(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0022781
(43) 공개일자 2024년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/40 (2006.01) *B01J 31/02* (2006.01)
C07D 307/94 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 207/40 (2013.01)
B01J 31/0237 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0101243
(22) 출원일자 2022년08월12일
심사청구일자 2022년08월12일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
김현수
서울특별시 노원구 덕릉로86길 29-25(중계동)
심재호
서울특별시 서대문구 증가로20길 68-5, 402호(북가좌동)
(74) 대리인
특허법인 무한

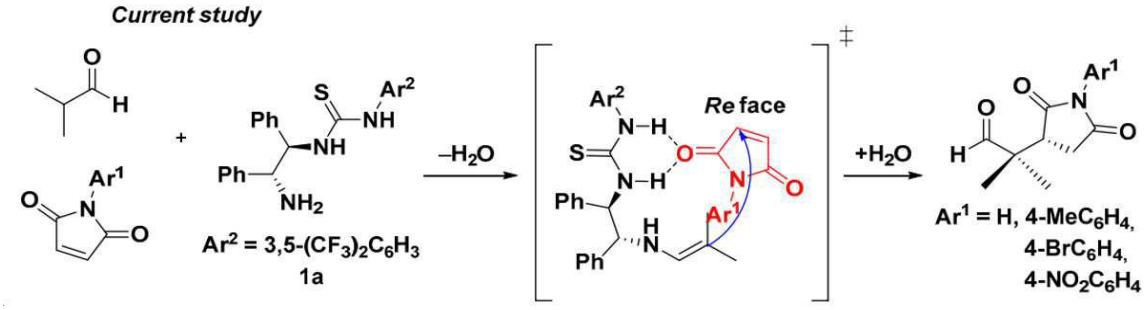
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **유기 키랄 촉매 화합물 및 친환경 용매를 이용한 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN) 기반의 유기 키랄 촉매 화합물 및 친환경 용매인 물을 이용한 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법 등에 관한 것으로서, 적은 양의 촉매로도 짧은 시간 내에 높은 거울상선택성을 가진 키랄 말레이미드 유도체를 우수한 수율로 제조할 수 있다. 특히, 본 발명의 제조방법은 상기 촉매와 물 간의 계면반응을 통해 전이상태를 안정화할 수 있다. 또한, 본 발명에 따라 제조된 키랄 말레이미드 유도체를 이용하여 스피로락톤 유도체를 합성하여 부종의 조절, 심부전, 간경변, 전해질 이상, 고혈압 등의 치료 등에 유용하게 활용할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07D 307/94 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711156590
과제번호 2021M3A9G1097744
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 바이오의료기술개발
연구과제명 비천연 아미노산 근감소증 치료제 기반 글로벌 창업
기 여 율 1/1
과제수행기관명 고려대학교 산학협력단
연구기간 2022.01.01 ~ 2022.12.31

명 세 서

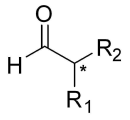
청구범위

청구항 1

[화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 물(water)에서 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하고,

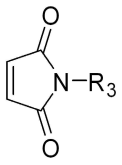
상기 반응에서 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하는 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법:

[화학식 1]



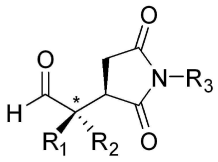
;

[화학식 2]



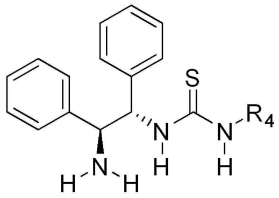
;

[화학식 3]



;

[화학식 4]



.

상기 화학식 1 및 화학식 3에서,

R_1 및 R_2는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_7의 사슬형 알킬기이고(단, R_1 및 R_2가 모두 수소인 경우는 제외함),

상기 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_4-C_{10}의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고,

상기 화학식 2 및 화학식 3에서,

R_3는 할로겐기, 니트로기, C_1-C_7의 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기 또는 수소이고,

상기 화학식 4에서,

R_4는 할로겐기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, C_1-C_7의 알킬기, C_1-C_7의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기임.

청구항 2

제1항에 있어서,

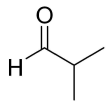
상기 반응은 비대칭 마이클 첨가반응(asymmetric Michael addition)인 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

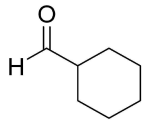
상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-2]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

[화학식 1-1]



; 및

[화학식 1-2]



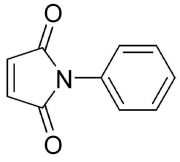
.

청구항 4

제1항에 있어서,

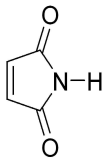
상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-5]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

[화학식 2-1]



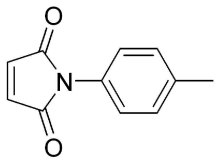
;

[화학식 2-2]



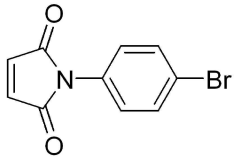
;

[화학식 2-3]



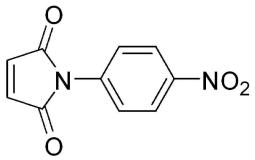
;

[화학식 2-4]



; 및

[화학식 2-5]



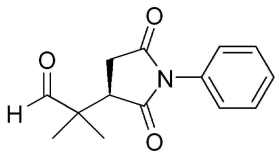
.

청구항 5

제1항에 있어서,

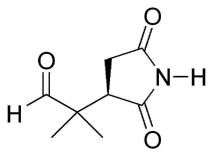
상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 내지 [화학식 3-36]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

[화학식 3-1]



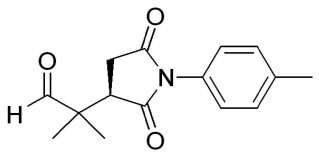
;

[화학식 3-2]



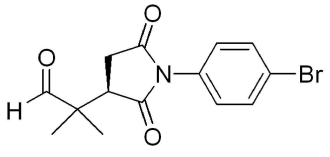
;

[화학식 3-3]



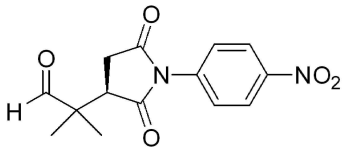
;

[화학식 3-4]



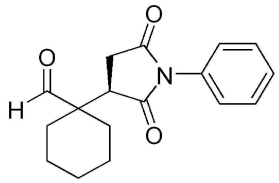
;

[화학식 3-5]



; 및

[화학식 3-6]



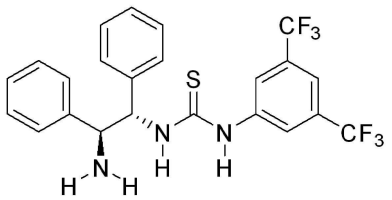
.

청구항 6

제1항에 있어서,

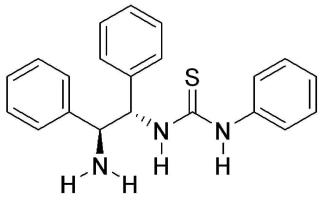
상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-6]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

[화학식 4-1]



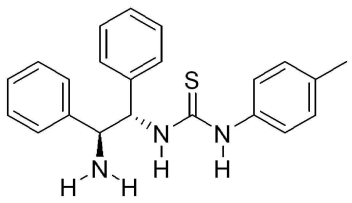
;

[화학식 4-2]



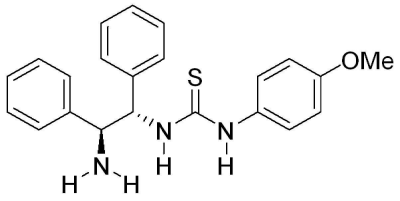
;

[화학식 4-3]



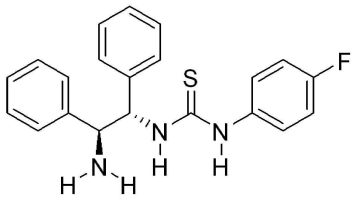
;

[화학식 4-4]



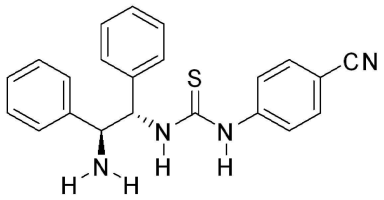
;

[화학식 4-5]



; 및

[화학식 4-6]



.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물, [화학식 2]로 표시되는 화합물과 함께 추가적으로 트리플루오로아세트산, 아세트산, 살리실산, 또는 벤조산을 첨가하여 반응시키는 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 반응은 상온에서 하나의 반응기 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 반응은 1 ~ 15 시간 내에 완료되는 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 0.005~1 mol% 첨가하는 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법.

청구항 11

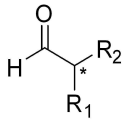
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 제조방법으로 제조된 키랄 말레이미드 유도체.

청구항 12

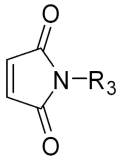
(1) [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 물(water)에서 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

(2) 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물로부터 하기 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 키랄 스피로락톤 유도체의 제조방법:

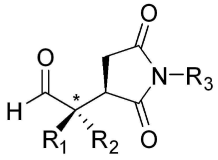
[화학식 1]


;

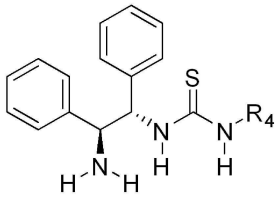
[화학식 2]


;

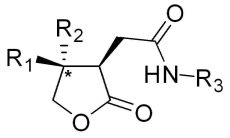
[화학식 3]


;

[화학식 4]


;

[화학식 5]


.

