

명세서

발명의 명칭: 고효율의 레미마졸람 베실산염 제조방법

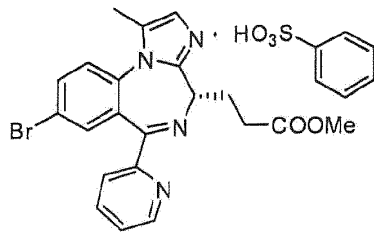
기술분야

- [1] 본 발명은 레미마졸람 베실산염을 고효율로 제조하기 위한 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게, 본 발명은 상업적으로 쉽게 구입이 가능한 3-((3S)-7-브로모-2-((2-히드록시프로필)아미노)-5-(피리딘-2-일)-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)프로피온산 메틸 에스테르(하기 구조식 P-3의 화합물)로부터 레미마졸람 베실산염(하기 구조식 P)을 합성함에 있어 기존 문헌에 대비하여 온화한 반응 조건 하에 진행되며 전체 수율이 개선된 고효율의 제조방법을 제공한다. 더욱 상세하게는, 하기 구조식 P-3의 화합물을 신규한 산화 반응을 통해 구조식 P-2 화합물 및 구조식 P-1 화합물의 혼합물로 산화시키고, 이를 벤젠 설폰산으로 처리하여 구조식 P의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[2]

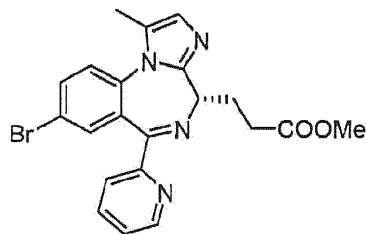
[3] [구조식 P]

[4]



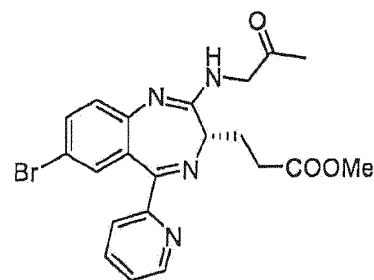
[5] [구조식 P-1]

[6]



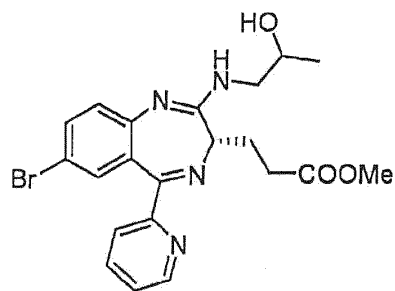
[7] [구조식 P-2]

[8]



[9] [구조식 P-3]

[10]



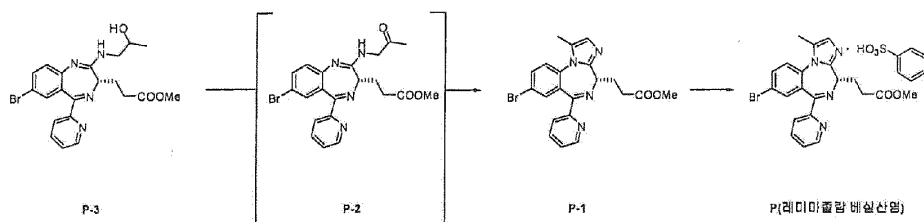
배경기술

[11] 레미마졸람 베실산염은 영국 글락소스미스클라인사와 독일 파이온사에 의해 개발된 이미다조벤조디아제핀 계열의 항정신성 의약품으로 수술 마취 시 진정제로 사용된다. 기존 프로포폴에 비해 심혈관 억제 및 호흡 억제의 위험이 낮으며, 신장애 및 간장애 환자에게 보다 안전하여 새로운 마취제 신약으로서 주목받고 있다. 레미마졸람 베실산염은 시중에서 쉽게 구입할 수 있는 하기 구조식 P-3의 3-((3S)-7-브로모-2-((2-히드록시프로필)아미노)-5-(피리딘-2-일)-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)프로피온산 메틸 에스테르로부터 하기 반응식 1과 같이 두세 단계를 거쳐 합성할 수 있다.

[12]

[13] [반응식 1]

[14]



[15]

[16] 구조식 P-3의 화합물의 이차알코올을 선택적으로 산화시켜 구조식 P-2의 화합물 또는 구조식 P-1의 화합물 혹은 이들의 혼합물을 합성하기 위한 산화반응은 다음과 같이 알려져 있다.

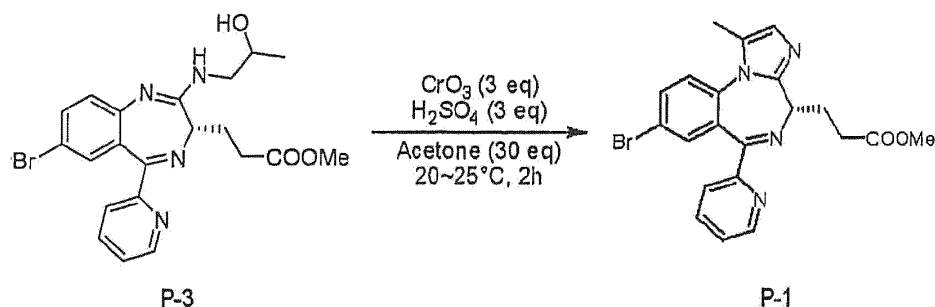
[17] 먼저, 특허문헌 1에 제시된 구조식(DM)의 초원자가 요오드 화합물(1,1,1-트리아세톡시-1,1-디하이드로-1,2-벤조아이오독솔-3(1H)-온(테스-마틴 퍼아이오디난(Dess-Martin periodinane))을 이용한 산화반응은 구조식 P-2의 화합물을 거쳐 구조식 P-1의 화합물을 76%의 수율로 얻을 수 있으며 순도(93.91%) 면에서도 양호한 산화제이지만 테스-마틴 퍼아이오디난이 고가의 시약이며 잠재적으로 폭발성이 있고 반응물의 1.5배 당량이 사용되기에 비용 및 안전 측면에서 산업적 수준의 생산 용도로 적합하지 않다는 단점이 있다. 또한 해당 문헌에서 제시하고 있는 디메틸설폭사이드(DMSO)중의 옥살릴 클로라이드를 이용한 Swern oxidation과 Albright-Goldman 산화 시약(아세트산 무수물/DMSO)은 수분에 민감

하고 반응 조건을 -60°C 이하의 초저온으로 유지해야 하기에 특수한 생산 설비가 필요하다는 단점이 있으며 기체 부산물인 디메틸설파이드가 발생하여 냄새 및 폭발 위험성이 있고 반응 후 처리가 까다로운 DMSO 사용으로 인해 생산 공정에 적용이 힘들다는 한계점이 있다.

[18]

[19] [반응식 2]

[20]



[21]

[22] 특허문헌 2에 기재된 상기 반응식 2의 삼산화크롬과 황산을 이용한 산화반응은 높은 수율(90%)과 순도(99.94%)로 구조식 P-1의 화합물까지 합성할 수 있지만 강산인 황산을 사용하고 있으며 인체 및 환경에 유해한 중금속인 삼산화크롬을 사용하기에 제약산업의 공정에 적용하기 힘들다는 한계점이 있다.

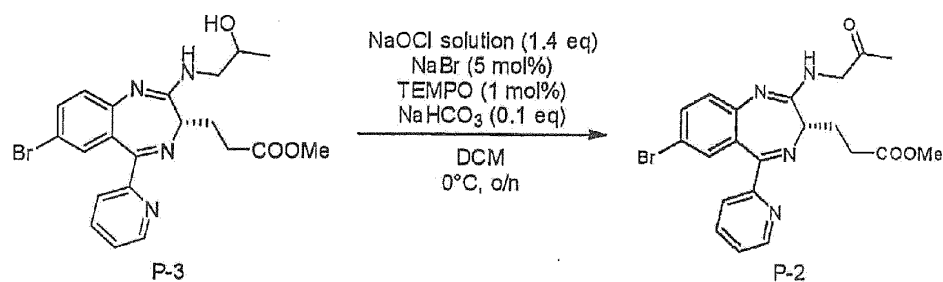
[23] 이러한 문제점들에 대한 대안으로 특허문헌 1, 특허문헌 3, 특허문헌 4는 인체 및 환경에 유해하거나 값비싼 산화제 대신, 경제적이며 안전하고 특수한 설비가 필요 없는 산화제인 차아염소산염과 N-옥실 산화 촉매의 조합으로 구조식 P-3의 화합물의 이차알코올을 선택적으로 산화시켜 구조식 P-2의 화합물을 합성하는 방법을 제시하고 있다.

[24] 특허문헌 1에서는 하기 반응식 3과 같이 차아염소산 나트륨(NaOCl)과 테트라메틸피페리딘-1-옥실(이하 TEMPO), 소듐 브로마이드(NaBr), 탄산수소나트륨(NaHCO_3)를 사용하여 구조식 P-3의 2차 알코올을 선택적으로 산화시켜 구조식 P-2의 화합물을 합성하였다. 해당 반응에 대한 산화 전환율은 기재되어있지 않아 알 수 없으나, 이후 벤젠 설폰산을 사용해 구조식 P-2의 화합물에서 구조식 P의 화합물까지 단일 단계로 합성하였을 때 수율은 50%로 기재되어 있다.

