



등록특허 10-2299990



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2021년09월08일  
(11) 등록번호 10-2299990  
(24) 등록일자 2021년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07F 5/02 (2006.01) C07F 5/04 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-0150857  
(22) 출원일자 2014년11월03일  
심사청구일자 2019년09월09일  
(65) 공개번호 10-2016-0051246  
(43) 공개일자 2016년05월11일  
(56) 선행기술조사문헌  
KR101139431 B1\*  
KR1020100010079 A\*  
US05631364 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
주식회사 람다트  
서울특별시 구로구 디지털로33길 50,704호(구로동, 벽산디지털밸리7차)  
(72) 발명자  
문창상  
경기도 수원시 권선구 오목천로152번길 40, 903  
고광수  
경기도 수원시 권선구 오목천로152번길 40, 903  
(74) 대리인  
특허법인 누리

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법

**(57) 요약**

본 발명은 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법에 관한 것으로, 4-카복시페닐보로닉산과 벤조티아졸 포스핀염을 반응시켜 4-카복시페닐 보로닉산의 활성형 에스테르화물인 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르를 제조하는 단계; 및 상기 4-카복시페닐보로닉산 S-벤조티아졸-2-일 에스테르와 1,3-디아미노-2-프로판올을 유기용매 하에서 아실화 반응시켜 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산을 제조하는 단계;를 통해, 공업적으로 간편하고 경제적인 뿐 아니라 고순도를 보장할 수 있는 신규한 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산을 제조하는 방법을 제공한다.

명세서

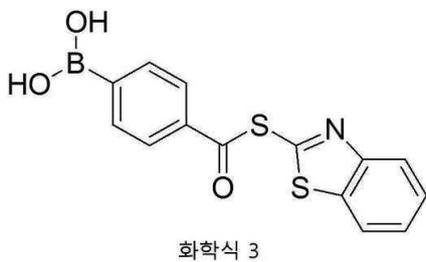
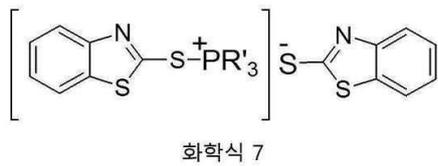
청구범위

청구항 1

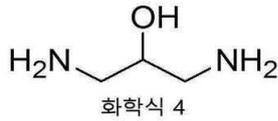
하기의 화학식 1의 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조방법에 있어서,



하기의 화학식 2의 4-카복시페닐보로닉산을 하기 화학식 7의 벤조티아졸 포스핀염과 반응시켜 하기 화학식 3의 4-카복시페닐보로닉산 S-벤조티아졸-2-일 에스테르를 제조하는 단계;



상기 화학식 3의 4-카복시페닐보로닉산 S-벤조티아졸-2-일 에스테르와 하기 화학식 4의 1,3-디아미노-2-프로판올을 유기용매 하에서 아실화 반응시켜 상기 화학식 1의 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산을 제조하는 단계;를 포함하고,



상기 화학식 7의 벤조티아졸 포스핀염은 하기 화학식 6의 트리페닐포스핀을 제1 유기 용매로 용해시킨 후 하기 화학식 5로 표시되는 2,2'-디티오비스(벤조티아졸)을 가하여 제조하고,

사용되는 트리페닐포스핀의 당량은 4-카복시페닐보로닉산에 대하여 2 내지 3 당량이고,

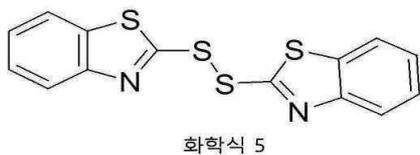
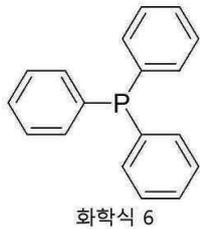
제조된 화학식7의 벤조티아졸 포스핀염을 분리하지 않고 상기 화학식2의 4-카복시페닐보로닉산과의 반응에 직접 사용하고,

제조된 벤조티아졸 포스핀염의 반응혼합물에 직접 화학식2의 4-카복시페닐보로닉산을 가하여 20℃ 내지 25℃에서 24시간 내지 48시간 동안 교반하여 화학식3의 4-카복시페닐보로닉산의 활성형 에스테르화물인 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르를 제조하고,

