

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0037154 (43) 공개일자 2017년04월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 311/24 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01) C07D 311/66 (2006.01)	(71) 출원인 경희대학교 산학협력단 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)	
(52) CPC특허분류 C07D 311/24 (2013.01) A61K 31/353 (2013.01)	(72) 발명자 이용섭 서울특별시 노원구 덕릉로112길 24, 103동 602호 (상계동, 청암1단지아파트)	
(21) 출원번호 10-2015-0136344	이영훈 서울특별시 동대문구 천호대로83길 71-7, 2동 703호	
(22) 출원일자 2015년09월25일	김동운 서울특별시 중랑구 동일로160길 19, 301호(묵동, 청우컨스빌)	
심사청구일자 2015년09월25일	(74) 대리인 위병갑	

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 크로마논 2-카르복실산 유도체, 크로만 2-카르복실산 유도체 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 현재 시판되고 있는 의약 유효성분의 중간체로 이용 가능한 크로마논 2-카르복실산 유도체, 크로만 2-카르복실산 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화학식 A로 표시되는 중간체는 현재 임상에서 사용되고 있는 의약("Fidarestat", "repinotan", "nebivolol" 등)의 유효성분 제조에 유용하게 사용될 수 있고, 특히 본 발명에 따른 크로마논 또는 크로만 2-카르복실산 유도체의 제조방법은 그 제조공정이 간단할 뿐만 아니라, 키랄축매 사용 없이도 광학적 순수한 형태로 목적화합물을 제조할 수 있는 효과가 있다.

(52) CPC특허분류
C07D 311/66 (2013.01)

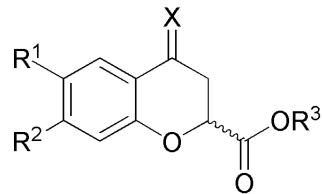
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 A로 표시되는 중간체:

[화학식 A]



(상기 화학식 A에서

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시를 나타내고;

R^3 는 수소, C_{1-10} 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질을 나타내고;

X는 수소, 또는 산소를 나타내고;

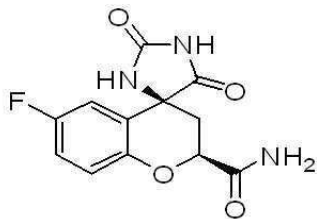
~~~~ 은 단일결합으로서, R-form 또는 S-form의 거울상 이성질체를 나타낸다).

#### 청구항 2

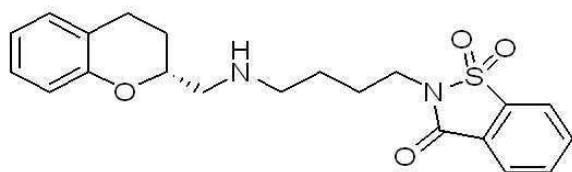
제1항에 있어서,

하기 화학식 B 내지 D로 표시되는 의약 유효성분의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 중간체:

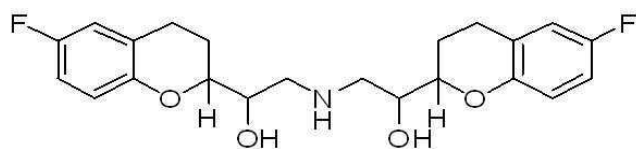
[화학식 B]



[화학식 C]



[화학식 D]



### 청구항 3

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

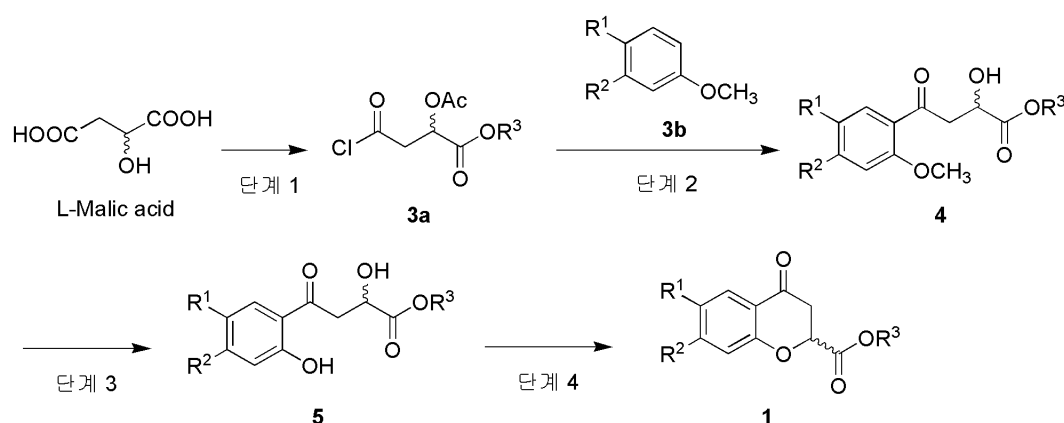
L-말산에 아세틸클로라이드를 가하여 2-아세틸숙신산무수물을 형성한 다음  $R^3-OH$ 를 가하여 알코올리시스(alcoholysis) 후 염화티오닐을 가하여 화합물 3a를 얻는 단계(단계 1);

화합물 3b와 염화알루미늄을 이용한 Friedel-Crafts 아실화를 통해 화합물 4를 얻는 단계(단계 2);

화합물 4를 유기용매에 용해시키고,  $AlCl_3$ 를 투입하고 교반시켜 디메틸화된 화합물 5를 얻는 단계(단계 3);

트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카복실레이트를 유기용매에 투입하여 얻은 용액에, 상기 단계 3에서 얻은 화합물 5를 투입하고 교반하는 미쯔노부 반응조건으로 고리화반응시켜 화합물 1을 얻는 단계(단계 4);를 포함하는 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카복실산 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

$R^1$  내지  $R^3$  및 ~~~ 은 제1항의 화학식 A에서 정의한 바와 같고,

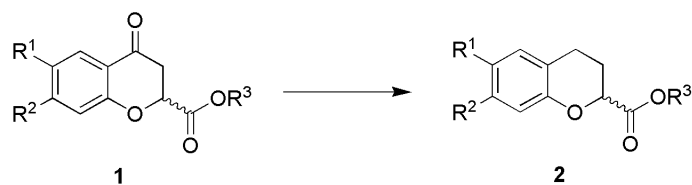
화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카복실산 유도체는 제1항의 화학식 A로 표시되는 중간체에 포함된다).

### 청구항 4

하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카복실산 유도체를 유기용매에 투입한 다음, 트리에틸실란 또는 팔라듐/차콜(palladium/charcoal) 존재 하에서 수소를 투입하여, 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카복실산 유도체의 4번 위치의 카르보닐기를 환원하여 화학식 2로 표시되는 크로마논 2-카복실산 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 화학식 2로 표시되는 크로마논 2-카복실산 유도체의 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서,

$R^1$  내지  $R^3$  및 ~~~ 은 제1항의 화학식 A에서 정의한 바와 같고,

화학식 2로 표시되는 크로만 2-카르복실산 유도체는 제1항의 화학식 A로 표시되는 중간체에 포함된다).

#### 청구항 5

제3항에 있어서,

상기 단계 3 및 단계 4의 유기용매는 독립적으로 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로퓨란(THF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세토니트릴(ACN), 메탄올, t-부탄올, 디에틸에테르, 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMA), 클로로벤젠, 벤젠, 톨루엔, 카본테트라클로라이드( $CCl_4$ ), 아세톤, 트리플루오로아세트산, 염산 수용액 및 클로로포름( $CHCl_3$ )으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 6

제3항에 있어서,

상기 단계 3의 반응온도는 0-30 °C 이고, 반응시간은 10-180분인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 7

제3항에 있어서,

상기 단계 4의 반응온도는 0-10 °C 이고, 반응시간은 10-180분인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 8

제3항에 있어서,

상기 단계 4에서 상기 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카복실레이트의 중량비는 1:0.5-2인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 9

제3항에 있어서,

상기 제조방법은 화학식 1로 표시되는 크로마논 유도체를 광학적 순수한 형태 또는 라세미 형태로 제조하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 10

제4항에 있어서,

상기 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로퓨란(THF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세토니트릴(ACN), 메탄올, t-부탄올, 디에틸에테르, 디페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMA), 클로로벤젠, 벤젠, 톨루엔, 카본테트라클로라이드(CCl<sub>4</sub>), 아세톤, 트리플루오로아세트산, 염산 수용액 및 클로로포름(CHCl<sub>3</sub>)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 11

제4항에 있어서,

상기 트리에틸실란 또는 팔라듐/차콜(palladium/charcoal)은 1-10%(w/w)로 투입하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 12

제4항에 있어서,

상기 트리에틸실란 또는 팔라듐/차콜(palladium/charcoal)은 1-10% 농도의 염산 수용액과 함께 투입하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 13

제4항에 있어서,

상기 수소는 0.5-3 기압(atm)으로 투입하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

#### 청구항 14

제4항에 있어서,

상기 제조방법은 화학식 2로 표시되는 크로만 유도체를 광학적 순수한 형태 또는 라세미 형태로 제조하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 발명의 설명

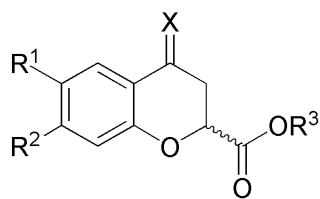
### 기술 분야

[0001] 본 발명은 현재 시판되고 있는 의약 유효성분의 중간체로 이용 가능한 크로만 2-카르복실산 유도체, 크로만 2-카르복실산 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 종래 제조방법에 비해 제조공정이 간단하고, 키랄촉매를 사용하지 않고도 광학적으로 순수한 중간체를 얻을 수 있는 장점이 있다.

