

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07C 219/26

(45) 공고일자 2005년12월12일
(11) 등록번호 10-0536095
(24) 등록일자 2005년12월06일

(21) 출원번호	10-2002-7006306	(65) 공개번호	10-2002-0059744
(22) 출원일자	2002년05월16일	(43) 공개일자	2002년07월13일
번역문 제출일자	2002년05월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/011309	(87) 국제공개번호	WO 2001/35957
국제출원일자	2000년11월15일	국제공개일자	2001년05월25일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 19955190.1 1999년11월16일 독일(DE)

(73) 특허권자 슈바르츠파르마에이지
독일연방공화국 몬하임시 40789 알프레트-노벨-스트라세 10

(72) 발명자 미세,클라우스
독일몬하임시40789,크로이쯔베르게르스트라세50

(74) 대리인 김학제
문혜정

심사관 : 오세주

(54) 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체의 안정한 염

요약

본 발명은 고순도이고, 결정질이며, 안정한 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체의 안정한 염, 그 제조방법 및 고순도, 안정한 중간생성물(intermediate products)에 관한 것이다. 상기 방법은 공정의 생성물들과 그들 각각의 중간생성물들(intermediate products)을 화학선택적(chemoselectively)으로 또는 위치선택적(regioselectively)으로 높은 수율로 얻을 수 있음을 특징으로 한다. 약리학적 포물레이션에 사용하기에 특히 적합한, 3,3-디페닐-프로필아민의 페놀성 모노에스테르의 염이 제공된다. 바람직한 화합물은 R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 하이드로존 푸마레이트; 및 R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 하이드로클로라이드 하이드레이트이다. 또한, 상기 염을 얻는데 필수적이며, 안정한, 결정질의 중간생성물이 제공된다. 바람직한 화합물은 R-(-)-3-(3-디이소프로필아미노-페닐-프로필)-4-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르이다.

대표도

도 1

색인어

3,3-디페닐-프로필아민, 중간생성물, 화학선택적 반응, 위치선택적 반응, 약리학적 포물레이션, 페놀성 모노에스테르, R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 하이드로존 푸마레이트, R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 하이드로클로라이드 하이드레이트, R-(-)-3-(3-디이소프로필아미노-페닐-프로필)-4-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르

명세서

기술분야

본 발명은 고순도이고, 결정질이며, 안정한 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체의 안정한 염, 그 제조방법 및 고순도, 안정한 중간생성물(intermediate products)에 관한 것이다.

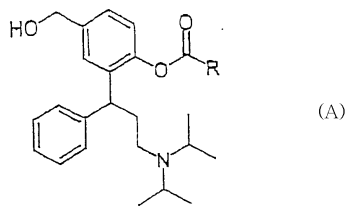
배경기술

PCT/EP99/03212에는 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체들이 공지되어 있다.

이 유도체들은 요실금(urinary incontinence)이나 다른 경련성 질병의 치료를 위한 유용한 약물전구체(prodrug)로서, 현재까지 사용가능한 활성물질의 단점, 즉 생체막(biological membranes)에 의한 활성물질의 부적절한 흡수 또는 바람직하지 못한 이들 활성물질의 신진대사라는 문제점을 극복한다.

또한, 이 신규한 약물전구체(prodrug)는 옥시부티닌(oxybutynin)과 톨테로딘(tolterodin)에 비하여 우수한 약물동력학적(pharmacokinetic) 특징을 가진다.

바람직한 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체들은 하기 화학식 A로 표현되는, 지방족 또는 방향족 카르복실산의 에스테르이다.



상기 R은 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기 또는 치환되거나 치환되지 아니한 페닐기를 나타낸다. 이 에스테르 물질들은 광학적 이성질체의 형태일 때에는 그 라세미 혼합물(racemic mixture)로도 나타날 수 있고, 그 각각의 거울이성질체(enantiomer)의 형태로도 나타날 수 있다.

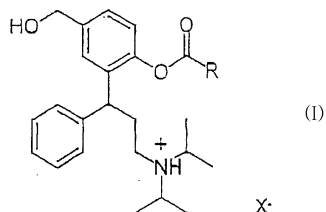
그러나, 화학식 A의 구조를 갖는 물질은 물에 대하여 난용성이므로, 이들의 경구 생체이용률(oral bioavailability)이 제한된다.

마지막으로, 화학식 A의 구조를 갖는 모노에스테르는 분자간 에스테르교환 반응(inter-molecular transesterification)을 하는 경향이 있다.

따라서, 장시간 저장하면, 화학식 A의 구조를 갖는 화합물의 함량이 줄어들면서, 디에스테르(diester)와 프리 디올(free diol)이 검출될 수 있다.

기본적으로, 화학식 A의 구조를 갖는 염들은 화학식 A의 물질(염기 성분)의 용액을 적절한 용매하에서 산성 용액(acid solution)으로 정제할 때, 수득될 수 있다. 그러나, 고체상으로 수득되는 상기 염들은 모두 비결정성(amorphous) 및/또는 흡습성(hygroscopic)을 지니고, 통상적인(normal) 용매에서는 곧바로(directly) 결정화되지 않을 수 있다. 상기 염들은 가치있고, 약제학적으로 활성인 물질로 제제처리(galenically process)되기에는 화학적 안정성이 적절하지 못하다.

놀랍게도, 화학식 A의 화합물을, 생리학적으로 허용되는, 일반 화학식 H-X(X는 각각의 산의 잔기를 의미한다)로 표현되는 무기산 또는 유기산으로 일단 처리하여 하기 화학식 I로 표현되는 그들 각각의 염으로 변환하면, 상기 단점들을 극복할 수 있다는 것이 최근 발견되었다.



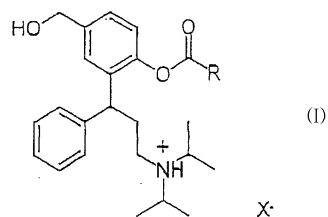
발명의 상세한 설명

본 발명의 한 목적은 상기 단점을 극복하고, 약제 기술 포물레이션(formulation)에 사용하기에 상당히 적합하도록 될 수 있으며, 그 각각의 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체로 처리(process)될 수 있는, 고순도이고, 결정질이며, 안정한, 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체들의 염들을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 고순도이고, 결정질이며, 안정한 물질을 고순도, 안정한 중간생성물 형태로뿐만 아니라, 염의 형태로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 공정의 생성물들과 그들 각각의 중간생성물들(intermediate products)을 화학선택적(chemoselectively)으로 또는 위치선택적(regioselectively)으로 높은 수율로 얻을 수 있는 상기 물질의 제조 방법을 제공하는 것이다.

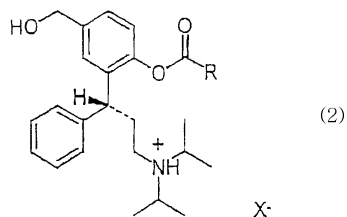
이 목적은 고순도이고, 결정질이며, 안정한, 화학식 I로 표현되는 염 형태의 3,3-디페닐-프로필아민을 사용함으로써 달성될 수 있다.



상기 R은 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기 또는 치환되거나 치환되지 아니한 페닐기를 나타내며, X⁻는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 산 잔기(acid residue)를 나타낸다.

본 발명에 따른 상기 화학식 I의 염들은 염산, 브롬산, 인산, 황산, 질산, 초산, 프로피온산, 팔미트산, 스테아르산, 말레산, 푸마르산, 옥살산, 숙신산, DL-말산, L-(-)-말산, D-(+)-말산, DL-타르타르산, L-(+)-타르타르산, D-(-)-타르타르산, 시트르산, L-아스파르트산, L-(+)-아스코르브산, D-(+)-글루쿠론산, 2-옥소프로피온산(피루브산), 푸란-2-카르복실산(뮤식산), 벤조산, 4-하이드로벤조산, 살리실산, 바닐산, 4-하이드록시신남산, 간산(gallic acid), 마노산(hipurric acid : N-benzoyl-glycine), 아세투릭산(aceturic acid : N-acetylglycine), 프로레티닉산(phloretinic acid : (3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid), 프탈산, 메탄설폰산 및 오로트산(orotic acid)로 구성된 군에서 선택된 1종의 산의 산 잔기X⁻를 포함한다.

본 발명에 따라, 화학식 2의 R-형(R-configured) 화합물이 제공된다.



상기 R은 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기 또는 치환되거나 치환되지 아니한 페닐기를 나타내며, X⁻는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 산 잔기(acid residue)를 나타낸다.