상기 화학식 1, 화학식 3, 및 화학식 5에서,

R_1 및 R_2는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_7의 사슬형 알킬기이고(단, R_1 및 R_2가 모두 수소인 경우는 제외함),

상기 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_4-C_{10}의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고,

상기 화학식 2, 화학식 3, 및 화학식 5에서,

R_3는 할로겐기, 니트로기, C_1-C_7의 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기 또는 수소이고,

상기 화학식 4에서,

R_4는 할로겐기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, C_1-C_7의 알킬기, C_1-C_7의 알콕시기, 및 이들의 조합으

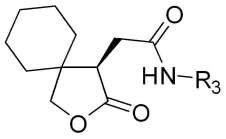
로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기임.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 시클로헥실기를 형성하는 경우, 상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5']로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 키랄 스피로락톤 유도체의 제조방법.

[화학식 5']



청구항 14

제12항에 있어서,

상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물에 $BH_3 \cdot THF$ 및 $BF_3 \cdot Et_2O$를 첨가하는 것을 특징으로 하는, 키랄 스피로락톤 유도체의 제조방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 제조방법으로 제조된 키랄 스피로락톤 유도체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 유기 키랄 촉매 화합물 및 친환경 용매를 이용한 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법 및 이를 이용한 비천연 스피로락톤 유도체 제조방법 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 분자의 기본적 성질을 이해함에 있어 분자 내 원자의 공간적 배열은 중요한 의미를 갖는다. 지난 수십 년 동안 유기화학자들은 입체 선택적 유기 반응을 개발하기 위해 많은 노력을 기울였으며, 최근까지 비대칭 합성에는 상당한 양의 금속 촉매가 사용되었다.

[0004] 금속 촉매는 높은 촉매 활성을 나타내나, 고가이며, 금속 이온에는 공기와 수분이 포함되어 있어 반응 환경에서 불안정한 경우가 많다. 또한, 금속 촉매를 사용하는 경우, 생성물에 금속이 소량 잔류할 수 있고 이 경우 환경 오염을 일으킬 수 있다. 따라서 이러한 단점을 극복하기 위해 유기 촉매를 이용한 입체선택적 합성에 대한 연구가 주목받고 있다. 유기 촉매는 일반적으로 탄소, 수소, 질소, 및 황을 포함하며 금속 코어와 리간드를 포함하는 금속 촉매와 구조적으로 상이하다.

[0005] 헤테로고리 화합물은 유기 합성을 위해 화학자가 사용하는 크고 다양한 분자 단편족 중 하나이다. 헤테로고리 화합물은 의약 화학에서 특별한 구조로 식별되어 있으며 다양한 약리학적 활성을 가지는 것으로 알려져 있다. 높은 거울상 입체 선택성을 가지는 헤테로고리 화합물은 일반적인 유기 합성 반응을 통해 주로 합성되어왔다. 그러나 종래의 유기 합성 반응은 많은 양의 금속이나 산화제가 필요해 경제적이지 않고 부산물을 배출하여 환경

문제를 유발한다. 또한, 반응 기질이 한정되어 있고, 반응 도중 민감한 다른 작용기들이 보존되지 못하여 기존 방법으로는 (R)형 유도체 합성이 어렵다.

[0006] 마이클 첨가반응(Michael addition)은 가장 중요한 탄소-탄소 결합 형성 방법 중 하나로서, 생물학적 활성을 나타내는 광범위한 천연 생성물 또는 복합 화합물을 합성하는데 사용되는 중요한 반응이다. α,α-이치환 알데하이드를 말레이미드에 첨가하는 것은 4차 중심을 형성하는 반응일 뿐만 아니라, 생성물이 가치 있는 합성 표적이자 생물학적으로 흥미로운 화합물의 전구체로 간주되기 때문에 매우 중요한 의미를 갖는다.

[0007] 이런 배경 하에서, 본 발명자들은 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)을 키랄 촉매의 기본 골격으로 하여 티오우레아를 도입함으로써 수소 결합 촉매 반응을 이용하여 방향족이 치환된 말레이미드와 알데하이드를 마이클 첨가반응에 적용하여 친환경적으로 높은 수율 및 광학 순도로 말레이미드 유도체를 제조하는 방법을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 키랄 티오우레아 촉매를 이용하여 비대칭 마이클 첨가반응을 통해 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조된 키랄 말레이미드 유도체를 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 키랄 말레이미드 유도체를 이용하여 키랄 스피로락톤 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

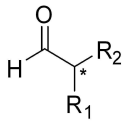
[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 제조방법으로 제조된 키랄 스피로락톤 유도체를 제공하는 것이다.

[0013] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

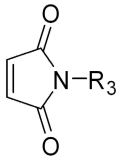
과제의 해결 수단

[0015] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 물(water)에서 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하고, 상기 반응에서 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하는 것을 특징으로 하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법을 제공한다.

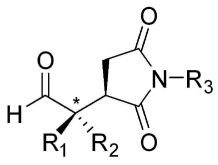
[0016] [화학식 1]

[0017]  ;

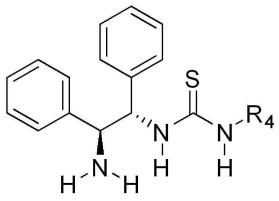
[0018] [화학식 2]

[0019]  ;

[0020] [화학식 3]

[0021]  ;

[0022] [화학식 4]

[0023]  .

[0024] 상기 화학식 1 및 화학식 3에서, R_1 및 R_2는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_7의 사슬형 알킬기이고(단, R_1 및 R_2가 모두 수소인 경우는 제외함), 상기 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_4-C_{10}의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고,

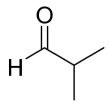
[0025] 상기 화학식 2 및 화학식 3에서, R_3는 할로겐기, 니트로기, C_1-C_7의 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기 또는 수소이고,

[0026] 상기 화학식 4에서, R_4는 할로겐기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, C_1-C_7의 알킬기, C_1-C_7의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기일 수 있다.

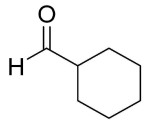
[0027] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 반응은 비대칭 마이클 첨가반응(asymmetric Michael addition)일 수 있다.

[0028] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-2]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[0029] [화학식 1-1]

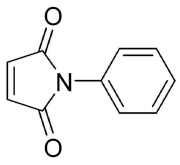
[0030]  ; 및

[0031] [화학식 1-2]

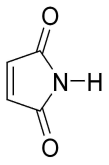
[0032]  .

[0033] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-5]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

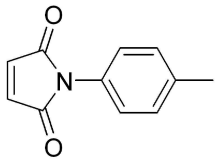
[0034] [화학식 2-1]

[0035]  ;

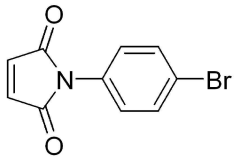
[0036] [화학식 2-2]

[0037]  ;

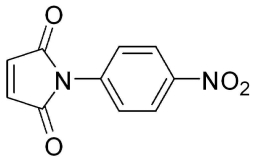
[0038] [화학식 2-3]

[0039]  ;

[0040] [화학식 2-4]

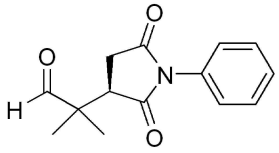
[0041]  ; 및

[0042] [화학식 2-5]

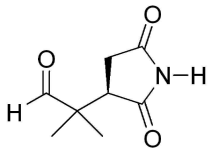
[0043]  .

[0044] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 내지 [화학식 3-6]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

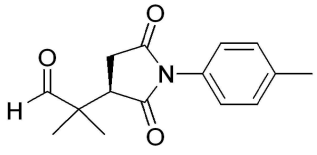
[0045] [화학식 3-1]

[0046]  ;

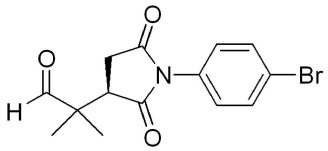
[0047] [화학식 3-2]

[0048]  ;

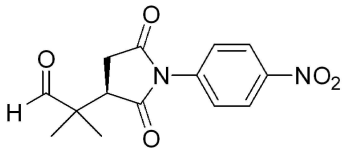
[0049] [화학식 3-3]

[0050]  ;

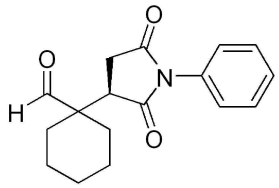
[0051] [화학식 3-4]

[0052]  ;

[0053] [화학식 3-5]

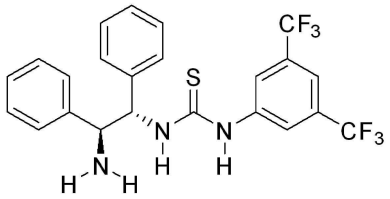
[0054]  ; 및

[0055] [화학식 3-6]

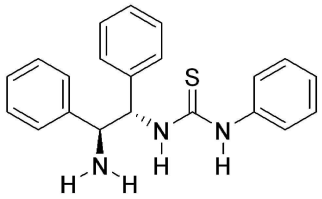
[0056]  .

