



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07D 207/12 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년07월27일 10-0743617 2007년07월23일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자 심사청구일자	10-2006-0080184 2006년08월24일 2006년08월24일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2007-0024390 2007년03월02일
----------------------------------	---	------------------------	--------------------------------

(30) 우선권주장 1020050078199 2005년08월25일 대한민국(KR)

(73) 특허권자 주식회사 알에스텍
 대전광역시 대덕구 신일동 1688-5 벤처타운장영실관 306호

(72) 발명자 임청우
 서울특별시 관악구 봉천10동 56-119

 부창진
 대전 대덕구 목상동 다사랑아파트 105동 203호

 김기현
 인천광역시 남동구 만수5동 효성상아아파트 4동 1509호

 김성진
 대전광역시 유성구 지족동 840-2번지 경남 아너스빌 502호

(74) 대리인 김진학

(56) 선행기술조사문헌
 EP 0347818 B1

심사관 : 성선영

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 고광학순도를 갖는 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그유도체를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은 광학적으로 순수한 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체의 효과적인 제조방법에 관한 것으로, 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴로부터 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체를 효과적으로 제조하기 위해서 중간단계로 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴에 보호기를 도입함으로써 수소화 반응에 의한 나이트릴기의 환원과 연이은 분자내 고리화를 효율적으로 진행시켜 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체를 고수율과 고순도로 제조하는 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물의 제조 방법에 있어서, 상기 방법이

(a) 실릴기 및 벤질기로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나의 히드록시보호기를 이용하여 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시기를 보호화하는 단계, 및

(b) 얻어진 히드록시-보호된 화합물을, 금속촉매와 수소분위기 하에서, 수소화 반응에 적용시켜 대응되는 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염을 제조하는 단계를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 하는 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물의 제조 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 방법이 상기 단계 (b)에서 얻어진 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염을 탈보호화하거나, 또는 N-유도체화과정을 수행한 후 탈보호화하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 금속촉매가 Pd, Pt, 라니-Ni 및 라니-Co로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 수소 분위기가 1~50 bar의 압력으로 수소를 공급함에 의해 성취되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 히드록시보호기가 실릴기인 것을 특징으로 하는 방법.

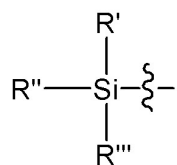
청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 히드록시보호기가 벤질기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 실릴기가 아래의 화학식 6을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

화학식 6



상기 화학식 6에서, R', R'' 및 R'''는 서로 독립적으로 C₁~C₆ 알킬기, C₃~C₆ 시클로알킬기, C₂~C₆ 알켄기, C₂~C₆ 알킨기, C₁~C₆ 알콕시기, C₆~C₁₀의 아릴기, 또는 (CH₂)_L-R₄(여기서, R₄는 C₃~C₆ 시클로알킬기, C₂~C₆ 알켄기, C₂~C₆ 알킨기, C₁~C₆ 알콕시기, C₆~C₁₀의 아릴기이고, L은 1에서 8까지의 정수이다)를 나타낸다.

청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 실릴기의 탈보호화가 pH 1~6의 산성 조건에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

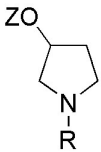
청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 히드록시보호기가 벤질기이고, 상기 수소화 반응이 라니-Ni 금속촉매와 수소분위기 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물이 아래의 화학식 1을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

화학식 1



상기 화학식 1에서, Z는 수소 또는 벤질기이며, R은 C₁~C₁₀ 알킬기, C₂~C₁₀ 알켄기, C₂~C₁₀ 알킨기, C₁~C₁₀ 알콕시기, (C₁~C₁₀)-알킬옥시카르보닐기, C₆~C₁₀ 아릴기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, C₄~C₁₀ 사이클로알케닐기, 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군에서 선택되는 이종원자를 하나 또는 두개 함유하는 C₄~C₈의 헤테로사이클, C₂~C₁₀ 카르보닐기, C₂~C₁₀ 카르복실기, (CH₂)_k-R₃(이때, R₃는 C₂~C₁₀ 알켄기, C₂~C₁₀ 알킨기, C₁~C₁₀ 알콕시기, C₆~C₁₀ 아릴기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, C₄~C₁₀ 사이클로알케닐기, 질소, 산소 및 황으로 구성되는 군에서 선택되는 이종원자를 하나 또는 두개 함유하는 C₄~C₈의 헤테로사이클, C₂~C₁₀ 카르보닐기 및 C₂~C₁₀ 카르복실기를 의미하며, k는 1-8의 정수이다), 또는 이들의 히드록시기, C₁~C₁₀ 알콕시기, 아미노기, 티올기, C₁~C₁₀ 알킬티올기, 니트로기, 아민기, 이민기 또는 아미드기의 치환체를 나타낸다.

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 화학적 및 광학적으로 순수한 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체의 제조방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 출발물질인 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴에 효과적인 보호기를 도입함으로써, 수소화를 통한 나이트릴기의 환원반응 및 분자내 고리화 반응시 부반응물의 생성을 효과적으로 억제하여 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체를 효과적으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체는 항생제, 진통제, 전혈용해제, 항정신제 등의 다양한 키랄 의약품들의 핵심 중간체이다. 3-히드록시 피롤리딘 혹은 그 유도체로부터 유도되어진 다양한 및 그 유도체들이 의약품으로서 현재 시판중에 있으며, 또한 여러 의약품이 임상 진행 중인 것으로 보고되고 있다. 따라서, 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체에 대한 수요는 더욱 증가될 전망이다. 그러므로 고 광학순도의 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체들을 값싸고 효과적으로 제조할 수 있는 방법에 관한 연구는 의약 산업에 있어서 매우 중요하다.

키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체를 제조하기 위한 종래의 제조방법은 다음과 같다.

먼저 자연계에서 얻을 수 있는 천연의 키랄 풀(chiral pool)로부터 화학적 변형을 통해 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 기술이 보고되어 있다.

천연물인 사과산(malic acid)을 출발 물질로 하여 벤질 아민과 축합 반응을 통해 키랄 N-벤질화된 3-히드록시 디아미드를 제조하고, 얻어진 화합물을 강력한 환원제를 사용한 환원 반응을 통하여 키랄 N-벤질-3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 기술이 보고되어 있다 [Synth. Commun. 1983, 13, 117; Synth. Commun. 1985, 15, 587]. 또한 글루탐산으로부터 공지된 제조 방법 [미국특허 제3,823,187호]을 통하여 키랄 4-아미노-2-히드록시부티르산을 제조하고 이 화합물로부터 히드록시 보호화 반응 및 분자내 고리화 반응을 수행하여 보호기가 있는 3-히드록시 피롤리디논을 제조한 후 이를 강력한 환원제를 사용한 환원 반응을 통하여 키랄 N-벤질-3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 기술이 보고되어 있다 [Synth. Commun. 1986, 16, 1815].

이 제조기술은 분자 내에 포함되어 있는 아미드기의 환원반응을 용이하게 이루어야만 목적하는 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 제조할 수 있다. 상기의 제조 방법들의 경우, 저가의 천연물로부터 고 부가가치의 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 유도체를 제조할 수 있는 장점은 있다. 그러나, 상기 방법들은 아미드기의 환원 과정을 포함하며, 아미드기의 환원을 수행하기 위해, 상업적 대량생산에 적용이 어려운 강력한 환원제인 리튬 알루미늄 하이드라이드를 사용해야만 하거나, 고가의 디보란(diborane)을 사용해야하는 관계로 상업적으로 응용하는 데 있어 바람직하지 못하다.

키랄 풀을 이용한 또 다른 제조방법으로는 키랄 4-히드록시-2-피롤리딘 카르복실산을 2-시클로헥센-1-온과 시클로헥산올을 조합하여 처리함으로써 탈이산화탄소반응을 수행하여 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 방법이 보고되어 있다 [WO 91/09013호; 미국특허 제5,233,053호; Chem. Lett., 1986, 893]. 그러나 동 제조방법의 경우, 합성 방법이 까다로울 뿐 만 아니라 수율이 높지 않으므로 산업적 대량생산의 적용에는 많은 어려움이 있다.