본 발명에 따라, 상기 화학식 2의 염들은 염산, 브롬산, 인산, 황산, 질산, 초산, 프로피온산, 팔미트산, 스테아르산, 말레산, 푸마르산, 옥살산, 숙신산, DL-말산, L-(-)-말산, D-(+)-말산, DL-타르타르산, L-(+)-타르타르산, D-(-)-타르타르산, 시트르산, L-아스파르트산, L-(+)-아스코르브산, D-(+)-글루쿠론산, 2-옥소프로피온산(피루브산), 푸란-2-카르복실산(뮤식산), 벤조산, 4-하이드로벤조산, 살리실산, 바닐산, 4-하이드록시신남산, 간산(gallic acid), 마노산(hipurric acid : N-benzoyl-glycine), 아세투릭산(aceturic acid : N-acetylglycine), 프로레티닉산(phloretinic acid : (3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid), 프탈산, 메탄설폰산 및 오로트산(orotic acid)로 구성된 군에서 선택된 1종의 산의 산 잔기X⁻를 포함한다.

본 발명의 바람직한 화합물들은 하기의 염(salt)들이다:

R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 하이드로존 푸마레이트; 및

R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 하이드로클로라이드 하이드레이트.

보다 바람직한 화합물은 R이 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 4-(1-사이클로프로필-메타노일옥시)-페닐, 4-(1-사이클로부틸-메타노일옥시)-페닐, 4-(1-사이클로헥실-메타노일옥시)-페닐 또는 4-(2,2-디메틸-프로파노일옥시)-페닐이고, X⁻가 Cl⁻ 인 것이다.

가장 바람직한 화합물은 하기와 같다:

[(R)-3-(2-(1-[4-(1-사이클로프로필-메타노일옥시)-페닐]-메타노일옥시)-5-하이드록시메틸-페닐)-3-페닐-프로필]-다이소프로필-암모늄 클로라이드;

[(R)-3-(2-(1-[4-(1-사이클로부틸-메타노일옥시)-페닐]-메타노일옥시)-5-하이드록시메틸-페닐)-3-페닐-프로필]-다이소프로필-암모늄 클로라이드;

[(R)-3-(2-(1-[4-(1-사이클로헥실-메타노일옥시)-페닐]-메타노일옥시)-5-하이드록시메틸-페닐)-3-페닐-프로필]-다이소프로필-암모늄 클로라이드;

[(R)-3-(2-(1-[4-(2,2-디메틸-프로파노일옥시)-페닐]-메타노일옥시)-5-하이드록시메틸-페닐)-3-페닐-프로필]-다이소프로필-암모늄 클로라이드;

{(R)-3-[2-(1-사이클로프로필-메타노일옥시)-5-하이드록시메틸-페닐]-3-페닐-프로필}-다이소프로필-암모늄 클로라이드;

{(R)-3-[2-(1-사이클로부틸-메타노일옥시)-5-하이드록시메틸-페닐]-3-페닐-프로필}-다이소프로필-암모늄 클로라이드;

{(R)-3-[2-(1-사이클로펜틸-메타노일옥시)-5-하이드록시메틸-페닐]-3-페닐-프로필}-다이소프로필-암모늄 클로라이드; 및

{(R)-3-[2-(1-사이클로헥실-메타노일옥시)-5-하이드록시메틸-페닐]-3-페닐-프로필}-다이소프로필-암모늄 클로라이드.

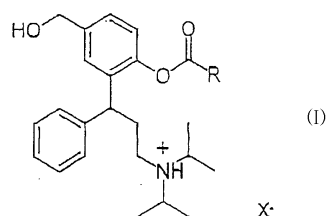
본 발명의 화합물 중에서 '알킬'이란 용어는 바람직하게는 C_1-C_6 의 선형 또는 분지형 탄화수소 그룹을 나타내며, 보다 바람직하게는 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸 및 헥실로부터 선택될 수 있다. 본 발명에 있어서, '사이클로알킬'이란 용어는 C_3-C_{10} 의 환상 탄화수소 그룹을 의미하며, 이때, 수소원자는 다른 것으로 적절히 치환된 것일 수도 있다.

본 발명에 있어서, '페닐'이란 용어는 치환되거나 치환되지 아니한 $-C_6H_5$ 를 나타내며, 이때, 치환기(基)의 예로는, 알킬기, 알콕시기, 할로젠기, 니트로기 및 아민기를 들 수 있다. 상기 '알콕시기'에서 알킬부분에 대해서는 상기 '알킬'이라는 용어에 대한 정의가 적용된다. 상기 '할로젠기'는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.

본 발명은 또한, 화학식 I로 표현되는 본 발명에 따른 화합물들 및 가치있는 중간생성물의 제조방법을 포함한다.

그 제조방법은 화학선택성 및 위치선택성에 의해 특징지어진다.

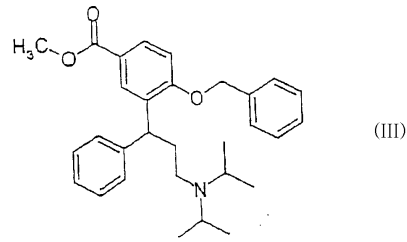
화학식 I의 화합물들.



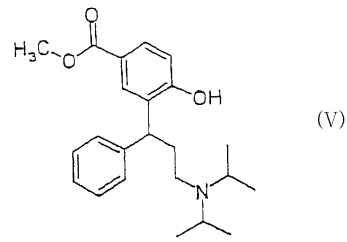
(상기 R은 C_1-C_6 알킬기, C_3-C_{10} 사이클로알킬기 또는 치환되거나 치환되지 아니한 페닐기를 나타내며, X^- 는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 산 잔기(acid residue)를 나타낸다.)

화학식 I의 화합물들은 다음의 과정으로 제조한다:

a) 하기 화학식 III의 화합물

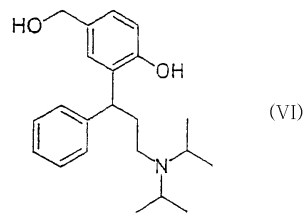


을 수소화제(hydrogenation agent)에 의하여 분할시켜, 하기 화학식 V의 화합물로 변환시키는 단계



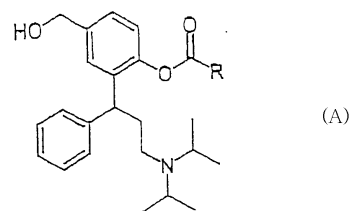
;

b) 상기 화학식 V의 화합물을 환원제에 의하여 변환시켜, 하기 화학식 VI의 화합물을 얻는 단계



;

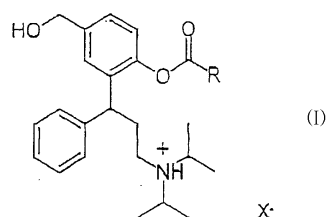
c) 상기 화학식 VI의 화합물을 아실화제(acylation agent)에 의하여 변환시켜, 하기 화학식 A의 화합물을 얻는 단계



(상기 R은 상기에서 언급한 바와 같다.)

; 및

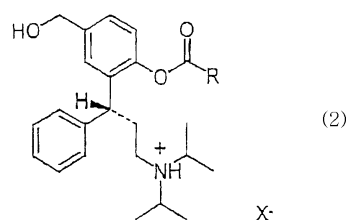
d) 상기 화학식 A의 화합물을 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산에 의하여 하기 화학식 I의 화합물로 변환시키는 단계



(상기 R은 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기 또는 치환되거나 치환되지 아니한 페닐기를 나타내며, X⁻는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 산 잔기(acid residue)를 나타낸다.).

본 발명에 따라 화학식 I의 화합물들을 제조하기 위하여 염산, 브롬산, 인산, 황산, 질산, 초산, 프로피온산, 팔미트산, 스테아르산, 말레산, 푸마르산, 옥살산, 숙신산, DL-말산, L-(-)-말산, D-(+)-말산, DL-타르타르산, L-(+)-타르타르산, D-(-)-타르타르산, 시트르산, L-아스파르산, L-(+)-아스코르브산, D-(+)-글루쿠론산, 2-옥소프로피온산(피루브산), 푸란-2-카르복실산(뮤식산), 벤조산, 4-하이드로벤조산, 살리실산, 바닐산, 4-하이드록시신남산, 간산(gallic acid), 마노산(hipurric acid : N-benzoyl-glycine), 아세투릭산(aceturic acid : N-acetylglycine), 프로레티닉산(phloretinic acid : (3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid), 프탈산, 메탄설폰산 및 오로트산(ototic acid)로 구성된 군에서 선택된 1종의 화합물이 사용된다.

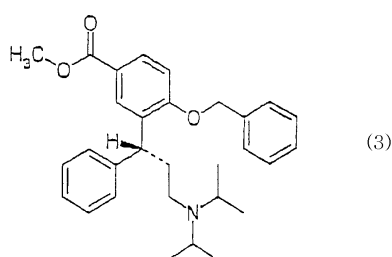
이하에서는, 본 발명의 보다 발전된 형태로서, 화학식 2의 R-형(R-configured) 화합물의 제조방법을 설명하겠다.