### 배경 기술

[0003] 본 발명은 의약품의 합성에 중요한 원료물질로 널리 사용될 수 있는 다음 화학식 A로 표시되는 크로만 2-카르복실산 유도체 및 크로만 2-카르복실산 유도체를 라세미 형태 또는 광학적으로 순수한 형태로 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0004] [화학식 A]



[0005]

[0006] 상기 화학식 A에서,

[0007]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시를 나타내고,

[0008]  $R^3$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질을 나타내고,

[0009] X는 수소, 또는 산소를 나타내고,

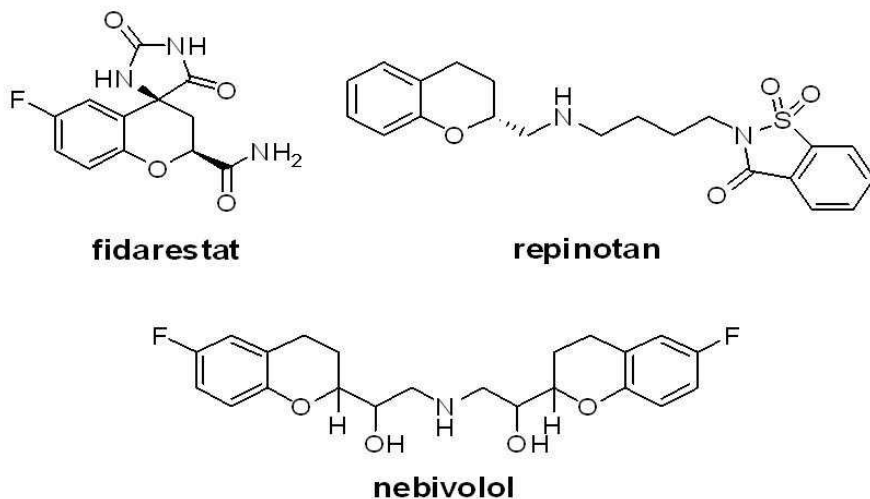
[0010] ~~~ 은 단일결합으로서, R-form 또는 S-form의 거울상 이성질체를 나타낸다.

[0012] 상기 화학식 A로 표시되는 화합물은 C-2 위치에 키랄 중심이 있는 화합물로서 라세미 형태 또는 광학적으로 순수한 상태로 제조될 수 있다. 라세미 또는 광학적으로 순수한 형태의 크로마논 2-카르복실산 및 크로만 2-카르복실산 유도체 모두가 여러 가지 의약품의 합성반응에서 중요한 원료물질로서 공지되어 있다. 크로마논 2-카르복실산 유도체인 6-플루오로-크로마논-4-옥소-2-카르복실산은 당뇨병성 신경통증 및 망막병증의 증상 완화에 효과적인 "Fidarestat"의 원료물질로 사용되었으며 [Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 1474.], 크로마논 2-카르복실산은 5-HT<sub>1A</sub> 수용체의 강력한 길항제로 뇌졸중으로 인한 뇌손상 완화에 효과적인 "repinotan" 등의 원료물질로 사용되었다 [J. Med. Chem. 2011, 54, 7986]. 고혈압 치료제로 현재 임상에서 사용 중인 "nebivolol" 역시 크로만 2-카르복실산 유도체인 6-플루오로-크로만-2-카르복실산으로부터 제조되었다.

[0014] 이외에도 크로만 2-카르복실산 유도체는 항암, 항균, 항염증, 항산화 활성을 나타내는 다양한 화합물들의 제조에도 유용한 핵심물질로 사용되었다. [항암 작용: Chem. Biol. Drug Des. 2011, 78, 62; 항균 작용: Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 599.; 항염증 작용: Arch. Pharm. Res. 2008, 31, 133.; 항산화 작용: Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2745.]

[0016] 특히, "fidarestat"과 "repinotan"은 화합물 구조에 입체중심이 고정되어 있는 키랄 화합물로 광학적으로 순수한 형태의 크로마논-카르복실산 또는 라세미 형태의 크로만 2-카르복실산을 원료물질로 하여 제조되었다. 또한, 크로마논-카르복실산 및 라세미 형태의 크로만 2-카르복실산을 가지는 동일한 골격의 화합물이라도 입체구조에 따라 약효가 매우 다르게 나타나는 경우가 많으므로 광학적으로 순수한 형태의 크로마논-2-카르복실산 및 라세미 형태의 크로만-2-카르복실산의 합성은 의약화학 및 유기합성 측면에서 매우 중요하다.

[0017] 하기에 광학적으로 순수한 형태의 크로마논 2-카르복실산 또는 크로만 2-카르복실산을 핵심골격 구조로 가지는 의약품의 예시를 나타내었다.



[0018]

[0019]

일반적으로 라세미 형태의 크로마논-카르복실산 유도체들은 2-하이드록시아세토펜을 다이에틸 옥살레이트와 축합하여 크로몬-카르복실산 에틸에스터(ethyl ester chromone 2-카르복실레이트)를 합성하고, 이를 Pd/C 촉매 하에서 환원반응하여 얻는다[*Arch. Pharm. Res.* 2008, 31, 133.]. 이렇게 제조된 라세미 형태의 크로몬 2-카르복실산 유도체들은 효소를 이용하여 광학분리하거나 [*J. Med. Chem.* 2011, 54, 7986.], 키랄 아민 보조제와 반응한 후 선택적 결정화를 통하여 광학적으로 순수한 형태의 크로몬-카르복실산 유도체들을 얻는데[*Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8563], 이 방법들은 최대 수율이 50%를 넘지 않을 뿐만 아니라 거울상 이성질체를 폐기해야 하는 단점이 있다.

[0021]

D-만니톨을 출발물질로 한 비대칭합성을 통한 광학적으로 순수한 형태의 크로마논 2-카르복실산 유도체의 합성 또한 보고되었으나 중간체가 두 개의 구조이성질체(diastereomer)가 혼합물로 얻어짐으로 인해 [Synthetic Communications 2007, 37, 3773], 광학적으로 순수한 형태의 6-플루오로-크로몬-2-카르복실산이 낮은 수율로 얻어졌다. 비대칭 합성법을 이용하거나 [*Tetrahedron* 2000, 56, 6339] 키랄 촉매를 이용하여 [Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 2555], 크로몬 2-카르복실산 유도체들을 광학적으로 순수하게(enantiomerically pure) 합성하는 방법 또한 보고되었으나 이 방법들은 반응 경로가 길거나, 복잡한 구조를 가지는 키랄 촉매의 제조공정이 까다로운 등 단점이 있다.

[0023]

이에, 본 발명자들은 의약품 합성에 중요한 원료물질로 널리 사용될 수 있는 크로마논 2-카르복실산 및 크로몬 2-카르복실산 유도체를 효과적으로 합성할 수 있는 제조공정을 제공하고자 하며, 나아가서는 크로마논 2-카르복실산 및 크로몬 2-카르복실산 유도체의 입체구조가 의약학적 활성에 매우 중요한 역할을 하므로, 크로마논-2-카르복실산 및 크로몬-2-카르복실산 유도체를 광학적으로 순수한 형태로 효과적으로 제조하는 공정을 제공하고자 한다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

[0025]

(비특허문헌 0001) *Tetrahedron* 2000, 56, 6339-6344

(비특허문헌 0002) *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 2555-2558

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0026] 본 발명의 목적은 현재 시판되고 있는 의약 유효성분의 중간체로 이용 가능한 크로마논 2-카르복실산 유도체 및 크로마논 2-카르복실산 유도체를 제공하는 것이다.

