

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 487/04

(11) 공개번호 특2000-0052891
(43) 공개일자 2000년08월25일

(21) 출원번호	10-1999-7003755		
(22) 출원일자	1999년04월29일		
번역문제출일자	1999년04월29일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/12370	(87) 국제공개번호	WO 1998/18799
(86) 국제출원출원일자	1997년07월21일	(87) 국제공개일자	1998년05월07일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 유고슬라비아 시에라리온 짐바브웨		

(30) 우선권주장	8/739,402 1996년10월31일 미국(US)
(71) 출원인	웁스트 마리온 로우셀, 인크. 게리 디. 스트리트, 스티븐 엘. 네스비트 미국 08807-0800 뉴저지주 브릿지워터 피.오.박스 6800 루트 202-206
(72) 발명자	리, 토머스, 비., 케이. 미국29501사우스캐롤라이나주플로런스브리타니드라이브1215아파트먼트이 가오, 종글리 미국08822뉴저지주플레밍턴러닝브룩서클26
(74) 대리인	장수길, 김영

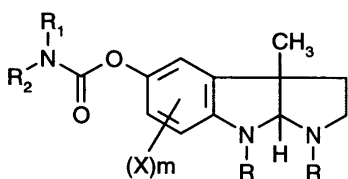
심사청구 : 없음

(54) 에세레롤로부터 피소스티그민 카르바메이트 유도체를 제조하는방법

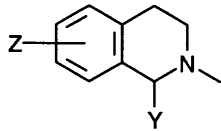
요약

본 발명은 (a) 본원에서 정의한 바와 같은 화학식 II의 화합물을 농축 브롬화수소와 접촉시켜 본원에서 정의한 바와 같은 화학식 III의 화합물을 수득하고, (b) 화학식 III의 화합물을 함유하는 반응 혼합물을 (1) 식 R₁NCO의 이소시아네이트와 접촉시키거나, 또는 (2) 정의한 바와 같은 화학식 IV의 화합물과 접촉시켜 본원에서 정의한 바와 같은 화학식 V의 화합물을 수득하고, (c) 화학식 V의 화합물을 함유하는 반응 혼합물을 식 R₃COOH의 카르복실산의 존재하에, 본원의 식 R₁R₂NH의 아민과 접촉시키고 하기 화학식 I의 생성물을 형성시켜 단리시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 생성물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, R은 저급 알킬이며; R₁은 수소, 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 저급 비시클로알킬, 아릴 또는 아릴 저급 알킬이며; R₂는 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 저급 비시클로알킬, 아릴 또는 아릴 저급 알킬이거나; 또는 R₁ 및 R₂는 여기에 부착된 질소와



함께 화학식 Ia의 기를 형성하고, 여기에서 Y는 수소 또는 저급 알킬이며, Z는 수소, 저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시 또는 히드록시이며; X는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이며; m은 0, 1 또는 2이다.

색인어

에세레톨, 피소스티그민 카르바메이트 유도체, 에세롤린.

명세서

본 발명은 (a) 하기 화학식 II의 화합물을 농축 브롬화수소와 접촉시켜 하기 화학식 III의 화합물을 수득하고,

(b) 하기 화학식 III의 화합물을 함유하는 반응 혼합물을

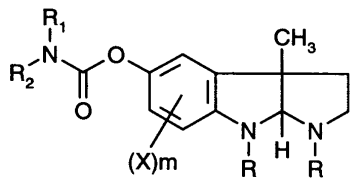
(1) 식 R₁NCO의 이소시아네이트와 접촉시켜 R₂가 수소인 하기 화학식 I의 생성물을 단리시키거나, 또는

(2) 하기 화학식 IV의 화합물과 접촉시켜 하기 화학식 V의 화합물을 수득하고,

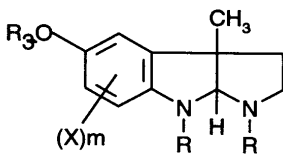
(c) 단계 (b)에서 수득한 하기 화학식 V의 화합물을 함유하는 반응 혼합물을 식 R₅COOH의 카르복실산의 존재하에 식 R₁R₂NH의 화합물과 접촉시키고 하기 화학식 I의 생성물을 형성시켜 단리시키는 것

