



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044666
(43) 공개일자 2025년04월01일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 269/06 (2006.01) C07C 271/22 (2006.01)
C07D 263/04 (2006.01) C07D 263/06 (2006.01)
C07D 263/18 (2006.01) C07K 1/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07C 269/06 (2013.01)
C07C 271/22 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2025-7002282</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년07월28일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2025년01월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/027836</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2024/024965
국제공개일자 2024년02월01일</p> <p>(30) 우선권주장
JP-P-2022-121484 2022년07월29일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1코</p> <p>(72) 발명자
노기 게이스케
일본 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1코 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인(유)</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **0-치환 세린 유도체를 제조하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 0-치환 세린 유도체를 더 적은 수의 단계로 제조할 수 있는 0-치환 세린 유도체 제조 방법을 제공하는 문제를 다룬다. 본 발명자들은 고리 N,0-아세탈의 환원적 수소화에 대해 광범위하고 집중적으로 연구했다. 그 결과, 본 발명자들은 더 적은 수의 단계로 0-치환 세린 유도체를 제조하는 방법을 발견했으며, 이 방법은 광학적 순도를 유지하면서 우수한 위치선택성 및 화학적 수율을 갖는다.

(52) CPC특허분류

C07D 263/04 (2013.01)

C07D 263/06 (2013.01)

C07D 263/18 (2013.01)

C07K 1/026 (2013.01)

명세서

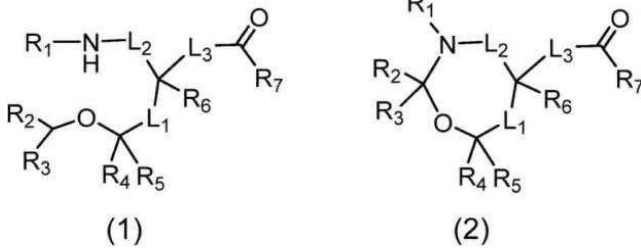
청구범위

청구항 1

하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 제조하는 방법으로서,

(A) 하기 화학식 (2)로 표시되는 화합물을 환원제와 반응시켜 하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 1]



상기 식에서

R₁은 전자 끄는 기, 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기이고;

(i) R₂ 및 R₃은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, (ii) R₂ 및 R₃은 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하고;

(i) R₄ 및 R₅는 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, (ii) R₄ 및 R₅는 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하고;

R₆은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이고;

R₇은 -OR₈, -NR₉R_{9'}, 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기이고;

R₈, R₉ 및 R_{9'}은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이거나, R₉ 및 R_{9'}은 개재 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하고;

L₁은 단일 결합 또는 -CH₂-이고;

L₂는 단일 결합 또는 -CH₂-이고;

L₃은 단일 결합 또는 -CH₂-이고;

단 L₁이 -CH₂-인 경우, L₂는 단일 결합이고; L₂가 -CH₂-인 경우, L₁ 및 L₃은 각각 단일 결합이고; L₃이 -CH₂-인 경우, L₂는 단일 결합이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (A)는 산의 존재하에 수행되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 산은 금속 루이스 산인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 금속 루이스 산은 사염화티탄, 사염화주석, 스칸듐 트리플레이트, 테트라이소프로필 오르토티타네이트 및 이소프로폭시트리클로로티타늄으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (A)에서 사용되는 환원제는 수소화물계 환원제인 방법.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (A)에서 사용되는 산의 양은 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 0.1 당량 이상 20 당량 이하이고, 사용되는 환원제의 양은 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 0.5 당량 이상 30 당량 이하인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (A)는 용매의 존재하에 수행되고, 용매는 할로젠화 용매 및 벤젠계 용매로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (A)는 추가로 가용화제의 존재하에 수행되는 방법.

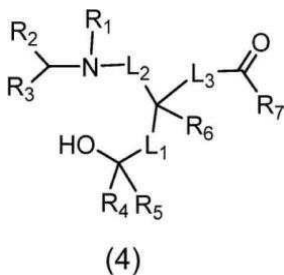
청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (A)는 -50℃ 내지 50℃의 온도에서 5분 내지 24시간 동안 수행되는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (A) 후에, 염기를 추가로 첨가하여 반응 혼합물에 포함된 화합물 (4)의 함량을 감소시키는 염기 처리 단계를 포함하는 방법:

[화학식 2]



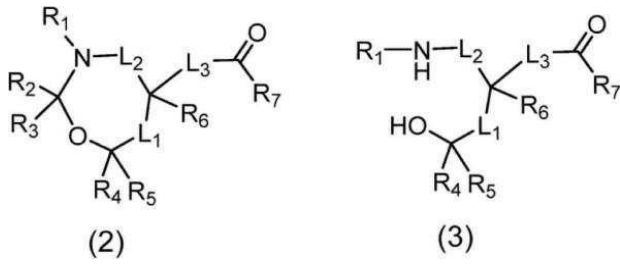
상기 식에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, L₂ 및 L₃은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (A) 전에,

(B) 하기 화학식 (3)으로 표시되는 화합물을 알데히드, 케톤, 아세탈 또는 비닐 에테르와 반응시켜 하기 화학식 (2)로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 추가로 포함하는 방법:

[화학식 3]

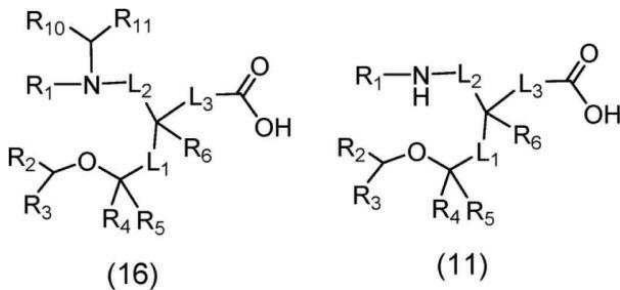


상기 식에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, L₂ 및 L₃은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 12

하기 화학식 (16)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 제조하는 방법으로서,
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 하기 화합물 (11)을 제조하는 단계를 포함하는 방법:

[화학식 4]



상기 식에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, L₁, L₂ 및 L₃은 제1항에 정의된 것과 동일한 의미를 갖고;

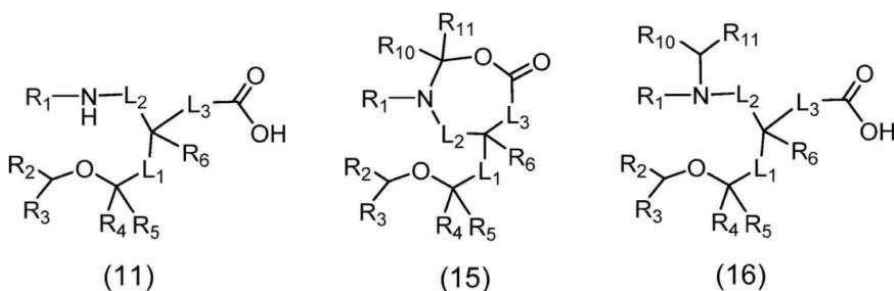
(i) R₁₀ 및 R₁₁은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, (ii) R₁₀ 및 R₁₁은 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로 사이클을 형성한다.

청구항 13

제12항에 있어서, 하기 화합물 (11)을 제조하는 단계 후에, 다음 단계를 추가로 포함하는 방법:

- (C) 하기 화학식 (11)로 표시되는 화합물을 루이스 산의 존재하에 알데히드, 케톤, 아세탈 또는 비닐 에테르와 반응시켜 하기 화학식 (15)로 표시되는 화합물을 얻는 단계; 및
- (D) 하기 화학식 (15)로 표시되는 화합물을 루이스 산 및 환원제의 존재하에 반응시켜 하기 화학식 (16)으로 표시되는 화합물을 얻는 단계,

[화학식 5]



상기 식에서 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{10}, R_{11}, L_1, L_2$ 및 L_3 은 제1항 및 제12항에 정의된 바와 같다.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1 은 $-C(=O)-R_{12}, -C(=O)-OR_{13}, -S(=O)_2-R_{14}, -S(=O)_2-OR_{15}, -P(=O)-R_{16}R_{17}$ 또는 $-P(=O)-(OR_{18})_2$ 이고, 여기서 $R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}$ 및 R_{18} 은 각각 선택적으로 치환기를 갖는 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴이고;

R_2 및 R_3 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 및 피리딜로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R_2 및 R_3 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성하고;

R_4 및 R_5 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 및 피리딜로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R_4 및 R_5 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성하고;

R_6 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 벤질이고;

L_1, L_2 및 L_3 은 각각 단일 결합인 방법.

청구항 15

펩티드 화합물을 제조하는 방법으로서, 다음 단계를 포함하는 방법:

- (i) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 상기 화합물 (11) 또는 (16)을 제조하는 단계; 및
- (ii) 용매에서 상기 단계 (i)에서 얻은 화합물 (11) 또는 (16)의 카르복실기를 아미노기를 갖는 아미노산 또는 아미노기를 갖는 펩티드와 축합시키는 단계.

청구항 16

다음으로 구성된 군에서 선택되는 화합물:

- 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산;
 - 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소펜틸옥시-프로판산;
 - 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-부탄산;
 - 2-[벤질옥시카르보닐(메틸)아미노]-3-(시클로부톡시)프로판산;
 - 3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산;
 - 3-벤질옥시카르보닐-2-이소부틸-옥사졸리딘-4-카르복실산;
 - 벤질 4-(시클로부톡시메틸)-5-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실레이트;
 - 벤질 4-[[1-메톡시-1-옥사프로판-2-일]카르바모일]-2,2,5-트리메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트;
 - N-(벤질옥시)카르보닐-0-이소프로필-트레오닐-알라닌 메틸 에스테르; 및
 - N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-류실]-0-이소프로필-트레오닌;
- 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약제학적 중간체로서 유용한 O-치환 세린 유도체 및 이의 제조에 유용한 환형 N,O-아세탈 및 이를 제

조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 단백질-단백질 상호작용의 억제와 같은 어려운 목표에 접근하는 데 있어서, 중간 크기 분자(500 내지 2000의 분자량을 가짐)가 작은 분자보다 우수할 수 있다. 중간 크기 분자는 세포로 이동할 수 있다는 점에서 항체보다 우수할 수도 있다. 생물학적으로 활성인 중간 크기 분자 중에서, 펩티드 제약은 고가치 분자종이며 이들 중 40종 이상이 이미 시판되고 있다 (비특허문헌 1). 펩티드 제약의 대표적인 예는 시클로스포린 A 및 폴리믹신 B를 포함한다. 이러한 구조로부터, 이들이 여러 가지 비천연 아미노산을 포함하는 펩티드 화합물임을 알 수 있다. 비천연 아미노산은 mRNA에 기반하여 자연적으로 인코딩되지 않는 아미노산이다. 비천연 아미노산이 천연 유래의 시클로스포린 A 및 폴리믹신 B에 포함된다는 점, 그리고 이러한 비천연 구조적 부위가 생체 내 작용 부위와 상호 작용하여 약리학적 활성을 나타낸다는 점은 매우 흥미롭다. 생체 내 작용 부위와 상호 작용하는 비천연 아미노산의 알려진 예로서 라코사미드의 O-치환 세린 부위와 나트륨 채널의 상호 작용의 연구가 알려져 있다 (비특허문헌 2).
- [0003] O-치환 세린 유도체를 제조하는 방법 중에서, 다음 방법이 O-알킬-치환 세린 유도체를 제조하는 방법으로 알려져 있다.
- [0004] 1. 윌리엄슨 에테르 합성 방법을 사용하여 염기의 존재하에 세린 및 알킬 할라이드로부터 O-치환 세린 유도체를 제조하는 방법 또는 이의 개선된 방법 (비특허문헌 3).
- [0005] 2. 슈미트 글리코실화 방법을 사용하여 산 촉매의 존재하에 세린 및 트리클로로아세트이미데이트로부터 O-치환 세린 유도체를 제조하는 합성 방법 (비특허문헌 4).
- [0006] 3. 팔라듐 촉매의 존재하에 세린 및 알릴 카르보네이트로부터 O-치환 세린 유도체를 제조하는 합성 방법 (비특허문헌 5).
- [0007] 이들은 세린에 알킬기를 직접 도입하는 방법이다.
- [0008] 4. 알코올 루이스 산 또는 브룬스테드 산 촉매의 존재하에 세린으로부터 유도된 아지리딘 화합물을 알코올과 반응시키는 합성 방법 (특허문헌 1 및 2).
- [0009] 5. 세린으로부터 유도된 환형 실파미데이트를 알코올과 반응시키는 방법 (특허문헌 3).
- [0010] 이들은 세린으로부터 유도된 중간체를 통해 O-알킬-치환 세린 유도체를 제조하는 방법이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 일본 특허 공개 번호 S57-159747
 (특허문헌 0002) 국제 공개 번호 W02010/053050
 (특허문헌 0003) 국제 공개 번호 W02020/095983

비특허문헌

- [0012] (비특허문헌 0001) Future Med. Chem., 2009, 1, 1289-1310
 (비특허문헌 0002) J. Med. Chem., 2010, 53(15), 5716-5726
 (비특허문헌 0003) Tetrahedron Letters, 2012, 53, 3225-3229
 (비특허문헌 0004) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1992, 2, 579-582
 (비특허문헌 0005) Journal of the American Chemical Society, 2014, 136, 12469-12478

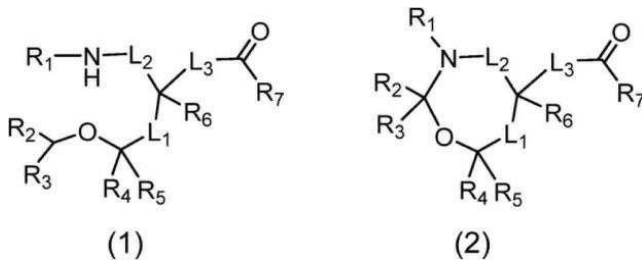
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 세린으로부터 유도된 아지리딘을 사용하는 특허문헌 1, 2 및 비특허문헌 2에 기술된 방법은 반응 부위의 위치 선택성에 문제가 있다.
- [0014] 염기의 존재하에 수행되는 비특허문헌 3에 기술된 방법은 세린의 히드록실기를 제거하는 것으로 알려져 있으며, 반응성이 높은 벤질 에테르의 제조에 국한된다.
- [0015] 트리클로로아세트이미데이트로부터 제조하는 방법인 비특허문헌 4에 기술된 방법은 산소의 치환기가 알릴기인 0-치환 세린 유도체의 제조에만 사용될 수 있다.
- [0016] 알릴 에테르의 커플링 반응에 의한 방법인 비특허문헌 5에 기술된 방법은 산소의 치환기가 알릴기인 0-치환 세린 유도체의 제조에만 사용될 수 있다.
- [0017] 특허문헌 3에서, 높은 위치 선택성, 화학적 수율 및 광학적 순도를 달성하기 위해 실과미데이트를 통해 0-치환 세린 유도체를 제조하는 방법이 개발된다. 이 방법은 산화제를 사용하는 산화 단계를 포함하며 시판되는 세린 유도체에서 시작하여 4 또는 5 단계가 필요하다.
- [0018] 본 발명의 목적은 0-치환 세린 유도체를 적은 수의 단계로 얻을 수 있는 0-치환 세린 유도체 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0019] 본 발명자들은 환형 N,O-아세탈의 환원적 수소화에 대해 집중적으로 연구했다. 그 결과, 본 발명자들은 광학적 순도를 유지하면서 우수한 위치 선택성 및 화학적 수율을 갖는 0-치환 세린 유도체를 제조하는 단공정 방법을 발견했고, 본 발명을 완성했다.
- [0020] 즉, 본 발명은 다음을 포함한다.
- [0021] [1] 하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 제조하는 방법으로서, 다음 단계를 포함하는 방법:
- [0022] (A) 하기 화학식 (2)로 표시되는 화합물을 환원제와 반응시켜 하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물을 얻는 단계:
- [0023] [화학식 1]



- [0024] 상기 식에서
- [0025] R₁은 전자 끄는 기이고;
- [0027] (i) R₂ 및 R₃은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, (ii) R₂ 및 R₃은 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하고;
- [0028] (i) R₄ 및 R₅는 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, (ii) R₄ 및 R₅는 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사

이클을 형성하고;

[0029] R₆은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이고;

[0030] R₇은 -OR₈, -NR₉R_{9'}, 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기이고;

[0031] R₈, R₉ 및 R_{9'}은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이거나, R₉ 및 R_{9'}은 개재 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하고;

[0032] L₁은 단일 결합 또는 -CH₂-이고;

[0033] L₂는 단일 결합 또는 -CH₂-이고;

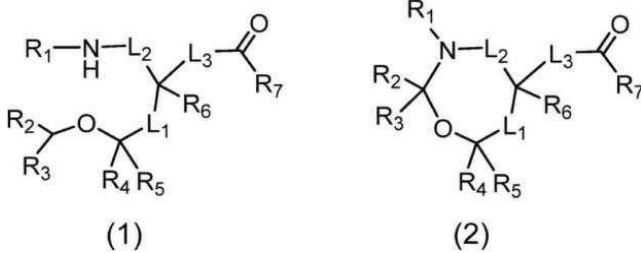
[0034] L₃은 단일 결합 또는 -CH₂-이고;

[0035] 단 L₁이 -CH₂-인 경우, L₂는 단일 결합이고; L₂가 -CH₂-인 경우, L₁ 및 L₃은 각각 단일 결합이고; L₃이 -CH₂-인 경우, L₂는 단일 결합이다.

[0036] [1-1] 하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 제조하는 방법으로서, 다음 단계를 포함하는 방법:

[0037] (A) 하기 화학식 (2)로 표시되는 화합물을 환원제와 반응시켜 하기 화학식 (1)로 표시되는 화합물을 얻는 단계:

[0038] [화학식 2]



[0039]

상기 식에서

[0040]

[0041] R₁은 전자 끄는 기, 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기이고;

[0041]

[0042] (i) R₂ 및 R₃은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, (ii) R₂ 및 R₃은 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하고;

[0042]

[0043] (i) R₄ 및 R₅는 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, (ii) R₄ 및 R₅는 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하고;

[0043]

[0044] R₆은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이고;

[0044]

[0045] R₇은 -OR₈, -NR₉R_{9'}, 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기이고;

[0045]

[0046] R₈, R₉ 및 R_{9'}은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이거나, R₉ 및 R_{9'}은 개재 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하고;

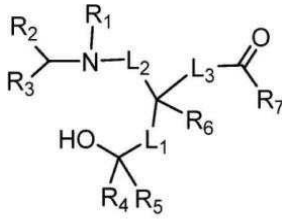
[0046]

- [0047] L₁은 단일 결합 또는 -CH₂-이고;
- [0048] L₂는 단일 결합 또는 -CH₂-이고;
- [0049] L₃은 단일 결합 또는 -CH₂-이고;
- [0050] 단 L₁이 -CH₂-인 경우, L₂는 단일 결합이고; L₂가 -CH₂-인 경우, L₁ 및 L₃은 각각 단일 결합이고; L₃이 -CH₂-인 경우, L₂는 단일 결합이다.
- [0051] [2] [1]에 있어서, 단계 (A)는 산의 존재하에 수행되는 방법.
- [0052] [3] [2]에 있어서, 산은 금속 루이스 산인 방법.
- [0053] [4] [3]에 있어서, 금속 루이스 산은 금속 할로겐화물, 금속 트리플레이트, 금속 알콕사이드 및 금속 할로겐화물 알콕사이드로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0054] [5] [3] 또는 [4]에 있어서, 금속 루이스 산의 금속은 티타늄, 주석, 스칸듐, 지르코늄, 아연 및 알루미늄으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0055] [6] [5]에 있어서, 금속 루이스 산의 금속은 티타늄, 주석 및 스칸듐으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0056] [7] [4]에 있어서, 금속 루이스 산은 사할로겐화티타늄, 사할로겐화주석, 스칸듐 트리플레이트, 테트라알콕시티타늄 및 알콕시트리클로로티타늄으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0057] [8] [7]에 있어서, 금속 루이스 산은 사염화티탄, 사염화주석, 스칸듐 트리플레이트, 테트라이소프로필 오르토티타네이트 및 이소프로폭시트리클로로티타늄으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0058] [9] [4]에 있어서, 금속 루이스 산은 금속 할로겐화물 중에서 선택된 적어도 하나 및 금속 알콕사이드 중에서 선택된 적어도 하나의 조합인 방법.
- [0059] [10] [9]에 있어서, 금속 루이스 산은 사할로겐화티타늄 및 테트라알콕시티타늄의 조합인 방법.
- [0060] [11] [10]에 있어서, 금속 루이스 산은 사염화티탄 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트의 조합인 방법.
- [0061] [12] [11]에 있어서, 금속 루이스 산은 2 내지 4 : 1의 몰비의 사염화티탄 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트의 조합인 방법.
- [0062] [13] [11]에 있어서, 금속 루이스 산은 3 : 1의 몰비의 사염화티탄 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트의 조합인 방법.
- [0063] [14] [4]에 있어서, 금속 루이스 산은 사할로겐화티타늄, 사할로겐화주석, 스칸듐 트리플레이트 및 알콕시트리클로로티타늄으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0064] [15] [14]에 있어서, 금속 루이스 산은 사염화티탄, 사염화주석, 스칸듐 트리플레이트 및 이소프로폭시트리클로로티타늄으로 구성된 군에서 선택된 하나인 방법.
- [0065] [16] [15]에 있어서, 금속 루이스 산은 이소프로폭시트리클로로티타늄인 방법.
- [0066] [17] [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)에서 사용되는 환원제는 수소화물계 환원제인 방법.
- [0067] [18] [17]에 있어서, 수소화물계 환원제는 실란계 환원제 및 보란계 환원제로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0068] [19] [18]에 있어서, 실란계 환원제는 트리에틸실란, 트리아이소프로필실란, 트리스트리메틸실릴실란, 페닐실란, 디메틸페닐실란, 테트라페닐디실란, 폴리(메틸히드로실록산) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0069] [20] [19]에 있어서, 실란계 환원제는 트리에틸실란, 폴리(메틸히드로실록산) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0070] [21] [2] 내지 [20] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)에서 사용되는 산의 양은 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 0.1 당량 이상 20 당량 이하이고, 사용되는 환원제의 양은 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 0.5 당량

이상 30 당량 이하인 방법.

