

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D 211/90(조기공개)	(11) 공개번호 특2000-0063287
	(43) 공개일자 2000년11월06일
(21) 출원번호 10-2000-0034180	
(22) 출원일자 2000년06월21일	
(71) 출원인 한국유나이티드제약 주식회사 강덕영 충청남도 연기군 전동면 노장리 404-10	
(72) 발명자 안승호 서울특별시송파구가락동 151-7옥산하이츠빌라102호 조윤환 충청남도연기군전동면노장리590-18	
(74) 대리인 김재천	

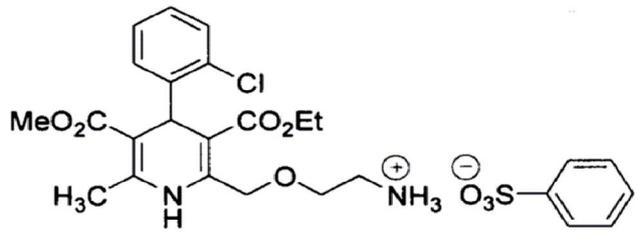
심사청구 : 있음

(54) 암로디핀 베실레이트의 제조방법

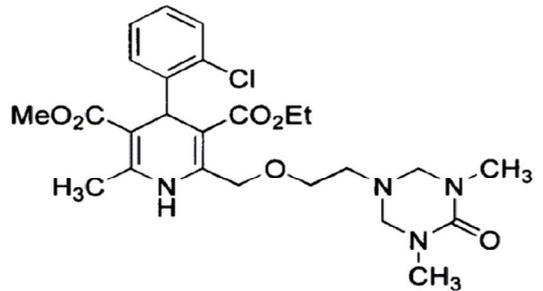
요약

본 발명은 암로디핀 베실레이트의 개량된 제조방법에 관한 것으로, 하기 화학식 5의 신규의 트리아존 화합물을 암모늄클로라이드와 반응시킨 후 2당량 이상의 벤젠술포산과 반응시키거나 직접 2당량 이상의 벤젠술포산과 반응시켜 하기 화학식 1의 암로디핀 베실레이트를 제조하는 방법이다.

(화학식 1)



(화학식 5)



(Et: 에틸)

색인어

암로디핀 베실레이트, 트리아존 화합물, 벤젠 술포산

명세서

발명의 상세한 설명

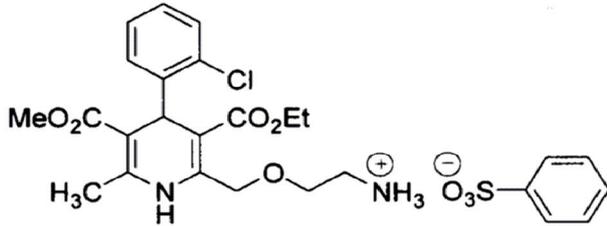
발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

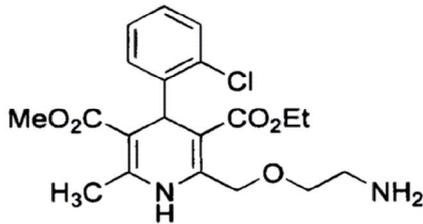
본 발명은 고혈압 치료제로서 유용한 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate)의 새롭고 개량된 제조 방법에 관한 것이다.

하기 화학식 1로 표시되는 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate)는 하기 화학식 2로 표시되는 암로디핀(amlodipine)의 벤젠술포산염의 일반명칭으로서, 화학명은 3-에틸-5-메틸-2-[2-아미노에톡시메틸]-4-[2-클로로페닐]-6-메틸-1,4-디하이드로피리딘-3,5-디카복실레이트 벤젠술포산염이고, 장기간에 걸쳐 활성을 나타내는 디하이드로피리딘-디카복실레이트 형태의 강력한 칼슘길항제(Calcium Channel Blocker)이다.

