Journal of the Korean Chemical Society
2015, *Vol. 59, No. 6*
Printed in the Republic of Korea
http://dx.doi.org/10.5012/jkcs.2015.59.6.488

광학 분할에 의한 (*S*)-(+)-Pranidipine의 제조방법

백두종* · 윤지혜 · 김문식[†]
상명대학교 자연과학대학 화학과
[†](주)엠씨켐 기업부설연구소
(접수 2015. 9. 3; 게재확정 2015. 10. 21)

Preparation of (*S*)-(+)-Pranidipine by Optical Resolution

Du-Jong Baek*, Ji Hye Yoon, and Moon-Sik Kim[†]
*Department of Chemistry, Sangmyung University, Seoul 03016, Korea. *E-mail: djbaek@smu.ac.kr*
[†]Research Lab., M. C. Chem, Gyeonggi-do 15588, Korea
(Received September 3, 2015; Accepted October 21, 2015)

요 약. 본 연구에서는 칼슘채널 차단제로서 항고혈압 작용을 가진 (*S*)-(+)-pranidipine의 광학 분할에 의한 효과적인 제조방법을 제시하였다. (±)-Pranidipine을 가수분해시켜 얻은 monocarboxylic acid **5**의 라세미 혼합물에 광학 활성이 있는 quinidine을 첨가하여 염을 형성한 다음 불용성 부분입체이성질체 염을 여과하고 염기와 산으로 처리하여 (*R*)-(-)-carboxylic acid **7**을 분리하였고 이 carboxylic acid를 cinnamyl alcohol과의 에스터화 반응에 의해 (*S*)-(+)-pranidipine을 합성하였다. 이 화합물의 거울상 초과량(enantiomeric excess, *ee*)을 카이랄 HPLC로 분석한 결과 100% *ee* 값이 얻어졌고, 합성 과정에서 강염기 사용과 무수 조건 및 초저온 조건을 배제하였는바 이는 산업상 매우 유용한 개량방법이라 하겠다.

주제어: (*S*)-(+)-pranidipine, 칼슘채널 차단제, 항고혈압제, 광학 분할, 거울상 초과량

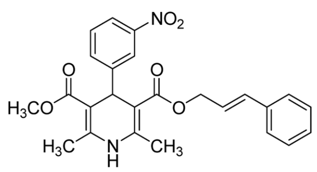
ABSTRACT. In this study, the effective preparation method of (*S*)-(+)-pranidipine, the active component of antihypertensive drug as a calcium channel blocker, was developed using optical resolution. The racemic monocarboxylic acid **5** obtained by the hydrolysis of (±)-pranidipine was mixed with optically active quinidine to form salts, and the insoluble diastereomeric salt was collected and successive treatment with base and acid furnished (*R*)-(-)-carboxylic acid **7**. (*S*)-(+)-Pranidipine was prepared by esterification of this acid with cinnamyl alcohol, and the analysis by chiral HPLC showed 100% enantiomeric excess (*ee*). This process would be industrially very useful to prepare chiral (*S*)-(+)-pranidipine, since the use of strong base and anhydrous solvents, and ultra-low temperature condition were excluded in this process.

Key words: (*S*)-(+)-Pranidipine, Calcium channel blocker, Antihypertensive drug, Optical resolution, Enantiomeric excess

서 론

1,4-Dihydropyridine 유도체는 L-type voltage-dependent calcium channel (L-VDCC) blocker로서, non-dihydropyridine계 약물이 심근선택성이 높아 주로 항부정맥제로 사용되는데 반해 dihydropyridine계 약물은 혈관선택성이 높아 주로 항고혈압제로 사용된다.[1] Pranidipine (methyl (2*E*)-3-phenylprop-2-en-1-yl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate, 상품명 Acalas, **I**)은 dihydropyridine계 L-VDCC blocker로서 강력하고 오래 지속되는 항고혈압 작용이 있음이 문헌에 보고되어 있다.[2] 또한 이 의약품은 다른 dihydropyridine계 약물과 달리 cGMP-의존성이 없는 메커니즘을 통해 산화 질소(NO)-유발 혈관 이완을 증가시키고, 그 결과 amlodipine 등과 비교하여 더 강한 혈관확장 효과를 보이고 있다.[3]