키랄 풀을 출발물질로 이용한 일반적인 유기합성 공정 대신에, 효소나 미생물을 이용한 비대칭 합성을 이용하여 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 방법이 보고되어 있다.

즉, 라세믹의 N-벤질-3-히드록시 피롤리딘으로부터 다양한 효소 및 미생물을 이용하여 한가지의 이성질체에 대하여 입체 선택적인 에스테르화 반응을 수행함으로써 광학활성을 갖는 키랄 N-벤질-3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 방법이 보고되어 있다 [일본특허 평6-211782호; 일본특허 평6-141876호; 일본특허 평4-131093호]. 상기 제조방법과는 달리 효소 및 미생물을 이용하여 N-치환된-3-아실 옥시 피롤리딘의 입체선택적 가수분해 반응을 통하여 키랄 N-치환된-3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 방법도 보고되어 있다 [WO 95/03421; 일본특허 평7-116138호; 일본특허 평1-141600; Bull Chem. Soc, Jpn., 1996, 69, 207]. 그러나 상기와 같이 생촉매를 사용하여 분할하는 제조과정은 효소반응의 특성상 효소의 회수, 목적물의 분리 및 정제가 어렵고, 상업적 대량 생산시 낮은 생산량으로 인해 산업화 적용에는 많은 제한이 있다.

생촉매와는 달리 라세믹의 N-치환된-3-히드록시 피롤리딘으로부터 다양한 분할 시약을 사용하여 키랄 N-치환된-3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 방법도 보고되어 있으나[일본특허 소61-63652호; 일본특허 평6-73000호], 목적물의 낮은 수율과 낮은 광학순도로 인해, 산업화에 적용하기에는 어렵다.

화학적 합성 방법을 통하여 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 종래의 공지된 방법으로는 전구체인 키랄 1,2,4-부탄트리올 혹은 그 유도체로부터 N-치환된-3-히드록시 피롤리딘을 제조하고 이로부터 목적 화합물을 수득하는 방법이 공지되어 있다. 즉, 키랄 4-할로-3-히드록시 부티레이트로부터 환원 반응을 통하여 제조된 4-할로-3-히드록시 부탄올로부터 1차 알코올기를 선택적으로 이탈기로 전환시킨 후 벤질 아민과 반응시킴으로서 키랄 N-벤질-3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 기술이 보고되어 있다 [유럽특허 제452,143호; 미국특허 제5,144,042호].

상기 제조 방법의 경우 4-할로-3-히드록시 부탄올로부터 1차 알코올기만을 선택적으로 이탈기로 전환시키기 쉽지 않을 뿐 아니라, 이 과정에서 아지리딘계, 아제피딘계의 유사 화합물이 생성되어, 목적화합물의 정제가 까다롭다. 따라서, 상기 방법은 목적화합물을 고순도로 제조하기에는 곤란하다.

또한 키랄 1,2,4-부탄트리올을 브롬화수소와 반응시켜 1번 위치와 4번 위치의 알코올기만을 선택적으로 브롬화 반응에 적용시켜 1,4-디브로모-2-부탄올을 제조하고, 얻어진 화합물을 벤질아민과 반응시켜 키랄 N-벤질-3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 기술이 공지되어 있다 [J. Med. Pharm. Chem., 1959, 1, 76]. 그러나 동 제조 방법은 브롬화 시약이 매우 유독할 뿐 아니라 고가이며 반응 종결 후 잔여의 브롬화 시약을 효과적으로 제거하기가 어렵다. 또한 제조 수율이 약 30% 이하의 수준으로 상업적 대량생산 시 가격적 경쟁력이 떨어진다는 단점이 있다.

최근 들어 키랄 4-할로 혹은 4-이탈기를 포함하는 3-히드록시 부티로나이트릴 혹은 이의 유도체들로부터 금속 촉매하에서 수소화 반응을 이용한 나이트릴기의 환원반응을 통하여 1차 아민을 생성하고 동시에 분자내 고리화 반응을 수행하여 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 방법이 공지되어 있다 [유럽특허 제347,818호; 유럽특허 제431,521호; 유럽특허 제269,258호]. 동 제조 방법은 종래의 화학적 합성 방법을 통한 제조공정에 비해 매우 단순한 제조 공정을 통하여 목적하는 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 제조할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 수소하에서 금속 촉매를 이용한 나이트릴기의 환원 반응시 야기되는 불순물, 즉, 분자간의 친핵성 치환 반응 및 축합반응에 의해 생성되는 불순물이 다량 생성되고 이를 제거하는 것이 용이하지 않기 때문에, 수율이 매우 낮고 정제가 어렵다는 단점이 있다 [Reduction in organic chemistry, Ellis Horwood Limited. 1984, p173].

이상에서 언급한 바와 같이 고 광학순도의 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물들의 제조를 위한 종래의 기술들의 경우, 상업적 대량생산에의 적용에 있어 개선되어야 하는 많은 문제점들을 내포하고 있다. 따라서 고 광학순도의 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물들을 효과적으로 제조하는 방법에 대한 연구는 의약 산업에 있어서 매우 중요한 개발 과제라 할 수 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명자들은 상술한 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여 면밀히 연구한 결과, 상기 화학식 1로 표시되는 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물을 상업적 대량 생산을 통해 효과적으로 제조하기 위해서는, 출발 물질인 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 수소화 반응 및 고리화 반응 진행 중 부반응을 억제시킬 수 있는 효과적인 화학적 합성 공정의 개발이 본 제조 공정에서 중요한 관건이 됨을 파악하게 되었다.

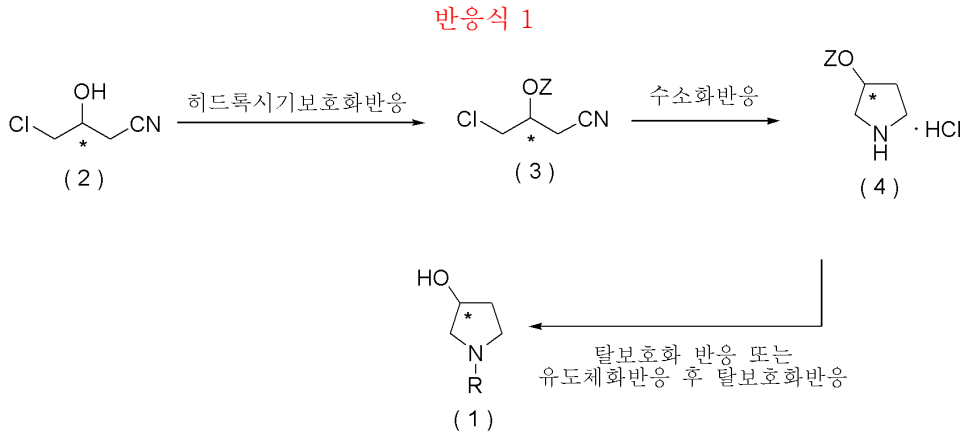
따라서 본 발명에서는 상기 제조방법에 있어 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴을 적절한 히드록시보호기를 이용하여 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시기를 보호화시킨 후, 수소하에서 금속 촉매를 이용한 환원 반응을 수행하여, 고수율 및 고순도로 히드록시-보호된 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 효과적으로 제조하고, 필요에 따라, 제조된 화합물을 탈보호화하거나, 혹은 N-유도체화 반응을 수행한 후 탈보호화를 수행하여 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체를 제조하는 방법을 개발함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명에 따른 방법은 상업적 생산시 공정상 안전하고 대량생산이 용이할 뿐 아니라 순도가 높은 키랄 3-히드록시 피롤리딘 및 그 유도체들을 제공한다.