을 포함하는, 하기 화학식 I의 생성물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

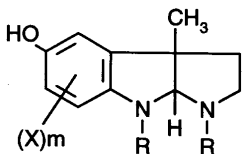
화학식 I



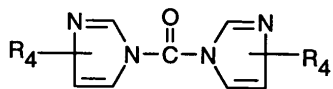
화학식 II



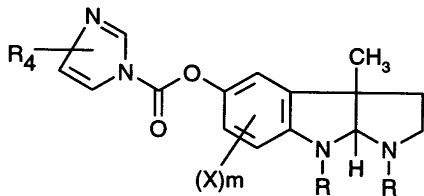
화학식 III



화학식 IV



화학식 V



상기 식에서,

R은 저급 알킬이며;

R₁은 수소, 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 저급 비시클로알킬, 아릴 또는 아릴 저급 알킬이며;

R₂는 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 저급 비시클로알킬, 아릴 또는 아릴 저급 알킬이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 여기에 부착된 질소와 함께 하기 화학식 Ia(여기에서, Y는 수소 또는 저급 알킬이며, Z는 수소, 저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시 또는 히드록시임)의 기를 형성하고;

R₃은 저급 알킬이며;

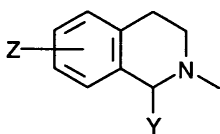
R₄는 수소 또는 저급 알킬이며;

R₅는 저급 알킬이며;

X는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이며;

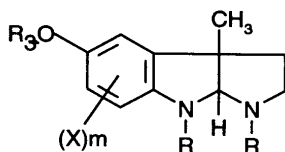
m은 0, 1 또는 2이다.

화학식 Ia

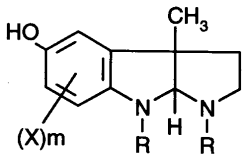


본 발명은 추가로, 하기 화학식 II의 화합물을 농축 브롬화수소와 접촉시켜 하기 화합물 III의 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 하기 화학식 III의 생성물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염의 신규한 제조 방법을 제공한다.

<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서,

R은 저급 알킬이며;

R₃은 저급 알킬이며;

X는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이며;

m은 0, 1 또는 2이다.

화합물 1의 화합물은 미국 특허 제4,791,107호(허여일: 1988. 12.13), 미국 특허 제5,187,165호(허여일: 1993. 2. 19), 미국 특허 제5,541,216호(허여일: 1996. 7. 30) 및 미국 특허 제5,547,977호(허여일: 1996. 8. 20)에 기재되어 있는 바와 같이 기억력 향상제 및 진통제로서 유용하다. 화학식 III의 화합물은 미국 특허 제5,541,216호(허여일: 1996. 7. 30) 및 캐나다 특허 제1,137,489호(허여일: 1982. 12. 14)에 기재되어 있는 바와 같이 기억력 향상제 및 진통제로서 유용하며, 추가의 기억력 향상제 및 진통제 제조를 위한 중간체로서 유용하다.

별다른 언급 또는 지시가 없는 한, 용어 저급 알킬이란 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지된 알킬기를 의미한다. 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소부틸, 펜틸, 헥실 등이 포함된다.

별다른 언급 또는 지시가 없는 한, 용어 시클로알킬이란 탄소수 3 내지 7의 포화 환을 의미한다. 시클로알킬의 예로는 시클로프로필, 시클로헥실, 시클로헵틸 등이 포함된다.

별다른 언급 또는 지시가 없는 한, 용어 비시클로알킬이란 탄소수 7 내지 11의 기를 의미한다.

별다른 언급 또는 지시가 없는 한, 용어 할로겐이란 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

별다른 언급 또는 지시가 없는 한, 용어 아릴이란 비치환 페닐 또는 방향족 헤테로시클릭기; 또는 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 히드록시, 트리플루오로메틸, 페녹시 또는 벤질옥시인 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 방향족 헤테로시클릭기를 의미한다.

용어 '제한학적으로 허용가능한 염'이란 산 부가염을 의미한다. 표현 '제한학적으로 허용가능한 산 부가 염'이란 화학식 I의 화합물의 임의의 무독성 유기 또는 무기 산부가염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 예시적 무기 산으로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 오르토인산 일수소나트륨 및 황산수소칼륨과 같은 산 금속 염이 포함된다. 적합한 염을 형성하는 예시적 유기 산으로는 모노-, 디- 및 트리카르복실산이 포함된다. 그러한 산의 예로는 예를 들면, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, 및 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산 및 2-히드록시에탄술폰산과 같은 술폰산이 있다. 그러한 염은 수화물 또는 실질적인 무수 형태로 존재할 수 있다.