Dihydropyridine계 약물은 칼슘채널 차단 효과에 있어 광학 이성질체 사이에 차이가 있음이 여러 문헌에 의해 알려져 있다.[4] Pranidipine도 *R*-이성질체와 비교하여 *S*-이성질체가 50배 강력한 칼슘채널 차단 효과를 보이고 있고, 또한 항고혈압 작용도 *R*-이성질체는 효과가 없는 반면 *S*-이성질체는 용량 의존적으로 혈압강하 효과를 나타낸다는 결과가 보고되어 있다.[5] 따라서 활성성분인 *S*-이성질체만을 분리하여 환자에게 투약한다면 기존 투여량을 반으로 줄여서 동일한 혈압강하 효과를 볼 수 있고, 또한 *R*-이성질체가 여러 가지 부작용과 독성 및 약물 상호작용을 나타낼 가능성이 있음이 알려져 있기 때문에[6] *R*-이성질체를 포함하는 기존의 라세미 화합물이 가지는 약물 이상반응을 크게 경감시킬 수 있는 장점이 있다고 할 수 있다.



I

하나의 광학 이성질체를 얻기 위해서는 이제까지 비대칭 합성을 포함하여 많은 방법들이 연구되어 왔지만,[7] 순수거울상 물질의 대규모 생산은 여전히 광학활성 분할제를 사용하여 라세미 혼합물에서 광학 이성질체를 분리하는 방법이 경제적이고 광학 순도가 높아서 가장 많이 사용되고 있다. 이에 따라 본 논문에서는 항고혈압 작용을 가진 활성성분인 (*S*)-(+)-pranidipine의 광학 분할에 의한 효과적인 제조방법을 확립하고자 하였다.

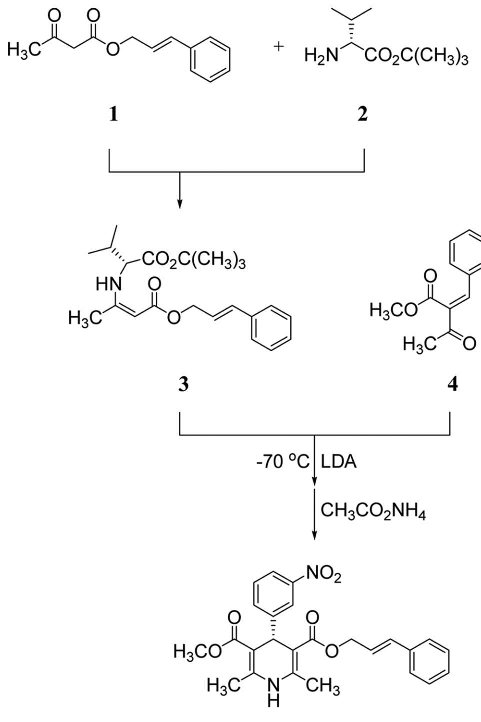
결과 및 고찰

(*S*)-(+)-Pranidipine의 합성은 일본의 Fujirebio 사에 의해 최초로 발표되었는데 그 과정을 *Scheme* 1에 나타내었다.[8] 먼저 3-phenylprop-2-en-1-yl acetoacetate(**1**)를 D-valine *t*-butyl ester(**2**)와 반응시켜 비대칭 합성을 위한 중간체 **3**을 합성한 다음 이 화합물을 −70 ºC에서 lithium diisopropylamide(LDA) 염기 존재 하에 methyl 2-(3-nitrobenzylidene)acetoacetate(**4**)와 반응시켜 (*S*)-(+)-pranidipine을 합성하였다. 이 과정의 거울상 초과량(enantiomeric excess, *ee*)은 94% *ee*가 얻어졌는데 반응과정의 온도를 올릴수록 그 값이 감소하여 −20 ºC에서는 76% *ee*에 불과하였다.

