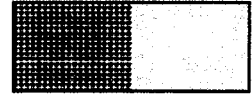


DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

| | | |
|--|-----------------|--|
| International application number: | | PCT/KR2017/008576 |
| International filing date: | | 08 August 2017 (08.08.2017) |
| Document type: | | Certified copy of priority document |
| Document details: | Country/Office: | KR |
| | Number: | 10-2016-0107050 |
| | Filing date: | 23 August 2016 (23.08.2016) |
| Date of receipt at the International Bureau: | | 17 August 2017 (17.08.2017) |

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

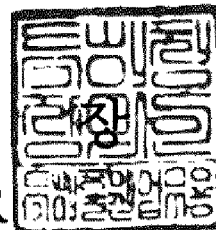
출원 번호 : 10-2016-0107050
Application Number

출원 년 월 일 : 2016년 08월 23일
Filing Date AUG 23, 2016

출원인 : 동화약품주식회사
Applicant(s) DONG WHA PHARM. CO., LTD.

2017 년 08 월 16 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】 특허출원서

【출원구분】 특허출원

【출원인】

【명칭】 동화약품주식회사

【특허고객번호】 1-1998-001021-1

【대리인】

【성명】 안소영

【대리인번호】 9-2000-000155-5

【포괄위임등록번호】 2008-098285-1

【발명의 국문명칭】 디아민 유도체의 산부가염 및 이의 제조 방법

【발명의 영문명칭】 Acid addition salts of diamine derivatives compound and preparation thereof

【발명자】

【성명】 오윤석

【성명의 영문표기】 OH, Yoon Seok

【주민등록번호】 631230-1XXXXXX

【우편번호】 14076

【주소】 경기도 안양시 동안구 평촌대로179번길 27, 608동 301호 (호계동, 목련아파트)

【국적】 KR

【발명자】

【성명】 신동혁

【성명의 영문표기】 SHIN, Dong Hyuk
【주민등록번호】 770614-1XXXXXX
【우편번호】 16699
【주소】 경기도 수원시 영통구 봉영로1517번길 30, 605동 1701호 (영통동, 극동.풍림 아파트)

【국적】 KR

【발명자】

【성명】 정진용

【성명의 영문표기】 JUNG, Jin Yong

【주민등록번호】 811122-1XXXXXX

【우편번호】 08801

【주소】 서울특별시 관악구 남부순환로247나길 28 (봉천동)

【국적】 KR

【발명자】

【성명】 최동락

【성명의 영문표기】 CHOI, Dong Rack

【주민등록번호】 610315-1XXXXXX

【우편번호】 13477

【주소】 경기도 성남시 분당구 운중로277번길 40-14, 301호 (판교동)

【국적】 KR

【출원언어】 국어

【취지】 위와 같이 특허청장에게 제출합니다.

대리인 안소영

(서명 또는 인)

【수수료】

【출원료】 0 면 46,000 원

【가산출원료】 23 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 0 항 0 원

【합계】 46,000 원

【감면사유】 중견기업(30%감면)[1]

【감면후 수수료】 32,200 원

【첨부서류】 1. 중견기업을 증명하는 서류_1통

【발명의 설명】

【발명의 명칭】

디아민 유도체의 산부가염 및 이의 제조 방법 {Acid addition salts of diamine derivatives compound and preparation thereof}

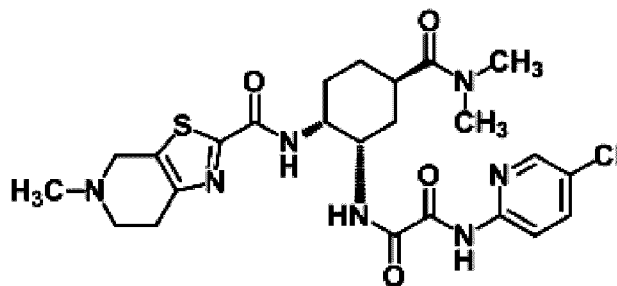
【기술분야】

【0001】 본 발명은 광학 활성 디아민 유도체의 산부가염 및 이의 제조 방법에 관한 것으로 보다 상세하게는 디아민 유도체의 숙신산 염, 디아민 유도체의 주석산 염 및 디아민 유도체의 구연산 염과 이의 제조 방법에 관한 것이다.

【발명의 배경이 되는 기술】

【0002】 에독사반은 활성화 혈액 응고 인자 X (활성화 인자 X 또는 FXa로도 칭함)을 저해하여 혈전성 질환의 예방 및/또는 치료약으로서 유용한 화합물로서, 하기 화학식 A 로 나타내는 N^1 -(5-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(디메틸아미노)카르보닐]-2-[[[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}시클로헥실)에탄디아미드이다.