발명의 구성

본 발명은 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물의 효율적 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 (a) 히드록시보호기를 이용하여 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시기를 보호화하는 단계, (b) 얻어진 히드록시-보호된 화합

물을 수소화 반응에 적용시켜 대응되는 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염을 제조하는 단계, 및 (c) 필요에 따라, 얻어진 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염을 탈보호화하거나, 또는 상기 피롤리딘 화합물의 질소원자에 의한 친핵체 공격을 받는 기질과 반응시켜 N-유도체화과정을 수행한 후 탈보호화하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 아래의 반응식 1에 요약되어 있다.



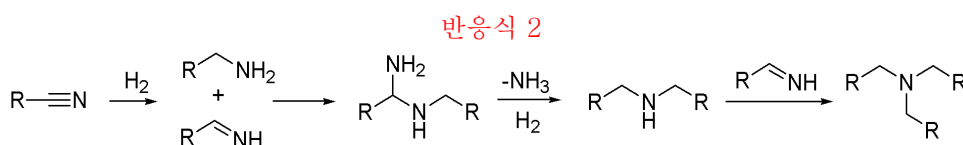
상기 반응식 1에서, *는 키랄 센터를 의미하며, Z는 히드록시보호기를 의미하며, R은 수소 또는 치환체를 의미한다.

상기 반응식 1에 도시된 바와 같이, 본 발명은 출발물질로서, 화학식 2를 갖는 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴을 사용한다. 상기 출발물질은 키랄 에피클로로하이드린의 친핵체 개환반응에 의해 용이하게 얻어진다. 이러한 반응에 대한 상세한 사항은 대한민국특허등록 제491809호 및 이의 참조문헌을 참조하기 바란다. 상업적으로 유용한 키랄 에피클로로하이드린을, 시트릭산의 존재하에, 시안화나트륨과 반응시켜 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴을 효과적으로 제조할 수 있다. 얻어진 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴은 히드록시 보호화 반응, 수소화에 의한 나이트릴기의 환원반응 및 인시튜(in-situ) 분자내 고리화 반응, 그리고, 필요에 따라, 탈보호화반응 또는 N-유도체화 반응 후의 얻은 탈보호화반응을 통해, 목적하는 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물로 고수율과 고품학순도로 전환된다.

나이트릴기의 환원 반응은 1차 아민의 제조에 있어서 효과적인 유기 합성방법중의 하나이며 다양한 산업적 응용이 이루어지고 있다 [*The Chemistry of the Cyano Group*, John Wiley and Sons, **1970**, Chapter 7; 미국특허 제5,237,088호; 미국특허 제5,801,286호; 미국특허 제5,777,166호]. 이들 나이트릴기의 효과적인 환원반응에 대한 종래의 보고된 기술들은 주로 리튬알루미늄하이드라이드 혹은 소듐보로하이드라이드와 같은 금속-하이드라이드 혹은 이들과 첨가제 혼합물을 이용한 환원방법 [*Chem. Soc. rev.*, **1998**, *27*, 395; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4533; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623; *J. Chem. Soc. perkin Trans.* **1991**, *1*, 379; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6801], 소듐, 리튬 등의 금속을 이용한 환원방법 [*J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 508; *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 402] 등이 있다. 상기 방법들의 경우 사용되는 환원제들의 불안정성 및 강한 반응성 등으로 인해 상업적 대량 생산 적용에 어려움이 있다.

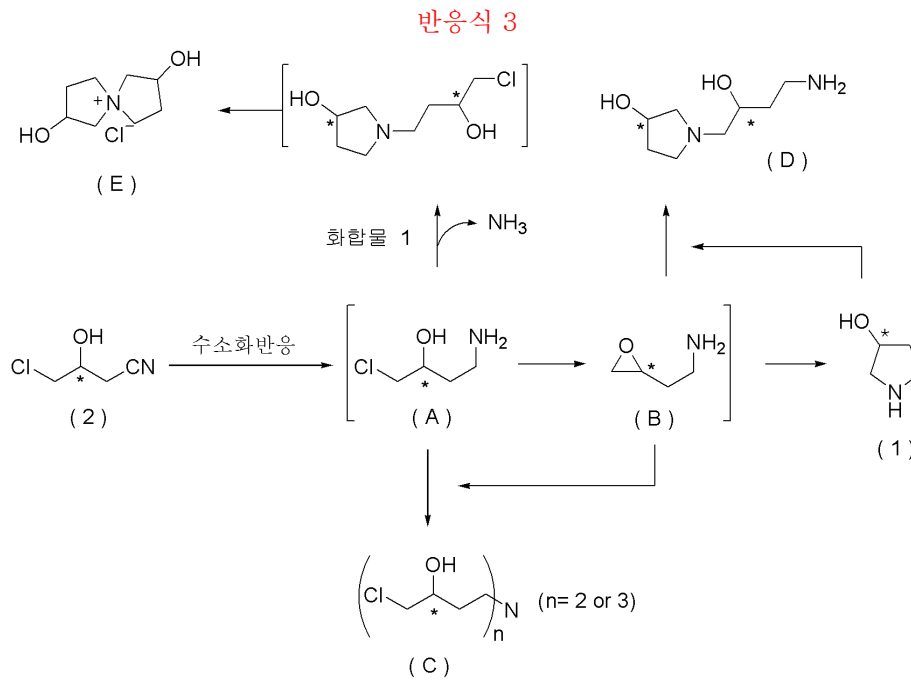
나이트릴기의 환원반응에 있어서 또 다른 방법으로는 팔라듐, 플래티늄, 라니-니켈, 라니-코발트 등의 금속 촉매하에서 수소화 반응을 통한 환원반응을 수행함으로써 목적하는 1차 아민화합물을 수득할 수 있다. 동 제조과정의 경우 제조 과정에서 사용된 촉매를 여과한 후 사용된 용매를 제거하고 나면 손쉽게 목적물을 수득할 수 있다는 장점이 있다.

그러나, 하기 반응식 2에서 나타나는 바와 같이 수소화 반응을 통한 나이트릴기의 환원반응의 경우 제조 반응 조건에 따라 생성물인 1차 아민 화합물과 중간체인 이민기의 분자간 축합반응에 의해 2차 아민 혹은 3차 아민등의 부산물이 생성됨으로서 제조 수율이 매우 낮게 되는 단점이 있다 [*Reduction in organic chemistry*, Ellis Horwood Limited, **1984**, p173; *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *10*, 4555; *Chem. Soc. Rev.*, **1976**, *5*, 23; *Applied Catalyst A: General*, **1999**, *182*, 365; *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2480].



본 발명자들은, 상기 화학식 2의 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴를 수소화 반응을 통해 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 제조하는 과정에, 상기의 반응식 2에서 언급한 바와 같은 2차 아민 또는 3차 아민과 같은 불순물들이 다량 생성되며, 이로 인해 낮은 제조 수율을 보여줌을 인지하였고, 이는 대량 제조과정에서 더욱 심화됨을 발견하였다.

더욱이, 상기의 화학식 2의 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 경우 분자 자체의 구조적인 특성으로 인해, 수소화 반응 진행중에 또 다른 불순물이 생성됨을 확인하였다. 즉, 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 화학식 2의 경우 수소화 반응 진행 경로에서 초기 생성된 중간체 화합물 A 및 이의 분자내 고리화 반응으로 인해 에폭사이드 중간체 B가 생성된다. 이때 초기 중간체 화합물 A의 경우 반응 진행 중에 에폭사이드 화합물 B와 분자간 반응이 유발되어 이차 아민 혹은 3차 아민 불순물인 화합물 C를 생성을 유발 시킨다. 또한 중간체 화합물 A와 B는 최종 생성물인 화학식 1의 화합물과 분자간 반응을 수행하여 불순물 D 혹은 E를 생성하였다. 이러한 불순물의 생성은, 전체 합성 과정에서, 3-히드록시 피롤리딘의 수율을 감소시키고, 3-히드록시 피롤리딘의 정제를 어렵게 한다.