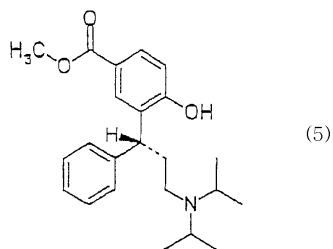
상기 R은 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기 또는 치환되거나 치환되지 아니한 페닐기를 나타내며, X⁻는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 산 잔기(acid residue)를 나타낸다.

화학식 2의 화합물들은 다음의 과정으로 제조한다:

a)하기 화학식 3의 화합물

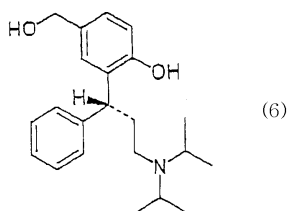


을 수소화제(hydrogenation agent)에 의하여 분할시켜, 하기 화학식 5의 화합물로 변환시키는 단계



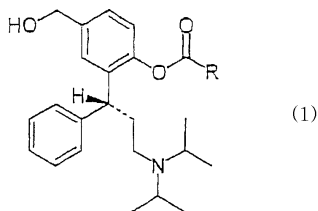
;

b) 상기 화학식 5의 화합물을 환원제에 의하여 변환시켜, 하기 화학식 6의 화합물을 얻는 단계



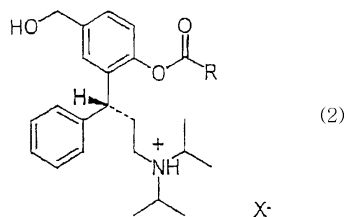
;

c) 상기 화학식 6의 화합물을 아실화제(acylation agent)에 의하여 변환시켜, 하기 화학식 1의 화합물을 얻는 단계



(상기 R은 상기에서 언급한 바와 같다.); 및

d) 상기 화학식 1의 화합물을 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산에 의하여 하기 화학식 2의 화합물로 변환시키는 단계



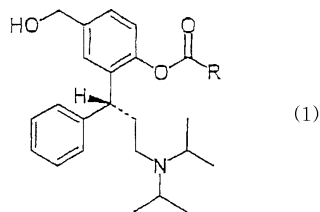
(상기 R은 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기 또는 치환되거나 치환되지 아니한 페닐기를 나타내며, X⁻는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 산 잔기(acid residue)를 나타낸다.).

본 발명에 따라 화학식 2의 화합물들을 제조하기 위하여 바람직하게, 염산, 브롬산, 인산, 황산, 질산, 초산, 프로피온산, 팔미트산, 스테아르산, 말레인산, 푸마르산, 옥살산, 숙신산, DL-말산, L-(-)-말산, D-(+)-말산, DL-타르타르산, L-(+)-타르타르산, D-(-)-타르타르산, 시트르산, L-아스파르트산, L-(+)-아스코르브산, D-(+)-글루쿠론산, 2-옥소프로피온산(피루브산), 푸란-2-카르복실산(뮤식산), 벤조산, 4-하이드로벤조산, 살리실산, 바닐산, 4-하이드록시신남산, 간산(gallic

acid), 마노산(hipurric acid : N-benzoyl-glycine), 아세투릭산(aceturic acid : N-acetyl-glycine), 프로레티닉산(phloretinic acid : 3-(4-hydroxyphenyl) propionic acid), 프탈산, 메탄설폰산 및 오로트산(orotic acid)로 구성된 군에서 선택된 1종의 화합물이 사용된다.

보다 바람직하게는, 결정질의 R-(-)-4-벤질옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)벤조산 메틸 에스테르를 기초물질로 하여 고순도, 결정질의 중간생성물 R-(-)-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-벤조산 메틸 에스테르를 만들고, 이를 환원시켜 R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페놀을 만든 후, 적절한 방법으로 아실화하고, 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산으로 처리하여, 자발적으로 결정화시켜 고순도이고, 결정질이며, 안정한 염을 얻는다.

사용하는 산염화물(acid chloride)의 종류에 따라, 화학식 1로 표현되는 화합물들을 얻는다.



상기 R은 C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기 또는 치환되거나 치환되지 아니한 페닐기를 나타낸다.

본 발명에 따라, 화합물들을 염의 형태로 얻기 위해서는, 특정한 중간 단계들(intermediate stages) 및 그 각각의, 신원화인이 가능한 중간생성물들 (individually identifiable intermediate products)을 거치는 특이한 반응과정이 중요하다.

이 과정은 반응 다이어그램 1(도 1 참조)을 사용하여 설명하겠다. 상기 다이어그램에는 R-형 화합물의 변환이 묘사되어 있으나, 이는 결코 본발명이 R-형으로 한정된다는 것을 의미하지는 않는다.

반응 다이어그램 1에서,

3=R-(-)-4-벤질옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)벤조산 메틸 에스테르;

4=R-(+)-[4-벤질옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-페닐]메탄올;

5=R-(-)-3-(3-다이소프로필아미노-페닐-프로필)-4-하이드록시벤조산 메틸 에스테르;

6=R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페놀;

1=R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐-이소부티레이트 에스테르;

2a=R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 하이드로젠 플루마이트; 및

2b=R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 하이드로클로라이드 하이드레이트이다.

실시에에 설명된 반응과정에 따라, 예비 단계 3 (R-(-)-4-벤질옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)벤조산 메틸 에스테르)은 결정질의, 순수한 형태로 제조된다.

통상적인 방법, 예를 들어, BBr₃, AlCl₃를 사용하는 방법, 에 의하거나, 바람직하게는 상온에서 메탄올 용매하에, 라니 니켈(Raney nickel)로 가수소 분해(hydrogenolysis)하는 방법에 의하여, 예비단계 3은 분할되어, 고순도, 결정질의 화합물 5 (R-(-)-3-(3-다이소프로필아미노-페닐-프로필)-4-하이드록시벤조산 메틸 에스테르)(m.p. 143.7 °C)로 변환된다.

마지막으로, 적절한 환원제-예를 들어, $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ -를 사용하거나, 바람직하게는 LiAlH_4 를 사용하여, 상기 화합물 5를 저온($-78^\circ\text{C} \sim +10^\circ\text{C}$)의 불활성 용매에서 환원시켜, 상기 화합물 6 (R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페놀)을 얻는다. 상기 화합물 6은 고순도로 얻어지며, 에틸 아세테이트와 같은 적절한 용매에서 결정화될 수 있다. 이 무색의 작은 알갱이 모양의 물질의 녹는점은 102.3°C 이다. 상기 화합물 6이 비결정의 고체로 묘사되는 것은 속하는 기술 분야의 현상태에서는 놀라운 일이다.

이어, 상기 화합물 6을 아실화하여, 위치선택적이고 화학선택적으로, 페놀성 에스테르(phenolic ester)를 높은 수율로 얻는다. 이 아실화 반응은 상온 또는 저온에서 적절한 용매에서 염기의 존재하에 같은 당량의(equivalent) 산염화물(acid chloride)을 사용하여 행한다. 상기 적절한 용매란 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 아세트나이트릴 또는 톨루엔이다.

상기 반응은 바람직하게는 상기 온도에서, 산염화물(acid chloride)로서 이소부티릴 클로라이드를 사용하고, 염기로서 트리에틸아민을 사용하여 행한다. 이렇게 획득된 1(R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐-이소부티레이트 에스테르)은 고순도이며, 적절한 용매하에서 푸마르산의 용액과 함께 자발적으로 결정화되기 시작하여 하이드로젠 푸마레이트염 2a를 형성하기 시작한다.

이 염은 103°C 라는 높은 녹는점을 가지며, 상온에서는 안정하며, 흡습성이 없으며(non-hygroscopic), 결정화제(crystallization agent)를 포함하지 않는다. 그것은 원하는 만큼 재결정화할 수 있다.

예를 들어, 에테르 용액으로서 푸마르산 대신에 무수 염산을 사용한다면, 염이 생성되기 시작하여, 결정질 생성물인 2b (R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 하이드로클로라이드 하이드레이트)가 얻어진다.

생성물 2b를 한번 더 재결정화하여 녹는점을 측정하니, $97 \sim 106^\circ\text{C}$ 가 나왔다.

끝으로, 보다 바람직하게는, 상기 생성물 2b는 반응 다이어그램 1의 6번 화합물로부터 시작하는, 역반응 과정에 대한 하기의 변형에 의해 얻어질 수 있다. 따라서, 상기 생성물 2b를 아래에서 설명하는 바와 같이, 산을 가로채는(acid-intercepting) 염기를 외부에 추가적으로 투입하지 아니하고도, 획득될 수 있다.