- [0071] [22] [2] 내지 [20] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)에서 사용되는 산의 양은 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 0.1 당량 이상 20 당량 이하이고, 0.3 당량 이상 7 당량 이하, 또는 0.5 당량 이상 5 당량 이하인 방법.
- [0072] [23] [2] 내지 [20] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)에서 사용되는 산의 양은 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 1 당량 이상 3 당량 이하인 방법.
- [0073] [24] [1] 내지 [20] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)에서 사용되는 환원제의 양은 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 0.5 당량 이상 30 당량 이하, 1 당량 이상 20 당량 이하 또는 1.5 당량 이상 10 당량 이하인 방법.
- [0074] [25] [1] 내지 [20] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)에서 사용되는 환원제의 양은 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 2 당량 이상 7 당량 이하인 방법.
- [0075] [26] [1] 내지 [25] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)는 용매의 존재하에 수행되고, 용매는 할로겐화 용매 및 벤젠계 용매로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0076] [27] [26]에 있어서, 할로겐화 용매는 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 및 클로로포름로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나이고, 벤젠계 용매는 톨루엔, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 및 벤조트리플루오라이드로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0077] [28] [26]에 있어서, 용매는 디클로로메탄, 톨루엔 및 클로로벤젠으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0078] [29] [1] 내지 [28] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)는 추가로 가용화제의 존재하에 수행되는 방법.
- [0079] [30] [29]에 있어서, 가용화제는 플루오로알코올, 알코올, 니트릴 유형 용매 및 에스테르 유형 용매로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0080] [31] [30]에 있어서, 플루오로알코올은 2,2,2-트리플루오로에탄올 및 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나이고, 알코올은 메탄올, 에탄올 및 2-프로판올로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나이고, 니트릴 유형 용매는 아세토니트릴이고, 에스테르 유형 용매는 에틸 아세테이트 및 디메틸 카르보네이트로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.
- [0081] [32] [29]에 있어서, 가용화제는 2,2,2-트리플루오로에탄올 또는 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올인 방법.
- [0082] [33] [1] 내지 [32] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)는 -50℃ 내지 50℃의 온도에서 5분 내지 24시간 동안 수행되는 방법.
- [0083] [34] [1] 내지 [32] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)는 -50℃ 내지 50℃, -40℃ 내지 40℃ 또는 -30℃ 내지 30℃의 온도에서 수행되는 방법.
- [0084] [35] [1] 내지 [32] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)는 -20℃ 내지 25℃의 온도에서 수행되는 방법.
- [0085] [36] [1] 내지 [32] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)는 5분 내지 24시간, 10분 내지 12시간 또는 20분 내지 8시간 동안 수행되는 방법.
- [0086] [37] [1] 내지 [32] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)는 30분 내지 5시간 동안 수행되는 방법.
- [0087] [38] [1] 내지 [32] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A)는 -20℃ 내지 25℃의 온도에서 30분 내지 5시간 동안 수행되는 방법.
- [0088] [39] [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A) 후에, 염기를 추가로 첨가하여 반응 혼합물에 포함된 화합물 (4)의 함량을 감소시키는 염기 처리 단계를 포함하는 방법:

[0089] [화학식 3]



(4)

[0090]

[0091] 상기 식에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, L₂ 및 L₃은 [1]에 정의된 바와 같다.

[0092] [40] [39]에 있어서, 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 및 수산화테트라알킬암모늄으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0093] [41] [40]에 있어서, 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 방법.

[0094] [42] [1] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, 염기 처리 단계는 -5℃ 내지 50℃, 0℃ 내지 40℃ 또는 5℃ 내지 30℃의 온도에서 5분 내지 24시간, 10분 내지 12시간 또는 20분 내지 8시간 동안 수행되는 방법.

[0095] [43] [1] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, 염기 처리 단계는 10℃ 내지 25℃의 온도에서 수행되는 방법.

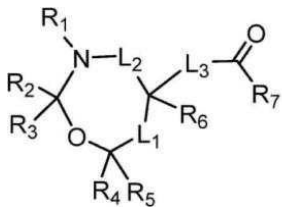
[0096] [44] [1] 내지 [41] 중 어느 하나에 있어서, 염기 처리 단계는 30분 내지 5시간 동안 수행되는 방법.

[0097] [45] [1] 내지 [40] 중 어느 하나에 있어서, 염기 처리 단계는 10℃ 내지 25℃의 온도에서 30분 내지 5시간 동안 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 수행되는 방법.

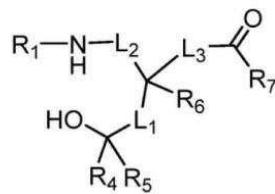
[0098] [46] [1] 내지 [45] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (A) 전에,

[0099] (B) 하기 화학식 (3)으로 표시되는 화합물을 알데히드, 케톤, 아세탈 또는 비닐 에테르와 반응시켜 하기 화학식 (2)로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 추가로 포함하는 방법:

[0100] [화학식 4]



(2)



(3)

[0101]

[0102] 상기 식에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, L₂ 및 L₃은 [1]에 정의된 바와 같다.

[0103] [47] [46]에 있어서, 단계 (B)는 산의 존재하에 알데히드 또는 케톤과 반응시켜 화학식 (2)로 표시되는 화합물을 얻는 단계인 방법.

[0104] [48] [47]에 있어서, 산은 루이스 산인 방법.

[0105] [49] [48]에 있어서, 루이스 산은 보론 트리플루오라이드와 에테르계 용매의 복합체 및 트리알킬실릴 트리플레이트로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0106] [50] [49]에 있어서, 루이스 산은 보론 트리플루오라이드-테트라히드로푸란 복합체, 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테르 복합체 및 트리메틸실릴 트리플레이트로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0107] [51] [46] 내지 [50] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (B)는 추가로 실릴화제의 존재하에 수행되는 방법.

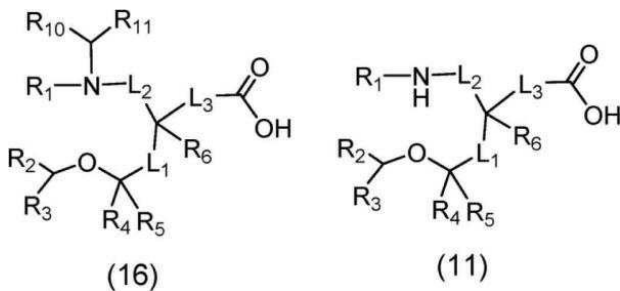
[0108] [52] [51]에 있어서, 실릴화제는 N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드, N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 및 1-트리메틸실릴이미다졸로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0109] [53] [52]에 있어서, 실릴화제는 N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드인 방법.

- [0110] [54] [46] 내지 [53] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (B)는 -10℃ 내지 80℃, 0℃ 내지 70℃ 또는 10℃ 내지 60℃의 온도에서 5분 내지 24시간, 10분 내지 12시간 또는 20분 내지 6시간 동안 수행되는 방법.
- [0111] [55] [46] 내지 [53] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (B)는 20℃ 내지 50℃의 온도에서 수행되는 방법.
- [0112] [56] [46] 내지 [53] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (B)는 30분 내지 3시간 동안 수행되는 방법.
- [0113] [57] [46] 내지 [53] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (B)는 20℃ 내지 50℃의 온도에서 30분 내지 3시간 동안 수행되는 방법.
- [0114] [58] [1] 내지 [57] 중 어느 하나에 있어서, R₇은 -OR₈이고; R₈은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬인 방법.
- [0115] [59] [58]에 있어서, R₇은 -OH인 방법.
- [0116] [59-1] [58]에 있어서, R₇은 -OR₈이고; R₈은 C₁-C₆ 알킬인 방법.
- [0117] [59-2] [58]에 있어서, R₇은 -OR₈이고; R₈은 메틸인 방법.
- [0118] [60] [1] 내지 [57] 중 어느 하나에 있어서, R₇은 -NR₉R_{9'}이고; R₉ 및 R_{9'}은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이거나, R₉ 및 R_{9'}은 개재 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성하는 방법.
- [0119] [61] [1] 내지 [57] 중 어느 하나에 있어서, R₇은 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기인 방법.
- [0120] [61-1] [1] 내지 [57] 중 어느 하나에 있어서, R₇은 C-말단이 C₁-C₆ 알킬 에스테르로 보호되는 아미노산 잔기인 방법.
- [0121] [62] 하기 화학식 (16)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 제조하는 방법으로서, 다음 단계를 포함하는 방법:

[0122] [1] 내지 [61] 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 하기 화합물 (11)을 제조하는 단계:

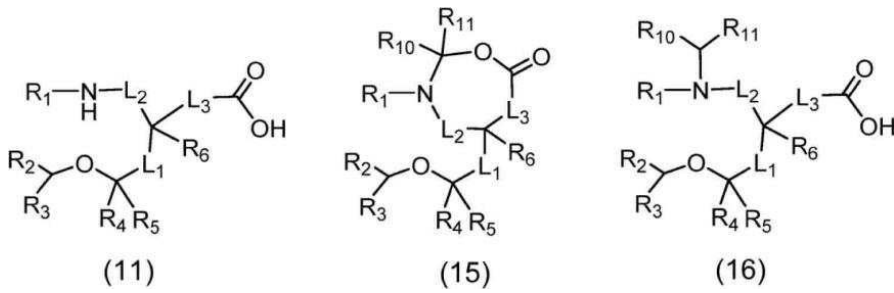
[0123] [화학식 5]



- [0124] 상기 식에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, L₁, L₂ 및 L₃은 [1]에 정의된 것과 동일한 의미를 가짐,
- [0126] (i) R₁₀ 및 R₁₁은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, (ii) R₁₀ 및 R₁₁은 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로 사이클을 형성한다.
- [0127] [63] [62]에 있어서, 하기 화합물 (11)을 제조하는 단계 후에, 다음 단계를 추가로 포함하는 방법:
- [0128] (C) 하기 화학식 (11)로 표시되는 화합물을 루이스 산의 존재하에 알데히드, 케톤, 아세탈 또는 비닐 에테르와 반응시켜 하기 화학식 (15)로 표시되는 화합물을 얻는 단계; 및
- [0129] (D) 하기 화학식 (15)로 표시되는 화합물을 루이스 산의 존재하에 환원제와 반응시켜 하기 화학식 (16)으로 표

시되는 화합물을 얻는 단계:

[0130] [화학식 6]



[0131]

[0132] 상기 식에서 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₀, R₁₁, L₁, L₂ 및 L₃은 [1] 및 [62]에 정의된 바와 같다.

[0133] [64] [63]에 있어서, 단계 (C)의 루이스 산은 보론 트리플루오라이드와 에테르계 용매의 복합체, 트리알킬실릴 트리플레이트, 사염화티탄 및 테트라알콕시타타늄으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0134] [65] [64]에 있어서, 단계 (C)의 루이스 산은 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테르 복합체 또는 보론 트리플루오라이드-테트라히드로푸란 복합체인 방법.

[0135] [66] [63] 내지 [65] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (D)의 루이스 산은 보론 트리플루오라이드-알킬 에테르 복합체, 트리알킬실릴 트리플레이트, 사염화티탄 및 테트라알콕시타타늄으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0136] [67] [66]에 있어서, 단계 (D)의 루이스 산은 트리메틸실릴 트리플레이트인 방법.

[0137] [68] [63] 내지 [67] 중 어느 하나에 있어서, 단계 (D)의 환원제는 수소화물계 환원제인 방법.

[0138] [69] [68]에 있어서, 수소화물계 환원제는 실란계 환원제 및 보란계 환원제로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0139] [70] [69]에 있어서, 실란계 환원제는 트리에틸실란, 트리아이소프로필실란, 트리스트리메틸실릴실란, 페닐실란, 디메틸페닐실란, 테트라페닐디실란, 폴리(메틸히드로실록산) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0140] [71] [69]에 있어서, 실란계 환원제는 트리에틸실란, 폴리(메틸히드로실록산) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산으로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나인 방법.

[0141] [72] [1] 내지 [71] 중 어느 하나에 있어서,

[0142] R₁은 -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₃, -S(=O)₂-R₁₄, -S(=O)₂-OR₁₅, -P(=O)-R₁₆R₁₇ 또는 -P(=O)-(OR₁₈)₂이고, 여기서 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ 및 R₁₈은 각각 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴이고;

[0143] R₂ 및 R₃은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 및 피리딜로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R₂ 및 R₃은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성하고;

[0144] R₄ 및 R₅는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 및 피리딜로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R₄ 및 R₅는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성하고;

[0145] R₆은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 벤질이고;

[0146] L₁, L₂ 및 L₃은 각각 단일 결합인 방법.

[0147] [73] [1] 내지 [72] 중 어느 하나에 있어서,

- [0148] R₁은 -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₃, -S(=O)₂-R₁₄, -S(=O)₂-OR₁₅, -P(=O)-R₁₆R₁₇ 또는 -P(=O)-(OR₁₈)₂이고, 여기서 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ 및 R₁₈은 각각 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴인 방법.
- [0149] [74] [73]에 있어서,
- [0150] R₁은 -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₃ 또는 -S(=O)₂-R₁₄이고, 여기서 R₁₂, R₁₃ 및 R₁₄는 각각 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴인 방법.
- [0151] [75] [74]에 있어서, R₁은 벤질옥시카르보닐(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 아세틸, 트리플루오로아세틸, 메탄설폰닐, 파라-톨루엔설폰닐, (트리플루오로메틸)설폰닐 또는 2-니트로벤젠설폰닐(Nosyl)인 방법.
- [0152] [76] [75]에 있어서, R₁은 벤질옥시카르보닐(Cbz) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)인 방법.
- [0153] [76-1] [1] 내지 [71] 중 어느 하나에 있어서, R₁은 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기이고;
- [0154] R₂ 및 R₃은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 및 피리딜로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R₂ 및 R₃은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성하고;
- [0155] R₄ 및 R₅는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 및 피리딜로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R₄ 및 R₅는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성하고;
- [0156] R₆은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 벤질이고;
- [0157] L₁, L₂ 및 L₃은 각각 단일 결합인 방법.
- [0158] [76-2] [76-1]에 있어서, R₁은 N-말단이 벤질옥시카르보닐(Cbz) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)로 보호되는 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기인 방법.
- [0159] [76-3] [76-1]에 있어서, R₁은 N-말단이 벤질옥시카르보닐(Cbz) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)로 보호되는 아미노산 잔기인 방법.
- [0160] [77] [1] 내지 [76] 중 어느 하나에 있어서, R₂ 및 R₃은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 및 피리딜로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R₂ 및 R₃은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성하는 방법.
- [0161] [78] [77]에 있어서, R₂는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 이소부틸이고 R₃은 수소 또는 메틸이거나, R₂ 및 R₃은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 6-원 지방족 고리를 형성하는 방법.
- [0162] [79] [1] 내지 [78] 중 어느 하나에 있어서, R₄ 및 R₅는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 및 피리딜로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R₄ 및 R₅는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성하는 방법.
- [0163] [80] [79]에 있어서, R₄는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 이소부틸이고, R₆는 수소인 방법.
- [0164] [81] [80]에 있어서, R₄는 수소 또는 메틸이고, R₅는 수소인 방법.
- [0165] [82] [1] 내지 [81] 중 어느 하나에 있어서, R₆은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 벤질인 방법.
- [0166] [83] [82]에 있어서, R₆은 수소인 방법.

- [0167] [84] [1] 내지 [83] 중 어느 하나에 있어서, L₁, L₂ 및 L₃은 각각 단일 결합인 방법.
- [0168] [85] 펩티드를 제조하는 방법으로서, [1] 내지 [84] 중 어느 하나에 따른 방법을 포함하는 방법.
- [0169] [86] 펩티드 화합물을 제조하는 방법으로서, 다음 단계를 포함하는 방법:
- [0170] (i) [1] 내지 [85] 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 상기 화합물 (11) 또는 (16)을 제조하는 단계; 및
- [0171] (ii) 용매에서 상기 단계 (i)에서 얻은 화합물 (11) 또는 (16)의 카르복실기를 아미노기를 갖는 아미노산 또는 아미노기를 갖는 펩티드와 축합시키는 단계.
- [0172] [87] 다음으로 구성된 군에서 선택되는 화합물:
- [0173] 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산;
- [0174] 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소펜틸옥시-프로판산;
- [0175] 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-부탄산;
- [0176] 2-[벤질옥시카르보닐(메틸)아미노]-3-(시클로부톡시)프로판산;
- [0177] 3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산;
- [0178] 3-벤질옥시카르보닐-2-이소부틸-옥사졸리딘-4-카르복실산;
- [0179] 벤질 4-(시클로부톡시메틸)-5-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실레이트;
- [0180] 벤질 4-[[1-메톡시-1-옥사프로판-2-일]카르바모일]-2,2,5-트리메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트;
- [0181] N-(벤질옥시)카르보닐-0-이소프로필-트레오닐-알라닌 메틸 에스테르; 및
- [0182] N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-류실]-0-이소프로필-트레오닌
- [0183] 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0184] [88] (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0185] [89] (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소펜틸옥시-프로판산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0186] [90] (2S,3R)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-부탄산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0187] [91] (2S)-2-[벤질옥시카르보닐(메틸)아미노]-3-(시클로부톡시)프로판산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0188] [92] (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0189] [93] (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-이소부틸-옥사졸리딘-4-카르복실산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0190] [94] 벤질 (4S)-4-(시클로부톡시메틸)-5-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0191] [95] 벤질 (4S,5R)-4-[[1-(S)-1-메톡시-1-옥사프로판-2-일]카르바모일]-2,2,5-트리메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0192] [96] N-(벤질옥시)카르보닐-0-이소프로필-L-트레오닐-L-알라닌 메틸 에스테르 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0193] [97] N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-L-류실]-0-이소프로필-L-트레오닌 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0194] 상기 번호 매기기에서, 종속 항목에 인용된 번호는 달리 언급되지 않는 한 해당 번호의 분기 번호를 포함한다. 예를 들어, 종속 항목에 인용된 [1]은 [1]뿐만 아니라 그 분기 번호 [1-1]도 포함되어 있음을 보여준다. 다른 번호 매기기에 도 마찬가지로 적용된다.

발명의 효과

- [0195] 본 발명에 따르면, 0-치환 세린 유도체를 적은 수의 단계로 얻을 수 있는 0-치환 세린 유도체 제조 방법이 제공될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0196] (약어)
- [0197] 본원에 사용된 약어의 예와 의미는 아래에 나열된다.
- [0198] MTBE: tert-부틸 메틸 에테르
- [0199] HFIP: 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올
- [0200] DCHA: 디시클로헥실아민
- [0201] MeTHF: 2-메틸테트라히드로푸란
- [0202] CPME: 시클로펜틸 메틸 에테르
- [0203] PMHS: 폴리(메틸히드로실록산)
- [0204] TMS: 1,1,3,3-테트라메틸디실록산
- [0205] (용어)
- [0206] 본원에서 사용된 용어 "실온"은 약 20°C 내지 약 25°C의 온도를 의미한다.
- [0207] 본원에서 사용된 용어 "전자 끄는 기"는 수소 원자와 비교하여 부착된 원자측에서 전자를 끌어당기는 경향이 있는 치환기이다. 전자 끄는 기의 예는 -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₃, -S(=O)₂-R₁₄, -S(=O)₂-OR₁₅, -P(=O)-R₁₆R₁₇ 또는 -P(=O)-(OR₁₈)₂로 표시되는 기를 포함하고, 여기서 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ 및 R₁₈은 각각 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴이다.
- [0208] 본원에서 사용된 "할로겐 원자"의 예는 F, Cl, Br 및 I를 포함한다.
- [0209] 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 임의의 하나의 수소 원자를 제거하여 지방족 탄화수소에서 유도된 1가 기이며, 헤테로 원자(탄소 원자 및 수소 원자 이외의 다른 원자) 또는 불포화 탄소-탄소 결합을 포함하지 않고, 뼈대에 수소 및 탄소 원자를 포함하는 히드로카르빌 또는 탄화수소기 구조의 하위집합을 갖는다. 알킬은 선형뿐만 아니라 분지형도 포함한다. 알킬의 바람직한 예는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬(C₁-C₂₀; 이하, "C_p-C_q"는 탄소 원자의 수가 p 내지 q개임을 의미함), 바람직하게는 C₁-C₁₀ 알킬, 더욱 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬을 포함한다. 알킬의 구체적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, 이소부틸(2-메틸프로필), n-펜틸, s-펜틸(1-메틸부틸), t-펜틸(1,1-디메틸프로필), 네오펜틸(2,2-디메틸프로필), 이소펜틸(3-메틸부틸), 3-펜틸(1-에틸프로필), 1,2-디메틸프로필, 2-메틸부틸, n-헥실, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1,1,2,2-테트라메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다.
- [0210] 본원에서 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 한 개의 이중 결합(두 개의 인접한 SP² 탄소 원자)을 갖는 1가 기이다. 이중 결합 및 치환기(존재하는 경우)의 입체형태에 따라, 이중 결합의 기하학적 형태는 엔트게젠(E) 또는 주잠멘(Z) 및 시스 또는 트랜스 입체형태를 취할 수 있다. 알케닐은 선형 형태뿐만 아니라 분지형 형태도 포함한다. 알케닐의 바람직한 예는 C₂-C₁₀ 알케닐, 더욱 바람직하게는 C₂-C₆ 알케닐을 포함한다. 이의 구체적인 예는 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐(시스 및 트랜스 포함), 3-부테닐, 펜테닐, 3-메틸-2-부테닐 및 헥세닐을 포함한다.
- [0211] 본원에서 사용된 용어 "알킬닐"은 적어도 한 개의 삼중 결합(두 개의 인접한 SP 탄소 원자)을 갖는 1가 기이다. 알킬닐은 선형 형태뿐만 아니라 분지형 형태도 포함한다. 알킬닐의 바람직한 예는 C₂-C₁₀ 알킬닐, 더욱 바람직하게는 C₂-C₆ 알킬닐을 포함한다. 이의 구체적인 예는 에티닐, 1-프로피닐, 프로파르길, 3-부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 3-페닐-2-프로피닐, 3-(2'-플루오로페닐)-2-프로피닐, 2-히드록시-2-프로피닐, 3-(3-플루오로페닐)-2-프로피닐 및 3-메틸-(5-페닐)-4-펜티닐을 포함한다.
- [0212] 본원에서 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 또는 부분적 포화 환형 1가 지방족 탄화수소기를 의미하며 모노시클

릭 고리, 비시클로 고리 및 스피로 고리를 포함한다. 시클로알킬의 바람직한 예는 C₃-C₈ 시클로알킬을 포함한다. 이의 구체적인 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸 및 스피로[3.3]헵틸을 포함한다.

[0213] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 1가 방향족 탄화수소 고리 및 방향족 탄화수소 고리 기를 의미한다. 아릴의 바람직한 예는 C₆-C₁₀ 아릴을 포함한다. 아릴의 구체적인 예는 페닐 및 나프틸(예를 들어, 1-나프틸 및 2-나프틸)을 포함한다.