[0028] 본 발명의 다른 목적은 상기 크로마논 2-카르복실산 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

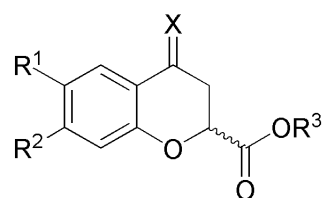
[0030] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 크로마논 2-카르복실산 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0032] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0033] 본 발명은 하기 화학식 A로 표시되는 중간체를 제공한다.

[0034] [화학식 A]



[0035]

[0036] 상기 화학식 A에서

[0037]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시를 나타내고;

[0038]  $R^3$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질을 나타내고;

[0039] X는 수소, 또는 산소를 나타내고;

[0040] ~~~ 은 단일결합으로서, R-form 또는 S-form의 거울상 이성질체를 나타낸다.

[0042] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

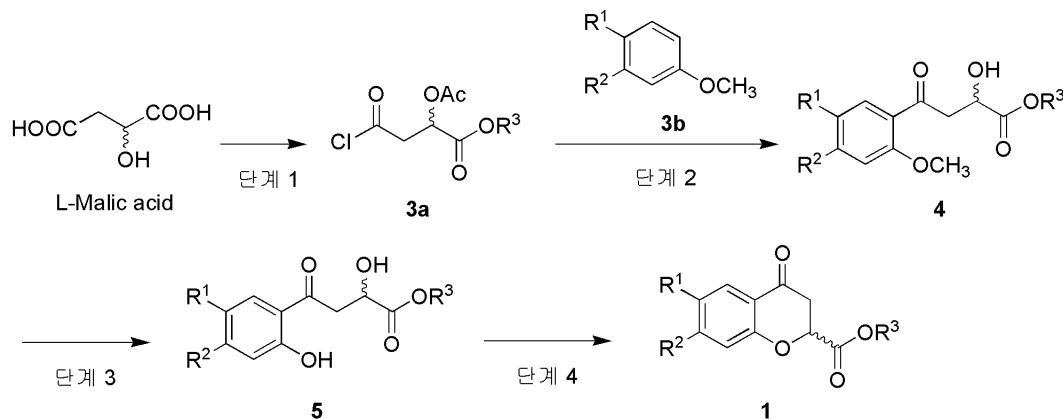
[0043] L-말산에 아세틸클로라이드를 가하여 2-아세틸숙신산무수물을 형성한 다음  $R^3-OH$ 를 가하여 알코올리시스(alcoholysis) 후 염화티오닐을 가하여 화합물 3a를 얻는 단계(단계 1);

[0044] 화합물 3b와 염화알루미늄을 이용한 Friedel-Crafts 아실화를 통해 화합물 4를 얻는 단계(단계 2);

[0045] 화합물 4를 유기용매에 용해시키고,  $AlCl_3$ 를 투입하고 교반시켜 디메틸화된 화합물 5를 얻는 단계(단계 3);

[0046] 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트를 유기용매에 투입하여 얻은 용액에, 상기 단계 3에서 얻은 화합물 5를 투입하고 교반하는 미쯔노부 반응조건으로 고리화반응시켜 화합물 1을 얻는 단계(단계 4);를 포함하는 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0047] [반응식 1]



[0048]

[0049] 상기 반응식 1에서,

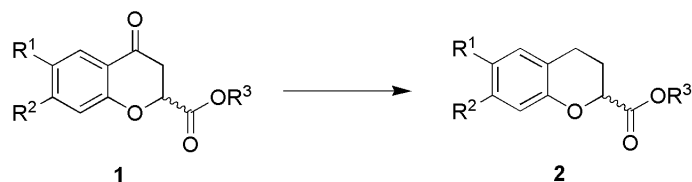
[0050]  $R^1$  내지  $R^3$  및  $\sim$  은 제1항의 화학식 A에서 정의한 바와 같고,

[0051] 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체는 상기 화학식 A로 표시되는 중간체에 포함된다.

[0053] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

[0054] 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체를 유기용매에 투입한 다음, 트리에틸실란 또는 팔라듐/차콜 (palladium/charcoal) 존재 하에서 수소를 투입하여, 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체의 4번 위치의 카르보닐기를 환원하여 화학식 2로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 화학식 2로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0055] [반응식 2]



[0056]

[0057] 상기 반응식 2에서,

[0058]  $R^1$  내지  $R^3$  및  $\sim$  은 제1항의 화학식 A에서 정의한 바와 같고,

[0059] 화학식 2로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체는 상기 화학식 A로 표시되는 중간체에 포함된다.

### 발명의 효과

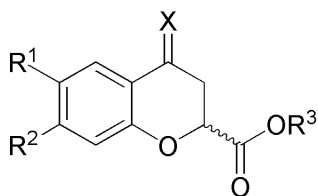
[0061] 본 발명에 따른 화학식 A로 표시되는 중간체는 현재 임상에서 사용되고 있는 의약("Fidarestat", "repinotan", "neбиволol" 등)의 유효성분 제조에 유용하게 사용될 수 있고, 특히 본 발명에 따른 크로마논 또는 크로마논 2-카르복실산 유도체의 제조방법은 그 제조공정이 간단할 뿐만 아니라, 키랄촉매 사용 없이도 광학적 순수한 형태로 목적화합물을 제조할 수 있는 효과가 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0065] 본 발명은 하기 화학식 A로 표시되는 중간체를 제공한다.

[0066] [화학식 A]



[0067]

[0068] 상기 화학식 A에서

[0069]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알콕시를 나타내고;

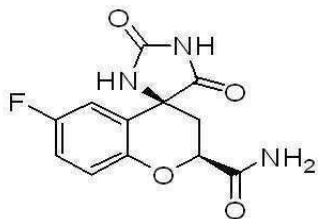
[0070]  $R^3$ 는 수소,  $C_{1-10}$ 의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 또는 벤질을 나타내고;

[0071] X는 수소, 또는 산소를 나타내고;

[0072] ~ 은 단일결합으로서, R-form 또는 S-form의 거울상 이성질체를 나타낸다.

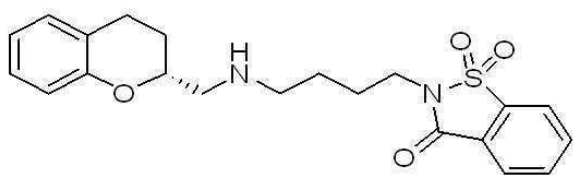
[0074] 본 발명에 따른 화학식 A로 표시되는 중간체는 현재 임상에서 사용되고 있는 의약의 유효성분으로서 "Fidarestat"(화학식 B), "repinotan"(화학식 C), "nebivolol"(화학식 D) 등의 제조에 사용될 수 있다.

[0075] [화학식 B]



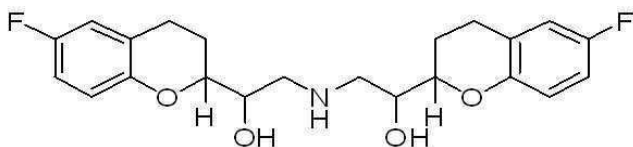
[0076]

[0077] [화학식 C]



[0078]

[0079] [화학식 D]



[0080]

# [0082] 제법 1: 크로마논 2-카르복실산 유도체의 제조방법

[0083] 본 발명에 따른 제법 1은 출발물질로서 광학적으로 순수한 D-말산 또는 L-말산을 사용하여, 기술적 특징을 갖는 간단한 제조공정으로, 키랄촉매 사용없이도 목적화합물인 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체를 광학적으로 순수한 형태로 제조할 수 있는 효과가 있다.

