

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(45) 공고일자	2006년04월24일
<i>C07D 207/273</i> (2006.01)	(11) 등록번호	10-0572687
<i>A61P 25/28</i> (2006.01)	(24) 등록일자	2006년04월13일

(21) 출원번호	10-2004-0037320	(65) 공개번호	10-2005-0113292
(22) 출원일자	2004년05월25일	(43) 공개일자	2005년12월02일

(73) 특허권자                    주식회사 알에스텍  
                                      대전광역시 대덕구 신일동 1688-5 벤처타운장영실관 306호

                                      안국약품 주식회사  
                                      서울 영등포구 대림동 993-75

(72) 발명자                        김성진  
                                      대전광역시유성구지족동880열매마을607동1504호

                                      임청우  
                                      서울특별시관악구봉천10동56-119

                                      부창진  
                                      제주도제주시화북2동4965-10

                                      오정훈  
                                      충청남도연기군동면명학리319-6

                                      김기현  
                                      인천광역시남동구만수5동효성상아아파트4동1509호

                                      이재관  
                                      인천광역시연수구동춘동924-3삼성아파트6동706호

                                      원덕권  
                                      경기도수원시팔달구화서동꽃피양지마을현대아파트132동903호

(74) 대리인                        한인열  
                                      김진학

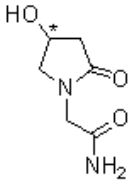
심사관 : 성선영

(54) 광학적으로 순수한 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘아세트아미드의 제조방법

요약

본 발명은 화학식 1을 갖는 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 (a) 키랄 에피클로로히드린 용액에 시안화나트륨을 시트릭산을 함께 첨가하여 키랄 에피클로로히드린의 개환반응에 의해 키랄 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 얻고, (b) 얻어진 생성물을 염산개스가 함유된 알코올과 반응시켜 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 얻고, (c) 얻어진 생성물을 염기의 존재하에 글리신 아미드와 반응시키거나, 또는 글리신 에스테르와 반응시킨 후 암모놀리시스를 수행하여 목적하는 상기 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 얻는 단계를 포함하여 이루어진다. 본 발명에 따른 방법은 광학적으로 순수한 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 높은 수율과 순도로 제조할 수 있으며, 대량생산에 적합하다.

**화학식 1**



상기 화학식 1에서, \*은 키랄 센터를 의미한다.

**색인어**

옥시라세탐, 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드, 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르, 에피클로로히드린, 글리신 아미드, 글리신 에스테르

**명세서**

**발명의 상세한 설명**

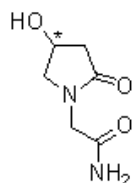
**발명의 목적**

**발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술**

본 발명은 광학적으로 순수한 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 키랄 에피클로로히드린의 에폭시 개환반응에 의해 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 효율적으로 얻고, 이것을 염산개스를 함유하는 알코올과 반응시켜 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 얻은 후, 이를 글리신 아미드, 또는 글리신 에스테르와 암모니아와 순차 반응시킴으로써 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 고수율과 고순도로 제조하는 방법에 관한 것이다.

화학식 1을 갖는 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드(상용적으로 "옥시라세탐"으로 불림)는 뇌기능 개선제, 알츠하이머, 다발성 경색성 치매 등의 심혈관계 의약이다.

**화학식 1**



상기 화학식 1에서, \*은 키랄 센터를 의미한다.

상기 화합물이 효과를 나타내는 적응군에 있어서 아직 이 의약품보다 더 좋은 효과를 나타내는 의약품질은 개발되어 있지 못한 실정이다. 이러한 이유로 인해 상기 화합물의 라세미체는 이미 시장에서 널리 사용되고 있다. 동 화합물의 라세미체

가 본 의약분야의 적응군에 있어서 널리 사용되는 이유는 라세미체를 구성하는 (S)체와 (R)체가 동등하게 의약의 효과를 나타내기 때문이 아니라, 광학적으로 순수한 키랄 화합물을 고순도로 제조하는 방법이 상용화되어 있지 못하였기 때문으로 믿어진다.

상기 화학식 1로 표시되는 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 공지된 제조방법은 다음과 같다.

론자사 소유의 US 4,824,966, US 4,843,166 및 US 5,276,164는 옥시라세탐 및 이의 중간체의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 특허에 개시된 방법은 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알콕시-3-피롤린-2-온-1-일-아세트산 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 에스테르를 트리클로로메틸실란과 반응시켜 히드록시기를 보호하고, 얻어진 생성물을 수소화한 후 아민드화하는 단계를 포함한다. 상기 방법에 따르면, 수소화에 의한 이중결합의 환원으로 라세믹 옥시라세탐이 얻어진다. 따라서, 상기 방법은 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-알콕시-3-피롤린-2-온-1-일-아세트산 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 에스테르의 제조가 쉽지 않을 뿐만 아니라, 광학적으로 순수한 옥시라세탐의 제조에는 적용될 수 없다는 문제점을 안고 있다.