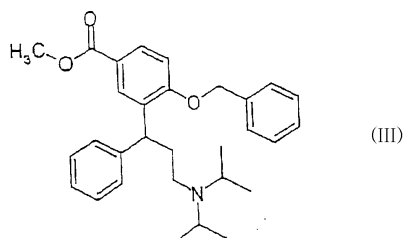
화학식 6 (R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페놀)의 용액을 이소부티레이트 클로라이드(isobutyrate chloride) 용액에 적하(drip)한다. 적절한 극성 조건하에서, 상기 무수화합물 2b는 빠르게 결정화되어 나온다. 2b는 매우 흡습성이 크다.

상기 반응이 적어도 1몰당량의 물을 포함하고 있는, 습한 용매에서 일어난다면, 안정하고, 결정질이며, 수화물(hydrate)을 포함하는 생성물 2b가 얻어지며, 상기한 녹는점에 관한 특성을 가진다.

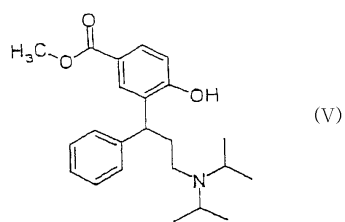
본 발명에 따른 화학식 1 과 2의 화합물은 벌크 물질(bulk material)에 적합하다.

화학식 III, V, VI, 3, 5, 6 및 7를 갖는 고순도의, 획득가능한 물질이 특히 유리하다.

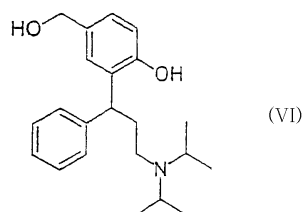
하기 화학식 III의 물질



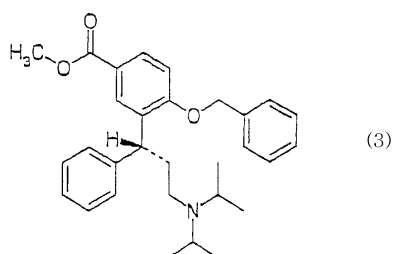
하기 화학식 V의 물질



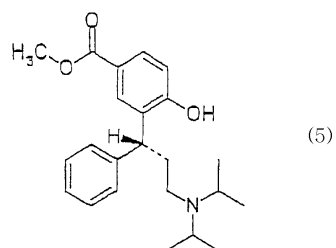
하기 화학식 VI의 물질



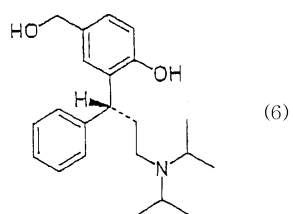
화학식 3의 물질



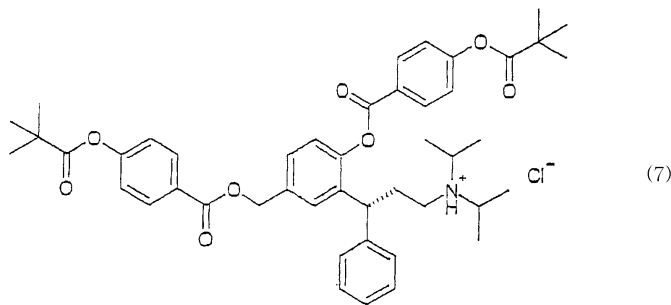
하기 화학식 5의 물질



하기 화학식 6의 물질



하기 화학식 7의 물질



[R-3-(2-{1-[4-(2,2-디메틸-프로파노일옥시)-페닐]-메타노일옥시}-5-{1-[4-(2,2-디메틸-프로파노일옥시)-페닐]-메타노일옥시메틸}-페닐)-3-페닐-프로필)-다이소프로필암모늄 클로라이드

상기 화합물 III, V, VI, 3, 5, 6 및 7은 각각의 경우에 약리학적으로 유용한 화합물의 제조에 있어 고순도이고, 결정질이며, 안정한 중간 생성물로서 사용하기에 특히 적합하도록 된다.

상기 화합물 III, V, VI, 3, 5, 6 및 7은 R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸-페닐-이소부티레이트 에스테르 하이드로젠 푸마레이트 및 R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 하이드로클로라이드 하이드레이트의 제조에 있어, 중간생성물로서 사용하기에 특히 유리한 화합물이다.

끝으로, 상기 방법은 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 아세트나이트릴 및 톨루엔으로 구성된 군에서 선택된 1 종의 용매를 사용하고, 트리에틸아민의 존재하에 화학식 6의 화합물(반응 다이어그램 1을 보라)을 동일한 당량의 이소부틸 클로라이드와 위치선택적이고, 화학선택적으로 반응시켜, R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐 - 이소부티레이트 에스테르로 변환하므로써, 특히 유리하게 실행될 수 있다.

본 발명에 따라 R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-이소부티레이트 에스테르는 푸마르산 또는 염산과 변환반응에 특히 적합하게 되어, 그 각각의 염을 형성한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 염과 그 중간생성물들의 제조방법을 나타내는 반응다이어그램이다.

실시예

실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이에 의해 발명의 보호범위가 제한되는 것으로 해석되어서는 아니 된다.

실험

I. 일반적인 실험

모든 화합물은 ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트로스코피(Bruker DPX 200)로 충분히 특정되었다. ^{13}C NMR 스펙트럼(50 MHz, 주어진 ppm값)으로 기록된 케미칼 쉬프트(chemical displacement)는 용매 CDCl_3 의 공명(77.10ppm)을 기준으로 한 것이다. ^1H NMR 데이터(CDCl_3 ; 200 MHz, ppm)는 내부 테트라메틸실란을 기준으로 한 것이다.

박층크로마토그래피(TLC, 보고된 R_f)는 5×10 cm E. 머어크(Merck) 실리카 겔판 (60F254)을 사용하여 행하였다. 점적은 형광소광에 의하여 보거나, 알칼리성 과망간산칼륨 용액을 스프레이(Spaying)하여 볼 수 있었다.

박층크로마토그래피에 사용된 흡수제로서의 용매계는 다음과 같다 : (1), n-헥산/ 아세톤/ 트리에틸아민 (70/20/10, v/v-%); (2), 톨루엔/ 아세톤/ 메탄올/ 초산 (70/5/20/5, v/v-%).

광회전(optical rotation)은 퍼어킨 엘머(Perkin Elmer)사의 편광기 type 241로 실온에서 에탄올을 용매로 하여 589.3 nm(나트륨 D-라인)의 파장에서 측정하였다. 녹는점(°C)은 수정하지 않았으며, Mettler FP로 측정하거나, "피리스(Pyris)" 평가 소프트웨어를 사용하는 퍼어킨 엘머(Perkin Elmer)사 모델 DSC7으로 시차 열분석하여 결정하였다.

UV/VIS 측정은 분광 광도계 모델 람다(Lambda) 7(Perkin -Elmer 사)으로, 층 두께를 1cm 로 하여 행하였다. 언급하는 비흡광(specific absorption)은 1%용액에 대한 값($A^{1\%1cm}$)이다.

IR 스펙트럼은 해상도가 4 cm^{-1} 인 퍼어킨 엘머(Perkin Elmer)사 FTIR 분광기 1610로 측정하였다.

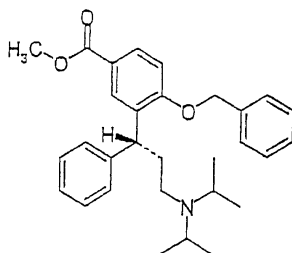
기체크로마토그래피-질량분석(GC-MS, m/z 값과 상대적 강도(%)는 기본이온을 기준으로 하여 나타낸 값이다)은 Finnigan TSQ 700 Triple Mass 분광계를 이용하여 행하였다. 이때, 반응 기체로서 메탄이나 암모니아를 사용하여, 양극 화학적 이온화(P-CI) 측정 모드 또는 음극 화학적 이온화(N-CI) 측정 모드를 따르거나, 전자 충격 이온화(electron impact ionization)를 행하였다. 하이드록시 화합물은 그것의 트리메틸실릴에테르 유도체의 상태에서 측정되었다.

결합(coupled) 액체크로마토그래피-질량분석(LC-MS): 물 보존 시스템(water integrity system), 열빔 질량 검출기(thermabeam mass detector : EI, 70 eV), m/z 값 및 상대적 강도(%)는 50~500 원자질량단위(amu)의 범위에 대하여 나타내었다.

II. 실시예

(3), (4), (5), (6)에서 괄호 안의 아라비아 숫자는 반응 다이어그램1에 나타난 것과 같은 화합물을 가리킨다.