(화학식 1)



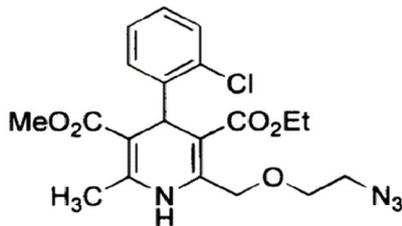
(화학식 2)



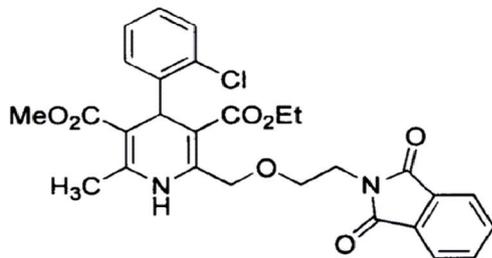
(Et: 에틸)

암로디핀 베실레이트 물질 자체는 이미 공지되어 있으며, 여러가지 제조방법들이 소개되어 있다. 먼저, 대한민국 특허공고 제87-809호에는 화학식 2의 암로디핀을 제조할 수 있는 여러가지 방법들이 개시되어 있다. 예를 들어, 화학식 3의 아지드 화합물을, 트리페닐포스핀이나 아연 및 염산, 또는 H<sub>2</sub>/Pd등으로 환원시켜 암로디핀을 제조하거나 화학식 4의 프탈이미드화합물로 부터 프탈이미드기를 제거하여 암로디핀을 제조한다. 제조된 암로디핀을 정제하기 위하여, 말레인산을 부가하여 암로디핀 말레이트로 전환하고, 이를 다시 염기로 처리하여 유리형태의 정제된 암로디핀을 얻을 수 있다.

(화학식 3)



(화학식 4)



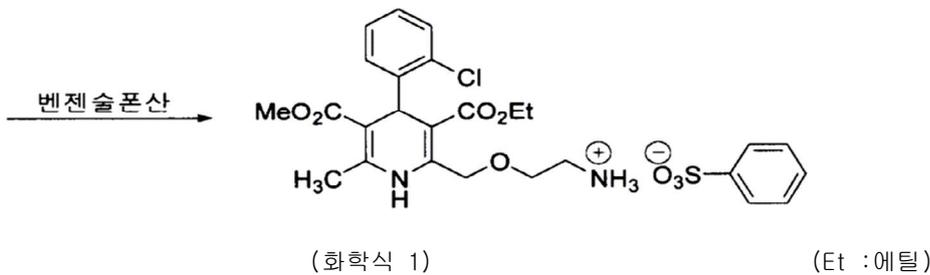
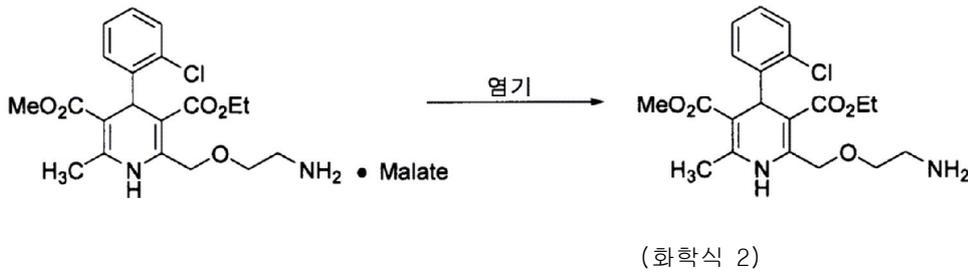
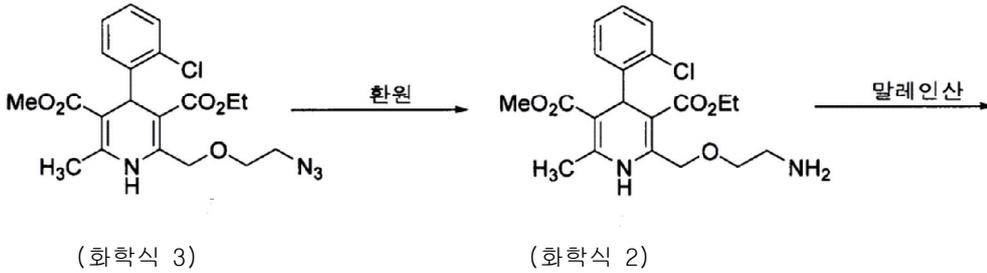
(Et : 에틸)