I.S.F. Spa사 소유의 US 4,124,594, US 4,173,569 및 US 4,629,797은 광학적으로 순수한 옥시라세탐의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 특허에 개시된 방법은 광학 활성을 갖는 (S)- $\gamma$ -아미노- $\beta$ -하이드록시부틸산을 실릴화제와 반응시켜 하이드록시기를 보호하고, 얻어진 생성물을 산수용체의 존재하에 지방산 에스테르의 할로젠 화합물인 Hal(CH<sub>2</sub>COOR)(여기서 Hal은 할로젠을 의미한다)과 반응시키고, 고리화반응을 수행한 후 얻어진 생성물을 가수분해한 후 암모니아와 반응시켜 목적하는 광학적으로 순수한 옥시라세탐을 수득하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 광학적으로 순수한 옥시라세탐을 제공하나, 출발물질이 매우 고가이며, 다단계 합성 방법을 수행하기 때문에 수율이 낮고, 제조가격이 많이 드는 단점이 있다.

또 다른 옥시라세탐의 제조방법이 US 4,797,496 및 WO 93/06826에 개시되어 있다. 상기 문헌에 따른 방법은 키랄  $\beta$ -히드록시부티로락톤을 출발물질로 이용하여 키랄 알킬 3,4-에폭시 부타노에이트를 얻고, 이것을 N-보호된 글리신 아미드와 반응시키고, 얻어진 생성물을 탈보호화한 후 고리화하여 광학적으로 순수한 옥시라세탐을 제조하는 단계를 포함한다. 이 방법은 상기한 US 4,124,594 및 이와 관련된 특허에 개시된 방법보다 짧은 단계로 구성되지만, 주요 중간체인 키랄 알킬 3,4-에폭시 부타노에이트의 합성단계에서 수율이 현저히 떨어지는 이유로 인해 제조 가격적인 면에서 효과적인 방법이 되지 못한다.

일본의 덴끼 카가꾸 코교주식회사 소유의 US 4,686,296은 할로하이드록시 부티레이트 또는 에폭시 부티레이트 화합물을 글리신 아미드와 반응시켜 한단계로 광학적으로 순수한 (S)-옥시라세탐을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 본 방법에 있어서도 합성 경쟁력의 관건은 출발 물질인 키랄 4-할로-3-하이드록시 부티레이트 화합물들을 어떻게 확보하느냐가 제조방법의 관건이 되어진다.

삼성화학에 의해 출원된 한국공개특허공보 제2000-9465호는 광학활성을 갖는 (S)-3-히드록시부티로락톤을 출발물질로 이용하여 중간체로서 수용액 조건하에서 (S)-3,4-에폭시부티르산 염을 합성하고, 이 중간체 화합물을 글리신 아미드와 수용액 조건하에서 아민화 반응을 시킨 후 고리화 반응을 수행하여 (S)-옥시라세탐을 얻는 단계를 포함하는 방법을 개시하고 있다. 이 특허기술의 경우 합성 방법에 있어 수율이나 순도면에서는 상기에서 보고된 방법보다는 상업적 생산에 있어서 유리할 것으로 보여지지만, 실제에 있어서는 원료로 사용되는 (S)-3-히드록시부티로락톤의 순도가 높지 않으므로 인해 불순물이 많이 생성되며, 상업적으로 고순도의 (S)-3-히드록시부티로락톤의 제조기술은 아직 개발되어 있지 못한 이유로 인해 본 방법으로서의 의약용에 합당한 순도의 목적하는 화합물을 얻기는 어렵다.

이외의 방법으로는 바이넥스, 화일약품, 한국 화학연구소의 제조방법이 공지 되어 있다(한국공개특허공보 제2003-83466호, 제2003-48746호 및 제2003-42883호). 상기 문헌에 개시된 방법들은 옥시라세탐의 라세미체를 제조하는 방법에 그 목적이 있으며, 이 방법들을 토대로 하여 키랄 목적화합물을 제조한다고 하여도 원료의 구입이 어렵거나, 매우 고가이고, 상업적으로 적용하기에는 제조가격 경쟁력이 매우 낮은 한계가 있다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명자들은 상술한 종래기술의 문제점을 해결하기 위하여 면밀히 연구한 결과, 상기 화학식 1로 표시되는 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 효과적으로 제조하기 위해서는 키랄 핵심원료 물질의 제조기술이 본 제조공정에서 관건이 됨을 파악하게 되었다. 따라서 본 발명에서는 본 제조방법에 있어 중요한 핵심중간체인 키랄 3'-하이드록시프로피오나이트릴을 대량생산시 안전하고 경제적으로 제조할 수 있는 제조방법을 개발하였으며, 더욱 상세하게는 키랄 에