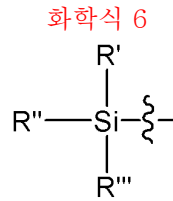
결과적으로, 상기의 반응식 2 및 반응식 3에서 언급한 바와 같이, 화학식 2를 갖는 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 직접적 수소화 반응에 의한 키랄 3-히드록시 피롤리딘의 제조는, 다양한 불순물의 생성에 의해, 고수율 및 고순도로서 목적하는 화합물을 얻기가 매우 어렵다. 더욱이 이러한 현상은 대량 생산시 더욱 심화되므로, 이에 대한 개선연구가 절실히 필요하였다.

본 발명자들은 고순도의 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 고수율로 효과적으로 제조하기 위한 다양한 연구를 통해 불순물의 생성으로 인한 수율 저하현상 및 정제 과정에 대한 문제점들이 주로 (a) 분자간 친핵 치환 반응과 (b) 초기 출발물질 및 초기 생성 물질들의 분자내 고리화 반응 그리고 (c) 이들 화합물들의 분자간 친핵 치환 반응에 의해 야기됨을 인지하였다.

따라서 상기와 같은 문제점들을 극복하기 위해, 초기 출발물질인 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시기를 보호화시킴으로써 분자내 고리화 반응을 억제하고 이와 동시에 입체 장애 효과를 도입함으로써 분자간 친핵 치환 반응보다는 초기 생성된 1차 아민 화합물의 분자내 고리화 반응을 더욱 우세하게 함으로써 불순물 생성의 원인을 제거하고자 하였다.

따라서, 본 발명에 따르면, 출발물질인 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시기는 히드록시보호기에 보호된다. 상기 히드록시보호기는, 전술한 바와 같이, 수소화 반응에 의해 분해되지 아니하여야 한다. 본 발명자들은 최초 아세틸, 벤조일 등의 아실 화합물을 이용하여 상기 화학식 2의 히드록시기에 보호기를 도입한 후 수소화 반응을 시도하였다. 그러나 상기한 히드록시 보호기의 경우, 고압의 수소화 반응 과정에서 보호기의 탈보호화 반응이 일어남으로 인해 효과적으로 히드록시기가 보호기화된 3-히드록시 피롤리딘을 제조하기에 어려움이 있었다. 또한 메틸기 혹은 테트라히드로피란기와 같은 알킬기로 화학식 2의 히드록시기에 보호기를 도입한 후 수소화 반응, 탈보호화 반응을 수행한 경우 3-히드록시 피롤리딘이 각각 30%이하의 낮은 수율로서 제조됨을 알 수 있었다.

본 발명자들은, 실릴기를 이용하여, 화학식 2를 갖는 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시기를 보호시킨 후, 이를 수소화 반응에 적용하여 본 결과, 상기 보호기가 수소화 반응에 매우 안정하며 불순물의 생성이 효과적으로 억제됨을 확인하였다. 따라서, 특히 바람직하게는, 상기 히드록시보호기가 실릴기인 것이다. 다시 말해, 화학식 2를 갖는 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴은, 실릴화제와 반응하여, 실릴기에 의해 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시기가 보호된다. 상기 실릴기는 아래의 화학식 6을 갖는 것이 바람직하다.

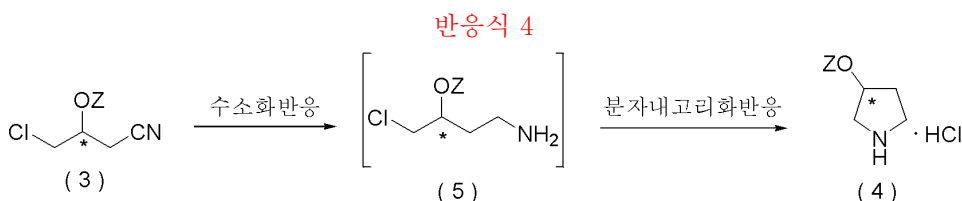


상기 식에서, R', R'' 및 R'''는 치환체이다. 바람직하게는, 상기 R', R'' 및 R'''는 서로 독립적으로 C₁~C₆ 알킬기, C₃~C₆ 시클로알킬기, C₂~C₆ 알켄기, C₂~C₆ 알킨기, C₁~C₆ 알콕시기, C₆~C₁₀의 아릴기, 또는 (CH₂)_L-R₄(여기서, R₄는 C₃~C₆ 시클로알킬기, C₂~C₆ 알켄기, C₂~C₆ 알킨기, C₁~C₆ 알콕시기, C₆~C₁₀의 아릴기이고, L은 1에서 8까지의 정수이다)를 나타낸다.

실릴 보호기는 산성 조건을 제외한 일반적인 화학 반응조건에서 매우 안정하며, 이를 도입하는 제조과정 및 탈보호화하는 제조 과정이 용이하다 [Protecting Groups, Thieme Medical Publishers Inc., New York, 1994; Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc, 1991]. 구체적으로, 상기 실릴기에 의한 히드록시 보호화 반응은, 화학식 2의 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴 화합물을, 염기의 존재하에, 실릴화제와 반응시킴으로써 용이하게 성취된다. R'R''R'''Si-Y(여기서, R', R'' 및 R'''는 상기에서 정의된 바와 같고, Y는 이탈기이다. 이탈기의 예로는 할라이드 또는 설포네이트를 들 수 있다)로 표현되는 실릴화제는, 화학식 2의 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴을 기준으로, 0.8~5 당량, 바람직하게는, 1.0~2 당량 첨가된다. 사용가능한 염기의 예로는 이미다졸, 2,6-루티딘, N,N-디메틸아미노피리딘 및 이들의 염, 제3급 아민 및 이들의 수화물을 들 수 있으며, 바람직하기로는 트리알킬아민이다. 트리알킬아민의 예로는 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 디이소프로필에틸아민을 들 수 있다. 상기 염기는, 화학식 2의 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴을 기준으로, 0.8~10 당량, 바람직하게는, 1.0~3.0 당량 첨가된다. 상기 보호화 반응에 사용되는 유기용매는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 분야에서 통상 사용되는 유기 용매가 널리 사용될 수 있다. 유기 용매의 예로는, N,N-디메틸포름아마이드, 지방족 또는 방향족의 탄화수소 용매, 할로겐화 탄화수소 용매 및 에테르류의 용매를 사용할 수 있다. 구체적으로는, 톨루엔, 벤젠과 같은 방향족 유기용매, 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐화 알칸, 에틸에테르, 테트라히드로퓨란, 디옥산 등과 같은 에테르류의 용매들이 사용가능하다. 반응온도는 0~100℃의 범위 내인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 10~40℃이다. 상기 반응은, 실릴화제의 첨가에 의해 출발물질이 모두 소모되면, 통상의 워크업 공정을 통해, 고순도의 화학식 3의 화합물을 제공한다. 얻어진 화학식 3의 화합물은, 특별한 정제과정(예를 들면, 분별증류, 재결정 등) 없이, 차기 수소화 반응에 사용되어도 무방하다. 이것은 공정의 단순화와 수율의 상승을 추가적으로 제공한다.

상기 히드록시 보호기의 다른 바람직한 예는 벤질기이다. 벤질기는 통상 수소화 반응에서 탈보호화되는 것으로 알려져 있다. 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시기를 벤질기로 보호화하고, 얻어진 생성물을 라니-니켈을 이용하여 수소화에 적용해본 결과, 놀랍게도, 상기 벤질기는 수소화 반응에 의해 탈보호화되지 아니하였다. 다만, 팔라듐, 플래티늄 등과 같은 금속촉매 하에서 수소화 반응을 수행하였을 경우, 상기 벤질기는 수소화 반응 중에 탈보호화되었고, 결과적으로 낮은 반응수율을 나타내었다.

히드록시-보호된, 화학식 3을 갖는 화합물은 수소화 반응에 적용된다. 수소화 반응에 의해, 히드록시-보호된 화학식 3의 화합물은 나이트릴기의 환원과 연이은 분자내 고리화를 경험한다. 상기 수소화 반응은 아래의 반응식 4에 정리되어 있다.



상기 반응식 4에서, *는 키랄센터를 나타내며, Z는 히드록시보호기, 바람직하게는 실릴기를 나타낸다.