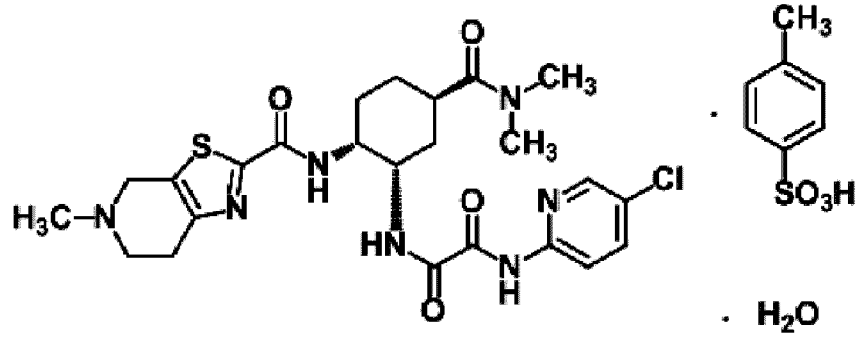
【0003】 [화학식 A]



【0004】

【0005】 에독사반은 하기 화학식 B로 표시되는 p-톨루엔설포산염 · 1 · 수화물 형태로 제품화되어 릅시아나로 판매되고 있다.

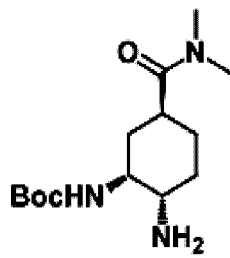
【0006】 [화학식 B]



【0007】

【0008】 국제 공개 공보 제 2007/032498호에는 에독사반 중간체로서, 하기 화학식 I로 표시되는 시클로헥실 디아민 유도체 화합물의 옥살산 염 및 이의 제조 방법이 개시되어 있다.

【0009】 [화학식 I]



【0010】

【0011】 구체적으로, 국제 공개 공보 제 2007/032498호에는 설포네이트 화합물에 아지드화물을 반응시킨 후, 금속 촉매 및 수소원 존재 하에서 수소화 분해를 거친 이후에 옥살산을 첨가하여 디아민 유도체의 옥살산 염을 제조하는 방법에 대해서 기재되어 있다.

【0012】 그러나, 국제 공개 공보 제 2007/032498호에 개시된 에독사반 중간체의 옥살산 염은 약 67%의 낮은 수율로 제조되어 에독사반 및/또는 에독사반 p-톨루엔설포산염·1·수화물의 제조시 순도 및 수율이 저해되는 문제점이 있다. 또한, 옥살산의 경우 반수치사량(LD₅₀)은 375 mg/kg(랫트, 경구)로 독성이 높은 문제점도 존재한다.

【0013】 이에 본 발명자들은 위와 같은 디아민 유도체의 옥살산 염에 대한 문제점을 해결할 수 있는 새로운 중간체 염을 탐색하였다.

【발명의 내용】

【해결하고자 하는 과제】

【0014】 본 발명의 목적은 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있고, 독성 문제가 없는 에독사반 중간체의 신규 염 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

【0015】 또한, 수율 및 가격 면에서 대량 생산에 용이한 디아민 유도체의 신규 염을 제공하는 것이다.

【과제의 해결 수단】

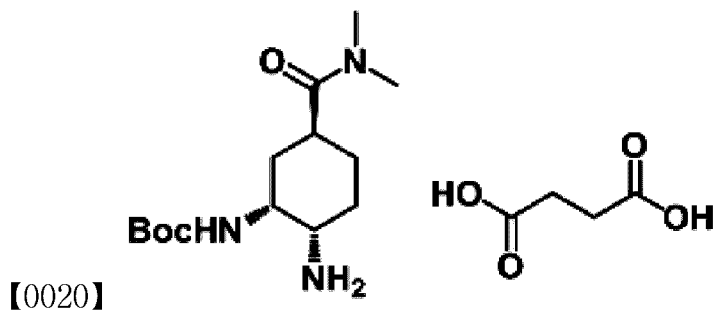
【0016】 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명자들이 연구한 결과, 독성이 낮은 디아민 유도체의 산부가염 더욱 구체적으로 디아민 유도체의 숙신산 염, 디아민 유도체의 주석산 염 및 디아민 유도체의 구연산 염을 간단한 공정으로 고수율로 제조할 수 있고, 이로부터 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있음을

확인하고, 본 발명을 완성하였다.