피클로로히드린을 출발물질로 사용하여 키랄 3'-하이드록시프로피오나이트릴을 제조하는데 있어 종래의 방법보다는 안전하고 높은 순도와 수율을 제조할 수 있는 방법인 시트릭산과 시안화나트륨을 사용하여 키랄 에피클로로히드린으로부터 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 제조하는 새로운 방법을 개발하였으며, 이로부터 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 얻고, 이 화합물을 글리신 아마이드, 또는 글리신 에스테르와 암모니아와 순차반응시킴으로써 고광학순도 및 고화학순도의 키랄 옥시라세탐을 제조하는 새로운 제조기술을 개발함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명은 상업적 생산시 공정상 안전하고 대량생산이 용이할 뿐 아니라 제조가격이 저렴하고 순도가 높은 키랄 옥시라세탐의 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

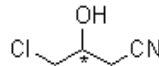
**발명의 구성 및 작용**

본 발명에 따른 광학적으로 순수한 화학식 1을 갖는 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조방법은 (a) 화학식 2를 갖는 키랄 에피클로로히드린 용액에 시안화나트륨을 시트릭산을 함께 첨가하여 상기 키랄 에피클로로히드린의 개환반응에 의해 화학식 3을 갖는 키랄 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 얻고, (b) 얻어진 생성물을 염산 개스가 함유된 알코올과 반응시켜 화학식 4를 갖는 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 얻고, (c) 얻어진 생성물을 염기의 존재하에 글리신 아마이드와 반응시키거나, 또는 글리신 에스테르와 반응시킨 후 암모니아수를 사용하여 암모놀리시스를 수행하여 목적하는 상기 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 얻는 단계를 포함하여 이루어진다.

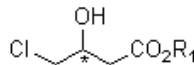
화학식 2



화학식 3

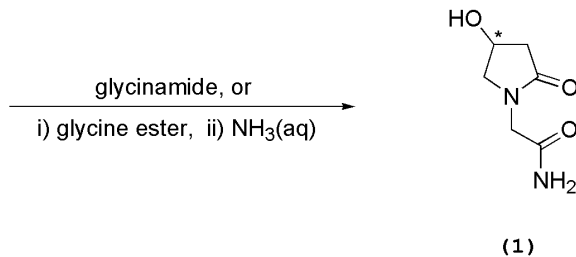
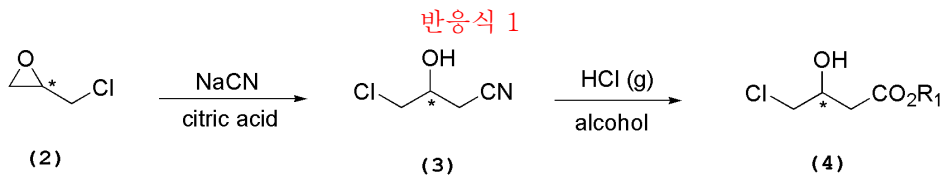


화학식 4



상기 화학식 2 내지 4에서, \*은 키랄 센터를 의미하며, R<sub>1</sub>은 알킬기를 의미한다.

본 발명의 방법은 아래의 반응식 1로 정리될 수 있다.



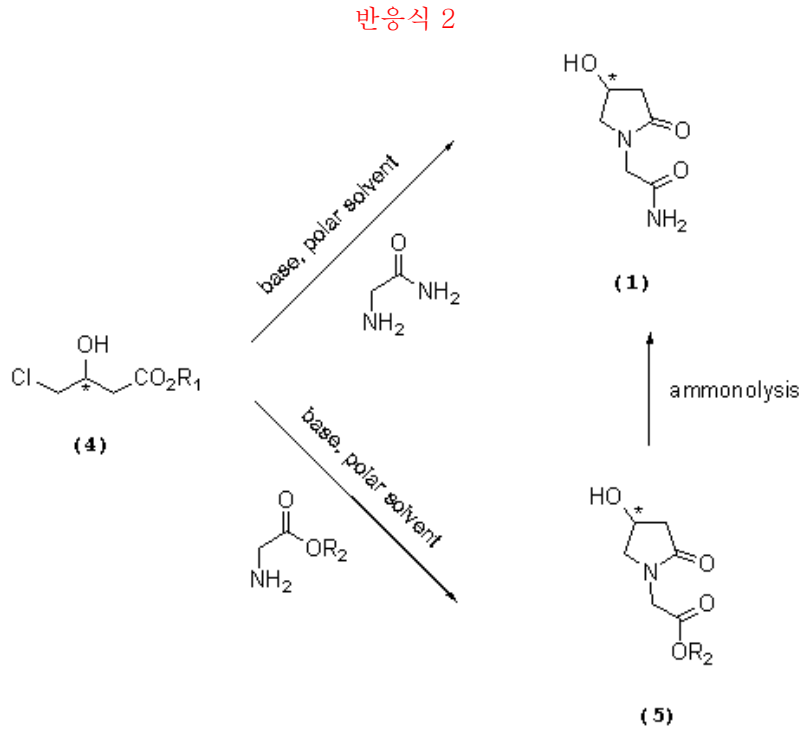
상기 반응식 1에서, R<sub>1</sub>은 알킬기를 의미하며, \*은 키랄 센터를 의미한다.