상기 반응식 4에 도시된 바와 같이, 수소화 반응에 의해, 히드록시-보호된, 화학식 3 화합물의 나이트릴기는 환원되어 1차 아민 화합물로 먼저 전환된다. 그 결과 화학식 5로 표현된 중간체가 생성된다. 생성된 중간체는 즉석반응(in situ)으로 분자내 고리화(intramolecular cyclization)를 진행한다. 결과적으로, 화학식 4로 표현된 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염이 생성된다. 상기에서 수소화 반응중 사용된 금속 촉매의 종류 혹은 반응의 pH에 따라 히드록시-보호된 피롤리딘의 염산염과 히드록시-보호된 자유 피롤리딘(free base) 화합물들의 수득되는 비율은 다소 차이가 있다. 그러나 이들의 경우 0.5~1당량의 염기를 처리함으로써 고순도로 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물을 수득할 수 있다. 상기 수소화 반응은 수소분위기 하에서, 금속촉매의 존재하에서 수행된다. 수소화 반응에 사용될 수 있는 금속촉매의 예로는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 분야에서 공지된 촉매들이 광범위하게 채용될 수 있다. 금속 촉매의 바람직한 예로는 팔라듐(Pd), 플래티늄(Pt), 라니-니켈(Raney-Ni), 라니-코발트(Raney-Co) 등을 들 수 있다. 다만, 히드록시 보호기로서 벤질기를 사용할 경우, 금속촉매는 라니-니켈(Raney-Ni)이 사용되는 것이 좋다. 상기 금속촉매는 5~80 wt%, 바람직하게는 5~25 wt%의 양으로 첨가된다. 이 때, 수소기체는 1~50 bar, 바람직하게는 2~10 bar의 압력으로 충전된다. 상기 반응은 25~200℃, 바람직하게는 50~150℃에서, 1~30 시간, 바람직하게는 2~5 시간 동안의 교반에 의해 수행된다. 상기 반응은, 출발물질이 모두 소모되면, 통상의 여과 및 감압증류 공정을 통해, 고순도의 화학식 4의 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염을 제공한다. 수소화 반응에 사용될 수 있는 용매의 예로는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 분야에서 통상 사용되는 용매가 채용된다. 구체적으로, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 지방족 또는 방향족의 탄화수소 용매, 할로젠화 탄화수소 용매, 에테르, 그리고 알코올이 사용될 수 있다. 알코올의 바람직한 구체에는 C₁~C₄ 알코올로서, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올, t-부탄올이 사용될 수 있다.

얻어진 화학식 4의 화합물은, 특별한 정제과정(예를 들면, 분별증류, 재결정 등) 없이, 차기 유도체화 반응 또는 탈보호화 반응에 사용되어도 무방하다. 구체적으로, 수소화 반응을 통해, 화학식 3의 히드록시 보호된 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴 화합물이 모두 소모되면, 여과 과정을 통하여 사용된 촉매를 제거하고, 감압증류를 통하여 휘발성 용매를 제거하여 증으로서, 목적하는 화합물인 화학식 4로 나타내는 히드록시-보호된 피롤리딘 염산염이 생성된다. 생성된 화합물은 정제 공정없이 유도체화 반응 또는 탈보호화 반응에 적용된다. 화학식 4로 나타내는 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염이 매우 순수하게 제조됨으로 인해, 공정이 단순화되고, 수율의 향상이 얻어진다. 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 히드록시-보호된 피롤리딘 염산염을 무기염기(예를 들면, NaOH)로 처리하여 자유 염기(free base)의 형태로 수득하였으나, 상기 화학식 4의 화합물이 염산염의 형태로 탈보호화반응 또는 N-유도체화반응에 곧바로 적용될 수 있다. 그 이유는 탈보호화반응이 산성조건에서 수행되기 때문에 HCl의 존재가 반응에 영향을 미치지 아니하고, N-유도체화 반응이 통상 과량의 염기의 존재하에서 수행되기 때문에, HCl의 존재는 반응에 영향을 미치지 아니한다. 따라서, 화학식 4의 피롤리딘 화합물이 염산염의 형태로 탈보호화반응 및 N-유도체화반응에 적용되어도 무방하다.

얻어진 화학식 4의 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염은, 탈보호화 반응, 또는 N-유도체화 반응과 탈보호화 반응을 통해 목적하는 키랄 3-히드록시 피롤리딘 또는 그 유도체를 제공한다. 구체적으로, 화학식 1로 표현되는 키랄 3-히드록시 피롤리딘 또는 N-치환된 키랄 3-히드록시 피롤리딘이 상기 화학식 4의 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염으로부터 제조된다.

탈보호화 반응은 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 보다 상세한 사항은 [*Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers Inc., New York, 1994, p 28; *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc, 1991, p 10]를 참조하기 바란다. 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 실릴기는 pH 1~6의 산성 조건에서 고수율로 용이하게 탈보호화되었다. pH 1~6의 산성 조건은, 반응에 직접 참여하지 아니하는 다양한 산에 의해 성취된다. 사용될 수 있는 산의 예로는 염산, 황산, 톨루엔 설폰산, 및 치환된 또는 비치환된 카르복실산을 들 수 있다. 상기 산성조건에서의 탈보호화는 키랄 3-히드록시 피롤리딘을 산부가염의 형태로 제공하며, 워크업 공정에서 염기(예를 들면, 수산화기, 인산기, 탄산기를 함유하는 무기염기)의 처리에 의해, 탈염이 용이하게 수행된다. 벤질기의 탈보호화는, 팔라듐, 플래티늄 등과 같은 금속촉매의 존재하에서, 수소화에 의해 수행된다. 다만, 목적하는 피롤리딘 화합물이 벤질보호된 화합물인 경우, 탈보호화가 수행될 필요가 없을 것이다. 실릴기의 탈보호화의 구체적 조건은 다음과 같다. 먼저, 화학식 4의 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염을 유기 용매에 용해시킨 후, 반응온도 0~100℃(바람직하게는 10~30℃)에서 0.1~10 당량(바람직하게는 0.5~2.0 당량)의 탈보호화제를 상기 반응용액에 첨가하여 교반하여 준다. 이때 사용가능한 용매의 예로는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 분야에서 통상 사용되는 용매가 채용된다. 구체적으로, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 지방족 또는 방향족의 탄화수소 용매, 할로젠화 탄화수소 용매, 에테르, 그리고 알코올이 사용될 수 있다. 알코올의 바람직한

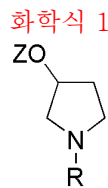
구체에는 C₁~C₄ 알코올로서, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올, t-부탄올이 사용될 수 있다. 3-히드록시 피롤리딘의 자유 염기(free base)는 얻어진 생성물을 0.8~5당량(바람직하게는 1~2당량)의 무기염기로 처리하고, 무기염의 여과 제거, 및 용매의 감압 제거에 의해 얻어진다.