제조된 벤조티아졸 포스핀염의 반응혼합물에 직접 화학식2의 4-카복시페닐보로닉산을 첨가한 반응물을 감압 농축하여 상기 제1 유기용매를 제거하고, 농축 잔사에 메탄올을 첨가하고 교반한 후, 여과 및 건조하여 화학식 3의 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르를 얻고,

1,3-디아미노-2-프로판올에 대한 활성형 에스테르화물(4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르)의 당량비는 1 내지 2당량이고,

상기 아실화 반응의 온도는 10℃ 내지 30℃인 것을 특징으로 하는 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법.



**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

청구항 1에 있어서

상기 화학식 3의 4-카복시페닐보로닉산 S-벤조티아졸-2-일 에스테르의 제조 시, 반응 용매로 상기 제1 유기 용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄에서 선택되는 어느 하나 또는 혼합 용매인 것을 특징으로 하는 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법.

**청구항 4**

청구항 1에 있어서, 상기 아실화 반응의 유기용매는

디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 테트라하이드로퓨란, N,N'-디메틸아세트아미드, N,N'-디메틸포름아미드에서 선택되는 어느 하나 또는 혼합 용매인 것을 특징으로 하는 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법.

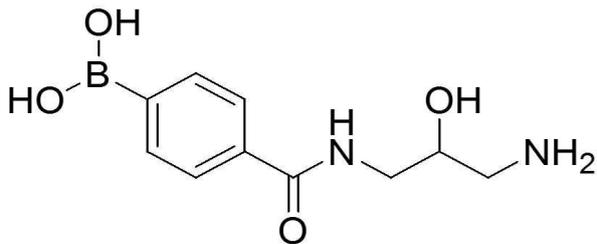
**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 XC-DAPOL-CPBA를 합성하기 위한 중요 중간체인 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

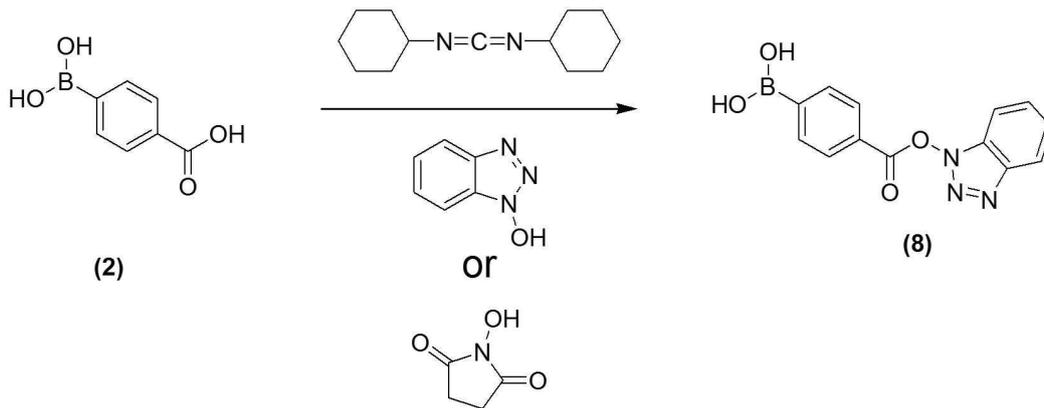
**배경 기술**

[0002] 미국 특허 제5,631,364호에서는 당화혈색소(HbA1c)를 측정하기 위한 시약으로서 XC-DAPOL-CPBA를 개시한다. 상기 XC-DAPOL-CPBA를 합성하기 위한 중요 중간체로서 하기 화학식으로 표시되는 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산이 사용된다.



[0003]

[0004] 미국 특허 제5,631,364호에서는 하기 반응식에 표시된 바와 같이, DCC와 HOBt 또는 NHS를 사용하여 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산을 합성했다.



