



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년09월06일
 (11) 등록번호 10-0980379
 (24) 등록일자 2010년08월31일

(51) Int. Cl.
 C07C 201/06 (2006.01) C07C 205/51 (2006.01)
 C07C 205/15 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-0030682
 (22) 출원일자 2008년04월02일
 심사청구일자 2008년04월02일
 (65) 공개번호 10-2009-0105309
 (43) 공개일자 2009년10월07일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR100763770 B1
 KR1020050088299 A
 KR1020020090442 A
 US5273995 A1

(73) 특허권자
주식회사 파마코스텍
 충청북도 음성군 삼성면 용성리 91-20
 (72) 발명자
유형철
 경기 화성시 동탄면 반송리 시범다운마을 월드반
 도아파트 335동2206호
박호현
 경기 안산시 단원구 고잔동 네오빌아파트 605동
 1101호
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 김란

(54) 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 스타틴 계열 화합물의 제조에 유용한 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체의 제조 방법에 관한 것으로서, 에폭시 화합물로부터 선택적인 고리열림 반응 및 블라이제 반응을 이용하여 다양한 스타틴 핵심 전구물질을 제조하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

김재원

서울 강남구 대치동 888 대치아이파크 106동 1401호

민인기

경기 용인시 기흥구 구갈동 344 가현마을 신안아파트 601동1701호

차영권

경기 안양시 동안구 호계동 호계주공아파트 216동 406호

김봉기

충북 음성군 대소면 오산리 주공아파트 102동 603호

윤서영

경기 화성시 향남면 장검리 신성미소지움아파트 107동 202호

특허청구의 범위

청구항 1

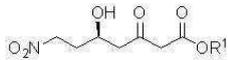
1) 화학식 2의 화합물과 니트로메탄소듐염의 고리열림 반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 치환반응을 통해 화학식 5의 중간체 화합물을 제조하는 단계,

화학식 3의 화합물과 시아나이드의 고리열림 반응 후 정제 과정 없이 니트로메탄소듐염과 치환반응을 통해 화학식 5의 중간체 화합물을 제조하는 단계, 또는

화학식 4의 화합물과 니트로메탄소듐염의 고리열림 반응을 통해 화학식 6의 중간체를 제조하는 단계; 및

2) 제조된 화학식 5 또는 6의 중간체를 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1a의 제조방법.

<화학식 1a>



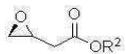
<화학식 2>



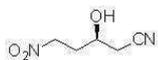
<화학식 3>



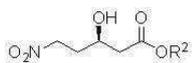
<화학식 4>



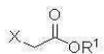
<화학식 5>



<화학식 6>



<화학식 7>



이때,

R¹ 및 R²는 수소, C1 내지 C10의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질이며,

X는 할로겐 원자이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 단계 1)의 시아나이드는 소듐시아나이드 또는 포타슘시아나이드인 제조방법.

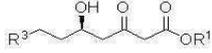
청구항 3

제 1항에 있어서, 단계 1)에서 사용되는 용매는 디메틸포름아미드(DMF), 아세트니트릴, 1,4-디옥산 및 디메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어진 군으로부터 선택된 비양성자성 극성용매인 제조방법.

청구항 4

- 1) 화학식 8 화합물과 친핵체의 치환반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 고리열림 반응을 통해 화학식 9의 중간체 화합물을 제조하는 단계; 및
- 2) 제조된 화학식 9의 중간체를 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1b의 제조방법.

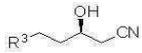
<화학식 1b>



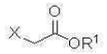
<화학식 8>



<화학식 9>



<화학식 7>



이때

R¹은 수소, C1 내지 C10의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질이며,

R³는 아지드 또는 프탈이미드이며,

X는 할로젠 원자이다.

청구항 5

제 4항에 있어서, 단계 1)의 친핵체는 소듐아지드 또는 프탈이미드포타슘염인 제조방법.

청구항 6

제 4항에 있어서, 단계 1)의 시아나이드는 소듐시아나이드 또는 포타슘시아나이드인 제조방법.

청구항 7

제 4항에 있어서, 단계 1)의 용매는 디메틸포름아미드(DMF), 아세토니트릴, 1,4-디옥산 및 디메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어진 군으로부터 선택된 비양성자성 극성용매인 제조방법.

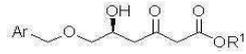
청구항 8

1) 화학식 10의 화합물을 화학식 11와 치환반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 고리열림 반응을 통해 화학식 13의 중간체를 제조하는 단계 또는

화학식 3의 화합물을 화학식 12과 고리열림 반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 치환반응을 통해 화학식 13의 중간체를 제조하는 단계; 및

2) 제조된 화학식 13의 중간체를 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1c의 제조방법.

<화학식 1c>



<화학식 10>



<화학식 3>



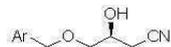
<화학식 11>



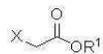
<화학식 12>



<화학식 13>



<화학식 7>



이때,

R¹은 수소, C1 내지 C10의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질이며,

Ar은 C1 내지 C10의 알킬, C1 내지 C10의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 기로 치환 또는 비치환된 페닐이며,

X는 할로겐 원자이다.

청구항 9

제 8항에 있어서, 단계 1)의 시아나이드는 소듐 시아나이드 또는 포타슘 시아나이드인 제조방법.