[0214] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 이외에도 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 환형 1가 기 및 방향족 헤테로환형기를 의미한다. 고리는 단환 고리 또는 또 다른 고리와와의 축합 고리일 수 있고 부분적으로 포화될 수 있다. 헤테로아릴의 고리를 구성하는 원자의 수는 바람직하게는 5 내지 10(5- 내지 10-원 헤테로아릴), 더욱 바람직하게는 5 내지 7(5- 내지 7-원 헤테로아릴)이다. 헤테로아릴의 구체적인 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈옥사디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 아자인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 벤조디옥솔릴, 인돌리지닐, 이미다조피리딜, 피라졸로피리딜, 이미다조피리딜, 트리아졸로피리딜, 피롤로피라지닐 및 플로피리딜을 포함한다.

[0215] 본원에서 사용된 용어 "아랄킬 (아릴알킬)"은 위에 정의된 "알킬"의 적어도 하나의 수소 원자를 위에 정의된 "아릴"로 대체한 기를 의미한다. 아랄킬로서, C₇-C₁₄ 아랄킬이 바람직하고, C₇-C₁₀ 아랄킬이 더욱 바람직하다. 아랄킬의 구체적인 예는 벤질, 페네틸 및 3-페닐프로필을 포함한다.

[0216] 본원에서 사용된 용어 "지방족 고리"는 비방향족 탄화수소 고리를 의미한다. 알리사이클릭 고리는 고리 내에 불포화 결합을 가질 수 있으며, 두 개 이상의 고리를 갖는 다환 고리일 수 있다. 고리를 구성하는 탄소 원자는 산화를 통해 카르보닐을 형성할 수 있다. 지방족 고리는 바람직하게는 3- 내지 8-원 지방족 고리이다. 지방족 고리의 구체적인 예는 시클로프로판 고리, 시클로부탄 고리, 시클로펜탄 고리, 시클로헥산 고리, 시클로헵탄 고리, 시클로옥탄 고리 및 비시클로[2.2.1]헵탄 고리를 포함한다.

[0217] 본원에서 사용된 용어 "포화 헤테로사이클"은 고리 내에 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 포함하지 않고 탄소 원자 이외에 1 내지 5개의 헤테로원자를 포함하는 비방향족 헤테로사이클을 의미한다. 포화된 헤테로사이클은 단환 고리일 수도 있고, 다른 고리, 예를 들어, 방향족 고리, 예를 들어, 벤젠 고리와 축합 고리를 형성할 수도 있다. 포화 헤테로사이클의 바람직한 예는 4- 내지 10-원 포화 헤테로사이클을 포함한다. 포화 헤테로사이클의 구체적인 예는 아제티딘 고리, 옥소아제티딘 고리, 옥세탄 고리, 테트라히드로푸란 고리, 테트라히드로피란 고리, 모르폴린 고리, 티오모르폴린 고리, 피롤리딘 고리, 2-옥소피롤리딘 고리, 4-옥소피롤리딘 고리, 피페리딘 고리, 4-옥소피페리딘 고리, 피페라진 고리, 피라졸리딘 고리, 이미다졸리딘 고리, 옥사졸리딘 고리, 이속사졸리딘 고리, 티아졸리딘 고리, 이소티아졸리딘 고리, 티아디아졸리딘 고리, 옥사졸리돈 고리, 디옥솔란 고리, 디옥산 고리, 티에탄 고리, 옥타히드로인돌 고리, 인돌린 고리, 아제판 고리, 디옥세판 고리 및 5,9-디옥사스피로[3.5]노난 고리를 포함한다.

[0218] 본원에 기재된 화합물은 이의 염 또는 이의 용매화물일 수 있다. 상기 화합물의 염의 예에는 염산염; 브롬화수소산염; 요오드화수소산염; 인산염; 아인산염; 황산염; 메탄설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트와 같은 설포산염; 아세트산염, 구연산염, 사과산염, 타르트레이트, 석신산염 및 살리실산염과 같은 카르복실산염; 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속염; 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리 토금속염; 및 암모늄염, 알킬암모늄염, 디알킬암모늄염, 트리알킬암모늄염 및 테트라알킬암모늄염과 같은 암모늄염이 포함된다. 이들 염은 예를 들어 화합물을 산 또는 염기와 접촉시켜 생성된다. 본원에서 사용된 "용매화물"은 화합물이 용매와 함께 형성한 분자 집단을 지칭한다. 용매화물의 예는 수화물, 알코올 용매화물(예컨대 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 1-프로판올 용매화물 또는 2-프로판올 용매화물)을 포함하며, 디메틸 설펝사이드와 같은 단일 용매와 형성된 용매화물뿐만 아니라, 화합물 한 분자당 복수의 용매와 형성된 용매화물 또는 화합물 한 분자당 복수 유형의 용매와 형성된 용매화물을 포함한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물로 지칭된다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 바람직하게는 수화물이다. 이러한 수화물의 구체적인 예는 1 내지 10수화물, 바람직하게는 1 내지 5수화물, 더욱 바람직하게는 1 내지 3수화물을 포함한다.

[0219] 본원에서 사용된 "아미노산"은 천연 아미노산 및 비천연 아미노산(때때로 아미노산 유도체로도 지칭됨)을 포함

한다. 본원에서 사용된 "아미노산"은 아미노산 잔기를 의미할 수 있다. 본 명세서에서 사용 시 용어 "천연 아미노산"은 Gly, Ala, Ser, Thr, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, His, Glu, Asp, Gln, Asn, Cys, Met, Lys, Arg 또는 Pro를 지칭한다. 비천연 아미노산(아미노산 유도체)은 특정하게 제한되지 않으며, 이의 예는 β-아미노산, D 유형 아미노산, N-치환 아미노산, α, α-이치환 아미노산, 천연 아미노산과 상이한 측쇄를 갖는 아미노산 및 히드록시카르복실산을 포함한다. 본원에서 사용된 아미노산으로서, 임의의 입체형태를 갖는 아미노산이 허용된다. 아미노산의 측쇄의 선택은 특별히 제한되지 않으며, 측쇄는 수소 원자 이외에, 알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 아릴기, 헤테로아릴기, 아랄킬기, 헤테로아랄킬기, 시클로알킬기, 스피로-결합된 시클로알킬기 중에서 자유롭게 선택된다. 측쇄 각각은 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 제한되지 않으며, 하나 또는 둘 이상의 치환기가 예를 들어 할로젠 원자, O 원자, S 원자, N 원자, B 원자, Si 원자 또는 P 원자를 포함하는 임의의 치환기 중에서 독립적으로 자유롭게 선택될 수 있다. 즉, 측쇄의 예는 치환될 수 있는 알킬기, 알콕시기, 알콕시알킬기, 알케닐기, 알킬닐기, 아릴기, 헤테로아릴기, 아랄킬기 또는 시클로알킬기, 또는 옥소, 아미노카르보닐 및 할로젠 원자를 포함한다. 한 비제한적 양태에서, 본원의 아미노산은 동일한 분자 내에 카르복실기 및 아미노기를 갖는 화합물일 수 있으며, 이의 구체적인 예는 4-아미노부탄산, 5-아미노펜탄산, 6-아미노헥산산, 4-피페리딘 카르복실산 및 4-아미노벤조산을 포함한다.

- [0220] 본원에서 사용된 "펩티드" 및 "펩티드 화합물"은 아마이드 결합 또는 에스테르 결합을 통해 연결된 천연 아미노산 및/또는 비천연 아미노산으로부터 형성된 펩티드인 한 특별히 제한되지 않는다. 펩티드 화합물에 포함된 잔기의 수는 바람직하게는 5 내지 30개의 잔기, 더욱 바람직하게는 7 내지 15개의 잔기, 더욱더 바람직하게는 9 내지 13개의 잔기이다. 펩티드에 포함된 잔기의 수는 바람직하게는 2 내지 29개의 잔기, 더욱 바람직하게는 2 내지 14개의 잔기, 더욱더 바람직하게는 2 내지 12개의 잔기이다. 펩티드 및 펩티드 화합물은 선형 펩티드 또는 환형 펩티드일 수 있다.
- [0221] 본원에서 사용 시, 펩티드 화합물을 구성하는 "아미노산 잔기" 및 "펩티드 잔기"는 때때로 단순히 각각 "아미노산" 및 "펩티드 잔기"로 지칭된다.
- [0222] 본원에서 사용된 용어 "선택적으로 치환된"은 임의의 치환기로 치환될 수 있는 기를 의미한다. 치환기는 치환기 각각에 추가로 첨가될 수 있다. 이러한 치환기는 제한되지 않으며 할로젠 원자, 산소 원자, 황 원자, 질소 원자, 붕소 원자, 규소 원자 또는 인 원자를 포함하는 임의의 치환기 중에서 각각 독립적으로 자유롭게 선택된 하나 또는 둘 이상의 치환기일 수 있다. 치환기의 예는 알킬, 알콕시, 플루오로알킬, 플루오로알콕시, 옥소, 아미노카르보닐, 알킬설폰닐, 알킬설폰닐아미노, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 할로젠, 니트로, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 카르복실, 알콕시카르보닐 및 포르밀을 포함한다.
- [0223] 본원에서 사용된 할로젠화 용매의 예는 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄 및 사염화탄소를 포함한다. 이들 중에서, 디클로로메탄, 클로로포름 및 1,2-디클로로에탄이 바람직하다.
- [0224] 본원에서 사용된 벤젠 유형 용매의 예는 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 플루오로벤젠, 클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 브로모벤젠, 아니솔, 에틸벤젠, 니트로벤젠, 큐벤 및 벤조트리플루오라이드를 포함한다. 이들 중에서, 톨루엔, 플루오로벤젠, 클로로벤젠 및 벤조트리플루오라이드가 바람직하다.
- [0225] 본원에서 사용된 에테르 유형 용매의 예는 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥솔란, 1,2-디메톡시에탄, 디이소프로필 에테르, 시클로펜틸 메틸 에테르, t-부틸 메틸 에테르, 4-메틸테트라히드로피란, 디글라임, 트리글라임 및 테트라글라임을 포함한다.
- [0226] 본원에서 사용된 에스테르 유형 용매의 예는 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 메틸 프로피오네이트, 프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 펜틸 아세테이트, 디메틸 카르보네이트, 디에틸 카르보네이트 및 γ-발레로락톤을 포함한다. 이들 중에서, 에틸 아세테이트 및 디메틸 카르보네이트가 바람직하다.
- [0227] 본원에서 사용된 니트릴 유형 용매의 예는 아세토니트릴 및 프로피오니트릴을 포함한다. 이들 중에서, 아세토니트릴이 바람직하다.
- [0228] 본원에서 사용된 플루오로알코올의 예는 2,2,2-트리플루오로에탄올 및 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올을 포함한다.
- [0229] 본원에서 사용된 알코올의 예는 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 2-프로판올을 포함한다. 이들 중에서, 메탄올,

에탄올 및 2-프로판올이 바람직하다.

[0230] 본원에서 사용된 용어 "하나 이상의"은 1 또는 2 또는 더 큰 숫자를 의미한다. 용어 "하나 이상의"가 기의 치환기와 관련된 맥락에서 사용되는 경우, 상기 용어는 1 내지 기에 의해 허용되는 치환기의 최대 수의 수를 의미한다. 용어 "하나 이상의"의 구체적인 예는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 및/또는 더 큰 숫자를 포함한다.

[0231] 본원에서 사용된 용어 "및/또는"의 의미는 "및" 그리고 "또는"이 적절하게 조합된 임의의 조합을 포함한다. 구체적으로, 예를 들어, 용어 "A, B 및/또는 C"는 다음의 일곱 가지 변형을 포함한다:

[0232] (i) A, (ii) B, (iii) C, (iv) A 및 B, (v) A 및 C, (vi) B 및 C, 및 (vii) A, B 및 C.

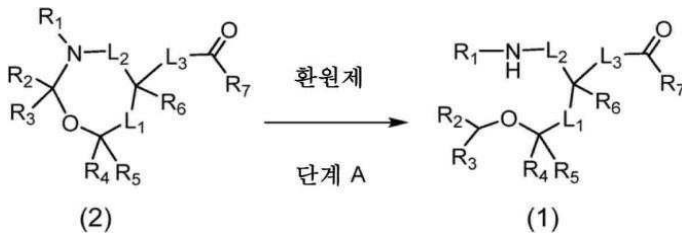
[0233] (일반적 제조 방법)

[0234] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법이 기술될 것이다.

[0235] 한 양태에서, 화학식 (1)로 표시되는 화합물은 예를 들어, 아래에 나타난 바와 같은 단계를 포함하는 제조 방법 1에 의해 제조될 수 있다.

[0236] 제조 방법 1:

[0237] [화학식 7]



[0238] 상기 화학식에서, R₁은 전자 끄는 기이다. R₁은 바람직하게는 -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₃, -S(=O)₂-R₁₄, -S(=O)₂-OR₁₅, -P(=O)-R₁₆R₁₇ 또는 -P(=O)-(OR₁₈)₂이고, 여기서 R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ 및 R₁₈은 각각 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴이다. 구체적 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 트리플루오로메틸, 페닐, 니트로페닐, 피리딜, 벤질, 메톡시벤질, 플루오로벤질 및 9-플루오레닐메틸을 포함한다. R₁은 더욱 바람직하게는 -C(=O)-R₁₂, -C(=O)-OR₁₃ 또는 -S(=O)₂-R₁₄이고, 여기서 R₁₂, R₁₃ 및 R₁₄는 각각 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴이다. 구체적 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 트리플루오로메틸, 페닐, 니트로페닐, 피리딜, 벤질, 메톡시벤질, 플루오로벤질 및 9-플루오레닐메틸을 포함한다. R₁은 더욱 바람직하게는 벤질옥시카르보닐(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 아세틸, 트리플루오로아세틸, 메탄설포닐, 파라-톨루엔설포닐, (트리플루오로메틸)설포닐 및 2-니트로벤젠설포닐(Nosyl)이다. R₁은 특히 바람직하게는 벤질옥시카르보닐(Cbz) 및 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)이다. 한 양태에서, R₁은 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기이다. 이 경우에, R₁은 바람직하게는 N-말단이 벤질옥시카르보닐(Cbz) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)로 보호되는 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기, 더욱 바람직하게는 N-말단이 벤질옥시카르보닐(Cbz) 또는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)로 보호되는 아미노산 잔기이다.

[0240] 화학식의 R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴이거나, R₂ 및 R₃은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성한다. 바람직하게는, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 또는 피리딜이거나, R₂ 및 R₃은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는, R₂가 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 이소부틸인 경우, R₃은 수소 또는 메틸이거나, R₂ 및 R₃은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4- 내지 6-원 지방족 고리를 형성한다.

- [0241] 화학식의 R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 또는 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴이거나, R₄ 및 R₅는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성한다. 바람직하게는, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, tert-부틸, 이소부틸, 이소펜틸, 벤질, 페닐 또는 피리딜이거나, R₄ 및 R₅는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리를 형성한다. 더욱 바람직하게는, R₄는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 이소부틸이고, R₅는 수소이다. 더욱 바람직하게는, R₄는 수소 또는 메틸이고, R₅는 수소이다.
- [0242] 화학식의 R₆은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이다. 바람직하게는, R₆은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 벤질이고, 더욱 바람직하게는, R₆은 수소이다.
- [0243] 상기 화학식에서, R₇은 -OR₈, -NR₉R_{9'}, 아미노산 잔기 또는 펩티드 잔기이고; R₈, R₉ 및 R_{9'}은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬이거나, R₉ 및 R_{9'}은 개재 질소 원자와 함께 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성한다. 바람직하게는, R₇은 -OR₈이고, 더욱 바람직하게는, R₇은 -OH이다. 한 양태에서, 바람직하게는 R₇은 -OR₈이고, R₈은 C₁-C₆ 알킬이고, 더욱 바람직하게는 R₇은 -OR₈이고, R₈은 메틸이다. 한 양태에서, R₇은 C-말단이 C₁-C₆ 알킬 에스테르로 보호되는 아미노산 잔기이다.
- [0244] 상기 화학식에서, L₁, L₂ 및 L₃은 각각 단일 결합 또는 -CH₂-이고, 단 L₁이 -CH₂-인 경우, L₂는 단일 결합이고; L₂가 -CH₂-인 경우, L₁ 및 L₃은 각각 단일 결합이고; L₃이 -CH₂-인 경우, L₂는 단일 결합이다. 바람직하게는, L₁, L₂ 및 L₃은 각각 단일 결합이다.
- [0245] 제조 방법 1의 단계는 환형 N,0-아세탈 유도체 (2)에 대한 고리 열림을 수반하는 환원적 수소화 반응에 의해 0-치환 세린 유도체 (1)를 제조하는 단계이다. 이 단계는 환원제의 존재 또는 부재하에, 산의 존재 또는 부재하에, 용매의 존재 또는 부재하에, 그리고 가용화제의 존재 또는 부재하에, 바람직하게는 -50°C 내지 50°C의 온도에서, 더욱 바람직하게는 -40°C 내지 40°C의 온도에서, 더욱 바람직하게는 -30°C 내지 30°C의 온도에서, 특히 바람직하게는 -20°C 내지 25°C의 온도에서, 바람직하게는 5분 내지 24시간 동안, 더욱 바람직하게는 10분 내지 12시간 동안, 더욱 바람직하게는 20분 내지 8시간 동안, 특히 바람직하게는 30분 내지 5시간 동안 수행될 수 있다.
- [0246] 환원제로서, 수소화물계 환원제가 사용될 수 있고, 이의 예는 트리에틸실란, 트리아소프로필실란, 트리스트리메틸실릴실란, 페닐실란, 디메틸페닐실란, 테트라페닐디실란, 폴리(메틸히드로실록산) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산과 같은 실란계 환원제 및 보란계 환원제를 포함한다. 이들 중에서, 바람직하게는 트리에틸실란, 폴리(메틸히드로실록산) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산이 사용되고, 더욱 바람직하게는 트리에틸실란이 사용된다.
- [0247] 사용되는 환원제의 양은 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 화학식 (2)로 표시되는 화합물에 대해 0.5 당량 이상 30 당량 이하를 포함한다. 양은 바람직하게는 1 당량 이상 20 당량 이하, 더욱 바람직하게는 1.5 당량 이상 10 당량 이하, 더욱더 바람직하게는 2 당량 이상 7 당량 이하이다.
- [0248] 사용될 수 있는 산의 예는 트리플루오로메탄설포산(TfOH), 메탄설포산(MsOH) 및 트리플루오로아세트산(TFA)과 같은 브뢴스테드 산; 보론 트리플루오라이드와 에테르계 용매의 복합체 및 트리알킬실릴 트리플레이트와 같은 비금속 루이스 산; 및 아래에 기재된 바와 같은 금속 루이스 산을 포함하고, 금속 루이스 산이 바람직하다.
- [0249] 본원의 금속 루이스 산은 금속 및 음이온성 기를 구성되는 루이스 산을 의미하며, 이의 예는 금속 할로겐화물, 금속 트리플레이트, 금속 알콕사이드 및 금속 할로겐화물 알콕사이드를 포함한다. 금속 루이스 산의 금속은 알려진 다가 금속일 수 있으며, 이의 예는 티타늄, 주석, 스칸듐, 지르코늄, 아연, 알루미늄, 갈륨, 비스무트, 안티몬, 카드뮴, 바나듐, 몰리브덴, 텅스텐, 철, 구리, 코발트, 납, 니켈, 은 및 희토류 금속을 포함한다. 이들 중에서, 티타늄, 주석, 스칸듐, 지르코늄, 아연 및 알루미늄이 바람직하고, 티타늄, 주석 및 스칸듐이 더욱 바람직하고, 티타늄 및 주석이 더욱더 바람직하다. 금속 루이스 산의 음이온성 기는 알려진 음이온성 기일 수 있으며, 이의 예는 트리플루오로메탄설포산(TfOH), 메탄설포산(MsOH), 비스(트리플루오로메탄설포닐)이미드(Tf₂NH), 트리스(트리플루오로메탄설포닐)메탄(HCTf₃), 펜타플루오로페닐비스(트리플릴)메탄(C₆H₅CHTf₂), 트리플

루오로아세트산(TFA), 2,2,2-트리플루오로에탄올, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 및 페놀에서 유도된 음이온성 기를 포함한다. 음이온성 기는 이들 음이온성 기로 구성된 기 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 조합일 수 있다.

[0250] 금속 루이스 산의 구체적인 예는 금속 할로겐화물, 예컨대 사할로겐화티타늄(예를 들어 사염화티탄(TiCl₄)) 및 사할로겐화주석(예를 들어 사염화주석(SnCl₄)), 금속 트리플레이트, 예컨대 스칸듐 트리플레이트(Sc(OTf)₃), 금속 알콕사이드, 예컨대 테트라알콕시티타늄(예를 들어 테트라이소프로필 오르토티타네이트(Ti(OiPr)₄)) 및 알콕시트리클로로티타늄(예를 들어 이소프로폭시트리클로로티타늄(TiCl₃(OiPr)))을 포함한다. 이들 중에서, 이소프로폭시트리클로로티타늄이 바람직하다. 금속 루이스 산은 복수의 루이스 산의 조합, 예를 들어 사할로겐화티타늄 및 테트라알콕시티타늄의 조합일 수도 있다. 이들 중에서, 사염화티탄 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트의 조합이 바람직하다. 이 경우에, 사할로겐화티타늄 : 테트라알콕시티타늄의 몰비는 특정하게 제한되지 않지만, 바람직하게는 2 내지 4 : 1, 더욱 바람직하게는 3 : 1이다.

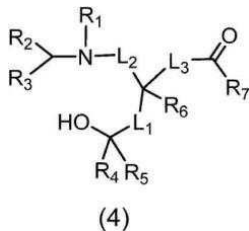
[0251] 사용되는 산의 양은 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 화학식 (2)으로 표시되는 화합물에 대해 0.1 당량 이상 20 당량 이하를 포함한다. 양은 바람직하게는 0.5 당량 이상 5 당량 이하, 더욱 바람직하게는 1 당량 이상 3 당량 이하이다.

[0252] 용매의 예는 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 및 클로로포름과 같은 할로겐화 용매 그리고 톨루엔, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 및 벤조트리플루오라이드와 같은 벤젠 유형 용매를 포함한다. 이들 중에서, 바람직하게는 디클로로메탄, 톨루엔 및 클로로벤젠이 사용된다.

[0253] 제조 방법 1의 단계 A는 추가로 가용화제의 존재하에 수행될 수 있다. 가용화제의 예는 2,2,2-트리플루오로에탄올 및 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올과 같은 플루오로알코올, 메탄올, 에탄올 및 2-프로판올과 같은 알코올, 아세트니트릴과 같은 니트릴 유형 용매 및 에틸 아세테이트 및 디메틸 카르보네이트와 같은 에스테르 유형 용매를 포함한다. 이들 중에서, 바람직하게는 2,2,2-트리플루오로에탄올 및 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올이 사용된다.

[0254] 한 양태에서, 제조 방법 1의 단계의 후처리 단계에서 염기의 첨가는 반응 혼합물에 불순물로서 포함된 화합물 (4)의 함량을 감소시킬 수 있다.