【0017】 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

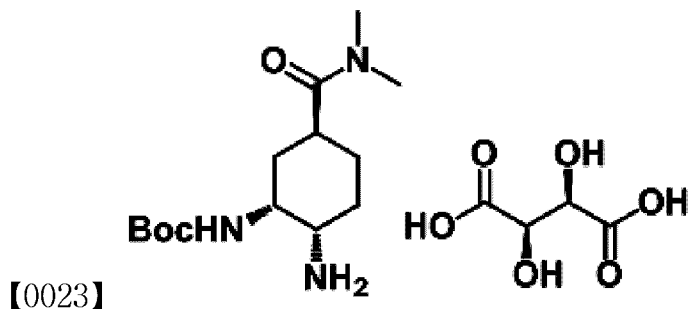
【0018】 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염을 제공한다.

【0019】 [화학식 2]



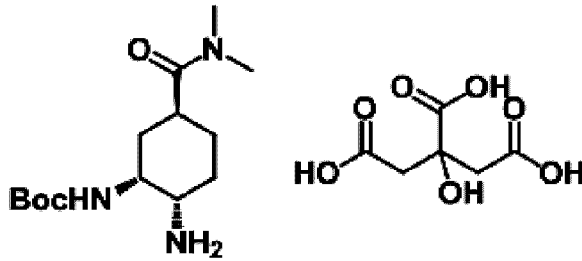
【0021】 또한, 본 발명은 하기 화학식 3으로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염을 제공한다.

【0022】 [화학식 3]

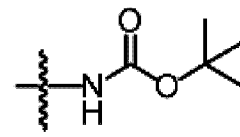


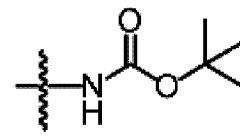
【0024】 본 발명은 하기 화학식 4로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염을 제공한다.

【0025】 [화학식 4]



【0026】



【0027】 상기 화학식 2 내지 4에 있어서, -NHBoc는  를 의미

한다. 상기 -NHBoc 중 Boc는 t-부톡시카보닐기로 반응 단계에서 보호기로 작용할 수 있다.

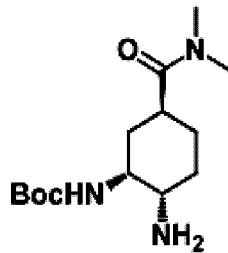
【0028】 옥살산의 경우 반수치사량(LD₅₀)은 375 mg/kg(랫트, 경구)임에 비하여, 숙신산의 반수치사량(LD₅₀)은 2,260 mg/kg(랫트, 경구)이고 주석산의 반수치사량(LD₅₀)은 4,360 mg/kg(마우스, 경구)이며, 구연산의 반수치사량(LD₅₀)은 3,000 mg/kg(랫트, 경구)이다.

【0029】 따라서, 본 발명에 따른 상기 화학식 2로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산염, 상기 화학식 3으로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산염 및 상기 화학식 4로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산염은 옥살산염에 비하

여 독성이 낮은 디아민 유도체의 산부가염을 제공할 수 있다.

【0030】 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민을 유기 용매에 용해 시켜 반응액을 제조하는 제1 단계; 상기 반응액에 숙신산, 주석산 또는 구연산을 첨가하여 혼합물 또는 슬러지를 제조하는 제2 단계; 및 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계를 포함하는 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시 되는 산부가염의 제조 방법을 제공한다.

【0031】 [화학식 1]



【0032】

【0033】 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민을 유기 용매에 용해 시켜 반응액을 제조하는 제1 단계의 상기 유기 용매는 에스테르계; 알코올계; 니트릴계; 케톤계; 탄화수소계; 또는 이의 혼합물일 수 있다.

【0034】 상기 에스테르계 용매로는 에틸아세테이트, 에틸 에스테르 등이 사용될 수 있고, 상기 알코올계 용매로는 에탄올 등이 사용될 수 있으며, 상기 니트릴계 용매로는 아세토니트릴 등이 사용될 수 있다. 또한, 상기 케톤계 용매로는 아세톤 등과 같은 용매가 사용될 수 있고, 상기 탄화수소계 용매로는 헥산 등이 사용

될 수 있다.

【0035】 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 제1 단계에서 제조된 상기 반응액 내의 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N₂-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민의 농도는 3 중량% 내지 40 중량%이다. 상기 제1 단계에서 제조된 상기 반응액 내의 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N₂-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민의 농도는 8 중량% 내지 15 중량%인 것이 더욱 바람직하다.

【0036】 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 제 2 단계는 산부가염을 제조하기 위하여 필요한 유기산을 첨가하여 디아민유도체의 산부가염을 제조할 수 있다. 구체적으로 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N₂-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민에 숙신산을 첨가하여, 상기 화학식 2로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염을 제조하거나, 주석산을 첨가하여, 상기 화학식 3으로 표시되는

tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염을 제조하거나, 구연산을 첨가하여 상기 화학식 4로 표시되는 tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염을 제조할 수 있다.