[0057] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-6]로 표시되는 화합물들로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

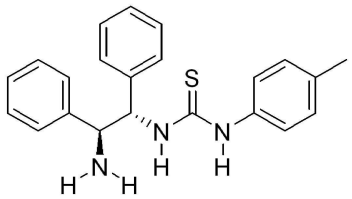
[0058] [화학식 4-1]

[0059]  ;

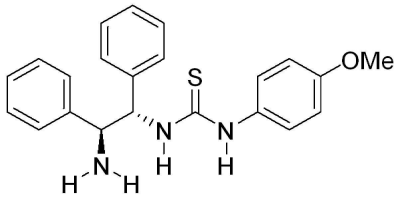
[0060] [화학식 4-2]

[0061]  ;

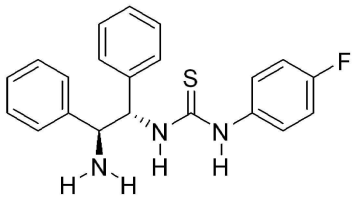
[0062] [화학식 4-3]

[0063]  ;

[0064] [화학식 4-4]

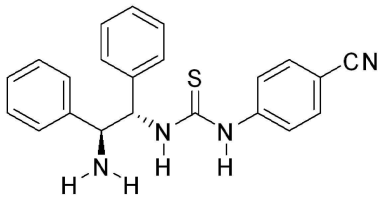
[0065]  ;

[0066] [화학식 4-5]



[0067] ; 및

[0068] [화학식 4-6]



[0069] .

[0070] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물, [화학식 2]로 표시되는 화합물과 함께 추가적으로 트리플루오로아세트산, 아세트산, 살리실산, 또는 벤조산을 10 mol%을 첨가하여 반응시킬 수 있다.

[0071] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 상온에서 하나의 반응기 내에서 수행되는 것일 수 있다.

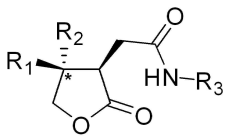
[0072] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 반응은 1 ~ 15 시간 내에 완료되는 것일 수 있다.

[0073] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물 2 당량과 [화학식 2]로 표시되는 화합물 1 당량을 반응시키는 것일 수 있다. 이 때, 상기 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 0.005~1 mol%, 바람직하게는 0.01 mol% 첨가하는 것일 수 있다.

[0074] 또한, 본 발명은 상술한 제조방법으로 제조된 키랄 말레이미드 유도체를 제공한다.

[0075] 또한, 본 발명은 상기 키랄 말레이미드 유도체로부터 하기 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 키랄 스피로락톤 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0076] [화학식 5]



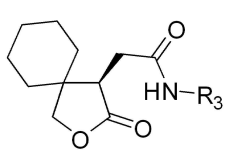
[0077]

[0078] 상기 화학식 5에서,

[0079] R_1 및 R_2는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_7의 사슬형 알킬기이고(단, R_1 및 R_2가 모두 수소인 경우는 제외함), 상기 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_4-C_{10}의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고, R_3는 할로겐기, 니트로기, C_1-C_7의 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기 또는 수소일 수 있다.

[0080] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 키랄 말레이미드 유도체에서, 상기 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 시클로헥실기를 형성하는 경우, 상기 스피로락톤 유도체는 하기 [화학식 5']로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0081] [화학식 5']



[0082]

[0083] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 키랄 말레이미드 유도체에 $BH_3 \cdot THF$ 및 $BF_3 \cdot Et_2O$를 첨가하여 키랄 스피로락톤 유도체를 제조하는 것일 수 있다. 이 때, 용매로 CH_2Cl_2에서 $BH_3 \cdot THF$ 및 $BF_3 \cdot Et_2O$를 차례로 첨가하는 것일 수 있다. 바람직하게는 각 $BH_3 \cdot THF$을 첨가하고 반응이 완료될 때까지 하루동안 반응시킨 후, $BF_3 \cdot Et_2O$를 첨가하고 하루동안 더 반응시키는 것일 수 있다.

[0084] 또한, 본 발명은 상술한 제조방법으로 제조된 키랄 스피로락톤 유도체를 제공한다.

발명의 효과

[0086] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법은 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN) 기반의 티오우레아 촉매를 이용하여 소수성 수화효과(hydrophobic hydration)을 통해 거울상선택성을 가지는 말레이미드 유도체를 제조할 수 있다. 또한, 상기 촉매는 4회 이상 재사용 시에도 높은 수준으로 수율 및 광학 순도를 유지할 수 있다.

[0087] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법은 용매로 물을 사용하여 친환경적이며, 적은 양의 촉매를 이용하더라도 용매와 촉매 화합물간의 계면반응을 통해 전이상태를 안정화시킴으로써 생성물인 키랄 말레이미드 유도체의 수율 및 광학순도를 향상시키고 반응시간을 단축할 수 있다.

[0088] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 말레이미드 유도체는 생리활성물질로 사용되는 스피로락톤 등을 합성하는데 중간체로 사용되므로, 상기 키랄 말레이미드 유도체를 이용하여 제조한 스피로락톤 유도체는 이뇨제로서 부종의 조절, 심부전, 간경변, 전해질 이상, 고혈압 등의 치료에 유용하게 활용될 수 있다.

[0089] 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 말레이미드 유도체 및 이의 제조방법의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0091] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법의 반응식이다. 알데하이드(화학식 **1**)와 말레이미드(화학식 **2**)을 물(H_2O)에서 티오우레아 촉매(화학식 **4**)와 함께 반응시켜 키랄 말레이미드 유도체(화학식 **3**)을 제조할 수 있다.

도 2는 제안된 전이상태를 포함하는 마이클 반응의 촉매 사이클을 나타낸 것이다.

도 3은 B3LYP/6-31G(d,p) 계산과 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)-티오우레아-촉매화된 거울상선택성 마이클 반응의 상대 자유 에너지 다이어그램을 기반으로 제안된 촉매 메커니즘을 나타낸 것으로서, 물(water), CH_2Cl_2, THF 등을 이용하여 용매+nH_2O 조건 하에서 계산을 수행하였다.

도 4는 유기 키랄 촉매 **4-1**과 용매인 물을 이용한 마이클 첨가 반응에서 불소(F) 원자와 수소(H) 원자 간의 수소 결합을 확인하기 위해 핵자기 공명 분광법(NMR) 결과를 나타낸 것이다. 도 9a는 물(D_2O)이 있는 경우, 도 9b는 물이 없는 경우 NMR 결과이다.

도 5는 B3LYP/6-31G(d,p) 계산과 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN)-티오우레아-촉매화된 거울상선택성 마이클 반응의 열적 에너지 다이어그램을 기반으로 제안된 촉매 메커니즘을 나타낸 것으로서, 용매+$5H_2O$ 조건 하에서 계산을 수행하였다.

도 6은 키랄 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN) 기반의 티오우레아 촉매를 이용한 비대칭 마이클 첨가반응의 재활용 테스트 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

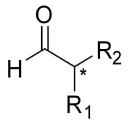
[0092] 본 발명자들은 물에서 (R,R)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(DPEN) 기반의 티오우레아 촉매를 알데하이드와 말레이미드의 비대칭 마이클 첨가반응에 적용하여 적은 양(0.01 mol%)의 촉매로도 짧은 시간 내에 높은 수준의 거울상

선택성(94 ~ 99% ee)을 가진 키랄 말레이미드 유도체를 ≥97%의 높은 수율로 제조하였다(도 1).

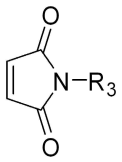
[0093] 본 발명은 금속 및 첨가제 없이 진행되며, 공기 중에서 수행 가능하며, 합성 방법이 간단하며, 필요한 촉매량도 적기 때문에 친환경적이며 경제적이다. 또한, 그램-규모에서도 우수한 수율과 광학순도를 나타내므로, 본 발명의 키랄 말레이미드 유도체와 이를 이용하여 제조된 키랄 스피로락톤 유도체는 다양한 제약 합성에 적용될 수 있다.

[0095] 따라서, 본 발명은 [화학식 4]로 표시되는 촉매 화합물을 이용하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물과 [화학식 2]로 표시되는 화합물을 물(water)에서 반응시켜 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 키랄 말레이미드 유도체의 제조방법을 제공한다.

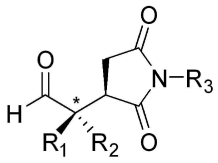
[0096] [화학식 1]

[0097]  ;

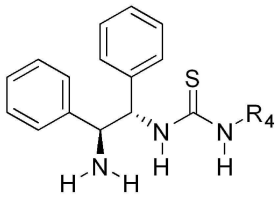
[0098] [화학식 2]

[0099]  ;

[0100] [화학식 3]

[0101]  ;

[0102] [화학식 4]

[0103]  .

[0104] 상기 화학식 1 및 화학식 3에서, R_1 및 R_2는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_7의 사슬형 알킬기이고(단, R_1 및 R_2가 모두 수소인 경우는 제외함), 상기 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_4-C_{10}의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고,

[0105] 상기 화학식 2 및 화학식 3에서, R_3는 할로겐기, 니트로기, C_1-C_7의 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기 또는 수소이고,

[0106] 상기 화학식 4에서, R_4는 할로겐기, 시아노기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, C_1-C_7의 알킬기, C_1-C_7의 알콕시기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기일 수 있다.

[0108] 본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바

꾸어 놓는 반응이다.

[0109] 본 발명에서, 용어 “사슬형 알킬기”는 특정된 수의 탄소 원자를 가지며 적어도 하나의 원자가를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소로부터 유래된 기를 지칭한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0110] 본 발명에서, 용어 “시클로알킬기”는 고리형 알킬기라고도 하며, 모든 고리 구성원이 탄소인 하나 이상의 포화 고리를 갖는 1가 기를 지칭한다. 이러한 시클로알킬기의 예로는 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0111] 본 발명에서, 용어 "헤테로시클로알킬기"는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 시클로탄화수소 (Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.