[0255] [화학식 8]



[0256] 염기의 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 및 수산화테트라메틸암모늄과 같은 수산화테트라알킬암모늄을 포함한다. 이들 중에서, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨이 사용된다.

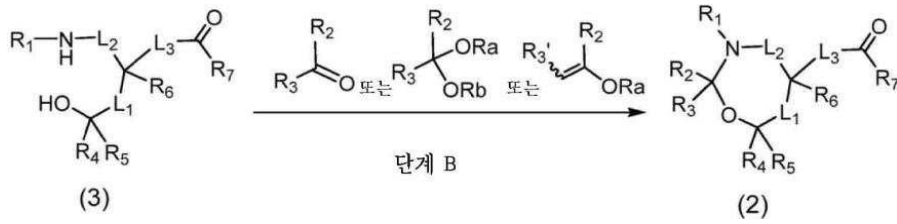
[0258] 이 염기 처리 단계는 바람직하게는 -5℃ 내지 50℃의 온도에서, 더욱 바람직하게는 0℃ 내지 40℃의 온도에서, 더욱 바람직하게는 5℃ 내지 30℃의 온도에서, 특히 바람직하게는 10℃ 내지 25℃의 온도에서, 바람직하게는 5분 내지 24시간 동안, 더욱 바람직하게는 10분 내지 12시간 동안, 더욱 바람직하게는 20분 내지 8시간 동안, 특히 바람직하게는 30분 내지 5시간 동안 수행될 수 있다.

[0259] 한 양태에서, 제조 방법 1의 단계로 얻은 0-치환 세린 유도체 (1) 중에서, R₇이 -OH인 0-치환 세린 유도체 (1)의 경우, 반응 혼합물에 포함된 불순물의 함량은 2차 아민, 3차 아민, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속과의 염을 형성하고 결정화를 수행함으로써 감소될 수 있다.

[0260] 염의 예는 디시클로헥실아민, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화칼슘을 포함하고, 이들 중에서, 바람직하게는 디시클로헥실아민이 사용된다.

[0261] 한 양태에서, 제조 방법 1의 단계에서 출발 물질로서 사용되는 환형 N,0-아세탈 유도체 (2)는 출발 물질로서 화합물 (3)을 사용하는 아래에 나타난 단계 B를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0262] [화학식 9]



[0263]

[0264] 상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, L₂ 및 L₃은 단계 A에서 정의된 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, L₂ 및 L₃과 동일한 의미를 갖는다.

[0265] 상기 화학식에서, Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 C₁-C₆ 알킬기이거나, Ra 및 Rb는 개재 산소 원자 및 탄소 원자와 함께 5- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성한다.

[0266] 상기 화학식에서, R₃'은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되거나, R₃'은 R₂ 및 개재 탄소 원자와 함께 4- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성한다.

[0267] 제조 방법 1의 단계 B는 화합물 (3)을 알데히드, 케톤, 아세탈 또는 비닐 에테르와 반응시켜 환형 N,O-아세탈 유도체 (2)를 제조하는 단계이다. 이 단계는 산의 존재 또는 부재하에, 용매의 존재 또는 부재하에, 그리고 실릴화제의 존재 또는 부재하에, 바람직하게는 -10°C 내지 80°C의 온도에서, 더욱 바람직하게는 0°C 내지 70°C의 온도에서, 더욱 바람직하게는 10°C 내지 60°C의 온도에서, 특히 바람직하게는 20°C 내지 50°C의 온도에서, 바람직하게는 5분 내지 24시간 동안, 더욱 바람직하게는 10분 내지 12시간 동안, 더욱 바람직하게는 20분 내지 6시간 동안, 특히 바람직하게는 30분 내지 3시간 동안 수행될 수 있다.

[0268] 사용될 수 있는 산의 예는 트리플루오로메탄설포산(TfOH), 메탄설포산(MsOH) 및 트리플루오로아세트산(TFA)과 같은 브뢴스테드 산; 보론 트리플루오라이드와 에테르계 용매의 복합체 및 트리알킬실릴 트리플레이트와 같은 비금속 루이스 산; 및 위에 기재된 바와 같은 금속 루이스 산을 포함하고, 루이스 산이 바람직하다.

[0269] 루이스 산의 구체적인 예는 보론 트리플루오라이드-테트라히드로푸란 복합체, 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테르 복합체 및 트리메틸실릴 트리플레이트를 포함한다.

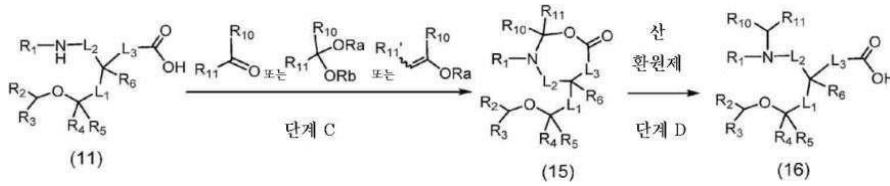
[0270] 사용되는 산의 양은 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 화학식 (3)으로 표시되는 화합물에 대해 0.05 당량 이상 1 당량 이하를 포함한다. 양은 바람직하게는 0.1 당량 이상 0.5 당량 이하이다.

[0271] 용매의 예는 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 및 클로로포름과 같은 할로젠화 용매, 톨루엔, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 및 벤조트리플루오라이드와 같은 벤젠 유형 용매, 그리고 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란 및 시클로펜틸메틸 에테르와 같은 에테르 유형 용매를 포함한다. 이들 중에서, 바람직하게는 디클로로메탄, 톨루엔 및 2-메틸테트라히드로푸란이 사용된다.

[0272] 제조 방법 1의 단계 B는 추가로 실릴화제의 존재하에 수행될 수 있다. 실릴화제의 예는 N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드, N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 및 1-트리메틸실릴이미다졸을 포함할 수 있고, 이들 중에서 바람직하게는 N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드가 사용된다.

[0273] 한 양태에서, 제조 방법 1의 단계로 얻은 0-치환 세린 유도체 (1) 중에서, R₇이 -OH인 0-치환 세린 유도체 (11)는 출발 물질로서 사용되어 아래에 나타난 단계 C 및 단계 D를 포함하는 방법에 의해 질소 원자상에 치환기(-CHR₁₀R₁₁)를 갖는 0-치환 세린 유도체 (16)를 제조할 수 있다.

[0274] [화학식 10]



[0275]

[0276] 상기 화학식에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, L₂ 및 L₃은 단계 A에서 정의된 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, L₁, L₂ 및 L₃과 동일한 의미를 갖는다.

[0277] 상기 화학식의 Ra 및 Rb는 각각 단계 B의 Ra 및 Rb와 동일한 의미를 갖는다.

[0278] 상기 화학식에서, R₁₀ 및 R₁₁은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되거나, R₁₀ 및 R₁₁은 개재 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성한다.

[0279] 상기 화학식에서, R_{11'}은 수소, 선택적으로 치환기를 갖는 C₁-C₆ 알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₃-C₆ 시클로알킬, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알케닐, 선택적으로 치환기를 갖는 C₂-C₆ 알키닐, 선택적으로 치환기를 갖는 아랄킬, 선택적으로 치환기를 갖는 아릴 및 선택적으로 치환기를 갖는 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되거나, R_{11'}은 R₁₀ 및 개재 탄소 원자와 함께 4- 내지 8-원 지방족 고리 또는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클을 형성한다.

[0280] 상기 단계 C는 0-치환 세린 유도체 (11)를 알데히드, 케톤, 아세탈 또는 비닐 에테르와 반응시켜 예를 들어, Freidinger et al. (J. Org. Chem., 1983, 48 (1), 77-81)의 방법에 따라 옥사졸리디논(15)을 얻는 단계이다. 이 단계는 루이스 산의 존재 또는 부재하에 그리고 용매의 존재 또는 부재하에 수행될 수 있다.

[0281] 사용될 수 있는 루이스 산의 예는 보론 트리플루오라이드와 에테르계 용매의 복합체 및 트리알킬실릴 트리플레이트와 같은 비금속 루이스 산; 및 위에 기재된 바와 같은 금속 루이스 산을 포함한다.

[0282] 루이스 산의 구체적인 예는 보론 트리플루오라이드-테트라히드로푸란 복합체, 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테르 복합체, 트리메틸실릴 트리플레이트, 사염화티탄 및 테트라알콕시티타늄을 포함하고, 이들 중에서, 보론 트리플루오라이드-테트라히드로푸란 복합체 및 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테르 복합체가 바람직하다.

[0283] 사용되는 루이스 산의 양은 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 화학식 (11)로 표시되는 화합물에 대해 0.2 당량 이상 5 당량 이하를 포함한다. 양은 바람직하게는 0.5 당량 이상 3 당량 이하, 더욱 바람직하게는 1 당량 이상 2 당량 이하이다.

[0284] 용매의 예는 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 및 클로로포름과 같은 할로젠화 용매 그리고 톨루엔, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 및 벤조트리플루오라이드와 같은 벤젠 유형 용매를 포함한다. 이들 중에서, 바람직하게는 디클로로메탄, 톨루엔 및 클로로벤젠이 사용된다.

[0285] 상기 단계 D는 옥사졸리디논 (15)에서 환원성 고리 열림 반응을 수행하여 질소 원자상에 치환기(-CHR₁₀R₁₁)를 갖는 0-치환 세린 유도체 (16)를 제조하는 단계이다. 이 단계는 산의 존재 또는 부재하에, 환원제의 존재 또는 부재하에, 그리고 용매의 존재 또는 부재하에 수행될 수 있다.

[0286] 사용될 수 있는 산의 예는 트리플루오로메탄설포산(TfOH), 메탄설포산(MsOH) 및 트리플루오로아세트산(TFA)과 같은 브뢴스테드 산; 보론 트리플루오라이드와 에테르계 용매의 복합체 및 트리알킬실릴 트리플레이트와 같은 비금속 루이스 산; 및 위에 기재된 바와 같은 금속 루이스 산을 포함하고, 루이스 산이 바람직하다.

[0287] 루이스 산의 구체적인 예는 보론 트리플루오라이드-테트라히드로푸란 복합체, 보론 트리플루오라이드-디에틸 에테르 복합체, 트리메틸실릴 트리플레이트, 사염화티탄 및 테트라알콕시티타늄을 포함하고, 이들 중에서, 트리메틸실릴 트리플레이트가 바람직하다.

- [0288] 사용되는 루이스 산의 양은 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 화학식 (15)로 표시되는 화합물에 대해 0.2 당량 이상 5 당량 이하를 포함한다. 양은 바람직하게는 0.5 당량 이상 3 당량 이하, 더욱 바람직하게는 1 당량 이상 2 당량 이하이다.
- [0289] 환원제로서, 수소화물계 환원제가 사용될 수 있고, 이의 예는 트리에틸실란, 트리아소프로필실란, 트리스트리메틸실릴실란, 페닐실란, 디메틸페닐실란, 테트라페닐디실란, 폴리(메틸히드로실록산) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산과 같은 실란계 환원제 및 보란계 환원제를 포함한다. 이들 중에서, 바람직하게는 트리에틸실란, 폴리(메틸히드로실록산) 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산이 사용되고, 더욱 바람직하게는 트리에틸실란이 사용된다.
- [0290] 사용되는 환원제의 양은 특별히 제한되지 않으며, 이의 예는 화학식 (15)로 표시되는 화합물에 대해 1 당량 이상 20 당량 이하를 포함한다. 양은 바람직하게는 1.5 당량 이상 10 당량 이하, 더욱 바람직하게는 2 당량 이상 5 당량 이하이다.
- [0291] 용매의 예는 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 및 클로로포름과 같은 할로젠화 용매 그리고 톨루엔, 클로로벤젠, 플루오로벤젠 및 벤조트리플루오라이드와 같은 벤젠 유형 용매를 포함한다. 이들 중에서, 바람직하게는 디클로로메탄, 톨루엔 및 클로로벤젠이 사용된다.
- [0292] 한 양태에서, 상기 제조 방법에 의해 얻은 화학식 (11) 또는 화학식 (16)으로 표시되는 0-치환 세린 유도체는 예를 들어 W02021132545에 기술된 제조 방법(펩티드 화합물의 합성 방법)에 의해 펩티드 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 구체적으로, W02021132545의 실시예 14에 기술된 Cbz-Ser(tBu)-MePhe-MeVal-Asp(tBu)-피페리딘(4 mer), Cbz-MeIle-Ser(tBu)-MePhe-MeVal-Asp(tBu)-피페리딘(5 mer), Cbz-MeGly-MeIle-Ser(tBu)-MePhe-MeVal-Asp(tBu)-피페리딘(6 mer), Cbz-MeLeu-Val-MeGly-MeIle-Ser(tBu)-MePhe-MeVal-Asp(tBu)-피페리딘(7 mer), Cbz-Val-MeGly-MeIle-Ser(tBu)-MePhe-MeVal-Asp(tBu)-피페리딘(8 mer), Cbz-Leu-MeLeu-Val-MeGly-MeIle-Ser(tBu)-MePhe-MeVal-Asp(tBu)-피페리딘(9 mer), Cbz-MePhe-Leu-MeLeu-Val-MeGly-MeIle-Ser(tBu)-MePhe-MeVal-Asp(tBu)-피페리딘(10 mer) 또는 Cbz-MeAla-MePhe-Leu-MeLeu-Val-MeGly-MeIle-Ser(tBu)-MePhe-MeVal-Asp(tBu)-피페리딘(11mer)의 제조예와 유사한 방식으로, 펩티드 화합물은 Cbz-Ser(tBu)-OH 대신 화학식 (11) 또는 화학식 (16)으로 표시되는 0-치환 세린 유도체를 사용하여 제조될 수 있다. 이 경우에, 화학식 (11) 또는 화학식 (16)의 R₁은 아미노기의 보호기, 바람직하게는 Cbz이다. 위에 기재된 아미노산 서열은 단지 하나의 예일 뿐이며, 아미노산의 종류는 제한되지 않는다.
- [0293] 한 양태에서, 화학식 (11) 또는 화학식 (16)으로 표시되는 0-치환 세린 유도체는 예를 들어 W02013100132에 기술된 제조 방법(펩티드 화합물의 고리화 방법)에 의해 펩티드 화합물 또는 환형 펩티드 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 구체적으로, 펩티드 화합물 또는 환형 펩티드 화합물은 Fmoc-Ser(tBu)-OH 대신 화학식 (11) 또는 화학식 (16)로 표시되는 0-치환 세린 유도체를 사용하여 W02013100132의 실시예 18 내지 20의 펩티드 화합물 또는 환형 펩티드 화합물을 제조하는 방법에 따라 제조될 수 있다. 이 경우에, 화학식 (11) 또는 화학식 (16)의 R₁은 아미노기의 보호기, 바람직하게는 Fmoc이다. 위에 기재된 아미노산 서열은 단지 하나의 예일 뿐이며, 아미노산의 종류는 제한되지 않는다.
- [0294] 한 양태에서, 본 발명은 다음으로 구성된 군에서 선택된 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물이다:
- [0295] 다음으로 구성된 군에서 선택되는 화합물:
- [0296] 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산;
- [0297] 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소펜틸옥시-프로판산;
- [0298] 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-부탄산;
- [0299] 2-[벤질옥시카르보닐(메틸)아미노]-3-(시클로부톡시)프로판산;
- [0300] 3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산;
- [0301] 3-벤질옥시카르보닐-2-이소부틸-옥사졸리딘-4-카르복실산;
- [0302] 벤질 4-(시클로부톡시메틸)-5-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실레이트;
- [0303] 벤질 4-([1-메톡시-1-옥사프로판-2-일]카르바모일)-2,2,5-트리메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트;

- [0304] N-(벤질옥시)카르보닐-0-이소프로필-트레오닐-알라닌 메틸 에스테르; 및
- [0305] N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-류실]-0-이소프로필-트레오닌.
- [0306] 이들 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물은 본원에 기재된 제조 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0307] 한 양태에서, 본 발명은 하기 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물이다:
- [0308] (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물;
- [0309] (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소펜틸옥시-프로판산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물;
- [0310] (2S,3R)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-부탄산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물;
- [0311] (2S)-2-[벤질옥시카르보닐(메틸)아미노]-3-(시클로부톡시)프로판산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물;
- [0312] (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물;
- [0313] (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-이소부틸-옥사졸리딘-4-카르복실산 또는 이의 염 또는 이의 용매화물;
- [0314] 벤질 (4S)-4-(시클로부톡시메틸)-5-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실레이트 또는 이의 염 또는 이의 용매화물;
- [0315] 벤질 (4S,5R)-4-[(S)-1-메톡시-1-옥사프로판-2-일]카르바모일]-2,2,5-트리메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트 또는 이의 염 또는 이의 용매화물;
- [0316] N-(벤질옥시)카르보닐-0-이소프로필-L-트레오닐-L-알라닌 메틸 에스테르 또는 이의 염 또는 이의 용매화물; 및
- [0317] N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-L-류실]-0-이소프로필-L-트레오닌 또는 이의 염 또는 이의 용매화물.
- [0318] 이들 화합물 또는 이의 염 또는 이의 용매화물은 본원에 기재된 제조 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0319] 본원에 인용된 모든 선행 기술은 본원에 참조로 포함됨을 유의해야 한다.
- [0320] **실시예**
- [0321] 이후, 본 개시내용은 실시예에 기초하여 더욱 상세하게 기술될 것이지만, 본 개시내용이 하기 실시예에 제한되는 것은 아니다.
- [0322] 하기 실시예에서, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석이 아래에 기재된 분석 조건 중 임의의 것을 사용하여 수행되었다. 각 화합물의 검출이 광다이오드 배열 검출기 또는 질량 분석기를 사용하여 수행되었지만, 증발성 광산란 검출과 같은 다른 기술이 사용될 수도 있다.
- [0323] HPLC 분석 조건 방법 1
- [0324] 장비: Waters ACQUITY UPLC H-Class
- [0325] 컬럼: Ascentis Express 90A C18 (Sigma-Aldrich Co. LLC), 2.1 mm ID × 50 mm, 2.7 μm
- [0326] 이동상: 0.05% TFA/물 (A), 0.05% TFA/MeCN (B)
- [0327] 용리 방법: B): 5% (0분) → 100% (5분) → 5% (5.1분) → 5% (7분)
- [0328] 유량: 0.5 mL/분
- [0329] 컬럼 온도: 35°C
- [0330] 검출 파장: 210 nm (PDA)
- [0331] HPLC 분석 조건 방법 2
- [0332] 장비: Waters ACQUITY UPLC H-Class
- [0333] 컬럼: CHIRALPAK IC-3 (Daicel Corporation) 4.6 mm ID x 150 mm, 3 μm
- [0334] 이동상: 0.05% TFA/물 (A), 0.05% TFA/MeCN (B)
- [0335] 용리 방법: B): 5% (0분) → 60% (20분) → 5% (20.1분) → 5% (25분)
- [0336] 유량: 1.0 mL/분

- [0337] 컬럼 온도: 30℃
- [0338] 검출 파장: 210 nm (PDA)
- [0339] HPLC 분석 조건 방법 3
- [0340] 장비: Waters ACQUITY UPLC H-Class + ACQUITY QDA
- [0341] 컬럼: Ascentis Express 90A C18 (Sigma-Aldrich Co. LLC), 2.1 mm ID × 50 mm, 2.7 μm
- [0342] 이동상: 0.05% TFA/물 (A), 0.05% TFA/MeCN (B)
- [0343] 용리 방법: B): 5% (0분) → 100% (6분) → 5% (6.1분) → 5% (8분)
- [0344] 유량: 0.5 mL/분
- [0345] 컬럼 온도: 35℃
- [0346] 검출 파장: 210 nm (PDA)
- [0347] HPLC 분석 조건 방법 4
- [0348] 장비: Waters ACQUITY UPLC H-Class
- [0349] 컬럼: Ascentis Express C18 (Sigma-Aldrich Co. LLC), 4.6 mm ID × 10 cm, 2.7 μm
- [0350] 이동상: 0.05% TFA/물 (A), 0.05% TFA/MeCN (B)
- [0351] 용리 방법: B): 20% (0분) → 100% (9분) → 20% (9.1분) → 20% (13분)
- [0352] 유량: 0.7 mL/분
- [0353] 컬럼 온도: 35℃
- [0354] 검출 파장: 210 nm (PDA)
- [0355] HPLC 분석 조건 방법 5
- [0356] 장비: Waters ACQUITY UPLC H-Class + ACQUITY QDA
- [0357] 컬럼: CAPCELL CORE ADME manufactured (OSAKA SODA CO., LTD.), 2.1 mm ID × 50 mm, 2.7 μm
- [0358] 이동상: 0.05% TFA/물 (A), 0.05% TFA/MeCN (B)
- [0359] 용리 방법: B): 5% (0분) → 100% (5분) → 5% (5.1분) → 5% (7분)
- [0360] 유량: 0.5 mL/분
- [0361] 컬럼 온도: 35℃
- [0362] 검출 파장: 210 nm (PDA)
- [0363] HPLC 분석 조건 방법 6
- [0364] 장비: Waters ACQUITY UPLC H-Class
- [0365] 컬럼: CHIRALPAK IC-3 (Daicel Corporation) 4.6 mm ID x 150 mm, 3 μm
- [0366] 이동상: 0.05% TFA/물 (A), 0.05% TFA/MeCN (B)
- [0367] 용리 방법: B) 35% (0분) → 90% (20분) → 100% (20.1분) → 100% (22분) → 35% (22.1분) → 35% (27분)
- [0368] 유량: 1.0 mL/분
- [0369] 컬럼 온도: 30℃
- [0370] 검출 파장: 210 nm (PDA)
- [0371] ¹H-NMR 스펙트럼은 핵자기 공명 장치 ECX500II(JEOL Ltd. 제조)을 사용하여 측정되었고 샘플 용매의 중수소 고정 신호를 기준으로 했다. 샘플 용매로서, 측정 목적에 따라 시판되는 중수소화 용매를 사용했다. 내부 표준으

로서 사용된 테트라메틸실란의 화학적 이동은 0 ppm으로 설정되었고, 분석될 화합물의 신호의 화학적 이동은 ppm으로 표현되었다. 신호의 약어는 다음과 같이 표현되었다: s = 단일선, brs = 넓은 단일선, d = 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, dd = 이중 이중선 및 m = 다중선. 신호의 분할 폭은 J 값(Hz)으로 표현되었다. 신호의 적분값은 각 신호의 신호 면적 강도의 비율을 기초로 계산되었다.

[0372] qNMR에 의한 측정 방법은 목표 화합물 및 내부 표준을 포함하는 잔류물을 DMSO-d₆에 용해하고 다음 분석 조건을 거쳐 수행되었다. 수율은 qNMR에 의해 계산된 잔류물 내 목표 화합물의 함량 값 및 HPLC에 의해 계산된 잔류물 내 목표 화합물의 순도 값을 사용하여 하기 식에 의해 계산되었다.