[25]

[26] [반응식 3]

[27]



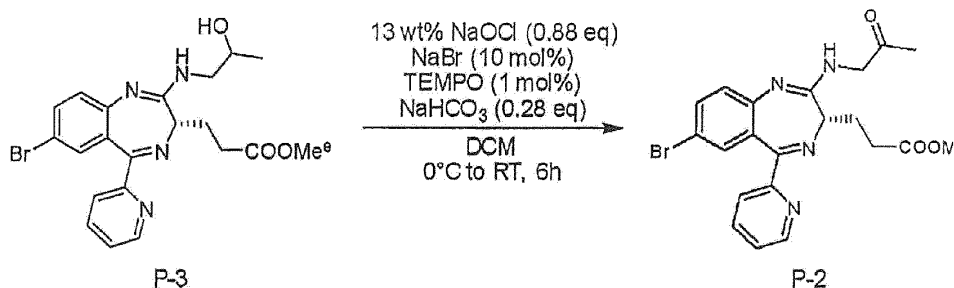
[28]

[29] 특허문헌 3은 하기 반응식 4와 같이 차아염소산 나트륨(NaOCl)과 촉매량의 TEMPO 조합을 통해 구조식 P-3의 화합물로부터 구조식 P-2의 화합물을 합성하였으며 이후 메실레이트까지의 합성 수율이 58.43%(순도: 98.75%)로 기재되어 있다.

[30]

[31] [반응식 4]

[32]



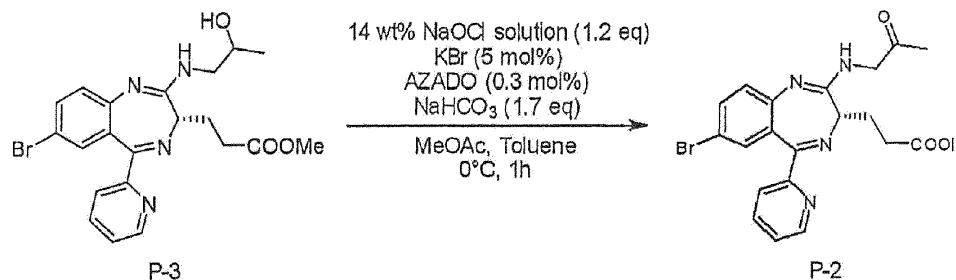
[33]

[34] 특허문헌 4에서는 하기 반응식 5와 같이 차아염소산 나트륨(NaOCl)과 함께 2-아자아다만탄-N-옥실(이하 AZADO)를 사용해 구조식 P-3의 화합물로부터 구조식 P-2의 화합물을 합성하였다. 수율은 알 수 없으며 HPLC상 산화 전환율은 99.9%로 기재되어 있다. 해당 조건에 따라 직접 실험하여 하기 실시예에 기술된 시험방법 1에 따라 실험 결과를 분석하였을 때 교반 1시간 후 산화 전환율은 32.8%로 저조하였고 이후 5시간까지 교반하였으나 더 이상 반응이 진행되지 않았다.

[35]

[36] [반응식 5]

[37]



[38]

[39]

상기 특허문헌 1, 특허문헌 3, 특허문헌 4의 반응들은 경제적이며 유독하지 않은 산화제인 차아염소산 나트륨(NaOCl)을 이용해 특수한 설비 없이 산화반응을 수행한다는 점에서 이점이 있지만 저온을 오랜 시간 유지해야 한다는 점, 원활한 반응을 위해 탄산수소나트륨(NaHCO_3)과 같은 염기 및 소듐 또는 포타슘 브로마이드와 같은 염을 첨가하여 pH 8.6-9.5 사이의 염기 조건에서 수행되어야 한다는 점, 이러한 염기조건으로 인해 화합물의 에스테르 부분의 불안정성이 증가하여 부반응 및 불순물이 증가한다는 단점이 있다. 또한 5 수화물 구조에 비해 분해되기 쉬운 수용액 형태의 차아염소산 나트륨(NaOCl)을 사용하고 있어 사용 전 적정을 통한 정량분석이 필요하며, 수용액 특성상 일반적으로 최대 12~13 wt%인 차아염소산 나트륨(NaOCl) 함량으로 인해 부피 효율이 낮아지고 불가피하게 반응액의 수분 함량이 높아져 불순물 발생 가능성이 높아진다는 한계점이 있다.

[40]

결과적으로 이러한 방법으로 얻은 구조식 P-2의 화합물로부터 최종 물질인 레미마졸람을 합성했을 때 수율이 모두 60% 이하로 저조하여, 보다 효율적인 공정을 연구할 필요성이 요구되고 있다.

[41]

구조식 P-3의 화합물로부터 레미마졸람 베실산염(구조식 P의 화합물)의 합성 중간체인 구조식 P-2의 화합물을 수득하기 위한 산화반응 중 하나인 차아염소산 염 및 N-옥실 산화촉매(테트라메틸피페리딘-1-옥실(이하 TEMPO) 혹은 2-아자아다만탄-N-옥실(이하 AZADO) 혹은 이의 유사체들)조합의 기존 산화 반응들은 안전하고 경제적이며 양호한 결과로 원하는 화합물을 얻을 수 있다.

[42]

그러나 이러한 방법들은 저온 유지가 필수적이며 특허문헌 5에 서술된 바에 의하면 염기성 조건에서 반응이 원활하게 진행되는 특성으로 인해 pH조절을 위한 염기를 첨가해야 한다. 하지만 이러한 염기 조건에서는 에스테르기를 함유하고 있는 레미마졸람의 특성으로 인해 출발물질 뿐 아니라 생성물의 불안정성이 증가하여 불순물이 다수 생성될 수 있다는 단점이 있으며 이로 인해 최종 화합물까지의 합성 수율이 저조할 수 있다, 실제로 특허문헌 1과 특허문헌 3에 기재된 최종 화합물까지의 합성 수율은 60% 이하로 저조하였고 특허문헌 4의 합성 수율은 기재되지 않아 특허 방법을 참고하여 직접 실험한 뒤 시험방법 1에 따라 결과를 확인했을 때 산화 전환율은 32.8%로 저조하였다.

[43] 상기 문헌들에서 사용하고 있는 차아염소산 나트륨(NaOCl) 수용액은 13 wt% 함량이 최대이기에 부피 효율이 떨어지며 보관 및 사용 시 용이성이 낮다. 또한 수용액 형태의 차아염소산 나트륨(NaOCl)은 불안정하여 함량이 계속해서 낮아지며 이로 인해 사용 전 걱정이 필요하다. 이러한 낮은 보관 안정성과 낮은 부피 효율은 장기 보관 및 대량의 규모로 지속적으로 사용되는 산업상 제조적 관점에서 용이성이 떨어진다는 단점이 있다. 또한 수용액을 사용할 경우 불가피하게 많은 양의 물이 반응액에 유입되며 pH가 13으로 변화되어 불순물이 발생할 가능성이 높아진다. 상기 차아염소산 나트륨(NaOCl) 수용액의 특성에 대한 서술은 비특허문헌 1을 참고하였다.

[44]

[45] 선행기술문헌

[46] 특허문헌

[47] [특허문헌 1] KR 10-1801735 B

[48] [특허문헌 2] KR 10-2021-0157146 A

[49] [특허문헌 3] CN 112321594 B

[50] [특허문헌 4] KR 10-2015-0120453 A

[51] [특허문헌 5] KR 10-1162648 B

[52]

[53] 비특허문헌

[54] [비특허문헌 1] Organic Process Research & Development 2017 21 (12), 1925-1937

[55] [비특허문헌 2] Molecules 2020, 25, 5918

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[56] 본 발명의 목적은 구조식 P-3의 화합물로부터 레미마졸람 베실산염을 제조함에 있어 기존 산화반응의 한계점을 개선하여 경제적이고 안전하면서도 고효율 및 고수율로 최종 목적화합물(레미마졸람 베실산염)을 얻는 것에 있다.

과제 해결 수단

[57] 상기의 문제점들을 해결하기 위해, 본 발명자들은 구조식 P-3의 화합물로부터 구조식 P-2의 화합물을 합성하는 기존 문헌들의 한계점을 인식하고 이를 개선하고자 경제적이고 인체 유해성이 적고 안전한 산화제로 산화반응을 연구하였다. 이에 더해 산화반응을 보조하는 촉매들을 조합 및 첨가하여 상온에서 단시간에 반응이 완결되고 불순물 생성이 줄어든 기존 문헌 대비 현저하게 개선된 산화반응을 발명하였다.