상기 반응식 1에 도시된 바와 같이, 본 발명은 키랄 에폭시 화합물, 구체적으로는 화학식 2를 갖는 키랄 에피클로로히드린을 출발물질로 사용한다. 상기 키랄 에피클로로히드린은 라세미체의 광학 분할(chiral resolution)에 의해 얻을 수 있다. 구체적으로는, 상기 화합물은 키랄 촉매의 존재하에서 에피클로로히드린의 라세미체를 친핵체와 반응시킨 후 미반응산물을 수득하는 단계에 의해 얻어질 수 있다. 바람직하게는, 키랄 촉매의 존재하에서 에피클로로히드린의 라세미체를 가수분해반응에 적용시키고, 가수분해되지 아니한 이성질체를 수득하는 단계에 의해, 상기 화합물을 얻는 것이다. 보다 상세한 사항은 KR 319045, KR 342659, KR 368002, US 6,720,434, EP 1,292,602, US 5,665,890, US 5,929,232 및 US 6,262,278를 참조하기 바란다.

화학식 2를 갖는 키랄 에피클로로히드린은 시안기에 의해 고리개환반응을 경험한다. 시안기를 이용한 키랄 에폭시 화합물의 개환반응은 널리 공지되어 있다: HCN을 사용하는 방법[Bull. Soc. Chim. Fr. 3, 138(1936), Bull. Acad. R. Belg. 29, 256(1943), Ber., 12, 23(1879), 일본공개특허 평11-39559호], 물용매에서 시안염과 아세트산을 사용하여 pH 8.0~10.0의 조건으로 개환반응하는 방법[일본특허공개 소63-316758호], 시안염과 무기산을 사용하여 pH 8.0~10.0의 조건으로 개환반응하는 방법[일본특허공개 평5-310671호]. 그러나, 상기한 방법들은 작업환경, 수율 및 광학순도의 면에 있어서 한가지 이상의 단점을 갖는다. 따라서 상기한 공업적 생산에 적용하기에는 문제점을 내포한다. 반응식 1에서 보여지는 것처럼, 본 발명은 키랄 에폭시 화합물을 시안화나트륨을 시트릭산과 함께 공급함으로써 상기한 문제점들을 극복하였다(한국특허출원번호 제2002-74308호). 시트릭산은 3개의 카르복시기를 갖는 3가산으로서, 물용매에 대한 용해도가 좋아서 농도가 진한 상태로 사용하는데 무리가 없어 공업적으로 유리할 뿐만 아니라, 개환반응 결과로 생성되는 본 발명의 목적화합물과의 반응성이 없어 불순물이 생성되지 않는 장점을 갖는다. 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 물용매하에서 시안화나트륨을 시트릭산과 함께 첨가하여 pH를 7.8~8.3의 범위 내에서 유지시키는 조건으로, 상기 화학식 2로 표시되는 에피클로로히드린의 개환반응을 수행하였다.

상기 화학식 2로 표시되는 에피클로로히드린의 개환반응의 결과, 상기 화학식 3을 갖는 키랄 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴이 온화한 조건에서 고수율과 고광학순도로 생성된다. 그 후, 상기 생성물은 염산개스를 함유하는 알코올과 반응하여 화학식 4를 갖는 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 제공한다. 상기 화학식 3 및 4의 화합물은 에폭시 화합물로부터 얻어지는 중간체로서 의약품의 원료로서 다양하게 응용될 수 있다. 아울러, 이의 제조방법은 온화한 조건에서 고수율과 고광학순도로 수행됨으로써 공업적 생산에 적합하다. 결과적으로, 상기한 화학식 3 및 4, 그리고 이들의 제조방법은 목적하는 화합물들을 보다 용이하게 상업적으로 제조할 수 있을 뿐 아니라, 제조가격 측면에서도 더욱 저렴하게 제조할 수 있는 기반을 제공한다. 상기 염산개스를 함유하는 알코올의 바람직한 구체예는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>를 갖는 알코올이다. 구체적으로, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올, t-부탄올이 사용될 수 있다. 독성, 취급 편의성, 수율 등을 고려할 때, 에탄올이 가장 바람직하다.

화학식 4를 갖는 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르는 염기의 존재하에 글리신 아미드와의 반응에 의해, 또는 글리신 에스테르와의 반응과 뒤이은 암모놀리시스에 의해, 화학식 1을 갖는 목적 화합물, 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 제공하며, 이것은 아래의 반응식 2에 요약되어 있다.



상기 반응식 2에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 알킬기를 의미하며, \*은 키랄 센터를 의미한다.