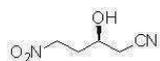
청구항 10

제 8항에 있어서, 단계 1)의 반응 용매는 디메틸포름아미드(DMF), 아세트니트릴, 1,4-디옥산 및 디메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어진 군으로부터 선택된 비양성자성 극성용매인 제조방법.

청구항 11

제 1항에 따른 중간체로 사용되는 하기 화학식 5의 화합물.

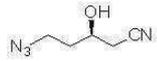
<화학식 5>



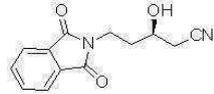
청구항 12

제 4항에 따른 중간체로 사용되는 하기 화학식 9-a 또는 9-b의 화합물.

<화학식 9-a>



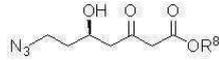
<화학식 9-b>



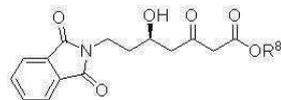
청구항 13

제 4항에 따라 제조되는 하기 화학식 1-b-1 또는 1-b-2의 화합물.

<화학식 1-b-1>



<화학식 1-b-2>



이때,

R⁸은 메틸, 에틸, t-부틸 또는 벤질이다.

명세서

발명의 상세한 설명

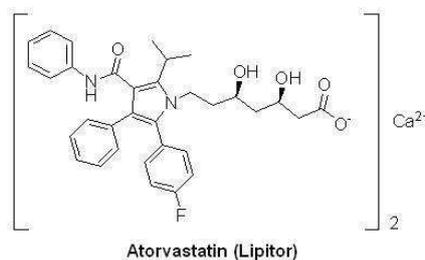
기술분야

[0001] 본 발명은 스타틴 계열 화합물의 제조에 유용한 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 스타틴 계열의 의약품으로서 세리바스타틴(Cerivastatin; 미국특허 제5,177,080호), 플루바스타틴(Fluvastatin; 미국특허 제 5,345,772), 피타바스타틴(Pitavastatin; 미국특허 제5,856,336호), 로즈바스타틴(Rosuvastatin; 미국특허 제5,260,440호), 로바스타틴(Lovastatin; 미국특허 제4,231,938호), 심바스타틴(Simvastatin; 미국특허 제4,444,784호) 등이 잘 알려져 있으며, 또한 이들의 제조방법에 대한 다양한 연구가 지속되어져 왔다.

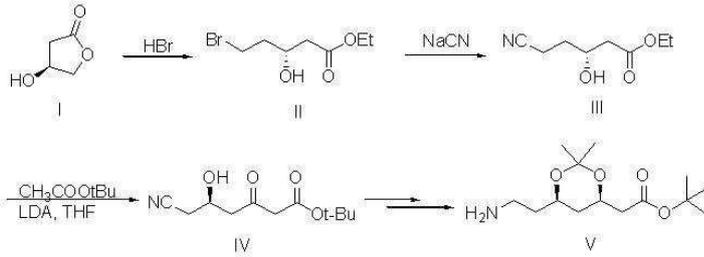
[0003] 스타틴 계열의 의약품 중에서도 특히 아토르바스타틴(Atorvastatin)은 HMG-Co A 환원효소 저해 활성이 매우 뛰어나 고지혈증 치료제로 잘 알려져 있다.



[0004]

[0005] 아토르바스타틴(Atorvastatin)의 제조방법에 대해서는 많은 연구가 진행되어 있다(국제특허공개 W098/04543호, 미국특허 제5,124,482호, 미국특허 제5,216,174호, 미국특허 제5,273,995호). 하기 반응식 1은 아토르바스타틴(Atorvastatin)의 일반적인 제조방법으로서, 하기 화학식 I로 표시되는 (S)-3-하이드록시-부티락톤을 출발물질로 사용하여 탈고리화 반응, 시아나이드 도입반응, t-부틸기 도입반응을 수행하여 하기 화학식 V로 표시되는 광학활성 중간체를 이용하여 목적하는 아토르바스타틴(Atorvastatin)을 제조하였다.

[0006] <반응식 1>

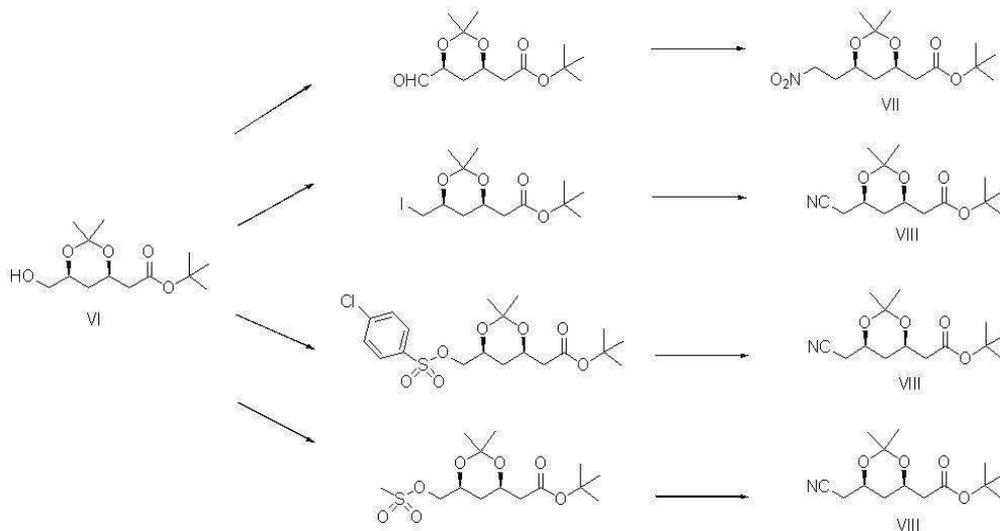


[0007]