[58] 비특허문헌 1을 비롯한 여러 문헌들을 통해 수용액보다 5수화물 형태의 차아염소산 나트륨($\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)이 산화력, 안정성, 사용 편의성, 부피효율 측면에서 우수하다는 점은 이미 알려져 있지만 실제로 레미마졸람의 제조에 적용하기 위해

여러 실험을 통해 최적화하고 검증하여 개선된 결과를 도출한 것은 본 발명이 최초이다.

- [59] 최적화 과정에서 산화 반응을 돕기 위한 보조 산화제로서 경제적이며 친환경적이고 유독성이 적으며 안전한 산화제인 알칼리 토금속의 과산화물과 옥손(OXONE) 그리고 비특허문헌 2를 비롯하여 여러 문헌을 통해 산화반응의 보조 촉매로 알려진 암모늄 염을 적절한 당량으로 조합 및 첨가하여 저비용으로 고효율의 안전한 산화반응을 유도하였다. 유사 산화반응에 있어 알칼리 토금속의 과산화물을 촉매로서 적용한 것은 본 발명이 신규하며 알칼리 토금속의 과산화물을 사용한 이유는 본 반응의 산화제($\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, AZADO 또는 옥손(OXONE))의 사용량을 증가시켜도 산화 효율이 비례적으로 증가하지 않기 때문에 위의 산화제들보다 저가인 촉매를 소량 사용하여 산화 효율을 높이는 것이 비용 면에서 효과적이기 때문이다. 또한 알칼리 토금속의 과산화물은 온화한 산화제에 속하여 기존 차아염소산염 산화제의 단점인 급격한 산화반응으로 인한 불순물 생성과 저온 유지가 필수였던 점을 개선함과 동시에 반응 시간은 줄어들고 수율이 개선된 반응을 유도할 수 있다. 본 반응의 실시예에서 사용된 칼슘과옥사이드(CaO_2)는 치약의 재료에도 사용되는 환경 친화적인 성분이므로 제약산업의 공정에 적용하기에도 부담이 없다.

- [60] 본 발명의 산화 반응에서 반응 효율 개선을 위한 산화제들의 조합 및 최적 사용량을 발견하기 위해 실험을 진행하여 본 발명을 완성하였다.

- [61] 상기에 기술된 해결 수단을 통해 결과적으로 저온 유지가 필요 없이 상온에서 30분 이내로 반응이 종결되며 불순물 발생이 감소한, 순도 및 수율 면에서 개선된 반응을 유도하였다. 또한 레미마졸람 베실산염까지의 제조에 있어 중요한 중간체인 구조식 P-1의 화합물이 반응 중 함께 생성되어 이후 고리화 반응을 거쳐 레미마졸람 베실산염 합성에 유리한 반응을 유도하였다.

발명의 효과

- [62] 본 발명에 따르면 구조식 P-3의 화합물의 산화반응에 있어 산화력, 경제성, 안정성, 부피효율, 사용 편의성 측면에서 수용액보다 우수한 형태의 산화제인 차아염소산 나트륨 5수화물($\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)을 사용하여 상기에서 기술한 기존 반응들의 한계점들을 개선하였다.

- [63] 불안정한 차아염소산 나트륨(NaOCl) 수용액과는 달리 5수화물 형태의 차아염소산 나트륨 5수화물($\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)은 함량의 변동성이 적어 사용 전 걱정이 필수적이었던 기존의 불편함을 해소하였으며, 12~13 wt% 함량이 최대였던 수용액 대비 함량이 최대 44 wt%로 부피 효율이 뛰어나다. 보관 안정성과 부피 효율을 포함한 상기의 이점들은 장기 보관 및 대량으로 지속적인 사용이 요구되는 산업상 제조적 관점에서 매우 중요하다.

- [64] 또한 차아염소산 나트륨(NaOCl) 수용액 사용 시 불가피하게 많은 양의 물이 반응액에 첨가되고 pH가 13으로 염기 환경이 형성되지만 차아염소산 나트륨 5수

화물($\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)로 대체하였을 때 반응액의 수분 함량이 현저하게 감소하고 pH도 11로 감소한다. 상대적으로 온화한 조건으로 변함에 따라 불순물 생성 가능성이 줄어들어 반응 중 저온 유지가 필요 없으며, 보다 높은 산화 전환율 및 목적화합물 생성률을 갖는 반응 조건을 발명하였다.

[65] 아울러 경제적이며 환경 친화적이고 인체 유독성이 적은 온화한 산화제인 알칼리 토금속의 과산화물 물질을 보조 산화제로서 첨가 및 적절한 사용량을 발견하여 저비용으로 고효율의 온화한 산화반응을 유도하였다.

[66] 본문의 실시예에 알칼리 토금속의 과산화물 중 하나인 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)를 사용함에 있어 최대 효율을 내는 사용량을 찾기 위해 실험한 결과 첨가량에 따른 비례적인 증가가 아닌 특정 당량에서 산화전환율이 확연히 개선됨을 보였다. 실제로 동일 조건에서 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)의 첨가 유무에 따른 비교 실험 및 사용량 최적화 결과, 특정 지점에서 목적화합물 생성률이 9% 이상 증가함을 확인하였다. 이는 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)가 본 발명의 반응에 있어 본 발명자가 제시하는 당량으로 사용하였을 때 촉매로서 적절함을 나타낸다.

[67] 상기에서 언급한 차아염소산 나트륨 5수화물($\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), 칼슘퍼옥사이드(CaO_2), 옥손(OXONE), 암모늄 염 및 N-옥실 산화촉매를 적절히 조합하여 사용하면 기존 발명의 한계점이었던 저온 유지 및 pH 조절 없이도 실온에서 30분 이내에 산화 전환율 98.9%에 도달한다, 염기 조건이 필요 없기 때문에 화합물을 구성하는 에스터기의 불안정성이 해소되고 불순물도 줄어들어 정제 없이도 고순도 및 고수율의 목적화합물을 제조할 수 있다.

[68] 상기 조합물의 중요한 효과 중 하나는 레미마졸람 베실산염까지의 제조에 있어 중요한 중간체인 구조식 P-1의 화합물이 반응 중 함께 생성되어 이후 고리화 반응을 거쳐 레미마졸람 베실산염 합성에 유리하다는 점이다. 본 발명과 비교할 수 있는 특허문헌 1과 특허문헌 4의 차아염소산염/N-옥실 산화제 조건의 실시예에는 구조식 P-2의 화합물만 제공한다고 명시되어 있는 반면 본 발명의 실시예는 구조식 P-2의 화합물:구조식 P-1의 화합물의 비율이 최대 약 2:98의 높은 비율로 구조식 P-1의 화합물을 제공한다.

[69] 본 발명의 조건에 따라 얻은 생성물을 레미마졸람 베실산염까지 합성하였을 때 두 단계에 대한 수율이 기존 문헌들 대비 1.6~1.9배 이상 상승하는 효과를 나타냄으로써 본 발명을 완성하였다.

도면의 간단한 설명

[70] 도 1은 실시예 3-3의 교반 30분 후의 반응액을 HPLC를 통해 분석하여 도시한 것이다. 8.925분에 표시되는 구조식 P-2의 화합물과 11.771분에 표시되는 구조식 P-1의 화합물의 피크 면적은 전체 피크 면적의 91.5%를 차지하며 각각의 비율은 41:59로 구조식 P-1의 화합물이 더 많이 생성된다. 8.464분에 표시되는 구조식 P-3의 화합물은 1.06%, 기타 불순물들은 7.4%로 소량 생성되었다.

- [71] 도 2는 실시예 4에서 얻어진 레미마졸람 베실산염을 HPLC를 통해 분석하여 도
시한 것이다. 12.553분에 표시되는 레미마졸람 베실산염의 순도는 98.49%이다.
- [72] 도 3은 비교예 1과 실시예 1의 결과를 온도별로 비교하여 나타낸 그래프이다.
- [73] 도 4는 15°C에서 진행한 비교예 1과 실시예 1의 목적화합물 생성률을 반응 시간
에 따라 나타낸 그래프이다.
- [74] 도 5는 실온에서 진행한 비교예 1과 실시예 1의 목적화합물 생성률을 반응 시간
에 따라 나타낸 그래프이다.

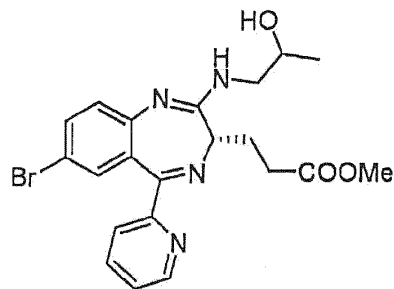
발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [75] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [76] 본 발명은 (a) 구조식 P-3의 3-((3S)-7-브로모-2-((2-히드록시프로필)아미노)-5-
(피리딘-2-일)-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)프로피온산 메틸 에스테르(선택적
으로 알코올 기)를 차아염소산염의 수화물, N-옥실 산화 촉매, 암모늄 염 및 무기
산화제와 함께 유기용매의 존재 하에 산화시키는 단계; 및 (b) 상기 단계 (a)에서
얻어진 반응 생성물을 유기 용매 또는 유기 용매 혼합물 중 벤젠 설펜산으로 처
리하는 단계;를 포함하는 레미마졸람 베실산염(구조식 P)의 제조방법을 제공한
다. 이 경우 단계 (a)에서 얻어지는 반응 생성물은 구조식 (P-1) 및 (P-2)의 혼합물
이다.