[0112] 본 발명에서, 용어 "아릴기"는 단일링(예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합링(예를 들면 나프틸)을 갖는 탄소원자수 6 내지 20의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴의 예로는 페닐, 나프틸 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

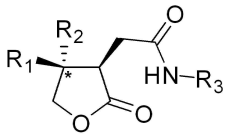
[0113] 본 발명에서 용어 “알콕시기”는 알킬기에 산소원자가 결합하여 구성된 원자단 $C_nH_{2n+1}O$-를 의미하는 것으로, 이러한 알콕시기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 또는 프톡시 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0114] 본 발명에서, 용어 “할로겐기”는 주기율표의 17족에 속하는 원소들로, 플루오린 (F), 클로라이드 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 등일 수 있다.

[0116] 또한, 본 발명의 키랄 말레이미드 유도체는 기존의 제조방법과 달리 고가의 금속 촉매를 사용하지 않아 경제적으로 제조될 수 있고, 온화한 반응 조건하에서 친환경적인 용매인 물을 이용하므로, 상기 키랄 말레이미드 유도체를 이용하여 제조하는 키랄 스피로락톤 유도체는 다양한 질환의 치료 또는 예방에 활용되는 약학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0117] 상기 질환의 종류에는 제한이 없으나, 본 발명의 키랄 스피로락톤 유도체는 부종의 조절, 심부전, 간경변, 전해질 이상, 고혈압 치료제 등으로 활용될 수 있으므로, 본 발명은 하기 [화학식 5]로 표시되는 유도체를 유효성분으로 포함하는 부종의 조절, 심부전, 간경변, 전해질 이상, 고혈압의 예방 또는 치료용 조성물을 제공할 수 있다.

[0118] [화학식 5]

[0119] 

[0120] 상기 화학식 5에서, R_1 및 R_2는 서로 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_7의 사슬형 알킬기이고(단, R_1 및 R_2가 모두 수소인 경우는 제외함), 상기 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 탄소 및 별표(*) 표시된 탄소와 함께 C_4-C_{10}의 시클로알킬기 또는 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고, R_3는 할로겐기, 니트로기, C_1-C_7의 알킬기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되거나 비치환된 C_4-C_{10}의 아릴기 또는 수소일 수 있다.

[0121] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 이때, 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성셀룰로스, 폴리비닐피로리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0122] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강

내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0123] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0124] 구체적으로 본 발명의 약제학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성율 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있다.

[0125] 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 부종의 조절, 심부전, 간경변, 전해질 이상, 고혈압의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse, 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[0127] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0128] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0129] 실시예의 구성 요소를 설명하는 데 있어서, 제1, 제2, A, B, (a), (b) 등의 용어를 사용할 수 있다. 이러한 용어는 그 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하기 위한 것일 뿐, 그 용어에 의해 해당 구성 요소의 본질이나 차례 또는 순서 등이 한정되지 않는다. 어떤 구성 요소가 다른 구성요소에 "연결", "결합" 또는 "접속"된다고 기재된 경우, 그 구성 요소는 그 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나 접속될 수 있지만, 각 구성 요소 사이에 또 다른 구성 요소가 "연결", "결합" 또는 "접속"될 수도 있다고 이해되어야 할 것이다.

[0131] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0132] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0134] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0136] **실시예 1. 본 발명의 키랄 말레이미드 유도체의 합성**

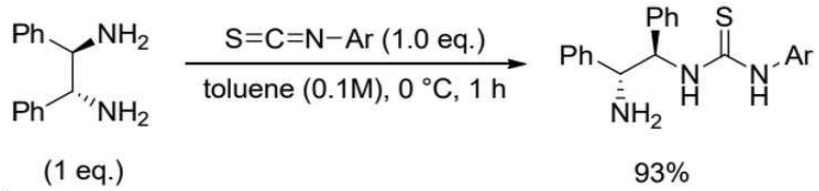
[0137] **1.1. 기기 및 시약**

[0138] 자동 디지털 편광계를 사용하여 선광도를 측정하고, Nicolet 380 FT-IR 분광광도계(Thermo Electron Corporation)를 사용하여 푸리에 변환 적외선(FT-IR) 스펙트럼을 기록하였다. 내부 표준으로서 테트라메틸실란을 사용하여 Varian Gemini 300(300, 75MHz) 및 Bruker Avance 500(500, 125MHz)을 이용하여 핵 자기 공명(^{1}H NMR 및 ^{13}C NMR) 스펙트럼을 수득하였다. JEOL the MStation JMS-700을 사용하여 저해상도 질량 분석 프로파일을 수득하였다. Jasco LC-1500 시리즈 HPLC 시스템을 사용하여 키랄 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석을 수행하였다. 톨루엔(CaH_2), 테트라하이드로푸란(THF)(Na, 벤조페논), 및 CH_2Cl_2(CaH_2) 반응 용매는 정제하여 사용하였다. 본 연구에 사용된 시약은 Aldrich, Acros, Alfa, Sigma, Merck, Fluka, TCI, 및 Lancaster로부터 입수하였으며, 필요에 따라 공지된 방법으로 정제 또는 건조하였다. Merck의 실리카겔 60(230-400 mesh)은 컬럼 크로마토그래피에서 고정상으로 사용하였다.

[0140] **1.2. N-모노-티오우레아 촉매의 합성**

[0141] (R,R)-1.2-디페닐에틸렌디아민(DPEN, 0.5 g, 0.235 mmol)을 톨루엔(2.50 mL)에 용해시킨 다음, 용액에 이소티오시아네이트(0.35 mL, 0.235 mmol)를 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반한 후 증류수로 반응을 종결시켰다. 에틸 아세테이트(20 mL × 3회)로 추출하고, $MgSO_4$로 탈수, 여과, 및 감압 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, CH_2Cl_2:n-헥산=1:2)로 정제하여 생성물(화학식 **4**)을 분리하였다(반응식 1).

[0142] [반응식 1]

[0143] 

[0144] 본 발명의 일 실시예에 따른 티오우레아 촉매의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[0145] (1) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea(화학식 **4-1**)

[0146] $[\alpha]_D^{25}$ +13.5 (c 1.0, CH_3Cl); ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ8.25 (s, 2H), 7.78 (s, 1H),7.32~7.15 (m, 13H), 5.99 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d6) δ180.51, 143.26, 142.48, 130.82, 130.56, 128.51, 128.29 127.66, 127.55, 127.38, 124.78, 122.62, 121.34, 116.08, 63.66, 59.94 ppm; IR (KBr) 3305, 3032, 2963, 1652,1601, 1557, 1383, 1277, 1262, 803, 700 cm^{-1}; HRMS (FAB+) for $C_{23}H_{19}F_6N_3S$ $[M + H]^+$ Calcd: 484.1282, Found: 484.1254;

[0147] (2) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-phenylthiourea (화학식 **4-2**)

[0148] $[\alpha]_D^{20}$ = +62.0 (c = 0.02, CH_2Cl_2); ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.76 (s, 1 H), 7.54~7.19 (m, 15 H), 5.54 (s, 1 H), 4.42 (d, 1 H, J = 5 Hz), 1.35 (br s, 1 H); ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ182.09, 134.48, 133.93, 129.89, 128.70, 128.10, 127.91, 127.15, 126.94, 126.82, 126.74, 126.23, 125.59, 125.24, 122.98, 63.07,59.09; IR (KBr) 3287.86, 3027.84, 1521.63, 1241.99, 1072.28, 939.20, 698.13 cm^{-1}; HRMS (FAB+) for $C_{21}H_{22}N_3S$ $[M + H]^+$ Calcd: 348.4918, Found: 348.1534.

[0149] (4) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-p-tolythiourea (화학식 **4-4**)

[0150] $[\alpha]_D^{22}$ +0.27 (c 1.00, CH_3Cl); ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ9.79 (s, 1H), 7.13~7.38 (m, 15H), 5.50(s, 1H), 4.32 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.27(s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSOd6) δ180.90, 143.72, 142.20, 137.14, 134.32, 129.86, 128.82 128.59, 127.68, 127.61, 127.46, 127.39, 123.97, 63.88, 60.00, 21.23 ppm; IR (KBr) 3301.69, 2861.98, 1889.99, 1527.42, 1342.28, 964.28, 701.99, 524.56 cm^{-1}; HRMS (FAB+) for $C_{22}H_{24}N_3S$ $[M + H]^+$ Calcd: 362.1691, Found: 362.2188

[0151] (3) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-(4-methoxyphenyl)thiourea (화학식 **4-3**)

[0152] $[\alpha]_D^{22}$ +0.327 (c 1.00, CH_3Cl); ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ9.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.12~7.22 (m, 12H), 6.87(d, J = 6.0 Hz, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ180.72, 156.54, 139.70, 131.67, 128.09, 127.97, 127.19, 125.61, 113.93, 62.38, 59.81. 55.24 ppm; IR (KBr) 3303.63, 3027.84, 1733.78, 1510.06, 1297.92, 1243.92, 1029.85, 831.21, 700.07, 568.93 cm^{-1}; HRMS (FAB+) for $C_{22}H_{24}N_3OS$ $[M + H]^+$ Calcd: 378.1640, Found: 378.1563

[0153] (4) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-(4-methoxyphenyl)thiourea (화학식 **4-4**)

[0154] $[\alpha]_D^{22}$ +0.327 (c 1.00, CH_3Cl); ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ9.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.12~7.22 (m, 12H), 6.87(d, J = 6.0 Hz, 3H), 5.94 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm; ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ180.72, 156.54, 139.70, 131.67, 128.09, 127.97, 127.19, 125.61, 113.93, 62.38, 59.81. 55.24 ppm; IR (KBr) 3303.63, 3027.84, 1733.78, 1510.06, 1297.92, 1243.92, 1029.85, 831.21, 700.07, 568.93 cm^{-1}; HRMS (FAB+) for $C_{22}H_{24}N_3OS$ $[M + H]^+$ Calcd: 378.1640, Found: 378.1563