[0008] 하지만 상기 반응식 1에 따른 종래방법에서 탈고리화 반응은 아세트산, 에탄올 및 브롬화수소가 존재하는 조건에서 41.5%의 저조한 수율로 탈고리화 화합물을 얻고 있고, t-부틸기를 도입하는 반응이 산업적으로 이용하기에 부적합한 공정 즉, t-부틸아세테이트를 리튬 디이소프로필아마이드(LDA) 염기를 사용하여 -78℃의 극저온 조건에서 20시간 이상 수행한다. 따라서, 상기 반응식 1에 따른 종래방법에 의하면 제조 조건이 산업적으로 이용하기에는 부적합할 정도로 가혹한 조건으로 이루어져 있고 제조 수율이 낮을 뿐만 아니라 최종 목적물과 다른 입체배향을 갖는 이성질체의 다량 생성으로 인하여 목적물의 순도를 저하시키는 등의 문제가 있는 것으로 지적되고 있다.

[0009] 또한 화학식 V인 아민 화합물을 합성하기 위해서 하기 반응식 2로 표시된 제조 방법에서 화학식 VI의 히드록시 화합물로부터 일련의 이탈기로의 전환 후 화학식 VII 및 VIII로 표시된 중간체를 거쳐 진행하게 된다(유럽특허 제414,206호, 국제특허공개 W003/004459호).

[0010] <반응식 2>



[0011]

[0012] 그러나 히드록시 화합물 VI을 합성하기 위해서는 -80℃의 초저온 반응이나 고압 수소화 반응 등의 상업적으로 적합하지 않은 제조 공정을 사용하고 있다(일본특허 제1992-173767호, 미국특허 제5,155,251호, 일본특허 제1992-069355호). 또한 상기와 같은 가혹한 조건을 사용하지 않고 저가의 원료로부터 미생물 균주를 사용하는 방법이 있으나, 이는 핵심 공정인 광학활성 화합물을 제조하는 과정에서 미생물 균주를 사용하기 때문에 정제 및 다양한 유도체 합성에 한계점을 가지고 있어서 여전히 공업화에 상당한 제약이 따른다.

[0013] 따라서, 산업적으로 이용 가능하면서도 불순물의 생성 없이 높은 순도 및 수율로 목적하는 화합물을 얻는 새로운 제조 방법이 요구되어 왔다.

[0014] 이에 본 발명자들은 상기에서 언급한 종래 기술의 문제점들을 개선하고자 상업적으로 입수 가능한 물질을 출발 물질로 하여 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체를 제조하는 방법을 연구하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

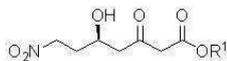
[0015] 본 발명의 목적은 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 제조 방법에 사용되는 신규한 화합물에 관한 것이다.

과제 해결수단

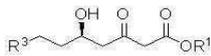
[0017] 하나의 양태에서 본 발명은 하기 화학식 1a 내지 1c로 표시되는 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체의 제조 방법을 제공한다.

[0018] <화학식 1a>



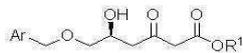
[0019]

[0020] <화학식 1b>



[0021]

[0022] <화학식 1c>



[0023]

[0024] 이때

[0025] R¹은 수소, C1 내지 C10의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C1 내지 C10의 알킬아릴이고, 바람직하게는 t-부틸이며,

[0026] R³는 아지드 또는 프탈이미드이며,

[0027] Ar은 C1 내지 C10의 알킬, C1 내지 C10의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 기로 치환 또는 비치환된 페닐이다.

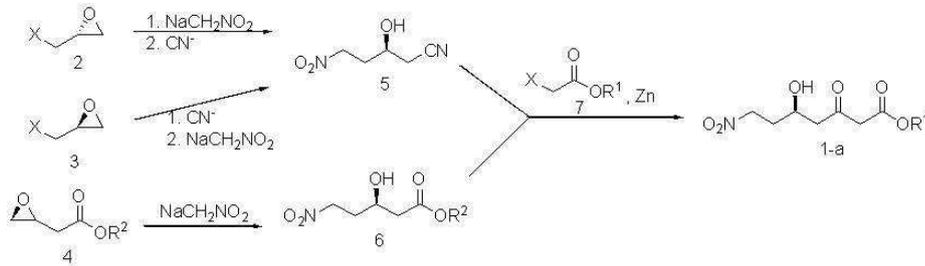
[0028] 바람직한 실시 양태에 있어서 본 발명의 화학식 1a는,

[0029] 1) 화학식 2의 화합물과 니트로메탄소듐염의 고리열림 반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 치환반응을 통해 화학식 5의 중간체 화합물을 제조하는 단계,

[0030] 화학식 3의 화합물과 시아나이드의 고리열림 반응 후 정제 과정 없이 니트로메탄소듐염과 치환반응을 통해 화학

식 5의 중간체 화합물을 제조하는 단계, 또는

- [0031] 화학식 4의 화합물과 니트로메탄소듐염의 고리열림 반응을 통해 화학식 6의 중간체를 제조하는 단계; 및
- [0032] 2) 제조된 화학식 5 또는 6의 중간체를 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응시키는 단계를 포함하여 제조할 수 있다.
- [0033] <반응식 3>



- [0034] 이때,
- [0035] R¹ 및 R²는 수소, C1 내지 C10의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C1 내지 C10의 알킬아틸이며,
- [0036] X는 할로젠 원자이다.