[77]

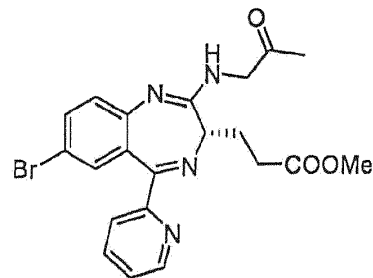
[78] [구조식 P-3]

[79]



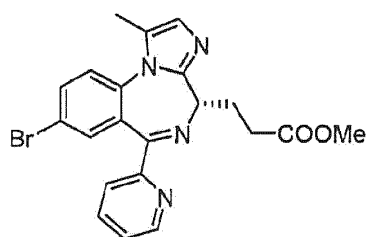
[80] [구조식 P-2]

[81]



[82] [구조식 P-1]

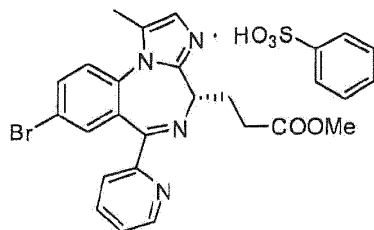
[83]



[84]

[구조식 P]

[85]



[86]

[87] 상기 구조식 P-3의 화합물은 상업적으로 쉽게 구할 수 있으며 특허문헌 1에 기재된 방법에 따라 합성할 수 있다.

[88] 상기 단계 (a)의 반응은 차아염소산염의 수화물 및 N-옥실 산화 촉매와 함께 유기용매의 존재 하에 구조식 P-3의 화합물을 산화시키는 반응이다. 상기 단계 a)는 추가로 암모늄 염, 무기 산화제 또는 알칼리 토금속의 과산화물을 사용할 수 있다. 상기 반응 조건은 산화제가 구조식 P-3의 화합물의 다른 작용기와 반응하지 않으면서 2차 알코올을 케톤으로 산화시켜 P-2를 생성함과 동시에 해당 반응 조건 하에서 일부 구조식 P-2의 화합물이 고리화하여 구조식 P-1의 화합물로의 전환이 일어나는 조건이다.

[89] 결과적으로 단계 (a)의 생성물은 구조식 P-2의 화합물과 구조식 P-1의 화합물의 혼합물일 수 있다.

[90] 구조식 P-1의 화합물과 구조식 P-2의 화합물은 유기합성 기술에서 일반적으로 사용되는 방법에 의해 분리될 수 있으나 단계 (a)의 생성물(혼합물)은 워크-업 후 정제 없이 단계 (b)로 진행될 수 있으며, 단계 (b)에서 산 조건 하에 구조식(P-1의 화합물)로의 고리화 및 구조식 P의 레미마졸람 베실산염 합성을 단일 단계로 수행하기 때문에 구조식 P-1의 화합물의 생성은 최종화합물의 합성에 있어 유리하다.

[91] 본 발명의 목적을 위해 구조식 P-3의 화합물이 90%이상, 바람직하게는 95%이상, 더욱 바람직하게는 98% 이상 소진됨과 동시에 불순물 생성률이 10% 이하 바람직하게는 6% 이하일 때 반응을 종결시키는 것이 바람직하다.

[92] 상기의 반응은 15분 이상 교반 및 180분 이내로 종결되며, 더욱 바람직하게는 40분 이내, 가장 바람직하게는 20분 이상 교반 및 35분 이내에 가장 높은 순도의 생성물을 얻을 수 있다.

- [93] 상기 반응은 특별한 온도 설정 없이 상온(0°C-30°C)에서 수행될 수 있으며 가장 바람직하게는 20°C-25°C에서 수행됨이 산화 전환 속도 및 불순물 발생 가능성을 고려하였을 때 가장 적절하다.
- [94] 상기 단계 (a)의 산화제는 차아염소산염의 수화물이고, 차아염소산 나트륨(NaOCl)의 수화물, 차아염소산 칼륨(KOCl)의 수화물, 차아염소산 칼슘(Ca(OCl)₂)의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종일 수 있고 요구되는 경우 상술된 산화제들을 혼합하여 얻어진 혼합물이다.
- [95] 상기의 산화제들 중 구체적으로 차아염소산 나트륨 5 수화물(NaOCl·5H₂O)을 사용하는 것이 바람직하다.
- [96] 상기 산화제는 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0 내지 10 당량비, 바람직하게는 0.1 내지 5 당량비가 사용될 수 있다.
- [97] 상기 반응에서 사용되는 차아염소산나트륨의 형태에 따라 반응 양상에 차이를 보이는데, 차아염소산 나트륨 5수화물(NaOCl·5H₂O)을 사용했을 때 차아염소산 나트륨(NaOCl) 수용액(12~14 wt%)에 비해 상기 반응에서 더 높은 산화 전환율을 보이며 불순물 발생 정도도 현저히 감소하였다.
- [98] 상기 단계 (a)의 N-옥실 산화 촉매는 2,2,6,6,-테트라메틸피페리딘 N-옥실(TEMPO)와 4-메톡시-TEMPO, 4-에톡시-TEMPO, 4-아세톡시-TEMPO, 4-아세트아미노-TEMPO, 4-히드록시-TEMPO, 4-벤조일옥시-TEMPO, 4-아미노-TEMPO, N, N-디메틸아미노-TEMPO, 4-옥소-TEMPO를 포함하는 이것의 4-치환된 유도체 및 폴리 [(6-[1,1,3,3-테트라메틸부틸)아미노]-s-트리아진-2, 4-다일(4-diyl)], Chimasorb 944라고도 알려진 [(2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리딜)이미노]헥사메틸렌[2,2,6,6-테트라메틸-4-피페리디닐)이미노]]와 같은 TEMPO의 중합체 버전(version), 2-아자아다만탄-N-옥실(AZADO), 1-메틸-2-아자아다만탄-N-옥실(Me-AZADO), 2-히드록시-2-아자아다만탄(AZADOH), Nor-AZADO, ABNO로 표현되는 화합물, 이들의 염, 이들의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종일 수 있고 요구되는 경우 상술된 촉매들을 혼합함으로써 얻어진 혼합물이다.
- [99] 상기의 N-옥실 산화 촉매는 구체적으로 AZADO, Me-AZADO, AZADOH, Nor-AZADO, TEMPO, ABNO 중 선택된 1종인 것이 바람직하며 더욱 구체적으로 AZADO, Me-AZADO, ABNO인 것이 가장 바람직하다.
- [100] 상기의 N-옥실 산화 촉매는 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0.001 내지 1 당량비, 바람직하게는 0.01 내지 0.2 당량비로 사용될 수 있다.
- [101] 본 발명에서 사용되는 2-아자아다만탄-N-옥실(AZADO)로 표현되는 화합물의 구조는 하기 구조식 1과 같다.

[102] [구조식 1]

[103]

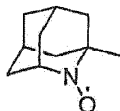


[104]

[105] 본 발명에서 사용되는 1-메틸-2-아자아다만탄-N-옥실(Me-AZADO)로 표현되는 화합물의 구조는 하기 구조식 2와 같다.

[106] [구조식 2]

[107]

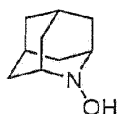


[108]

[109] 본 발명에서 사용되는 2-히드록시-2-아자아다만탄(AZADOH)로 표현되는 화합물의 구조는 하기 구조식 3과 같다.

[110] [구조식 3]

[111]

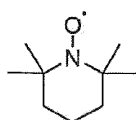


[112]

[113] 본 발명에서 사용되는 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 N-옥실(TEMPO)로 표현되는 화합물의 구조는 하기 구조식 4와 같다.

[114] [구조식 4]

[115]

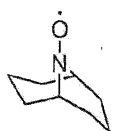


[116]

[117] 본 발명에서 사용되는 9-아자비사이클로-[3.3.1]노난-N-옥실 (ABNO)로 표현되는 화합물의 구조는 하기 구조식 5와 같다.

[118] [구조식 5]

[119]



[120]

[121] 상기 단계 (a)의 산화반응을 보조하는 암모늄 염은 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF), 테트라부틸암모늄 클로라이드(TBAC), 테트라부틸암모늄 아이오다이드(TBAI);로 표현되는 화합물, 이들의 염, 이들의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종일 수 있고, 바람직하게는 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB)일 수 있다.

[122] 상기의 암모늄 염은 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0.001 내지 10 당량비, 바람직하게는 0.01 내지 0.5 당량비, 가장 바람직하게는 0.01 내지 0.2 당량비가 사용될 수 있다.

