



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년11월16일
(11) 등록번호 10-0926723
(24) 등록일자 2009년11월06일

(51) Int. Cl.
C07D 333/20 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7011506
(22) 출원일자 2003년12월10일
심사청구일자 2007년02월15일
(85) 번역문제출일자 2005년06월18일
(65) 공개번호 10-2005-0089839
(43) 공개일자 2005년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2003/005357
(87) 국제공개번호 WO 2004/056795
국제공개일자 2004년07월08일
(30) 우선권주장
0229583.0 2002년12월19일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
EP0273658 A1*
US05362886 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
씨아이피엘에이 엘티디.
인도, 뭄바이 400 008, 뭄바이 센트랄, 벨라시스
로드 289
(72) 발명자
라오 다마라즈 라마찬드라
인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 601 데인 (웨스트)
포크란 로드 2가든 인클라브 4/403
칸칸 라젠드라 나라얀라오
인도 마하라쉬트라 뭄바이 400084 그라트코파 (웨
스트)엔에스에스 로드 엔비디 소사이어티
에이-3/5
와인 크리스토퍼 폴
영국 런던 더블유씨1브이 7엘이 하이 홀본 235 에
이.에이.손튼앤드 컴파니
(74) 대리인
리엔목록특허법인

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 김경미

(54) 등록세틴의 제조 방법 및 이에 이용하기 위한 중간체

(57) 요약

(+)등록세틴, 또는 이의 산 부가염의 제조 방법으로서, 상기 방법은 (i) 키랄 산을 이용하여 라세미(±)등록세틴을 분해하여 (-)등록세틴이 실질적으로 없는 키랄 산 및 (+)등록세틴의 염을 수득하는 단계; 및 (ii) 원한다면, 단계 (i)에서 제조된 염을 적당한 유리 염기 또는 또 다른 산 부가염으로 전환하는 단계를 포함한다. (+)등록세틴, 또는 이의 산 부가염의 제조 방법은 추가로 염기 및 상전이 촉매의 존재하에 수행되는 0-알킬화 중간체 과정 단계를 포함할 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 키랄 산을 이용하여 라세미(racemic) (±)둘록세틴(duloxetine)을 분해(resolve)하여 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 키랄 산 및 (+)둘록세틴의 염을 수득하는 단계; 및

(ii) 원한다면, 단계 (i)에서 제조된 염을 유리 염기 또는 추가의 산 부가염으로 전환하는 단계를 포함하고, 상기 키랄 산은 만델산 및 디-p-톨루일 타르타르산으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염의 제조 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 단계 (ii)는 (i)에서 제조된 염과 염산을 반응시켜 (+)둘록세틴 히드로클로라이드를 수득하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

하기 단계를 포함하는, (+)둘록세틴 히드로클로라이드의 제조 방법:

(i) 디-p-톨루일 타르타르산을 이용하여 라세미 (±)둘록세틴을 분해하여 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트를 수득하는 단계; 및

(ii) 단계 (i)에서 제조된 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트를 (+)둘록세틴 히드로클로라이드로 전환하는 단계.

청구항 6

하기 단계를 포함하는 방법:

(i) 키랄 산을 이용하여 라세미 (±)둘록세틴을 분해하여 (-) 둘록세틴이 실질적으로 없는 키랄 산 및 (+)둘록세틴의 염을 수득하고, (-)둘록세틴이 풍부한 모액(mother liquor)을 수득하는 단계;

(ii) 단계 (i)에서 수득된 (-)둘록세틴을 (±)둘록세틴으로 전환하는 단계; 및

(iii) 원한다면, 단계 (ii)로부터 수득된 라세미 (±)둘록세틴을 키랄 산을 이용하여 분해하여 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 키랄 산 및 (+)둘록세틴의 염을 수득하는 단계; 및

(iv) 원한다면, 단계 (iii)에서 제조된 염을 유리 염기 또는 추가의 산 부가염으로 전환하는 단계를 포함하고, 상기 키랄 산은 만델산 및 디-p-톨루일 타르타르산으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