[0038] 구체적인 일 양태로서 상기 반응식 3에서 단계 1)은, 상업적으로 입수가능한 광학활성을 갖는 화학식 2인 (R)-에피클로로히드린(Epichlorohydrin)을 출발 물질로 하여 염기 존재 하에서 얻어진 니트로메탄소듐염(J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1988, 725-730)과 고리열림 반응시킨 후 정제 과정 없이 시아나이드와 치환 반응시키거나,

[0039] 화학식 3인 (S)-에피클로로히드린(Epichlorohydrin)을 출발 물질로 하여 시아나이드를 먼저 반응시켜 고리열림 반응을 진행 후 정제 과정 없이 니트로메탄소듐염과의 치환 반응으로 핵심 중간체인 화학식 5를 합성할 수 있다.

[0040] 상기 반응에 사용되는 시아나이드는 소듐시아나이드, 포타슘시아나이드 또는 C1 내지 C4인 4급 알킬암모늄 시아나이드를 사용할 수 있다. 바람직하게는 소듐시아나이드 또는 포타슘시아나이드를 사용할 수 있다. 이때 반응 용매로는 디메틸포름아미드(DMF), 아세트니트릴, 1,4-디옥산 및 디메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어진 군으로부터 선택된 비양성자성 극성용매가 사용되는 것이 바람직하다. 반응 온도는 상온 내지 환류 온도 범위 내에서 수행되는 것이며, 바람직하게는 45°C 내지 환류 온도, 보다 바람직하게는 60°C의 온도에서 수행되는 것이다.

[0041] 또는, 상업적으로 입수가능하거나 기존의 문헌에 기재된 제조방법(JACS, 2000, 1235-1236, Tetrahydron letters, 1986, 27, 5791)으로 쉽게 얻을 수 있는 광학활성 에폭사이드 화합물인 화학식 4를 출발물질로 하여 니트로메탄소듐염과 고리열림 반응을 통해 중간체 화합물인 화학식 6을 합성할 수 있다. 이때 상기 고리열림 반응에서 사용 가능한 용매는 디메틸포름아미드(DMF), 아세트니트릴, 1,4-디옥산, 디메틸설폭사이드(DMSO) 및 테트라히드로퓨란(THF)로 이루어진 군으로부터 선택된 비양성자성 극성용매인 것이 바람직하다. 반응 온도는 상온 내지 환류 온도 범위 내에서 수행되는 것이며, 바람직하게는 40°C 내지 80°C의 온도, 보다 바람직하게는 70°C에서 수행되는 것이다.

[0042] 단계 2)는 상기와 같이 단계 1)에서 제조된 화학식 5 또는 6의 중간체의 히드록시기를 보호한 후, 활성화된 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응(synthesis 2004, 16, 2629-2632)을 수행하여 화학식 1a를 합성할 수 있다.

[0043] 상기 히드록시 보호기는 SiR⁴R⁵R⁶기, 에톡시에틸, 및 테트라하이드로피라닐을 포함하며, 여기에서 R⁴는 수소, C1 내지 C4의 포화알킬 또는 C2 내지 C4의 불포화알킬이며, R⁵ 및 R⁶는 각각 수소, C1 내지 C6의 포화 알킬, C2 내지 C6의 불포화 알킬, 또는 C6 내지 C12의 방향족을 나타낸다. SiR⁴R⁵R⁶기로 바람직한 것은 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TEs), t-부틸디메틸실릴(TBDMS) 또는 t-부틸디페닐실릴(TBDPS)을 들 수 있다. 순도 및 수율 면에서 가장 바람직한 히드록시 보호기는 트리메틸실릴이다.

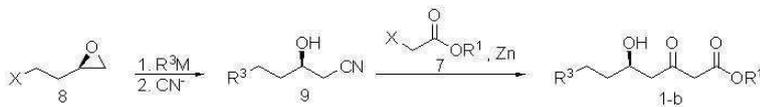
[0044] 상기 아연은 아연 더스트(dust) 또는 아연 분말(powder)이 사용될 수 있으며, 아연 분말을 사용하는 것이 바람직하다. 아연은 반응 전 활성화시켜서 사용하며, 활성화시키기 위한 유기산 또는 그의 유도체로는 R^7CO_2H , R^7SO_3H , R^7CO_2TMS , R^7SO_3TMS 또는 $(R^7SO_2)_2NH$ 를 사용할 수 있으며, 이때 R^7 는 수소, C1 내지 C6의 포화알킬, C2 내지 C6의 불포화 알킬, 할로겐으로 치환된 C1 내지 C6의 포화알킬, 할로겐으로 치환된 C2 내지 C6의 불포화 알킬, C6 내지 C12의 방향족 또는 할로겐으로 치환된 C6 내지 C12의 방향족을 나타낸다. 바람직하게는 메탄술폰산을 사용하는 것이다.