[0155] (5) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-(4-fluorophenyl)thiourea (화학식 **4-5**)

[0156] $[\alpha]_D^{22}$ +0.132 (c 1.00, CH_3Cl); ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ9.93 (s, 1H), 7.08~7.46 (m, 15H), 5.52(s, 1H), 4.34 (d, J = 3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ181.28, 160.71, 143.73, 142.10, 136.32, 128.79, 128.58, 127.70, 127.59, 127.49, 127.39, 125.79, 115.94, 115.71, 63.88, 60.06 ppm; IR (KBr) 3301.69, 3029.77, 1874.56, 1527.42, 1342.27, 1218.85, 840.85, 701.99 cm^{-1}; HRMS (FAB+) for $C_{21}H_{21}FN_3S$ [M + H]+ Calcd: 366.1440, Found: 366.1440

[0157] (6) 1-[(1R,2R)-2-Amino-1,2-diphenylethyl]-3-(4-cyanophenyl)thiourea (화학식 **4-6**)

[0158] $[\alpha]_D^{22}$ +1.50 (c 1.00, CH_3Cl); ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ10.50 (s, 1H), 7.07~7.88 (m, 15H), 5.56 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 3 Hz, 1H) ppm; ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ180.47, 145.05, 143.34, 141.61, 133.36, 128.83, 128.64 127.74, 127.68, 127.59, 127.50, 121.37, 119.85, 105.11, 63.74, 60.04 ppm; IR (KBr) 3263.1, 2219.7, 1646.9, 1592.9, 1361.5, 1091.5 cm^{-1}; HRMS (FAB+) for $C_{22}H_{20}N_4S$ $[M + H]^+$ Calcd: 372.1487, Found: 372.1400

[0160] **1.3. 알데하이드와 말레이미드의 비대칭 마이클 첨가반응**

[0161] 상온에서 반응 용기에 N-모노-티오우레아 촉매(화학식 **4**, 0.01 mol%)와 말레이미드(화학식 **2**, 2.88 mmol)를 반응 용기에 넣고 공기 조건에서 물(0.1 mL)로 용해하였다. 이어서 알데하이드(화학식 **1**, 2 당량)를 혼합물에 첨가하고 10 ~ 13시간 동안 교반하였다. 증류수로 반응을 종결시킨 후 에틸아세테이트(0.3 mL × 3회)로 추출하고, $MgSO_4$로 탈수, 여과, 및 감압농축하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, CH_2Cl_2:n-헥산=1:3)로 정제하여 생성물(화학식 **3**)을 분리하였다.

[0162] 본 발명의 일 실시예에 따라 알데하이드와 말레이미드의 비대칭 마이클 첨가반응으로 제조된 키랄 말레이미드 유도체의 비제한적인 예는 다음과 같다:

[0163] (1) (R)-2-(2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)-2-methylpropanal (**2a**, 화학식 **3-1**)

[0164] $[\alpha]_D^{25}$ +6.2 (c 0.2, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (s, 1H), 7.26~7.50 (m, 5H), 3.14 (dd, J = 6.0, 12 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 9.0, 18 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 6.0, 12 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.0, 177.1, 175.0, 132.0, 129.4, 128.9, 126.7, 48.8, 45.2, 32.1, 20.6, 19.8 ppm; LRMS (EI+) Calcd. for $[C_{14}H_{15}NO_3]^+$: 245, found: 245; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 75/25, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 210nm, retention times: (major) 38.8 min, (minor) 32.3 min].

[0165] (2) (R)-2-(2,5-Dioxopyrrolidin-3-yl)-2-methylpropanal (**2b**, 화학식 **3-2**)

[0166] $[\alpha]_D^{21}$ -9.00 (c 0.2, CH2Cl2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (s, 1H), 8.57 (br. s, 1H), 3.09 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 12, 18 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 6.0, 18 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 185.4, 183.3, 182.8, 53.3, 48.8, 38.8, 29.5, 28.4 ppm; LRMS (EI+) Calcd. for $[C_8H_{11}NO_3]^+$: 169, found: 169; HPLC [Chiralcel AD-H, hexane/2-propanol = 85/15, flow rate = 0.7 mL/min, λ = 210nm, retention times: (major) 25.3 min, (minor) 33.7 min].

[0167] (3) (R)-2-(2,5-Dioxo-1-p-tolylpyrrolidin-3-yl)-2-methylpropanal (**2c**, 화학식 **3-3**)

[0168] $[\alpha]_D^{21}$ -6.5 (c 0.2, CH2Cl2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 7.26 (t, 3H), 7.15 (d , J = 9.0 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 9.0, 18 Hz, 1H), 2.56~2.64 (dd, J = 6.0, 18 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.0, 177.2, 175.2, 139.0, 130.1, 129.3, 126.5, 48.7, 45.2, 32.0, 21.4, 20.5, 19.8 ppm; LRMS (EI+) Calcd. for $[C_{15}H_{17}NO_3]^+$: 259, found: 259; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 75/25, flow rate = 0.6 mL/min, λ = 210nm, retention times:(major) 37.7 min, (minor) 31.3 min].

[0169] (4) (R)-2-[1-(4-Bromophenyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]-2-methylpropanal (**2d**, 화학식 **3-4**)

[0170] $[\alpha]_D^{20}$ +5.7 (c 0.2, CH2Cl2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 9.0, 18 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 6.0, 18 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.0, 176.8, 174.6, 132.6, 131.0, 128.3, 122.8, 48.9, 45.1, 32.2, 20.7, 20.1 ppm; LRMS (EI+) Calcd. for $[C_{14}H_{14}BrNO_3]^+$: 323, found: 323; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 75/25, flow rate = 0.6 mL/min, λ = 210nm, retention times: (major) 58.6 min, (minor) 31.5 min].

[0171] (5) (R)-2-[1-(4-Nitrophenyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]-2-methylpropanal (**2e**, 화학식 **3-5**)

[0172] $[\alpha]_D^{20}$ +2.7 (c 0.1, CH2Cl2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 6.0, 12 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 12, 18 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 6.0, 18 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.0, 176.5, 174.1, 147.2, 137.6, 127.3, 124.6, 49.2, 45.2, 32.4, 21.0, 20.5 ppm; LRMS (EI+) Calcd. for $[C_{14}H_{14}N_2O_5]^+$: 290, found: 290; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210nm, retention times: (major) 72.6 min, (minor) 44.4 min].

[0173] (6) (R)-1-(2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)cyclohexanecarbaldehyde (**2f**, 화학식 **3-6**)

[0174] $[\alpha]_D^{20}$ +5.2 (c 0.1, CH2Cl2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.54 (s, 1H), 7.26~7.50 (m, 5H), 3.25 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 9.0, 18 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 6.0, 18 Hz, 1H), 1.82~2.04 (m, 3H), 1.53~1.64 (m, 7H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 204.9, 177.4, 175.2, 132.3, 129.5, 129.0, 127.0, 52.6, 43.0, 31.9, 29.0, 28.5, 25.5, 21.8, 21.6 ppm; LRMS (FAB+) Calcd. for $[C_{17}H_{19}NO_3]^+$: 285, found: 285; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 210nm, retention times: (major) 53.2 min, (minor) 42.4 min].

[0176] **1.4. 알데하이드와 말레이미드의 그램-규모(gram-scale) 비대칭 마이클 첨가반응**

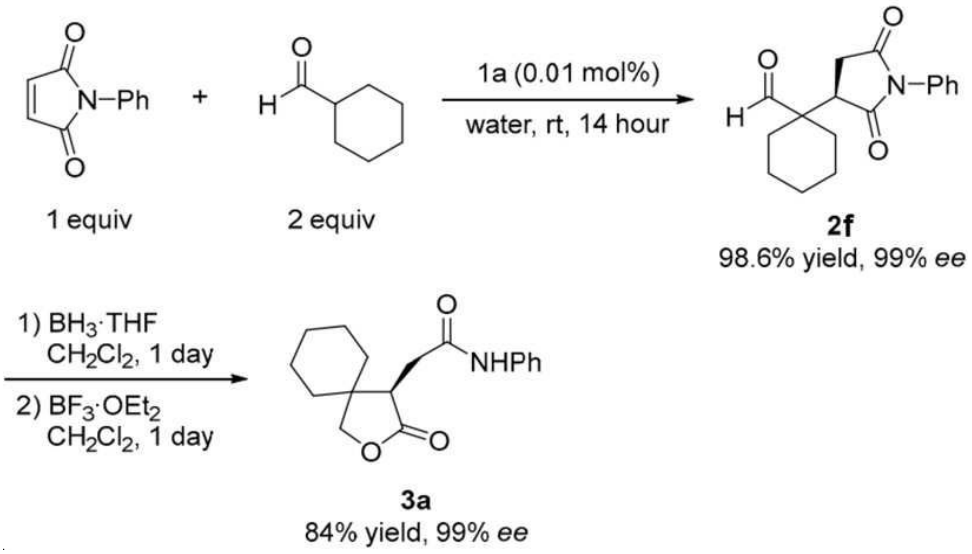
[0177] 상온에서 N-모노-티오우레아 촉매(화학식 **4**, 0.01 mol%)와 말레이미드(화학식 **2**, 288.7 mmol)를 반응 용기에 넣고 공기 조건에서 물(10 mL)로 용해하였다. 이어서 알데하이드(화학식 **1**, 2 당량)를 혼합물에 첨가하고 10 ~ 13 시간 동안 교반하였다. 증류수로 반응을 종결시킨 후 에틸아세테이트(30 mL × 3회)로 추출하고 $MgSO_4$로 탈수, 여과, 및 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, CH_2Cl_2:n-헥산=1:3)로 정제하여 생성물(화학식 **3**)을 분리하였다. 마지막으로 컬럼 크로마토그래피 조건을 변경하여(SiO_2, CH_2Cl_2:n-헥산=1:3) 촉매를 분리하였다.