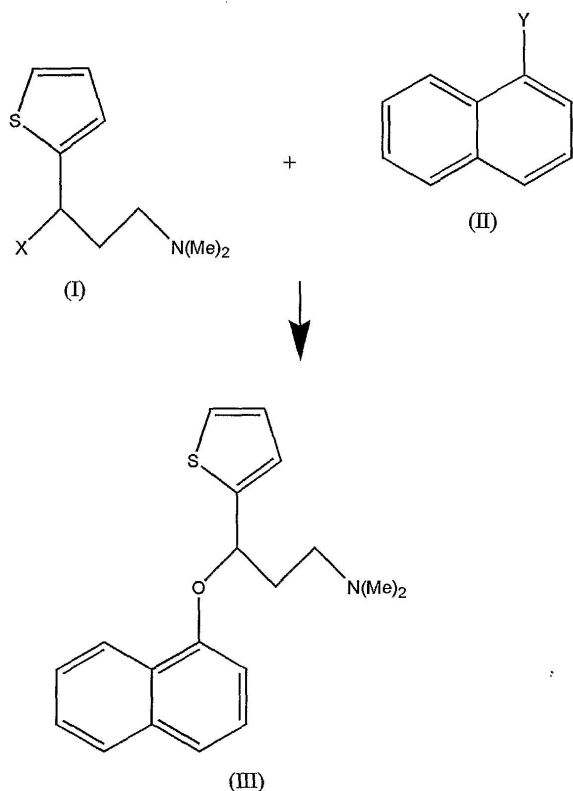
청구항 9

삭제

청구항 10

하기 단계를 포함하는, (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염의 제조 방법:

(i) 염기 및 상전이 촉매의 존재하에 화학식(I) 및 (II)의 중간체 화합물을 반응시켜 화학식(III)의 화합물, 또는 이의 산 부가염을 수득하는 단계;



(ii) 화학식(III)의 화합물, 또는 이의 산 부가염을 탈메틸화하여 (±)둘록세틴을 수득하는 단계; 및

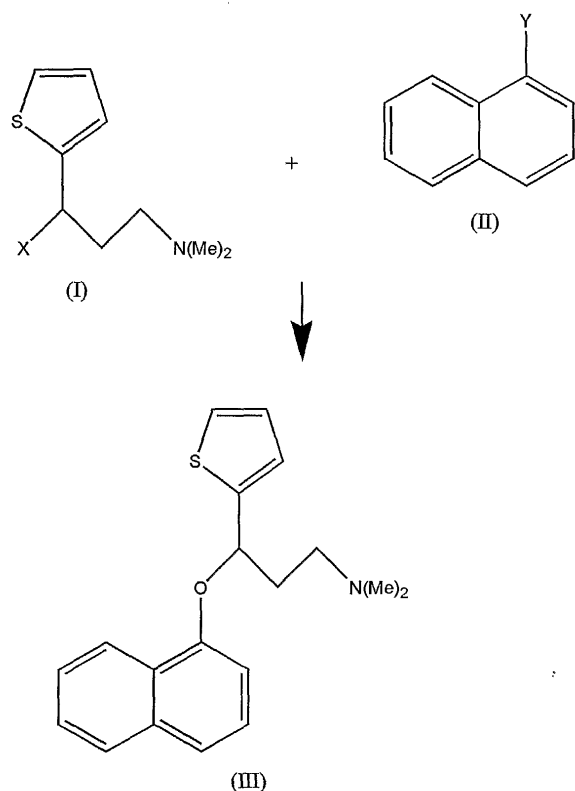
(iii) 단계 (ii)에서 수득된 (±)둘록세틴을 키랄 산을 이용하여 분해하여, (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 키랄 산 및 (+)둘록세틴의 염을 수득하는 단계; 및

(iv) 원한다면, 단계(iii)에서 제조된 염을 유리 염기 또는 추가의 산 부가염으로 전환하는 단계를 포함하고, 상기 키랄 산은 만텔산 및 디-p-톨루일 타르타르산으로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 11

하기 단계를 포함하는, (+)둘록세틴 히드로클로라이드의 제조 방법:

(i) 염기 및 상전이 촉매의 존재하에 화학식(I) 및 (II)의 중간체 화합물(X는 히드록시이고, Y는 플루오로이다)에 이온 옥살산을 반응시켜 화학식(III)의 중간체 화합물의 옥살레이트염을 수득하는 단계;