- [123] 상기 단계 (a)의 산화반응을 보조하는 알칼리 토금속의 과산화물은 칼슘퍼옥사이드(CaO_2), 마그네슘퍼옥사이드(MgO_2)로 표현되는 화합물, 이들의 염, 이들의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종일 수 있고, 바람직하게는 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)일 수 있다.
- [124] 상기의 알칼리 토금속의 과산화물은 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0 내지 1 당량비, 바람직하게는 0.01 내지 0.5 당량비 가장 바람직하게는 0.05 내지 0.2 당량비로 사용될 수 있다.
- [125] 상기 단계 (a)의 반응은 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)의 첨가 유무에 따라 차이를 보이는데, 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 첨가 시에 첨가하지 않은 반응에 비해 목적 화합물의 생성률이 증가하였다.
- [126] 산화 전환율 및 목적화합물 생성률은 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 첨가량에 따라 차이를 보이는데, 0.037당량(3.7 mol%)/0.075당량(7.5 mol%)/0.1당량(10 mol%)/0.15당량(15 mol%)으로 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)를 첨가하여 실험한 결과 0.1당량(10 mol%)일 때 가장 최적의 결과를 보였으며 필요 이상으로 사용 시 산화 전환율이 감소하였다. 또한 해당 지점에서 구조식 P-1의 화합물의 생성 비율이 가장 높았다. 이는 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)를 온화한 산화반응의 촉매로 사용함에 있어 최적 사용량이 존재하고 이를 발견하여 반응에 적용하는 것이 중요한 요소임을 알 수 있다.
- [127] 상기 단계 (a)의 반응을 보조하는 무기 산화제는 상업적으로 구입 가능한 옥손(OXONE, 2KHSO_5 , KHSO_4 , K_2SO_4)으로 표현되는 화합물, 이의 염, 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종일 수 있다.
- [128] 상기의 무기산화제는 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0.1 내지 10 당량비, 바람직하게는 0.01 내지 3 당량비로 사용될 수 있다.
- [129] 상기 단계 (a)의 유기용매는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 톨루엔, 아세톤, 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 펜탄, 헥산, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종일 수 있고 요구되는 경우에 상술된 용매들을 혼합함으로써 얻어진 혼합물이다.
- [130] 상기의 유기용매는 구체적으로 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란 중에서 선택된 1종 이상인 것이 바람직하며 더욱 구체적으로는 아세토니트릴에서 우수한 결과가 얻어진다.
- [131] 본 발명에서, "단계 (a)의 생성물(혼합물)은 워크-업 후 정제 없이 단계 2)로 진행될 수 있으며" 의 단어 "워크-업"은 유기합성에서 반응 퀀칭(Quenching) 및 세척을 위해 수용액과 유기용매로 수행되는 일반적인 워크-업 작업을 의미하는 것이다. 상기 반응에서는 소듐 티오설파이트 수용액과 에틸 아세테이트를 이용해 세척 및 반응 퀀칭(Quenching)을 유도하고 분리된 유기층을 추출 및 건조하여 단계 (b)를 진행한다.

- [132] 레미마졸람 베실산염(구조식 P의 화합물)을 제조함에 있어 단계 (a)의 워크-업 후 얻어진 농축 잔사는 증류, 실리카겔 크로마토그래피, 또는 재결정화와 같은 정제를 수행하지 않고 제조될 수 있다. 이는 단계 (a)의 산화 반응이 양호한 재현성과 함께 현저하게 높은 전환율로 진행되기 때문이다.
- [133]
- [134] 상기 단계 (a)의 반응을 수행한 후에 단계 (b)의 반응은 상기 단계 (a)에서 얻은 농축 잔사를 유기산과 함께 유기용매의 존재 하에 반응시켜 레미마졸람 베실산염(구조식 P의 화합물)을 제조하는 단계이다.
- [135] 상기 단계 (b)의 반응은 구조식 P-2의 화합물을 고리화하여 구조식 P-1의 화합물로 전환하는 단계, 전환된 또는 단계 (a)의 생성물로서 존재하는 구조식 P-1의 화합물의 염을 형성하여 구조식 P의 레미마졸람 베실산염을 합성하는 단계를 포함하는 단일 단계(one-pot) 반응이다.
- [136] 상기 단계 (b)의 유기산은 벤젠 설폰산, 이의 염, 이의 수화물, 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종일 수 있다.
- [137] 상기의 유기산은 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0.9 내지 2 당량비, 바람직하게는 0.9 내지 1.3 당량비로 사용될 수 있다.
- [138] 상기 단계 (b)의 반응은 0°C 내지 100°C, 바람직하게는 20°C 내지 50°C에서 1시간 내지 72시간, 바람직하게는 24시간 내지 48시간 동안 수행될 수 있다.
- [139] 상기 단계 (b)의 유기용매는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, n-부틸 알코올, t-부틸 알코올, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 아세토니트릴, 메틸에틸케톤으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종일 수 있고 요구되는 경우에 상술된 용매들을 혼합함으로써 얻어진 혼합물이다.
- [140] 상기의 유기용매는 구체적으로 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 중에서 선택된 1종 혹은 이들의 혼합물인 것이 바람직하다.
- [141] 상기 단계 (b)의 반응 중 생성된 레미마졸람 베실산염(구조식 P의 화합물)은 유기합성에서 일반적으로 사용되는 방법에 의해 분리될 수 있으며 반응 중 반응 혼합액으로부터 결정으로 생성되거나 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 중에서 선택된 1종 혹은 이들의 혼합물로부터 결정화에 의해 분리될 수 있다.
- [142]
- [143] 실시예
- [144]
- [145] 본문 실시예에서 사용한 주요 시약들의 정보는 아래와 같다.
- [146]
- [147] 차아염소산 나트륨(NaOCl) 수용액 (이하 NaOCl 수용액)
- [148] 제조사: Sigma-aldrich, 함량: 10-15 wt%
- [149] 차아염소산 나트륨 5수화물(이하 NaOCl·5H₂O)
- [150] 제조사: WAKO, 함량: 39%
- [151] 칼슘퍼옥사이드(CaO₂)

- [152] 제조사: Sigma-aldrich, 순도: 75%
- [153] 2-아자아다만탄-N-옥실(이하 AZADO)
- [154] 제조사: Sigma-aldrich, 순도: 90%
- [155] 옥손(이하 OXONE)
- [156] 제조사: TCI, 순도: >Ca.45%(T) as KHSO₅
- [157] 테트라부틸암모늄 브로마이드(이하 TBAB)
- [158] 제조사: JUNSEI, 순도: 98%
- [159] 벤젠 설펜산
- [160] 제조사: Sigma-aldrich, 순도: 90%
- [161]
- [162] 본문 실시예들의 HPLC 분석은 하기 조건에 따라 실시되었다.

- [163]
- [164] HPLC 조건
- [165] 컬럼: YMC ODS-AQ, 250 x 4.6 mm, 3 μ m 입자 크기
- [166] 이동상
- [167] 이동상 A: 물 중 0.01% 트리플루오로아세트산
- [168] 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.01% 트리플루오로아세트산
- [169] 구배:

[170]

시간 (분)	% A	% B
0.0	75	25
20.0	60	40
30.0	20	80
32.0	20	80
32.5	75	25
40.0	75	25

- [171]
- [172] 유량: 1.0 mL/분
- [173] 컬럼 온도: 40°C
- [174] 오토샘플러: 주위
- [175] 검출: 230 nm의 UV
- [176] 주입 부피: 10 μ l
- [177] 진행 시간: 40분
- [178]
- [179] 상술된 조건 하에서의 구조식 P-3의 화합물의 잔류 시간은 약 8.4분, 구조식 P-2의 화합물의 잔류시간은 약 9.2분, 구조식 P-1의 화합물과 레미마졸람 베실산염의 잔류시간은 동일하게 약 11.9분이다.
- [180] 실시예들의 결과 도출에 사용된 산화 전환율과 목적화합물 생성률은 하기의 시험방법 1과 시험방법 2에 기술된 방법에 따라 계산되었다.

[181]

[182] 시험방법 1: 산화 전환율의 계산 방법

[183] [계산식 1]

$$[184] \text{ 산화 전환율} = 100 * \frac{A(P-2) + A(P-1)}{A(P-3) + A(P-2) + A(P-1)}$$

[185]

[186] 산화 전환율은 [계산식 1]에 따라 계산된 값으로 불순물을 고려하지 않은, 반응액 중 출발물질과 목적화합물의 비율에 대한 백분율 값을 HPLC를 통해 예측한 값이다.

[187] A(P-3)는 구조식 P-3의 화합물의 피크 면적을 나타내며;

[188] A(P-2)는 구조식 P-2의 화합물의 피크 면적을 나타내며;

[189] A(P-1)은 구조식 P-1의 화합물의 피크 면적을 나타낸다.

[190]

[191] 시험방법 2: 목적화합물 생성물의 계산 방법

[192] [계산식 2]

[193] $100 \times \{A(P-2) + A(P-1)\}$ /불순물을 포함한 모든 피크 면적을 적분한 값

[194] 목적화합물 생성물은 [계산식 2]에 따라 계산된 값으로 반응액 중 실제 목적화합물이 존재하는 비율의 백분율 값을 HPLC를 통해 예측한 값이다.