피소스티그민 카르바메이트 유도체의 기타 제조 방법은 공지되어 있다. 예를 들면, 미국 특허 제 3,791,107호(Hamer 등), 미국 특허 제4,831,155호(Brufani 등), 미국 특허 제5,302,721호(Wong 등) 및 미국 특허 제5,455,354호(Wong 등)를 참조한다. 그러나, 이들 화합물을 보다 고효율로 수득하는 방법, 생체학적으로 허용된 시약 및(또는) 덜 값비싼 수득 수단에 대한 수요는 여전히 존재한다.

본 발명의 방법은 이미 공지된 방법보다 중요한 하기 장점을 갖는다.

· 농축 브롬화수소산은 탈알킬화제로서 뿐만 아니라, 반응 용매로서도 사용된다. 이 시약은 삼브롬화붕소 또는 염화알루미늄과 같은 이미 사용된 기타 탈알킬화제보다 덜 값비싸다.

· 할로겐화 용매를 사용하지 않는다. 디클로로에탄 또는 디클로로에탄과 같은 할로겐화 용매는 환경적으로 바람직하지 못하다.

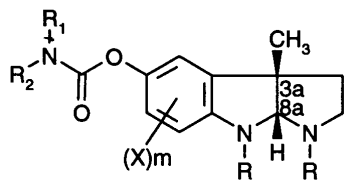
· 예비 컬럼 크로마토그래피 정제가 필요하지 않다. 예비 컬럼 크로마토그래피는 값비싸며, 노동 집약적이고, 일정 비율의 증가(scale-up) 처리량을 제한한다.

· 환경적 배출물 조절은 브롬화수소산이 재활용될 수 있을 때 보다 효율적이다.

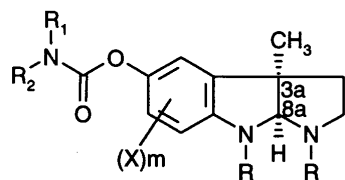
본 발명의 화합물은 하기 기술된 합성 단계를 이용하여 제조된다. 합성 단계를 기술하면서, 치환기 'X', 'm', 'R', 'R₁', 'R₂', 'R₃', 'R₄' 및 'R₅'는 별다른 언급이 없는 한 각각 상기에 정의한 의미일 것이다.

본 발명의 화합물을 나타내는 화학식에서, 1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로피롤로[2,3-b]인돌 환계의 3a-탄소 및 8a-탄소에서 나타나는 굵은 선(—)은 2개의 치환기가 3개 환계의 평균 평면 상에 존재하는 것을 의미하는 반면, 점선(····)은 2개의 치환기가 3개 환계의 평균 평면 아래에 존재하는 것을 의미하며, 파선(~~~~)은 2개의 치환기가 둘다 상기 평면 상 또는 상기 평면 아래에 존재하는 것을 의미한다. 형태상 구속 때문에 3a- 및 8a-위치의 2개 치환기는 둘다 상기 평균 평면 상에 또는 상기 평균 평면 아래에 존재해야 한다. 따라서, 화학식 I에서 3a- 및 8a-위치의 치환기는 시스인데, 이들이 3개 환계의 동일면 상에

존재하기 때문이다. 상기 치환기가 둘다 3개 환계의 평균 평면 상에 존재하는 경우, 배열은 3aS-시스로서 언급될 것이며, 치환기가 둘다 환의 평균 평면 아래에 존재하는 경우, 배열은 3aR-시스로서 언급될 것이다. 이들 두가지 타입의 입체 배치를 하기에 나타낸다.