수학식 1

$$\text{수율 (\%)} = \frac{\text{잔류물 중량 (mg)} \times \text{함량 (\%)} \times \text{순도 (\%)}}{\text{이론적 수율 (mg)}} \times 100$$

[0373]

[0374] 측정 장치: JNM-ECZ500R

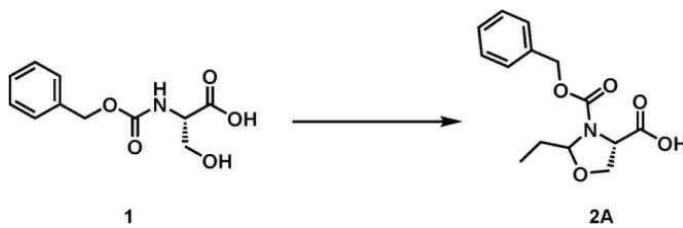
[0375] 내부 표준: 3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조산

[0376] 측정 조건 (¹H-NMR): DMSO-d₆, 펄스각 90°C, 디지털 분해능 0.25 Hz, 이완 시간 60초, 스핀 없음, 누적 횟수 8 회

[0377] 실시예 1: (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산(화합물 3A) 및 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-프로판산(화합물 3B)의 합성을 위한 조건 스크리닝

[0378] (1-1): (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2A)의 합성

[0379] [화학식 11]



[0380]

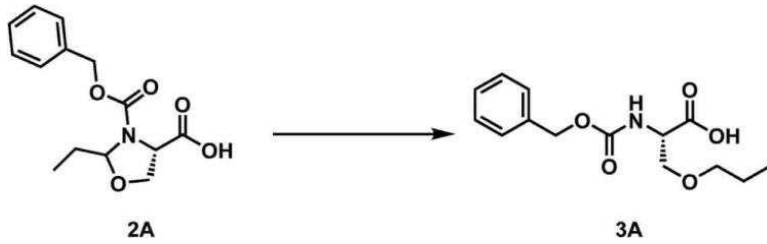
[0381] 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, N-벤질옥시카르보닐-L-세린(화합물 1)(2.01 g, 8.40 mmol), 황산마그네슘(3.01 g, 25 mmol) 및 톨루엔(10 mL)을 실온에서 반응 용기에 첨가했다. 그다음, 프로피온알데히드(0.90 mL, 12.6 mmol) 및 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테르 복합체(0.21 mL, 1.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40 °C에서 2.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과한 다음, 물(10 mL)을 여액에 첨가하고 생성된 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% 탄산나트륨 수용액(10 mL)으로 두 번 세척했다. 생성된 수성층을 혼합하고, 5% 중황산나트륨 일수화물 수용액(55 mL)을 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 톨루엔(10 mL)으로 세 번 세척했다. 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(10 mL)으로 세척했다. 생성된 유기층을 농축한 다음, 톨루엔(6 mL)을 첨가하여 공비 탈수를 세 번 반복하여 화합물 2A(86.5% 함량)를 포함하는 잔류물 2.26 g(HPLC 및 qNMR 분석으로부터 83.2% 수율)을 얻었다.

[0382] UV 강도 비율 (부분입체이성질체 혼합물로서): 98.0%

[0383] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.735분 및 2.776분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0384] (1-2): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산(화합물 3A)의 합성을 위한 산의 스크리닝

[0385] [화학식 12]



[0386]

[0387] 아래의 표 1에 기재된 다양한 산을 사용하는 조건하에 얻은 반응 생성물을 다음과 같이 조사했다.

[0388]반응 용기에, 위의 (1-1)에서 얻은 (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2A)(63.3 mg, 0.20 mmol), 디클로로메탄(0.28 mL) 및 트리에틸실란(0.16 mL, 0.98 mmol)을 첨가하고, 표 1에 기재된 산(0.20 mmol)을 0℃의 외부 온도에서 첨가했다. 혼합물을 0℃의 외부 온도에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 반응 혼합물을 HPLC 분석 조건 방법 1을 사용하여 분석했다.

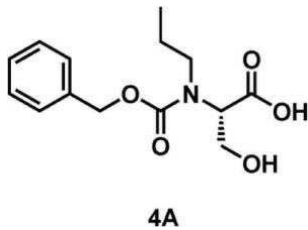
[0389]결과는 표 1에 나타난다. 표 1은 모든 피크에 대한 화합물 3A, 화합물 4A, 화합물 2A 또는 화합물 1의 피크의 HPLC 면적비를 보여준다.

[0390]화합물 3A: 체류 시간 2.836분, LCMS m/z 282 [M+H]⁺

[0391]화합물 4A: 체류 시간 2.418분, LCMS m/z 282 [M+H]⁺

[0392](화합물 4A의 구조)

[0393] [화학식 13]



[0394]

[0395]화합물 2A (부분입체이성질체 혼합물): 총 체류 시간 2.744분 및 2.783분, LCMS m/z 280 [M+H]⁺

[0396]화합물 1: 체류 시간 1.829분, LCMS m/z 240 [M+H]⁺

표 1

실행	산	화합물 3A (목표)	화합물 4A (불순물)	화합물 2A (출발 물질)	화합물 1 (불순물)
1	BF ₃ ·OEt ₂	11	18	52	6
2	TiCl ₄	55	10	27	8
3	Sc(OTf) ₃	68	3	1	24
4	SnCl ₄	74	5	< 1	19
5	ZrCl ₄	41	1	48	7

[0397]

[0398]위의 결과로부터, 어떠한 산을 사용하더라도 목표 화합물 3A가 형성되었다. 그러나, BF₃·OEt₂가 사용되는 경우, 불순물 4A의 생성이 화합물 3A의 생성보다 더 많았다(실행 1). 대조적으로, TiCl₄, Sc(OTf)₃, SnCl₄ 또는 ZrCl₄와 같은 금속 루이스 산이 사용되는 경우, 불순물 4A의 생성이 감소되었고, 화합물 3A가 선택적으로 얻어짐을 확인했다(실행 2 내지 5).

[0399](1-3): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산(화합물 3A)의 합성을 위한 환원제, 용매 및 가용 화제의 스크리닝

[0400] 아래의 표 2에 기재된 산, 환원제, 용매 및 가용화제의 효과를 다음과 같이 조사했다.

[0401] 반응 용기에, 위의 (1-1)에서 얻은 (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2A)(68.4 mg, 0.21 mmol), 용매(0.30 mL), 가용화제(0.85 mmol) 및 환원제(1.06 mmol)를 첨가하고, 표 2에 기재된 산(0.21 mmol)을 0℃의 외부 온도에서 첨가했다. 혼합물을 0℃의 외부 온도에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 반응 혼합물에 대해, HPLC 분석 조건 방법 1을 사용하여 HPLC 분석을 수행했다.

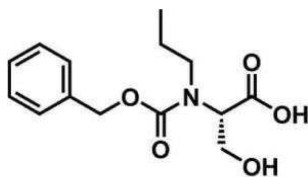
[0402] 결과는 표 2에 나타난다. 표 2는 모든 피크에 대한 화합물 3A, 화합물 4A, 화합물 2A 또는 화합물 1의 피크의 HPLC 면적비를 보여준다.

[0403] 화합물 3A: 체류 시간 2.836분, LCMS m/z 282 [M+H]⁺

[0404] 화합물 4A: 체류 시간 2.418분, LCMS m/z 282 [M+H]⁺

[0405] (화합물 4A의 구조)

[0406] [화학식 14]



4A

[0407]

[0408] 화합물 2A (부분입체이성질체 혼합물): 총 체류 시간 2.744분 및 2.783분, LCMS m/z 280 [M+H]⁺

[0409] 화합물 1: 체류 시간 1.829분, LCMS m/z 240 [M+H]⁺

표 2

실험	산	환원제	용매	가용화제	화합물 3A (목표)	화합물 4A (불순물)	화합물 2A (출발 물질)	화합물 1 (불순물)
1	SnCl ₄	Et ₃ SiH	DCM	-	74	5	< 1	19
2	SnCl ₄	Et ₃ SiH	톨루엔	HFIP	61	3	<1	28
3	SnCl ₄	Et ₃ SiH	톨루엔	MeCN	10	5	46	16
4	TiCl ₄	Et ₃ SiH	DCM	-	55	10	27	8
5*	TiCl ₄	Et ₃ SiH	톨루엔*	-	28	7	51	9
6*	TfOH	Et ₃ SiH	톨루엔*	-	26	24	2	32
7	TiCl ₄	PMHS	DCM	-	39	6	39	13
8	TiCl ₄	TMDS	DCM	-	13	3	59	25

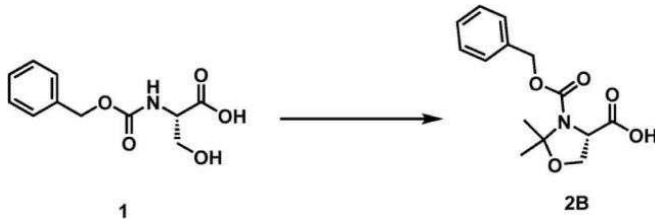
*) 용매 양은 실험 5 및 6에서 4 v/w였다.

[0410]

[0411] 위의 결과로부터, 톨루엔 용매를 사용하는 경우에도 본 반응에 의해 관심 화합물 3A를 얻을 수 있음을 확인했다 (실험 5). 금속 루이스 산 대신, 트리플루오로메탄설폰산(TfOH)과 같은 브뢴스테드 산을 사용하는 조건을 조사한 결과, 화합물 3A를 얻었지만, 대략 동일한 양의 불순물 4A가 생성되었다 (실험 6). 톨루엔 용매에서의 반응이 때때로 불용성 물질을 생성하여 불균일 혼합물을 형성할 수 있지만, HFIP 또는 MeCN과 같은 가용화제를 첨가하더라도 반응이 진행되는 것이 확인되었음을 (실험 2 및 3) 유의해야 한다. 또한, 트리에틸실란 이외의 수소화물 환원제, 예컨대 PMHS 또는 TMDS를 사용할 경우에도 불순물 4A에 비해 목표 화합물 3A를 선택적으로 얻음을 확인했다 (실험 7 및 8).

[0412] (1-4): (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2,2-디메틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2B)의 합성

[0413] [화학식 15]



[0414]

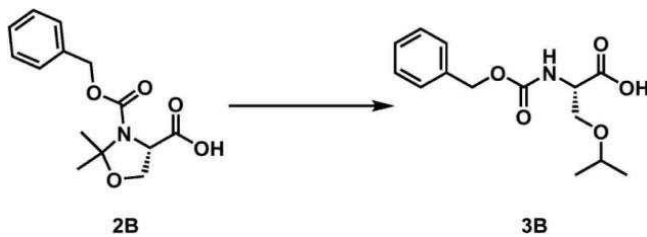
[0415] N-벤질옥시카르보닐-L-세린(화합물 1)(3.49 g, 14.6 mmol), 아세톤(17.4 mL) 및 2,2-디메톡시프로판(15.7 mL, 128 mmol)을 반응 용기에 첨가했다. 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테르 복합체(0.19 mL, 1.5 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, 혼합물을 40℃의 외부 온도에서 45분 동안 교반했다. 이어서, 트리에틸아민(0.20 mL, 1.5 mmol)을 실온에서 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반했다. 생성된 잔류물을 농축하고, 톨루엔(18 mL) 및 물(21 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(10.5 mL)으로 세척했다. 그다음 톨루엔(10.5 mL)을 첨가하여 공비 탈수를 세 번 반복하여 화합물 2B를 포함하는 잔류물 4.43 g(12.7 mmol)(HPLC 및 qNMR 분석으로부터 87.1% 수율)을 얻었다.

[0416] UV 강도 비율: 96.7%

[0417] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.673분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0418] (1-5): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-프로판산(화합물 3B)의 합성을 위한 용매 및 가용화제의 스크리닝

[0419] [화학식 16]



[0420]

[0421] 아래의 표 3에 기재된 용매 및 가용화제의 효과를 다음과 같이 조사했다.

[0422] 반응 용기에, 위의 (1-4)에서 얻은 (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2,2-디메틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2B)(69.0 mg, 0.20 mmol), 용매(0.28 mL), 가용화제(0.79 mmol) 및 환원제(0.99 mmol)를 첨가하고, 표 3에 기재된 산(0.20 mmol)을 0℃의 외부 온도에서 첨가했다. 혼합물을 0℃의 외부 온도에서 1시간 동안 교반했다. 생성된 반응 혼합물을 HPLC 분석 조건 방법 1을 사용하여 분석했다.

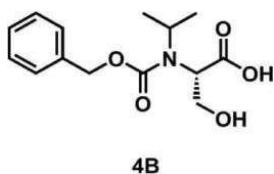
[0423] 결과는 표 3에 나타난다. 표 3은 모든 피크에 대한 화합물 3B, 화합물 4B, 화합물 2B 또는 화합물 1의 피크의 HPLC 면적비를 보여준다.

[0424] 화합물 3B: 체류 시간 2.776분, LCMS m/z m/z 282 [M+H]⁺

[0425] 화합물 4B: 체류 시간 2.346분, LCMS m/z m/z 282 [M+H]⁺

[0426] (화합물 4B의 구조)

[0427] [화학식 17]



[0428]

[0429] 화합물 2B: 체류 시간 2.675분, LCMS m/z m/z 280 [M+H]⁺

[0430] 화합물 1: 체류 시간 1.833분, LCMS m/z 240 [M+H]⁺

표 3

실행	산	환원제	용매	가용화제	화합물 3B (목표)	화합물 B (불순물)	화합물 2B (출발 물질)	화합물 1 (불순물)
1	TiCl ₄	Et ₃ SiH	DCM	-	68	< 1	22	9
2	TiCl ₄	Et ₃ SiH	톨루엔	-	42	< 1	35	14
3	TiCl ₄	Et ₃ SiH	톨루엔	MeCN	53	< 1	29	16
4	TiCl ₄	Et ₃ SiH	톨루엔	AcOEt	23	< 1	45	29
5	TiCl ₄	Et ₃ SiH	톨루엔	HFIP	80	< 1	< 1	18

[0431]

[0432] 위의 결과로부터, 톨루엔 용매로 반응을 수행하는 경우에도 관심 화합물 3B를 얻을 수 있음을 확인했다 (실행 2). 톨루엔 용매에서의 반응이 때때로 불용성 물질을 생성하여 불균일 혼합물을 형성할 수 있지만, MeCN, 에틸 아세테이트 및 HFIP와 같은 가용화제를 첨가하더라도 반응이 진행되는 것이 확인되었음을 (실행 3 내지 5) 유의해야 한다. 특히, 화합물 3B를 HFIP가 가용화제로 첨가되는 조건하에 높은 수율로 얻었다.

[0433] (1-6): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-프로판산(화합물 3B)의 합성을 위한 산 및 용매의 스크리닝

[0434] 아래의 표 4에 기재된 산 및 용매의 효과를 다음과 같이 조사했다.

[0435] 위의 (1-4)에서 얻은 (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2,2-디메틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2B)(0.11 g, 0.34 mmol), 용매(0.47 mL) 및 트리에틸실란(1.68 mmol)을 혼합하여 기질 용액을 제조했다.

[0436] 또 다른 반응 용기에, 톨루엔 중 TiCl₄의 1 M 용액(0.25 mL, 0.25 mmol), Ti(OiPr)₄(0.084 mmol) 및 HFIP(0.21 mL, 2.0 mmol)를 첨가하여 TiCl₃(OiPr)(1 당량)를 포함하는 용액을 제조했다. TiCl₃(OiPr)를 포함하는 용액을 0 °C의 외부 온도에서 냉각한 다음, 위에서 제조한 기질 용액을 여기에 첨가했다. 0°C의 외부 온도에서 0.5시간 동안 교반한 후, 생성된 반응 혼합물을 HPLC 분석 조건 방법 1을 사용하여 분석했다 (표 4, 실행 3의 경우, TiCl₄, Ti(OiPr)₄ 및 클로로벤젠을 사용하여 TiCl₃(OiPr)을 포함하는 용액을 제조했다).

[0437] 결과는 표 4에 나타난다. 표 4는 모든 피크에 대한 화합물 3B, 화합물 4B, 화합물 2B 또는 화합물 1의 피크의 면적비를 보여준다.

표 4

실행	산 (당량)	용매	총 용매 양 (v/w)	화합물 3B (목표)	화합물 4B (불순물)	화합물 2B (출발 물질)	화합물 1 (불순물)
1	TiCl ₃ (OiPr) 1 당량	톨루엔	7.9	50	< 1	12	37
2	TiCl ₃ (OiPr) 2 당량	톨루엔	10.6	91	< 1	< 1	7
3	TiCl ₃ (OiPr) 2 당량	PhCl	10	95	< 1	< 1	3

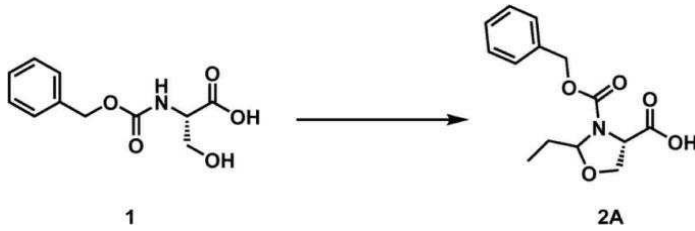
[0438]

[0439] 위의 결과로부터, TiCl₄보다 낮은 루이스 산도를 갖는 TiCl₃(OiPr)를 사용하는 경우에 본 반응이 더 높은 선택성으로 진행됨을 확인했다 (실행 1 및 2). 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소 용매뿐만 아니라, 클로로벤젠과 같은 할로젠계 방향족 용매를 사용하여 높은 선택성으로 화합물 3B를 얻을 수 있음이 또한 확인되었다 (실행 3).

[0440] 실시예 2: (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산·디시클로헥실아민 염(화합물 3A·DCHA 염)의 합성

[0441] (2-1): (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-에틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2A)의 합성

[0442] [화학식 18]



[0443]

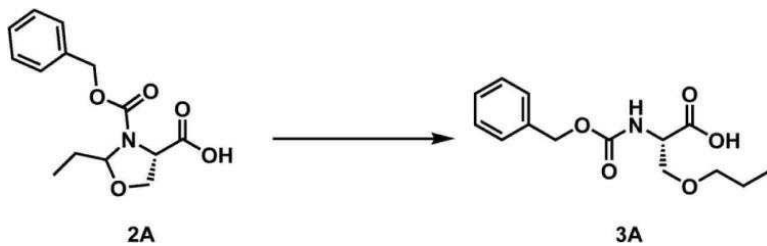
[0444] 반응 용기 내의 분위기를 질소 기체로 대체한 후, N-벤질옥시카르보닐-L-세린(화합물 1)(10.0 g, 41.8 mmol), 황산마그네슘(15.1 g, 125 mmol) 및 톨루엔(50 mL)을 실온에서 반응 용기에 첨가했다. 그다음, 프로피온알데히드(4.50 mL, 62.7 mmol) 및 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테르 복합체(1.06mL, 8.36 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반했다. 이어서, 트리에틸아민(1.17 mL, 8.36 mmol)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. 그다음 물(50 mL)을 25℃의 외부 온도에서 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 수성층을 버리고, 생성된 유기층을 물(50 mL)로 세척했다. 생성된 유기층, 10% 탄산나트륨 수용액(50 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반한 다음, 유기층을 버렸다. 생성된 수성층에, 10% 중황산나트륨 일수화물 수용액(140 mL) 및 톨루엔(100 mL)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 다음, 생성된 유기층을 물(30 mL)로 세척했다. 생성된 유기층을 농축했다. 톨루엔(20 mL)을 첨가하여 공비 탈수를 세 번 반복하여 화합물 2A를 포함하는 잔류물 10.8 g을 얻었다.

[0445] UV 강도 비율 (부분입체이성질체 혼합물로서): 97.7%

[0446] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.744분 및 2.783분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0447] (2-2): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산(화합물 3A)의 합성

[0448] [화학식 19]



[0449]

[0450] 위의 (2-1)에서 얻은 화합물 2A를 포함하는 잔류물(10.8 g)에, 클로로벤젠(25 mL) 및 트리에틸실란(14.3 mL, 89.3 mmol)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 클로로벤젠(25 mL) 및 사업화티탄(6.69 mL, 60.7 mmol)을 첨가했다. 그다음 2,2,2-트리플루오로에탄올(7.65 mL, 107 mmol) 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트(5.75 mL, 19.6 mmol)를 반응 용기에 -10℃의 외부 온도에서 첨가했다. 기질 용액을 -10℃의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가한 다음 혼합물을 -10℃의 외부 온도에서 4시간 동안 교반한 다음, 0℃의 외부 온도에서 1.5시간 동안 교반했다. 10% 염화암모늄 수용액(50 mL)을 교반하며 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 25℃의 외부 온도에서 10분 동안 교반했다. 수성층을 버린 후, 톨루엔(50 mL) 및 시트르산(50 mL)을 생성된 유기층에 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 다음, 얻은 유기층을 물(50 mL)로 세척했다.

[0451] (여기서 얻은 유기층의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 1을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 화합물 3A (체류 시간 2.818분) : 화합물 4A(체류 시간 2.399분)의 피크 면적비가 90.6 : 9.4였다.)

[0452] 생성된 유기층에, 2 M 수산화나트륨 수용액(50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반했다.

[0453] (여기서 얻은 수성층의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 1을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 화합물 3A (체류 시간 2.852분) : 화합물 4A(체류 시간 2.399분)의 면적비가 99.9 이상: 0.1 이하였다.)

[0454] 유기층을 버린 후, 생성된 수성층을 CPME(50 mL)로 세척했다. 생성된 수성층에, 2 M 염산(50 mL) 및 톨루엔(50 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 얻은 유기층을 물(50 mL)로 두 번 세척했다. 생성된 유기층을 농축하고, 톨루엔(25 mL)을 첨가하여 공비 탈수를 두 번 반복하여 화합물 3A를 포함하는 잔류물 7.99 g

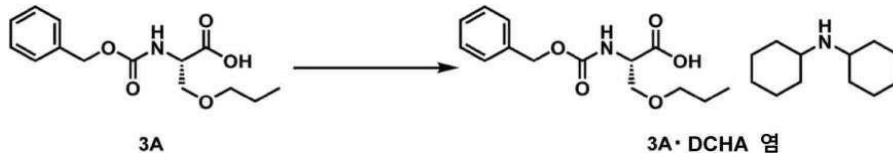
을 얻었다.