[0005]

[0006] 그러나, 상기와 같은 방법은 반응 중에 부산물인 유레아(urea)가 발생되어 이를 정제하기 위한 단계가

추가되고, 최종 화합물의 정제법 또한 대량 생산에 적합하지 않은 실리카 칼럼을 통한 정제법일 뿐만 아니라, 반응 수율이 저조하고 일정한 순도를 보장할 수 없다는 문제점이 있다. 또한 반응 용매로 사용되는 N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide, DMF)는 제거하기가 어렵다는 문제점이 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명은 공업적으로 간편하고 경제적인 뿐 아니라 고순도를 보장할 수 있는 신규한 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산을 제조하는 방법을 제공한다.

**과제의 해결 수단**

[0008] 상술한 과제를 해결하기 위하여, 본 발명에 따른 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법은, 4-카복시페닐보로닉산과 벤조티아졸 포스핀염을 반응시켜 4-카복시페닐 보로닉산의 활성형 에스테르화물인 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르를 제조하는 단계; 및 상기 4-카복시페닐보로닉산 S-벤조티아졸-2-일 에스테르와 1,3-디아미노-2-프로판올을 유기용매 하에서 아실화 반응시켜 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산을 제조하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0009] 바람직하게는, 상기 벤조티아졸 포스핀염은 트리페닐포스핀과 2,2'-디티오비스(벤조티아졸)로부터 제조하는 것을 특징으로 한다.

[0010] 바람직하게는, 상기 4-카복시페닐보로닉산 S-벤조티아졸-2-일 에스테르의 제조 시, 반응 용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄에서 선택되는 어느 하나 또는 혼합 용매인 것을 특징으로 한다.

[0011] 바람직하게는, 상기 아실화 반응의 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 테트라하이드로퓨란, N,N'-디메틸아세트아미드, N,N'-디메틸포름아미드에서 선택되는 어느 하나 또는 혼합 용매인 것을 특징으로 한다.

[0012] 또한, 본 발명에 따른 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법은, 그라니세트론 염산염을 제조하기 위한 중간체로서 신규 물질인 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르를 제공하는 것을 특징으로 한다.

**발명의 효과**

[0013] 본 발명에 의한 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산의 제조 방법은 저렴하고 취급이 용이한 합성 원료를 사용함으로써 전체 생산 비용을 절감할 수 있다.

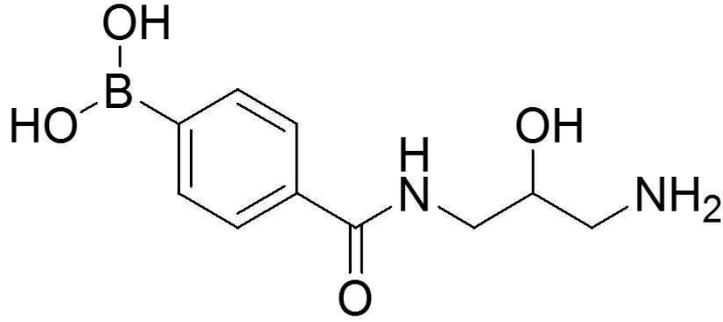
[0014] 또한 본 발명은 4-카복시페닐보로닉산을 출발물질로 하여 온화한 반응 조건 하에서 재결정을 통한 간편하면서도 고수율로 제조할 수 있는 효율성 높은 제조 방법을 제공할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 및 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 이들에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