[195] 상기 계산식에서 A는 하기 기술된 방법을 이용하여 HPLC에서 각 화합물의 피크 면적을 나타낸다.

[196] A(P-2)는 구조식 P-2의 화합물의 피크 면적을 나타내며;

[197] A(P-1)은 구조식 P-1의 화합물의 피크 면적을 나타낸다.

[198]

[199] 시험방법 3: P-2:P-1 비율 계산 방법

[200] [계산식 3]

$$[201] 100 * \frac{A(P-2)}{A(P-1) + A(P-2)} : 100 * \frac{A(P-1)}{A(P-1) + A(P-2)}$$

[202]

[203] P-2:P-1 비율은 [계산식 3]에 따라 계산된 값으로 반응 중 생성된 목적 화합물 (구조식 P-2의 화합물과 구조식 P-1의 화합물) 중 구조식 P-2의 화합물:구조식 P-1의 화합물의 비율을 HPLC를 통해 예측한 값이다.

[204] 상기 계산식에서 A는 하기 기술된 방법을 이용하여 HPLC에서 각 화합물의 피크 면적을 나타낸다.

[205] A(P-2)는 구조식 P-2의 화합물의 피크 면적을 나타내며;

[206] A(P-1)은 구조식 P-1의 화합물의 피크 면적을 나타낸다.

[207]

[208] 비교예 1

- [209] 비교예 1은 독일 파이온사가 출원하였으나 거절 결정된 특허문헌 4(KR 10-2015-0120453 A)에 기재된 방법을 다양한 온도에서 실험한 비교용 산화반응을 나타낸다.
- [210] 비교예 1-1: 특허문헌 4의 실시예 3-1과 동일 실험
- [211] 구조식 P-3의 화합물(100 mg, 0.22 mmol)을 0.77 mL의 메틸 아세테이트 및 1.3 mL의 톨루엔의 혼합용액에 현탁시켰다. 상기 반응 혼합물에 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액(0.12 mL, 0.26 mmol), AZADO (0.112 mg, 0.00066 mmol), 0.41 mL의 소듐 하이드로젠 카보네이트 (7.7 wt%)의 수용액, 및 칼륨 브로마이드 (1.31 mg, 0.011 mmol)를 첨가하여 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에 HPLC를 이용하여 산화 전환율과 목적화합물을 각각 상기의 기술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 결정하였다.
- [212]
- [213] 비교예 1-2: 특허문헌 4의 실시예 3-1을 15 °c 에서 실험
- [214] 구조식 P-3의 화합물(500 mg, 1.1 mmol)을 3.9 mL의 메틸 아세테이트 및 6.5 mL의 톨루엔의 혼합용액에 현탁시켰다. 상기 반응 혼합물에 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액(0.6 mL, 1.3 mmol), AZADO (0.56 mg, 0.0033 mmol), 2.1 mL의 소듐 하이드로젠 카보네이트 (7.7 wt%)의 수용액, 및 칼륨 브로마이드 (6.6 mg, 0.055 mmol)를 첨가하여 15°C에서 24시간동안 교반하였다. 반응 시작 5분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 5시간, 7시간, 24시간 후의 반응액을 HPLC로 분석하여 산화 전환율과 목적화합물을 각각 상기의 기술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 계산하였다. 각 시간별 HPLC 결과들 중 목적화합물 생성률이 가장 높은 시간의 결과를 하기 그래프 1에 나타내었다.
- [215] 비교예 1-3: 특허문헌 4의 실시예 3-1을 실온에서 실험
- [216] 반응 온도를 실온(25-30°C)으로 변경하는 것을 제외하고 비교예 1-2과 동일한 방법으로 수행하였다.
- [217] 비교예 1-4: 특허문헌 4의 실시예 3-1을 40 °c 에서 실험
- [218] 반응 온도를 40°C로 변경하는 것을 제외하고 비교예 1-2과 동일한 방법으로 수행하였다.
- [219] 비교예 1-5: 특허문헌 4의 실시예 3-1을 50 °c 에서 실험
- [220] 반응 온도를 50°C로 변경하는 것을 제외하고 비교예 1-2과 동일한 방법으로 수행하였다.
- [221] 비교예 1-6: 특허문헌 4의 실시예 3-1을 60 °c 에서 실험
- [222] 반응 온도를 60°C로 변경하는 것을 제외하고 비교예 1-2과 동일한 방법으로 수행하였다.
- [223]
- [224] 실시예 1: 소듐 하이포클로라이트 수용액을 소듐 하이포클로라이트 5수화물로 대체함에 따른 반응 양상 비교

- [225] 실시예 1은 비교예 1을 소듐 하이포클로라이트 5수화물을 사용하여 실험함으로써 수용액보다 수화물 형태의 소듐 하이포클로라이트 사용이 본 산화 반응에 있어 효과적임을 보여준다.
- [226]
- [227] 실시예 1-1의 실험: 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액을 동일한 몰량의 소듐 하이포클로라이트 5수화물로 대체하는 것을 제외하고 비교예 1-1과 동일한 방법으로 수행하였다.
- [228] 실시예 1-2의 실험: 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액을 동일한 몰량의 소듐 하이포클로라이트 5수화물로 대체하는 것을 제외하고 비교예 1-2와 동일한 방법으로 수행하였다.
- [229] 실시예 1-3의 실험: 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액을 동일한 몰량의 소듐 하이포클로라이트 5수화물로 대체하는 것을 제외하고 비교예 1-3와 동일한 방법으로 수행하였다.
- [230] 실시예 1-4의 실험: 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액을 동일한 몰량의 소듐 하이포클로라이트 5수화물로 대체하는 것을 제외하고 비교예 1-4와 동일한 방법으로 수행하였다.
- [231] 실시예 1-5의 실험: 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액을 동일한 몰량의 소듐 하이포클로라이트 5수화물로 대체하는 것을 제외하고 비교예 1-5와 동일한 방법으로 수행하였다.
- [232] 실시예 1-6의 실험: 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액을 동일한 몰량의 소듐 하이포클로라이트 5수화물로 대체하는 것을 제외하고 비교예 1-6와 동일한 방법으로 수행하였다.
- [233]
- [234] 비교예 1과 실시예 1의 결과를 온도별로 비교하여 도 3의 그래프 1로 나타내었다.
- [235] 그래프 1을 통해 0°C부터 60°C까지의 모든 온도 구간에서 실시예 1의 결과가 더 우수함을 알 수 있다. 실시예 1은 일반적인 실온에 해당하는 온도 구간인 25°C-40°C 사이에서 목적화합물 생성률 90% 이상의 최적의 결과를 보여 별도의 온도 조절 설비 없이 실온반응이 가능함을 알 수 있다. 반면 비교예 1의 실험 결과, 대부분의 온도 구간에서 목적화합물 생성률이 30-40%대로 저조하였다. 이 중 최적 온도는 15°C이며 특허문헌 4(KR 10-2015-0120453 A)에서도 비교예 1을 실시하기 위해 0°C로 저온을 유지하고 있어 수용액 형태의 소듐 하이포클로라이트를 본 반응에 사용하기 위해선 저온 유지 장치가 별도로 필요함을 알 수 있다.
- [236]
- [237] 두 온도(15°C, 실온)에서 진행한 비교예 1과 실시예 1의 목적화합물 생성률을 반응 시간에 따라 나타내었다(도 4의 그래프 2 및 도 5의 그래프 3). 소듐 하이포클로라이트 수용액을 사용한 비교예 1-3은 실온에서 목적화합물 생성률이 2시간 이내에 급격하게 감소하는 반면 소듐 하이포클로라이트 수화물을 사용한 실시

예 1-3은 24시간 이상 생성물이 유지된다. 보다 저온인 15°C에서 진행한 비교예 1-2는 비교예 1-3에 비해 생성물 유지 시간이 길어졌으나 7시간 이후 생성물이 감소하기 시작한 반면 실시예 1-2는 24시간 이상 생성물이 유지되었다. 이는 본 산화반응에서 소듐 하이포클로라이트를 수용액으로 사용 시 생성물 유지를 위해 저온 유지가 필수인 반면 수화물로 사용 시 실온에서도 생성물이 안정적으로 유지됨을 보여준다.

[238]

[239] 실시예 2: 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)/OXONE/TBAB 복합제를 사용한 산화 반응[240] 실시예 2는 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)/OXONE/TBAB 복합제가 AZADO/하이포클로라이트 산화 반응에서 보조촉매로서 효과적임을 보여주는 실험이다.