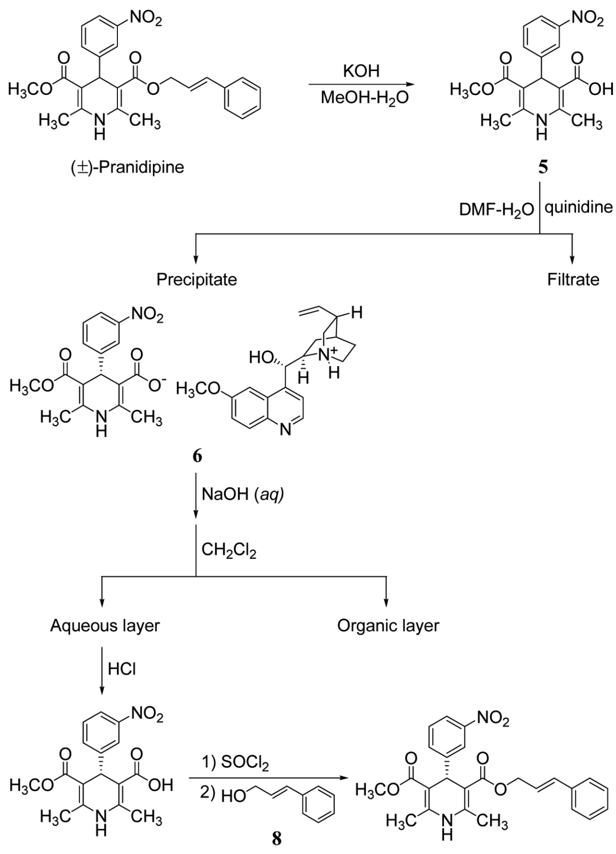
이 합성과정에서의 거울상 초과량 94% *ee*는 카이랄 약물로서의 가치를 가지기에는 미흡하고, 또한 강염기인 LDA를 사용하면서 무수 조건이 되도록 용매를 건조시켜야 하고 온도도 −70 ºC까지 냉각시켜야 하므로 대규모 생산을 위한 조건으로는 적합하지 않은 문제가 있다. 그 후 이러한 문제를 개선하는 비대칭 합성 방법이 추가로 보고되었는데 거울상 초과량이 더 이상 개선되지 않았다.[9]

이 문제점들을 개선하기 위해 본 연구에서는 쉽게 구할 수 있고 값싼 광학활성 분할제를 사용하여 부분입체이성질체 복합체를 형성한 다음, 용해도 차이를 이용한 분할 방법을 사용하여 목적 화합물을 제조하였다[10] (*Scheme* 2).

먼저 pranidipine의 라세미 혼합물을 methanol과 KOH 수용액의 혼합용액에 가하고 가수분해시켜 mono-carboxylic acid **5**를 합성한 다음, 광학적으로 순수한 quinidine을 첨



***Scheme* 1.** Conventional asymmetric synthesis of (*S*)-(+)-pranidipine.



***Scheme* 2.** Industrially useful preparation method of (*S*)-(+)-pranidipine.

***Table* 1.** Effects of various solvents on the resolution of (*R*)-(-)-carboxylic acid **7**

Solvent	(*R*)-(-)-carboxylic acid **7**	
	% *ee*[a]	Yield(%)[b]
Acetone	84	32
THF	55	42
DCM	65	36
CH_3CN	62	40
Methanol	60	34
Ethanol	88	28
DMF-H_2O (3:1)	98	36
DMF-H_2O (3:2)	100	35

[a]All *ee* values are based on maximum $[\alpha]_D = -21.9$ (c = 0.5, acetone). This maximum *ee* was confirmed by chiral HPLC using hexane-ethanol(1:1). [b]The yields are of the isolated product based on the total amount of the starting racemic acid **5**.

가하여 염을 형성하였다. 이 때 (*R*)-(-)-carboxylic acid 거울상이성질체는 quinidine과 반응하여 여러 용매 조건에서 불용성인 부분입체이성질체 **6**의 침전으로 분리되었고, 이를 여과한 다음 재결정하였다. 이 염을 염기 수용액으로 처리하고 유기 용매로 추출하여 quinidine을 제거한 다음, 수용액 층을 산으로 처리하여 (*R*)-(-)-carboxylic acid **7**을 분리하였다. 마지막으로 이 생성물을 cinnamyl alcohol(**8**)과의 에스터화 반응에 의해 (*S*)-(+)-pranidipine을 합성하였다.