바람직하게는, 화학식 4의 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물 또는 이의 염산염은 N-유도체화 반응과 탈보호화 반응에 순차 적용되는 것이다. 이것에 의해, N-치환된 키랄 3-히드록시 피롤리딘이 제조된다. N-유도체화 반응은 화학식 4의 히드록시-보호된 피롤리딘을 친핵체 공격을 받는 기질(substrate susceptible to a nucleophilic attack)과 반응시킴에 수행된다. 다시 말해, 화학식 4의 히드록시-보호된 피롤리딘의 질소 원자와 친핵체 공격을 받는 기질(substrate susceptible to a nucleophilic attack)과의 반응에 의해, N-유도체화 반응이 성취된다. 친핵체 공격을 받는 기질은 통상 R-Y(여기서 R은 카르보하이드라이드이며, Y는 이탈기를 나타낸다)로 표현된다. 이탈기의 예로는 할로젠 원자, 설포네이트기, 언하이드라이드가 언급될 수 있다. 상기 기질은 통상 0.8 내지 2당량, 바람직하게는 1.0 내지 2.0 당량의 양으로 첨가된다. 상기 N-유도체화 반응은 통상 염기의 존재하에 수행된다. 사용가능한 염기의 예로는 이미다졸, 2,6-루티딘, N,N-디메틸아미노 피롤리딘 및 이들의 염, 제3급 아민 및 이들의 수화물을 들 수 있으며, 바람직하기로는 트리알킬아민이다. 트리알킬아민의 예로는 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 디이소프로필에틸아민을 들 수 있다. 상기 염기는, 화학식 4의 히드록시-보호된 피롤리딘을 기준으로, 0.8~10 당량, 바람직하게는, 1.0~3.0 당량 첨가된다. 상기 반응에 사용되는 유기용매는 특별히 제한되지 아니하며, 당해 분야에서 통상 사용되는 유기 용매가 널리 사용될 수 있다. 유기 용매의 예로는, N,N-디메틸포름아마이드, 지방족 또는 방향족의 탄화수소 용매, 할로겐화 탄화수소 용매 및 에테르류의 용매를 사용할 수 있다. 구체적으로는, 톨루엔, 벤젠과 같은 방향족 유기용매, 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐화 알칸, 에틸에테르, 테트라히드로퓨란, 디옥산 등과 같은 에테르류의 용매들이 사용가능하다. 반응온도는 기질의 종류에 따라 적절히 조절된다. 이러한 사항은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 통상, 0~100℃의 범위 내에서 수행된다. 상기 반응은, 통상의 워크업 공정을 통해, 고순도의 목적 화합물을 제공한다. 생성된 화합물은, 특별한 정제과정(예를 들면, 분별증류, 재결정 등) 없이, 연이은 탈보호화 반응에 사용되어도 무방하다. 이것은 공정의 단순화와 수율의 상승을 추가적으로 제공한다. 탈보호화 반응은 전술한 바와 같다. 이러한 과정을 통해, 목적하는 N-치환된 키랄 3-히드록시 피롤리딘이 제조된다.

한편, 키랄 3-히드록시 피롤리딘은, 통상 친핵체 공격을 받는 기질과의 반응에 의해 N-유도체화 공정을 경험하고, 얻어진 화합물이 키랄 의약품 중간체로 응용되고 있다. 그러나, 상기 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물의 직접적 유도체화는 질소 원자와 산소원자에 의한 경쟁적 유도체화 반응을 야기한다. 즉, 질소기와 산소기가 경쟁적으로 유도체화 반응에 참가한다. 산소기의 경쟁적 친핵공격(nucleophilic attack)은 원하지 않은 부산물을 생성하고, 이것은 목적화합물의 수율을 저하시킴과 아울러, 정제를 곤란하게 한다.

이에 반해, 화학식 4를 갖는 히드록시-보호된 피롤리딘 화합물은 산소기가 이미 보호화되어 있으므로, 상기와 같은 경쟁 반응을 억제하고, 질소기를 선택적으로 유도체화시킬 수 있다. 결과적으로, 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴에 대한 히드록시 보호화는, 상기에게 언급한 수소화 반응 뿐만 아니라, N-유도체화 반응을 수행함에 있어서도 상당한 기여를 한다.

본 발명의 제조방법에 의해 제조될 수 있는 키랄 3-히드록시 피롤리딘 화합물의 바람직한 예는 화학식 1과 같다.



상기 화학식 1에서, Z는 수소 또는 벤질기이며, R은 수소, C₁~C₁₀ 알킬기, C₂~C₁₀ 알켄기, C₂~C₁₀ 알킨기, C₁~C₁₀ 알콕시기, (C₁~C₁₀)-알킬옥시카르보닐기, C₆~C₁₀ 아릴기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, C₄~C₁₀ 사이클로알케닐기, 헤테로사이클 또는 폴리사이클기, C₂~C₁₀ 카르보닐기, C₂~C₁₀ 카르복실기, 실릴기, 에테르기, 티오에테르기, 셀레노에테르기, 케톤기, 알데히드기, 에스테르기, 포스포릴기, 포스포네이트기, 포스핀기, 설포닐기, 또는 (CH₂)_k-R₃(이때, R₃는 C₂~C₁₀ 알켄기, C₂~C₁₀ 알킨기, C₁~C₁₀ 알콕시기, C₆~C₁₀ 아릴기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, C₄~C₁₀ 사이클로알케닐기, 헤테로사이클 또는 폴리사이클기, C₂~C₁₀ 카르보닐기, C₂~C₁₀ 카르복실기, 실릴기, 에테르기, 티오에테르기, 셀레노에테르

기, 케톤기, 알데히드기, 에스테르기, 포스포릴기, 포스포네이트기, 포스핀기 및 설포닐기를 의미하고, k는 1-8의 정수이다)를 나타낸다. 이들은 히드록시기, 알콕시기, 아미노기, 티올기, 알킬티올기, 니트로기, 아민기, 이민기, 아미드기 등의 다양한 치환체에 의해 치환될 수 있다.

이하, 실시예를 들어, 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 다만, 이들 실시예를 본 발명의 이해를 위해 제시되는 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다. 후술할 특허청구범위에 기술된 본 발명의 범위 내에서 다양한 변형 및 보완이 행해질 수 있다.

실시예 1: (R)-2-(트리메틸실릴옥시)-3-클로로부티로나이트릴의 제조

온도계, 환류냉각기 및 교반기가 부착된 3 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 100g의 (R)-3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴과 200g의 N,N-디메틸포름아미드를 혼합하여 준 후 반응 온도를 0℃로 냉각하여 준다. 이 반응용액에 68.3g의 이미다졸을 첨가하고 30분간 교반하여 준 후 95.4g의 트리메틸실릴 클로라이드를 첨가하여 준다. 상기 혼합물의 반응 온도를 서서히 상온으로 올려준 후 14시간 교반하여 준다. 출발 물질이 모두 소모된 후 500g의 에틸아세테이트와 물 50g을 투입하고 30분간 교반하여 준 후 유기 용매층을 분리한다. 100g의 에틸아세테이트를 사용하여 분리된 물 층을 2회 추출하여 준 후 유기 용매층을 혼합한 후 30g의 물을 사용하여 세척하여 준다. 수집된 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 여과한 후 감압 농축하여 149.6g의 목적하는 화합물 (R)-2-(트리메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴을 수득하였으며(수율: 99%) 더 이상의 정제 과정을 수행하지 않고 수소화 반응을 수행하였다.

실시예 2: (R)-2-(트리에틸실릴옥시)-3-클로로부티로나이트릴의 제조

상기 기술된 실시예 3과 동일한 방법으로 132.4g의 트리에틸실릴클로라이드를 사용하여 193.6g의 목적하는 화합물인 (R)-2-(트리에틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴을 수득하였으며(수율: 99%) 더 이상의 정제 과정을 수행하지 않고 수소화 반응을 수행하였다.

실시예 3: (R)-2-(트리소프로필실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴의 제조

상기 기술된 실시예 3과 동일한 방법으로 169.3g의 트리소프로필실릴클로라이드를 사용하여 223.8g의 목적하는 화합물인 (R)-2-(트리소프로필실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴을 수득하였으며(수율: 97%) 더 이상의 정제 과정을 수행하지 않고 수소화 반응을 수행하였다.

실시예 4: (R)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴의 제조

상기 기술된 실시예 3과 동일한 방법으로 132.4g의 tert-부틸디메틸실릴클로라이드를 사용하여 193.6g의 목적하는 화합물인 (R)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴을 수득하였으며(수율: 99%), 더 이상의 정제 과정을 수행하지 않고 수소화 반응을 수행하였다.

실시예 5: 수소화 반응을 통한 (R)-3-(알킬실릴옥시) 피롤리딘의 제조

상기 실시예 1 - 4에서 제조되어진 (R)-2-(알킬실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴 (68.4mmol)이 메탄올 (80mL)에 용해된 혼합물에 25 wt%의 금속 촉매가 메탄올 (80mL)에 혼탁되어 있는 용액을 첨가하여 준다. 상기 혼합물에 20 bar의 수소 압력 조건하에서 반응 온도를 25℃로 유지하면서 교반하여 준다. 출발 물질인 (R)-2-(알킬실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴이 모두 소모된 후 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하여 사용된 촉매를 제거하였다. 상기의 여과액에 26mL의 10% 수산화 나트륨 메탄올 용액(71.8mmol)을 처리하고 감압하에서 농축하였다. 농축후 잔여물을 관 크로마토그래피를 이용하여 분리하여 목적하는 화합물인 (R)-3-(알킬실릴옥시) 피롤리딘을 수득하였다.