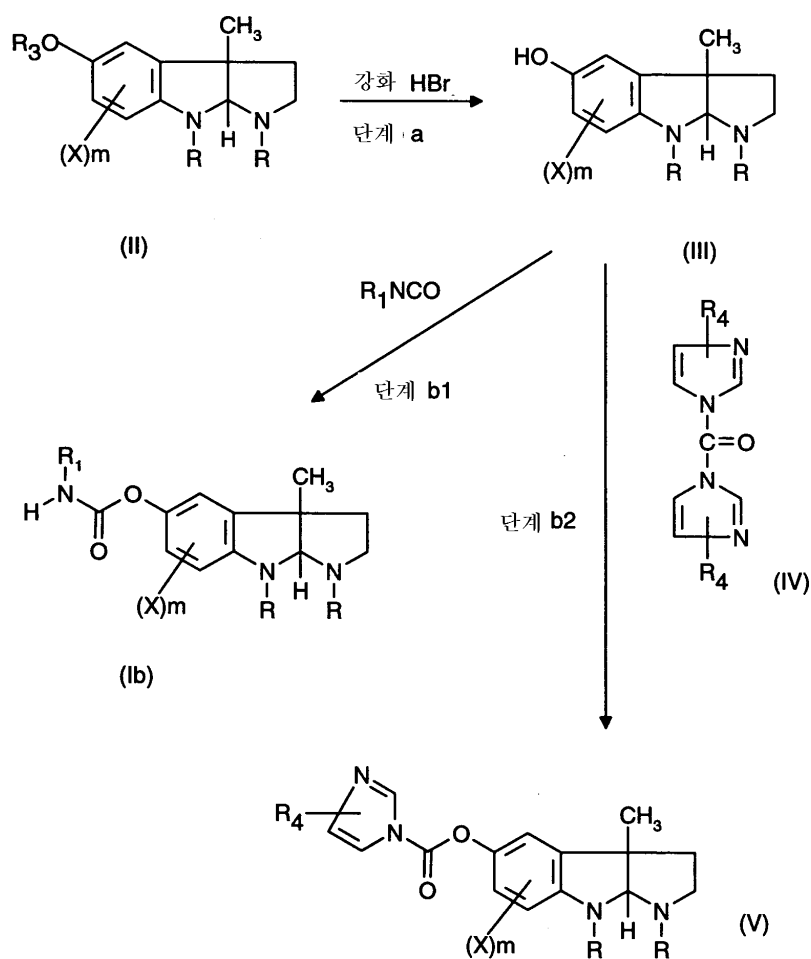
3aS-시스

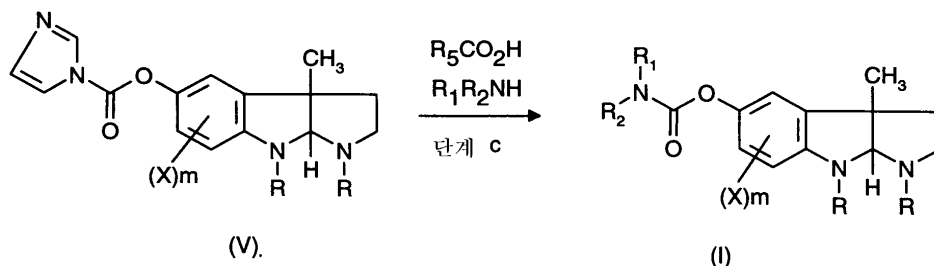


3aR-시스

상기 시스 이성체는 둘다, 즉 3aS-시스 이성체 및 3aR-시스 이성체는 상기에 언급한 파선을 함유하는, 각각 제공된 화합물명 또는 화학식에 의해 포함된다. 또한, 라세미 혼합물(1:1 비의 3aS-시스 : 3aR-시스)을 포함하는 3aS-시스 및 3aR-시스 이성체의 모든 혼합물이 포함된다.

반응식 1





단계 a에서, 화학식 II의 화합물을 실온에서 농축 브롬화수소와 접촉시킨다. 이어서, 반응물을 80 내지 100°C, 바람직하게는 90 내지 95°C에서 1 내지 5시간, 바람직하게는 3 내지 4시간 동안 가열한다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 물로 세정하고, 적절한 염기, 예를 들면 20% 수산화칼륨으로 중화시킨다. 이어서, 화학식 III의 적절한 화합물을 부틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 추출시키고 생성된 용액을 탄산칼륨 또는 분자체와 같은 건조화제로 건조시킨다.

본원에서, 용어 '농축 브롬화수소'란 브롬화수소 농도가 약 55 내지 약 62%인 것을 의미한다. 바람직하게는, 브롬화수소 농도가 약 57 내지 약 60% 내에 있다. 농축 브롬화수소는 당업계의 통상적 기술자들에게 널리 공지된 기술 및 공정을 이용하여 48% 브롬화수소로부터 수득한다. 또한, 62% 브롬화수소는 상업적으로 수득할 수 있다.