(ii) 단계 (i)에 의해 수득된 상기 화학식(III)의 중간체 화합물을 탈메틸화하여 (±)둘록세틴을 수득하는 단계; 및

(iii) 디-p-톨루일 타르타르산을 이용하여 라세미 (±)둘록세틴을 분해하여 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트를 수득하고, 상기 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트를 (+)둘록세틴 히드로클로라이드로 전환함으로써, 단계 (ii)에서 수득된 (±)둘록세틴을 (+)둘록세틴으로 전환하는 단계.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 염기는 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염 및 알칼리 금속 중탄산염으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 염기는 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨 및 탄산수소나트륨으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 상전이 촉매는 크라운 에테르(crown ether), 4차 암모늄염 및 포스포늄염으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 상기 X는 히드록시이고, Y는 이탈기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 이탈기는 할로인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 이탈기는 플루오로인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

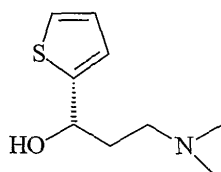
명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 돌록세틴의 제조 방법, 특히 거울상 이성질체의 순수한 형태로 (+)돌록세틴의 제조 방법, 및 거기에 이용되는 중간체에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 돌록세틴인 N-메틸-3-(1-나프탈레닐옥시)-3-(2-티에닐)프로판아민은 이중 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 저해제이다. (+)돌록세틴은 항우울제로서 특별한 치료학적 유용성을 가진다.
- <3> 돌록세틴, 및 이의 제조는 미국 특허 제5023269호 및 제4956388호, 및 또한 [Tetrahedron Letters, 31, (49), 7101-04, 1990]에 기재되어 있다. 7 가지 상이한 경로의 합성이 또한 [Drugs of the Future 2000, 25(9) 907-916]에 보고된다. 상기 합성은 주요 중간체의 분해(resolution) 또는 케토기의 알코올로의 입체 특이적 환원을 포함하였다.
- <4> 우리는 지금 (+)돌록세틴의 합성에 이용된 특정 키랄 중간체, 즉



- <5>
- <6> 가 선행 기술에 이용된 반응 조건하에 1-나프틸 할라이드와의 커플링 동안 상당한 라세미화를 겪는다는 것을 발견하였다. 특히, 소듐 히드라이드와 같은 강염기 및 DMSO와 같은 양성자성 극성 용매의 존재하에, 축합된 산물의 부분적이거나 완전한 라세미화를 야기할 수 있는 디메실 음이온이 생성될 수 있다.
- <7> 그러므로, 전술한 것과 같은 선행 기술 방법과 관련된 문제를 줄이는 (+)돌록세틴의 개선된 제조 방법에 대한 요구가 존재한다. 우리는 (+)돌록세틴의 거울상 이성질체의 순수한 형태를 수득하기 위해, 라세미화를 불필요하게 하는데 유리한 방법을 개발하였다. 특히, 우리의 방법은 반응 과정에서 최종 단계로서 분해를 수행하고/

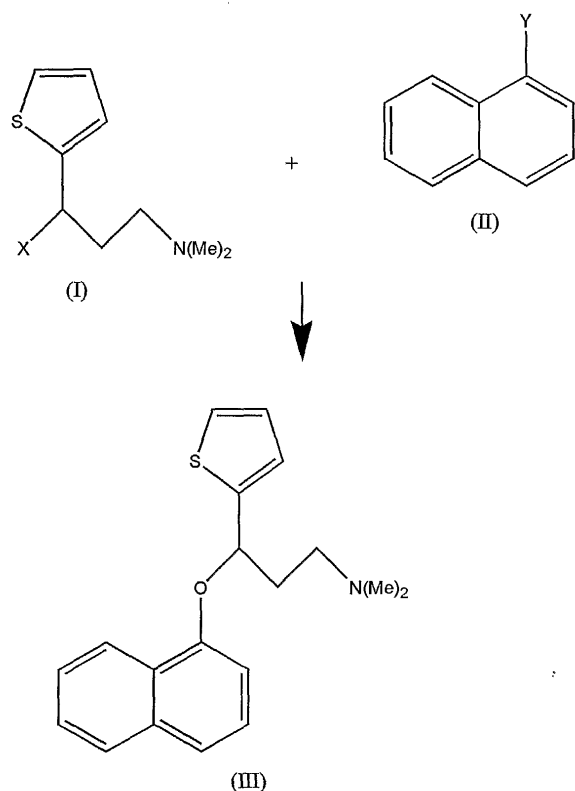
수행하거나(이로 인해 이전 중간체 과정 단계 동안 라세미화의 기회를 불필요하게 함) 라세미화되기 쉬운 중간체 산물의 생성을 초래할 수 있는 조건을 피함으로써 전술한 이점을 달성할 수 있었다.

