

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07C 91/32

(45) 공고일자 1987년04월20일  
(11) 공고번호 87-000803

(21) 출원번호	특1985-0009534	(65) 공개번호	특1986-0004834
(22) 출원일자	1985년12월18일	(43) 공개일자	1986년07월14일
(30) 우선권주장	684404 1984년12월20일 미국(US)		
(71) 출원인	일라이 릴리 앤드 캄파니 메리 앤 터커 미합중국 인디애나 인디애나폴리스 릴리 코포레이트센터		
(72) 발명자	에디 허먼 매세이 미합중국 인디애나 46227 인디애나폴리스 하이부 드라이브 8337		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김영우 (책자공보 제1285호)

(54) 도부타민 염의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

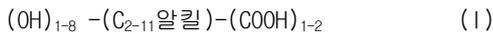
도부타민 염의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 도부타민, 즉 N-[3-(4-하이드록시페닐)-1-메틸-프로필]-2-(3, 4-디하이드록시페닐)에틸아민의 염의 제조 방법에 관한 것이다.

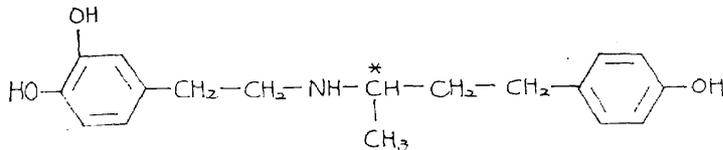
도부타민은 염산염으로써 시판되고 있다. 미합중국 특허 제3, 987, 200호에는 심부전증을 치료하기 위한 이오노트로프(ionotrope)로써의 용도가 기술되어 있다. 이 미합중국 특허에는 염산염을 포함한, 도부타민의 무기염이 기술되어 있다. 불행하게도, 이러한 도부타민염은 물에 거의 용해되지 않는다.

본 발명에 이르러, 구조식(1)의 산에 의해 형성된 도부타민 염은 수용성이며, 이러한 염을 함유하는 약학적 제제는 개선된 안정성을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다.



이러한 산의 예로는 락트산, 글로콘산, 락토비온산, 글루코헵톤 산, 글리세르 산, 글리콜 산, 타타르산, 말산, 메발론산, 디하이드록시부티르산, 디하이드록시소부티르산, 디하이드록시발레르산, 디하이드록시이소발레르산, 에리스룡산, 스테온산, 비스(하이드록시메틸)말론산, 2, 3-디하이드록시글루타르산, 디하이드록시애디프산, 비스(하이드록시메틸)아세트 산등이 있다. 상기 언급한 산의 광학 이성체에 의해 형성된 도부타민 염은 본 발명의 범주내에 포함된다.

도부타민은 다음 구조식의 라세미체이다 :



$\alpha$ -탄소 (\*표시가 있는)는 비대칭이며, 1 : 1혼합으로 라세미체를 생성하는 2개의 이성체, 즉 (+) 및 (-)를 제공한다. 본 발명에는 구조식 (1)의 산에 의해 형성된, (+)-N-[3-(4-하이드록시페닐)-1-메틸프로필]-2-(3, 4-디하이드록시페닐)에틸아민, 상응하는 (-) 입체이성체 및 라세미체의 용성 염이 포함된다. 본 명세서에 사용된 용어 도부타민에는 라세미체와 입체이성체 둘다 포함된다.

본 발명에 따르는 용성 도부타민 염은 아민 염기의 직접 중화반응에 의해, 또는 도부타민의 산부가 염을 포함한 치환반응(2중 분해)에 의해 제조할 수 있다. 중화방법이 바람직하다.

본 발명에 따르면,

(a) 도부타민유리염기를 구조식(1)의 산으로 중화시키거나 ;

(b) 도부타민의 산부가염을 구조식(1)의 산의 염과 치환 반응시킴을 특징으로 하여, 도부타민과 구조식(1)의 산과의 용성 염을 제조하는 방법이 제공된다.

중화 방법에서는, 도부타민 염산염을 산소를 제거한 물에 현탁시키고, 산화 방지제(과산화물 제거제)를 가한 다음 계속해서 염기(알칼리금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등과 같은 무기염기 또는 트리스(하이드록시메틸) 메틸아민과 같은 수용성 유기 염기)의 희석한 수용액을 가함으로써 도부타민 유리 염기를 제조할 수 있다. 도부타민 염기는 물에 용해되지 않으며, 알칼리성 매질로부터 백색 결정성 물질로 분리된다.