[0179] **실시예 2. 본 발명의 키랄 스피로락톤 유도체의 합성**

[0180] 상온에서 N-모노-티오우레아 촉매(화학식 **4**, 0.01 mol%)와 N-페닐말레이미드(화학식 **2-1**), (288.7 mmol)를 반응 용기에 넣고 공기 조건에서 물(10 mL)로 용해하였다. 이어서 사이클로헥산 카복스알데하이드(화학식 **1-2**, 2 당량)를 혼합물에 첨가하고 14시간 동안 교반하였다. 증류수로 반응을 종결시킨 후 에틸아세테이트(30 mL × 3회)로 추출하고 $MgSO_4$로 탈수, 여과, 및 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, CH_2Cl_2:n-헥산=1:3)로 정제하여 생성물(화학식 **3-6**)을 98.6% 수율(8.19 g) 및 99% 광학 순도(ee)로 수득하였다. 마지막으로 컬럼 크로마토그래피 조건을 변경하여(SiO_2, CH_2Cl_2:n-헥산=1:3) 촉매를 분리하였다.

[0181] 생성물(화학식 **3-6**) 8.19 g을 CH_2Cl_2(45 mL)로 희석하고 -20℃로 냉각시켰다. $BH_3 \cdot THF$(60 mL, 60 mmol)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 교반 하면서 방치하여 반응을 실온으로 가온 시켰다. 환원 완료 후(24 ~ 48시간, TLC로 판단), $BF_3 \cdot Et_2O$(12 mL, 100 mmol)를 -20℃에서 첨가하고 반응물을 24시간 동안 실온에서 교반 하였다. 반응된 혼합물을 감압건조시키고 생성물을 petroleum ether (40-60℃)/ethyl acetate (6:4)로 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 원하는 스피로락톤(화학식 **5-1**)을 얻었다(반응식 2).

[0182] [반응식 2]



[0183]

[0184] (R)-2-(3-Oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-4-yl)-N-phenylacetamide (**3a**, 화학식 **5-1**)

[0185] $[\alpha]_D^{20}$ -4.2 (c 0.1, CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.0, Hz, 2H), 7.32 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 9.0, 15 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 3.0, 15 Hz, 1H), 1.60 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 1.25 (m, 2H) ppm; 13C NMR (100 MHz, CDC13) δ 180.2, 170.0, 138.9, 129.5, 124.7, 120.5, 70.3, 47.3, 46.1, 33.2, 32.0, 28.9, 25.8, 23.1, 19.9 ppm; LRMS (FAB+) Calcd. for $[C_{17}H_{21}NO_3]^+$: 287, found: 287; HPLC [Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, λ = 254nm, retention times: (major) 9.9 min, (minor) 14.9 min].

[0187] 스피로락톤 계열은 잠재적인 의약 용도로 알려진 이뇨제이므로 본 발명의 키랄 스피로락톤 유도체는 부종의 조절, 심부전, 간경변, 전해질 이상, 고혈압 등의 치료에 유용하게 활용될 수 있다.

[0189] **실험예 1. 티오우레아 촉매를 이용한 비대칭 마이클 첨가반응**

[0190] 알데하이드와 말레이미드의 거울상선택적 마이클 반응에 대한 촉매의 효과를 조사하기 위해 DPEN을 기본 백본으로 사용하고 티오우레아가 아민 중 하나를 대체한 촉매를 사용하여 마이클 첨가반응을 수행하였다. 이 때, 용매로 CH2Cl2를 사용하고 상온에서 반응을 진행하였다. 그 결과, 3,5-bis(trifluoromethyl)기로 치환된 촉매(화학식 **4-1**)를 사용한 경우, 가장 높은 수율과 입체선택성을 나타내었다.

[0192] **1.1. 첨가제 및 용매의 최적화**

[0193] 촉매 작용을 더욱 강화하기 위해 산 첨가제의 영향을 평가하였다(표 1). 산 첨가제는 알데하이드를 활성화하여 촉매 기능 및 이민 형성을 촉진하였다. 특히 벤조산 첨가 시 반응 수율이 약간 증가하였으며(entry 4), 반응 용매를 THF으로 변경했을 때 우수한 수율과 입체선택성을 나타내었다(entry 5).

[0194] 그러나 물을 용매로 사용한 경우 촉매는 약산 첨가제가 없는 경우에도 최적의 수율 및 입체선택성을 갖는 가장 높은 반응성 및 거울상선택성을 제공하였으며, 반응 시간(2 ~ 36배)과 촉매량(10 ~ 1000배) 역시 획기적으로 감소시켰다. 특히 표 1의 entry 8의 경우 타 용매의 1000분의 1인 0.01 mol%의 촉매 담지량으로도 우수한 수율 및 입체선택성을 나타내었다.

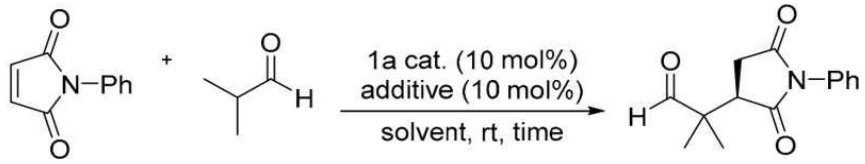
[0195] 

표 1

[0196]

Entry	Time (h)	Additive	Solvent	Yield (%) [a]	*ee* (%) [b]
1	24	Trifluoro-acetic acid	CH_2Cl_2	78	98
2	24	Acetic acid	CH_2Cl_2	83	94
3	24	Salicylic acid	CH_2Cl_2	82	94
4	24	Benzoic acid	Toluene	78	99
5	24	Benzoic acid	THF	98	99
6 [c]	0.67	-	Water	99	99
7 [d]	6	-	Water	99	99
8 [e]	12	-	Water	97	99

[a] Isolated yield. [b] Enantiomeric excess (ee) values were determined by chiral-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) using an OD-H column. Reactions were run with catalyst loading of [c] 1, [d] 0.1, and [e] 0.01 mol%.

[0198] **1.2. 말레이미드의 종류에 따른 반응**

[0199] 실시예 1.1.에서 최적화한 조건에 따라 이소부티르알데하이드와 다양한 말레이미드의 반응을 수행하였다. 말레이미드가 페닐기로 치환되지 않은 경우(화학식 **2-2**) 반응 시간이 가장 짧았으며, 톨루엔기, 브로모페닐기, 니트로페닐기로 치환된 말레이미드(화학식 **2-3**, **2-4**, **2-5**) 역시 우수한 수율과 광학순도를 나타내었다(표 2).

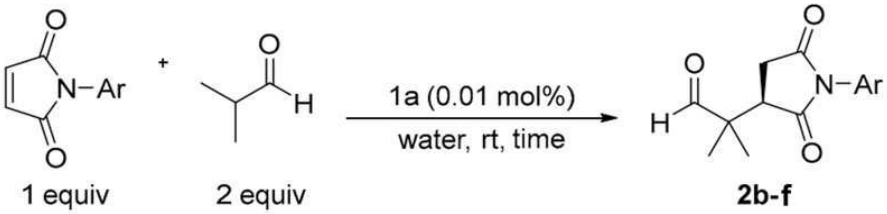
[0200] 

표 2

[0201]

Entry	Ar	Time (h)	Yield (%) [a]	*ee* (%) [b]
1	H	10	98	99
2	4-MeC_6H_4	12	99	99
3	4-BrC_6H_4	12	98	99
4	4-$NO_2C_6H_4$	12	97	99

[a] Isolated yield. [b] ee values were determined by chiral-phase HPLC using OD-H, AD-H, and AS-H columns.

[0203] **실험예 2. 예상 전이 상태를 통해 추론된 반응 메커니즘**

[0204] 본 발명의 일 실시예에 따라 예상되는 티오우레아 촉매를 이용한 알데하이드와 말레이미드의 마이클 첨가반응의

메커니즘을 도 2에 도시하였다.

[0205] A단계에서, 티오우레아 촉매는 이소부티르알데하이드와 반응하여 이민을 형성하며, 상기 이민은 추후 엔아민을 형성한다. 또한, 촉매의 티오우레아 부분과 말레이미드의 케톤 부분은 수소 결합을 통해 말레이미드의 친전자체를 활성화한다. 따라서 B단계에서 활성화된 친전자체를 포함하는 전이상태를 형성하며, 이는 Re face 공격에 의한 말레이미드의 입체장애를 최소화할 수 있다. 마지막으로 C단계에서 가수분해를 통해 촉매와 생성물을 분리한다. 상기 메커니즘에 따라 본 발명은 (R)-거울상이성질체를 주 생성물로 제조할 수 있다.