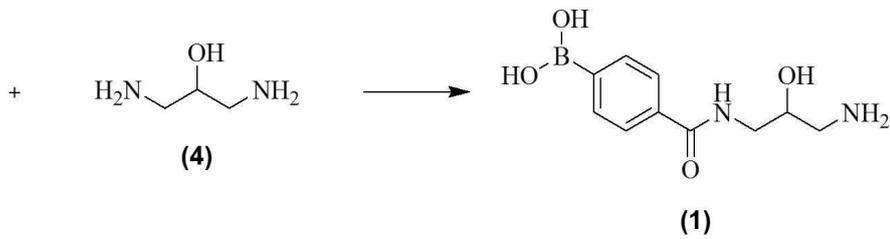
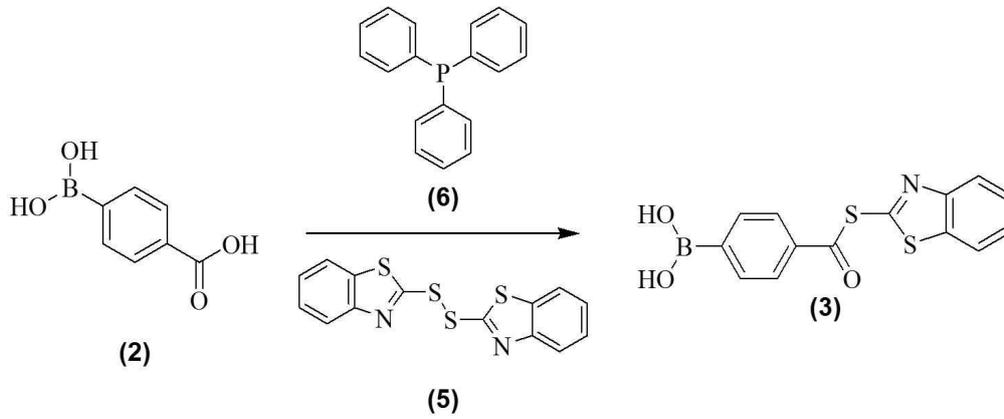
[0016] 본 발명은 하기 화학식1로 표시되는 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산(DAPOL-CPBA)의 신규한 제조 방법을 제안한다.

화학식 1

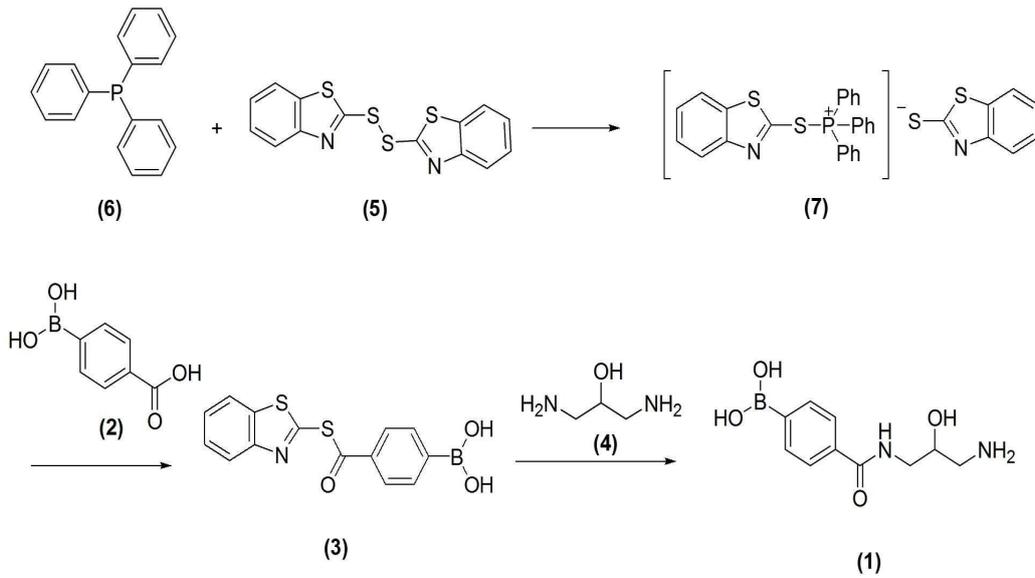


[0017]

[0018] 본 발명에 따른 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산(DAPOL-CPBA)의 반응 단계를 하기 반응식들로 표시하였다.



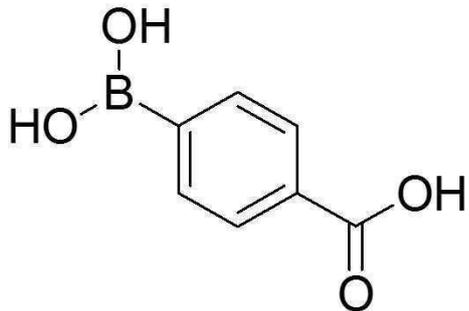
[0019]



[0020]

[0021] 출발물질로 사용되는 하기 화학식2의 4-카복시페닐보로닉산은 공지된 화합물로서, 상업적으로 쉽게 취득 가능한 화합물이다.