[0455] UV 강도 비율: 94.6%

[0456] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.912분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0457] (2-3): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산·디시클로헥실아민 염(화합물 3A·DCHA 염)의 합성

[0458] [화학식 20]



[0459]

[0460] 위의 (2-2)에서 얻은 화합물 3A를 포함하는 잔류물(7.99 g)에, 톨루엔(68 mL) 및 DCHA(5.64 mL, 28.0 mmol)를 25°C의 외부 온도에서 교반하며 첨가했다. 그다음 헵탄(38 mL) 및 아래 기술된 (2-4)에서 얻은 종결정(39.1 mg)을 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반했다. 이어서, 헵탄(150 mL)을 1시간에 걸쳐 첨가한 다음, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 생성된 고체를 여과하고 감압하에 세척하고 (세척 용매: 24 mL의 톨루엔 + 41 mL의 헵탄) 감압하에 건조하여 9.89 g의 화합물 3A·DCHA 염(3-단계 수율 51.1%)을 백색 고체로 얻었다.

[0461] 광학적 순도: 99.7 %ee

[0462] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 12.896분, HPLC 분석 조건 방법 2)

[0463] UV 강도 비율: 99.9%

[0464] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.880분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0465] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 8.78 (brs, 1H), 7.33-7.26 (m, 5H), 6.55 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.78-3.75 (s, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 3H), 2.86 (brs, 2H), 1.89-1.87 (m, 4H), 1.67-1.63 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 8H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

[0466] (2-4): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산·디시클로헥실아민 염(화합물 3A·DCHA 염)의 종결정의 제조

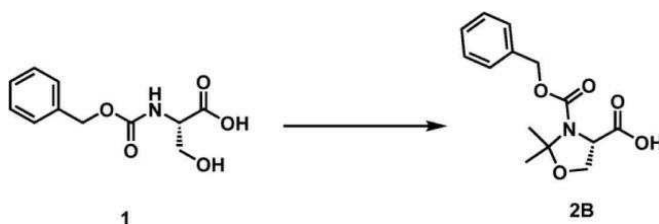
[0467] 위의 (2-2)와 동일한 방법으로 얻은 화합물 3A를 포함하는 잔류물(0.50 g)에, MTBE(4.0 mL) 및 DCHA(0.32 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하여 화합물 3A·DCHA 염(0.60 g)을 분말 결정으로 얻었다.

[0468] 상기 실시예 2는 본 방법에 의해 3 단계로 출발 물질 화합물 1로부터 화합물 3A·DCHA 염이 51.1%의 수율로 얻어졌음을 보여주었다. 또한, 상기 단계 (2-2)에서, 산으로 처리하여 얻은 반응 혼합물은 불순물로서 9% 이상의 화합물 4A를 포함했지만, 염기(수산화나트륨 수용액)로 처리함으로써 화합물 4A의 함량이 0.1% 미만으로 감소될 수 있었다. 본 방법은 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제가 필요하지 않으므로 대규모 합성에 적용될 수 있다.

[0469] 실시예 3: (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산·디시클로헥실아민 염(화합물 3B·DCHA 염)의 합성

[0470] (3-1): (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2,2-디메틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2B)의 합성

[0471] [화학식 21]



[0472]

[0473] N-벤질옥시카르보닐-L-세린(화합물 1)(3.49 g, 14.6 mmol), 아세톤(17.4 mL) 및 2,2-디메톡시프로판(15.7 mL, 128 mmol)을 반응 용기에 첨가했다. 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테르 복합체(0.19 mL, 1.5 mmol)를 실온에

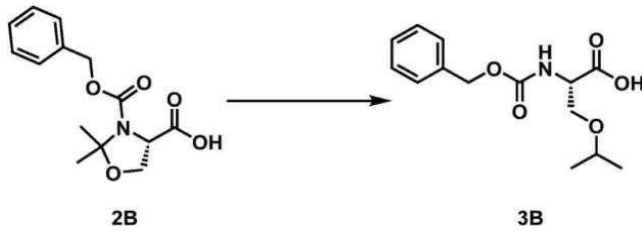
서 반응 용기에 첨가한 다음, 혼합물을 40℃의 외부 온도에서 45분 동안 교반했다. 이어서, 트리에틸아민(0.20 mL, 1.5 mmol)을 실온에서 혼합물에 첨가하고 생성된 혼합물을 5분 동안 교반했다. 생성된 잔류물을 농축하고, 톨루엔(18 mL) 및 물(21 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. 생성된 수성층을 버린 다음, 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(10.5 mL)으로 세척했다. 그다음 톨루엔(10.5 mL)을 첨가하여 공비 탈수를 세 번 반복하여 화합물 2B를 포함하는 잔류물 4.43 g(12.7mmol)(HPLC 및 qNMR 분석으로부터 87.1% 수율)을 얻었다.

[0474] UV 강도 비율: 96.7%

[0475] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.673분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0476] (3-2): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-프로판산(화합물 3B)의 합성

[0477] [화학식 22]



[0478]

[0479] 위의 (3-1)에서 얻은 화합물 2B를 포함하는 잔류물(1.62 g, 4.64 mmol의 화합물 2B 포함)에, 트리에틸실란(3.70 mL, 23.2 mmol) 및 톨루엔(6.5 mL)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다. 반응 용기를 질소로 대체하고, 톨루엔 중 사염화티탄의 용액(1.0 M, 5.6 mL)을 첨가했다. 그다음 HFIP(2.89 mL, 27.8 mmol)를 -5℃의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가했다. 이어서, 기질 용액을 -6℃의 외부 온도에서 반응 용기 안의 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 -5℃에서 45분 동안 교반한 다음, 10% 염화암모늄 수용액(3.9 mL)을 첨가했다. 이어서, 혼합물을 실온에서 교반하고 수성층을 버렸다. 얻은 유기층을 5% 탄산나트륨 수용액으로 두 번(12 mL에 이어서 5 mL) 세척했다. 생성된 수성층을 혼합한 다음, 5% 중황산나트륨 일수화물 수용액(42 mL)을 첨가했다. 생성된 수용액을 톨루엔으로 세 번 세척한 다음, CPME로 세 번 세척했다. 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(6 mL)으로 세척했다. 생성된 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 화합물 3B의 백색 고체 A(0.496 g, 38.0% 수율) 및 화합물 3B의 백색 고체 B(0.481 g, 36.9% 수율)를 얻었다.

[0480] 광학적 순도 (백색 고체 B의 분석): 99.8%ee

[0481] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 13.166분, HPLC 분석 조건 방법 2)

[0482] UV 강도 비율 (백색 고체 A): 99.2%

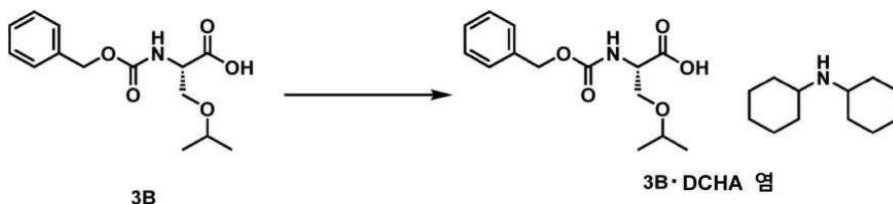
[0483] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.770분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0484] UV 강도 비율 (백색 고체 B): 99.8%

[0485] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.764분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0486] (3-3): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산 · 디시클로헥실아민 염(화합물 3B · DCHA 염)의 합성

[0487] [화학식 23]



[0488]

[0489] 위의 (3-2)에서 얻은 화합물 3B(0.407 g, 1.45 mmol)를 MTBE(1.6 mL)에 용해했다. 이어서, DCHA(0.289 mL, 1.45 mmol) 및 헵탄(3.3 mL)을 실온에서 첨가하고, 생성된 침전물을 감압하에 여과했다. 생성된 고체를 감압하에 건조하여 0.608 g의 화합물 3B · DCHA 염(수율 90.8%)을 백색 고체로 얻었다.

[0490] UV 강도 비율: 99.2%

[0491] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.787분, HPLC 분석 조건 방법 3)

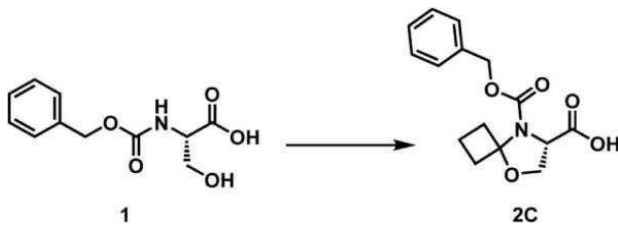
[0492] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ : 8.85 (brs, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 6.49 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.43 (brs, 1H), 2.91 (brs, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.73-1.67 (m, 4H), 1.58(d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.28-1.18 (m, 8H), 1.10-1.04 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 6H)

[0493] 상기 실시예 3은 본 방법에 의해 3 단계로 출발 물질 화합물 1로부터 화합물 3B·DCHA 염이 59% 이상의 수율로 얻어졌음을 보여주었다.

[0494] 실시예 4: (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-프로폭시-프로판산(화합물 3C)의 합성

[0495] (4-1): (7S)-8-벤질옥시카르보닐-5-옥사-8-아자스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산(화합물 2C)의 합성

[0496] [화학식 24]



[0497]

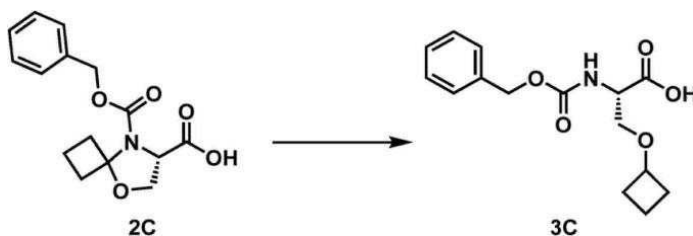
[0498] N-벤질옥시카르보닐-L-세린(화합물 1)(2.70 g, 11.3 mmol) 및 MeTHF(10.8 mL)를 실온에서 반응 용기에 넣었다. 반응 용기를 질소로 대체한 후, N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드(3.00 mL, 11.3 mmol)를 0℃의 외부 온도에서 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반했다. 이어서, 시클로부탄온(0.94 mL, 12.4 mmol) 및 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(0.41 mL, 2.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃의 외부 온도에서 2시간 동안 교반했다. 5% 인산수소이칼륨 수용액(8.1 mL)을 첨가한 다음, 물(8.1 mL)을 첨가하고 실온에서 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 다음, 10% 탄산칼륨 수용액(10.8 mL)을 첨가했다. 유기층을 버린 후, 2 M 염산(9.5 mL) 및 톨루엔(10.8 mL)을 생성된 수성층에 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 물(10.8 mL)로 두 번 세척했다. 생성된 유기층을 농축한 다음, 톨루엔(8.1 mL)을 첨가하여 공비 탈수를 세 번 수행하여 화합물 2C(9.35 mmol)를 포함하는 잔류물 4.66 g(HPLC 및 qNMR 분석으로부터 82.8% 수율)을 얻었다.

[0499] UV 강도 비율: 98.9%

[0500] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 5.347분, HPLC 분석 조건 방법 4)

[0501] (4-2): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산(화합물 3C)의 합성

[0502] [화학식 25]



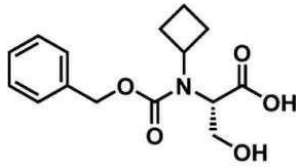
[0503]

[0504] 위의 (4-1)에서 얻은 화합물 2C(9.35 mmol)를 포함하는 잔류물(4.66 g)에, 트리에틸실란(4.53 mL, 28.4 mmol) 및 클로로벤젠(5 mL)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 클로로벤젠(6.9 mL)을 첨가했다. 이어서, 사염화티탄(1.77 mL, 16.1 mmol), 2,2,2-트리플루오로에탄올(2.03 mL, 28.4 mmol) 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트(1.53 mL, 5.20 mmol)를 -16℃의 외부 온도에서 첨가하고, 혼합물을 교반했다. 그다음, 위에서 제조한 기질 용액을 -16℃의 외부 온도에서 첨가하고, 외부 온도를 -6℃로 설정하여 혼합물을 1시간 15분 동안 교반했다.

[0505] (여기서 얻은 반응 용액의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 1을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 화합물 3C(체류 시간 3.031분) : 화합물 4C(체류 시간 2.572분)의 피크 면적비가 87.7 : 12.3이었다.)

[0506] (화합물 4C의 구조)

[0507] [화학식 26]



4C

[0508]

[0509] 그다음 10% 염화암모늄 수용액(13.8 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반했다. 수성층을 버린 후, 5% 시트르산 수용액(13.8 mL) 및 MTBE(8.3 mL)를 생성된 유기층에 첨가했다. 혼합물을 교반한 후, 수성층을 버린 다음, 생성된 유기층을 물(13.8 mL)로 세척했다. 2 M 수산화나트륨 수용액(13.8 mL)을 생성된 유기층에 첨가하고, 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 교반했다.

[0510] (여기서 얻은 수성층의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 1을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 화합물 3C(체류 시간 3.004분) : 화합물 4C(체류 시간 2.548분)의 피크 면적비가 99.4 : 0.6이었다.)

[0511] 유기층을 버린 후, 생성된 수성층을 MTBE(13.8 mL)로 세척했다. 생성된 수성층에, 2 M 염산(13.5 mL) 및 톨루엔(27.6 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 다음, 생성된 유기층을 물(13.8 mL)로 세척했다. 그다음, 톨루엔(8.3 mL)을 첨가하여 공비 탈수를 세 번 수행하여 화합물 3C를 포함하는 잔류물(6.18 g)을 얻었다. 얻은 잔류물에, 톨루엔(15.2 mL)을 첨가하고, 아래의 (4-3)에서 얻은 화합물 3C의 종결정(9.7 mg)을 실온에서 첨가하고 혼합물을 20분 동안 교반했다. 그다음 헵탄(19.6 mL)을 1시간에 걸쳐 교반하며 적가한 다음 혼합물을 1.5시간 동안 교반했다. 생성된 침전물을 감압하에 여과하고 얻은 고체를 감압하에 건조하여 1.78 g의 화합물 3C(수율 64.9%)를 백색 고체로 얻었다.

[0512] 광학적 순도: 99.9%ee

[0513] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 13.647분, HPLC 분석 조건 방법 2)

[0514] UV 강도 비율: 99.9%

[0515] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.986분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0516] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 12.77 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H)

[0517] (4-3): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산(화합물 3C)의 종결정의 제조

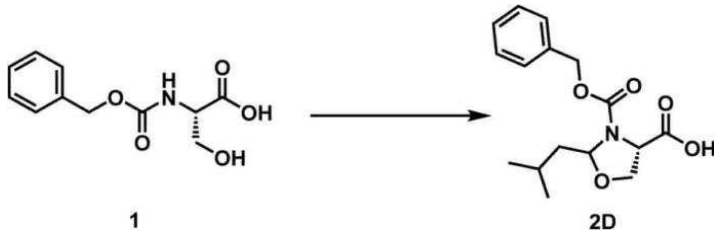
[0518] 위의 (4-2)와 동일한 방법으로 얻은 화합물 3C를 포함하는 잔류물(0.87 g)에, 톨루엔(1.0 mL) 및 헵탄(1.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 침전물이 형성될 때까지 실온에서 교반했다. 헵탄을 추가로 첨가하고 혼합물을 추가로 교반한 다음, 생성된 침전물을 감압하에 여과하여 화합물 3C(0.46 g)를 분말 결정으로 얻었다.

[0519] 상기 실시예 4는 본 방법에 의해 2 단계로 출발 물질 화합물 1로부터 화합물 3C가 53% 이상의 수율로 얻어졌음을 보여주었다. 또한, 상기 단계 (4-2)에서, 반응 혼합물은 불순물로서 12% 이상의 화합물 4A를 포함했지만, 염기(수산화나트륨 수용액)로 처리함으로써 화합물 4A의 함량이 1% 미만으로 감소될 수 있었다. 본 방법은 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제가 필요하지 않으므로 대규모 합성에 적용될 수 있다.

[0520] 실시예 5: (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소펜틸옥시-프로판산·디시클로헥실아민 염(화합물 3D·DCHA 염)의 합성

[0521] (5-1): (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-이소부틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2D)의 합성

[0522] [화학식 27]



[0523]

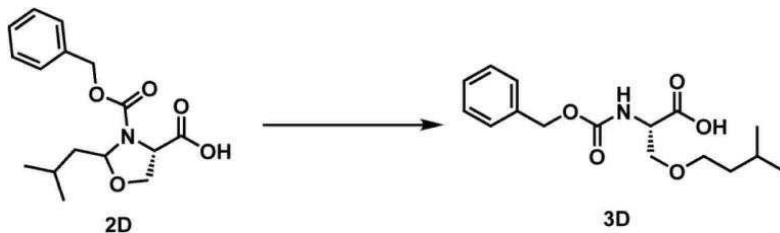
[0524] N-벤질옥시카르보닐-L-세린(화합물 1)(3.04 g, 12.7 mmol) 및 황산마그네슘(1.51 g, 12.5 mmol)을 25℃의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 톨루엔(15 mL), 이소발레르알데히드(2.05 mL, 19.1 mmol) 및 보론 트리플루오라이드 테트라히드로푸란 복합체(0.28 mL, 2.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반했다. 그다음 트리에틸아민(0.35 mL, 2.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반했다. 혼합물을 물(15 mL x 2)로 세척한 다음 5% NaCl 수용액(15 mL)으로 세척한 다음, 톨루엔(15 mL)을 첨가하여 생성된 유기층의 공비 탈수를 두 번 수행하여 화합물 2D를 포함하는 잔류물 7.47 g를 얻었다.

[0525] UV 강도 비율 (부분입체이성질체 혼합물로서): 95.8%

[0526] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.224분 및 3.250분, HPLC 분석 조건 방법 5)

[0527] (5-2): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소펜틸옥시-프로판산(화합물 3D)의 합성

[0528] [화학식 28]



[0529]

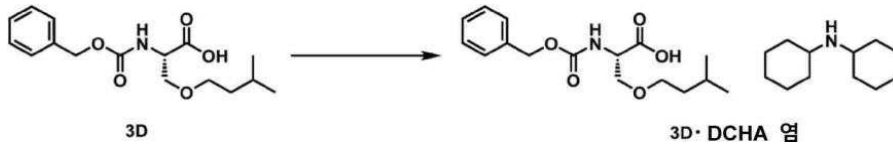
[0530] 위의 (5-1)에서 얻은 화합물 2D를 포함하는 잔류물(7.47 g)에, 트리에틸실란(5.07 mL, 31.8 mmol)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 클로로벤젠(7.5 mL) 및 사염화티탄(2.38 mL, 21.6 mmol)을 첨가했다. 그다음, 2,2,2-트리플루오로에탄올(2.72 mL, 38.1 mmol) 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트(2.05 mL, 7.0 mmol)를 -15℃의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 혼합물을 교반했다. 위에서 제조한 기질 용액을 -15℃의 외부 온도에서 반응 용기 안의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 4시간 동안 0℃의 외부 온도에서 교반했다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 10℃의 외부 온도에서 추가로 교반한 다음 5% 염화암모늄 수용액(15 mL)을 -10℃의 외부 온도에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 5분 동안 25℃의 외부 온도에서 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% 시트르산 수용액(15 mL)으로 세척한 다음 물(15 mL)로 세척했다. 수성층을 버린 다음, 2 M 수산화나트륨 수용액(9 mL) 및 MTBE(9 mL)를 생성된 유기층에 첨가하고 혼합물을 25℃의 외부 온도에서 3.5시간 동안 교반했다. 2 M 수산화나트륨 수용액(6 mL)을 혼합물에 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 추가로 교반했다. 유기층을 버린 후, 생성된 수성층을 MTBE(15 mL)로 세척했다. 생성된 수성층에, 2 M 염산(15 mL) 및 MeTHF(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반했다. 수성층을 버린 다음, 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(15 mL)으로 세척했다. 그다음, MeTHF(15 mL)를 첨가하여 생성된 유기층의 공비 탈수를 세 번 수행하여 화합물 3D를 포함하는 MeTHF 용액(9 mL)을 얻었다.

[0531] UV 강도 비율: 88.6%

[0532] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.290분, HPLC 분석 조건 방법 5)

[0533] (5-3): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소펜틸옥시-프로판산 · 디시클로헥실아민 염(화합물 3D · DCHA 염)의 합성

[0534] [화학식 29]



[0535]

[0536] 위의 (5-2)에서 얻은 화합물 3D를 포함하는 MeTHF 용액(9 mL)에, DCHA(2.53 mL, 12.7 mmol) 및 헵탄(9 mL)을 25℃의 외부 온도에서 교반하며 첨가했다. 생성된 고체를 여과하고 감압하에 세척하고 (세척 용액: 10 mL의 MeTHF + 40 mL의 헵탄), 감압하에 건조하여 3.94 g의 화합물 3D·DCHA 염(3-단계 수율 63.2%)을 백색 고체로 얻었다.

[0537] 광학적 순도: 99.9%ee

[0538] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 15.933분, HPLC 분석 조건 방법 2)

[0539] UV 강도 비율: 99.0%

[0540] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.232분, HPLC 분석 조건 방법 5)

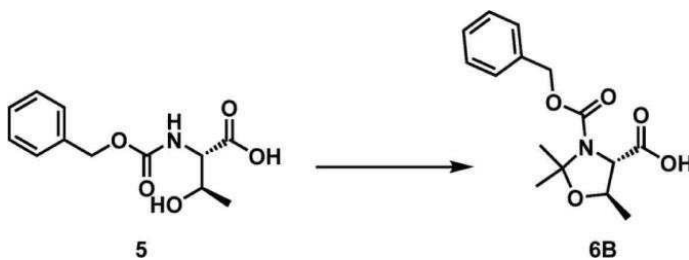
[0541] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 8.83 (brs, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 3H), 2.91 (brs, 2H), 1.91 (brs, 4H), 1.70 (brs, 4H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.35-1.30(m, 2H), 1.27-1.21 (m, 8H), 1.13-1.04 (m, 2H), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 0.83(dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 6H)

[0542] 상기 실시예 5는 본 방법에 의해 3 단계로 출발 물질 화합물 1로부터 화합물 3D·DCHA 염이 63.2%의 수율로 얻어졌음을 보여주었다. 본 방법은 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제가 필요하지 않으므로 대규모 합성에 적용될 수 있다.

