 55mL를 투입하고 60℃로 가온하여 용해하였다.

[0135] 3℃로 냉각하고 1시간 동안 교반시킨다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤 55mL로 세척한다. 여과된 결정을 50℃의 온도 조건에서 8시간 건조하여 결정형 II (KBP-SAP-AW-1)의 함량이 98%인 사포그릴레이트염산염 105g(수율: 94.5%, 순도 99.9%)을 수득하였다.

[0137] 실시예 2

[0139] 결정형이 비균일한 사포그릴레이트염산염 111g에 아세톤 1,054mL를 투입, 교반하고 45℃로 가온, 30분간 교반시켰다. 45℃의 정제수 45mL를 투입하고 결정형 II (KBP-SAP-DW-1) 시드(seed) 10mg을 즉시 투입, 40rpm으로 1시간 교반시켰다. 25℃에서 2시간, 3℃에서 3시간 추가로 교반시킨다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤 55mL로 세척한다. 여과된 결정을 50℃에서 8시간 건조하여 결정형 II (SAP-AW-2)의 함량이 98%인 사포그릴레이트염산염 106g(수율: 95.4%, 순도 99.9%)을 수득하였다.

[0141] 비교예 1

[0143] 특허문헌 3에 기재된 방법에 따라 사포그릴레이트염산염을 제조하였다. 사포그릴레이트염산염 10g에 아세톤 100ml, 메탄올 10ml를 투입, 50~55℃로 가온 용해시킨다. 40rpm, 25℃에서 2시간 교반하고 3℃에서 3시간 추가로 교반시킨다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤 : 메탄올 = 10 : 1 용액으로 세척한다. 수득한 결정을 50℃에서 8시간 건조시켜 사포그릴레이트염산염 8.8g(수율 88%, 순도 99.5%)을 수득하였다.

[0145] 비교예 2

[0147] 종래 기술에 의한 또 다른 방법으로 사포그릴레이트염산염을 제조하였다. 사포그릴레이트염산염 5g에 메틸에틸 케톤 40ml를 투입, 가온 용해시킨다. 20~30분 환류한 후 25~35℃로 냉각하여 40~60분 교반시킨다. 석출된 결정을 여과하고 10m의 부탄올로 세척한다. 수득한 결정을 55~65℃로 진공 건조기에서 24시간 건조시켜 사포그릴레이트염산염 4.5g을 수득하였다.

[0149] 비교예 3

[0151] 결정형이 비균일한 사포그릴레이트염산염 111g에 아세톤 1,054mL 및 정제수 110mL를 투입하고 60℃로 가온하여 용해하였다.

[0152] 3℃로 냉각하고 1시간 동안 교반시킨다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤 55mL로 세척한다. 여과된 결정을 50℃의 온도 조건에서 8시간 건조하여 결정형 II (KBP-SAP-AW-1)의 함량이 50%인 사포그릴레이트염산염 105g(수율: 88.5%, 순도 99.8%)을 수득하였다.

[0154] 결과 및 고찰

[0156] 상기 각 실시예 및 비교예에 따라 제조된 사포그릴레이트염산염의 성질을 측정하여 하기 표 1에 나타내었다

표 1

구분	수율(%)	순도(%)	결정형 II형 함량(몰%)
실시예 1 (SAP-AW-1)	94.5	99.9	98%
실시예 2 (SAP-AW-2)	95.4	99.9	98%
비교예 1	88	99.5	87%
비교예 2	90	99.6	77%
비교예 3	88.5	99.8	78%