【0037】 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 반응액에 숙신산, 주석산 또는 구연산을 첨가하여 혼합물 또는 슬러지를 제조하는 제2 단계에서 상기 숙신산,

주석산 또는 구연산은 유기 용매에 용해시켜 반응액에 첨가시킬 수 있다. 상기 숙신산, 주석산 또는 구연산을 용해시키는 유기 용매는 에스테르계; 알코올계; 니트릴계; 케톤계; 탄화수소계; 또는 이의 혼합물일 수 있다.

【0038】 상기 에스테르계 용매로는 에틸아세테이트, 에틸 에스테르 등이 사용될 수 있고, 상기 알코올계 용매로는 에탄올 등이 사용될 수 있으며, 상기 니트릴계 용매로는 아세토니트릴 등이 사용될 수 있다. 또한, 상기 케톤계 용매로는 아세톤 등과 같은 용매가 사용될 수 있고, 상기 탄화수소계 용매로는 헥산 등이 사용될 수 있다.

【0039】 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기 제2 단계에서 상기 숙신산, 주석산 또는 구연산의 함량은 상기 제1 단계의 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N₂-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 대해 0.9 당량 내지 1.1 당량이다. 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기 제2 단계에서 상기 숙신산, 주석산 또는 구연산의 함량은 상기 제1 단계의 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N₂-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 대해 1.0 당량이 더욱 바람직하다.

【0040】 본 발명의 실시상태에 있어서, 상기 제2 단계에서 제조된 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계는 구체적으로 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열하여 교반하고, 냉각하여 고체를 수득하고, 상기 수득된 고체를 여과, 세척 및 건조 과정을 통하여 산부가염을 형성할 수 있다.

【0041】 본 발명의 실시상태에 있어서, 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교

반 하는 제3 단계에서 상기 가열 온도는 30 °C 내지 80 °C이다. 본 발명의 실시상태에 있어서, 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계에서 상기 가열 온도는 40 °C 내지 60 °C의 범위 내에서 수행되는 것이 더욱 바람직하다.

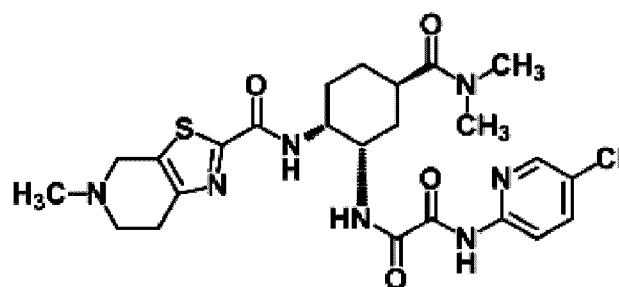
【0042】 본 발명의 상기의 제조 방법은 비교적 간단한 공정과 저렴한 비용으로 96% 내지 98%의 높은 수득율로 본 발명의 디아민 유도체의 산부가염을 제공할 수 있어, 대량 생산에 용이하고, 비용 및/또는 시간 면에서 경제적일 수 있다.

【0043】 또한, 본 발명은 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염에 에틸[5-클로로피리딘-2-일]아미노](옥소)아세테이트 또는 이의 염을 반응시키는 제1 단계;

【0044】 상기 제1 단계의 생성물에서 t-부톡시카보닐기(Boc)를 이탈시키는 제2 단계; 및

【0045】 상기 제2 단계의 생성물을 5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르복실산 또는 이의 염과 반응시키는 제3 단계를 포함하는 하기 화학식 A로 표시되는 에독사반, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조 방법을 제공한다.

【0046】 [화학식 A]



【0047】

【0048】 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염에 에틸[5-클로로피리딘-2-일]아미노](옥소)아세테이트 또는 이의 염을 반응시키는 제1 단계는 염기 존재하에 -78 °C 내지 150 °C의 온도 범위 내의 불활성 용매 중에서 진행될 수 있다.

【0049】 상기 염기는 예컨대, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 나트륨에톡시드, 칼륨부톡시드, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨과 같은 무기 염기; 또는 n-부틸리튬과 같은 알킬리튬, 리튬다이소프로필아미드와 같은 디알킬아미노리튬으로 대표되는 유기 금속염기, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드와 같은 비스실릴아민의 유기 금속염기, 또는 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 디이소프로필에틸아민, 디아자비스클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)과 같은 유기 염기 등을 사용할 수 있다.