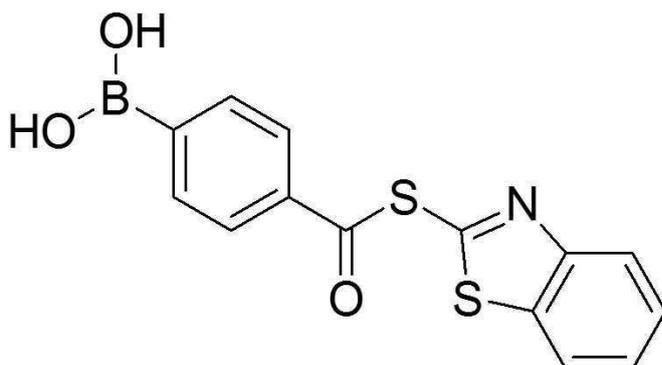
**화학식 2**



[0022]

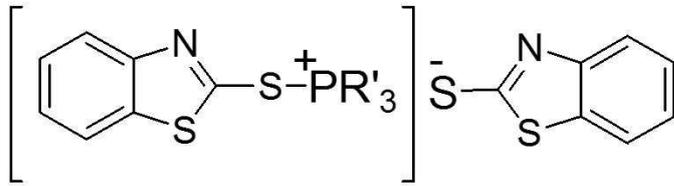
[0023] 본 발명의 방법에서 하기 화학식3으로 표시되는 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르(4-카복시페닐 보로닉산의 활성형 에스테르화물)의 제조는 화학식7로 표시되는 벤조티아졸 포스핀염과 화학식2의 4-카복시페닐보로닉산과의 반응에 의하여 제조된다.

**화학식 3**



[0024]

화학식 7

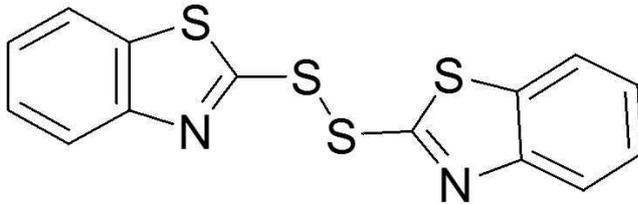


[0025]

[0026]

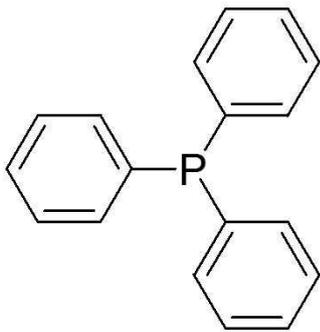
화학식7의 벤조티아졸 포스핀염은 적절한 유기용매에 하기 화학식6의 포스핀 화합물을 용해시킨 후 하기 화학식5의 2,2'-디티오비스(벤조티아졸)을 가하여 제조되며, 제조된 화학식7의 벤조티아졸 포스핀염을 분리하지 않고 상기 화학식2의 4-카복시페닐보로닉산과의 반응에 직접 사용된다.

화학식 5



[0027]

화학식 6



[0028]

[0029]

상기 반응에 사용되는 포스핀 화합물로서, 트리(저급알킬)포스핀 또는 트리알릴포스핀, 트리알킬(또는 알릴)포스파이트 등이 사용될 수 있다. 바람직하게는 트리페닐포스핀이 사용될 수 있는데, 사용되는 트리페닐포스핀의 당량은 4-카복시페닐보로닉산에 대하여 2 내지 3 당량이며, 바람직하게는 2.5 당량일 수 있다.

[0030]

이때 사용되는 반응 용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 등이 적합하며, 바람직하게는 디클로로메탄이 사용될 수 있다. 반응 온도는 0℃ 내지 60℃이며, 20℃ 내지 25℃가 바람직하다.

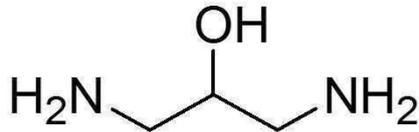
[0031]

제조된 벤조티아졸 포스핀염의 반응혼합물에 직접 화학식2의 4-카복시페닐보로닉산을 가하여 20℃ 내지 25℃에서 24시간 내지 48시간 동안 교반하여 화학식3의 4-카복시페닐보로닉산의 활성형 에스테르화물인 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르를 제조할 수 있다.