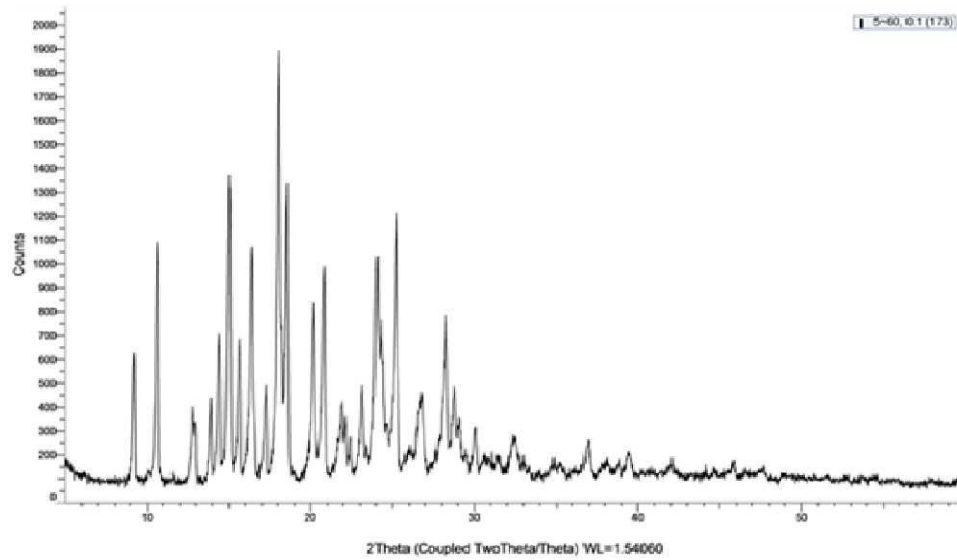
[0161] 상기 표 1에 기재된 바와 같이, 본 발명의 실시예 1, 2의 경우 비교예 1, 2의 종래 기술에 의한 제조방법 대비 수율 및 순도가 우수하게 나타나면서도, 메탄올이 배제되어 체내 독성이 적은 사포그릴레이트염산염을 수득할 수 있었다. 한편, 결정형 II 씨드를 사용한 실시예 2의 경우 미세하게 우수하게 나타났다. 다만, 결정형 II형의 함량은 실시예 1, 2 모두 동일하게 98몰%로 우수하다.

[0162] 반면, 종래의 방법을 이용하여 제조한 비교예 1, 2는 수율 및 결정형 II의 함량 비율이 상기 실시예 1, 2에 비하여 낮으며, 불순물의 함량도 비교적 높은 것으로 나타났다. 또한, 용매 중 정제수의 함량비가 과다한 비교예

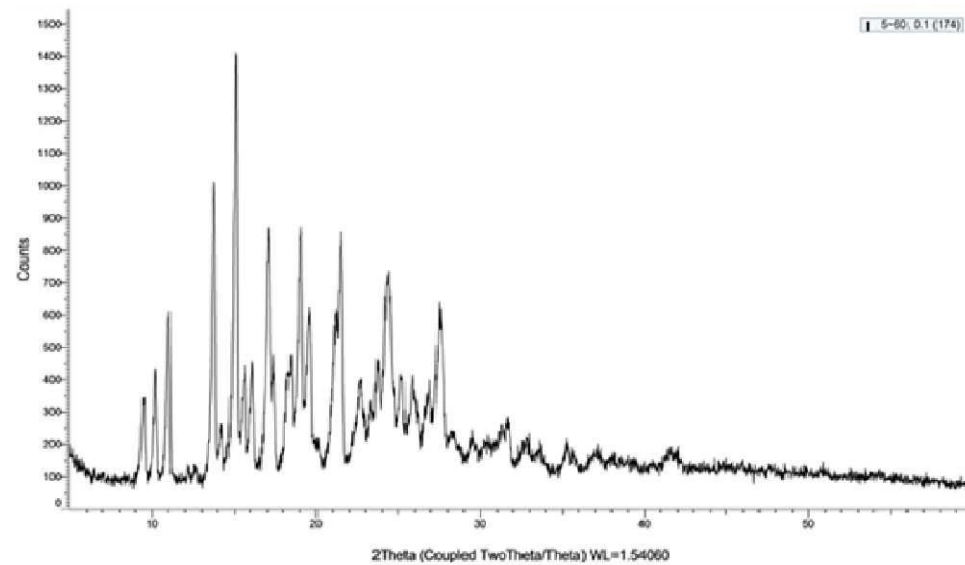
3의 경우 순도는 높은 편이나, 수율이 낮고 결정형 II 함량비율도 떨어져 바람직하지 않은 것으로 나타났다.