1. R-(-)-4-벤질옥시-3-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)벤조산 메틸 에스테르(3)의 제조



R-(-)-4-벤질옥시-3-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)벤조산 염산염 2.30kg (4.47 mol)을 26.4ℓ의 메탄올과 0.25ℓ의 농축황산에 녹이고, 그 용액을 환류시키면서, 16시간동안 가열하였다. 이어, 용매의 1/3을 증발시켜 제거하고, 냉각한 후, 교반하면서 5kg의 얼음 및 2.5ℓ의 25% 탄산나트륨 수용액과 혼합시켰다. 침전물을 디클로로메탄 15ℓ로 추출하고, 이어 디클로로메탄 5ℓ로 다시 추출하였다. 유기상을 회전 증발기(rotary evaporator)로 정제 및 농축하여 약 90% 순도(DC, NMR)의 1.99kg(수율 : 90.7%)의 어두운 황색 오일을 얻었다.

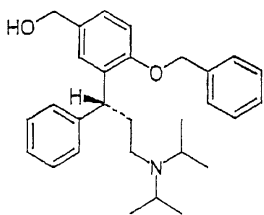
DC (1) : 0.58

^{13}C -NMR (CDCl_3) : 20.55, 20.65, 36.83, 41.84, 43.83, 51.82, 70.12, 111.09, 122.46, 125.28, 127.49, 128.02, 128.35, 128.50, 129.22, 129.49, 133.20, 136.39, 144.51, 159.87, 167.09.

재결정(recrystallization)

상기 오일성의, 정제되지 아니한(raw) 물질 69.0g을 끓고 있는 메탄올 150 ml에 녹였다. 이어, 증류수 15ml를 추가하고, 0°C에 방치하여 두었더니, 무색의 결정이 침전하였다. 이 결정을 여과하여 얻은 후, 약간 차가운 메탄올로 세척하고, 진공 건조하였다. 수율 : 60.6% (41.8g), 무색의 결정, 녹는점 89.8°C; $[\alpha]_D^{20} = -30.7$ (c=1.0, 에탄올).

2. R-(+)-[4-벤질옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-페닐]메탄올 (4)의 제조



상기 정제되지 아니한(raw) 물질(3) 28g을 230ml의 순수한 디에틸에테르에 녹이고, 교반하면서 디에틸에테르 140ml 내에 있는 1.8g의 리튬-알루미늄 하이드라이드의 현탁액(suspension)에 적하하였다. 상온에서 18시간 교반한 후에, 4.7ml의 물을 점적하였다. 유기상을 분리한 후, 비결정질의 황산나트륨으로 건조하고 여과하여 건조시까지 회전 증발기에서 농축하였다. 무색의 오일상태의 26g(이론상 98.9%)의 R-(+)-[4-벤조일옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-페닐]-메탄올(4)를 수득하였다.

DC (2): 0.32; $[I]_D^{20} = + 6.3$ (c = 1.0, 에탄올).

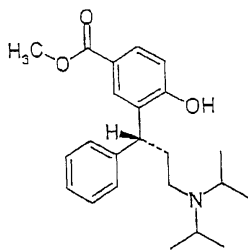
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 20.53, 20.61, 36.87, 41.65, 44.14, 48.82,

65.12, 70.09, 111.80, 125.77, 125.97, 126.94, 127.55, 128.08,

128.37, 128.44, 133.27, 134.05, 134.27, 137.21, 144.84.

삭제

3. R-(-)-3-(3-다이소프로필아미노-페닐-프로필)-4-하이드록시벤조산 메틸 에스테르 (5)의 제조



200ml 메탄올에 라니 니켈 5g을 넣고 교반하여 만든 현탁액(suspension)에 R-(-)-4-벤질옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)벤조산 메틸 에스테르 (3) 10g(21.8mmol)을 추가하였다. 잠시 가열한 후에, 모든 (3)물질을 완전히 녹이기 위하여, 그 기구(apparatus)를 수소 가스 분위기하에 두었다. 상압(常壓) 실온에서 3시간동안 교반한 후, 박층크로마토그래피 (thin-layer chromatography)로 반응이 완전히 진행되었음을 확인하였다. 침전물을 질소 가스로 세척한 후, 약간의 활성탄을 추가하고, 여과시켰다. 이어, 회전 증발기로 메탄올 용액을 농축시켰더니, 상기 목적 물질인 R-(-)-3-(3-다이소프로필아미노-페닐-프로필)-4-하이드록시벤조산 메틸 에스테르(5) 6.0g(수율 : 75%)이 99.6%순도(HPLC)로 얻어졌다.

녹는점 143.7 °C; DSC 144.7°C

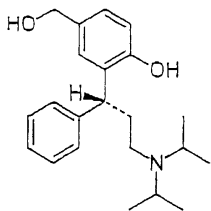
$[I]_D^{20} = -26.6$ (c = 0.93, 에탄올).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 18.74, 19.21, 19.62, 33.12, 39.68, 42.36,

48.64, 51.42, 117.99, 120.32, 126.23, 127.81, 128.85, 129.39,

130.26, 132.21, 144.06, 162.43, 167.35.

4. R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페놀 (6)의 제조



a)중간 단계인 R-(+)-[4-벤질옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-페닐]메탄올 (4)로부터 시작하는 경우

R-(+)-[4-벤질옥시-3-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-페닐]메탄올(4) 19.7g (45.7mmol)을 메탄올 200ml 및 라니 니켈 5g에 녹였다. 그 기구를 수소 가스로 세척한 후, 침전물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 라니 니켈 5g을 더 투입하고, 수소 가스 분위기하 실온에서 2일 더 교반하였다. 이어, 촉매를 여과하여 제거하고는, 회전 증발기로 마를 때까지 농축시켰다. 이렇게 얻어진 오일성의, 옅은 노란색의 잔여물(residue)을 100ml 디에틸에테르에 녹인 후, 각각 물 100ml로 두 번 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 후, 건조할 때까지 농축시켰다. 상기 목적 물질인 R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페놀 (6) 14.1g(수율 : 90.4%)이 크림색의 비결정 고체로 얻어졌다. 재결정 과정은 하기 c)를 보라.

b)중간 단계인 R-(-)-3-(3-다이소프로필아미노-페닐-프로필)-4-하이드록시벤조산 메틸 에스테르 (5)로부터 시작하는 경우

무수 테트라하이드로퓨란 20ml에 R-(-)-3-(3-다이소프로필아미노-페닐-프로필)-4-하이드록시벤조산 메틸 에스테르 (5) 379 mg (1.0 mmol)을 녹여 만든 용액을, 건조된 테트라하이드로퓨란 10ml과 테트라하이드로퓨란 용매에 리튬-알루미늄 하이드라이드(LiAlH₄) 용질을 1M 농도가 되도록 만든 용액 3ml의 교반중인 혼합물에 질소 가스하, 실온에서 천천히 적가하였다. 과량의 수소화물(水素化物, hydride)은 탄산나트륨 포화 용액을 적가하여 분해시켰다. 유기 상을 분리해낸 후, 회전 증발기로 농축하고, 고진공 건조시켰더니, 274mg(수율 : 74%)의 옅은 노란색의 오일이 되었으며, 천천히 고화(固化)되어 비결정 고체가 얻어졌다.

c)재결정(recrystallization)

상기 정제되지 아니한(raw) 물질 (6) 1.0g을 에틸 아세테이트에 녹이고, 회전 증발기로 농축시켰다. 외래 용매(디에틸 에테르 또는 테트라하이드로퓨란, 상기 참조)로부터 이런 식으로 벗어난(released) 디올(diol)에 약간 가열된 에틸 아세테이트 1.5 ml를 추가하였다. 맑은 용액이 될 때까지 교반한 후, 실온에서 식히고, 약간의 모결정(seed crystal)을 투입하였다. 후자는 정제되지 아니한(raw) 물질 (6)을 HPLC로 정제하고, 주요 분류(分溜)(main fraction)를 수집·농축하고, 여러 시간 고진공 건조함으로써 달성되었다. 일단 맑은 결정이 분명히 생기기 시작할 때, -10℃에 방치해두었다가, 이 차가운 상태에서 결정을 빨아내어(suck off), 진공 건조하였더니, 무색 결정이 84% 수율로 얻어졌다.

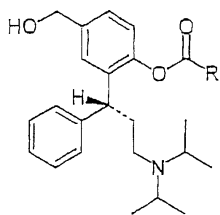
녹는점 102.3 °C

DC (1) : 0.57

$[I]_D^{20} = +21.3$ (c = 1.0, 에탄올).