[0085] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

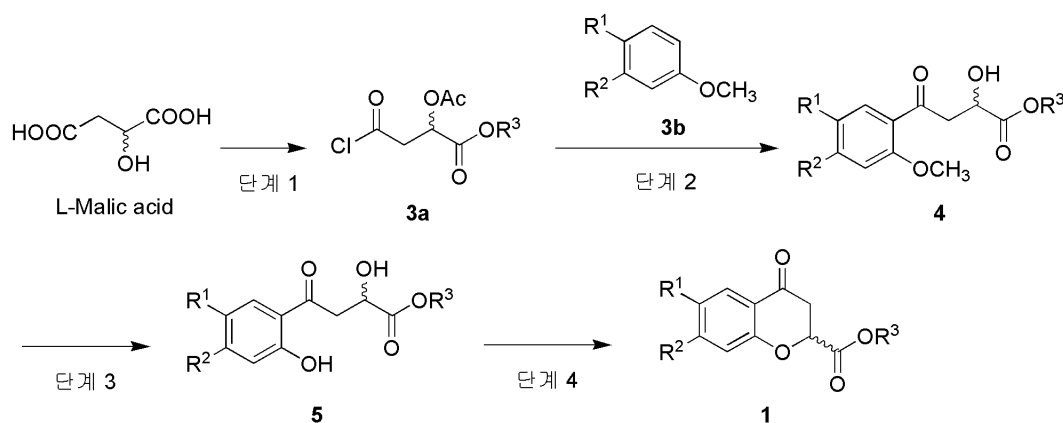
[0086] L-말산에 아세틸클로라이드를 가하여 2-아세틸숙신산무수물을 형성한 다음  $R^3$ -OH를 가하여 알코올리시스(alcoholysis) 후 염화티오닐을 가하여 화합물 3a를 얻는 단계(단계 1);

[0087] 화합물 3b와 염화알루미늄을 이용한 Fridel-Crafts 아실화를 통해 화합물 4를 얻는 단계(단계 2);

[0088] 화합물 4를 유기용매에 용해시키고,  $AlCl_3$ 를 투입하고 교반시켜 디메틸화된 화합물 5를 얻는 단계(단계 3);

[0089] 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트를 유기용매에 투입하여 얻은 용액에, 상기 단계 3에서 얻은 화합물 5를 투입하고 교반하는 미쯔노부 반응조건으로 고리화반응시켜 화합물 1을 얻는 단계(단계 4);를 포함하는 화학식 1로 표시되는 크로마는 2-카르복실산 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0090] [반응식 1]



[0091]

[0092] 상기 반응식 1에서,

[0093]  $R^1$  내지  $R^3$  및 ~~~ 은 상기 화학식 A에서 정의한 바와 같고,

[0094] 화학식 1로 표시되는 크로마는 2-카르복실산 유도체는 상기 화학식 A로 표시되는 중간체에 포함된다.

[0096] 상기 반응식 1에서, 화합물 3a의 치환기  $R^3$ 을 목적화합물에서 얻고자 하는 치환기로 바로 치환하여 사용할 수도 있고, 또는 화합물 3a의 치환기  $R^3$ 이 메틸기인 화합물을 사용하여 목적화합물을 얻고, 목적화합물의  $R^3$  치환기에 해당하는 메틸기를 다른 치환기로 치환하는 과정을 추가로 포함할 수도 있다.

[0098] 본 발명에 따른 제법 1에 있어서, 단계 1은 L-말산에 아세틸클로라이드를 가하여 2-아세틸숙신산무수물을 형성한 다음  $R^3$ -OH를 가하여 알코올리시스(alcoholysis) 후 염화티오닐을 가하여 화합물 3a를 얻는 단계이다.

[0100] 본 발명에 따른 제법 1에 있어서, 단계 2는 화합물 3b와 염화알루미늄을 이용한 Fridel-Crafts 아실화를 통해 화합물 4를 얻는 단계이다.

[0102] 본 발명에 따른 제법 1에 있어서, 단계 3은 화합물 4를 유기용매에 용해시키고,  $AlCl_3$ 를 투입하고 교반시켜 디메틸화된 화합물 5를 얻는 단계이다.

[0103] 상기 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로퓨란(THF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세토니트릴(ACN), 메탄올, t-부탄올, 다이에틸에테르, 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF),

다이메틸아세트아마이드(DMA), 클로로벤젠, 벤젠, 톨루엔, 카본테트라클로라이드( $CCl_4$ ), 아세톤, 트리플루오로아세트산, 염산 수용액, 클로로포름( $CHCl_3$ ) 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고, 바람직하게는 디클로로메탄(DCM)을 사용할 수 있다.

[0104] 상기 단계 3의 반응온도는 0-30 °C, 바람직하게는 0-10 °C일 수 있고, 반응시간은 10-180분일 수 있다.

[0106] 본 발명에 따른 제법 1에 있어서, 단계 4는 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트를 유기용매에 투입하여 얻은 용액에, 상기 단계 3에서 얻은 화합물 5를 투입하고 교반하는 미쯔노부 반응조건으로 고리화반응시켜 화합물 1을 얻는 단계이다.

[0107] 여기서, 화합물 5의 벤젠고리에 위치한 2'-하이드록시기는 입체 선택적인  $SN_2$  반응을 경유하는 분자내 미쯔노부 고리화(intramolecular Mitsunobu cyclization)를 거쳐 2번 위치에 입체중심(stereocenter)이 도입된 광학적 순수한 크로마논 골격의 화합물 1을 얻을 수 있게 한다. 상기 분자내 미쯔노부 고리화는 마일드한 반응 조건으로 출발물질(malic acid) 본래의 광학 순도를 유지하면서 크로마논 골격의 2번 위치에 입체중심을 입체특이적(stereospecific)으로 도입할 수 있는 핵심 반응이다.

[0108] 즉, 본 발명의 제조방법을 사용하면 광학적 순수한 L-malic acid로부터 2S 형태의 광학적 순수한 형태로, 또는 D-malic acid로부터 2R 형태의 광학적 순수한 형태로 크로마논 2-카르복실레이트 (화학식 1) 및 크로마논 2-카르복실레이트 (화학식 2)를 모두 합성 가능하다.

[0110] 상기 트리페닐포스핀 및 디에틸아조디카르복실레이트의 중량비는 1:0.5-2, 바람직하게는 1:1일 수 있다.

[0111] 상기 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로퓨란(THF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세토니트릴(ACN), 메탄올, t-부탄올, 다이에틸에테르, 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMA), 클로로벤젠, 벤젠, 톨루엔, 카본테트라클로라이드( $CCl_4$ ), 아세톤, 트리플루오로아세트산, 염산 수용액, 클로로포름( $CHCl_3$ ) 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란(THF)을 사용할 수 있다.

[0112] 상기 단계 4의 반응온도는 0-30 °C, 바람직하게는 0-10 °C일 수 있고, 반응시간은 10-180분일 수 있다.

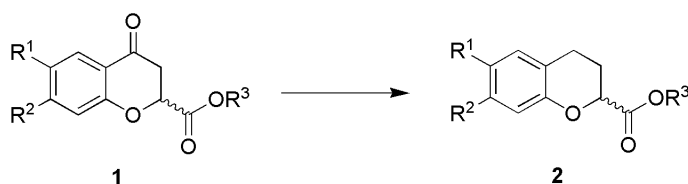
#### [0114] 제법 2: 크로마논 2-카르복실산 유도체의 제조방법

[0115] 본 발명에 따른 제법 2는 상기 제법 1에서 얻어지는 화합물 1의 4번 위치의 카르보닐기를 환원하여 크로마논 2-카르복실산 유도체를 제조하는 방법에 관한 것으로, 본 제법 2는 상기 제법 1의 후속 단계로 이해될 수 있다.

[0117] 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0118] 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체를 유기용매에 투입한 다음, 트리에틸실란 또는 팔라듐/차콜(palladium/charcoal) 존재 하에서 수소를 투입하여, 화학식 1로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체의 4번 위치의 카르보닐기를 환원하여 화학식 2로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체를 제조하는 단계를 포함하는 화학식 2로 표시되는 크로마논 2-카르복실산 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0119] [반응식 2]



[0120]

[0121] 상기 반응식 2에서,

[0122]  $R^1$  내지  $R^3$  및  $\sim$  은 상기 화학식 A에서 정의한 바와 같고,

[0123] 화학식 2로 표시되는 크로만 2-카르복실산 유도체는 상기 화학식 A로 표시되는 중간체에 포함된다.

[0125] 본 발명에 따른 제법 2에 있어서, 상기 유기용매는 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로퓨란(THF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세토니트릴(ACN), 메탄올, t-부탄올, 다이에틸에테르, 다이페닐에테르, 다이이소프로필에테르(DIPE), 다이메틸포름아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMA), 클로로벤젠, 벤젠, 톨루엔, 카본테트라클로라이드( $CCl_4$ ), 아세톤, 트리플루오로아세트산, 염산 수용액, 클로로포름( $CHCl_3$ ) 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있고, 바람직하게는 메탄올을 사용할 수 있다.

[0126] 상기 트리에틸실란 또는 팔라듐/차콜(palladium/charcoal)은 1-10%(w/w)로 투입할 수 있고, 바람직하게는 4-6%(w/w)로 투입할 수 있다.

[0127] 상기 트리에틸실란 또는 팔라듐/차콜(palladium/charcoal)은 1-10% 농도의 염산 수용액과 함께 투입할 수 있고, 바람직하게는 4-6%(w/w) 농도의 염산 수용액과 함께 투입할 수 있다.