발명의 상세한 설명

- <8> 그러므로, 본 발명에 따라 (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염의 제조 방법이 제공되며, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- <9> (i) 키랄 산을 이용하여 라세미(±)둘록세틴을 분해하여 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 키랄 산 및 (+)둘록세틴의 염을 수득하는 단계; 및
- <10> (ii) 원한다면, 단계 (i)에서 제조된 염을 적당한 유리 염기 또는 또 다른 산 부가염으로 전환하는 단계.
- <11> 상기 분해 단계 (i)은 적당한 용매 중의 적당한 키랄 산을 이용하여 달성된다. 키랄 산은 전형적으로 만델산, 타르타르산, 디-p-톨루일 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 캄포르 설포산 등으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 기타 적당한 키랄 산은 시험에 의해 결정될 수 있으며, 전술한 방법에 이의 이용은 본 발명의 범위 내에 해당한다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 방법에 이용되는 키랄 산은 (-)디-p-톨루일 타르타르산이다. 적합하게, 기타 적당한 용매가 시험에 의해 결정될 수 있지만, 이용된 용매는 메탄올 또는 에탄올과 같은 저급 알칸올이며, 전술한 방법에 이의 이용은 본 발명의 범위 내에 해당한다. 바람직한 용매는 메탄올이다.
- <12> 분해 단계 (i)에 의해 제조된 (+)둘록세틴의 염은 본 발명의 추가의 양태를 나타내므로, 본 발명은 추가로 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 키랄 산 및 (+)둘록세틴의 염을 제공한다. 상기 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 키랄 산 및 (+)둘록세틴의 염은 적당한 유리 염기 또는 또 다른 산 부가염을 제조하는 중간체로서 유용하다.
- <13> 본 발명이 제공하는 적당한 염에는 (+)둘록세틴 만델레이트, (+)둘록세틴 타르트레이트, (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트, (+)둘록세틴 디벤조일 타르트레이트, (+)둘록세틴 캄포르 설포네이트 등이 포함된다. 본 발명에 따른 바람직한 염은 적당한 유리 염기 또는 또 다른 산 부가염을 제조하는 중간체로서 유용한 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트이다.
- <14> 전술한 본 발명에 따라 제조된 중간체 염은 본 발명에 따른 방법의 단계 (ii)에 따라 유리 염기 또는 또 다른 산 부가염으로 전환될 수 있다. 적합하게, 키랄 산 및 (+)둘록세틴의 중간체 염은 수산화나트륨과 같은 염기로 처리되어 유리 염기를 수득할 수 있다. 유리 염기 자체는 원한다면, 이의 산 부가염으로 전환될 수 있다.
- <15> 단계 (ii)에서 형성될 수 있는 적당한 산 부가염에는 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산과 함께 형성되며, 당업자에게 주지된 것이 포함된다. 상기 염을 형성하기 위해 통상 이용되는 산에는 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산뿐만 아니라, 유기산, 예를 들면, 파라-톨루엔설포산, 메탄설포산, 옥살산, 파라-브로모페닐설포산, 카본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산, 및 관련된 무기 및 유기산이 포함된다. 상기 약학적으로 허용가능한 염에는 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오디드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등의 염이 포함된다. 바람직한 약학적으로 허용가능한 산 부가염에는 염산 및 브롬화수소산과 같은 무기산과 함께 형성된 것, 및 옥살산 및 말레산과 같은 유기산과 함께 형성된 것이 포함된다. 특히 바람직한 산 부가염은 히드로클로라이드이다.
- <16> 본 발명에 따른 특히 바람직한 방법은 하기 단계를 포함한다:
- <17> (i) 디-p-톨루일 타르타르산을 이용하여 라세미(±)둘록세틴을 분해하여 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트를 수득하는 단계; 및
- <18> (ii) 단계 (i)에서 제조된 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트를 (+)둘록세틴 히드로클로라이드로 전환하는 단계.
- <19> 본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 실질적으로 순수한 거울상 이성질체 형태의 (+)둘록세틴을 수득한다. 그