[0207] 촉매의 용매 효과를 더욱 정확하게 예측하기 위해, 티오우레아 촉매(화학식 **4-1**)의 트리플루오로메틸기의 불소 원자와 용매인 물 간의 계면반응동안 전이상태의 상대 자유 에너지를 수성 이원 혼합물(H_2O+용매)에서 다음과 같이 계산하였다. 물을 용매로 사용했을 때, 전이상태의 상대 자유 에너지가 가장 낮게 계산되었다. 도 3에 도시한 바와 같이, 촉매(화학식 **4-1**)의 3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐기의 불소(F) 원자는 수소 결합을 통해 물 용매의 수소(H) 원자와 상호작용하며, 물의 수소 결합 수가 증가함에 따라 상대 자유 에너지가 감소하였다. 즉, 마이클 첨가반응에서 용매로 물을 사용하는 경우 상대에너지의 안정화와 수화반응의 소수성 효과로 반응성이 증가한다는 점을 의미한다.

[0208] 추가적으로, 핵자기 공명 분광법(NMR)을 통해 물을 용매로 사용할 때 촉매 **4-1**와의 반응에서 불소(F) 원자와 수소(H) 원자의 수소 결합을 통해 반응이 진행됨을 증명하기 위해, 물 대신 D2O를 사용하여 NMR을 측정한 결과, 촉매의 불소(19F)를 관찰하는 피크가 D2O의 유무에 따라 이동하는 것을 확인하였다(도 4). 이는 불소 원자와 수소 원자간 수소 결합을 형성한다는 가능성을 시사한다.

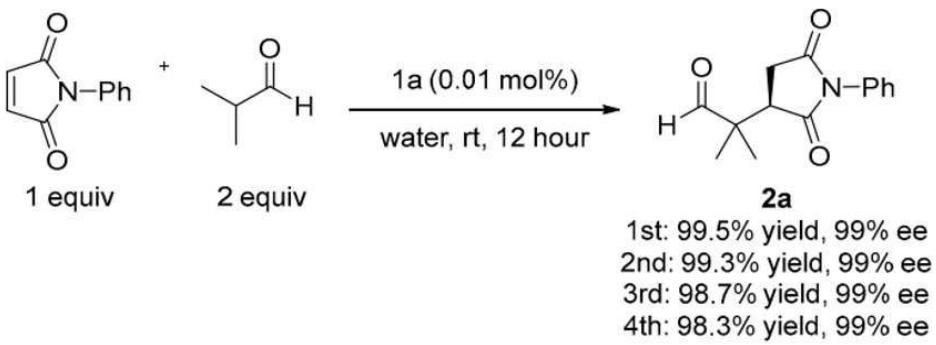
[0210] 일반적으로 톨루엔과 같은 소수성 비극성 용매는 마이클 첨가반응에서 우수한 수율과 입체 선택성을 제공한다. 그러나, 도 3에서 마이클 첨가반응에 대한 용매 효과를 확인하였으므로, 물이 마이클 첨가반응에 미치는 영향을 열역학적 분석을 수행하였다. 촉매의 전이상태에서 계면 반응 시스템의 상대 자유 에너지를 예측하기 위해 양자 계산을 수행하였다(도 5).

[0211] 실제 반응 결과(표 1)와 양자 계산 결과를 비교한 결과, 비극성 용매인 톨루엔이 가장 낮은 반응성을 나타냈으며, 테트라하이드로퓨란과 CH_2Cl_2는 계산된 결과에서 유사한 반응성을 보였다. 특히, 물은 포름산과 같은 약산과 극성 친수성 용매인 디메틸 설폭사이드 및 에탄올에 대해 기록된 결과를 초과하여 최고의 반응성과 안정성을 나타내었다(도 5).

[0213] **실험예 3. 그램-규모의 비대칭 마이클 첨가반응**

[0214] 티오우레아 촉매의 재활용을 평가하였다(도 6 및 반응식 3). 4회의 재사용 주기동안 마이클 첨가반응을 통해 생성된 키랄 말레이미드 유도체는 높은 수율(99.5 ~ 98.3%)과 입체선택성(99%)을 유지하였다.

[0215] [반응식 3]



[0216]

[0217] 회수된 촉매를 이용하여 알데하이드에 시클로헥실기를 첨가하는 그램 규모의 반응을 수행하였다. 실시예 2와 같이 사이클로헥산 카복스알데하이드(화학식 **1-2**)와 N-페닐말레이미드(화학식 **2-1**)의 마이클 첨가반응을 통해 (R)-1-(2,5-Dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)cyclohexanecarbaldehyde(화학식 **3-6**)을 생성하고, 이후 BH3・THF

및 BF3·Et2O을 첨가하여 (R)-2-(3-Oxo-2-oxaspiro[4.5]decan-4-yl)-N-phenylacetamide(화학식 5-1)을 생성하였다.

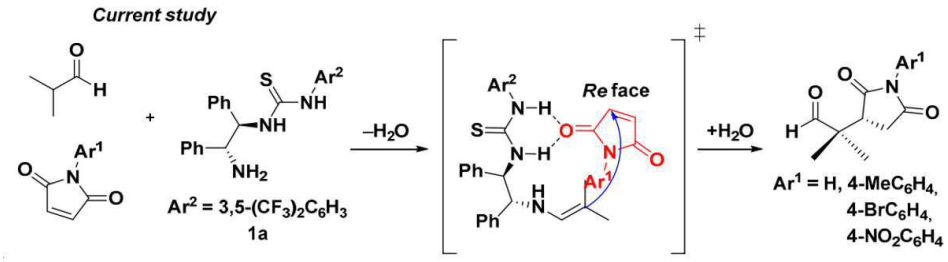
[0218] 따라서, 본 발명의 일 실시예에 따르면 친환경적인 용매와 재활용이 가능한 촉매를 이용하여 그램 규모에서도 우수한 수율(98.6%) 및 거울상선택성(99%)으로 키랄 말레이미드 유도체를 제조할 수 있으며, 이를 바탕으로 상당한 수율(84%) 및 거울상선택성(99%)으로 키랄 스피로락톤 유도체를 제조할 수 있다.

[0220] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

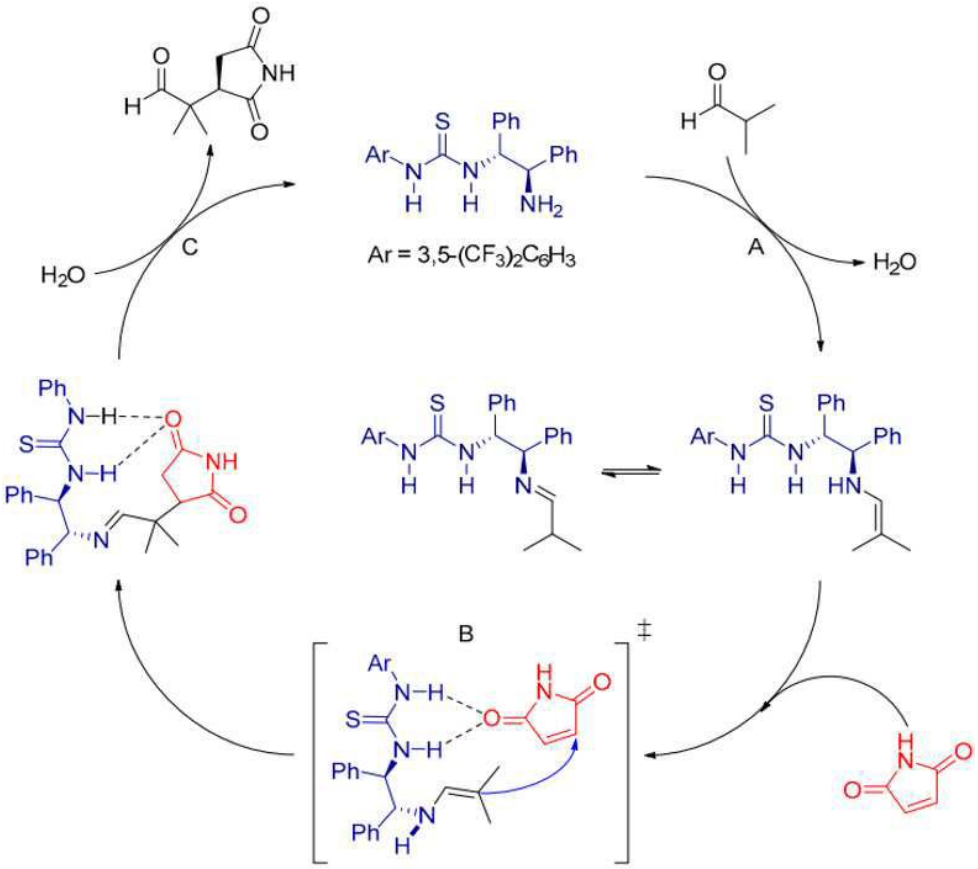
[0221] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