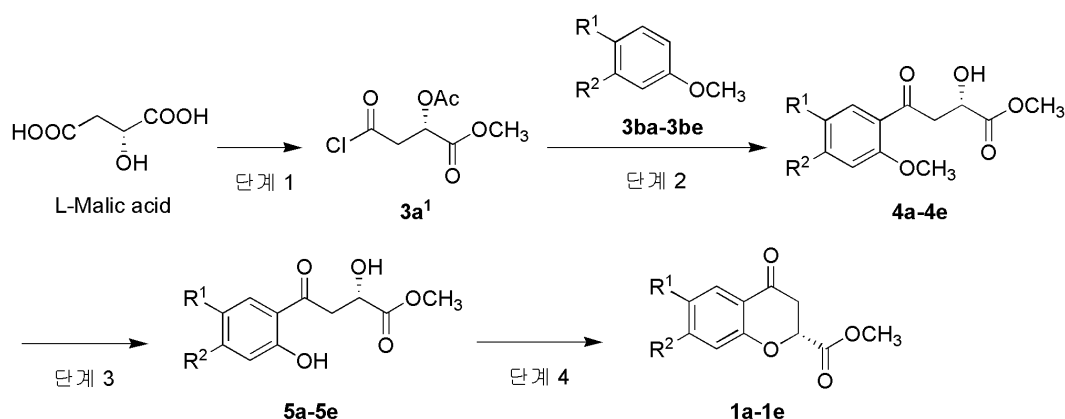
[0128] 상기 수소는 0.5-3 기압(atm)으로 투입할 수 있고, 바람직하게는 0.8-1.2 기압(atm)으로 투입할 수 있다.

[0130] 본 발명에 따른 제조방법으로 제조되는 화학식 1로 표시되는 크로만은 2-카르복실산 유도체 또는 화학식 2로 표시되는 크로만 2-카르복실산 유도체는, 출발물질의 광학 형태에 따라서 순수한 광학 이성질체만을 선택적으로 제조할 수 있다(실험예 1 참조).

[0132] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 A로 표시되는 중간체는 현재 임상에서 사용되고 있는 의약("Fidarestat", "repinotan", "neбивolol" 등)의 유효성분 제조에 유용하게 사용될 수 있고, 특히 본 발명에 따른 크로만 또는 크로만 2-카르복실산 유도체의 제조방법은 그 제조공정이 간단할 뿐만 아니라, 키랄촉매 사용 없이도 광학적 순수한 형태로 목적화합물을 제조할 수 있는 효과가 있다.

[0134] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0136] <실시예 1a-1e> 크로만 유도체의 제조 (화합물 1a-1e)



3ba:  $R^1=F$ ,  $R^2=H$   
 3bb:  $R^1=Cl$ ,  $R^2=H$   
 3bc:  $R^1=Br$ ,  $R^2=H$   
 3bd:  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$   
 3be:  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=H$

4a:  $R^1=F$ ,  $R^2=H$   
 4b:  $R^1=Cl$ ,  $R^2=H$   
 4c:  $R^1=Br$ ,  $R^2=H$   
 4d:  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$   
 4e:  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=H$

5a:  $R^1=F$ ,  $R^2=H$   
 5b:  $R^1=Cl$ ,  $R^2=H$   
 5c:  $R^1=Br$ ,  $R^2=H$   
 5d:  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$   
 5e:  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=H$

1a:  $R^1=F$ ,  $R^2=H$   
 1b:  $R^1=Cl$ ,  $R^2=H$   
 1c:  $R^1=Br$ ,  $R^2=H$   
 1d:  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$   
 1e:  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=H$

[0137]

[0138] 단계 1: 아세톡시-클로로-4-옥소-부타노에이트 (3a<sup>1</sup>)의 제조

[0139] L-Malic acid에 과량의 염화 아세틸을 가한 후 50 °C에서 2시간 동안 교반하여 2-아세틸숙신산무수물을 형성한다. 이후 과량의 메탄올을 가한 후 상온에서 5시간 동안 교반하여 메탄올리시스 반응을 일으킨 다음 과량의 염화 티오닐을 가하여 목적 화합물 3a<sup>1</sup>를 얻었다.

[0141] 단계 2: 화합물 4a-4e의 제조

[0142] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 3a (1.0 eq)에 화합물 3ba-3be (4.0 eq)와 디클로로메탄을 투입하고 0-5 °C로 냉각하고, AlCl<sub>3</sub> (8.4 eq)을 천천히 투입하고 실온에서 교반하였다. 다음으로, 얼음물과 진한 염산을 천천히 투입하여 유기층을 분리하고 수층은 디클로로메탄으로 세척한 후 분리한 유기층을 합하고 포화 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하여 감압하에 용매를 제거하였다. 농축물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-hexane:ethyl acetate = 2:1)로 정제하여 목적화합물 4a-4e를 얻었다.

[0144] 메틸 (S)-4-(2,5-디메톡시페닐)-2-하이드록시-4-옥소-부타노에이트 (4e)

[0145] 화합물 3a로부터 83%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0146] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (dd, *J* = 18.4, 4.0 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 18.4, 6.0 Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H).

[0148] 단계 3: 화합물 5a-5e의 제조

[0149] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 4a-4e (1.0 eq)에 디클로로메탄을 투입하고 0-5 °C로 냉각하고, AlCl<sub>3</sub> (8.4 eq)을 천천히 투입하고 실온에서 교반하였다. 다음으로, 얼음물과 진한 염산을 천천히 투입하여 유기층을 분리하고 수층은 디클로로메탄으로 세척한 후 분리한 유기층을 합하고 포화 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하여 감압하에 용매를 제거하였다. 농축물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-hexane:ethyl acetate = 4:1)로 정제하여 목적화합물 5a-5e를 얻었다.

[0150] L-malic acid로부터 얻어진 화합물 4로부터 얻어진 화합물들은 2S 입체중심을 가지는 화합물이며, D-malic acid로부터 얻어진 화합물 4로부터 얻어진 화합물들은 2R 입체중심을 가지는 화합물이며, 이들 화합물들의 HPLC 상 retention time(*t<sub>R</sub>*)들을 화합물들의 분석 데이터에 각각 표시하였다. 아래의 모든 실시예 및 제조예는 L-malic acid를 출발물질로 하여 제조된 화합물들의 반응을 예시로 나타내었다.

[0152] 메틸 (S)-4-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)-2-하이드록시-4-옥소-부타노에이트 (5a)

[0153] 화합물 4a로부터 84%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0154] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.66 (s, 1H), 7.39 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 8.8, <sup>4</sup>*J* = 3.0 Hz, 1H), 7.25 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 9.1, <sup>3</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 7.7, <sup>4</sup>*J* = 3.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.1, <sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 17.6, 4.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 17.6, 6.0 Hz, 1H), 1.60 (br s, 1H);

[0155] <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.1 (<sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.7 Hz), 173.9, 158.8 (<sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.4 Hz), 154.9 (<sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 237.8 Hz), 124.7 (<sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23.5 Hz), 120.0 (<sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.3 Hz), 118.7 (<sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 6.2 Hz), 114.8 (<sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23.2 Hz), 66.6, 52.9, 41.9;

- [0156]  $[\alpha]_D^{20} = +13.8$  ( $c$  2.0,  $\text{CHCl}_3$ );
- [0157]  $ee > 99\%$ , Chiralpak IA column,  $n$ -hexane/ethanol = 60:40, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R = 8.95(S)$ , 11.11 min( $R$ );
- [0158] HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FO}_5^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 243.0663. Found 243.0658.
- [0160] 메틸 (S)-4-(5-클로로-2-하이드록시페닐)-2-하이드록시-4-옥소-부타노에이트 (5b)
- [0161] 화합물 4b로부터 88%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.
- [0162]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.8 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J = 6.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J = 17.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 17.6, 6.0$  Hz, 1H), 1.61 (br s, 1H);
- [0163]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.1, 174.0, 161.0, 136.8, 129.1, 123.8, 120.3, 119.8, 66.5, 52.9, 41.9;
- [0164]  $[\alpha]_D^{20} = +16.8$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );
- [0165]  $ee > 99\%$ , Chiralpak IA column,  $n$ -hexane/ethanol = 60:40, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R = 7.88(S)$ , 9.66 min( $R$ );
- [0166] HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClO}_5^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 259.0369. Found 259.0386.
- [0168] 메틸 (S)-4-(5-브로모-2-하이드록시페닐)-2-하이드록시-4-옥소-부타노에이트 (5c)
- [0169] 화합물 4c로부터 77%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.
- [0170]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.82 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J = 6.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (dd,  $J = 17.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 17.6, 6.0$  Hz, 1H), 1.57 (br s, 1H);
- [0171]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.0, 173.9, 161.4, 139.5, 132.1, 120.4, 110.7, 66.5, 52.9, 41.9;
- [0172]  $[\alpha]_D^{20} = +15.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ );
- [0173]  $ee > 99\%$ , Chiralpak IA column,  $n$ -hexane/ethanol = 60:40, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R = 7.73(S)$ , 9.13 min( $R$ );
- [0174] HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrO}_5^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 302.9863. Found 302.9874.