결정을 여과하여 분리하고 건조시킨다. 건조된 결정을, 산화 방지제를 함유하는 산소가 제거된 물에 가한다. 약간 과량의 목적하는 산(염 형성을 위해)을 수용액으로써 가하여 목적하는 염을 생성시킨다. 염용액은 용액을 동결 건조시킬 바이알에 충전하기 위해 저장할 수 있거나, 염용액을 먼저 동결 건조시키고 동결 건조된 염을 저장할 수 있다.

상기 언급한 조작은 모두 산소가 없는 (실시 가능한한) 대기 중에서 이루어진다.

이와 같은 반응 서열의 대표적인 예는 다음과 같다.

#### [실시에 1]

##### 도부타민 염의 제조방법

도부타민 염산염 17g을 탈기된 물 [또는 진공(10내지 100토르(Torr) 시킨다음 N<sub>2</sub>로 퍼즈하여 탈기시킴] 500ml에 현탁시킨다. 아황산 나트륨 150mg을 과산화물 제거제로서 가한다. 현탁액은 N<sub>2</sub> 정압하에 교반한다. 탈기된 물을 사용하여 1N 수산화 나트륨 수용액 50ml를 120ml로 희석하여 2.5시간에 걸쳐 적가한다. 적가가 끝난 후, 중화 반응 혼합물을 2시간 더 교반하는데, 이 동안에 도부타민 유리염기로 이루어진 백색의 결정성 고체가 분리된다. 상등액을 경사시켜 제거하고, 결정성 잔사를 탈기된 물 600ml로 깨끗이 세척한다. 상등액은 다시 경사시켜 제거한다. 고체 침전물을 N<sub>2</sub> 하에 여과한다. 여과 케이크를 물 100ml 씩으로 2회 세척하고 45°C, 진공하에서 3시간동안 건조시킨다. 이렇게 하여 도부타민 유리염기 14.5g이 수득된다.

아황산 나트륨 대신 중아황산 나트륨 0.5g을 사용하는 것을 제외하고는 상기 방법을 3회 반복하여 수행한다. 건조된 결정성 도부타민 유리염기의 수율=43.0g(96%)

도부타민 유리 염기 8.3 밀리몰과, 글리콜산, (+)-타타르산, 글루콘산, 락토비온산 및 글루코헵톤산 각각 8.7밀리몰씩을, 질소대기하에 주사용수에 용해된 중아황산 나트륨수용액 0.035g과 최종부피가 25ml(즉, 도부타민 유리염기 100mg/ml)가 되도록 혼합한다. 경우에 따라, 염-형성 혼합물을 가온하여 신속히 도부타민 염기의 용액을 만든다. 고체염은 경우에 따라 용매를 증발시킴으로써 용액으로부터 수득할 수 있다.

제조된 도부타민 염 각각의 용해도는 100mg/ml를 넘는다. 대조적으로 도부타민 염산염의 포화용액은 도부타민 약 25mg/ml를 생성한다.

(-)-타타르산을 사용하여 반복하는 경우에, 탈기된 물중의 도부타민 염산염 58.6g을 과산화물 제거제의 존재하에, N<sub>2</sub>; pH=11.09하에서 희 수산화 나트륨 수용액으로 중화시킨다. 도부타민 염기의 침전물을 탈기된 물로 세척하여 건조시킨다. 여과 케이크를 탈기된 물 2ℓ에 용해시키고, 계속해서 (-)-타타르산 26.1g 및 중아황산 나트륨 0.8g을 용해시킨다 ; pH=3.65. 용액을 여과한 다음 항상 N<sub>2</sub> 대기하에, 실온에서 저장한다. 저장된 농축액은 5°C에서 12개월 이상동안 안정하다.