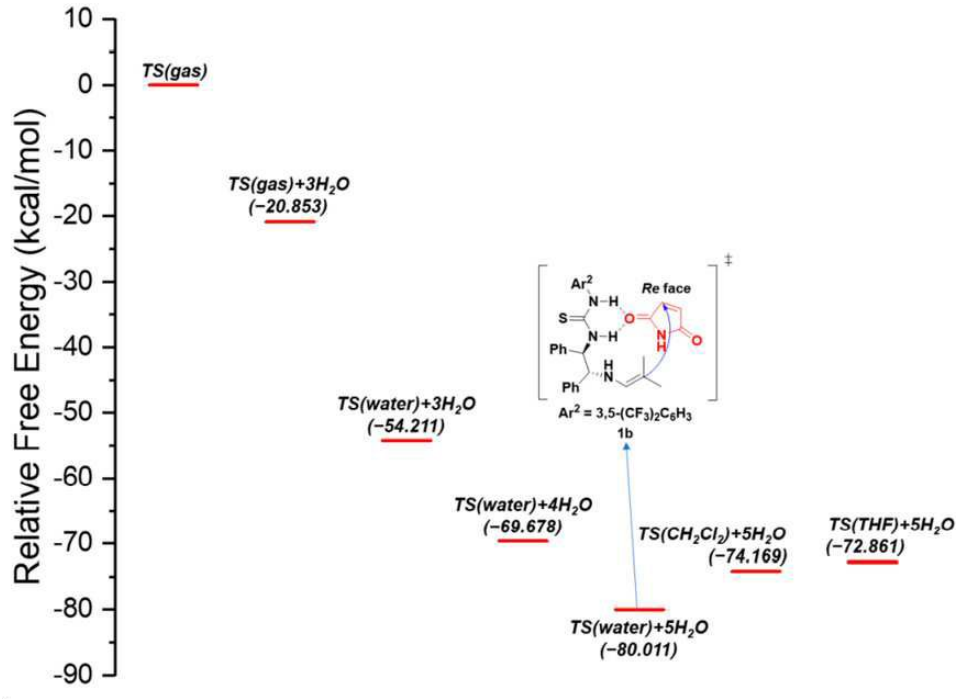
도면1



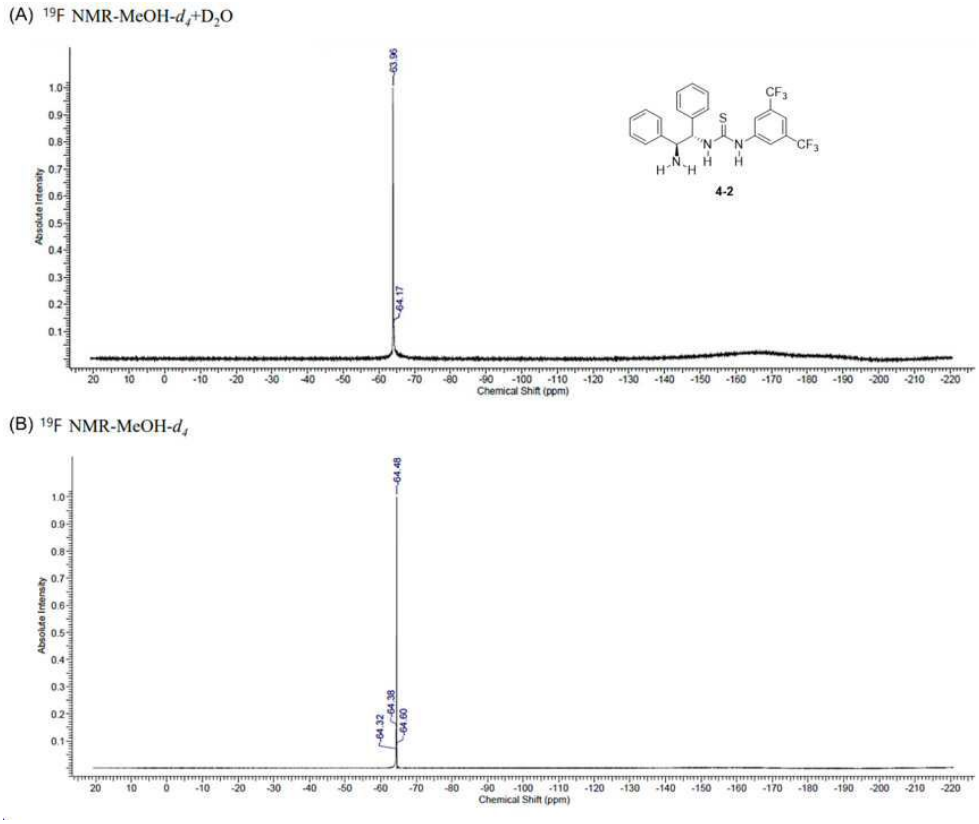
도면2


Ar = 3,5-(CF3)2C6H3
A
B
C
H2O
H2O

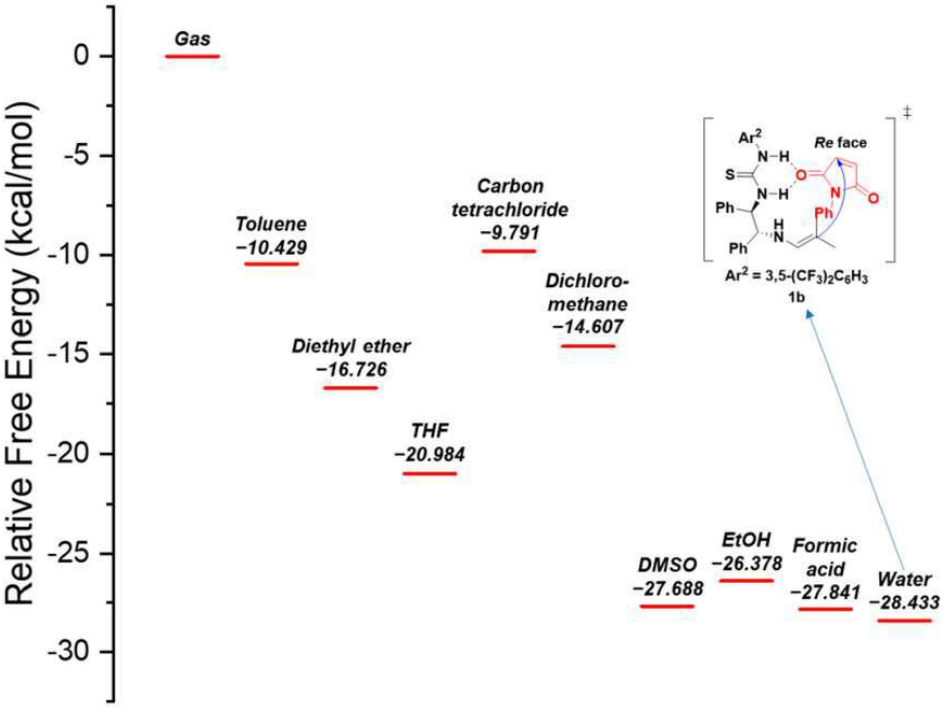
도면3


Relative Free Energy (kcal/mol)
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
TS(gas)
TS(gas)+3H2O
(−20.853)
TS(water)+3H2O
(−54.211)
TS(water)+4H2O
(−69.678)
TS(CH2Cl2)+5H2O
(−74.169)
TS(THF)+5H2O
(−72.861)
TS(water)+5H2O
(−80.011)
Re face
Ar2 = 3,5-(CF3)2C6H3
1b

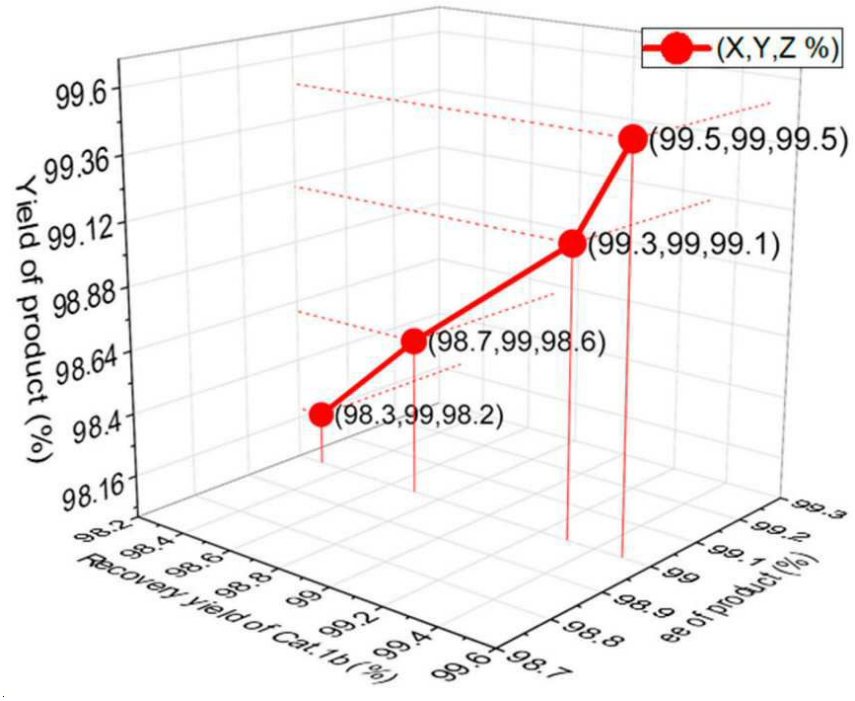
도면4


(A) 19F NMR-MeOH-d4+D2O
-63.96
-64.17
Absolute Intensity
Chemical Shift (ppm)
4-2
(B) 19F NMR-MeOH-d4
-64.48
-64.32
-64.38
-64.60
Absolute Intensity
Chemical Shift (ppm)

도면5


Relative Free Energy (kcal/mol)
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
Gas
Toluene
−10.429
Carbon
tetrachloride
−9.791
Dichloro-
methane
−14.607
Diethyl ether
−16.726
THF
−20.984
DMSO
−27.688
EtOH
−26.378
Formic
acid
−27.841
Water
−28.433
Re face
Ar2 = 3,5-(CF3)2C6H3
1b

도면6


(X,Y,Z %)
(99.5,99,99.5)
(99.3,99,99.1)
(98.7,99,98.6)
(98.3,99,98.2)
Yield of product (%)
99.6
99.36
99.12
98.88
98.64
98.4
98.16
Recovery yield of Cat.1b (%)
98.2
98.4
98.6
98.8
99
99.2
99.4
99.6
Recovery yield of product (%)
98.7
98.8
98.9
99
99.1
99.2
99.3