

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07C 227/32

(11) 공개번호 특2002 - 0093902
(43) 공개일자 2002년12월16일

(21) 출원번호 10 - 2002 - 7013604
(22) 출원일자 2002년10월10일
 번역문 제출일자 2002년10월10일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2001/01088
(86) 국제출원출원일자 2001년04월10일

(87) 국제공개번호 WO 2001/56972
(87) 국제공개일자 2001년08월09일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 콜롬비아, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨, AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아, EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키, OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장 00/04610 2000년04월11일 프랑스(FR)

(71) 출원인 르 라보레토레 셰르비에르
프랑스 꾸르베브와 세텍스 플라스 드 라 데팡스 12 (우:92415)

(72) 발명자 소비에,장 - 끌라우드
프랑스에프 - 76600르하브레아베뉴호크36
레나우드,알라인
프랑스에프 - 76000로우엔뤼조베넷비스31

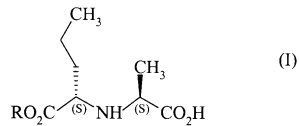
(74) 대리인 남상선

심사청구 : 있음

(54) N - [(S) - 1 - 카르복시부틸] - (S) - 알라닌 에스테르의 합성방법 및 페린도프릴 합성에서의 용도

요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 유도체를 산업적으로 합성하기 위한 입체선택적인 방법에 관한 것이다:



상기 식에서, R은 선형 또는 분지형 C₁ - C₆ 알킬기이다.

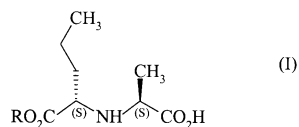
본 발명은 페린도프릴 및 이것의 약제학적으로 허용되는 염의 합성에 유용하다.

명세서

발명의 상세한 설명

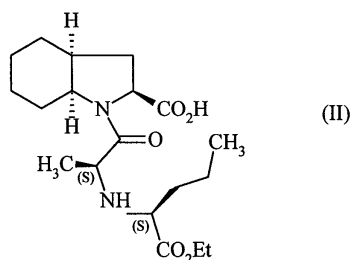
본 발명은 N - [(S) - 1 - 카르복시부틸] - (S) - 알라닌 에스테르의 산업적 합성법, 및 페린도프릴 및 이것의 약제학적으로 허용되는 염의 산업적 합성법에 이를 적용시키는 방법에 관한 것이다.

더욱 상세하게는, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 무기 또는 유기 산 또는 염기와의 부가염을 산업적으로 합성하기 위한 신규한 방법에 관한 것이다:



상기 식에서, R은 선형 또는 분지형 (C₁ - C₆)알킬기이다.

본 발명의 공정에 따라 수득된 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(II)의 페린도프릴의 합성 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 합성에 유용하다:



페린도프릴 및 이의 염은 귀중한 약리학적 특성을 갖는다. 이들의 주요 특성은 한편으로는 데카펩티드 안지오텐신 I의 옥타펩티드 안지오텐신 II(혈관수축제)로의 전환을 방지할 수 있고, 다른 한편으로는 브라디키닌(bradykinin)(혈관확장제)의 불활성 펩티드로의 분해를 방지할 수 있는, 안지오텐신 I(또는 키니나아제 II)을 전환시키는 효소의 억제에 있다. 이러한 두가지 작용은 특히 동맥 고혈압 및 심부전증과 같은 심혈관 장애에서 페린도프릴의 유익한 효과에 기여한다.

페린도프릴, 이의 제법 및 치료적 용도는 유럽 특허 명세서 EP 0 049 658호에 개시되어 있다.

상기 화합물의 약제학적인 관점에서 보면, 특히 (S,S) 부분입체이성질체를 우수한 수율과 탁월한 순도로 선택적으로 제조가능하게 하는, 효과적인 산업적 합성 방법에 의해 화학식(I)의 중간체를 수득할 수 있다는 것은 중요하다.

화학식(I)의 화합물의 몇몇 제조 방법은 이미 공지되어 있으나, 이러한 방법은 산업적 규모로는 중대한 단점들을 갖는다:

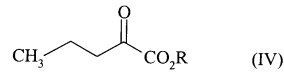
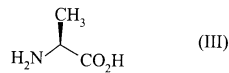
- 저널(Tet. Lett. 1982, 23(16), 1677 - 80)은 에틸 2-옥소발레레이트를 나트륨 시아노보로하이드라이드의 존재하에 에탄올중의 알라닌 3차-부틸 에스테르와 반응시키므로써 화학식(I) (R = 에틸)의 화합물을 생성시키는 것을 개시하고 있으나, 환원제가 특히 독성이고, 매우 흡습성이어서, 산업적 규모로 다루는데는 어려움이 있다.
- 특허 명세서 EP 0 308 340호 및 EP 0 308 341호에는 에틸 노르발리네이트 히드로클로라이드를 수소, 탄소상 팔라듐 및 수산화나트륨의 존재하에 물중의 피르브산과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물(R = 에틸)을 생성시키는 것이 기재되어 있다. 그 후, 미정제 생성물을 물 증발에 의해 분리시키고, 에탄올을 첨가하여, 반응동안 형성된 염화나트륨을 침전시켰다. 여과 후, 수득된 에탄올 용액을 증발시키고, 잔류물을 아세토니트릴로부터 재결정화시켰다.