리하여, 본 발명에 의해 제조된 (+)둘록세틴:(-)둘록세틴의 비는 약 94:6 이상, 예를 들면, 약 98:2 이상, 더욱 바람직하게는 약 99:1 이상일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 방법에 의해 제조된 (+)둘록세틴은 약 99% 이상, 더욱 특히 약 99.5% 이상의 거울상 이성질체 순도를 갖는다.

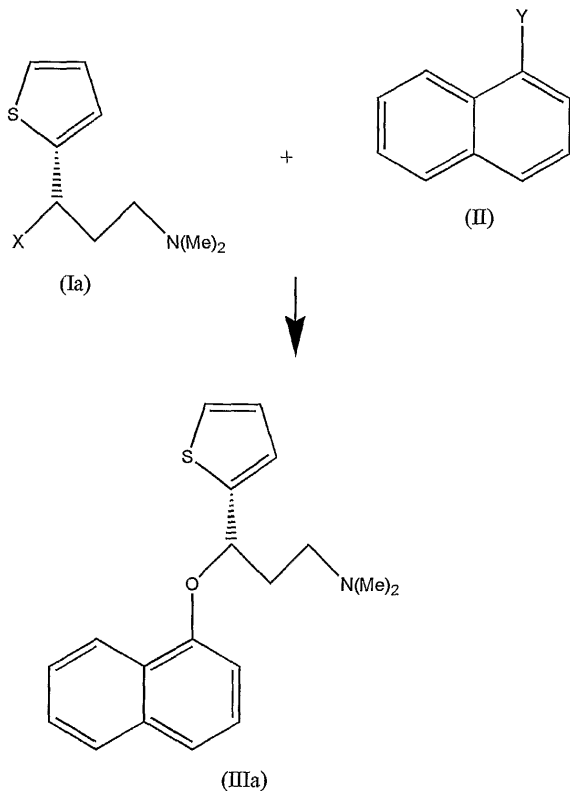
- <20> 본 발명에 따른 방법에 의해 달성된 (+)둘록세틴의 비는 단계 (i)에서 하나 이상, 예를 들면, 2 또는 3번의 재결정화를 수행함으로써 증가될 수 있다.
- <21> 이를 위해, 분해의 결과로서 수득된 결정성 염은 이에 대한 용매에 용해될 수 있으며, 염이 생성된 용액으로부터 재결정화된다. 상기 방식으로, (+)둘록세틴을 갖는 염의 비율은 실질적으로 순수할 때까지, 즉 단지 (+)둘록세틴을 갖는 염이 존재할 때까지 증가될 수 있다.
- <22> 분해 단계 (i) 유래의 모액(mother liquor), 또는 상기 재결정화 단계 또는 각각의 재결정화 단계 유래의 모액은 (-)둘록세틴이 풍부하다. 하나 이상의 상기 모액, 또는 합한 모액에 존재하는 (-)둘록세틴은 실질적으로 전술한 본 발명에 따른 방법에 재사용하기 위한 (±)둘록세틴으로 전환될 수 있다.
- <23> 본 발명에 따른 방법의 추가의 바람직한 양태는 하기 단계를 포함한다:
- <24> (i) 키랄 산을 이용하여 라세미(±)둘록세틴을 분해하고, (-)둘록세틴이 풍부한 모액을 수득하는 단계;
- <25> (ii) 단계 (i)에서 수득된 (-)둘록세틴을 (±)둘록세틴으로 전환하는 단계; 및
- <26> (iii) 원한다면, 실질적으로 전술한 본 발명에 따른 방법에서 단계 (ii)에서 수득된 (±)둘록세틴을 이용하는 단계.
- <27> 적당하게, 전술한 방법에서 수득된 하나 이상의 모액, 또는 합한 상기 모액은 임의의 잔존 키랄 산을 제거하고, 이로 인해 (-)둘록세틴이 풍부한 유리 염기를 제공하기 위해 염기로 처리될 수 있다. 유리 염기는 이어서 임의로 적당한 산(예를 들면, 염산) 또는 염기(예를 들면, 수산화나트륨)의 존재하에, 전형적으로 수 시간 동안 적당한 용매에서 환류에 의해 라세미체로 전환될 수 있으며, 상기 라세미체는 이어서 실질적으로 전술한 본 발명에 따른 방법에 이용하기 위해 재순환될 수 있다.
- <28> 본 발명에 따른 방법의 목적을 실질적으로 전술한 것은 (+)둘록세틴의 거울상 이성질체의 순수한 형태를 수득하기 위해 선행 기술 방법과 관련된 라세미화를 필요 없게 하는 것이다. 본 발명에 따라, 이는 실질적으로 전술한 (+)둘록세틴의 제조에서 최종 과정 단계로서 (±)둘록세틴의 분해에 의해 달성될 수 있으며, 본 발명의 바람직한 양태에 따라, 둘록세틴의 제조를 위한 선행 기술은 또한 추가로 둘록세틴의 합성에 이용된 O-알킬화 단계에서 하기 반응 조건의 이용에 의해 변형될 수 있다. 더욱 특히, 본 발명에 따른 방법에 이용된 중간체 과정 단계는 염기 및 상전이 촉매의 존재하에 화학식(I) 및 (II)의 중간체 화합물을 반응시켜 화학식(III)의 화합물, 또는 이의 산 부가염을 수득하는 것을 포함한다:



<29>
<30> [식 중, X 및 Y 중의 하나는 히드록시이며, 나머지는 이탈기이다].

<31> 본 발명에 따른 상기 반응 조건의 이용은 선행 기술의 제조 기술에 따라 이용된 수산화나트륨과 같은 더 강한 염기의 이용을 피하는데 유리하며(상기 더 강한 염기는 화재 위험이 있으며, 또한 비싸다), 상전이 촉매의 이용은 더욱 마일드한 조건하에 상기 반응 단계를 수행하는 것을 용이하게 한다.

<32> 상기 반응 조건의 이용은 또한 선행 기술에 이용된 반응 조건하에 1-나프틸 할라이드와의 커플링 동안 관찰되는 키랄 중간체인 (S)-2-(1-N,N-디메틸-3-히드록시)프로필 아미노)-티오펜의 상당한 라세미화를 피함으로써, 키랄 중간체가 (+)둘록세틴의 합성에 이용될 때 이점을 제공할 수 있다. 특히, 전술한 바와 같이 소듐 히드라이드와 같은 강염기, 및 DMSO와 같은 양성자성 극성 용매의 존재하에, 축합된 산물의 부분적이거나 완전한 라세미화를 야기한 선행 기술 반응 조건하에 디메실 음이온이 생성되었다. 상기 바람직하지 않은 라세미화는 본 발명의 반응 조건하에 0-알킬화 단계를 수행함으로써 피할 수 있으므로, 화학식(Ia) 및 (II)의 중간체 화합물을 반응시켜 화학식(IIIa)의 화합물, 또는 이의 산 부가염을 수득하는 하기 중간체 과정 단계를 포함하는, (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염의 제조 방법이 추가로 제공된다:



<33>

<34>

바람직하게는, 이용된 염기는 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 금속 중탄산염 등일 수 있다. 적당하게, 염기는 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 수산화칼륨이 종종 바람직할 수 있다.

<35>

적당한 상전이 촉매는 크라운 에테르(crown ether), 4차 암모늄염, 4차 포스포늄염 등일 수 있다. 바람직한 상전이 촉매는 적당하게 테트라부틸 암모늄 브로마이드 또는 18-크라운-6 일 수 있다.

<36>

X 또는 Y로 표시된 적당한 이탈기는 p-톨루엔설포닐, 메탄설포닐, 트리페닐포스핀 옥시드, 할로 등일 수 있으며, 할로가 바람직하다.

<37>

바람직하게는, X는 히드록시이며, Y는 할로, 전형적으로 플루오로와 같은 이탈기이다.