【0050】 상기 불활성 용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소 등의 할로젠화 알킬계 용매; 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산 등의 에테르계 용매; 벤젠, 톨루엔 등의 방향족계 용매; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리딘-2-온 등의 아미드계 용매를 들 수 있고, 이들에 더하여 경우에 따라서는 디메틸설폭시드, 설포란 등의 설폭시드계 용매; 아세톤, 메틸에틸케톤 등의 케톤계 용매, 아세토니트릴, 초산(탄소수 1~4의 알킬)에스테르류 등을 사용할 수 있다.

【0051】 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 제1 단계의 생성물에서 t-부톡시카보닐기(Boc)를 이탈시키는 제2 단계는 20 °C 내지 70 °C에서 트리플루오로초

산, 염산, 황산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산 등의 산으로 처리하여 수행될 수 있다.

【0052】 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 제2 단계의 생성물을 5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르복실산 또는 이의 염과 반응시키는 제3 단계는 염기 존재하에 -78 °C 내지 150 °C의 온도 범위 내의 불활성 용매 중에서 진행될 수 있다. 상기 염기 및 불활성 용매는 전술한 바와 동일하다.

【0053】 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 화학식 A로 표시되는 에독사반은 이들 입체이성체, 광학이성체 및 이들의 혼합물 모두 본 발명에 포함된다.

【0054】 본 발명의 하나의 실시상태에 있어서, 상기 화학식 A로 표시되는 에독사반의 염으로서, 약제학적으로 허용가능한 염이라면 특별히 한정되지 않지만, 구체적으로는 염산염, 브롬화 수소산염, 요오드화 수소산염, 인산염, 질산염 및 황산염 등의 무기산염류, 안식향산염, 메탄설폰산염, 2-히드록시에탄설폰산염 및 p-톨루엔설폰산염 등의 유기 설폰산염류 및 초산염, 프로판산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 글루타르산염, 아디프산염, 타르타르산염, 말레산염, 사과산염, 구연산염 및 만델산염 등의 유기 카르복실산염류 등을 들 수 있다.

【발명의 효과】

【0055】 본 발명의 디아민 유도체의 산부가염은 종래의 옥살산 염에 비하여 비교적 독성이 낮다. 또한, 비교적 간단한 공정 및 저렴한 비용으로 제조할 수 있

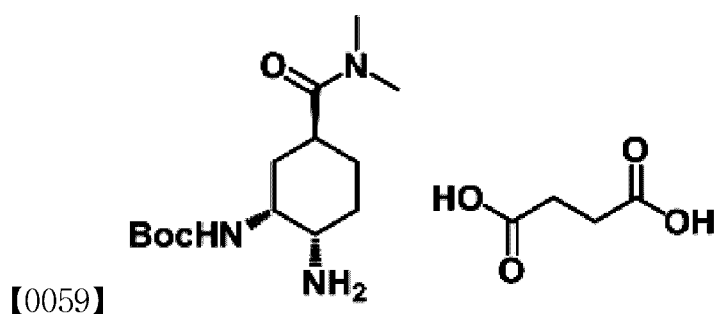
는 제조 방법을 제공하여, 비용 및/또는 시간 면에서 경제적으로, 대량 생산에 유리하여 산업화에 사용될 수 있다.

【0056】 또한, 본 발명의 디아민 유도체의 신규한 염은 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

【0057】 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

【0058】 실시예 1) 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염의 제조



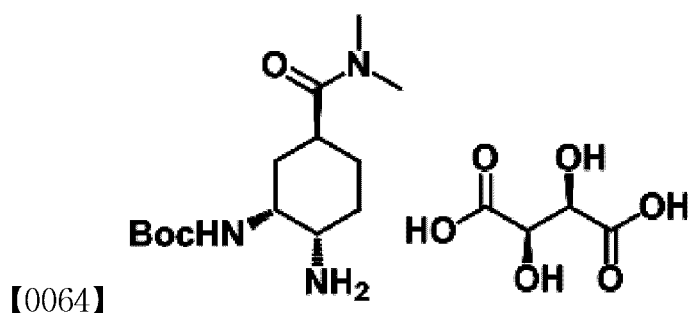
【0060】 에탄올 50ml에 (1S,2R,4S)-N₂-(터트-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 5 g(1.75 mmol)을 주입하고 숙신산 2.07 g(1.75 mmol)을 넣었다. 상기 혼합물을 40 °C 내지 50 °C로 가열한 후 2 시간동안 교반하

고 상온으로 냉각하여 에틸 아세테이트 50 ml를 주입하고 2시간동안 교반하였다. 상기 생성된 결정을 여과하고 세척하여 감압건조하여 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염 6.92 g 을 수득하였다.(수율: 98 %)