화학식 4를 갖는 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르와 글리신 아마이드와의 반응은, 글리신 아마이드의 아미노기에 의한 화학식 4를 갖는 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르의 염소 원소의 치환과 뒤이은 카르보닐기와 축합에 의한 고리화로 구성된다. 이 때, 상기 반응은 염기와 극성용매의 존재하에서 수행된다. 염기의 예로는 소듐 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 포타슘 카보네이트, 소듐 히드록사이드, 포타슘 히드록사이드 등을 들 수 있다. 극성용매의 예로는 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴 및 테트라하이드로퓨란을 들 수 있다. 글리신 아마이드는 통상 염의 형태(바람직하게는 염산염의 형태)로 제공된다. 반응온도는 0~100℃ 사이의 온도에서 적절히 선택되며, 교반시간은 1 내지 20시간의 범위이다.

글리신 아마이드 대신에, 글리신 에스테르를 사용할 경우에도 동일한 반응경로로 진행된다. 구체적으로, 글리신 에스테르의 아미노기에 의해 화학식 4를 갖는 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르의 염소 원소가 치환되며, 뒤이어 카르보닐기와 축합에 의해 고리화가 수행되어 화학식 5를 갖는 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트산 에스테르가 제공된다. 상기 반응은 염기와 극성용매의 존재하에서 수행되며, 사용가능한 염기 및 용매는 전술한 바와 같다. 글리신 에스테르의 바람직한 구체예로는 글리신 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-알킬 에스테르를 들 수 있다. 글리신 에틸 에스테르 또는 글리신 메틸 에스테르가 특히 바람직하다. 얻어진 생성물은 암모니아수를 이용한 암모놀리시스에 의해 목적하는 화학식 1의 화합물, 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 제공한다.

본 발명의 방법에 의해, (R)-옥시라세탐 또는 (S)-옥시라세탐이 광학적으로 순수하게 제조될 수 있다. 바람직하게는 (S)-옥시라세탐이다. 종래 방법에서는 키랄 옥시라세탐을 제조하기 위해 상업적으로 제조가 어렵거나 값이 비싼 키랄 화합물을 원료로 사용하는 데 반해, 본 발명은 높은 광학순도로 저렴하게 대량으로 생산가능한 키랄 에피클로로히드린을 출발물질로 하여, 대량생산에 접목가능한 시안화나트륨과 시트릭산을 이용한 고리개환반응에 의해 화학식 3을 갖는 키랄 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 경제적으로 효율적으로 생산한다. 그 후, 얻어진 생성물을 염산가스를 함유하는 알코올과 반응시켜 화학식 4를 갖는 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 제조하고, 이를 반응식 2에 나타난 것처럼 글리신 아마이드나 또는 글리신 에스테르와 반응시켜 목적하는 화합물(1)을 제조한다. 본 발명에 따른 방법은 제조공정이 더욱 단순하며, 제조공정이나 제품의 순도면에서 더욱 우수한 것이어서 종래의 방법에 비해 차별성이 있는 것이다.

이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 다음의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

**실시예 1: (R)-3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴의 제조**

온도계, pH 측정기 및 교반기가 부착된 5 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 (R)-에피클로로히드린(400g)을 400g의 물에 녹인 후 상온에서 교반하여 준다. 이 반응 용액에 275g의 시안화나트륨을 물 347g에 녹인 수용액과 427g의 시트릭산을 물 347g에 녹인 수용액을 동시에 적가하면서 반응 용액의 pH는 7.8~8.3을 유지하게 하고 반응온도는 25°C~8.3°C를 유지한다. 적가 완료 후 상온에서 10시간 교반하여 준 후 반응 용액을 2 L의 에틸아세테이트로 2회 추출한 후 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조한다. 건조된 유기층을 여과한 후, 여액을 감압 농축하여 458g의 목적하는 화합물인 키랄 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 수득하였다.

**실시예 2: (S)-3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴의 제조**

온도계, pH 측정기 및 교반기가 부착된 5 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 (S)-에피클로로히드린(400g)을 400g의 물에 녹인 후 상온에서 교반하여 준다. 이 반응 용액에 275g의 시안화나트륨을 물 347g에 녹인 수용액과 427g의 시트릭산을 물 347g에 녹인 수용액을 동시에 적가하면서 반응 용액의 pH는 7.8~8.3을 유지하게 하고 반응온도는 25°C~8.3°C를 유지한다. 적가 완료 후 상온에서 10시간 교반하고, 200g의 소금을 넣고 녹인다. 여기에 5 L의 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하고 증분리한다. 에틸 아세테이트층에 50g의 무수 소듐 설페이트를 가하고 30분동안 교반한 후 여과한다. 에틸 아세테이트를 감압증발시켜 제거한 후, 농축액을 박막증류기(110°C/1mbar)로 증류하여 456g의 목적하는 화합물인 (S)-3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, TMS as an internal standard)  $\delta$  2.80 (d, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.2~3.68 (m, 1H), 3.66 (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.08~4.22 (m, 1H).