¹³C-NMR (CDCl₃): 19.58, 19.96, 33.30, 39.52, 42.10, 48.00, 65.40, 118.58, 126.31, 126.57, 127.16, 127.54, 128.57, 132.63, 132.83, 144.55, 155.52.

5. R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 (1)의 제조

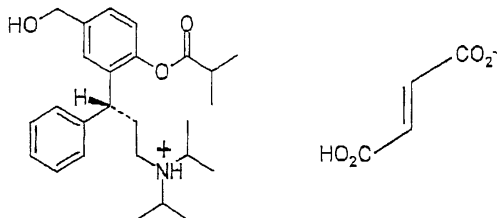


R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페놀 (6) 65.0g (190.3 mmol) 및 트리에틸아민 20.4g (201.7 mmol)을 750 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액을 이소부티레이트 클로라이드 23.4g(201.7 mmol)을 250 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액과 냉각(-5℃)상태에서 교반하여, 혼합하였다. 혼합 후, 0℃에서 15 분, 이어 실온에서 30 분 동안 더 교반한 후, 250ml의 물과 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 차례로 세척하였다. 유기 상을 분리해 낸 후, 회전 증발기로 건조될 때까지 농축하였더니, 상기 목적물질인 R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 (1) 77.1 g(수율 : 98.4 %)이 무색의 점성(viscous) 오일로 얻어졌다.

DC (1): 0.26; $[I]_D^{22} = + 2.7$ (c = 1.0, 에탄올).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 19.01, 19.95, 20.59, 21.12, 34.28, 36.89, 41.88, 42.32, 43.90, 48.78, 64.68, 122.57, 125.59, 126.16, 126.86, 127.96, 128.54, 136.88, 138.82, 143.92, 147.90, 175.96.

6. R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 하이드로젠 푸마레이트 (2a)의 제조



R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 (1) 41.87g (102 mmol)을 90 ml의 2-부타논에 녹인 용액을 가열하면서, 푸마르산 11.81g(102 mmol)을 이에 추가하였다. 상기 산을 용해시킨 후, 사이클로헥산 20~30 ml를 혼탁해지기 시작할 때까지 천천히 추가하면서 교반하였다. 무색의 균질(homogeneous)한 침전물을 실온에서 18시간동안 실온에 방치한 후, 0℃에서 여러시간 방치하였다. 침전한 무색의 결정물을 빨아들인 후, 사이클로헥산과 2-부타논이 각각 90부피%, 10부피%로 혼합된, 약간의 용매 혼합물로 세척하고, 30℃에서 진공건조하였더니, R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-이소부티레이트 에스테르의 하이드로젠 푸마레이트 염 44.6 g(수율 : 83.1 %)이 무색의 박편(flake)으로 얻어졌다. 이 염의 녹는점은 98.8℃이었고, 전과 동일한 용매 혼합물로 한번 더 재결정한 후의 녹는점은 103℃이었다.

$[I]_D^{20} = +6.0$ ($c = 1.0$, 에탄올).

원소 분석: $C_{30}H_{41}NO_7$ (분자량 527.66)에 대한 계산치
C 68.29 %, H 7.83 %, N 2.65 %, O 21.2 %; 실측치 C
68.29 %, H 7.90 %, N 2.72 %, O 21.0 %.

UV/VIS at Σ in nm ($A^{1\%}_{1\text{cm}}$): 191 (1306), 193 (1305), 200
(1143), 220 (456).

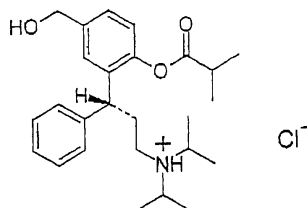
IR: 3380, 2978, 2939, 2878, 2692, 2514, 1756, 1702, 1680,
1618, 1496, 1468, 1226, 1040, 1019, 806,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.198, 1.285, 1.287 (CH_3); 2.541 (CHC=O);
3.589 (NCH); 4.585 (CH_2OH); 6.832 ($=\text{CH}$, 푸마레이트); 6.84-7.62
(아릴, $=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 17.79, 18.95, 19.16 (CH_3); 31.63 (CHCH_2);
34.09 (CH-C=O); 41.87 (CHCH_2); 45.83 (NCH_2); 54.29 (NCH);
63.78 (OCH_2); 122.23, 126.48, 126.77, 127.56, 140.46, 140.52,
142.35, 147.54 (아릴 CH); 135.54 ($=\text{CH}$, 푸마레이트); 170.48
(C=O , 푸마레이트); 175.62 ($i\text{-Pr-C=O}$).

직접 투입 (direct inlet)에 의한 MS, m/z (%): 411 (1), 396 (9), 380 (1)
223 (2), 165 (2), 114 (100), 98 (4), 91 (3), 84 (3), 72 (10),
56 (7).

7. R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-이소부티레이트 에스테르 하이드로클로라이드 하이드레이트 (2b)의 제조



R-(+)-2-(3-다이소프로필아미노-1-페닐프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 (1) 8.54g (25.0 mmol)을 50 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액을, 이소부티레이트 클로라이드 2.66g(25.0 mmol)을 100 ml의 디클로로메탄에 녹여, 교반상태에 있는 용액에 0℃에서 천천히 추가하였다. 1시간 경과 후, 냉각장치를 제거하고, 추가로 1시간 더 교반하였다. 회전 증발기에서 진공으로 휘발성 물질을 다 날려버리고 나니, 비결정질의 고체 거품(foam)이 남았다. 이 잔여물을 아세톤 17ml에 녹이고, 혼탁(turbidity)이 명백히 나타날 때까지, 0.45~0.50g의 물과 약 20~25ml의 디에틸 에테르를 추가하였다. 이어서 초음파 결정화 처리로 처리하였더니 결정이 자발적으로 생기기 시작했다. 교반하면서 이에 80ml의 디에

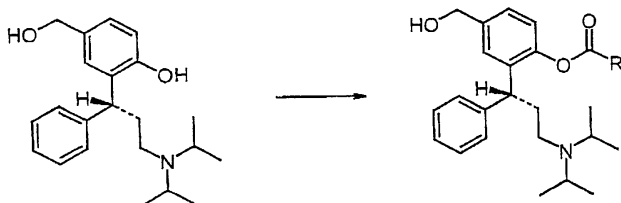
틸 에테르를 천천히 가하였다. 침전한 무색의 결정을 빨아들인 후, 하룻밤 동안 오산화인(phosphorus pentoxide)으로 진공건조시켰더니, 무색 결정, 97.0% 순도(HPLC)의 R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 하이드로클로라이드 하이드레이트 10.5 g(수율 : 93.7 %)이 얻어졌다.

녹는점 97.1 °C.

$[I]_D^{20} = + 4.3$ (c = 1.03, 에탄올)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 16.94, 17.35, 18.24, 18.40, 18.87, 19.05, 31.20, 33.99, 41.64, 45.41, 54.18, 54.42, 63.83, 122.25, 126.50, 126.70, 126.96, 127.34, 128.60, 133.80, 140.55, 142.17, 147.68, 175.79.

8. 페놀성 모노에스테르(phenolic monoesters)



일반적 실험방법

R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시페놀 (6) 120.3mg (0.352 mmol)을 5 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액을 0°C에서 교반하면서, 산염화물(acid chloride) 0.352 mmol을 2 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액을 이에 적가하였다. 이어, 트리에틸아민 49.1 μl (0.353mmol)를 디클로로메탄 2ml에 녹인 용액을 추가하였다. 실온에서 18시간 경과 후, 박층크로마토그래피 (thin-layer chromatography)로 반응이 완전히 진행된 것을 확인하였다. 침전물을 물 5ml, 0.1N 염산 수용액, 탄산수소나트륨 5% 수용액 5ml, 물 5ml로 연이어 세척하고, 황산나트륨 (sodium sulfate)으로 건조시킨 후, 여과하고, 건조될 때까지 농축한 후, 질량이 일정하게 될 때까지 고진공 건조하였다.

다음의 화합물은 이 방법을 사용하여 제조된 화합물의 예이다.

$\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

R-(+)-3-메틸부티르산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르

70% 수득률, > 95% 순도의 무색 오일(NMR).

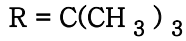
^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.45, 20.59, 22.54, 25.70, 36.74, 42.18, 43.27, 43.96, 48.90, 64.67, 122.66, 125.60, 126.20, 126.79, 127.95, 128.37, 136.83, 138.86, 143.83, 147.82, 171.37.
DC (1): 0.76.

$\text{R} = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

R-(+)-3,3-디메틸부티르산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르, 유리염기 (free base)

69.7% 수득률, > 95% 순도의 무색 오일 (NMR).