단계 b1에서, 화학식 III의 화합물을 알킬 이소시아네이트 또는 치환된 알킬 이소시아네이트 중 하나와 접촉시켜, 상기 화학식 Ib로 나타낸 바와 같은, R₂가 수소인 화학식 I의 화합물을 형성한다. 이 경우, 반응 온도는 통상 약 0 내지 약 25°C, 바람직하게는 약 5 내지 약 10°C이다. 반응을 모니터링하고 예를 들면, 칼륨 t-부톡사이드와 같은 염기 또는 예를 들면, 아세트산과 같은 산을 첨가하여 pH를 약 9 내지 10으로 유지시킨다.

단계 b2에서, 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 카르보닐디이미다졸 화합물과 접촉시켜 화학식 V의 이미다졸 카르바메이트 생성물을 생성시킨다. 이 경우, 첨가는 약 0 내지 약 25°C, 바람직하게는 약 20°C에서 수행한다.

단계 c에서, 반응은 전형적으로, 예를 들면, 아세트산과 같은 카르복실산 및 테트라히드로이소퀴놀린과 같은 아민을 상기에서 수득한 용액에 연속적으로 첨가하여 수행한다. 산성 용액의 pH는 아세트산과 같은 산을 사용한 후 적절한 아민과 접촉시켜 약 4.5 내지 약 6으로 임의로 산성화시킬 수 있다. 아민 첨가는 통상, 약 -15 내지 약 25°C, 바람직하게는 약 -10 내지 약 20°C에서 수행한다.

본 발명의 방법에 의해 제조된 화합물 예로는 하기 화합물은 물론, 이들의 3aR-시스 이성체, 및 라세미 혼합물을 포함하는 3aS-시스 이성체와 3aR-시스 이성체와의 혼합물도 포함된다.

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (6-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (7-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (6-클로로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (7-클로로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (6-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (6-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (7-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, 시클로헥실 카르바메이트 에스테르;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, 3-클로로페닐 카르바메이트 에스테르 푸마레이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, 3-클로로페닐 카르바메이트 에스테르; 및

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, 1-(페닐)에틸 카르바메이트 에스테르.

하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제시되며 어떠한 방식으로든 본 발명을 한정하려는 의도는 아니다.

실시예

<실시예 1>

<48% HBr을 탈알킬화제로서 사용하는 (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올,

(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트(HP-290)의 제법>

20.0 g(81 밀리몰)의 에세레톨을 실온에서 질소하에 80 ml의 HBr(48%) 중에 용해시켰다. 반응물을 90 내지 95°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 250 ml의 빙수에 부어 넣었고, 50 ml의 물로 세정하였다. 용액을 20% KOH로 중화시킨 다음 부틸 아세테이트(2 x 100 ml)로 추출시켰다. 합한 부틸 아세테이트 용액을 실온에서 질소하에 40 g의 탄산칼륨 상에서 간단히 건조시켰다. 건조 물질을 여과하였다. 부틸 아세테이트 여액에 1,1-카르보닐디이미다졸(CDI)을 첨가한 후, 14.8 ml의 아세트산 및 12.02 g(90 밀리몰)의 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 질소하에 밤새 교반하였다. 조 반응 혼합물은 외부 표준 HPLC로 분석할 때 3.90 g(12.72%)의 HP 290을 함유하였다. 이 반응 혼합물을 40 ml의 물로 세척하였고 수용액을 부틸 아세테이트(2 x 40 ml)로 추출시켰다. 합한 유기층을 묶은 염산으로 추출시켰다. 수용액을 수산화나트륨으로 중화시켰고 시클로헥산(2 x 125 ml)으로 추출시켰다. 합한 시클로헥산을 탄산칼륨으로 건조시켰고 25 g의 알루미늄과 함께 교반하였다. 흡착제를 여과하였고 여액 케익을 시클로헥산으로 세정하였다. 이 용액을 시럽으로 농축시켰고 이것은 2.66 g(8.67%)의 HP 290을 함유하였다. 이 시럽을 시클로헥산으로부터 결정화시키려는 시도는 실패하여 결정상 생성물 HP 290이 수득되었다.