**실시예 3: 메틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산의 제조**

온도계, 환류냉기기 및 교반기가 부착된 3 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 439g의 메틸알코올을 첨가한 후 외부온도를 -20°C로 냉각하여 준다. 이 반응용액에 372g의 염산가스를 도입한 후 반응온도를 -5°C~0°C로 유지하면서 458g의 (S)-3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 적가하여 준다. 적가 완료 후 반응온도를 20°C~25°C까지 올리면서 12시간 교반하여 주고 이 반응용액을 감압 증류하여 메틸알코올을 제거한다. 잔여물에 664g의 물을 첨가하여 1시간동안 교반한 후 1.5 L의 에틸아세테이트로 2회 추출한다. 수집된 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 여과한 후 감압 농축한다. 얻어진 잔여물을 분별증류하여 342g의 메틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, TMS as an internal standard)  $\delta$  2.35~2.42 (m, 2H), 3.17 (d, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.66 (s, 3H), 3.51~3.57 (m, 2H), 4.20~4.30 (m, 1H).

**실시예 4: 에틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산의 제조**

온도계, 환류냉기기 및 교반기가 부착된 3 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 631g의 에틸알코올을 첨가한 후 외부온도를 -20°C로 냉각하여 준다. 이 반응용액에 372g의 염산가스를 도입하여 준 후 반응온도를 -5°C~0°C로 유지하면서 458g의 (S)-3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 적가하여 준다. 적가 완료 후 20°C~25°C까지 올리면서 12시간 교반하여 490g의 에틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, TMS as an internal standard)  $\delta$  1.28 (t, 3H,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.55~2.70 (m, 2H), 3.17 (d, 1H,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.55~3.65 (m, 2H), 4.18 (q, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.17~4.20 (m, 1H).

**실시예 5: 프로필-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산의 제조**

온도계, 환류냉기기 및 교반기가 부착된 3 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 823g의 프로필알코올을 첨가한 후 외부온도를 -20°C로 냉각하여 준다. 이 반응용액에 372g의 염산가스를 도입한 후 반응온도를 -5°C~0°C로 유지하면서 458g의 (S)-3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 적가하여 준다. 적가 완료 후 20°C~25°C에서 12시간 교반하여 620g의 프로필-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 수득하였다.

**실시예 6: 이소프로필-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산의 제조**

온도계, 환류냉각기 및 교반기가 부착된 3 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 823g의 이소프로필알코올을 첨가한 후 외부온도를  $-20^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하여 준다. 이 반응용액에 372g의 염산가스를 도입한 후 반응온도를  $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서 458g의 (S)-3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 적가하여 준다. 적가 완료 후  $20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 교반하여 611g의 이소프로필-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 수득하였다.

**실시예 7: (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조**

1 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 온도계, 환류냉각기 및 교반기를 설치한 후 64.8g의 글리신 아미드 하이드로클로라이드와 124.3g의 소디움카보네이트를 투입한 후 500mL의 에틸알코올을 첨가하고 1시간 동안 상온에서 교반하여 준 후 상기에서 제조한 97.7g의 에틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 적가하여 주었다. 이 반응 혼합물을  $80^{\circ}\text{C}$ 에서 20시간 교반한 후 침전물을 고온에서 여과하고 뜨거운 50 mL의 에틸알코올로 세척하여 준 다음 여과물을 감압농축하였다. 잔여물을 120g의 물에 용해시킨 후 120g의 디클로로메탄을 사용하여 세척하고 수용액층을 감압농축하여 준 후 30mL의 메틸알코올을 사용하여 잔여물을 녹인 후 20g의 실리카겔이 20% 메틸알코올을 함유하는 디클로로메탄 혼합용액으로 충전되어 있는 판크로마토그래피를 통과시켜 주었다. 수집된 용액을 감압농축하고 메틸알코올과 아세톤을 사용한 재결정을 통해 60.3g의 목적하는 화합물인 고순도의 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz)  $\delta$  2.10 (d, 1H,  $J=16.9\text{Hz}$ ), 2.57 (dd, 1H,  $J=9.6$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.69 (d, 1H,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 3.88 (d, 1H,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 2.10 (d, 1H,  $J=16.9\text{Hz}$ ), 4.31 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

**실시예 8: (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조**

상기 기술된 실시예 7과 동일한 방법으로 89.5g의 메틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 사용하여 57.8g의 목적하는 화합물 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 수득하였다.

**실시예 9: (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조**

상기 기술된 실시예 7과 동일한 방법으로 105.9 g의 프로필-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 사용하여 50.3g의 목적하는 화합물 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 수득하였다.

**실시예 10: (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조**

상기 기술된 실시예 7과 동일한 방법으로 105.9 g의 이소프로필 (S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 사용하여 47.9 g의 목적하는 화합물 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 수득하였다.

**실시예 11: (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조**

1 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 온도계, 환류냉각기 및 교반기를 설치한 후 64.8g의 글리신 아미드 하이드로클로라이드와 98.5g의 소디움바이카보네이트를 투입한 후 500mL의 에틸알코올을 첨가하고 1시간 동안 상온에서 교반하여 준 후 상기에서 제조한 97.7g의 에틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 적가한 후  $80^{\circ}\text{C}$ 에서 20시간 교반하여 52.5g의 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 수득하였다.