<38>

화학식(III)의 중간체, 또는 이의 산 부가염은 전형적으로 해당하는 중간체를 제공하기 위해 전형적으로 페닐 클로로포르메이트 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 등과 같은 시약의 존재하에, 탈메틸화에 의해 (±)둘록세틴으로 전환되며, 이는 이어서 가수분해되어 (±)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염을 제공한다. 화학식(IIIa)의 중간체, 또는 이의 산 부가염은 전형적으로 유사하게 해당하는 중간체를 제공하기 위해 전형적으로 페닐 클로로포르메이트 또는 트리클로로에틸 클로로포르메이트 등과 같은 시약의 존재하에, 탈메틸화에 의해 (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염으로 전환되며, 이는 이어서 가수분해되어 (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염을 제공한다.

<39>

본 발명에 따른 추가의 바람직한 방법은 화학식(I) 및 (II)의 중간체 화합물을 반응시켜 화학식(III)의 중간체 화합물, 또는 이의 산 부가염을 수득하는 단계, 화학식(III)의 화합물, 또는 이의 산 부가염을 탈메틸화하여 (±)둘록세틴을 수득하는 단계 및 실질적으로 전술한 본 발명에 따른 방법을 이용하여, (±)둘록세틴을 (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염으로 전환하는 단계를 포함한다. 본 발명에 따른 여전히 추가의 바람직한 방법은 화학식(Ia) 및 (II)의 중간체 화합물을 반응시켜 화학식(IIIa)의 중간체 화합물, 또는 이의 산 부가염을 수득하는 단계, 및 화학식(IIIa)의 화합물, 또는 이의 산 부가염을 탈메틸화하여 (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염을 수득하는 단계를 포함한다.

<40>

본 발명에 따른 특히 바람직한 방법은 실질적으로 화학식(I) 및 (II)의 중간체 화합물(X는 히드록시이고, Y는 플루오로이다)에 이은 옥살산을 반응시켜 화학식(III)의 중간체 화합물의 옥살레이트염을 수득하는 단계, 화학식(III)의 중간체 화합물을 탈메틸화하여 (±)둘록세틴을 수득하는 단계 및 전술한 본 발명에 따른 방법을 이용하여, (±)둘록세틴을 (+)둘록세틴으로 전환하는 단계를 포함한다. 특히, (+)둘록세틴을 수득하는 분해는 하기

단계를 포함하는 것이 바람직하다:

- <41> (i) (-)디-p-톨루일 타르타르산을 이용하여 라세미(±)둘록세틴을 분해하여 (-)둘록세틴이 실질적으로 없는 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트를 수득하는 단계; 및
- <42> (ii) 단계 (i)에서 제조된 (+)둘록세틴 디-p-톨루일 타르트레이트를 (+)둘록세틴 히드로클로라이드로 전환하는 단계.
- <43> 본 발명의 방법에서 출발 물질로서 이용된 화합물은 당업계에 공지된 표준 절차에 의해 제조될 수 있다.
- <44> 본 발명은 추가로 실질적으로 전술한 방법에 의해 수득된 (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염을 제공한다. 본 발명에 따른 상기 (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염은 적당하게 본 발명에 따른 약학 조성물을 제공하기 위해 제형화될 수 있으며, 추가로 본 발명은 실질적으로 전술한 방법에 의해 수득된 (+)둘록세틴, 또는 이의 산 부가염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <45> 본 발명은 지금 하기 실시예에 의해 예시될 것이나, 이는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