[0045] 또 다른 바람직한 실시 양태에 있어서 본 발명의 화학식 1b는,

[0046] 1) 화학식 8 화합물과 친핵체의 치환반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 고리열림 반응을 통해 화학식 9의 중간체 화합물을 제조하는 단계; 및

[0047] 2) 제조된 화학식 9의 중간체를 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응시키는 단계를 포함하여 제조할 수 있다.

[0048] <반응식 4>



[0049]

[0050] 이때

[0051] R^1 은 수소, C1 내지 C10의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C1 내지 C10의 알킬아릴이며,

[0052] R^3 는 아지드 또는 프탈이미드이며,

[0053] X는 할로겐 원자이다.

[0054] 상기 반응식 4에서 단계 1)은, 공지된 방법(Helvetica Chimica Acta 1981, 64, 1467-1487)으로 합성 가능한 화학식 8을 출발물질로 하여 친핵체와 치환 반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 고리열림 반응을 통해 중간체 화합물인 화학식 9를 제조할 수 있다.

[0055] 상기 치환반응에서 R^3-M 으로 표시되는 친핵체는 아지도트리메틸실란, 소듐아지드, 징크아지드, 트리메틸틴아지드, 트리부틸틴아지드, 프탈이미드포타슘, 프탈이미드나트륨 또는 프탈이미드 트리에틸아민염이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 소듐 아지드 또는 프탈이미드포타슘이 사용되는 것이다. 반응 용매로는 디메틸 포름아미드(DMF), 아세토니트릴, 1,4-디옥산 및 디메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어진 군으로부터 선택된 비양성 자성 극성용매인 것이 바람직하다. 반응온도는 상온 내지 환류 온도 범위 내에서 수행되는 것이며, 바람직하게는 35°C 내지 70°C의 온도, 보다 바람직하게는 60°C에서 수행되는 것이다.

[0056] 상기 반응에 사용되는 시아나이드는 소듐시아나이드, 포타슘시아나이드 또는 C1 내지 C4인 4급 알킬암모늄 시아나이드가 사용될 수 있다. 바람직하게는 소듐시아나이드 또는 포타슘시아나이드를 사용하는 것이다.

[0057] 단계 2)는 상기 단계 1)에서 제조된 화학식 9인 중간체를 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응 단계를 포함하여 화학식 1b를 제조할 수 있다. 상기 화학식 1a의 제조 방법의 단계 2)와 동일하다.

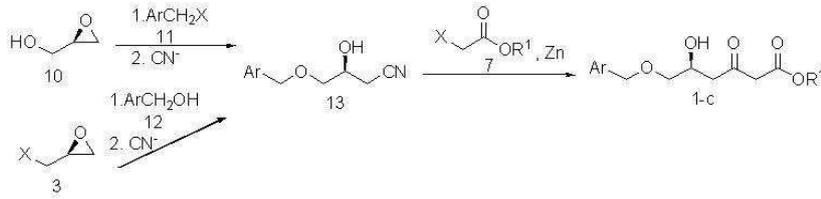
[0058] 또 다른 바람직한 실시 양태에 있어서 본 발명의 화학식 1c는,

[0059] 1) 화학식 10의 화합물을 화학식 11과 치환반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 고리열림 반응을 통해 화학식 13의 중간체를 제조하는 단계 또는

[0060] 화학식 3의 화합물을 화학식 12와 고리열림 반응 후 정제 과정 없이 시아나이드와 치환반응을 통해 화학식 13의 중간체를 제조하는 단계; 및

[0061] 2) 제조된 화학식 13의 중간체를 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응시키는 단계를 포함하여 제조할 수 있다.

[0062] <반응식 5>



[0063]

[0064] 이때,

[0065] R¹은 수소, C1 내지 C10의 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C1 내지 C10의 알킬아릴이며,

[0066] Ar은 C1 내지 C10의 알킬, C1 내지 C10의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 기로 치환 또는 비치환된 페닐이며,

[0067] X는 할로겐 원자이다.

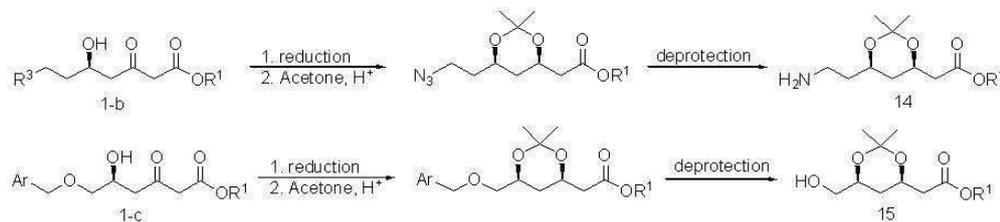
[0068] 상기 반응식 5에서 단계 1)은, 상업적으로 입수가 가능한 화학식 10을 염기 조건 하에 화학식 11과 반응시킨 후 정제 과정 없이 시아나이드와 고리열림 반응을 통해 중간체 물질인 화학식 13을 제조할 수 있다. 이때 상기 화학식 11의 벤질 할라이드 유도체는 벤질 브로마이드, 벤질 클로라이드 또는 4-메틸 벤질 브로마이드 등이 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 반응 용매로는 디메틸포름아미드(DMF), 아세트니트릴, 1,4-디옥산 및 디메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어진 군으로부터 선택된 비양성자성 극성용매인 것이 바람직하다. 반응온도는 상온 내지 환류 온도 범위 내에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 70℃의 온도에서 수행되는 것이다.