그리고 대한민국 특허공고 제95-6710호에서는, 암로디핀의 여러가지 염들 중에서 암로디핀 베실레이트가 특이하게 우수한 약제학적 특성을 갖는다고 밝히고, 그 제조방법으로서 유리염기 형태의 암로디핀을 불활성용매 중에서 벤젠술포산 또는 그의 암모늄염 용액과 반응시켜 생성된 암로디핀 베실레이트를 회수하는 방법을 개시하고 있다.

이러한 종래 방법으로 암로디핀 베실레이트를 제조하기 위해서는, 하기의 반응식 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 먼저 화학식 3의 아지드화합물을 환원시켜 암로디핀 염기를 제조하고, 이어서 암로디핀 말레이트

를 이용하여 정제된 유리형태의 암로디핀을 얻은 다음, 이를 다시 벤젠술폰산과 반응시켜 암로디핀 베실레이트를 수득하게 된다.

(반응식 1)

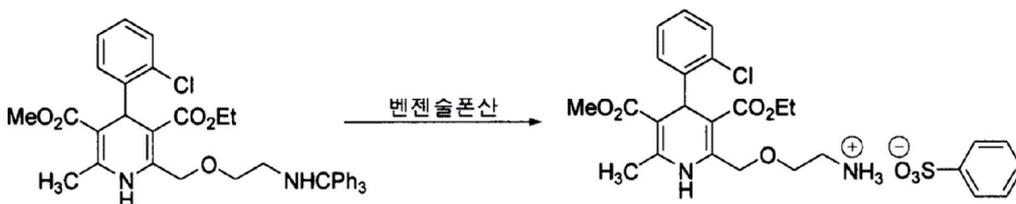


따라서, 적어도 4 단계 이상의 공정을 거쳐야 하므로 제조과정이 복잡할뿐만 아니라, 그 과정에서 목적물의 수율이 떨어지게 되는 등의 문제점이 있었다. 또한 수소화반응을 이용함으로써 이미 알려진 바와 같이 압축기체를 다루는 특수한 장치가 요구되며, 또한 수소 및 금속촉매를 사용할 경우 상당한 위험성이 내포되어 있다.

그리고 대한민국 공개특허 제98-31367호에서는 화학식 3의 아지드 화합물을 2 당량 이상의 벤젠술폰산과 금속 또는 금속염 촉매하에서 반응시켜 화학식 1의 암로디핀 베실레이트를 제조하는 방법이 개시되어 있다. 아지드화합물을 사용하는 이러한 종래의 방법들은 아지드 화합물류의 폭발성(C.A. 105, 11321t)으로 인하여 또한 상당한 위험성이 내포되어 있다.

한편, 미합중국 특허 제5,389,654호에는 하기 반응식 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 암로디핀의 아미노기를 트리틸기로 보호한 상태에서, 벤젠술폰산으로 처리한 후 트리틸기를 제거함으로써 암로디핀 베실레이트를 제조하는 방법이 개시되어 있다.

(반응식 2)



그러나 이러한 방법에서도, 정제공정이 까다롭고 복잡하며, 수율도 저조한 문제점이 있었다.