실시예

- <46> 실시예 1
- <47> N,N-디메틸-γ-(1-나프탈레닐옥시)-2-티오펜프로판아민 옥살레이트
- <48> 2-(1-N,N-디메틸-3-히드록시)프로필 아미노)-티오펜 (12.4gms)을 DMSO(70ml)에 용해하였다. 수산화칼륨 (18.7gms) 및 테트라부틸 암모늄 브로마이드를 첨가하였다 (0.1 gms). 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 4-플루오로 나프탈렌 (11.7gms)을 2시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응이 종료된 후에, 빙수에 급냉 시키고, 톨루엔으로 추출하였다. 톨루엔 층을 건조하고, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 100ml의 에틸 아세테이트에 용해하고, 옥살산 (7gms)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하였다 (15.5gms, 76% 수율).
- <49> 실시예 2
- <50> (±)-N-메틸-γ-(1-나프탈레닐옥시)-2-티오펜프로판아민 ((±)둘록세틴)
- <51> N,N-디메틸-γ-(1-나프탈레닐옥시)-2-티오펜프로판아민(50gms)을 톨루엔(250ml)에 용해하였다. 반응 혼합물에 디이소프로필 에틸 아민 (24.8gms)을 첨가하고, 페닐 클로로포르메이트(30gms)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응의 종료 후에, 혼합물을 50ml의 5% 탄산수소나트륨 용액에 급냉하였다. 톨루엔 층을 분리하고, 건조하고 농축하여 잔류물을 수득하였다.
- <52> 잔류물을 DMSO 및 물의 혼합물에 용해하였다. 여기에 수산화나트륨(22gms)을 첨가하고, 반응 혼합물을 8시간 동안 환류하였다. 반응물을 이어서 700ml의 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 건조하고, 농축하여 표제 화합물을 수득하였다(74%).
- <53> 실시예 3
- <54> (+)-N-메틸-γ-(1-나프탈레닐옥시)-2-티오펜프로판아민 ((+)둘록세틴)
- <55> (±)둘록세틴 (20gms)을 메탄올(20ml)에 용해하고, (-)디-p-톨루일 타르타르산 (6.5gms)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 환류하에 교반하고, 진공하에 메탄올 농축하고, 아세톤(150ml)을 충전하고, 5℃로 냉각하였다. 수득된 고체를 여과하고, 40℃에서 진공하에 건조하여 (+)둘록세틴의 (-)디-p-톨루일 타르트레이트 염을 수득하였다(12.5 g).
- <56> 상기 타르트레이트 염을 물 및 톨루엔의 혼합물에 현탁하고, 500mg의 수산화나트륨을 교반하에 첨가하였다. 톨루엔 층을 분리하고, 건조하고 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 에틸 아세테이트(20ml)에 이어 옥살산 (2.2gms)을 상기 잔류물에 첨가하였다. 반응물을 5℃로 냉각하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 40℃에서 진공하에 건조하여 옥살레이트로서 표제 화합물을 수득하였다(6.5gms).
- <57> (+)둘록세틴의 (-)DPTA 염의 여과 후에 수득된 메탄올 모액을 소다 용액(50% NaOH)에 의해 pH 10으로 염기화하고, 10시간 동안 환류로 가열하였다. 디클로로메탄(100 ml)을 이용한 추출에 이은 용매의 농축으로 키랄 HPLC에 의해 48:52의 거울상 이성질체 비(+/-)를 갖는 라세미체 염기(8.5 gm)를 수득하였다.

<58> 실시예 4

<59> (S)-N,N-디메틸- γ -(1-나프탈레닐옥시)-2-티오펜프로판아민 옥살레이트

<60> (S)-2-(1-N,N-디메틸-3-히드록시)프로필 아미노)-티오펜 (12.5gms)을 DMSO(60ml)에 용해하였다. 수산화칼륨 (20.5 gms) 및 18-크라운-6을 첨가하였다(0.12gms). 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 4-플루오로 나프탈렌(11.9gms)을 2시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응이 종료된 후에, 이를 빙수에 급냉시키고, 톨루엔으로 추출하였다. 톨루엔 층을 건조하고, 진공하게 농축하였다. 잔류물을 100ml의 에틸 아세테이트에 용해하고, 옥살산 (7.5 gms)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하여 88% 수율의 표제 화합물을 수득하였다.

<61> 실시예 5

<62> (+)-N-메틸- γ -(1-나프탈레닐옥시)-2-티오펜프로판아민 히드로클로라이드((+) 둘록세틴 히드로클로라이드)

<63> (S)-N,N-디메틸- γ -(1-나프탈레닐옥시)-2-티오펜프로판아민 옥살레이트 (50gms)를 물에 용해하였다. 용액의 pH를 5% 수산화나트륨을 이용하여 9 내지 10으로 조절하였다. 혼합물을 톨루엔으로 추출하였다. 톨루엔 층을 진공하에 약 250 ml로 농축하였다. 반응 혼합물에, α -클로로에틸 클로로포르메이트 (30gms)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응의 종료 후에, 혼합물을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 메탄올에 용해하고, 2시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하여 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 아세톤으로 분쇄하여 표제 화합물을 수득하였다(36 gms).