이러한 공정은 몇가지 단점을 갖는다:

- * 피루브산이 불안정하다는 관점에서, 이것의 사용은 반응 혼합물에서 불순물을 생성시킨다.
- * 반응은 중성에 가까운 pH에서 발생한다. 따라서, 에틸 노르발리네이트 히드로클로라이드를 사용하기 위해서는 현저한 양의 수산화나트륨(사용된 노르발리네이트 히드로클로라이드 몰 당 1.1 내지 1.2몰)을 첨가해야 하며, 이는 현저한 양의 염화나트륨을 생성시키고, 산업적 규모에서 이를 분리하는 것은 고풍러운 작업이다.
- * 분리는 반응 혼합물로부터 물을 제거하는 증발 단계를 포함하는데, 이는 산업적 규모에서 특히 오래 시간이 소요된다.
- 특허 명세서 EP 0 309 324호는 알라닌 벤질 에스테르를 트리에틸아민의 존재 하에 디메틸포름아미드 중에 에틸 α -브로모발레레이트와 반응시켜 화학식(I)의 화합물(R = 에틸)을 수득하는 것을 개시하고 있다. 이 방법의 큰 단점은 관련된 많은 단계 및 낮은 (S,S)이성질체의 수율이다. 사실상, 반응은 부분입체이성질체선택적이지 않기 때문에, 순수한 (S,S) 이성질체를 수득하기 위해서는, 말레산 존재 하의 분별 결정화를 포함하는 추가의 정제 단계를 필요로 한다.

출원인은 화학식 (I)의 화합물의 산업적 합성 방법을 새로 개발하였으며, 이는 매우 흥미로운데, 그 이유는 우선 (S,S) 부분입체이성질체를 매우 탁월한 순도 및 우수한 수율로 직접적으로 수득가능하게 하고, 둘째로 분리가 산업적 규모에서 수행하기에 특히 신속하고, 간단하며, 최종적으로 비키랄성 공급원으로서 알라닌을 사용하는데, 이러한 천연 물질은 비용이 저렴하기 때문이다.

더욱 상세하게는, 본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물을 산업적으로 합성시키기 위한 방법으로서, 하기 화학식(III)의 알라닌을, 5% 탄소상의 팔라듐에 의해 촉매되는 수소화반응으로, 수중에서, 1 내지 30bar, 바람직하게는 1 내지 5bar의 압력하의 10 내지 60°C, 바람직하게는 10 내지 40°C의 온도에서, 수산화 나트륨의 존재하에, 사용되는 하기 화학식(IV)의 화합물의 몰 당 0 내지 0.5몰, 바람직하게는, 0.1 내지 0.2몰의 양으로, 화학식(IV)의 화합물과 축합시켜, 광학적으로 순수한 형태의 화학식(I)의 화합물을 생성시키고, 이후 반응 혼합물을 pH 3 내지 3.5로 산성화시키고 여과시키고, 아세토니트릴로부터 생성된 침전물을 재결정화시킴을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다:



상기 식에서, R은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같다.

- 공정에서 사용된 소량의 수산화나트륨은 반응 혼합물의 산성화에서 염화나트륨의 형성을 제한하여, 후의 재결정화를 용이하게 하였다.

- 반응 혼합물로부터 물의 총체적인 증발이 생략되어, 분리는 산업적 규모로 매우 신속하고 간단하게 수행되었다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것이며, 이로 제한하는 것은 아니다.

실시예

N - [(S) - 에톡시카르보닐 - 1 - 부틸] - (S) - 알라닌

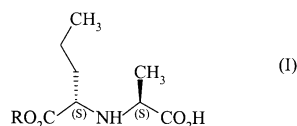
교반기가 구비된 탱크에, 수중에 용해된 25kg의 L - 알라닌, 1.1kg의 수산화나트륨 및 36kg의 에틸 2 - 옥소펜타노에이트를 도입하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 수소화 장치에 수중에 현탁된 5% 탄소상 팔라듐을 도입하고, 상기와 같이 혼합물을 얻었다. 이론량의 수소가 흡수될 때까지 실온하의 1bar의 기압에서 수소화시켰다. 여과에 의해 촉매를 제거하고, 여액에, pH 3이 될 때까지 진한 염산을 첨가하였다. 여과에 의해 형성된 고형물을 수거하고, 환류하의 아세토니트릴에 케이크(cake)를 취하고, 가열시키면서 여과한 후, 결정화시켰다.

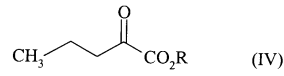
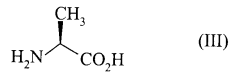
(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식(I)의 화합물을 산업적으로 합성시키는 방법으로서,

하기 화학식(III)의 알라닌을, 5% 탄소상 팔라듐에 의해 촉매되는 수소화반응으로, 수중에서, 1 내지 30bar의 압력에 10 내지 60°C의 온도에서 수산화 나트륨의 존재하에, 사용되는 하기 화학식(IV)의 화합물의 몰 당 0 내지 0.5몰의 양으로, 화학식(IV)의 화합물과 축합시켜, 광학적으로 순수한 형태의 화학식(I)의 화합물을 생성시키고, 이후 반응 혼합물을 pH 3 내지 3.5로 산성화시키고 여과시키고, 아세토니트릴로부터 생성된 침전물을 재결정화시킴을 특징으로 하는 방법:





상기 식에서, R은 선형 또는 분지형 (C₁ - C₆)알킬기이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R이 에틸기인 화학식 (I)의 화합물이 수득됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 수소화 압력이 1 내지 5bar임을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 1 항 내지 제 3 항중의 어느 한 항에 있어서, 수소화 온도가 10 내지 40°C임을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항중의 어느 한 항에 있어서, 첨가되는 수산화나트륨의 양이 사용된 화학식 (IV)의 화합물의 몰 당 0.1 내지 0.2몰임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

페린도프릴 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 염의 합성에서, 제 1 항 내지 제 5 항중의 어느 한 항에 따라 수득된 화학식 (I)의 화합물의 용도.