[0069] 또는 화학식 3과 화학식 12의 반응은 공지된 기술(Tetrahedron Asymmetry 2001, 12, 2543-2549, Tetrahedron Lett. 2004, 45, 3689-3691)에 의해 염기 조건하에 선택적인 고리열림 반응 진행 후 정제 과정 없이 할로겐을 니트릴로 치환하여 중간체 화합물인 화학식 13을 제조할 수 있다.

[0070] 단계 2)는, 상기 단계 1)에서 얻은 중간체 물질인 화학식 13을 아연 존재 하에서 화학식 7과 블라이제 반응시켜 화학식 1c를 제조할 수 있다. 상기 화학식 1a의 제조 방법의 단계 2)와 동일하다.

[0071] 상기와 같이 제조된 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체는 하기 반응식 6과 같이 통상적인 보호 및 탈보호 과정을 통해 스타틴 계열 약물의 핵심 전구물질로 쉽게 전환될 수 있다.

[0072] <반응식 6>



[0073]

[0074] 화학식 1b의 R³가 프탈이미드인 경우, 공지된 방법에 따라 카보닐 환원 및 고리형성 반응을 진행한 후, 통상적으로 사용되는 히드라진을 이용하여 프탈이미드기의 아민 전환반응을 통해 화학식 14를 제조할 수 있다.

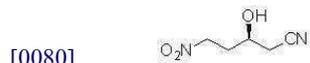
[0075] 또한 화학식 1b의 R³가 아지드인 경우, 공지된 방법에 따라 카보닐 환원 및 고리형성 반응을 진행한 후, 통상적으로 사용되는 아지드 치환기의 아민 변환 방법(예를 들어, Pd/C를 이용한 수소화 반응 또는 트리페닐포스핀을 이용한 아민 변환 반응 등)을 이용하여 14의 화합물을 제조할 수 있다.

[0076] 본 발명에 따른 제조 방법에 의하면, 단계 1)에 의해 상업적으로 입수가능하거나 제조 가능한 광학 활성 에폭시 화합물로부터 선택적인 고리열림 반응이 가능하며, 컬럼 크로마토그래피 또는 재결정과 같은 정제 과정 없이 핵심 중간체 화합물을 제조할 수 있다는 장점이 있다.

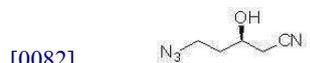
[0077] 또한 단계 2)에 의해 LDA와 같은 강한 염기를 사용하지 않고, 아연 존재 하에서 수행되는 블라이제 반응을 통해 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체를 제조할 수 있다. 본 발명의 제조 방법은 대량 생산에 용이하고 높은 수율로 제조할 수 있다는 이점을 갖는다.

[0078] 다른 하나의 양태에서 본 발명은 또한 하기 화학식 5, 9-a, 9-b, 1-b-1 및 1-b-2로 표시되는 신규한 화합물을 제공한다.

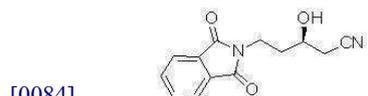
[0079] <화학식 5>



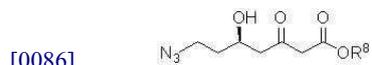
[0081] <화학식 9-a>



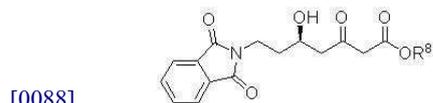
[0083] <화학식 9-b>



[0085] <화학식 1-b-1>



[0087] <화학식 1-b-2>



[0089] 이때,

[0090] R⁸은 메틸, 에틸, t-부틸 및 벤질이다.

[0091] 상기 신규한 화합물은 스타틴 계열 약물의 핵심 전구물질의 제조에 있어 유용하게 이용될 수 있는 이점을 갖는다.

[0092] 하기 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

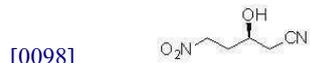
[0093] 제조예 1: (R)-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴의 제조-1



[0095] 상온에서 250ml의 둥근 플라스크에 (R)-2-(클로로메틸)옥시레인(18g, 200mmol)을 DMF 100ml에 용해시킨 후 니트로메탄소듐염(17.6g, 220mmol)을 가하고 3시간 동안 격렬하게 교반시킨 후 온도를 올려 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액에 포타슘시아나이드(14.3g, 220mmol)를 물 20ml에 녹인 후 서서히 가하고 온도를 올려 45 내지 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 300ml의 물과 에틸아세테이트 300ml을 가하여 추출한 후 얻어진 유기층을 200ml의 물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 증류하여 에틸아세테이트를 제거한 후 정제 과정 없이 다음 반응을 진행하였다. 수율: 78%

[0096] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 4.45(t, 2H, J=7.2Hz), 3.92(m, 1H), 2.12-2.25(m, 2H), 1.98-2.05(m, 2H);
Mass(M+H): 145