광학 분할 과정의 반응 조건을 최적화하기 위해 용매 조건을 변화시켜 acetone, tetrahydrofuran(THF), dichloromethane (DCM), acetonitrile(CH_3CN), ethanol, methanol, *N,N*-dimethylformamide(DMF), water(H_2O) 등을 사용하였는데 그 결과를 *Table* 1에 나타내었다. 모든 용매 조건에서 실온 냉각 시 1 시간 이내에 부분입체이성질체 **6**의 침전이 생성되기 시작하였고 혼합액을 계속하여 하룻밤 교반하였는데 더 이상의 시간을 교반하여도 침전의 양은 증가하지 않았다. 이 과정에서 THF, DCM, CH_3CN, methanol은 상대적으로 낮은

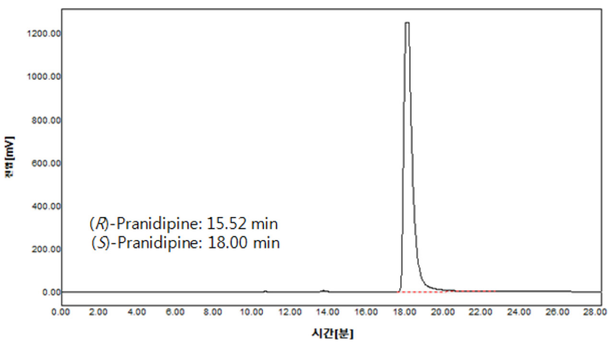


***Figure* 1.** Chromatogram of (*S*)-(+)-pranidipine on CHIRALCEL OJ column. Mobile phase, hexane-ethanol (3:1); flow rate, 1.0 mL/min; injection volume, 10 μL; detection wavelength, 254 nm.

ee 값을 보였고 acetone과 ethanol의 경우 80% 대의 *ee* 값이 얻어졌으며, 최적의 용매는 DMF-H_2O(3:2) 혼합 용매로서 거울상 초과량이 100% *ee*이고 수율은 35%가 얻어졌다. 목적화합물인 (*S*)-(+)-pranidipine 거울상이성질체의 거울상 초과량을 카이랄 HPLC로 분석한 결과도 100% *ee* 값이 얻어졌다(*Fig.* 1).

실 험

시약 및 기기

합성용 시약과 용매는 1급 이상의 시약을 정제하지 않고 사용하였고, HPLC 전개 용매는 Merck사의 HPLC급 용매를 사용하였다. Thin-layer chromatography (TLC)는 Merck silica gel 60 F-254 코팅유리판(0.25 mm)을 사용하였고 자외선, 요오드, phosphomolybdic acid로 발색하여 관찰하였다. Flash column chromatography는 Merck silica gel 60 (40~63 μm)을 사용하여 Still에 의해 보고된 방법으로 수행하였다.[11] 융점은 Thomas-Hoover 모세관 융점 측정기로 측정하였고 보정하지 않았다. IR 흡수스펙트럼은 KBr pellet을 사용하여 Perkin-Elmer FTIR 1750 Spectrophotometer로 측정하였고 중요 흡수대를 cm^{-1}로 표기하였다. ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker AMX-R300 Spectrometer(400 MHz)에서 DMSO-d_6 또는 $CDCl_3$를 용매로 사용하여 측정하였으며, chemical shift는 δ 척도로서 ppm으로 표기하였고 중첩피크는 다음과 같이 약자로 표기하였다: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; dt, doublet of triplets; m, multiplet; bs, broad singlet. 광학 회전 $[\alpha]_D$ 값은 Jasco DIP digital polarimeter로 측정하였다. 카이랄 HPLC 분석은 Waters 1525 Instrument로 측정하였으며, % *ee* 값은 CHIRALCEL OJ normal phase chiral column(4.6 × 250 mm)을 사용하여 결정하였다. 이 때 이동상은 hexane-ethanol(3:1)의 혼합 용액을 사용하였고 용매 흐름 속도는 1.0 mL/min, 시료 주입량은 10 μL, UV 검출파장은 254 nm로 정하였다.