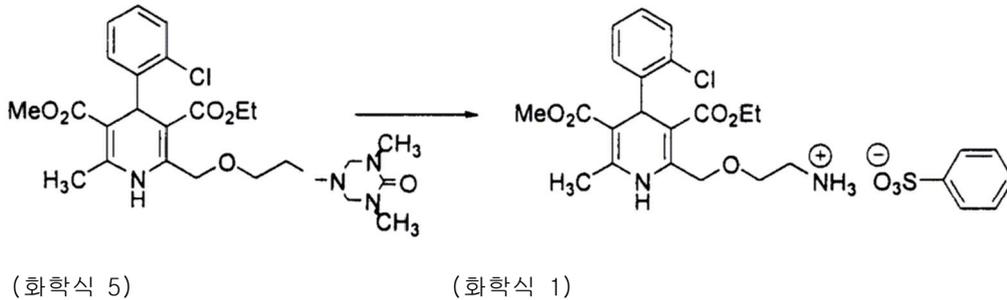
**발명이 이루고자하는 기술적 과제**

이에, 본 발명에서는 종래기술이 가지는 문제점을 해결하여, 새로운 중간체로부터 보다 단축된 공정으로 90 %이상의 고수율로 암로디핀 베실레이트를 제조하는 개량된 방법을 제공하고자 한다.

**발명의 구성 및 작용**

이를 위하여 본 발명은 하기 화학식 5의 신규의 트리아존 화합물을 2 당량 이상의 벤젠술포산과 반응시키거나, 포화 암모늄클로라이드 수용액과 반응시킨 후 벤젠술포산으로 반응시키는 것을 특징으로 하여 화학식 1의 암로디핀 베실레이트를 얻는 제조방법에 관한 것이다.

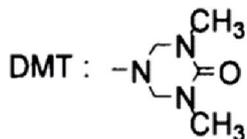
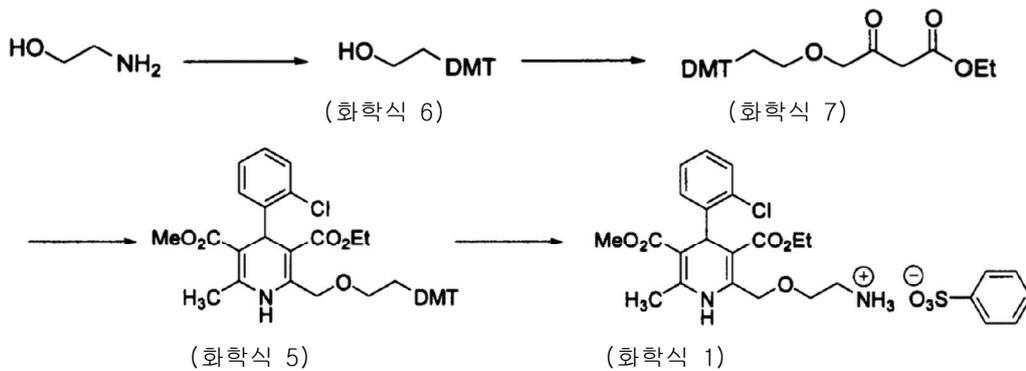
(반응식 3)



이하, 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명의 화학식 5의 트리아존 화합물은 새로운 화합물로서, 하기의 반응식 4에 의하여 제조되었다. 일급 아미노기를 보호하는 공정은 이미 알려진 공정으로, J. Org. Chem. 1992, 57, 6239와 유사한 공정에 의해 제조하였다. 화학식 5의 트리아존 화합물은 일반적인 한츠(Hantzsch) 합성법에 의해 합성하였다.

(반응식 4)



본 발명에 있어서 벤젠술포산은 화학식 5의 출발물질 1 몰당 2 당량 이상 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 방법에 있어서는 통상의 유기용매 또는 유기용매와 물과의 혼합용매를 반응용매로 사용할 수 있다.

유기용매의 예로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라하이드로푸란, 디옥산 및 아세트니트릴 등을 들 수 있다. 특히 바람직한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 알코올류와 테트라하이드로푸란이다.