(R)-3-(트리메틸실릴옥시)-피롤리딘: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 0.92 (s, 9H), 1.54~2.15 (m, 2H), 2.60~3.77 (m, 6H), 3.81 (bs, 1H), 4.25~4.49 (m, 1H) ppm.

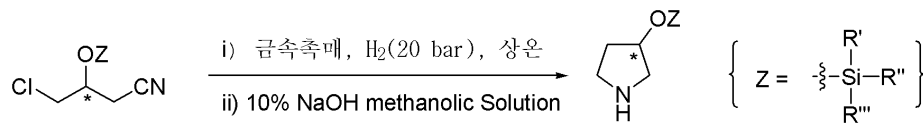
(R)-3-(트리에틸실릴옥시)-피롤리딘: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.02 (s, 9H), 1.55(q, 6H), 1.52~2.14 (m, 2H), 2.58~3.75 (m, 6H), 3.80 (bs, 1H), 4.24~4.47 (m, 1H) ppm.

(R)-3-(트리이소프로필실릴옥시)-피롤리딘: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.01 (s, 18H), 1.87 (m, 3H), 1.55~2.15 (m, 2H), 2.61~3.79 (m, 6H), 3.80 (bs, 1H), 4.24~4.51 (m, 1H) ppm.

(R)-3-(t-부틸디메틸실릴옥시)-피롤리딘: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 0.10 (s, 6H), 1.35 (s, 9H), 1.57~2.16 (m, 2H), 2.63~3.81 (m, 6H), 3.94 (bs, 1H), 4.28~4.53 (m, 1H) ppm.

하기 표 1은 20 bar의 수소 압력하에서 실릴 보호기의 치환기와 사용하는 금속촉매의 종류에 따른 반응 수율을 나타내고 있다.

[표 1]



치환체	금속촉매	반응시간	정제 수율
R', R'' 및 R''' = 메틸	Pd/C	25 시간	53 %
	라니-Co	28 시간	56 %
	라니-Ni	22 시간	61 %
R', R'' 및 R''' = 에틸	Pd/C	33 시간	63 %
	라니-Co	37 시간	60 %
	라니-Ni	29 시간	61 %
R', R'' 및 R''' = 이소프로필	Pd/C	38 시간	64 %
	라니-Co	49 시간	62 %
	라니-Ni	35 시간	65 %
R' = t-부틸 R'' 및 R''' = 메틸	Pd/C	53 시간	78 %
	라니-Co	72 시간	76 %
	라니-Ni	48 시간	84 %

실시예 6: (R)-3-(t-부틸디메틸실릴옥시) 피롤리딘의 제조

상기 실시예 4에서 제조되어진 (R)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴 (66.9mmol)이 메탄올 (40mL)에 용해된 혼합물에 25 wt%의 라니-Ni 촉매가 메탄올 (40mL)에 혼합되어 있는 용액을 첨가하여 준다. 상기 혼합물에 20 bar의 수소 압력 조건하에서 30°C~120°C까지 반응 온도를 변화시키면서 교반하여 준 후 상기 실시예 5과 동일한 방법으로 처리하여 목적하는 (R)-3-(t-부틸디메틸실릴옥시) 피롤리딘을 수득하였다.

하기 표 2는 20 bar의 수소 압력하에서 반응 온도의 변화에 따른 수소화 반응의 수율을 보여주고 있다.

[표 2]

반응온도	반응시간	정제 수율
30 °C	35 시간	87 %
40 °C	26 시간	85 %
50 °C	13 시간	84 %
60 °C	7 시간	77 %
70 °C	6 시간	74 %
80 °C	5 시간	69 %
90 °C	< 2 시간	64 %
100 °C	<1 시간	65 %
120 °C	<1 시간	63 %

실시예 7: (R)-3-(t-부틸디메틸실릴옥시) 피롤리딘의 제조

상기 실시예 4에서 제조되어진 (R)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴 (66.9mmol)이 메탄올 (40mL)에 용해된 혼합물에 25 wt%의 라니-Ni 촉매가 메탄올 (40mL)에 혼탁되어 있는 용액을 첨가하여 준다. 상기 혼합물을 각각 50°C, 70°C, 100°C로 반응 온도로 유지하면서 수소의 압력을 변화시켜 주면서 교반하여 준 후 상기 실시예 5과 동일한 방법으로 처리하여 목적하는 (R)-3-(t-부틸디메틸실릴옥시) 피롤리딘을 수득하였다.

하기 표 3은 (R)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴의 수소화 반응시 반응 온도 및 수소의 압력의 변화에 따른 수소화 반응의 수율을 나타내고 있다.

[표 3]

반응온도	수소압력	반응시간	정제 수율
50 °C	15 bar	18 시간	85 %
	10 bar	21 시간	82 %
	5 bar	32 시간	86 %
70 °C	15 bar	8 시간	82 %
	10 bar	11 시간	80 %
	5 bar	15 시간	86 %
100 °C	15 bar	< 1 시간	80 %
	10 bar	< 1 시간	84 %
	5 bar	2 시간	89 %

실시예 8: (R)-3-히드록시 피롤리딘의 제조

2L-고압반응기에 (R)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴 100g을 메탄올 (500mL)에 용해시킨 후, 25g의 라니-Ni이 메탄올 (500mL)에 혼합되어 있는 용액을 첨가하여 준다. 상기 혼합물의 온도를 100°C까지 승온하여주고 5 bar의 수소 압력 조건하에서 2시간 동안 교반하여 준다. 반응 온도를 상온으로 낮춰준 후 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하여 사용된 촉매를 제거한 후 0°C로 냉각시켜 주고 진한 염산 (37.1mL)을 서서히 적가하여 탈보호화 반응을 수행한다. 상기 반응 혼합물을 2시간 교반 하여 준 후 감압 농축하여 얻어진 고체의 수득물을 10% 수산화 나트륨 메탄올 용액 (179.6g)하에서 7시간 교반하여 준다. 생성된 침전물을 여과하여 제거하고 여과액을 감압 농축한 후 남은 잔여물을 감압 증류하여 30.2g의 목적하는 화합물인 (R)-3-히드록시 피롤리딘을 수득하였다.

수율: 81%

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 1.56~2.16 (m, 2H), 2.62~3.79 (m, 6H), 3.82 (bs, 1H), 4.26~4.48 (m, 1H) ppm.

실시예 9: (S)-3-히드록시 피롤리딘의 제조

상기 실시예 8에서 기술된 바와 동일한 제조 과정으로 (S)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴을 사용하여 81%의 수율로 목적하는 화합물인 (S)-히드록시 피롤리딘을 수득하였다.

수율: 82%

실시예 10: (R)-N-벤질-3-히드록시피롤리딘의 제조

2L-고압반응기에 (R)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴 100g을 메탄올 (500mL)에 용해시킨 후, 25g의 라니-Ni이 메탄올 (500mL)에 혼합되어 있는 용액을 첨가하여 주었다. 상기 혼합물의 온도를 100°C까지 승온하여주고 5 bar의 수소 압력 조건하에서 2시간 동안 교반하여 준다. 반응 온도를 상온으로 낮춰준 후 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하여 사용된 촉매를 제거하고 남은 여과액에 34.2g의 수산화 나트륨과 65.0g의 벤질클로라이드를 순차적으로 적가하고 5시간 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축한 후 물(300mL)와 에틸아세테이트(450mL)를 첨가한 후 30분간 교반하여 준 후 분리된 유기층을 감압 농축하고 남은 잔여물을 메탄올(200mL)에 녹여 주었다. 상기 용액을 0°C에서 진한 염산

(37.1mL)를 서서히 적가하고 3시간 교반하여 준 후 10% 수산화 나트륨 메탄올 용액(179.6g)를 적가하였다. 생성된 침전 물을 여과하여 준 후 여과액을 감압 농축하고 물(300mL)와 에틸아세테이트(450mL)를 첨가한 후 유기층을 분리하고 수용액 층을 에틸아세테이트(300mL)를 사용하여 2회 추출하였다. 수집된 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 여과, 감압 농축하여 얻은 잔여물을 감압 증류하여 66.0g의 목적하는 화합물인 (R)-N-벤질-3-히드록시 피롤리딘을 수득하였다.