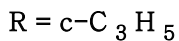
^{13}C -NMR (CDCl_3): 20.40, 20.53, 29.73, 30.99, 36.62, 42.17,
44.01, 47.60, 49.01, 64.65, 122.64, 125.60, 126.20, 126.80,
127.96, 128.36, 136.85, 138.90, 143.80, 147.82, 170.55.
DC (1): 0.75.



R-(+)-3-피발산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르 염산염

무색 결정, 녹는점 165-6 °C.

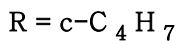
^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$ =39.7 ppm): 16.52, 16.68, 17.98, 18.11,
26.87, 31.46, 41.71, 45.33, 53.89, 53.98, 62.65, 122.61,
122.97, 125.94, 126.09, 126.57, 126.75, 127.87, 128.58,
131.80, 134.94, 141.02, 142.69, 147.17, 155.32, 163.92,
176.21.



R-(+)-사이크로프로판 카르복실산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르 염산염

무색의, 왁스와 같은 물질

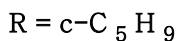
^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$ =39.7 ppm): 173.02, 172.49, 172.37, 153.10,
147.12, 142.72, 142.03, 140.78, 136.60, 134.79, 134.35,
129.55, 129.13, 128.80, 128.67, 127.87, 126.96, 126.74,
125.94, 125.84, 124.37, 123.71, 122.80, 62.64, 53.92, 45.34,
41.65, 31.44, 18.05, 16.66, 12.84, 9.58, 9.28, 8.49, 7.89.



R-(+)-사이크로부탄 카르복실산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르 염산염

무색의, 왁스와 같은 물질

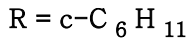
^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$ =39.7 ppm): 173.53, 147.12, 142.81, 140.74,
134.77, 128.65, 127.81, 126.74, 125.99, 125.87, 122.75,
62.63, 53.92, 45.34, 41.42, 37.38, 31.54, 25.04, 24.92,
18.03, 16.68, 16.61.



R-(+)-사이크로펜탄 카르복실산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르 염산염

무색의, 왁스와 같은 물질

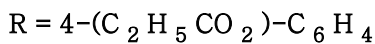
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 =39.7 ppm): 174.80, 147.22, 142.86, 140.76, 134.72, 128.66, 127.80, 126.73, 126.04, 125.88, 122.71, 62.62, 53.94, 45.37, 43.24, 41.39, 31.54, 29.78, 29.59, 25.64, 25.59, 18.07, 16.64.



R-(+)-사이크로헥산 카르복실산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르 염산염

무색의, 왁스와 같은 물질

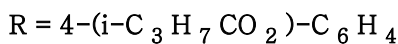
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 =39.7 ppm): 174.08, 147.15, 142.85, 140.77, 134.78, 128.66, 127.77, 126.74, 126.06, 125.87, 122.69, 62.61, 53.91, 45.36, 42.26, 41.24, 31.53, 28.74, 28.62, 25.48, 25.04, 24.98, 18.05, 16.67, 16.60.



R-(+)-4-에틸카르보닐옥시-벤조산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르 염산염

무색 결정, 녹는점 195-8 °C.

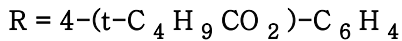
^1H -NMR (DMSO- d_6): 9.87 (s, 1H, 이는 D_2O 로 대체될 수 있다, NH), 8.19-8.12 (m, 2H, 페닐 -H), 7.55 (d, J = 1.0 Hz, 1H, 페닐 -H3), 7.41-7.13 (m, 9H, 페닐 -H), 5.28 (br s, 1H, 이는 D_2O 로 대체될 수 있다, OH), 4.53 (s, 2H, CH_2), 4.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 3.61-3.50 (m, 2H, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.97-2.74 (m, 2H, CH_2), 2.67 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 2.56-2.43 (m, 2H, CH_2), 1.23-1.13 (m, 15H, $2 \times \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3).



R-(+)-4-이소프로필카르보닐옥시-벤조산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르 염산염

무색 결정, 녹는점 202-4 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.73 (s, 1H, 이는 D₂O 로 대체될 수 있다, NH), 8.19-8.12 (m, 2H, 페닐-H), 7.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H, 페닐-H3), 7.42-7.14 (m, 9H, 페닐-H), 5.27 (br s, 1H, 이는 D₂O로 대체될 수 있다, OH), 4.53 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.61-3.50 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 2.99-2.78 (m, 3H, CH₂, CH(CH₃)₂), 2.54-2.47 (m, 2H, CH₂), 1.29-1.13 (m, 18H, 3 × CH(CH₃)₂).



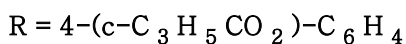
R-(+)-4-(t-부틸카르보닐옥시)-벤조산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르, 유리염기(free base)

무색 오일.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.19-8.12 (m, 2H, 페닐-H), 7.45-7.33 (m, 3H, 페닐-H), 7.25-7.09 (m, 7H, 페닐-H), 5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 2.95-2.80 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 2.38-2.25 (m, 2H, CH₂), 2.09-2.03 (m, 2H, CH₂), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.82-0.76 (m, 12H, 2 × CH(CH₃)₂).

염산염: 무색 결정, 녹는점 165-6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 8.22-8.16 (m, 2H, 페닐-H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 페닐-H), 7.27-7.02 (m, 9H, 페닐-H), 4.83-4.60 ('m', 2H, CH₂), 4.01-3.94 (m, 1H, CH), 3.66-3.54 (m, 2H), 3.18-2.80 (m, 3H), 2.53-2.44 (m, 1H) (2 × CH₂, 2 × CH(CH₃)₂), 1.43-1.25 (m, 21H, (CH₃)₃, 2 × CH(CH₃)₂).

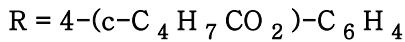


R-(+)-4-(사이클로프로필카르보닐옥시)-벤조산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르 염산염

무색 결정, 녹는점 208-213 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.04 (s, 1H, 이는 D₂O 로 대체될 수 있다, NH), 8.15-8.09 (m, 2H, 페닐-H), 7.53 ('d', 1H, 페닐-H3), 7.42-7.13 (m, 9H, 페닐-H), 5.25 (br s, 1H, 이는 D₂O, 로 대체될 수 있다, OH), 4.52 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.53 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 3.05-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.51-2.37 (m, 2H, CH₂), 2.01-1.89 (m, 1H, 사이클로프로필-CH), 1.20-1.05 (m, 16H, 2 × CH(CH₃)₂, 2 × 사이클로프로필-CH₂).

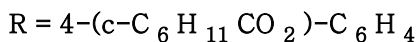
¹³C-NMR (DMSO-d₆ = 39.7 ppm): 172.71, 163.93, 154.92, 147.16, 142.69, 141.03, 134.97, 131.76, 128.60, 127.86, 126.76, 126.56, 126.06, 125.94, 122.95, 122.65, 62.65, 54.00, 53.89, 45.33, 41.63, 31.49, 18.10, 17.98, 16.69, 16.51, 12.86, 9.52.



R-(+)-4-(사이클로부틸카르보닐옥시)-베조산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-페틸페닐-에스테르 염산염

무색 결정, 녹는점 201-6 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.50 (s, 1H, 이는 D₂O 로 대체될 수 있다, NH), 8.17-8.12 (m, 2H, 페닐-H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H, 페닐-H3), 7.42-7.14 (m, 9H, 페닐-H), 5.25 (br s, 1H, 이는 D₂O,로 대체될 수 있다, OH), 4.52 (s, 2H, CH₂), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.47 (m, 3H, 사이클로프로필-CH), 2 × CH(CH₃)₂, 3.00-2.70 (m, 2H, CH₂), 2.51-2.26 (m, 6H, CH₂, 2 × 사이클로프로필-CH₂), 2.10-1.85 (m, 2H, 사이클로프로필-CH₂), 1.22-1.12 (m, 12H, 2 × CH(CH₃)₂).