본 발명의 중요한 특징은 출발물질로서 새로운 트리아존기를 포함하는 화학식 5의 출발물질을 사용함에 있다. 트리아존을 포함하는 출발물질은 벤젠술포산, 포름산, 트리플루오로아세트산 등의 유기산과 포화 암모늄클로라이드 수용액, 질산, 황산, 인산, 염산 등과 같은 무기산 촉매하에서 10 ~ 100 °C에서 반응시키거나 통상의 비등 환류온도 및 환류조건 하에서 탈보호하여 중화과정을 거쳐 화학식 2의 암로디핀을 제조할 수 있다. 특히 바람직한 산촉매로는 탈보호와 동시에 암로디핀 베실레이트를 제조할 수 있는 벤젠술포산을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 화합물의 제조방법을 하기의 실시예로서 보다 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예에 의하여 본 발명의 영역 또는 분야를 제한하고자 하는 것은 아니다.

본 발명에 의하여 합성된 화학식 5의 화합물 확인을 위하여 기지의 방법으로 암로디핀 베실레이트를 합성하고, 합성된 암로디핀 베실레이트로부터 화학식 5의 화합물을 합성하여 비교하였다.

(실시예 1)

2-[(2-(1,3-디메틸헥사하이드로-2-옥소-1,3,5-트리아진-5-일)에톡시)-메틸]-4-(2-클로로페닐)-3-에톡시 카보닐-5-메톡시카보닐-6-메틸-1,4-디하이드로피리딘의 제조방법

에틸 4-[1,3-디메틸헥사하이드로-2-옥소-1,3,5-트리아진-5-일]아세토아세테이트(화학식 7) 5 g을 이소프로판올(또는 메탄올, 에탄올과 같은 알코올성 용매) 50 ml에 녹인 후 2-클로로벤즈알데히드 2.33 g을 가하여 1 시간 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각하여 소량의 빙초산을 가해 중화한다. 이 용액에 메틸 3-아미노클로 토네이트 1.97 g을 가하여 18 시간동안 환류하였다. 반응용액을 감압농축하여 갈색 오일성 잔사를 얻는다. 잔사는 일반적인 실리카겔 칼럼크로마토그래피를 통해 오일성의 화학식 5의 표제화합물 4.5 g을 얻는다.(수율: 52 %)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>): δ 1.18(t, 3H, J=6.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.30(s, 3H, C-6), 2.90(s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 3.05(t, 2H, J=4.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.61(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67(t, 2H, J=4.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.05(q, 2H, J=7.2Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.21(s, 4H, NCH<sub>2</sub>N), 4.76(m, 2H, CCH<sub>2</sub>O), 5.40(s, 1H, C-4), 7.05-7.44(m, 4H, Ar)

(실시예 2)

2-[(2-(1,3-디메틸헥사하이드로-2-옥소-1,3,5-트리아진-5-일)에톡시)-메틸]-4-(2-클로로페닐)-3-에톡시 카보닐-5-에톡시카보닐-6-메틸-1,4-디하이드로피리딘의 제조방법

기지의 방법에 의하여 제조된 암로디핀 베실레이트염 1 g을 테트라하이드로푸란 4 ml에 현탁하여 트리에틸아민 0.25 ml를 가하여 1 시간 동안 교반한다. 톨루엔 50 ml와 포화 포르말린 수용액 8 ml, 1,3-디메틸우레아 0.16 g을 가하여 3 시간동안 아조트로픽 증류하여 물을 완전히 제거한다. 이 용액을 감압증류하여 테트라하이드로푸란을 제거하고 증류수로 2 회 세척한다. 무수 마그네슘셀페이트를 이용하여 잔존하는 물을 제거하고 감압농축하여 오일성의 잔사를 얻는다. 잔사는 일반적인 실리카겔 칼럼크로마토그래피를 통해 화학식 5의 표제화합물 0.9 g을 얻는다.(수율: 99 %)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>): δ 1.18(t, 3H, J=6.8-Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.30(s, 3H, C-6), 2.90(s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 3.05(t, 2H, J=4.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.61(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67(t, 2H, J=4.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.05(q, 2H, J=7.2Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.21(s, 4H, NCH<sub>2</sub>N), 4.76(m, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 5.40(s, 1H, C-4), 7.05-7.44(m, 4H, Ar)

(실시예 3)