- [0176] 메틸 (S)-4-(4-메톡시-2-하이드록시페닐)-2-하이드록시-4-옥소-부타노에이트 (5d)
- [0177] 화합물 4d로부터 55%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.
- [0178]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12.38 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.66 (dd,  $J = 6.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (dd,  $J = 17.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 17.6, 6.0$  Hz, 1H);
- [0179]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.9, 174.2, 166.5, 165.4, 131.6, 113.4, 108.0, 100.9, 67.0, 55.6, 52.8,

41.4;

[0180]  $[\alpha]_D^{20} = +26.5$  ( $c$  0.3,  $\text{CHCl}_3$ );

[0181]  $ee > 99\%$ , Chiralpak IA column,  $n$ -hexane/ethanol = 60:40, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R = 9.59(S)$ , 15.04 min( $R$ );

[0182] HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_6^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 255.0863. Found 255.0863.

[0184] 메틸 (S)-4-(5-메톡시-2-하이드록시페닐)-2-하이드록시-4-옥소-부타노에이트 (5e)

[0185] 화합물 4e로부터 51%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0186]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.52 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 6.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (dd,  $J = 17.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 17.6, 6.0$  Hz, 1H);

[0187]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.6, 174.3, 157.2, 152.1, 125.1, 119.8, 118.9, 112.5, 66.9, 56.2, 53.1, 42.1;

[0188]  $[\alpha]_D^{20} = +8.8$  ( $c$  0.14,  $\text{CHCl}_3$ );

[0189]  $ee > 98\%$ , Chiralpak IA column,  $n$ -hexane/ethanol = 60:40, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R = 8.11(R)$ , 11.40min ( $S$ );

[0190] HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_6^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 255.0863. Found 255.0854.

[0192] 단계 4: 화합물 1a-1e의 제조

[0193] THF, 트리페닐포스핀 (1.5 eq)와 디에틸 아조디카복실레이트 (1.5 eq)을 투입하고 0-5  $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고 15분 동안 교반한 다음, 상기 단계 3에서 얻은 화합물 5a-5e의 화합물들을 THF에 녹인 용액을 반응액에 천천히 투입하고 0-5  $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고 농축액을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 ( $n$ -hexane:ethyl acetate = 3:1)로 정제하여 목적 화합물 1a-1e를 얻었다.

[0195] 메틸 (R)-6-플루오로-4-옥소크로만-2-카르복실레이트 (1a)

[0196] 화합물 5a로부터 60%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0197]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (dd,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.1$ ,  $^4J = 3.1$  Hz, 1H), 7.25 (ddd,  $^3J = 9.1$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.7$ ,  $^4J = 3.1$ , 1H), 7.10 (dd,  $^3J = 9.1$ ,  $^4J = 4.2$  Hz, 1H), 5.09 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.083.05 (m, 2H);

[0198]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.8 ( $^4J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 168.9, 157.6 ( $^1J_{\text{C-F}} = 241.7$  Hz), 156.3 ( $^4J_{\text{C-F}} = 1.8$  Hz), 124.0 ( $^4J_{\text{C-F}} = 24.5$  Hz), 121.4 ( $^3J_{\text{C-F}} = 6.5$  Hz), 119.9 ( $^3J_{\text{C-F}} = 7.4$  Hz), 112.1 ( $^2J_{\text{C-F}} = 23.4$  Hz), 75.3, 52.9, 39.2;

[0199]  $[\alpha]_D^{20} = -38.26$  ( $c$  0.85,  $\text{CHCl}_3$ );

[0200]  $ee > 99\%$ , Chiralcel ODH column,  $n$ -hexane/ethanol = 98:2, flow rate = 0.8 mL/min,  $t_R = 24.98(R)$ , 25.13

$\min(S)$ ;

[0201] HRMS calcd for  $C_{11}H_{10}FO_4^+ [M+H]^+$ , 225.0558. Found 225.0571.

[0203] 메틸 (*R*)-6-클로로-4-옥소크로만-2-카르복실레이트 (1b)

[0204] 화합물 5b로부터 80%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0205]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J$  = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.083.05 (m, 2H);

[0206]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188.6, 169.0, 158.7, 136.5, 128.0, 126.5, 121.8, 120.1, 75.1, 53.2, 39.4;

[0207]  $[\alpha]_D^{20} = -50.2$  (c 1.5,  $CHCl_3$ );

[0208]  $ee > 99\%$ , Chiralcel ODH column, *n*-hexane/ethanol = 98:2, flow rate = 0.8 mL/min,  $t_R = 25.13(R)$ , 26.56 min(*S*);

[0209] HRMS calcd for  $C_{11}H_{10}ClO_4^+ [M+H]^+$ , 241.0262. Found 241.0254.

[0211] 메틸 (*R*)-6-브로모-4-옥소크로만-2-카르복실레이트 (1c)

[0212] 화합물 5c로부터 55%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0213]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J$  = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.063.05 (m, 2H);

[0214]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188.4, 169.0, 159.2, 139.3, 129.6, 122.3, 120.4, 115.2, 75.4, 53.2, 39.4;

[0215]  $[\alpha]_D^{20} = -47.8$  (c 1.5,  $CHCl_3$ );

[0216]  $ee > 99\%$ , Chiralcel ODH column, *n*-hexane/ethanol = 98:2, flow rate = 0.8 mL/min,  $t_R = 26.37(S)$ , 27.73 min (*R*);

[0217] HRMS calcd for  $C_{11}H_{10}BrO_4^+ [M+H]^+$ , 284.9757. Found 284.9711.

[0219] 메틸 (*R*)-7-메톡시-4-옥소크로만-2-카르복실레이트 (1d)

[0220] 화합물 5d로부터 74%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0221]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.08 (dd,  $J$  = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.012.99 (dd,  $J$  = 5.6, 2.4 Hz, 2H);

[0222]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  188.1, 169.2, 166.4, 162.1, 128.7, 114.7, 110.8, 101.0, 75.4, 55.7, 52.9, 39.1;

[0223]  $[\alpha]_D^{20} = +12.5$  (c 2.16,  $CHCl_3$ );

[0224]  $ee > 99\%$ , Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate = 0.8 mL/min,  $t_R = 23.63(S)$ ,

28.20 min(*R*);

[0225] HRMS calcd for  $C_{12}H_{13}O_5^+ [M+H]^+$ , 237.0758. Found 237.0756.

[0227] 메틸 (*R*)-6-메톡시-4-옥소크로만-2-카르복실레이트 (1e)

[0228] 화합물 5e로부터 56%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0229]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.053.03 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H);

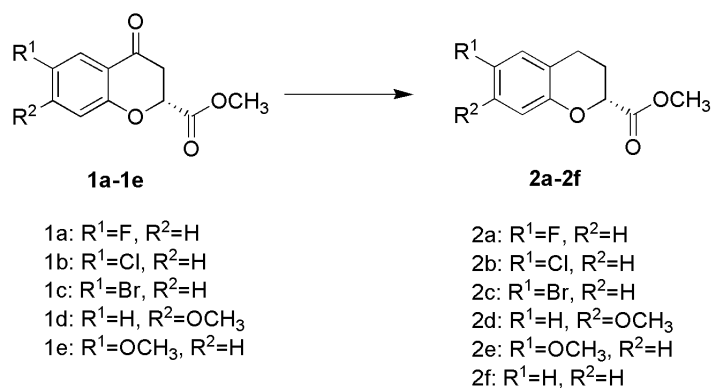
[0230]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  189.6, 169.2, 154.7, 154.6, 125.5, 120.7, 119.4, 107.4, 75.3, 55.8, 52.9, 39.5;

[0231]  $[\alpha]_D^{20} = -67.3$  (c 0.09,  $CHCl_3$ );

[0232] ee > 99%; Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate = 0.8 mL/min,  $t_R = 15.83(S)$ , 18.64 min(*R*);

[0233] HRMS calcd for  $C_{12}H_{13}O_5^+ [M+H]^+$ , 236.0758. Found 237.0745.

[0235] <실시예 2a, 2d, 2f> 크로만 유도체의 제조 (화합물 2a, 2d, 2f)



[0236]

[0237] 상기 실시예 1에서 얻은 화합물 1a, 1b 또는 1d를 메탄올에 녹인 후 5% w/w 염산 수용액, 5% palladium/charcoal (5% w/w)을 투입하고 실온에서 5시간 동안 수소 반응(1기압)을 실시하였다. 반응액을 여과한 후 여액을 감압하에서 농축하고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-hexane:ethyl acetate = 4:1)로 정제하여 목적화합물 2a, 2d 및 2f를 얻었다.