도부타민 유리 염기를 제조하는 바람직한 방법에는 수산화나트륨 수용액 대신 트리스(하이드록시메틸)메틸아민을 사용하는 것이 포함된다. 이러한 방법을 사용하는 대표적인 제조방법은 다음과 같이 수행한다 : N<sub>2</sub> 주입구, 적하 깔때기, 교반장치 및 탐침형 pH미터(probe leading to a pH meter)가 장치된 2ℓ들이 3구 환저 플라스크에 산소를 제거한 주사용수(WFI) 500ml를 넣는다. 조작하는 동안 질소를 통해준다. NaHSO<sub>3</sub> 50mg을 가하고 혼합물을 용액이 될때까지 교반시킨다. 도부타민 염산염 80.16g을 y-튜브 어댑터(tube adapter)를 통해 가하고 첨가 튜브중에 남아 있는 염을 산소가 제거된 물(WFI) 500ml로 세척한다. 생성된 슬러리를 15내지 20분간 교반한다. 1M 트리스(하이드록시메틸)메틸아민 수용액 [산소를 제거한 물(WFI) 250ml 중의 30.3g] 250ml를 용액의 pH가 약 8.5이상 상승되지 않는 속도로 1내지 2시간에 걸쳐 적가한다. 적가가 끝난 후, 중화혼합물을 0내지 10°C의 온도로 냉각시킨다. 냉각된 용액을 N<sub>2</sub> 하에 진공여과한다. 도부타민 유리염기를 함유하는 여과 케이크를 산소를 제거한 물(WFI) 1,200ml (400ml씩 3회)로 세척한다. 다음에는 2ℓ들이 비이커중에서 산소를 제거한 물(WFI) 1ℓ에 (+)-타타르산 35.56g 및 NaHSO<sub>3</sub> 1.3g을 용해시켜 용액을 제조한다. 이 용액에 여과 케이크를 교반하면서 N<sub>2</sub> 하에 가한다. 도부타민 유리 염기가 모두 용해되면, 용액을 UV로 도부타민에 대해 분석하고, (+)-타트레이트 염을 함유하는 용액의 부피를 최종 도부타민 농도가 50mg/ml가 되도록 산소를 제거한 물 (WFI)을 가하여 조정한다.

(+)-타트레이트 염의 선광도 :  $[\alpha]_D^{25} = +8.8^\circ$

분취액 5ml를 질소하에 일련의 바이알에 옮긴다. 질소하에 이 바이알을 그대로 밀봉하거나 동결건조한다음 밀봉할 수 있다.

또한, 도부타민 유리 염기(여과 케이크)를 그대로 저장한 다음 다른 곳에서 나중에 타트레이트염(또는

다른 염)으로 전환시킬 수 있다.

상기 언급한 방법에 있어서, 질소대신 아르곤을 사용할 수 있다. 또한, 아황산 나트륨 또는 중아황산나트륨 대신에 기타 알칼리 금속 아황산염 또는 중아황산염, 티오글리세롤, 티오에리스톨 등과 같은 다른 산화방지제를 사용할 수 있다.

상기에서 (+)-타타르산 및 (-)타타르산을 사용하였지만, (±)-타타르산 및 메조타타르산 또한 완전히 효과적이며 용해도가 높은 도부타민 염을 생성한다. 또한 명명된 산중의 어느 산과 함께, 라세미체보다는 입체이성체를 사용할 수 있다. 모든 용액의 도부타민 함량은 UV로 모니터한다.

도부타민 타트레이트를 사용하는 대표적인 주사용(정맥내) 제제의 조성은 다음과 같다.

도부타민 타트레이트 250mg (염기당량)

중아황산 나트륨 4mg

물을 가해 5ml로 만든다.

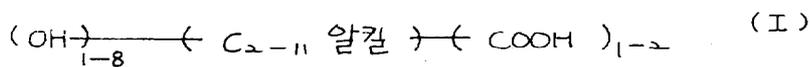
이와 같은 용액을 5ml 유리 앰플에 넣고 산소가 없는 대기를 유지하면서 앰플을 밀봉한다. 고무 마개(stopper)가 있는 유리 바이알 또는 사용할 수 있다. 필요할 때 앰플을 개봉하여 심장마비 치료용 정맥주사액을 제조할 수 있다. 또한, 용액을 동결 건조시키고 사용전 WFI로 재구성할 수 있다.

상기에서 제조된 도부타민염을 함유하는 제제는 탁월한 안정성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 한 과정에 있어서, 구조식 (I)의 산의 도부타민염(바람직하게는 (+)-타트레이트) 및 산화방지제(바람직하게는 중아황산 나트륨)의 수용액을 함유하는 약학적 제제가 제공된다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

도부타민 유리 염기를 구조식 (I)의 산으로 중화시키거나, 도부타민의 산부가염을 구조식 (I)의 산의 염과 치환반응 시킴을 특징으로 하여, 도부타민과 구조식(I)의 산과의 염을 제조하는 방법.



#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 구조식 (I)의 산이 타타르산인 방법.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서 구조식 (I)의 산이 (+)-타타르산인 방법.