[241]

[242] 실시예 2-1의 실험: 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)/OXONE/TBAB 복합제를 추가한 것을 제외하고 비교예 1-3과 유사한 조건에서 실험을 수행하였다.[243] 3 mL의 아세토니트릴에 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액(0.16 mL, 0.264 mmol) 및 AZADO(0.84 mg, 0.005 mmol)를 투여 후 상온에서 1~2 분간 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 P-3(100 mg, 0.22 mmol), OXONE(298 mg, 0.484 mmol), TBAB(11.2 mg, 0.035 mmol) 및 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)(1.59 mg, 0.016 mmol)를 첨가하여 상온에서 30분간 교반하였다. 이후에 HPLC를 이용하여 산화 전환율과 목적화합물 생성률을 각각 상기의 기술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 결정하였다.

[244] 산화 전환율 : 75.3% / 목적화합물 생성률 : 55.9%

[245] 실시예 2-2의 실험: 14 wt% 소듐 하이포클로라이트 수용액을 동일한 몰량의 소듐 하이포클로라이트 5수화물로 대체하는 것을 제외하고 실시예 2-1과 유사한 방법으로 수행하여 산화 전환율과 목적화합물 생성률을 각각 상술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 결정하였다.

[246] 산화 전환율 : 98.2% / 목적화합물 생성률 : 94.3%

[247] [표 1]

[248]

	비교예 1-3	실시예 1-3	실시예 2-1	실시예 2-2
소듐 하이포클로라이트 형태	수용액	5수화물	수용액	5수화물
복합제 사용 유무 (CaO_2 /OXONE/TBAB)	X	X	O	O
결과	%			
반응 30분 후 산화 전환율 (시험방법 1)	21.4	97.7	75.3	98.2
반응 30분 후 목적화합물 생성률 (시험방법 2)	16.8	80.4	55.9	94.3

[249]

[250] 상기 [표 1]은 소듐 하이포클로라이트 5수화물과 복합제(CaO_2 /OXONE/TBAB) 사용 시 반응이 개선됨을 보여준다.

- [251] 비교예 1-3 및 실시예 2-1의 소듐 하이포클로라이트 수용액을 5수화물로 대체한 실시예 1-3 및 실시예 2-2의 목적화합물 생성률이 각각 약 4.8배, 1.7배 증가한 결과를 통해 소듐 하이포클로라이트 5수화물이 수용액보다 본 산화반응에 있어 효과적임을 보여준다.
- [252] 비교예 1-3 및 실시예 1-3의 각 조건에 복합제를 첨가한 실시예 2-1 및 실시예 2-2의 목적화합물 생성률이 각각 약 3배, 1.2배 증가한 결과를 통해 복합제를 첨가함으로써 본 산화반응이 개선됨을 알 수 있다.
- [253]
- [254] **실시예 3: 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 첨가량에 따른 영향 연구**
- [255] **실시예 3-1의 실험:** 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 첨가하지 않음
- [256] 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)를 첨가하지 않는 것을 제외하고 실시예 2-2와 동일한 방법으로 수행하여 산화 전환율과 목적화합물 생성률을 각각 상술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 결정하였다.
- [257]
- [258] **실시예 3-2의 실험:** 3.7 mol%의 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 사용
- [259] 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 사용량을 (3.7 mol%, 0.0082 mmol, 0.79 mg)으로 변경하는 것을 제외하고 실시예 2-2와 동일한 방법으로 수행하여 산화 전환율과 목적화합물 생성률을 각각 상술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 결정하였다.
- [260]
- [261] **실시예 3-3의 실험:** 10 mol%의 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 사용
- [262] 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 사용량을 (10 mol%, 0.022 mmol, 2.11 mg)으로 변경하는 것을 제외하고 실시예 2-2와 동일한 방법으로 수행하여 산화 전환율과 목적화합물 생성률을 각각 상술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 결정하였다. 이후 반응 혼합물에 소듐 티오설파이트의 수용액을 첨가하여 이를 층으로 분리하였다. 이에 따라 얻어진 유기층을 암모늄 클로라이드의 수용액으로 세척하였다. 얻어진 유기층을 무수황산나트륨으로 건조 및 여과 후 여액을 감압농축하였다.
- [263]
- [264] **실시예 3-4의 실험:** 15 mol%의 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 사용
- [265] 칼슘퍼옥사이드(CaO_2) 사용량을 (15 mol%, 0.033 mmol, 3.17 mg)으로 변경하는 것을 제외하고 실시예 2-2와 동일한 방법으로 수행하여 산화 전환율과 목적화합물 생성률을 각각 상술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 결정하였다.
- [266]
- [267] 실시예 3-1 ~ 실시예 3-4의 결과를 실시예 2-2의 결과와 비교하여 하기 표 2에 나타내었다.
- [268] [표 2]

[269]

	실시예 3-1	실시예 3-2	실시예 2-2	실시예 3-3	실시예 3-4
칼슘퍼옥사이드(CaO_2)	-	3.7 mol%	7.5 mol%	10 mol%	15 mol%
사용 당량					
산화 전환율 (시험방법 1)	95.3	96.6	98.2	98.9	92.2
목적화합물 생성률 (시험방법 2)	82.2	88.4	94.3	91.5	86.7
P-2 : P-1 비율 (시험방법 3)	56 : 44	49 : 51	60 : 40	41 : 59	59 : 41

[270]

[271] 상기 표 2의 결과로부터, 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)를 제외했을 때(실시예 3-1) 산화 전환율과 목적화합물 생성률이 가장 낮음을 확인하였다. 이를 통해 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)가 본 산화 반응에 있어 안정적인 산화반응을 유도할 뿐만 아니라 불순물 생성도 감소시키는 것을 확인하였다.

[272] 다만 이와 같은 산화 효율이 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)의 당량에 비례적으로 증가하는 것이 아닌 적당량을 사용할 때 최대 효율을 보였고 반응 중 생성되는 P-1의 비율도 칼슘퍼옥사이드(CaO_2)의 당량에 따라 달랐는데 약 10 mol%일 때(실시예 3-3) 산화반응이 최대로 전환됨과 동시에 P-1의 비율도 최대임을 확인하였다.

[273]

[274] 실시예 4: 실시예 3-3의 생성물로부터 레미마졸람 베실산염 합성

[275] 실시예 3-3의 농축잔사에 벤젠 설론산(38.3 mg, 0.24 mmol), 메탄올 및 에틸아세테이트 혼합용매(혼합 비율 1 : 30 비율)를 첨가 후 상온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 100% 에틸아세테이트로 여과하여 얻어진 고체를 메탄올에 용해하였다. 활성탄 (30 mg)을 첨가하고 상온에서 2시간 동안 교반 후 여과하였다. 여과액을 MeOH와 EA 혼합용매 (혼합 비율: 1 : 10)에 재용해시킨 후, 상온에서 밤새 교반하였다. 석출된 결정을 여과 및 세척하여 124.3 mg의 레미마졸람 베실산염(P)를 수득하였다.(수율 : 95%, 순도 : 98.49%) 수득된 레미마졸람 베실산염을 HPLC를 통해 분석하여 하기 도 2에 나타내었다.

[276]

[277] 실시예 5: ABNO를 사용한 산화반응

[278] 실시예 5는 AZADO 대신 이와 유사한 기능을 하는 ABNO를 사용함으로써 다양한 N-옥실 산화 촉매가 본 산화반응에 사용될 수 있음을 보여준다.

[279]

[280] 실시예 5-1의 실험: 소듐 하이포클로라이트 5수화물(2.7 g, 16.3 mmol)을 90 mL의 테트라히드로퓨란에 현탁시켰다. 상기 반응 혼합물에 ABNO (96.4 mg, 0.65 mmol) 및 구조식 P-3의 화합물(3.0 g, 6.5 mmol)을 첨가하여 상온에서 1시간동안 교반한 뒤 HPLC를 이용하여 산화 전환율과 목적화합물 생성률을 각각 상기의 기술된 시험방법 1과 시험방법 2에 따라 결정하였다. 이후 20% 소듐 티오설파이트 수용액 90 mL를 첨가한 뒤 30분간 교반 후 45 mL의 에틸 아세테이트를 추가

로 투입하여 30분 교반하였다. 분리된 유기층을 분별깔때기를 이용하여 추출한 후 소듐 설페이트로 건조하고 감압농축기로 농축하였다.