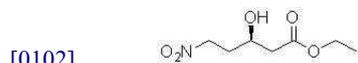
[0097] 제조예 2: (R)-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴의 제조-2



[0099] 상온에서 250ml의 둥근 플라스크에 (S)-2-(클로로메틸)옥시레인(18g, 200mmol)을 DMF 100ml에 용해시킨 후 포타슘시아나이드(14.3g, 220mmol)를 가하고 온도를 올려 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 동일 온도에서 니트로메탄소듐염(17.6g, 220mmol)을 서서히 가하고 5시간 동안 격렬하게 교반한 후 상온으로 냉각하였다. 반응 종료 후 300ml의 물과 에틸아세테이트 300ml을 가하여 추출한 후 얻어진 유기층을 200ml의 물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 증류하여 에틸아세테이트를 제거한 후 정제 과정 없이 다음 반응을 진행하였다. 수율: 75%

[0100] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 4.45(t, 2H, J=7.2Hz), 3.92(m, 1H), 2.12-2.25(m, 2H), 1.98-2.05(m, 2H);
Mass(M+H): 145

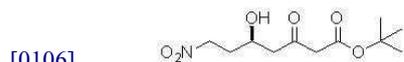
[0101] 제조예 3: (R)-에틸-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴의 제조



[0103] 상온에서 250ml의 둥근 플라스크에 (S)-에틸-2-(옥시란-2-일)-아세테이트(13.0g, 100mmol)를 DMF 100ml에 용해시킨 후 니트로메탄소듐염(9.0g, 110mmol)을 가하고 3시간 동안 격렬히 교반시킨 후 온도를 올려 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 300ml의 물과 에틸아세테이트 300ml을 가하여 추출한 후 얻어진 유기층을 200ml의 물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 증류하여 에틸아세테이트를 제거한 후 정제 과정 없이 다음 반응을 진행하였다. 수율: 80%

[0104] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 4.30-4.40(m, 2H), 4.10-4.20(q, 2H, J=6.9Hz), 3.82(m, 1H), 2.15-2.30(m, 2H), 1.98-2.05(m, 2H), 1.20-1.30(t, 3H, J=6.9Hz); Mass(M+H): 192

[0105] 제조예 4: (R)-tert-부틸-5-히드록시-7-니트로-3-옥소헵타노에이트의 제조-1

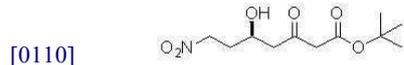


[0107] 질소 하에서 0℃로 냉각한 250ml의 둥근 플라스크에 제조예 1 및 2에서 제조한 (R)-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴(14.4g, 100mmol)을 THF 100ml에 녹인 후 트리에틸아민(120mmol)을 가하고 10분간 교반하였다. 이 용액에 트리메틸실릴클로라이드(TMSCl, 110mmol)을 서서히 가하고 상온에서 12시간 동안 교반한 후 용매를 감압 증류하여 제거하였다. 다른 250ml의 둥근 플라스크에 Zn powder(7.8g, <10 micron, Aldrich, 120 mmol)을 넣고 THF 150ml에 녹인 후 메탄술폰산(4mg, 0.4mmol)을 가하고 20분간 환류하였다. 상기 제조된 용액 및 t-부틸브로모아세테이트(20.6g, 114.4mmol)를 THF 50ml에 녹인 후 Zn가 들어있는 용액에 가했다. 온도를 올려 5시간 동안 환류 교반 후 0 내지 5℃로 냉각 후 3N HCl 용액 200ml을 서서히 가하고 3시간 동안 교반하였다. 에틸아세테이트 300

mL로 2회 추출 후 유기층을 포화 탄산수소나트륨 용액 50mL로 2회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 감압증류하여 에틸아세테이트를 제거한 후 컬럼크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=1/2)를 이용하여 순수한 (R)-tert-부틸-5-히드록시-7-니트로-3-옥소헵타노에이트를 얻었다. 수율: 77%

[0108] $^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: 4.42(s, 2H), 3.28-3.53(m, 3H), 3.01(m, 1H), 2.80-2.90(m, 2H), 2.02-2.10(m, 2H), 1.48(s, 9H); Mass(M+H): 262

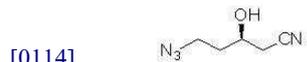
[0109] 제조예 5: (R)-tert-부틸-5-히드록시-7-니트로-3-옥소헵타노에이트의 제조-2



[0111] 상기 제조예 4에서 (R)-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴 대신 (R)-에틸-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법을 사용하여 순수한 (R)-tert-부틸-5-히드록시-7-니트로-3-옥소헵타노에이트를 얻었다. 수율: 80%

[0112] $^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: 4.42(s, 2H), 3.28-3.53(m, 3H), 3.01(m, 1H), 2.80-2.90(m, 2H), 2.02-2.10(m, 2H), 1.48(s, 9H); Mass(M+H): 262