(*S*)-(+)-Pranidipine의 제조

(±)-1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid (5)의 합성

실온에서 (±)-pranidipine 25.0 g (55.8 mmol)과 methanol 250 mL의 혼합용액에 6 N KOH 수용액 80 mL를 적가한 후 6 시간 환류교반하였다. 실온으로 냉각한 후 감압 농축하여 methanol을 제거하고 물 150 mL를 가한 다음 dichloromethane으로 두 번 추출하였다. 수용액 층에 1 N HCl 수용액을 적가하여 pH를 1~2로 조절한 다음 얼음물로 냉각하였다. 석출된 고체를 감압 여과하고 50 °C 감압 하에서 건조시켜 목

적 화합물 13.5 g (40.6 mmol, 수율 72.8%)을 얻었다. 융점 199.5 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.95–8.02 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 11.89 (bs, 1H).

광학 분리에 의한 (*R*)-(-)-1,4-dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid (7)의 제조

(±)-1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid (**5**) 11.6 g (34.9 mmol)을 DMF 50 mL에 용해시킨 후 가열하면서 quinidine 11.3 g (34.9 mmol)을 여러 번에 나누어 첨가하였다. 85 °C에서 완전 용해를 위해 DMF 10 mL를 추가로 넣어주고 뜨거운 물 40 mL를 적가한 다음 실온으로 냉각하여 하룻밤 동안 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하여 얻은 다음 DMF와 물의 혼합용액(3:2)으로 재결정하였다. 재결정으로 얻은 고체에 0.5 *N* NaOH 용액 50 mL를 가하여 얻어진 현탁액을 dichloromethane으로 세 번 세척하였다. 수용액 층에 1.0 *N* HCl 수용액을 적가하여 pH를 1~2로 조절한 다음 얼음물로 냉각하였다. 석출된 고체를 여과하고 감압 건조시켜 목적 화합물 4.05 g (12.2 mmol, 수율 34.9%)을 얻었다. 융점 169 °C (dec) lit.[9] 171–172 °C (dec); $[\alpha]_D$ −21.9 (c = 0.5, acetone) lit.[12] $[\alpha]_D$ −19.6 (c = 0.542, acetone); 카이랄 HPLC 100% *ee*; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 7.52–7.61 (m, 2H), 7.96–8.01 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 11.91 (bs, 1H).

(*S*)-(+)-Pranidipine의 합성

(*R*)-(-)-1,4-Dihydro-5-methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylic acid (**7**) 1.46 g (4.39 mmol)을 dichloromethane과 DMF 혼합용액(4:1) 40 mL에 녹이고 5 °C로 냉각한 다음 thionyl chloride 0.4 mL (5.52 mmol)를 적가하였다. 같은 온도에서 3 시간 교반하고 cinnamyl alcohol 0.8 mL (6.2 mmol)를 dichloromethane 1.6 mL에 녹인 용액을 적가하였다. 같은 온도에서 하룻밤 동안 교반하고 dichloromethane 40 mL로 희석한 후 물과 포화 NaCl 수용액으로 세척하였다. 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 감암증류하여 용매를 제거하였다. 다시 과량의 ethyl acetate를 넣어 희석한 후 5% K_2CO_3 수용액과 포화 NaCl 수용액으로 세척하였다. 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 감암증류하여 용매를 제거하였다. Flash column chromatography에 의해 정제하여 (*S*)-(+)-pranidipine 1.18 g (2.63 mmol, 수율 60.0%)을 얻었다. 융점 119.8 °C; $[\alpha]_D$ +77.0 (c = 2, $CHCl_3$); 카이랄 HPLC 100% *ee*; IR (cm^{-1}) 3360, 1705, 1649, 1527, 1481, 1431, 1379, 1344, 1292, 1122, 1062, 895; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.38 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.65–4.77 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.23 (dt, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.23–7.37 (m, 6H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