[0239] 메틸 (*R*)-6-플루오로크로만-2-카르복실레이트 (2a)

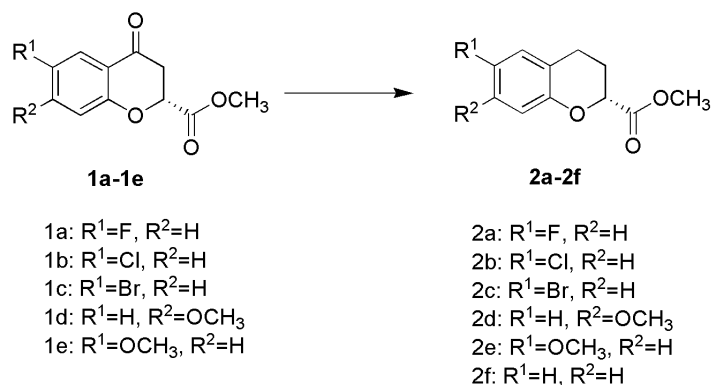
[0240] 화합물 1a로부터 85%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0241]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.886.79 (m, 2H), 6.74 (dd,  $^3J = 8.8, ^4J_{H-F} = 2.9$  Hz, 1H), 4.70 (dd,  $J = 7.6, 3.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.862.69 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (m, 1H);

[0242]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.4, 157.3 ( $^1J_{C-F} = 237.4$  Hz), 149.6 ( $^4J_{C-F} = 2.1$  Hz), 122.5 ( $^3J_{C-F} = 7.6$  Hz), 118.1 ( $^3J_{C-F} = 8.1$  Hz), 115.5 ( $^2J_{C-F} = 22.6$  Hz), 114.6 ( $^2J_{C-F} = 23.1$  Hz), 73.9, 52.7, 24.5, 23.7 ( $^4J_{C-F} = 1$  Hz);

- [0243]  $[\alpha]_D^{20} = -10.30$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ );
- [0244]  $ee > 99\%$ , Chiralpak ODH column,  $n$ -hexane/2-propanol = 90:10, flow rate = 0.8 mL/min,  $t_R = 7.65(S)$ , 13.38 min( $R$ );
- [0245] HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_3^+ [\text{M}]^+$ , 210.0687. Found 210.0681.
- [0247] 메틸 (*R*)-7-메톡시크로만-2-카르복실레이트 (2d)
- [0248] 화합물 1d로부터 88%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.
- [0249]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 2.4$ , 1H), 6.47 (dd,  $J = 8.8$ , 2.4 Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J = 7.6$ , 3.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.772.65 (m, 2H), 2.252.11 (m, 2H);
- [0250]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.3, 159.1, 154.0, 129.8, 113.2, 108.0, 101.5, 73.8, 55.2, 54.4, 24.8, 22.6;
- [0251]  $[\alpha]_D^{20} = +11.6$  ( $c$  1.8,  $\text{CHCl}_3$ );
- [0252]  $ee > 99\%$ , Chiralcel ODH column,  $n$ -hexane/2-propanol = 90:10, flow rate = 0.8 mL/min,  $t_R = 13.98$  (S), 56.99 min( $R$ );
- [0253] HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 223.0965. Found 223.0963.
- [0255] 메틸 (*R*)-크로만-2-카르복실레이트 (2f)
- [0256] 화합물 1b로부터 80%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.
- [0257]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11 (t,  $J = 7.6$ , 1H) 7.01 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.86 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J = 7.6$ , 3.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.832.74 (m, 2H), 2.302.12 (m, 2H);
- [0258]  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.3, 153.3, 129.3, 127.5, 121.2, 120.8, 116.9, 73.7, 52.3, 24.6, 23.3;
- [0259]  $[\alpha]_D^{20} = -6.9$  ( $c$  3.0,  $\text{CHCl}_3$ );
- [0260]  $ee > 99\%$ , Chiralcel ODH column,  $n$ -hexane/2-propanol = 90:10, flow rate = 0.8 mL/min,  $t_R = 7.63(S)$ , 10.67 min( $R$ );
- [0261] HRMS calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 193.0859. Found 193.0858.

[0263] <실시예 2b, 2c, 2e> 크로만 유도체의 제조 (화합물 2b, 2c, 2e)



[0264]

[0265] 화합물 1b, 1c 또는 1e (1.0 eq)에 트리플로로아세트산 (20.0 eq)과 트리에틸실란(4.0 eq)을 투입하였다. 반응액을 55 °C에서 가열하고 동일 온도에서 6시간 가열한 후 실온으로 냉각하였다. 고체 중탄산나트륨을 천천히 반응액에 투입하여 중화한 후 정제수 및 디에틸에테르를 투입하였다. 유기층을 분리하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조한 후 여과하고 감압하에서 용매를 제거하였다. 농축액을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (*n*-hexane:ethyl acetate = 4:1)로 정제하여 목적화합물 2b, 2c 및 2e를 얻었다.

[0267] 메틸 (*R*)-6-클로로크로만-2-카르복실레이트 (2b)

[0268] 화합물 1b로부터 51%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0269] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.4 Hz), 4.72 (dd, *J* = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.872.70 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.16 (m, 1H);

[0270] <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 152.0, 128.9, 127.5, 125.5, 122.7, 118.2, 73.7, 52.3, 24.1, 23.1;

[0271] [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6.9 (*c* 3.0, CHCl<sub>3</sub>);

[0272] ee > 99%, Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate = 0.8 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 7.68(S), 10.88 min(*R*);

[0273] HRMS calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup>, 226.0391. Found 226.0403.

[0275] 메틸 (*R*)-6-브로모크로만-2-카르복실레이트 (2c)

[0276] 화합물 1c로부터 54%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0277] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.852.68 (m, 2H), 2.232.15 (m, 2H);

[0278] <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 152.7, 132.1, 130.7, 123.5, 118.9, 113.1, 73.9, 52.7, 24.3, 23.2;

[0279] [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.1 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

[0280] ee > 98%, Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate = 0.8 mL/min, *t*<sub>R</sub> = 7.87(S), 10.54 min(*R*);

[0281] HRMS calcd for  $C_{11}H_{11}BrO_3^+ [M]^+$ , 269.9886. Found 269.9879.

[0283] 메틸 (*R*)-6-메톡시크로만-2-카르복실레이트 (2e)

[0284] 화합물 1e로부터 35%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0285]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J$  = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.872.70 (m, 2H), 2.302.12 (m, 2H);

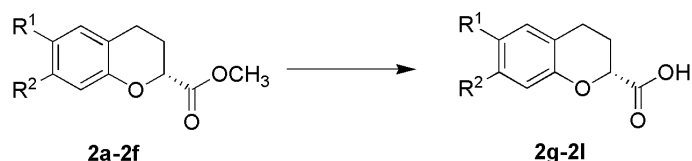
[0286]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.5, 153.6, 147.3, 121.7, 117.5, 113.9, 113.5, 73.8, 55.6, 52.3, 24.7, 23.6;

[0287]  $[\alpha]_D^{20} = -5.6$  (c 0.2,  $CHCl_3$ );

[0288] ee > 99%, Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol = 90:10, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R$  = 9.14(S) and 73.01 min(*R*);

[0289] HRMS calcd for  $C_{12}H_{14}O_4^+ [M]^+$ , 222.0887. Found 222.0892.

[0291] <실시에 2g-21> 크로만 2-카복실산 유도체의 제조 (화합물 2g-21)



2a:  $R^1=F$ ,  $R^2=H$   
 2b:  $R^1=Cl$ ,  $R^2=H$   
 2c:  $R^1=Br$ ,  $R^2=H$   
 2d:  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$   
 2e:  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=H$   
 2f:  $R^1=H$ ,  $R^2=H$

2g:  $R^1=F$ ,  $R^2=H$   
 2h:  $R^1=Cl$ ,  $R^2=H$   
 2i:  $R^1=Br$ ,  $R^2=H$   
 2j:  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$   
 2k:  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=H$   
 2l:  $R^1=H$ ,  $R^2=H$

[0292]

[0293] 화합물 2a-2f에 THF (2mL), 메탄올 (1mL)을 투입하였다. 0.25 M LiOH 수용액 (1.05 eq)을 천천히 투입하고 실온에서 2시간 동안 교반한 후 감압하에서 농축하였다. 희석한 염산 수용액과 에틸아세테이트를 투입하고 유기층을 분리한 후 감압 농축하였다. 농축액을 헥산으로 결정화하여 목적화합물 2g-21을 얻었다.