**실시예 12: (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조**

1 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 온도계, 환류냉각기 및 교반기를 설치한 후 64.8g의 글리신 아미드 하이드로클로라이드와 162g의 포타슘카보네이트를 투입한 후 500mL의 에틸알코올을 첨가하고 1시간 동안 상온에서 교반하여 준 후 97.7g의 에틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 적가한 후  $80^{\circ}\text{C}$ 에서 20시간 교반하여 58.3g의 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 수득하였다.

**실시예 13: (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트 에틸에스테르의 제조**



1 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 온도계, 환류냉각기 및 교반기를 설치한 후 81.8 g의 글리신 에틸 에스테르와 124.3g의 소디움카보네이트를 투입한 후 500mL의 에틸알코올을 첨가하고 1시간 동안 상온에서 교반하여 준 후 97.7g의 에틸-(S)-4-클로로-3-하이드록시부틸산을 적가하고 80°C에서 20시간 교반하여 주었다. 침전물을 여과하고 감압농축한 후 30mL의 메틸알코올을 사용하여 잔여물을 녹인 후 20g의 실리카겔이 20% 메틸알코올을 함유하는 디클로로메탄 혼합용액으로 충전되어 있는 관크로마토그래피를 통과시켜 주어 68.4 g의 목적하는 화합물 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트 에틸에스테르를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz, TMS as an internal standard) δ 1.28(t, 3H, J=7.2Hz), 2.38 (dd, 1H, J=17.5, J=2.5Hz), 2.69 (dd, 1H, J=17.4, J=6.5Hz), 3.34 (dd, 1H, J=10.4, J=1.9Hz), 3.77 (dd, 1H, J=10.4, J=5.6Hz), 3.93 (d, 1H, J=17.5Hz), 4.18 (d, 1H, J=17.5Hz), 4.19 (q, 2H, J=7.2Hz), 4.30 (bs, 1H), 4.50 (m, 1H).

**실시에 14: (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조**

1 L의 1구 둥근 바닥 플라스크에 상기에서 제조된 73g의 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트 에틸 에스테르를 첨가하고 0°C에서 73mL의 30% 암모니아수를 첨가한 후 20°C에서 20시간 교반하여 주었다. 이 반응용액을 감압 농축하고 100mL의 에틸알코올을 사용하여 공비로서 수분을 제거하여 주고 남은 잔여물을 메틸알코올과 아세톤을 사용한 재결정 방법을 통해 51.2g의 목적하는 화합물인 고순도의 (S)-4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 수득하였다.

**발명의 효과**

이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 제조방법은 공정상 취급하기 편하고 위험성이 적은 시트릭산과 시안화나트륨을 사용하여 키랄 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 제조하고 이를 목적하는 화합물인 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 상기에서 기술한 방법처럼 제조함으로써 순도 및 수율이 높은 장점을 가지는 경제적인 상업적 제조방법이다. 따라서 본 발명의 제조방법은 뇌혈관계 의약으로서 유용하게 사용되어질 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 제조하는 데 유용한 방법이다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드의 제조방법에 있어서, 상기 방법이 (a) 키랄 에피클로로히드린 용액에 시안화나트륨을 시트릭산을 함께 첨가하여 상기 키랄 에피클로로히드린의 개환반응에 의해 키랄 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 얻고, (b) 얻어진 생성물을 염산개스가 함유된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>의 알코올과 반응시켜 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 얻고, (c) 얻어진 생성물을 염기의 존재하에 글리신 아미드와 반응시키거나, 또는 글리신 에스테르와 반응시킨 후 암모놀리시스를 수행하여 목적하는 상기 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 얻는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 2.**

제1항에 있어서, 상기 단계 a)가 수용액 시스템에서 수행되고, pH가 7.8 내지 8.3의 범위 내로 유지되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 3.**

제1항에 있어서, 상기 키랄 에피클로로히드린이 키랄 촉매의 존재하에 라세미체의 가수분해 반응에 의한 광학분할에 의해 얻어진 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 4.**

제1항에 있어서, 상기 키랄 에피클로로히드린이 라세미체를 물과 반응시켜 가수분해시키고, 가수분해되지 아니한 이성질체를 수득하는 것에 의해 얻어진 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 5.**