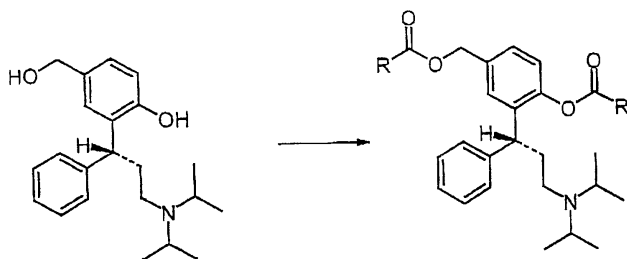


R-(+)-4-(사이클로헥실카르보닐옥시)-베조산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-페틸페닐-에스테르 염산염

무색 결정, 녹는점 212-217 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.34 (s, 1H, 이는 D₂O 로 대체될 수 있다, NH), 8.16-8.12 (m, 2H, 페닐-H), 7.54 (d, J = 1.4 Hz, 1H, 페닐-H3), 7.39-7.14 (m, 9H, 페닐-H), 5.26 ('t', 1H, 이는 D₂O,로 대체될 수 있다, OH), 4.53 (d, J = 4.2 Hz, 2H, CH₂), 4.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.62-3.48 (m, 2H, 2 × CH(CH₃)₂), 3.00-2.60 (m, 3H, 사이클로 헥실 -CH), CH₂), 2.51-2.40 (m, 2H, CH₂), 2.07-1.98 (m, 2H, 사이클로 헥실 -CH₂), 1.80-1.11 (m, 20H, 4 × 사이클로 헥실 -CH₂), 2 × CH(CH₃)₂)

9. 동일한 디에스테르(identical diesters)



일반적 실험방법

R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시페놀 (6) 7.30g (21.4 mmol)을 100 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액을 0℃에서 교반하면서, 산염화물(acid chloride) 49.2 mmol을 50 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액을 이에 적가하였다. 이어, 트리에틸아민 6.86ml (49.2mmol)를 디클로로메탄 50ml에 녹인 용액을 추가하였다. 실온에서 1~3시간 경과 후, 박층크로마토그래피 (thin-layer chromatography)로 반응이 완전히 진행된 것을 확인하였다. 침전물을 물 100ml, 0.1N 염산 수용액, 탄산수소나트륨 5% 수용액 5ml, 물 5ml로 연이어 세척하고, 황산나트륨 (sodium sulfate)상에서 건조시킨 후, 여과하고, 건조될 때까지 농축한 후, 질량이 일정하게 될 때까지 고진공 건조하였다.

다음의 화합물은 이 방법을 사용하여 제조된 화합물의 예이다.

$R = CH_3$

R-(-)-초산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시-메틸페닐-에스테르, 유리염기(free base)

얇은 노란색 오일, 순도 (HPLC): 95.2%.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 20.36, 20.69, 20.94, 20.99, 36.41, 42.27, 43.69, 48.79, 65.89, 122.89, 126.28, 127.17, 127.92, 128.36, 133.69, 136.95, 143.61, 148.46, 168.97, 170.76.

LC-MS: 425 (15%, M^+), 410 (97%), 382 (4%), 308 (3%), 266 (7%), 223 (27%), 195 (13%), 165 (8%), 114 (100%).

$[\alpha]_D^{20} = -33.1$ ($c = 1$, CH_3CN).

DC (1): 0.79.

$R = \text{사이클로헥실(Cyclohexyl)}$

R-(+)-사이클로헥산 카르복실산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-사이클로헥실카르보닐옥시-메틸페닐-에스테르

얇은 노란색 오일, 순도 (NMR): >95%.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 20.30, 25.17, 25.58, 25.73, 28.97, 29.12, 41.70, 43.15, 44.03, 48.64, 65.37, 122.67, 125.88, 126.24, 127.06, 127.31, 127.90, 128.37, 134.03, 136.85, 143.55, 148.33, 174.20, 175.72.

DC (1): 0.96.

$R = CH(CH_3)_2$

R-(+)-이소부티레이트-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-이소부틸옥시메틸-페닐-에스테르

Free base: 옅은 노란색 오일, 순도 (HPLC): 95.6%.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 18.96, 19.08, 20.59, 33.98, 34.20, 36.86,
41.72, 43.72, 48.72, 65.58, 122.65, 126.19, 126.73, 127.91,
128.11, 128.36, 133.91, 136.96, 143.81, 148.41, 175.15,
176.77.

DC (1): 0.74.

하이드젠 퓨마레이트 염 : 무색 시럽 (syrup), 94.4% HPLC 순도

^{13}C -NMR (CDCl_3): 17.89,
18.07, 18.94, 18.97, 19.07, 31.22, 33.93, 34.13, 41.78,
45.62, 53.93, 65.33, 122.93, 126.82, 127.45, 127.53, 127.91,
128.75, 134.74, 135.29, 135.42, 142.04, 148.44, 170.24,
175.71, 176.79.

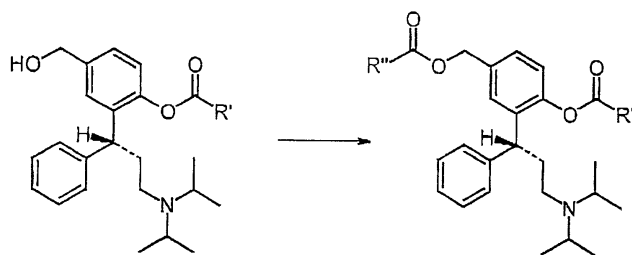
$\text{R} = 4-(\text{t-C}_4\text{H}_9\text{CO}_2)-\text{C}_6\text{H}_4$

R-4-(t-부틸카르보닐옥시)-벤조산-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-(4-t-부틸카르보닐옥시메틸-벤조산)-페닐-에스테르 염산염

무색 결정, 녹는점 105-7 °C.

^{13}C -NMR (DMSO-d_6): 16.49, 16.71, 17.97, 18.06, 26.84, 31.36,
38.45, 41.70, 45.24, 53.79, 53.96, 55.09, 66.11, 122.47,
122.62, 123.59, 126.42, 126.83, 127.21, 127.70, 127.88,
128.02, 128.62, 131.17, 131.86, 134.48, 135.64, 142.52,
148.35, 154.86, 155.39, 163.80, 165.09, 176.14, 176.19.

10. 혼합된 디에스테르(mixed diesters)



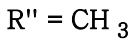
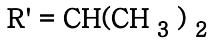
R' 는 R'' 와 다름

일반적 실험방법

화학식 A의 페놀성 모노에스테르 5.30 mmol을 40 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액을 0°C에서 교반하면서, 산염화물(acid chloride) 5.83 mmol을 15 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액을 이에 적가하였다. 이어, 트리에틸아민 0.589g (5.82mmol)을 디클로로메탄 15ml에 녹인 용액을 추가하였다. 실온에서 18시간 경과 후, 박층크로마토그래피 (thin-layer

chromatography)로 반응이 완전히 진행된 것을 확인하였다. 침전물을 물 50ml, 0.1N 염산 수용액, 탄산수소나트륨 5% 수용액 5ml, 물 5ml로 연이어 세척하고, 황산나트륨 (sodium sulfate)으로 건조시킨 후, 여과하고, 건조될 때까지 농축한 후, 질량이 일정하게 될 때까지 고진공 건조하였다.

다음의 화합물은 이 방법을 사용하여 제조된 화합물의 예이다.



R-(+)-이소부티레이트-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-아세톡시메틸-페닐-에스테르

무색 오일 .

DC (1): 0.56

^{13}C -NMR (CDCl₃): 19.12, 20.65, 21.05, 34.24, 37.02, 41.79, 43.79, 48.72, 65.98, 122.75, 125.98, 126.22, 127.94, 128.39, 128.84, 133.55, 137.04, 143.84, 148.58, 170.84, 175.18.

염산염 : 무색 결정

^{13}C -NMR (CDCl₃): 16.89, 17.04, 18.31, 18.92, 20.95, 31.49, 34.07, 41.64, 46.17, 54.55, 65.49, 122.91, 126.61, 126.93, 127.48, 127.83, 128.74, 134.50, 134.88, 141.61, 148.44, 170.67, 175.63.

$[\alpha]_D^{20} = +14.6$ (c = 1, CHCl₃).

산업상 이용 가능성

본 발명에 의해 약제 기술 포물레이션(formulation)에 사용하기에 상당히 적합하도록 될 수 있으며, 그 각각의 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체로 처리(process)될 수 있는, 고순도이고, 결정질이며, 안정한, 3,3-디페닐-프로필아민의 신규한 유도체들의 염들 및 그 중간생성물이 제공된다. 또한 이들 염과 그 중간생성물을 화학선택적(chemoselectively)으로 또는 위치선택적(regioselectively)으로 높은 수율로 얻을 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

R-(+)-2-(3-디이소프로필아미노-1-페닐-프로필)-4-하이드록시메틸페닐이소부티레이트 에스테르 하이드로젠 푸마레이트인 것을 특징으로 하는 결정형(crystalline form)의 화합물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.
삭제

청구항 6.
삭제

청구항 7.
삭제

청구항 8.
삭제

청구항 9.
삭제

청구항 10.
삭제

청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

도면

도면1

반응 다이어그램 1

(i)는 LiAlH_4 , (ii)는 라니 니켈/ 수소, (iii)는 $\text{Me}_2\text{CH-COCl}$, Et_3N , (iv)는 푸마르

산, (v)는 염산, R은 이소프로필기(i-Pr)를 나타낸다.