【0061】 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1.35(9H, s), 1.40-1.56(2H, m), 1.63~1.71(1H, m), 1.78~1.81(2H, m), 1.85~1.88(1H, m), 2.45(4H, s), 2.82~2.87(4H, m), 3.01(3H, s), 3.36(1H, d, J=12.3Hz), 4.15(1H, s)

【0062】 MS(ESI) m/z : 286.2(M+H)⁺, 117.1(M-H)⁻

【0063】 실시예 2) 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염의 제조



【0065】 아세톤 40 ml에 (1S,2R,4S)-N2-(터트-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 5 g(1.75 mmol)을 주입하고 L-주석산 2.63 g(1.75 mmol)을 아세톤 20 ml에 용해한 후 서서히 주입하였다. 상기 혼합물을 40 ℃ 내지 50 ℃로 가열한 후 2 시간동안 교반하고 상온으로 냉각하여 에틸 아세테이

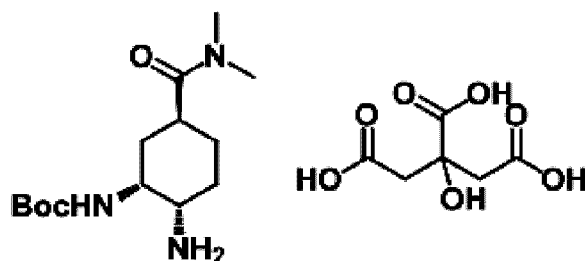
트 30 ml를 주입하고 2 시간동안 교반하였다. 상기 생성된 결정을 여과하고 세척하여 감압 건조하여 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염 7.44 g을 수득하였다.(수율:97.5%)

【0066】 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1.35(9H, s), 1.41-1.54(2H, m), 1.65~1.71(1H, m),

1.78~1.81(2H, m), 1.85~1.88(1H, m), 2.82~2.87(4H, m), 3.01(3H, s), 3.37(1H, d, J=12.05Hz), 4.15(1H, s), 4.43(2H, s)

【0067】 MS(ESI) m/z : 286.2(M+H)⁺, 149.1(M-H)⁻

【0068】 실시예 3) 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염의 제조



【0069】

【0070】 에틸아세테이트 40 ml에 (1S,2R,4S)-N2-(터트-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 5 g(1.75 mmol)을 주입하고 구연산 일수화물 3.68 g(1.75 mmol)을 주입하였다. 상기 혼합물을 50 °C로 가열한 후 2 시간동안 교반하고 헥산 40 ml을 주입하였다. 상기 반응액을 상온으로 냉각하여 2 시간동안 교반하였다. 상기 생성된 결정을 여과하고 세척하여 감압 건조하여 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연

산 염 8.1 g을 수득하였다.(수율: 97 %)

【0071】 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ : 1.35(9H, s), 1.41-1.56(2H, m), 1.65~1.70(1H, m), 1.78~1.80(2H, m), 1.85~1.88(1H, m), 2.68(2H, d, J=15.45Hz), 2.79~2.87(2H, m), 3.01(3H, s), 3.36(1H, d, J=15.2Hz), 4.15(1H, s)

【0072】 MS(ESI) m/z : 286.2(M+H)⁺, 191.0(M-H)⁻

【0073】 실시예 4) 에독사반 p-톨루엔설포산염 · 1 · 수화물의 제조

【0074】 1) t-부틸[(1R, 2S, 5S)-2-({[(5-클로로피리딘-2-일)아미노](옥소)아세틸}아미노)-5-(디메틸아미노카르보닐)시클로헥실]카바메이트의 제조

【0075】 실시예 3에서 제조한 터트-부틸{(1R, 2S, 5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염(17.5 g)의 아세토니트릴 현탁액(200 ml)에, 60 °C에서 트리에틸아민(33.7 ml)을 첨가하였다. 그 온도에서 에틸[5-클로로피리딘-2-일]아미노](옥소)아세테이트 · 염산염(10.68 g)을 첨가하고, 6 시간 교반 후, 실온에서 16 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 10 °C에서 1시간 30분 교반 후, 결정을 여과하여 표제의 화합물 15.5 g을 얻었다.

【0076】 2) 에독사반의 제조

【0077】 t-부틸[(1R, 2S, 5S)-2-({[(5-클로로피리딘-2-일)아미노](옥소)아세틸}아미노)-5-(디메틸아미노카르보닐)시클로헥실]카바메이트(14 g)의 아세토니트릴(220 ml) 현탁액에, 실온 하 메탄설포산(10.75 ml)을 첨가하고, 그 온도에서 2시간

교반하였다. 반응액에 빙냉 하, 트리에틸아민(25.4 ml), 5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르복실산 염산염(8.55 g), 1-히드록시벤조트리아졸(6.08 g), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(7.62 g)을 첨가하고, 실온에서 6 시간 교반하였다. 트리에틸아민, 물을 첨가하고, 빙냉하 1시간 교반 후, 결정을 여과하여 표제의 화합물 17.24 g을 얻었다.