<실시예 2>

<62% HBr을 탈알킬화제로서 사용하는 (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트(HP 290)의 제법>

a) 농축(60 내지 62%) 브롬화수소의 제법

HBr 농도가 적정에 의한 분석시 60 내지 62%에 달할 때까지 1.0 l의 상업적으로 시판중인 HBr(48%) 수용액을 0°C 내지 실온에서 가스상 브롬화수소를 통해 버블링시켰다. 80 ml의 이 용액을 하기 단계에서 사용하였다.

b) (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트의 제법

20.00 g(81 밀리몰)의 에세레톨을 실온에서 질소하에 80 ml의 HBr(62%) 중에 용해시켰다. 반응물을 90 내지 95°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 250 ml의 빙수에 부어 넣었고, 50 ml의 물로 세정하였다. 용액을 20% KOH로 중화시킨 다음 부틸 아세테이트(2 x 100 ml)로 추출시켰다. 합한 부틸 아세테이트 용액을 실온에서 질소하에 40 g의 탄산칼륨 상에서 간단히 건조시켰다. 건조 물질을 여과하였다. 부틸 아세테이트 용액에 1,1-카르보닐디이미다졸(CDI)을 첨가한 후, 14.8 ml의 아세트산 및 12.02 g(90 밀리몰)의 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 첨가하였다. 혼합물은 외부 표준 HPLC로 분석할 때 26.23 g(85.58%)의 HP 290을 함유하였다. 이 반응 혼합물을 40 ml의 물로 세척하였고 수용액을 부틸 아세테이트(2 x 40 ml)로 추출시켰다. 합한 유기층을 묶은 염산으로 추출시켰다. 수용액을 수산화나트륨으로 중화시켰고 시클로헥산(2 x 125 ml)으로 추출시켰다. 합한 시클로헥산을 탄산칼륨으로 건조시켰고 25 g의 알루미늄과 함께 교반하였다. 흡착제를 여과하였고 여액 케익을 시클로헥산으로 세정하였다. 이 용액을 시럽으로 농축시켰고 이것은 27.07 g(75.27%)의 HP 290을 함유하였다. 이 시럽을 시클로헥산으로부터 결정화시켜 22.07 g(72.01%)의 HP 290을 백색 결정상 생성물로서 수득하였다.

<실시예 3>

<(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, 시클로헥실 카르바메이트 에스테르의 제법>

(-)-에세롤린 용액(2.2 g, 실시예 2로부터 수득한 '부틸 아세테이트 용액')에 벤젠(50 ml)을 함유하는 시클로헥실 이소시아네이트(1.2 g)를 첨가하였고, 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물은 부틸 아세테이트 용액 물(200 ml)로 추출시킨 후 수산화나트륨 용액(100 ml, 0.5N) 및 물(100 ml)로 추출시켜 단리시켰다. 잔사를 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 부틸 아세테이트 용액을 감압하에 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<실시예 4>

<(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, 3-클로로페닐 카르바메이트 에스테르 푸마레이트의 제법>

(-)-에세롤린 용액(2.2 g, 실시예 2로부터 수득한 '부틸 아세테이트 용액')에 3-클로로페닐 이소시아네이트(1.5 g)를 5°C에서 1시간에 걸쳐 첨가하였고, 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물은 푸마레이트 염으로서 단리시킨 후 수세척하였고, 감압하에 농축시켰고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래프성 정제시켰고, 정제된 유리 염기를 푸마르산(1 당량)으로 산성화시켰다.

<실시예 5>

<(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, 3-클로로페닐 카르바메이트 에스테르의 제법>

(-)-에세롤린 용액(2.2 g, 실시예 2로부터 수득한 '부틸 아세테이트 용액')에 3-클로로페닐 이소시아네이트(1.6 g)를 -5°C에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 0.25시간 동안 교반한 후, 표제 화합물을 실시예 2에 기술한 바와 실질적으로 동일하게 단리시켰다.

<실시예 6>

<(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, 1-(페닐)에틸 카르바메이트 에스테르의 제법>

(-)-에세롤린 용액(2.2 g, 실시예 2로부터 수득한 '부틸 아세테이트 용액')에 (S)-(-)- α -메틸벤질 이소시아네이트(1.5 g)를 10°C에서 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 표제 화합물을 실시예 2에 기술한 바와 실질적으로 동일하게 단리시켰다.