결 론

본 연구에서는 칼슘채널 차단제로서 항고혈압 작용의 활성 성분인 (*S*)-(+)-pranidipine의 광학 분할에 의한 효과적인 제조방법을 제시하였다. 기존의 비대칭 합성에 의한 제조방법은 거울상 초과량이 최대 94% *ee*에 불과하여 카이랄 약물로서의 가치를 상실하고, 또한 합성과정에서 강염기인 LDA 및 무수 조건, 그리고 −70 °C의 초저온이 요구되므로 이러한 제조방법은 대규모 생산에는 부적합하다. 이를 해결하기 위해서 광학활성 분할제를 사용한 순수거울상 물질의 제조를 시도하였는데, (±)-pranidipine을 가수분해시켜 얻은 monocarboxylic acid **5**의 라세미 혼합물에 광학 활성이 있는 quinidine을 첨가하여 염을 형성한 다음 불용성 부분입체이성질체 염을 여과하여 재결정하였고 이어서 염기와 산으로 처리하여 (*R*)-(-)-carboxylic acid **7**을 분리하였다. 이 carboxylic acid를 cinnamyl alcohol과의 에스터화 반응에 의해 (*S*)-(+)-pranidipine을 합성하였다. 이 화합물의 거울상 초과량을 카이랄 HPLC로 분석한 결과 100% *ee* 값이 얻어졌고, 합성 과정에서 강염기 사용과 무수 조건 및 초저온 조건을 배제하였는바 이는 산업상 매우 유용한 개량방법이라 하겠다.

REFERENCES

1. Ioan, P.; Carosati, E.; Micucci, M.; Cruciani, G.; Broccatelli, F.; Zhorov, B.; Chiarini, A.; Budriesi, R. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4901.
2. Nakayama, N.; Ikezono, K.; Ohura, M.; Yabuuchi, Y. *Arzneimittelforschung-Drug Res.* **1993**, *43*, 1266.
3. (a) Mori, T.; Takeuchi, T.; Ohura, M.; Miyakoda, G.; Fujiki, H.; Orito, K.; Yoshida, K.; Hirano, T.; Yamamura, Y.; Sumida, T.; Nakaya, Y.; Satake, H.; Hata, F. *Mol. Cell. Biochem.* **1998**, *178*, 335. (b) Hirano, T.; Ohura, M.; Orito, K.; Fujiki, H.; Miyakoda, G.; Mori, T. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *324*, 201.
4. (a) Franckowiak, G.; Bechem, M.; Schramm, M.; Thomas, G. *Eur. J. Pharmacol.* **1985**, *114*, 223. (b) Williams, J. S.; Grupp, I. L.; Grupp, G.; Vaghy, P. L.; Dumont, L.; Schwartz, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *131*, 13. (c) Gjorstrup, P.; Harding, H.; Isaksson, R.; Westerlund, C. *Eur. J. Pharmacol.* **1986**, *122*, 357.
5. Hirano, T.; Mori, T.; Kido, M.; Toide, K.; Ohura, M.; Fujiki, H.; Orito, K.; Yoshida, K.; Ikezono, K.; Sumida, T.; Nakayama, N.; Yabuuchi, Y. *Fundam. Clin. Pharmacol.*

1999, *13*, 650.
6. Fleckenstein, A. *Circul. Res.* **1983**, *52*, I3.
7. Ahuja, S. *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products*; John Wiley & Sons: New York, U.S.A., **2011**.
8. Kadoiri, A.; Ikawa, H.; Kobayashi, N.; Isowa, Y. Optically active 1,4-dihydropyridine derivatives and methods of producing the same, JP 6,043,397B, Jun. 8, 1994.
9. Ikawa, H.; Kadoiri, A.; Konagai, Y.; Yamaura, T.; Kase, N. 1,4-Dihydropyridine derivatives and methods of producing the same, U. S. Patent 5,763,614, Jun. 9, 1998.
10. Kim, M.-S.; Ko, I. J. S-(+)-Pranidipine and methods of producing the same, KR Patent 10-0832659, May 20, 2008.
11. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
12. Shibanuma, T.; Iwanani, M.; Okuda, K.; Takenaka, T.; Murakami, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2809.