【0078】 N-(5-클로로피리딘-2-일)-N'-[(1S, 2R, 4S)-4-(디메틸카르바모일)-2-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)카르보닐]아미노}사이클로헥실]에탄디아미드(17.24 g)을 60℃에서, 30% 에탄올(150 ml)에 용해 후, p-톨루엔설폰산 1수화물(5.99 g)의 30% 에탄올용액(15 ml)을 첨가하였다. 70℃에서 1시간 교반 후, 서냉(徐冷)하고, 실온하 에탄올을 첨가하여, 16시간 교반하였다. 반응액을 빙냉하 1시간 교반 후, 결정을 여과하여 표제 화합물 20.4 g을 얻었다.

【0079】 수율: 75.4 % (총 3 공정)

【0080】 순도: 99.74 %

【0081】 실시예 5) 에독사반 p-톨루엔설폰산염 · 1 · 수화물의 제조

【0082】 실시예 4에서 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염(17.5 g) 대신에 실시예 2에서 제조한 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염(10 g)을 사용한 것을 제외하고, 실시예 4와 동일한 방법으로 화합

물 11.88 g을 제조하였다.

【0083】 수율: 70.1 %(총 3 공정)

【0084】 순도: 99.62 %

【0085】 실시예 6) 에독사반 p-톨루엔설포산염 · 1 · 수화물의 제조

【0086】 실시예 4에서 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염(17.5 g) 대신에 실시예 1에서 제조한 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염(10 g)을 사용한 것을 제외하고, 실시예 4와 동일한 방법으로 화합물 12.72 g을 제조하였다.

【0087】 수율: 69.5 %(총 3공정)

【0088】 순도: 99.68 %

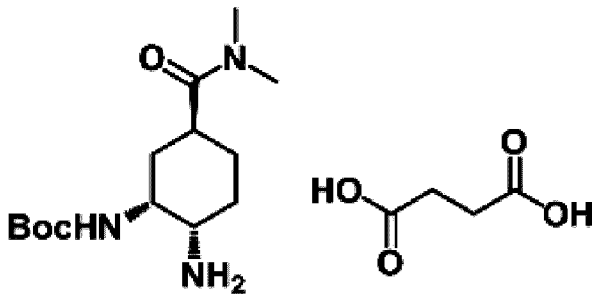
【청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 2로 표시되는

터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 숙신산 염.

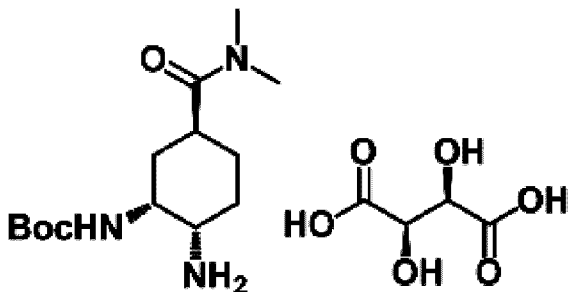
[화학식 2]



【청구항 2】

하기 화학식 3으로 표시되는 터트-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 주석산 염.

[화학식 3]

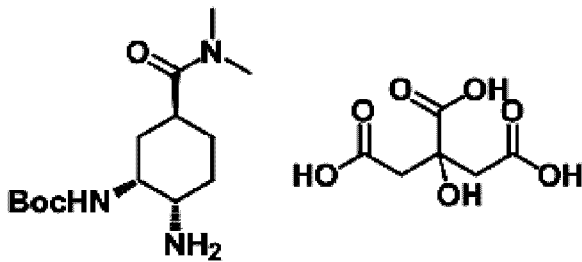


【청구항 3】

하기 화학식 4로 표시되는

tert-부틸{(1R,2S,5S)-2-아미노-5-[(디메틸아미노)카르보닐]사이클로헥실}카바메이트 구연산 염.