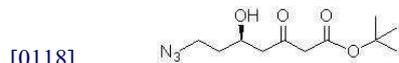
[0113] 제조예 6: (R)-5-아지도-3-히드록시펜탄니트릴의 제조



[0115] 상온에서 250mL의 둥근 플라스크에 (S)-2-(2-브로모에틸)옥시레인(15g, 100mmol)을 DMF 100mL에 용해시킨 후 소듐아지드(6.6g, 105mmol)를 가하고 3시간 동안 격렬하게 교반한 후 온도를 올려 35 내지 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 포타슘 시아나이드(7.2g, 110mmol)를 물 20mL에 녹인 후 서서히 가하고 온도를 올려 60°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 300mL의 물과 에틸아세테이트 300mL을 가하여 추출한 후 얻어진 유기층을 200mL의 물로 2회 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 증류하여 에틸아세테이트를 제거한 후 정제 과정 없이 다음 반응을 수행하였다. 수율: 65%

[0116] $^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: 4.08(m, 1H), 3.60-3.70(m, 2H), 3.17(bs, 1H), 2.98-3.05(m, 2H), 1.90-1.95(m, 2H); Mass(M+H): 141

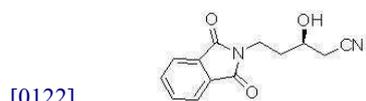
[0117] 제조예 7: (R)-tert-부틸 7-아지도-5-히드록시-3-옥소헵타노에이트의 제조



[0119] 상기 제조예 4에서 (R)-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴 대신 (R)-5-아지도-3-히드록시펜탄니트릴(14.0g, 100mmol)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 순수한 (R)-tert-부틸 7-아지도-5-히드록시-3-옥소헵타노에이트를 얻었다. 수율: 63%

[0120] $^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: 4.39 (s, 2H), 3.16-3.33(m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.75-2.85(m, 2H), 2.02-2.13(m, 2H), 1.49(s, 9H). Mass(M+H): 258

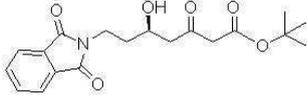
[0121] 제조예 8: (R)-5-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시펜탄니트릴의 제조



[0123] 상기 제조예 6에서 소듐 아지드 대신 프탈이미드포타슘염(19.0g, 105mmol)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 순수한 (R)-5-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시펜탄니트릴을 얻었다. 수율: 70%

[0124] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.35-7.80(m, 4H), 4.20-4.31(m, 2H), 3.65(m, 1H), 2.78-2.85(m, 2H), 1.75-1.84(m, 2H); Mass(M+H): 245

[0125] 제조예 9: (R)-tert-부틸 7-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-히드록시-3-옥소헵타노에이트의 제조



[0126] 상기 제조예 4에서 (R)-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴 대신 (R)-5-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-히드록시펜탄니트릴을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 순수한 (R)-tert-부틸 7-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-히드록시-3-옥소헵타노에이트를 제조할 수 있었다. 수율: 55%

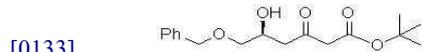
[0128] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.32-7.78(m, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.15-3.38(m, 3H), 3.01(m, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.01-2.12(m, 2H), 1.48(s, 9H); Mass(M+H): 362

[0129] 제조예 10: (S)-4-(벤질옥시)-3-히드록시부탄니트릴의 제조



[0131] 상온에서 250ml의 둥근 플라스크에 (S)-2-(클로로메틸)옥시레인(18g, 200mmol)을 DMF 100ml에 용해시킨 후 벤질알코올(195mmol)과 탄산칼륨(220mmol)을 가하고 온도를 올려 45 내지 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 동일 온도에서 포타슘시아나이드(14.3g, 220mmol)을 서서히 가하고 온도를 올려 70 내지 80℃에서 5시간 동안 격렬하게 교반한 후 상온으로 냉각하였다. 반응 종료 후 300ml의 물과 에틸아세테이트 300ml을 가하여 추출한 후 얻어진 유기층을 200ml의 물로 두 번 세척하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 증류하여 에틸아세테이트를 제거한 후 정제과정 없이 다음 반응을 진행하였다.

[0132] 제조예 11: (S)-tert-부틸-6-(벤질옥시)-5-히드록시-3-옥소헥사노에이트의 제조



[0134] 상기 제조예 4에서 (R)-3-히드록시-5-니트로펜탄니트릴 대신 (S)-4-(벤질옥시)-3-히드록시부탄니트릴을 사용하고 컬럼크로마토그래피(에틸아세테이트/n-헥산=1/5)를 이용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 순수한 (S)-tert-부틸-6-(벤질옥시)-5-히드록시-3-옥소헥사노에이트를 제조할 수 있었다. 수율: 62%

[0135] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 7.10-7.30(m, 5H), 4.51(s, 2H), 4.28(m, 1H), 3.35-3.48(m, 2H), 3.37(s, 2H), 2.95(bs, 1H), 2.75(d, 2H, J=6.9Hz), 1.48(s, 9H); Mass(M+H): 309

산업이용 가능성

[0136] 본 발명의 제조 방법에 의하면, 선택적인 고리열림 반응이 가능하며, 컬럼 크로마토그래피 또는 재결정과 같은 정제 과정 없이 핵심 중간체 화합물을 제조할 수 있으며, 또한 아연 존재 하에서 수행되는 블라이제 반응을 통해 강한 염기를 사용하지 않고 온화한 조건에서 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체를 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 제조 방법은 스타틴 계열의 약물 합성에 이용되는 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소헵타노에이트 유도체의 상업적 대량 생산에 유용하다.