[0032] 상기 혼합 용액에 첨가하는 상기 화학식2의 1-메틸인다졸-3-카복실산의 당량은 2,2'-디티오비스(벤조티아졸)에 대하여 0.2 내지 0.5 당량이고, 0.4 당량이 바람직하다.

[0033] 상기 화학식3의 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르와 하기 화학식4의 1,3-디아미노-2-프로판올(그라나탄 아민)을 유기용매 하에서 아실화 반응하여 고순도, 고수율로 화학식1의 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산을 합성한다.

**화학식 4**



[0034]

[0035] 본 발명의 아실화 반응에 사용되는 유기용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 테트라하이드로퓨란, 아세톤, N,N'-디메틸아세트아미드, N,N'-디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올 등의 단독 또는 혼합 용매가 사용될 수 있으며, 바람직하게는 에탄올일 수 있다.

[0036] 1,3-디아미노-2-프로판올에 대한 활성형 에스테르화물(4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르)의 당량비는 1 내지 2당량이고, 1.5당량이 바람직하다. 아실화 반응의 온도는 10℃ 내지 30℃이며, 20℃ 내지 25℃가 바람직하다. 반응온도가 30℃ 이상인 경우 아실화 반응의 부반응이 증가하게 되고, 10℃ 이하인 경우는 반응 속도가 느린 단점이 있다.

[0037] 상기 아실화된 반응 혼합물은 감압건조한 뒤에 유기용매를 제거한다. 유기용매 제거 후, 수용성 유기용매를 사용하여 결정을 형성한 후 여과하여, 본 발명의 목적 화합물인 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산을 결정화한다.

**실시예 1**

[0038] **4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르(화학식3)의 제조**

[0039] 트리페닐포스핀 43.57g(166mmol)을 염화메틸렌 350ml에 용해시키고 2,2'-디티오비스(벤조티아졸) 55.2g(166mmol)을 상온에서 첨가한 후 30분간 교반한다.

[0040] 상기 교반에 따른 반응 혼합물에 4-카복시페닐보로닉산 19.5g(110mmol)을 서서히 첨가하고 상온에서 24시간 동안 교반한다. 이후 반응물을 감압 농축하여 염화메틸렌을 제거한다. 농축 잔사에 메탄올 350ml를 첨가하고 상온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과 및 건조하여 표제 화합물 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르 22.2g(85%)을 얻는다.

[0041] 용점: 105℃ 내지 108℃

**실시예 2**

[0042] **4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산(DAPOL-CPBA)(화학식1)의 제조**

[0043] 1,3-디아미노-2-프로판올 1.85g(11.17mmol)을 에탄올 40ml에 용해시키고 25℃에서 2시간 동안 교반시킨다. 상온에서 4-카복시페닐보로닉산-S-벤조티아졸-2-일 에스테르 4.3g(12.29mmol)을 첨가한 후 상온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 40℃에서 감압농축하고, 농축 잔사에 이소프로판올 50ml를 첨가하고 1시간 동안 환류시킨다. 25℃에서 2시간, 5℃에서 2시간 동안 교반시킨 후 생성된 결정을 여과하고 에탄올 25ml로 세척 후 건조하여 표제 화합물인 4-((3-아미노-2-히드록시프로필)-아미노카보닐)-페닐보로닉산(DAPOL-CPBA) 2.5g(65%)을 얻는다.

[0044] 용점: 201℃ 내지 205℃

[0045] <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 2.80(d, 2H), 3.35(d,2H)m, 4.08(t,1H), 7.4(m, 2H), 7.9(m, 2H)

- [0046] <HPLC 조작 조건>
- [0047] 디텍터: 자외부 흡광 광도계
- [0048] 칼럼: 5 $\mu$ m, 25cm, ODS 칼럼(Hypersil)
- [0049] 유량: 1.5ml/min
- [0050] 감도: A.U.F.S.0.1
- [0051] 주입량: 10 $\mu$ l
- [0052] 이동상: 디메틸옥틸아민 용액과 테트라하이드퓨란을 97.5:2.5의 비율로 섞은 후, 여과하여 사용한다.