[0543] 실시예 6: (2S,3R)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-부탄산·디시클로헥실아민 염(화합물 7B·DCHA 염)의 합성

[0544] (6-1): (4S,5R)-3-벤질옥시카르보닐-2,2,5-트리메틸-옥사졸리딘-4-카복실산(화합물 6B)의 합성

[0545] [화학식 30]



[0546]

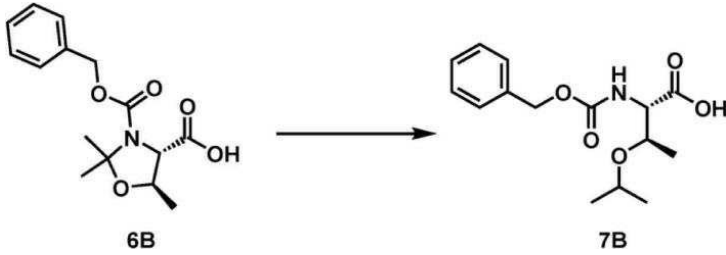
[0547] N-벤질옥시카르보닐-L-트레오닌(화합물 5)(1.00 g, 3.96 mmol), 아세톤(5 mL) 및 2,2-디메톡시프로판(1.94 mL, 15.8 mmol)을 25℃의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체했다. 보론 트리플루오라이드 테트라히드로푸란 복합체(0.087 mL, 0.79 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 그다음 트리에틸아민(0.11 mL, 0.79 mmol)을 25℃의 외부 온도에서 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반했다. 생성된 잔류물을 농축하고, 톨루엔(5 mL)을 생성된 잔류물에 첨가하고 잔류물을 더욱 농축했다. 생성된 잔류물에, 톨루엔(3 mL) 및 물(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(5 mL)으로 세척했다. 톨루엔(5 mL)을 첨가하여 유기층의 공비 탈수를 세 번 수행하여 화합물 6B를 포함하는 잔류물 3.39 g을 얻었다.

[0548] UV 강도 비율 (부분입체이성질체 혼합물로서): 98.3%

[0549] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.783분, HPLC 분석 조건 방법 3)

[0550] (6-2): (2S,3R)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-부탄산(화합물 7B)의 합성

[0551] [화학식 31]

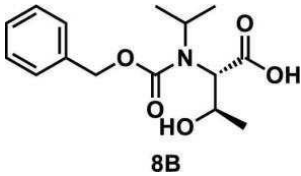


[0552]

[0553] 위의 (6-1)에서 얻은 화합물 6B를 포함하는 잔류물(3.39 g)에, 트리에틸실란(1.58 mL, 9.89 mmol)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 클로로벤젠(2.5 mL) 및 사염화티탄(0.74 mL, 6.7 mmol)을 첨가했다. 그다음 2,2,2-트리플루오로에탄올(0.85 mL, 11.9 mmol) 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트(0.64 mL, 2.2 mmol)를 반응 용기에 -15°C의 외부 온도에서 첨가하고, 혼합물을 교반했다. 그다음 위에서 제조한 기질 용액을 -15°C의 외부 온도에서 반응 용기 안의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 0°C의 외부 온도에서 교반했다. (화합물 8B는 여기서 얻은 반응 용액의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 3을 이용한 HPLC 분석에 의해 검출되지 않았다.)

[0554] (화합물 8B의 구조)

[0555] [화학식 32]



[0556]

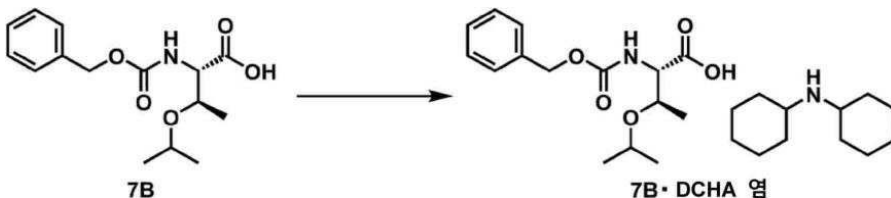
[0557] 5% 염화암모늄 수용액(5 mL)을 -10°C의 외부 온도에서 첨가한 다음, 외부 온도를 25°C로 설정했다. 이어서, MTBE(3 mL)를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% 시트르산 수용액(5 mL)으로 세척한 다음 물(5 mL)로 세척했다. 수성층을 버린 다음, 1 M 수산화나트륨 수용액(5 mL)을 생성된 유기층에 첨가하고, 혼합물을 25°C의 외부 온도에서 2시간 동안 교반했다. 유기층을 버린 후, 생성된 수성층을 MTBE(5 mL)로 세척했다. 생성된 수성층에, 2 M 염산(2.5 mL) 및 MTBE(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(5 mL)으로 세척했다. MTBE(10 mL)를 첨가하여 생성된 유기층의 공비 탈수를 두 번 수행하여 화합물 7B를 포함하는 MTBE 용액(4 mL)을 얻었다.

[0558] UV 강도 비율: 97.7%

[0559] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.842분, HPLC 분석 조건 방법 3)

[0560] (6-3): (2S,3R)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-부탄산·디시클로헥실아민 염(화합물 7B·DCHA 염)의 합성

[0561] [화학식 33]



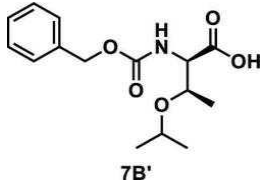
[0562]

[0563] 위의 (6-2)에서 얻은 화합물 7B를 포함하는 MTBE 용액(4 mL)에, DCHA(0.788 mL, 3.96 mmol) 및 헵탄(4 mL)을 실온에서 교반하며 첨가했다. 생성된 고체를 여과하고 감압하에 세척하고 (세척 용액: 2.5 mL의 MTBE + 7.5 mL의 헵탄), 감압하에 건조하여 1.29 g의 화합물 7B·DCHA 염(3-단계 수율 68.2%)을 백색 고체로 얻었다.

[0564] 부분입체이성질체 과잉 (7B and 부분입체이성질체 7B'): 99.7%de

[0565] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 13.367분, HPLC 분석 조건 방법 2)

[0566] [화학식 34]



[0567]

[0568] UV 강도 비율: 99.1%

[0569] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.851분, HPLC 분석 조건 방법 3)

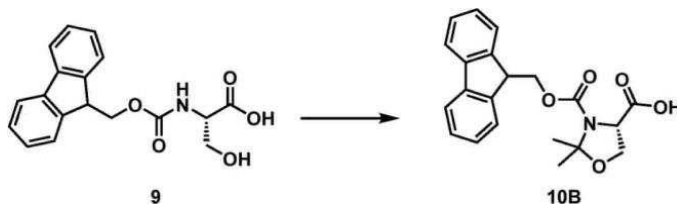
[0570] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 7.39-7.29 (m, 5H), 6.07 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.37 (brs, 2H), 2.87 (brs, 2H), 1.92-1.90 (m, 4H), 1.77-1.66 (m, 4H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.27-1.15 (m, 8H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97-0.93 (d, J = 6.1 Hz, 3H)

[0571] 상기 실시예 6은 본 방법에 의해 3 단계로 출발 물질 화합물 5로부터 화합물 7B·DCHA 염이 68.2%의 수율로 얻어졌음을 보여주었다. 본 방법은 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제가 필요하지 않으므로 대규모 합성에 적용될 수 있다.

[0572] 실시예 7: (2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-프로판산(화합물 11B)의 합성

[0573] (7-1): (4S)-3-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐)-2,2-디메틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 10B)의 합성

[0574] [화학식 35]



[0575]

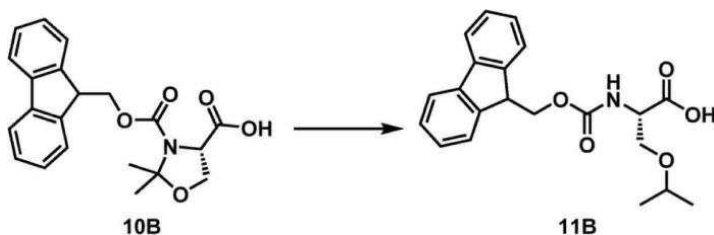
[0576] N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]-L-세린(화합물 9)(1.02 g, 3.10 mmol), 아세톤(5.1 mL) 및 2,2-디메톡시프로판(1.52 mL, 12.4 mmol)을 25°C의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체했다. 보론 트리플루오라이드 테트라히드로푸란 복합체(0.068 mL, 0.62 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반했다. 이어서, 트리에틸아민(0.087 mL, 0.62 mmol)을 25°C의 외부 온도에서 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반했다. 잔류물의 농축 후, 디클로로메탄(5 mL) 및 물(5 mL)을 생성된 농축물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반했다. 수성층을 버리고, 생성된 유기층을 황산마그네슘을 첨가하여 건조했다. 여과에 이어서 감압하에 농축하여 화합물 10B를 포함하는 잔류물을 얻은 다음, 디클로로메탄을 잔류물에 첨가하여 화합물 10B를 포함하는 디클로로메탄 용액(3 mL)을 얻었다.

[0577] UV 강도 비율 (부분입체이성질체 혼합물로서): 84.9%

[0578] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.283분, HPLC 분석 조건 방법 3)

[0579] (7-2): (2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시-프로판산(화합물 11B)의 합성

[0580] [화학식 36]

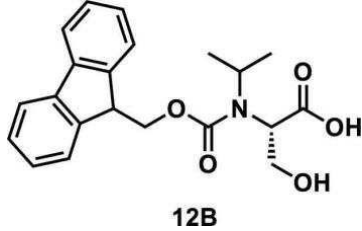


[0581]

[0582] 위의 (7-1)에서 얻은 화합물 10B를 포함하는 디클로로메탄 용액(3 mL)에, 트리에틸실란(1.24 mL, 7.76 mmol)을

첨가하여 기질 용액을 제조했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 디클로로메탄(2.5 mL) 및 사염화티탄(0.41 mL, 3.7 mmol)을 첨가했다. 위에서 제조한 기질 용액을 -15°C의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 0°C의 외부 온도에서 교반했다. (여기서 얻은 반응 용액의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 3을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 화합물 11B(체류 시간 3.424분) : 화합물 12B(체류 시간 3.022분)의 면적비가 98.2 : 1.8이었다.)

[0583] [화학식 37]



[0584] 5% 염화암모늄 수용액(5 mL)을 -10°C의 외부 온도에서 첨가한 다음, 25°C의 외부 온도에서 첨가했다. MTBE(5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 추가로 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% 시트르산 수용액(5 mL)으로 세척한 다음 5% NaCl 수용액(5 mL)으로 세척했다. 수성층을 버린 후, MTBE를 첨가하여 유기층의 공비 탈수를 수행했다. 얻은 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 0.783 g의 화합물 11B(2-단계 수율 68.3%)를 백색 고체로 얻었다.

[0586] 광학적 순도: 99.8 %ee

[0587] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 17.398분, HPLC 분석 조건 방법 2)

[0588] UV 강도 비율: 91.8%

[0589] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.408분, HPLC 분석 조건 방법 3)

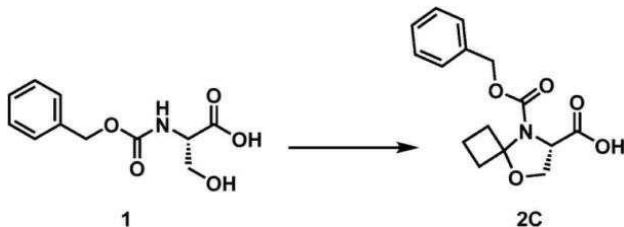
[0590] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 12.74 (brs, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 3H), 1.07 (t, J = 5.0 Hz, 6H)

[0591] 상기 실시예 7은 본 방법에 의해 2 단계로 출발 물질 화합물 9로부터 화합물 11B가 68.3%의 수율로 얻어졌음을 보여주었다.

[0592] 실시예 8: (2S)-2-[벤질옥시카르보닐(메틸)아미노]-3-(시클로부톡시)프로판산 · 디시클로헥실아민 염(화합물 14C · DCHA 염)의 합성

[0593] (8-1): (7S)-8-벤질옥시카르보닐-5-옥사-8-아자스피로[3.4]옥탄-7-카르복실산(화합물 2C)의 합성

[0594] [화학식 38]



[0595] N-벤질옥시카르보닐-L-세린(화합물 1)(5.13 g, 21.4 mmol), 톨루엔(10.3 mL) 및 아세트니트릴(10.3 mL)을 실온에서 반응 용기에 첨가했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드(4.8 mL, 19.6 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반했다. 이어서, 시클로부탄온(1.78 mL, 23.6 mmol) 및 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(3.49 mL, 19.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반했다. 5% 인산수소이칼륨 수용액(15.5 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. CPME(10.3 mL)를 첨가하며 교반한 후, 수성층을 버렸다. 생성된 유기층을 10% 탄산칼륨 수용액(26 mL)으로 처리했다. 생성된 수성층을 수집하고, 2 M 염산(21 mL) 및 톨루엔(52 mL)을 첨가한 다음, 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 물(15.5 mL)로 세척했다. 생성된 유기층을 농축한 다음, 톨루엔(15.5 mL)을 첨가하여 공비 탈수

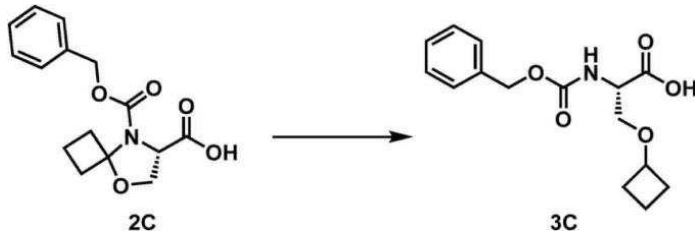
를 수행하여 화합물 2C를 포함하는 잔류물 7.09 g을 얻었다.

[0597] UV 강도 비율: 95.8%

[0598] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 5.381분, HPLC 분석 조건 방법 4)

[0599] (8-2): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산(화합물 3C)의 합성

[0600] [화학식 39]



[0601]

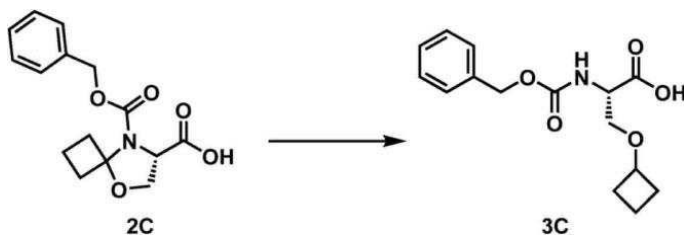
[0602] 위의 (8-1)에서 얻은 화합물 2C를 포함하는 잔류물 7.09 g 중 3.47 g을 꺼낸 다음, 트리에틸실란(3.57 mL) 및 클로로벤젠(3.9 mL)을 여기에 첨가하고 기질 용액을 제조했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 클로로벤젠(5.4 mL), 사염화티탄(1.36 mL), 테트라이소프로필 오르토티타네이트(1.20 mL) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올(2.13 mL)을 첨가하고, 혼합물을 교반했다. 그다음, 위에서 제조한 기질 용액을 -6℃의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 교반했다. 그다음 10% 염화암모늄 수용액(11 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반했다. 수성층을 버린 후, 5% 시트르산 수용액(11 mL) 및 MTBE(11 mL)를 생성된 유기층에 첨가하고 혼합물을 교반했다. 혼합물을 교반한 후, 수성층을 버리고, 생성된 유기층을 물(11 mL)로 세척했다. 수성층을 버린 다음, 2 M 수산화나트륨 수용액(11 mL)을 유기층에 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 유기층을 버린 후, 생성된 수성층을 MTBE(11 mL)로 세척했다. 생성된 수성층에, 2 M 염산(10 mL) 및 톨루엔(17.5 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 물(11 mL)로 세척했다. 그다음, 톨루엔(7 mL)을 첨가하여 유기층의 공비 탈수를 수행하여 화합물 3C를 포함하는 잔류물(3.59 g)을 얻었다. 얻은 잔류물에, 톨루엔(10.8 mL)을 첨가하고, 위의 (4-3)에서 얻은 화합물 3C의 종결정(6.4 mg)을 실온에서 첨가하고 혼합물을 20분 동안 교반했다. 그다음 헵탄(13.3 mL)을 교반하며 첨가한 다음 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 생성된 침전물을 감압하에 여과하고 얻은 고체를 감압하에 건조하여 화합물 3C(1.19 g)를 백색 고체로 얻었다.

[0603] UV 강도 비율: 99.9%

[0604] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.039분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0605] (8-3): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-(시클로부톡시)프로판산(화합물 3C)의 합성

[0606] [화학식 40]



[0607]

[0608] 위의 (8-1)에서 얻은 화합물 2C를 포함하는 잔류물 7.09 g 중 3.31 g을 꺼낸 다음, 트리에틸실란(3.41 mL) 및 클로로벤젠(3.7 mL)을 여기에 첨가하고 기질 용액을 제조했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 클로로벤젠(5.2 mL) 및 사염화티탄(1.33 mL)을 첨가했다. 그다음 2,2,2-트리플루오로에탄올(1.53 mL) 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트(1.15 mL)를 반응 용기에 -16℃의 외부 온도에서 첨가하고, 혼합물을 교반했다. 그다음, 위에서 제조한 기질 용액을 -16℃의 외부 온도에서 반응 용기 안의 혼합물에 첨가했다. 생성된 혼합물을 -6℃의 외부 온도에서 3시간 동안 교반한 다음, 10% 염화암모늄 수용액(10.4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반했다. 수성층을 버린 다음, 5% 시트르산 수용액(10.4 mL) 및 톨루엔(10.4 mL)을 생성된 유기층에 첨가하고 생성된 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 물(10.4 mL)로 세척했다. 수성층을 버린 다음, 2 M 수산화나트륨 수용액(10.4 mL)을 생성된 유기층에 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 교반했다. 유기층을 버린 후, 생성된 수성층을 MTBE(10.4 mL)로 세척했다. 생성된 수성층에, 2 M 염산(9.5 mL) 및 톨루엔(21 mL)을

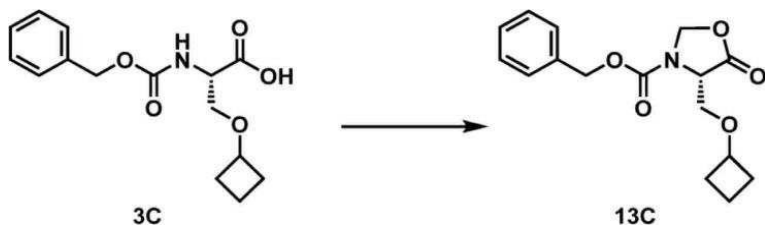
첨가하고 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 다음, 생성된 유기층을 물(10.4 mL)로 세척했다. 그다음, 톨루엔(6 mL)을 첨가하여 유기층의 공비 탈수를 수행하여 화합물 3C를 포함하는 잔류물(4.72 g)을 얻었다. 얻은 잔류물에, 톨루엔(10.1 mL)을 첨가하고, 위의 (4-3)에서 얻은 화합물 3C의 종결정(6.8 mg)을 실온에서 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반했다. 그다음 헵탄(13.7 mL)을 교반하며 첨가한 다음 혼합물을 6시간 동안 교반했다. 생성된 침전물을 감압하에 여과하고 얻은 고체를 감압하에 건조하여 화합물 3C(1.20 g)를 백색 고체로 얻었다.

[0609] UV 강도 비율: 99.9%

[0610] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.042분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0611] (8-4): 벤질 (4S)-4-(시클로부톡시메틸)-5-옥소-옥사졸리딘-3-카르복실산(화합물 13C)의 합성

[0612] [화학식 41]



[0613]

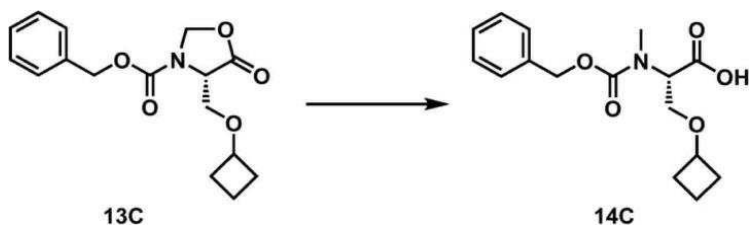
[0614] 반응 용기에, 파라포름알데히드(1.26 g, 90% 함량, 37.7 mmol), 위의 (8-2) 및 (8-3)에서 얻은 화합물 3C(1.85 g, 6.30 mmol), 황산마그네슘(0.76 g, 6.3 mmol) 및 톨루엔(9.2 mL)을 첨가했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테르 복합체(0.80 mL, 6.3 mmol)를 실온에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 생성된 혼합물을 여과하고 여액을 10% 탄산칼륨 수용액(9.2 mL)으로 두 번, 물(9.2 mL)로 한 번 세척했다. 생성된 유기층을 여과하고 생성된 여액을 물(9.2 mL)로 세척했다. 생성된 유기층을 농축하고, 후속으로 톨루엔(5.5 mL)을 첨가하여 공비 탈수하여 화합물 13C를 포함하는 잔류물 3.75 g을 얻었다.

[0615] UV 강도 비율: 98.5%

[0616] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.620분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0617] (8-5): (2S)-2-[벤질옥시카르보닐(메틸)아미노]-3-(시클로부톡시)프로판산(화합물 14C)의 합성

[0618] [화학식 42]



[0619]

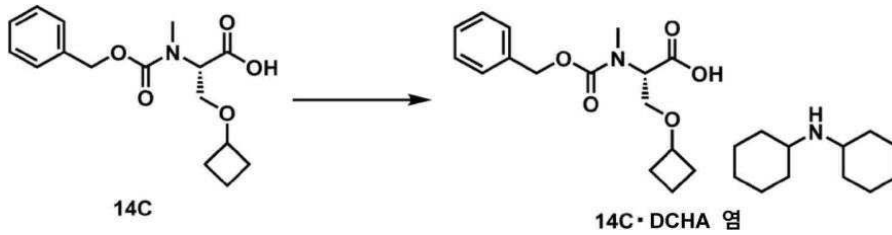
[0620] 위의 (8-4)에서 얻은 화합물 13C를 포함하는 잔류물 3.75 g 중 2.92 g을 꺼내 반응 용기에 넣은 다음, 트리에틸 실란(1.69 mL, 10.6 mmol) 및 클로로벤젠(3.3 mL)을 첨가했다. 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(0.64 mL, 3.5 mmol)를 -3℃의 외부 온도에서 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 5% 인산수소이칼륨 수용액(3 mL)을 -3℃의 외부 온도에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반했다. 수성층을 버린 후, 10% 탄산칼륨 수용액(5.4 mL)을 생성된 유기층에 첨가하고 혼합물을 교반했다. 유기층을 버린 후, 2 M 염산(4.3 mL) 및 톨루엔(8.6 mL)을 생성된 수성층에 첨가하고, 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 물(5.4 mL)로 세척했다. 톨루엔(3.2 mL)을 첨가하여 유기층의 공비 탈수를 수행하여 화합물 14C를 포함하는 잔류물(1.09 g)을 얻었다.