<실시예 7>

<57% HBr을 탈알킬화제로서 사용하는 (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐) 카르바메이트(HP 290)의 제법>

a) 농축(57%) 브롬화수소의 제법

HBr 농도가 적정에 의한 분석시 57%에 달할 때까지 700ml의 상업적으로 시판중인 HBr(48%) 수용액을 0°C 내지 실온에서 가스상 브롬화수소를 통해 버블링시켰다.

b) (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트의 제법

실시예 7 단계 a에서의 용액에 100 g(0.41 몰)의 에세레톨을 실온에서 질소하에 첨가하였다. 혼합물을 질소하에 5 내지 6시간 동안 교반하면서 가열하였다. 혼합물을 증류시켜 과량의 HBr(재활용가능함)을 제거하였고 잔사를 1.0 l의 물 중에 용해시켰다. 이 용액의 1/5을 50% NaOH(16.5 g) 수용액으로 염기성화시켰고 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 에세롤린 함유 추출물을 탄산칼륨 상에서 건조시켰고 15.1 g(94 밀리몰)의 1,1-카르보닐디이미다졸(CDI)로 간단히 처리한 후 14.8 ml의 아세트산 및 12.0 g(90 밀리몰)의 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 적색나는 반응 혼합물을 물로 세척하였다. 수용액을 에틸 아세테이트로 다시 추출시켰다. 에틸 아세테이트 추출물을 묽은 수산화나트륨으로 세척한 후, 물로 세척하였고 탄산칼륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중에 제거하여 시럽을 수득하였고 이것을 200 ml의 시클로헥산 중에 용해시켰고 25 g의 알루미늄으로 30분 동안 슬러리화시켰고 여과하였다. 여액 케익을 시클로헥산으로 세정하였고 여액을 농축시켜 잔사를 시클로헥산으로부터 결정화시켜 21.43 g(70%)의 생성물을 백색 결정상 고체로서 수득하였다.

[표 1]

<48% HBr 및 62% HBr에 의한 에세레톨 탈알킬화 반응의 프로파일>

시간	48% HBr*		62% HBr*	
	에세롤린(%)	에세레톨(%)	에세롤린(%)	에세레톨(%)
0:30	1.58	98.42	51.73	48.22
1:00	2.73	96.82	60.13	38.11
1:30	4.11	95.35	76.11	21.46
3:45	5.45	93.92	84.14	12.70
2:30	6.56	92.48	88.09	7.42
3:00	8.70	89.93	90.92	2.66
3:30	9.91	88.76	91.80	1.05

* HPLC로 결정할 경우, 반응 혼합물 중에서의 에세레톨의 에세롤린으로의 전환률(상대비)

[표 2]

<48% HBr 및 62% HBr에 의한 HP 290의 수율 비교>

시료	48% HBr		62% HBr	
	HP 290 수율(%)	에세레톨 수율(%)	HP 290 수율(%)	에세레톨 수율(%)
조 반응 혼합물*	12.72	75.71	85.58	0
결정상 생성물	0	—	72	—

* 외부 표준 HPLC에 의한 HP 290 및 에세레톨의 정량 분석

62% HBr 대 48% HBr의 장점:

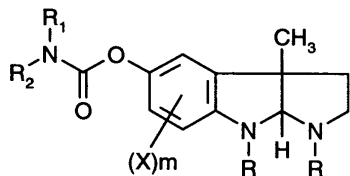
- 48% HBr에 의한 탈알킬화는 에세레톨의 실제적인 탈알킬화 방법이기에는 너무 느리다. 62% HBr에 의한 탈알킬화는 신속하며 에세레톨의 경우, 편리하며 실제적인 탈알킬화 방법을 제공한다.
- 두 시약의 경우 정확하게 동일한 조건하에, 48% HBr에 의한 에세레톨 탈알킬화는 ~13% 만의 조 HP 290 수율을 제공하는 반면; 62% HBr에 의한 에세레톨 탈알킬화는 ~86%의 조 HP 290 수율을 제공한다.
- 48% HBr 탈알킬화로부터 수득한 조 HP 290 생성물은 HP 290을 시클로헥산으로부터 성공적으로 결정화 시키기에는 너무 불순하였던 반면, 62% HBr 탈알킬화로부터 수득한 조 HP 290은 72%의 결정상 HP 290을 시클로헥산으로부터 수득하였다.

