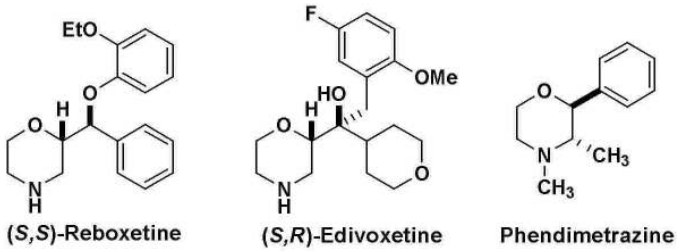
2014 NTB 우수기술설명회

고입체순도 레보세틴의 고효율 합성 방법

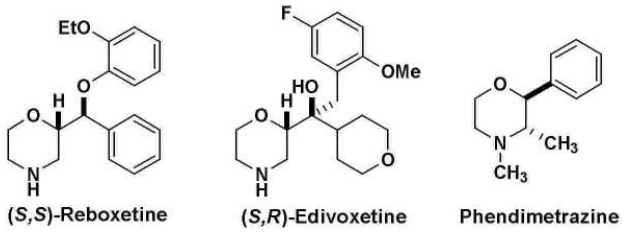
출원번호	10-2013-0069326
상태	출원완료
발명자	이현규
보유기관	한국화학연구원
거래조건	추후 협상
TRL단계	사업화단계

대표이미지



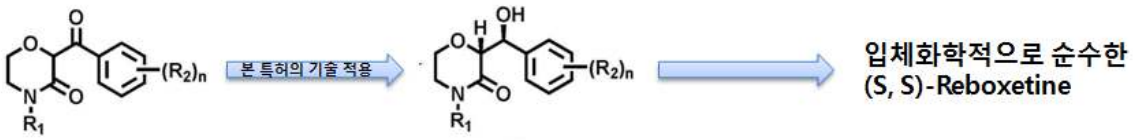
기술 요약

- 본 기술은 케톤의 입체선택적 환원 반응과 dynamic kinetic resolution[1]을 결합하여 입체화학적으로 순수한 2-치환된 모폴린 알콜 화합물 유도체를 효율적으로 합성하는 방법에 관한 것으로서 레보세틴과 같은 키랄 의약품의 제조에 이용될 수 있음



키랄 모폴린 구조를 가지는 화합물의 예시

- 본 기술의 적용을 통하여 다음과 같이 매우 저렴한 화합물로부터 2단계 만에 고효율로 입체화학적으로 순수한 Reboxetine 합성의 중간체를 효율적으로 합성할 수 있음



본 기술의 적용

- 본 기술은 실제 상업 생산에 필요한 수준의 수율 및 입체 선택성을 갖추고 있어서 Reboxetine의 상업적 합성 공정에 적용할 수 있으며, 이외에도 별도의 공정 개발을 통하여 다양한 키랄 의약품의 제조에 활용될 수 있음

시장분류	신규시장	기존제품 대체	기존제품 개선	공정원가절감	기타

2014 NTB 우수기술설명회

NTB

기존 기술 동향 및 경쟁 기술과의 대비
- 신약 구조가 복잡해짐에 따라서 많은 수의 신약 화합물들이 입체 중심을 1개 이상 가지고 있는 경우가 증가하고 있으며, 이에 따라서 키랄 의약품 시장은 점진적으로 성장하고 있으며, Reboxetine은 키랄 구조를 가지는 대표적인 화합물이나 합성 방법의 어려움으로 인하여 현재는 활성이 높은 (S, S)-Reboxetine과 활성이 떨어지는 (R, R)-Reboxetine의 혼합물로서 판매되고 있음 - 기존에 공지된 (S, S)-Reboxetine 제조 방법은 (1) 라세믹 혼합물의 제조 후 (+)-Mandelic acid를 활용하여 분리하는 방법; (2) (S)-3-amino-1, 2-propanediol로부터 합성하는 방법; (3) Sharpless Asymmetrix Epoxidation으로 얻어진 중간체를 활용하는 방법; 및 (4) N-벤질모폴리논 화합물과 벤즈알데히드의 축합물을 키랄 크로마토그래피를 활용하여 분리하는 방법 등을 대표적으로 들 수 있으나 이러한 방법은 중간체의 낭비, 고가의 키랄 보조제 활용, 키랄 크로마토그래피의 활용에 의한 원가 상승 및 효율 저하 등의 문제를 가지고 있음 - 본 기술은 고효율 촉매 반응을 활용하여 저가의 N-벤질모폴리논 화합물로부터 2단계만에 (S, S)-Reboxetine 제조를 위한 핵심 중간체를 제조할 수 있는 방법으로서 기존 알려진 (S, S)-Reboxetine 제조 방법에 비하여 원가를 크게 절감할 수 있다는 장점을 가짐 - 경쟁 우위의 종류? (1) 원가 절감

보유 특허 리스트(국내)						
	출원번호	출원일	등록번호	현재상태	Family 有/無	공동 출원
1	10-2013-0069326	2013.06.17	-	출원	-	-

IP 포트폴리오의 특징
- 본 기술의 IP 포트폴리오는 국내에 출원이 진행 중인 공개 출원 1건으로 구성되어 있으며, 전이금속 촉매를 활용하여 Reboxetine 및 관련 키랄 모폴린 유도체를 효율적으로 합성하는 방법을 효율적으로 보호하고 있으므로, (S, S)-Reboxetine 제조용도로 본 기술을 매우 효율적으로 보호하고 있으며 국제출원을 통하여 추가적인 보호를 꾀할 수 있음 - 본 기술은 (S, S)-Reboxetine 제조 이외의 다른 용도로도 활용될 수 있으나 사업화를 위해서는 본 기술의 기반 IP를 바탕으로 새로운 구체적인 특정 중간체의 합성방법을 개발해서 새로운 IP의 창출 필요성이 있음

기술 개발 이력
- 라이센싱을 통한 기술이전 - 공동연구를 통한 추가 기술개발 이후 기술이전

Contact Point	기술마케팅팀 정두영 선임연구원 Tel: 042-860-7081 / e-mail: jady4120@krict.re.kr

1) Dynamic kinetic resolution은 두 입체이성질체가 키랄 촉매와 반응하는 속도의 차이를 이용하여 순수한 입체이성질체를 합성하는 kinetic resolution의 일종으로서, 출발 물질의 두 입체이성질체가 평형상태를 이루어 서로 전환이 가능하게 함으로써, 출발 물질 전부가 순수한 입체이성질체로 변환되게 하는 반응을 의미한다. 즉, A + A′ → B + A′이 되게하는 반응이 kinetic resolution이라면, 여기에 A ⇌ A′ 반응을 더하여 미반응의 A′이 모두 A가 되게하여 A + A′ → B가 되게하는 반응을 말하며, 일반 kinetic resolution에 비하여 높은 수율을 얻을 수 있는 것이 특징이다.