[0621] UV 강도 비율: 99.6%

[0622] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.117분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0623] (8-6): (2S)-2-[벤질옥시카르보닐(메틸)아미노]-3-(시클로부톡시)프로판산 · 디시클로헥실아민 염(화합물 14C · DCHA 염)의 합성

[0624] [화학식 43]



[0625]

[0626] 위의 (8-5)에서 얻은 화합물 14C를 포함하는 잔류물(1.09 g)에, MTBE(3.8 mL)를 첨가했다. 그다음 DCHA(0.63 mL)를 실온에서 교반하며 첨가한 다음, MTBE(3.8 mL)를 추가로 첨가했다. 생성된 고체를 여과하고, 감압하에 세척하고 (세척 용액: 5 mL의 MTBE) 감압하에 건조하여 화합물 14C · DCHA 염(1.46 g)을 백색 고체로 얻었다.

[0627] UV 강도 비율: 99.8%

[0628] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.110분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0629] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 8.70 (brs, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 5.09-4.98 (m, 2H), 4.51-4.43 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.91 (brs, 2H), 2.78 (d, J = 20.9 Hz, 3H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.92 (brs, 4H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.61-1.57 (m, 3H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 8H), 1.10-1.05 (m, 2H)

[0630] 상기 실시예 8은 본 방법에 의해 5 단계로 출발 물질 화합물 1로부터 화합물 14C · DCHA 염이 얻어졌음을 보여주었다. 본 방법은 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제가 필요하지 않으므로 대규모 합성에 적용될 수 있다. 또한 본 발명의 방법이 N-치환기를 갖는 O-치환 세린 유도체의 합성에 적용 가능한 것으로 밝혀졌다.

[0631] 실시예 9: (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소부틸옥시프로판산(화합물 3E)의 합성

[0632] (9-1): (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2-이소프로필옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 2E)의 합성

[0633] [화학식 44]



[0634]

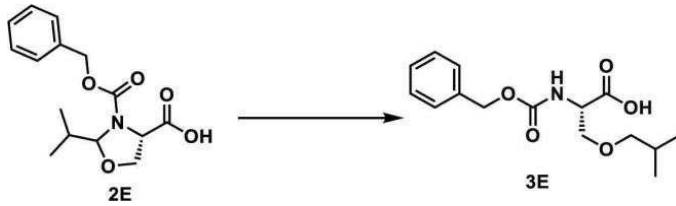
[0635] 반응 용기 내의 분위기를 질소 기체로 대체한 후, N-벤질옥시카르보닐-L-세린(화합물 1)(4.02 g, 16.8 mmol), 황산마그네슘(2.02 g, 16.8 mmol) 및 톨루엔(20 mL)을 실온에서 반응 용기에 첨가했다. 그다음 이소부틸알데히드(2.30 mL, 25.2 mmol) 및 보론 트리플루오라이드 테트라히드로푸란 복합체(0.37 mL, 3.4 mmol)를 반응 용기에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반했다. 이어서, 트리에틸아민(0.47 mL, 3.4 mmol)을 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반했다. 물(20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 물(20 mL)로 세척한 다음 5% NaCl 수용액(15 mL)으로 세척했다. 생성된 유기층을 농축하고, 톨루엔(20 mL)을 첨가하여 공비 탈수, 여과 및 농축을 수행하여 화합물 2E(15.2 mmol)를 포함하는 잔류물(8.83 g)(HPLC 및 qNMR 분석로부터 90.7% 수율)을 얻었다.

[0636] UV 강도 비율 (부분입체이성질체 혼합물로서): 97.1%

[0637] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.993분 및 3.048분, HPLC 분석 조건 방법 3)

[0638] (9-2): (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소부틸옥시프로판산(화합물 3E)의 합성

[0639] [화학식 45]



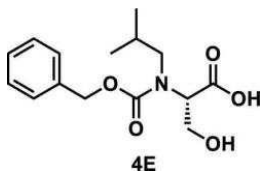
[0640]

[0641] 위의 (9-1)에서 얻은 화합물 2E를 포함하는 잔류물(7.85 g, 13.5 mmol의 화합물 2E 포함)에, 트리에틸실란(5.4 mL, 34 mmol) 및 클로로벤젠(6 mL)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다.

[0642] 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 클로로벤젠(10 mL) 및 사염화티탄(2.76 mL, 25.1 mmol)을 첨가했다. 그다음 2,2,2-트리플루오로에탄올(2.90 mL, 40.6 mmol) 및 테트라부틸 오르토티타네이트(2.53 mL, 7.45 mmol)를 반응 용기에 -15°C의 외부 온도에서 첨가했다. 이어서, 기질 용액을 the -15°C의 외부 온도에서 반응 용기 안의 혼합물에 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 0°C의 외부 온도에서 3시간 동안 교반했다.

[0643] (여기서 얻은 반응 용액의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 1을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 화합물 3E(체류 시간 3.230분) : 화합물 4E(체류 시간 2.755분)의 피크 면적비가 93.2 : 6.8이었다.)

[0644] [화학식 46]



[0645]

[0646] 그다음 5% 염화암모늄 수용액(20 mL)을 -10°C의 외부 온도에서 첨가했다. MTBE(12 mL)를 실온에서 첨가하고 혼합물을 교반했다. 수성층을 버리고, 생성된 유기층을 5% 시트르산 수용액(20 mL)으로 세척한 다음 물(20 mL)로 세척했다. 1 M NaOH 수용액(20 mL)을 유기층에 첨가한 후, 혼합물을 3.5시간 동안 교반했다. 이어서, 1 M NaOH 수용액(4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1.5시간 동안 추가로 교반했다. (여기서 얻은 수성층의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 1을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 화합물 3E(체류 시간 3.229분) : 화합물 4E(체류 시간 2.751분)의 면적비가 99.4 : 0.6이었다.)

[0647] 유기층을 버린 후, 생성된 수성층을 MTBE(24 mL)로 세척했다. 생성된 수성층에, 2 M 염산(16 mL) 및 톨루엔(40 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반한 다음, 수성층을 버렸다. 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(24 mL)으로 세척하고, 감압하에 농축했다. 생성된 잔류물을 여과하고 감압하에 농축하여 화합물 3E를 포함하는 잔류물(4.44 g)을 얻었다. 얻은 잔류물에, 톨루엔(9.7 mL) 및 헵탄(19.5 mL)을 첨가하고, 아래의 (9-3)에서 얻은 화합물 3E의 종결정 현탁액(약 0.3 mL)을 25°C의 외부 온도에서 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반했다. 그다음 헵탄(19.5 mL)을 10°C의 외부 온도에서 1시간에 걸쳐 교반하며 첨가한 다음 생성된 혼합물을 3.5시간 동안 교반했다. 생성된 침전물을 감압하에 여과하고 얻은 고체를 감압하에 건조하여 2.76 g의 화합물 3E(수율 68.1%)를 백색 고체로 얻었다.

[0648] 광학적 순도: 99.6 %ee

[0649] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 14.302분, HPLC 분석 조건 방법 2)

[0650] UV 강도 비율: 98.9%

[0651] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.209분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0652] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 12.77 (brs, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.61 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 1.91-1.71 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.7 Hz, 6H)

[0653] (9-3): 화합물 3E의 종결정 현탁액의 제조

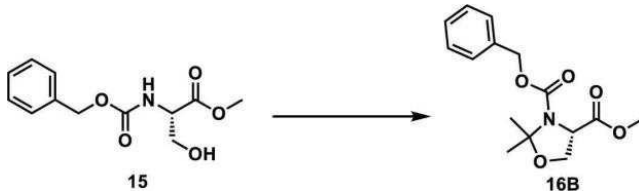
[0654] 위의 (9-2)와 동일한 방법으로 얻은 화합물 3E를 포함하는 잔류물(0.1 g)에, 톨루엔(0.1 mL) 및 헵탄(0.2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 -20℃의 외부 온도에서 보관하여 화합물 3E의 종결정 현탁액을 얻었다.

[0655] 상기 실시예 9는 본 방법에 의해 2 단계로 출발 물질 화합물 1로부터 화합물 3E가 61% 이상의 수율로 얻어졌음을 보여주었다.

[0656] 실시예 10: 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시프로파노에이트(화합물 17B)의 합성

[0657] (10-1): 메틸 (4S)-3-벤질옥시카르보닐-2,2-디메틸-옥사졸리딘-4-카르복실레이트(화합물 16B)의 합성

[0658] [화학식 47]



[0659]

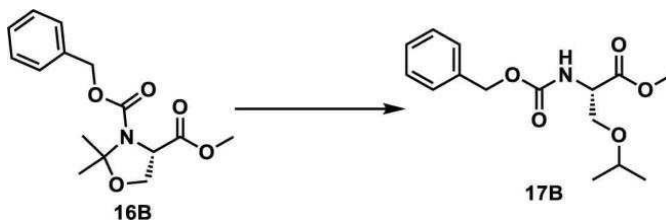
[0660] N-벤질옥시카르보닐-L-세린 메틸 에스테르(화합물 15)(1.22 g, 4.82 mmol), 아세톤(6 mL) 및 2,2-디메톡시프로판(1.12 mL, 9.63 mmol)을 반응 용기에 첨가했다. 보론 트리플루오라이드 테트라히드로푸란 복합체(0.11 mL, 0.96 mmol)를 실온에서 반응 용기에 첨가했고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 2,2-디메톡시프로판(0.59 mL, 4.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 추가로 교반했다. 이어서, 트리에틸아민(0.13 mL, 0.96 mmol)을 실온에서 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반했다. 생성된 잔류물을 농축하고, 톨루엔(6 mL) 및 물(6 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 다음, 생성된 유기층을 5% NaCl 수용액(6 mL)으로 세척했다. 그다음 톨루엔(6 mL)을 첨가하여 유기층의 공비 탈수를 두 번 반복하여 화합물 16B를 포함하는 잔류물 1.64 g(4.15 mmol)(HPLC 및 qNMR 분석으로부터 86.1% 수율)을 얻었다.

[0661] UV 강도 비율: 90.47%

[0662] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.234분, HPLC 분석 조건 방법 3)

[0663] (10-2): 메틸 (2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-이소프로폭시프로파노에이트(화합물 17B)의 합성

[0664] [화학식 48]

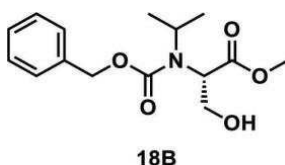


[0665]

[0666] 위의 (10-1)에서 얻은 화합물 16B를 포함하는 잔류물(0.28 g, 0.70 mmol의 화합물 16B 포함)에, 트리에틸실란(0.56 mL, 3.5 mmol), 아세트산(0.08 mL, 1.4 mmol) 및 디클로로메탄(1.0 mL)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다.

[0667] 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 디클로로메탄(1.0 mL), 사염화티탄(0.29 mL, 2.6 mmol), 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트(0.26 mL, 0.86 mmol)를 0℃의 외부 온도에서 첨가했다. 그다음, 위에서 제조한 기질 용액을 0℃의 외부 온도에서 반응 용기 안의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반했다. (여기서 얻은 반응 용액의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 3을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 화합물 17B(체류 시간 3.293분) : 화합물 18B(체류 시간 2.761분)의 피크 면적비가 98.8 : 1.2였다.)

[0668] [화학식 49]



[0669]

[0670] 그다음 5% 염화암모늄 수용액(1.0 mL)을 0°C의 외부 온도에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% 시트르산 수용액(1.0 mL)로 세척하고, 물(1.0 mL)로 세척한 다음, 5% 인산수소이칼륨 수용액(1.0 mL)으로 세척했다. 생성된 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 얻은 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(용리액: 물/아세토니트릴)로 정제하여 화합물 17B(0.151 g, 수율 72.9%)를 백색 고체로 얻었다.

[0671] 광학적 순도: 99.5 %ee

[0672] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 17.720분, HPLC 분석 조건 방법 2)

[0673] UV 강도 비율: 99.2%

[0674] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.289분, HPLC 분석 조건 방법 3)

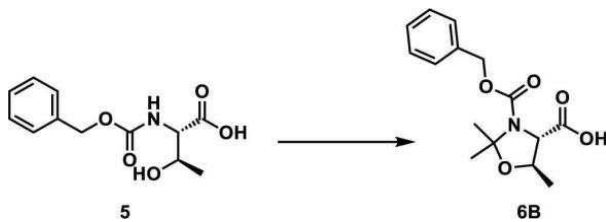
[0675] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 6H), 1.06-1.04 (m, 6H)

[0676] 상기 실시예 10은 본 방법에 의해 2 단계로 출발 물질 화합물 15로부터 화합물 17B가 62% 이상의 수율로 얻어졌음을 보여주었다.

[0677] 실시예 11: N-(벤질옥시)카르보닐-O-이소프로필-L-트레오닌 메틸 에스테르(화합물 20B)의 합성

[0678] (11-1): (4S,5R)-3-벤질옥시카르보닐-2,2,5-트리메틸-옥사졸리딘-4-카르복실산(화합물 6B)의 합성

[0679] [화학식 50]



[0680]

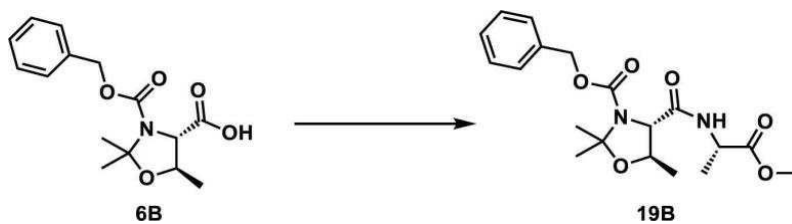
[0681] N-벤질옥시카르보닐-L-트레오닌(화합물 5)(4.15 g, 16.4 mmol), 아세톤(20.8 mL) 및 2,2-디메톡시프로판(8.03 mL, 65.5 mmol)을 반응 용기에 첨가했다. 보론 트리플루오라이드 테트라히드로푸란 복합체(0.36 mL, 3.3 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 이어서, 트리에틸아민(0.46 mL, 3.3 mmol)을 실온에서 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반했다. 생성된 잔류물을 농축하고, MTBE(20 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하고 혼합물을 교반했다. 수성층을 버린 후, MTBE(20 mL) 첨가에 의한 공비 탈수(세 번), 여과 및 유기층의 농축이 화합물 6B를 포함하는 잔류물 6.96 g을 제공했다 (HPLC 및 qNMR 분석으로부터 96.0% 수율).

[0682] UV 강도 비율: 98.82%

[0683] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.856분, HPLC 분석 조건 방법 3)

[0684] (11-2): 벤질 (4S,5R)-4-[[*(S)*-1-메톡시-1-옥사프로판-2-일]카르바모일]-2,2,5-트리메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트(화합물 19B)의 합성

[0685] [화학식 51]



[0686]

[0687] 위의 (11-1)에서 얻은 화합물 6B를 포함하는 잔류물(2.97 g, 6.73 mmol)의 화합물 6B 포함)에, L-알라닌 메틸 에스테르 염산염(0.99 g, 7.0 mmol), MeTHF(8 mL), 아세토니트릴(4 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(4.7 mL, 27 mmol)을 첨가했다. 이어서, 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU, 3.1 g, 8.1 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반했다. 그

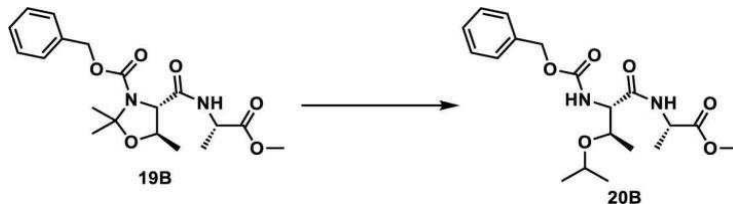
다음, MeTHF(8 mL), 5% 탄산칼륨 수용액(4 mL) 및 1-메틸이미다졸(0.54 mL, 6.7 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반했다. 10% 암모니아수(6 mL)를 첨가하며 교반한 후, 수성층을 버렸다. 생성된 유기층을 10% 암모니아수(10 mL), 5% 황산(10 mL, 이후 16 mL), 이후 5% 탄산칼륨 수용액(10 mL)으로 순차적으로 세척했다. MeTHF(10 mL) 첨가에 의한 공비 탈수를 두 번 수행하여 화합물 19B(5.87 mmol)를 포함하는 잔류물 3.26 g을 얻었다 (HPLC 및 qNMR 분석으로부터 87.2% 수율).

[0688] UV 강도 비율: 96.4%

[0689] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 2.899분, HPLC 분석 조건 방법 3)

[0690] (11-3): N-(벤질옥시)카르보닐-O-이소프로필-L-트레오닐-L-알라닌 메틸 에스테르(화합물 20B)의 합성

[0691] [화학식 52]

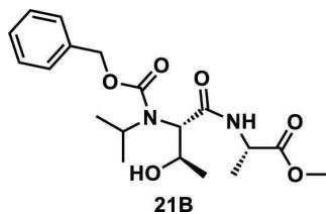


[0692]

[0693] 위의 (11-2)에서 얻은 화합물 19B를 포함하는 잔류물(0.633 g, 1.14 mmol의 화합물 19B 포함)에, 트리에틸실란(0.91 mL, 5.7 mmol), 아세트산(0.13 mL, 2.3 mmol) 및 디클로로메탄(2.2 mL)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다.

[0694] 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 디클로로메탄(2.2 mL), 사업화티탄(0.38 mL, 3.4 mmol), 및 테트라이소프로필 오르토티타네이트(0.33 mL, 1.1 mmol)를 0°C의 외부 온도에서 첨가했다. 그다음, 위에서 제조한 기질 용액을 0°C의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반했다. (화합물 21B는 여기서 얻은 반응 용액의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 3을 이용한 HPLC 분석에 의해 검출되지 않았다.)

[0695] [화학식 53]



[0696]

[0697] 그다음 5% 염화암모늄 수용액(2.2 mL)을 0°C의 외부 온도에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% 시트르산 수용액(2.2 mL×2), 물(2.2 mL) 및 5% 인산이수소나트륨 수용액(2.2 mL)으로 순차적으로 세척했다. 생성된 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 얻은 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(용리액: 물/아세트니트릴)로 정제하여 화합물 20B(0.239 g, 수율 55.0%)를 백색 고체로 얻었다.

[0698] UV 강도 비율: 98.7%

[0699] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.245분, HPLC 분석 조건 방법 3)

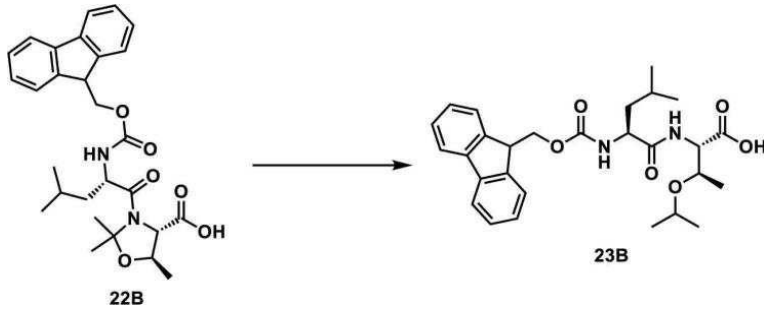
[0700] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 8.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H)

[0701] 상기 실시예 11은 본 방법에 의해 3 단계로 출발 물질 화합물 5로부터 화합물 20B가 46% 이상의 수율로 얻어졌음을 보여주었다.

[0702] 실시예 12: N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]-L-류실]-O-이소프로필-L-트레오닌(화합물 23B)의 합성

[0703] (12-1): N-[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카르보닐]-L-류실]-O-이소프로필-L-트레오닌(화합물 23B)의 합성

[0704] [화학식 54]

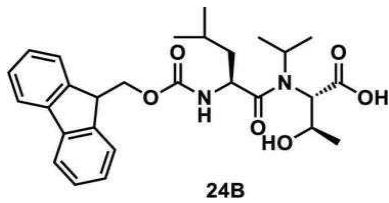


[0705]

[0706] 화합물 22B(Merck KGaA 제조, 카탈로그 번호: 8.52184.0001, 197 mg, 0.398 mmol)를 디클로로메탄(0.98 mL)에 용해하고 트리에틸실란(0.32 mL, 2.0 mmol)을 첨가하여 기질 용액을 제조했다.

[0707] 반응 용기 내의 분위기를 질소로 대체한 후, 디클로로메탄(0.98 mL), 사염화티탄(0.13 mL, 1.2 mmol) 및 테트라부틸 오르토티타네이트(0.12 mL, 0.36 mmol)를 0°C의 외부 온도에서 첨가했다. 그다음, 위에서 제조한 기질 용액을 0°C의 외부 온도에서 반응 용기에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반했다. (여기서 얻은 반응 용액의 일부를 사용하여 HPLC 분석 조건 방법 1을 이용한 HPLC 분석을 실시한 결과 목표 23B 및 출발 물질 22B의 UV 강도비가 26.1 : 73.9이었다. 또한, HPLC 분석 조건 방법 3을 사용하는 HPLC 분석의 결과로서, 화합물 24B가 검출되지 않았다.

[0708] [화학식 55]



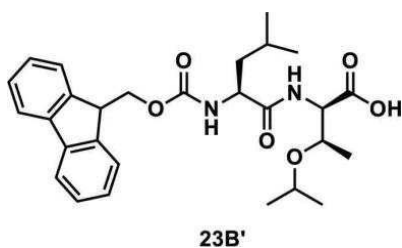
[0709]

[0710] 그다음 5% 염화암모늄 수용액(1 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 교반했다. 수성층을 버린 후, 생성된 유기층을 5% 염화암모늄 수용액(1 mL)으로 세척한 다음 물(1 mL)로 세척했다. 생성된 유기층을 감압하에 농축하고, MTBE(5 mL)의 첨가에 의한 공비 탈수를 네 번 반복했다. 얻은 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(용리액: 물/아세토니트릴)로 정제하여 29.0 mg의 화합물 23B(15% 수율) 및 출발 물질 22B를 포함하는 14.2 mg의 목표 23B(HPLC 분석 조건 방법 1을 사용한 HPLC 분석에서 목표 23B 및 출발 물질 22B는 UV 강도비는 93.7: 6.3임)를 각각 백색 고체로 얻었다.

[0711] 부분입체이성질체 과잉 (23B 및 부분입체이성질체 23B'): 99.9 %de

[0712] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 8.790분, HPLC 분석 조건 방법 6)

[0713] [화학식 56]



[0714]

[0715] UV 강도 비율: 99.5%

[0716] (검출 파장 210 nm, 체류 시간 3.839분, HPLC 분석 조건 방법 1)

[0717] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 12.58 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 4.31-4.14 (m, 5H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.02

(t, J = 6.5 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

산업상 이용가능성

[0718]

본 발명은 O-치환 세린 유도체를 적은 수의 단계로 얻을 수 있는 O-치환 세린 유도체 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 제조 방법은 펩티드 제약의 탐색 및/또는 높은 위치 선택성, 화학적 수율 및 광학적 순도를 갖는 제약의 원료의약품 공급에 유용한 비천연 아미노산을 제공하기 위해 사용될 수 있다.