(57) 청구의 범위

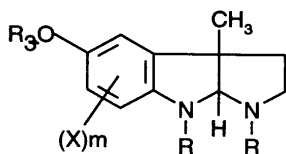
청구항 1

- (a) 하기 화학식 II의 화합물을 농축 브롬화수소와 접촉시켜 하기 화학식 III의 화합물을 수득하고,
 (b) 하기 화학식 III의 화합물을 함유하는 반응 혼합물을
 (1) 식 R_1NCO 의 이소시아네이트와 접촉시켜 R_2 가 수소인 하기 화학식 I의 생성물을 분리시키거나, 또는
 (2) 하기 화학식 IV의 화합물과 접촉시켜 하기 화학식 V의 화합물을 수득하고,
 (c) 단계 (b)에서 수득한 하기 화학식 V의 화합물을 함유하는 반응 혼합물을 식 R_5COOH 의 카르복실산의 존재하에 식 R_1R_2NH 의 화합물과 접촉시키고 하기 화학식 I의 생성물을 형성시켜 분리시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법.

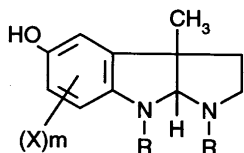
<화학식 I>



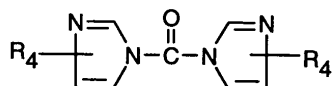
<화학식 II>



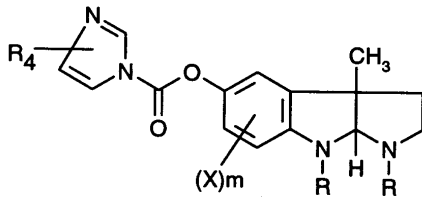
<화학식 III>



<화학식 IV>



<화학식 V>



상기 식에서,

R은 저급 알킬이며;

R₁은 수소, 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 저급 비시클로알킬, 아릴 또는 아릴 저급 알킬이며;

R₂는 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 저급 비시클로알킬, 아릴 또는 아릴 저급 알킬이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 여기에 부착된 질소와 함께 하기 화학식 Ia(여기에서, Y는 수소 또는 저급 알킬이며, Z는 수소, 저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시 또는 히드록시임)의 기를 형성하고;

R₃은 저급 알킬이며;

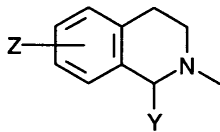
R₄는 수소 또는 저급 알킬이며;

R₅는 저급 알킬이며;

X는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이며;

m은 0, 1 또는 2이다.

<화학식 Ia>



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 농축 브롬화수소가 농도 약 60 내지 약 62%의 브롬화수소인 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 농축 브롬화수소가 농도 약 57 내지 약 60%의 브롬화수소인 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, R 및 R₃이 저급 알킬이며, X가 수소인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, R₁이 메틸이며, R₃이 에틸인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 (-)-에세레톨인 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, R₁이 저급 알킬이며, X가 수소이며, R₁ 및 R₂가 여기에 부착된 질소와 함께 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린기 또는 1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린기를 형성하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, R₁이 메틸인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1-메틸-1,2,3,4-테트라

히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1-에틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1-프로필-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (6-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (7-클로로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (6-클로로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (7-클로로-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (6-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (7-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트;

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (6-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트; 및

(3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (7-히드록시-1-메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트

로 이루어지는 군으로부터 선택된 방법.

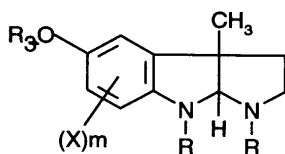
청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 (3aS-시스)-1,2,3,3a,8,8a-헥사히드로-1,3a,8-트리메틸피롤로[2,3-b]인돌-5-올, (1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐)카르바메이트인 방법.

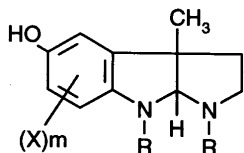
청구항 11

하기 화학식 II의 화합물을 농축 브롬화수소와 접촉시켜 하기 화학식 III의 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법.

<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서,

R은 저급 알킬이며;

R3은 저급 알킬이며;

X는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸이며;

m은 0, 1 또는 2이다.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 농축 브롬화수소가 농도 약 60 내지 약 62%의 브롬화수소인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 농축 브롬화수소가 농도 약 57 내지 약 60%의 브롬화수소인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, R 및 R₃이 저급 알킬이며, X가 수소인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, R이 메틸이며, R₃이 에틸인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 (-)-에세레톨인 것인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 화학식 III의 화합물이 (-)-에세롤린인 것인 방법.