[281] 산화 전환율 : 99.1% / 목적화합물 생성률 : 98.0%

[282]

[283] 실시예 5-2의 실험: 실시예 5-1의 생성물로부터 레미마졸람 베실산염 합성

[284] 실시예 5-1의 농축잔사에 벤젠 설펜산(516 mg, 3.3 mmol), 에탄올 및 에틸아세테이트 혼합용매(혼합 비율 1 : 5) 18 mL를 첨가 후 상온에서 밤새 교반하였다. 석출된 고체를 반응 용매와 동일 용매로 여과 및 세척하여 1.57 g의 레미마졸람 베실산염(P)를 수득하였다.(수율 : 81%, 순도 : 98%)

[285]

[286] [표 3]

[287]

구성물	비교예 1-1	실시예 1-3	실시예 3-3	실시예 5-1
구조식 P-3	1.0 eq, 0.22 mmol, 100 mg	1.0 eq, 1.1 mmol, 500 mg	1.0 eq, 0.22 mmol, 100 mg	1.0 eq, 6.53 mmol, 3.0 g
N-옥실 산화촉매	(AZADO) 0.3 mol%, 0.00066 mmol, 0.112 mg	(AZADO) 0.3 mol%, 0.0033 mmol, 0.56 mg	(AZADO) 2.3 mol%, 0.005 mmol, 0.84 mg	(ABNO) 10 mol%, 0.65 mmol, 96.4 mg
NaOCl·5H ₂ O		1.2eq, 1.3mmol, 215mg	1.2 eq, 0.264 mmol, 43 mg	2.5 eq, 16.3 mmol, 2.7 g
14% NaOCl 수용액	1.2 eq, 0.26 mmol, 0.12 mL		-	-
탄산수소나트륨 (NaHCO ₃)	(7.7 wt% 수용액) 0.41 mL	(7.7 wt% 수용액) 2.1 mL	-	-
NaBr/KBr	(KBr) 5 mol%, 0.011 mmol, 1.31 mg	(KBr) 5 mol%, 0.055 mmol, 6.6 mg	-	-
칼슘퍼옥사이드 (CaO ₂)			10 mol%, 0.022 mmol, 2.11 mg	-
OXONE			2.2 eq, 0.484 mmol, 298 mg	-
TBAB			16 mol%, 0.0352 mmol, 11.2 mg	-
Solvent	MeOAc 0.77 mL, Toluene 1.3 mL	MeOAc 0.77 mL, Toluene 1.3 mL	Acetonitrile 3 mL	Tetrahydrofuran
온도/시간	0℃, 1시간	상온, 30분	상온, 30분	상온, 1시간
결과	%			
산화 전환율 (시험방법 1)	32.8%	97.7%	98.9	99.1
목적화합물 생성률 (시험방법 2)	30.5%	80.4%	91.5	98.0
P-2:P-1 비율 (시험방법 3)	65.2:34.7	2.3:97.7	41:59	63:36

[288]

[289] 본 발명과 비교할 수 있는 기존 문헌에 대한 실험(비교예 1-1)과 실시예 1-3, 실시예 3-3, 실시예 5-1을 비교한 표 3은 소듐 하이포클로라이트 5수화물을 사용함으로써 본 발명의 산화 효율 및 반응 조건이 확연히 개선되었음을 나타낸다. 저온 유지 및 pH 조절이 필요 없고 반응시간 30분 이내에 목적화합물 생성률 3배 이상 증가하는 것을 통해 복합제의 효과를 설명할 수 있다.

[290] 또한 시험방법 3에 따라 계산된 구조식 P-1의 화합물 비율이 비교예 1-1보다 우세하여 이후 단계인 고리화 반응을 거쳐 레미마졸람 베실산염 합성에 있어 보다 유리하다. 실시예 3-3 반응액의 시험방법 3에 따른 P-2 : P-1의 비율과 불순물 발생 정도를 HPLC를 통해 분석하여 하기 도 1에 나타내었다.

[291]

[292] [표 4]

[293]

	특허문헌 1	특허문헌 3	실시예 4	실시예 5-2
수율	50%	58.43%	95%	81%

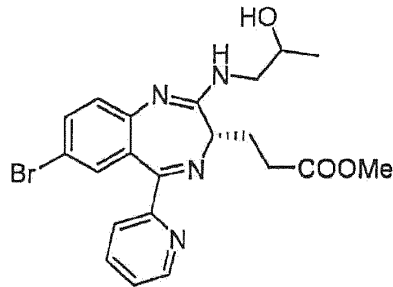
[294]

[295] 실시예 4 및 실시예 5-2는 본 발명의 최적 조건인 실시예 3-3 및 실시예 5-1에 따라 합성한 생성물로부터 각각 레미마졸람 베실산염을 합성하였을 때 기존 문헌 대비 전체 수율이 확연히 증가함을 보여준다. 상기 표 4의 결과는 구조식 P-3의 화합물로부터 레미마졸람 베실산염을 제조하는 두 단계에 대한 정제 수율을 나타낸 것으로, 특허문헌 1과 특허문헌 3의 결과는 문헌에 기재된 수율을 참고하였다. 특허문헌 4의 결과는 알 수 없어 당사에서 직접 실험하였으나 산화단계에서 수율이 저조(산화 전환율: 32.8%)하여 최종 반응을 진행하지 못하였다.

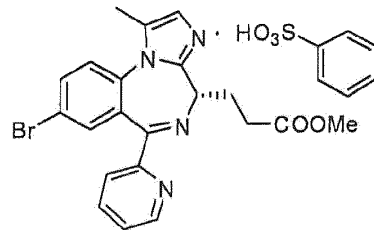
청구범위

- [청구항 1] (a) 하기 구조식 P-3의 3-((3S)-7-브로모-2-((2-히드록시프로필)아미노)-5-(피리딘-2-일)-3H-벤조[e][1,4]디아제핀-3-일)프로피온산 메틸 에스테르를 차아염소산염의 수화물 및 N-옥실 산화 촉매와 함께 유기용매의 존재 하에 산화시키는 단계; 및
- (b) 상기 단계 (a)에서 얻어진 반응 생성물을 유기 용매 중 벤젠 설폰산으로 처리하는 단계;를 포함하는,
- 하기 구조식 P의 레미마졸람 베실산염인 3-[(4S)-8-브로모-1-메틸-6-(2-피리디닐)-4H-이미다조[1,2-a][1,4]-벤조디아제핀-4-일]프로피온산 메틸 에스테르 벤젠설포네이트의 제조 방법:

[P-3]



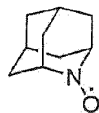
[P]



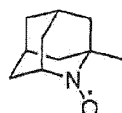
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 차아염소산염의 수화물이 차아염소산 나트륨 (NaOCl)의 수화물, 차아염소산 칼륨(KOCl)의 수화물, 차아염소산 칼슘 (Ca(OCl)₂)의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 차아염소산염의 수화물이 차아염소산 나트륨 5 수화물(NaOCl·5H₂O)인 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 차아염소산염 수화물이 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0.1 내지 5 당량비로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 N-옥실 산화촉매는 하기 구조식 1으로 나타내는 2-아자아다만탄-N-옥실(AZADO), 하기 구조식 2로 나타내는 1-메틸-2-아자아다만탄-N-옥실(Me-AZADO), 하기 구조식 3으로 나타내는 2-히드록시-2-아자아다만탄(AZADOH), 하기 구조식 4로 나타내는 2,2,6,6,-테트라

메틸피페리딘 N-옥실(TEMPO) 및 하기 구조식 5로 나타나는 9-아자비사이클로-[3.3.1]노난-N-옥실 (ABNO), 이들의 염 및 이들의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것인 것을 특징으로 하는 제조 방법:

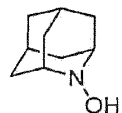
[구조식 1]



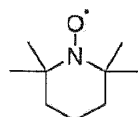
[구조식 2]



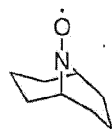
[구조식 3]



[구조식 4]



[구조식 5]



- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 N-옥실 산화촉매가 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0.01 내지 0.2 당량비로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 단계 (a)에서 암모늄 염을 추가로 사용하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 암모늄 염이 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB), 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF), 테트라부틸암모늄 클로라이드(TBAC), 테트라부틸암모늄 아이오다이드(TBAI), 이들의 염 및 이들의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 9] 제7항에 있어서, 상기 암모늄 염이 구조식 P-3의 화합물에 대하여 0.01 내지 0.5 당량비로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 단계 (a)에서 무기산화제가 추가로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

- [청구항 11] 제10항에 있어서, 상기 무기산화제가 옥손(OXONE, $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), 이의 염 및 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 12] 제10항에 있어서, 상기 무기산화제가 상기 구조식 P-3의 화합물에 대하여 사용되지 않거나 0.01 내지 3 당량비로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 13] 제1항에 있어서, 단계 (a)에서 알칼리 토금속의 과산화물을 추가로 사용하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 14] 제13항에 있어서, 알칼리 토금속의 과산화물이 칼슘퍼옥사이드(CaO_2), 마그네슘퍼옥사이드(MgO_2), 이의 염 및 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 15] 제13항에 있어서, 알칼리 토금속의 과산화물이 구조식 P-3의 화합물에 대하여 사용되지 않거나 0.01 내지 0.5 당량비로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 16] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)에서 사용되는 유기 용매는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 톨루엔, 아세톤, 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 펜탄, 헥산, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란 및 이의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 17] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 산화 반응이 98% 이상의 전환율로 진행된 후, 반응액을 워크-업 하여 얻어진 생성물로 단계 (b)를 진행하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 18] 제17항에 있어서, 단계 (a)의 산화 반응이 15분 내지 180분 이내에 진행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 19] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 산화 반응이 0 내지 30°C 범위 안에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 20] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에 있어서 유기 용매가 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 메틸에틸케톤 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [청구항 21] 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에 있어서 상기 구조식 P-3의 화합물에 대하여 벤젠 설폰산이 0.9 내지 1.1 당량으로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.