도면

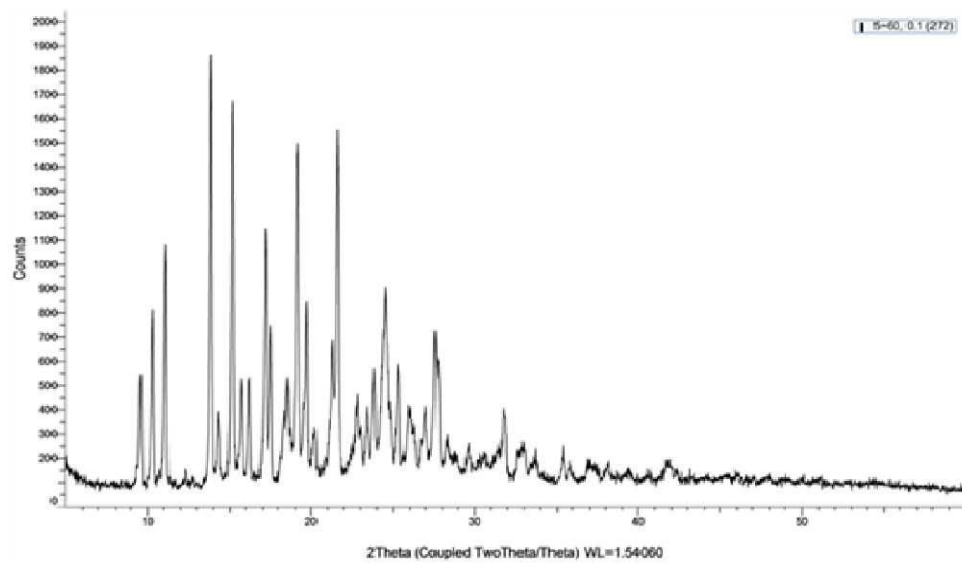
도면1



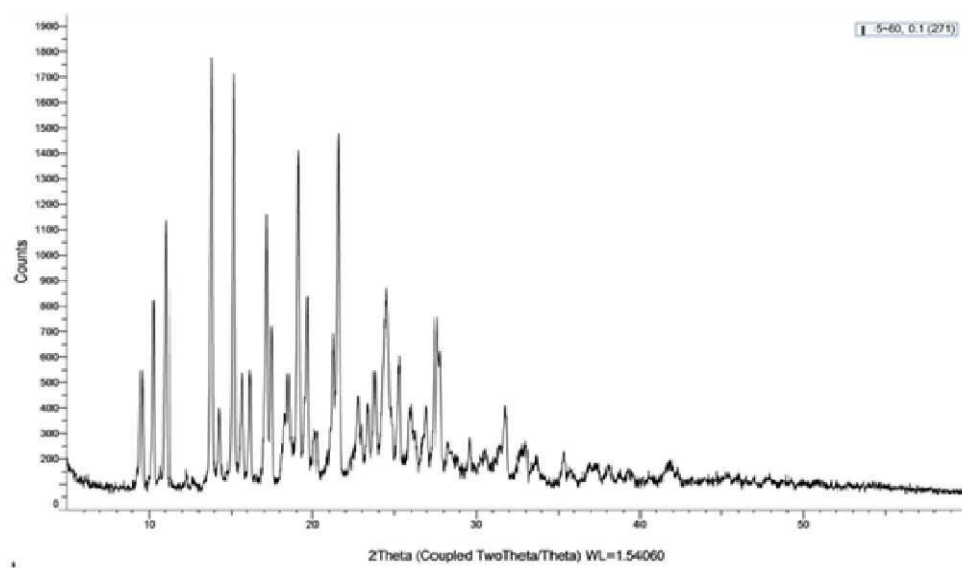
도면2