[0295] (*R*)-6-플루오로크로만-2-카르복실산 (2g)

[0296] 화합물 2a로부터 96%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0297]  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.886.80 (m, 2H), 6.75 (dd,  $^3J$  = 8.7,  $^4J_{H-F}$  = 2.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, 1H,  $J$  = 7.6, 3.5 Hz), 2.902.75 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (m, 1H);

[0298]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175.8, 157.2 ( $^1J_{C-F}$  = 237.9 Hz), 148.9 ( $^4J_{C-F}$  = 2.1Hz), 122.3 ( $^3J_{C-F}$  = 7.5Hz), 117.8 ( $^3J_{C-F}$  = 8.1 Hz), 114.8 ( $^2J_{C-F}$  = 22.7 Hz), 73.2, 24.1, 23.4 ( $^4J_{C-F}$  = 1.1 Hz);

[0299]  $[\alpha]_D^{20} = -12.6$  (c 1.0, DMF);

[0300] ee > 99%, Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol/trifluoroacetic acid = 90:10:0.5, flow rate = 1.0

mL/min,  $t_R = 6.92(S), 9.62 \text{ min}(R)$ ;

[0301] HRMS calcd for  $C_{10}H_9FO_3^+ [M]^+$ , 196.0530. Found 196.0531.

[0303] (R)-6-클로로크로만-2-카르복실산 (2h)

[0304] 화합물 2b로부터 97%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0305]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.10 (dd,  $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.76 (dd,  $J = 7.6, 3.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.902.74 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.18 (m, 1H);

[0306]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175.8, 151.5, 129.0, 127.9, 125.9, 122.6, 118.2, 73.2, 24.1, 23.1;

[0307]  $[\alpha]_D^{20} = -15.5$  (c 1.0, MeOH);

[0308] ee > 98%, Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol/trifluoroacetic acid = 90:10:0.5, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R = 6.66(S), 8.14 \text{ min}(R)$ ;

[0309] HRMS calcd for  $C_{10}H_9ClO_3^+ [M]^+$ , 212.0235. Found 212.0242.

[0311] (R)-6-브로모크로만-2-카르복실산 (2i)

[0312] 화합물 2c로부터 92%의 수율로 목적 화합물을 얻었다. W

[0313]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.23 (dd,  $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.77 (dd,  $J = 7.6, 3.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.882.74 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (m, 1H);

[0314]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174.9, 152.5, 132.1, 130.6, 125.9, 123.6, 118.6, 73.2, 24.0, 23.0;

[0315]  $[\alpha]_D^{20} = -7.8$  (c 0.5,  $CHCl_3$ );

[0316] ee > 99%, Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol/trifluoroacetic acid = 90:10:0.5, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R = 6.79(S), 8.07 \text{ min}(R)$ ;

[0317] HRMS calcd for  $C_{10}H_9BrO_3^+ [M]^+$ , 255.9730. Found 255.9738.

[0319] (R)-7-메톡시크로만-2-카르복실산 (2j)

[0320] 화합물 2d로부터 89%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.

[0321]  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.95 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 6.52 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.49 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.73 (dd,  $J = 7.6, 3.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (s, 3H), 2.812.74 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.16 (m, 1H);

[0322]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175.8, 159.2, 153.5, 129.9, 113.1, 108.3, 101.5, 73.3, 55.3, 24.6, 22.7;

[0323]  $[\alpha]_D^{20} = +54.5$  (c 1.25,  $CHCl_3$ );

[0324] ee > 98%, Chiralcel ODH column, *n*-hexane/2-propanol/trifluoroacetic acid = 90:10:0.5, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R = 13.28(S), 31.90 \text{ min}(R)$ ;

- [0325] HRMS  $m/z$  calcd for  $C_{11}H_{13}O_4^+ [M+H]^+$ , 209.0808. Found 209.0808.
- [0327] (R)-6-메톡시크로만-2-카르복실산 (2k)
- [0328] 화합물 2e로부터 80%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.
- [0329]  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J$  = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.752.91 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (m, 1H);
- [0330]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175.4, 153.9, 146.9, 121.7, 117.5, 113.9, 113.7, 73.2, 55.6, 24.6, 23.8;
- [0331]  $[\alpha]_D^{20} = -11.2$  ( $c$  1.35,  $CHCl_3$ );
- [0332]  $ee > 99\%$ , Chiralcel ODH column,  $n$ -hexane/2-propanol/trifluoroacetic acid = 90:10:0.5, flow rate= 1.0 mL/min,  $t_R$  = 10.41(S), 38.36 min(R);
- [0333] HRMS calcd for  $C_{11}H_{12}O_4^+ [M]^+$ , 208.0730. Found 208.0741.
- [0335] (R)-크로만-2-카르복실산 (2l)
- [0336] 화합물 2f로부터 86%의 수율로 목적 화합물을 얻었다.
- [0337]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.55 (brs, 1H), 7.12 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J$  = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 2.902.75 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.19 (m, 1H);
- [0338]  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  176.3, 152.9, 129.5, 127.7, 121.1, 116.8, 73.2, 24.4, 23.3;
- [0339]  $[\alpha]_D^{20} = -6.3$  ( $c$  1.05, MeOH);
- [0340]  $ee > 99\%$ , Chiralcel ODH column,  $n$ -hexane/2-propanol/trifluoroacetic acid = 90:10:0.5, flow rate = 1.0 mL/min,  $t_R$  = 6.68(S), 8.19 min(R);
- [0341] HRMS calcd for  $C_{10}H_{11}O_3^+ [M+H]^+$ , 179.0703. Found 179.0731.
- [0343] <실험예 1> 합성된 화합물의 키랄 HPLC 분석결과
- [0344] L-malic acid로부터 얻어진 화합물 4로부터 얻어진 목적화합물들은 2S 입체중심을 가지는 화합물이며, D-malic acid로부터 얻어진 화합물 4로부터 얻어진 목적화합물들은 2R 입체중심을 가지는 화합물이며, 이들 화합물들의 HPLC 상 retention time( $t_R$ )들을 상기 실시예에서 화합물들의 분석 데이터에 각각 표시하였다. 합성된 화합물의 키랄 HPLC 분석 결과를 모아서 하기 표 1에 정리하였다.

[0345] [표 1]

| 화합물 | Abs. conf.             | $R_f$          | Purity(%) | Mobile phase, flow rate                                                                                                            |
|-----|------------------------|----------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5a  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 8.93<br>10.75  | 99.89     | Chiralpak IA column<br>(25 cm × 0.46cm ID),<br>n-hexane/ethanol = 60:40,<br>flow rate = 1.0 mL/min                                 |
| 5b  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 7.79<br>9.50   | 99.97     |                                                                                                                                    |
| 5c  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 7.71<br>8.95   | 99.98     |                                                                                                                                    |
| 5d  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 9.53<br>14.7   | 99.92     |                                                                                                                                    |
| 5e  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 8.34<br>1.71   | 99.43     |                                                                                                                                    |
| 1a  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 24.92          | 99.99     | Chiralcel OD-H column<br>(25 cm × 0.46cm ID),<br>n-hexane/ethanol = 98:2,<br>flow rate = 0.8 mL/min                                |
| 1b  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 26.50          | 99.99     |                                                                                                                                    |
| 1c  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 26.60<br>27.46 | 99.95     |                                                                                                                                    |
| 1d  | (S) - (-)<br>(R) - (+) | 25.79<br>31.09 | 99.83     | Chiralcel OD-H column<br>(25 cm × 0.46cm ID),<br>n-hexane/2-propanol = 90:10,<br>flow rate = 0.8 mL/min                            |
| 1e  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 16.29<br>18.96 | 99.95     |                                                                                                                                    |
| 2a  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 7.65<br>13.38  | 99.79     |                                                                                                                                    |
| 2b  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 7.59<br>10.73  | 99.68     |                                                                                                                                    |
| 2c  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 7.97<br>10.51  | 99.42     |                                                                                                                                    |
| 2d  | (S) - (-)<br>(R) - (+) | 13.78<br>54.26 | 99.92     |                                                                                                                                    |
| 2e  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 9.18<br>70.34  | 99.75     |                                                                                                                                    |
| 2f  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 7.63<br>10.70  | 99.56     |                                                                                                                                    |
| 2g  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 6.93<br>9.55   | 99.56     |                                                                                                                                    |
| 2h  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 6.65<br>8.13   | 99.18     |                                                                                                                                    |
| 2i  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 6.81<br>8.05   | 99.56     | Chiralcel ODH column<br>(25 cm × 0.46cm ID),<br>n-hexane/2-propanol/trifluoroacetic<br>acid = 90:10:0.5,<br>flow rate = 1.0 mL/min |
| 2j  | (S) - (-)<br>(R) - (+) | 3.07<br>31.09  | 99.38     |                                                                                                                                    |
| 2k  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 10.50<br>38.16 | 99.70     |                                                                                                                                    |
| 2l  | (S) - (+)<br>(R) - (-) | 6.68<br>8.19   | 99.99     |                                                                                                                                    |

[0346]

[0348] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 제조방법은 제조공정이 까다롭고 고가인 키랄촉매를 사용하지 않고도 목적화합물을 광학적으로 순수하게 얻을 수 있는 효과가 있다.