암로디핀 베실레이트의 제조방법

실시예 1에서 얻은 2-[(2-(1,3-디메틸헥사하이드로-2-옥소-1,3,5-트리아진-5-일)에톡시)-메틸]-4-(2-클로로페닐)-3-에톡시카보닐-5-에톡시카보닐-6-메틸-1,4-디하이드로피리딘 5 g을 이소프로판올 30 ml에 용해시키고 이소프로판올 20 ml에 용해시킨 벤젠술폰산(90 %) 4.22 g을 1 시간 동안 적가한 후 가하여 6 시간동안 비등환류한다. 용액을 상온으로 냉각한 다음 감압농축시켰다. 이 잔류물에 에틸아세테이트 50 ml를 가하여 1 시간 동안 교반하고, 이 혼합물에 물 10 ml를 가하여 다시 3 시간 동안 교반 후 생성되는 고체를 감압여과하여 건조시켰다. 건조된 생성물은 메탄올에서 재결정시켜서 암로디핀 베실레이트 4.95 g을 수득하였다.(수율: 91 %) 융점: 199 ~ 202 °C

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>): δ 1.17(t, 3H, J=6.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.10(s, 3H, C-6), 3.09(br. s, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.56(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63(br. s, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 4.03(q, 2H, J=6.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.63(q, 2H, J=14.6HZ, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 5.33(s, 1H, C-4), 6.9-7.9(m, 7H, Ar), 7.85(dd, 2H, J=7.5Hz, Ar), 8.01(br. s, 3H, NH<sub>2</sub>)

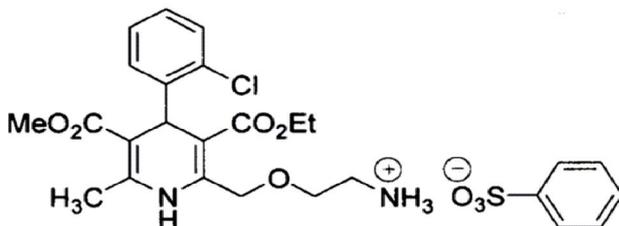
**발명의 효과**

본 발명에 의하면 암로디핀의 전구체로부터 환원하여 말레이트 염을 제조하는 단계와 그 염을 유리염기 형태로 분리하는 종래 방법에 의한 두단계의 공정을 생략하고, 트리아진기를 포함하는 새로운 중간체를 출발물질로 하여 직접 암로디핀 베실레이트를 합성하므로, 공정이 단축되고 합성공정상의 위험도 또한 현저하게 감소함은 물론 종래의 금속환원제를 사용하는 방법에 의한 경우보다 향상된 수율(90 % 이상)은 물론 보다 환경친화적인 공정으로 암로디핀 베실레이트를 제조할 수 있다.

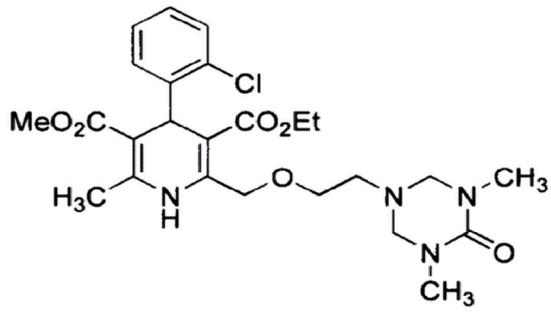
**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

하기의 화학식 5의 트리아진 화합물을 반응용매 존재하에 2 당량 이상의 벤젠술폰산과 산촉매 존재하 또는 부재하 반응시키는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 암로디핀 베실레이트의 제조방법.



(화학식 1)



(화학식 5)

(Et: 에틸)

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 산촉매로는 벤젠술폰산, 포름산, 트리플루오로아세트산, 암모늄클로라이드, 염산, 질산, 황산, 또는 인산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 반응용매로 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라하이드로

푸란, 다이옥산, 혹은 이들 반응용매와 물과의 혼합용매 중 어느 하나를 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 반응온도는 10 °C 내지 100 °C에서 반응시키거나 비등환류 시키는 것 중 어느 하나를 선택적으로 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.