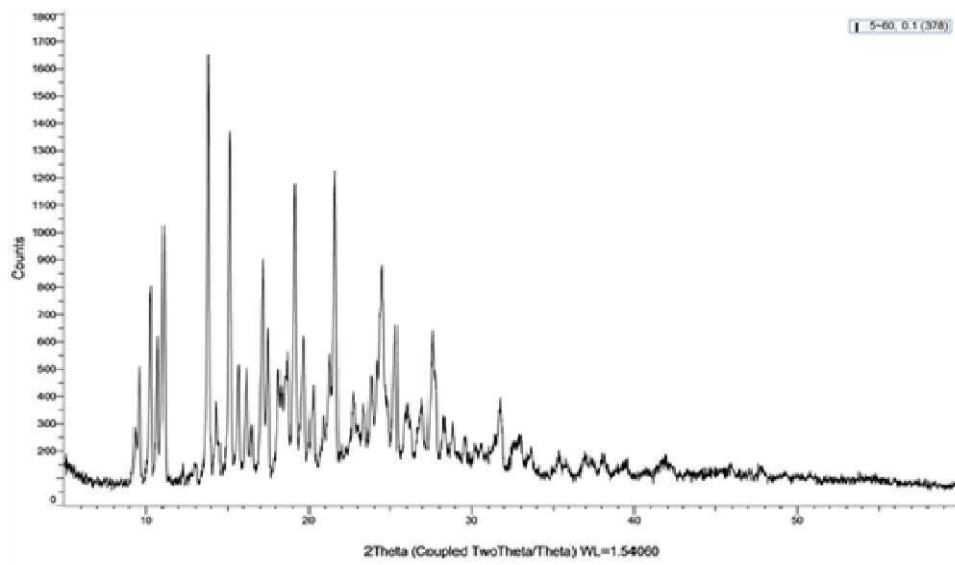
도면3



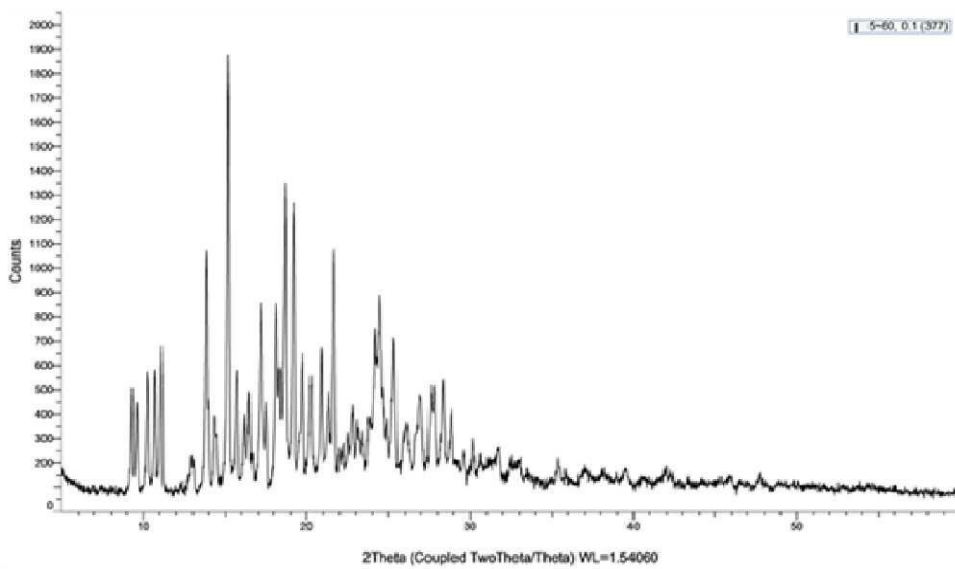
도면4



도면5



도면6



도면7