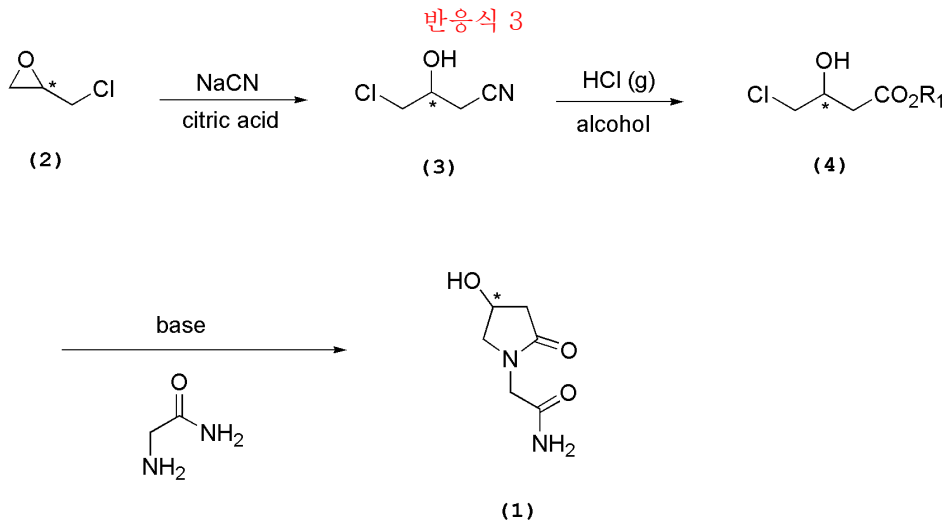
제1항에 있어서, 상기 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드가 라세미체가 아닌 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 6.**

제1항에 있어서, 상기 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드가 (S)체인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 7.**

제1항에 있어서, 상기 방법이, 반응식 3에 도시된 바와 같이, (a) 화학식 2의 키랄 에피클로로히드린 용액에 시안화나트륨을 시트릭산을 함께 첨가하여 상기 키랄 에피클로로히드린의 개환반응에 의해 화학식 3의 키랄 3-클로로-2-하이드록시 프로피오나이트릴을 얻고, (b) 얻어진 생성물을 염산가스가 함유된 알코올과 반응시켜 화학식 4의 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 얻고, (c) 얻어진 생성물을 염기의 존재하에 글리신 아미드와 반응시켜 화학식 1의 상기 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 얻는 단계를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 하는 방법:



상기 반응식 3에서, R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>의 알킬기를 의미하며, \*은 키랄 센터를 의미한다.

**청구항 8.**

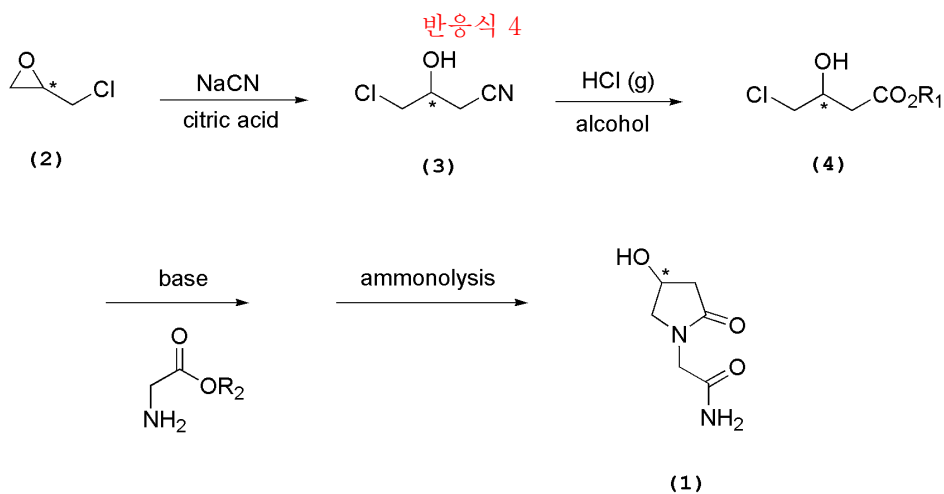
제7항에 있어서, R<sub>1</sub>은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 t-부틸로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 9.

제8항에 있어서, R<sub>1</sub>은 에틸인 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 방법이, 반응식 4에 도시된 바와 같이, (a) 화학식 2의 키랄 에피클로로히드린 용액에 시안화나트륨을 시트릭산을 함께 첨가하여 상기 키랄 에피클로로히드린의 개환반응에 의해 화학식 3의 키랄 3-클로로-2-하이드록시프로피오나이트릴을 얻고, (b) 얻어진 생성물을 염산개스가 함유된 알코올과 반응시켜 화학식 4의 키랄 4-클로로-3-하이드록시부틸산 에스테르를 얻고, (c) 얻어진 생성물을 염기의 존재하에 글리신 에스테르와 반응시킨 후 암모놀리시스를 수행하여 화학식 1의 상기 키랄 4-하이드록시-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드를 얻는 단계를 포함하여 이루어진 것을 특징으로 하는 방법:



상기 반응식 4에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>의 알킬기를 의미하며, \*은 키랄 센터를 의미한다.

### 청구항 11.

제10항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 t-부틸로 구성되는 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 12.

제11항에 있어서, R<sub>1</sub>은 에틸이고, R<sub>2</sub>는 메틸 또는 에틸인 것을 특징으로 하는 방법.