[화학식 4]



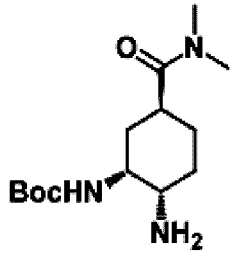
【청구항 4】

하기 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N2-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민을 유기 용매에 용해 시켜 반응액을 제조하는 제1 단계;

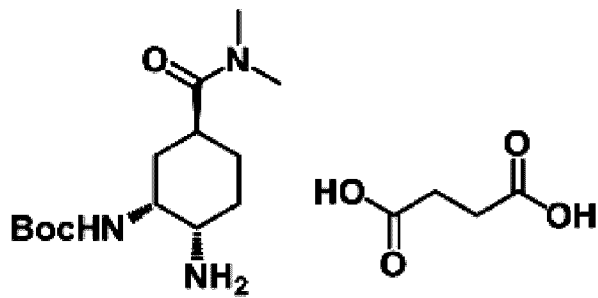
상기 반응액에 숙신산, 주석산 또는 구연산을 첨가하여 혼합물 또는 슬러지를 제조하는 제2 단계; 및

상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계를 포함하는 하기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염의 제조 방법.

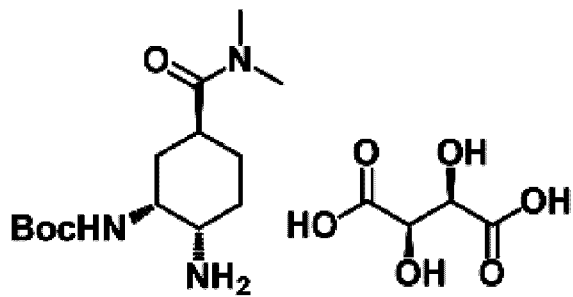
[화학식 1]



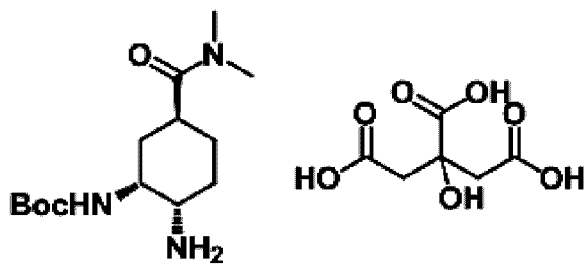
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



【청구항 5】

제4항에 있어서, 상기 유기 용매는 에스테르계; 알코올계; 니트릴계; 케톤계; 탄화수소계; 또는 이의 혼합물인 것인 산부가염의 제조 방법.

【청구항 6】

제4항에 있어서, 상기 제1 단계에서 제조된 상기 반응액 내의 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N₂-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민의 농도는 3 중량% 내지 40 중량%인 것인 산부가염의 제조 방법.

【청구항 7】

제4항에 있어서, 상기 제2 단계에서 숙신산, 주석산 또는 구연산의 함량은 상기 제1 단계의 화학식 1로 표시되는 (1S,2R,4S)-N₂-(tert-부톡시카보닐)-4-(N,N-디메틸카바모일)-1,2-사이클로헥산디아민 대해 0.9 당량 내지 1.1 당량인 것인 산부가염의 제조 방법.

【청구항 8】

제4항에 있어서, 상기 혼합물 또는 슬러지를 가열, 교반 하는 제3 단계에서 가열 온도는 30 °C 내지 80 °C인 것인 산부가염의 제조 방법.

【청구항 9】

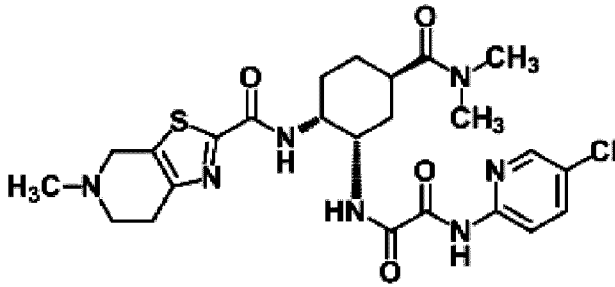
청구항 제4항에 따라 제조된 상기 화학식 2 내지 4 중 어느 하나로 표시되는 산부가염에 에틸[5-클로로피리딘-2-일]아미노(옥소)아세테이트 또는 이의 염을 반응시키는 제1 단계;

상기 제1 단계의 생성물에서 t-부톡시카보닐기(Boc)를 이탈시키는 제2 단계;

및

상기 제2 단계의 생성물을 5-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로[1,3]티아졸로[5,4-c]피리딘-2-카르복실산 또는 이의 염과 반응시키는 제3 단계를 포함하는 하기 화학식 A로 표시되는 에독사반, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이들의 수화물 또는 용매화물의 제조 방법.

[화학식 A]



【요약서】

【요약】

본 발명은 광학 활성 디아민 유도체의 신규한 산부가염 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 디아민 유도체의 산부가염은 에독사반을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있고, 독성 문제가 없으며, 비교적 간단한 공정 및 저렴한 비용으로 제조할 수 있는 제조 방법을 제공하여, 비용 및/또는 시간 면에서 경제적으로, 대량 생산에 유리하여 산업화에 사용될 수 있다.