수율: 87%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 1.75(m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.50(bs, 1H), 2.60(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.89(m, 1H), 3.71(s, 2H), 4.31(m, 1H), 7.29(S, 2H) ppm.

실시예 11: (S)-N-벤질-3-히드록시피롤리딘의 제조

상기 실시예 10에 기술된 제조 공정에 따라 (S)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴 100g을 사용하여 67.5g의 목적하는 화합물인 (S)-N-벤질-3-히드록시 피롤리딘을 수득하였다.

수율: 89%

실시예 12: (R)-N-(t-부틸옥시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘의 제조

2L-고압반응기에 (R)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴 100g을 메탄올 (500mL)에 용해시킨 후, 25g의 라니-Ni이 메탄올 (500mL)에 혼합되어 있는 용액을 첨가하여 준다. 상기 혼합물의 온도를 100°C까지 승온하여 주고 5 bar의 수소 압력 조건하에서 2시간 동안 교반하여 준다. 반응 온도를 상온으로 낮춰준 후 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하여 사용된 촉매를 제거하고 여과액을 감압하에서 농축하였다. 0°C에서 농축후 잔여물을 톨루엔 (600mL)에 녹인 용액과 93.4g의 디-t-부틸디카르보네이트를 톨루엔(300mL)에 녹인 용액을 순차적으로 1N-수산화 나트륨 수용액 (513mL)에 서서히 적가하고 10°C 이하에서 8시간 교반하여 주었다. 반응 종결 후 톨루엔층과 수용액층을 분리하고 톨루엔 층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하여 주고 여과 후 감압 농축하였다.

농축후 잔여물을 500mL의 테트라히드로푸란에 녹인 후 513mL의 1 M-테트라부틸암모늄플로라이드를 적가하고 4시간 교반하여 주었다. 상기 반응 용액을 감압농축하고 남은 잔여물을 물(500mL)와 에틸아세테이트(1L)를 첨가한 후 30분간 교반하여 준 후 유기층을 분리하고 수용액 층을 에틸아세테이트(1L)를 사용하여 2회 추출하였다. 수집된 유기층을 감압 농축하고 남은 잔여물을 디클로로메탄과 에테르의 조합 용매를 사용하여 재결정 과정을 수행하여 67.3g의 목적하는 화합물인 (R)-N-(t-부틸옥시카르보닐)-3-히드록시 피롤리딘을 수득하였다.

수율: 84%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 1.48(s, 9H), 1.83~2.09(m, 3H), 3.26~3.66(m, 4H), 4.39~4.51(m, 1H) ppm.

실시예 13: (S)-N-(t-부틸옥시카르보닐)-3-히드록시피롤리딘의 제조

상기 실시예 12에 기술된 제조 공정에 따라 (S)-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-클로로 부티로나이트릴 100g을 사용하여 67.8g의 목적하는 화합물인 (S)-N-벤질-3-히드록시 피롤리딘을 수득하였다.

수율: 85%

실시예 14: (R)-3-(벤질옥시)-4-클로로부탄나이트릴의 제조

60g(0.504mol)의 (R)-4-클로로-3-히드록시부탄나이트릴, 140g(0.554mol)의 벤질 2,2,2-트리클로로아세트이미데이트를 300mL의 디클로로메탄과 600mL의 시클로헥산 혼합용매에 첨가하고, 실온에서 5.1mL의 트리플루오로메탄설포산을 적가한 후, 16시간 교반하였다. 출발 물질이 모두 소모된 후 생성된 고형물을 여과하여 제거하고, 600mL의 NaHCO_3

포화용액 및 600mL의 물로 세척한 후 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 여과하였다. 여액을 감압 농축하여 98.0g의 목적하는 화합물 (R)-3-(벤질옥시)-4-클로로부탄나이트릴을 수득하였으며(미정제 수율: 93%), 더 이상의 정제 과정을 수행하지 않고 수소화 반응에 사용하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.67~2.79(m, 2H), 3.60(dd, $J=6.4, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.67(dd, $J=4.4, 12\text{Hz}$, 1H), 3.92(m, 1H), 4.64~4.72(m, 2H), 7.31~7.45(m, 5H)ppm.

실시예 15: (R)-3-벤질옥시 피롤리딘의 제조

2L-고압반응기에 상기 실시예 14에서 제조되어진 (R)-3-(벤질옥시)-4-클로로부탄나이트릴 98.0g을 메탄올(500mL)에 용해시킨 후, 상기 용액에 25g의 라니-니켈이 메탄올 (500mL)에 혼합되어 있는 용액을 첨가하였다. 상기 혼합용액의 온도를 100℃까지 승온한 후, 5 bar의 수소 압력 조건하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 온도를 상온으로 낮춘 후 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 사용된 촉매를 제거하고 감압 농축하였다. 물(500mL)과 디클로로메탄(500mL)를 첨가한 후 6N 염산으로 pH를 1로 조절한 후 수용액층을 수집하고, 얻어진 수용액층을 10% 수산화나트륨 용액으로 pH를 11로 조절하고 에틸아세이트(1000mL)를 사용하여 2회 추출하였다. 수집된 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한 후 여과, 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 감압 증류하여 66.3g(수율: 80%)의 (R)-3-벤질옥시 피롤리딘을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.85~1.93(m, 2H), 2.79~2.89(m, 2H), 3.07~3.17(m, 2H), 4.11(m, 1H), 4.53(s, 2H), 7.24~7.38(m, 5H)ppm.

실시예 16: (R)-3-히드록시 피롤리딘의 제조

(R)-3-벤질옥시 피롤리딘 80g(0.452mol)을 메탄올 (500mL)에 용해시킨 후, 5g의 10% Pd/C 촉매를 첨가하여 주고 풍선 기압의 수소 압력 조건하에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하여 사용된 촉매를 제거하고 감압 농축한 후, 남은 잔사를 감압 증류하여 34.5g(90%)의 목적하는 화합물인 (R)-3-히드록시 피롤리딘을 수득하였다.

발명의 효과

본 발명은 화학식 2의 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴을, 히드록시 보호화반응에 적용시켜, 화학식 3의 히드록시-보호된 화합물을 제조한 후, 얻어진 화합물을 수소화 반응, 선택적 유도체화 반응 및 탈보호화반응에 적용시켜 화학식 1의 3-히드록시 피롤리딘 화합물을 제조한다. 본 발명에 따른 방법은 히드록시보호기의 효과로 인해 수소화 반응시 부반응의 생성이 최대한 억제되고, 높은 수율을 제공한다. 또한 원하는 목적 화합물이 고광학순도로 제조된다. 본 발명에 따른 방법은 또한, 유도체화 반응시, 산소기에 의한 경쟁적 유도체화가 효과적으로 방지된다. 본 발명에 채용되는 키랄 3-클로로-2-히드록시 부티로나이트릴의 히드록시 보호화 반응, 수소화 반응, 선택적 유도체화 반응 및 탈보호화반응은 모두 특별한 정제공정 없이도 차기 반응에 적용될 수 있다. 이것은 반응 공정의 단순화 및 수율 향상을 제공한다. 따라서, 본 발명에 따른 방법은 다양한 키랄 의약품의 핵심 중간체로서 사용되는 화학식 1의 3-히드록시 피롤리딘 화합물을 효과적이고 대규모로 생산할 수 있는 기술을 확립하였다.