



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2012-0021835

(43) 공개일자

2012년03월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 231/18 (2006.01)

C07C 233/52 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2010-0080185

(22) 출원일자

2010년08월19일

심사청구일자

2010년08월19일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

고수영

서울특별시 서초구 반포대로22길 86, 서초아크빌 603호 (서초동)

고지수

제주특별자치도 제주시 용담2동 619번지 현대아파트 303-602호

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭

오셀타미비어(타미플루)의 제조 방법

**(57) 요약**

본 발명에 따른 오셀타미비어의 제조방법은, 종래에 언급되지 않은 제조방법을 제시하고, 오셀타미비어를 합성하기 위한 전구체를 완성하였으며 이로부터 분자 내 알돌 반응으로 고리화를 수행하여 목적 화합물인 오셀타미비어의 제조가 가능할 뿐만 아니라, 쉽게 얻을 수 있는 출발물질에서 시작하고, 종래의 보호/비보호 과정을 생략함으로써 합성단계를 줄이고 높은 수율로 오셀타미비어를 제조할 수 있다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화학식 9로 표시되는 화합물을 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 염기를 가하여 화학식 11로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2);

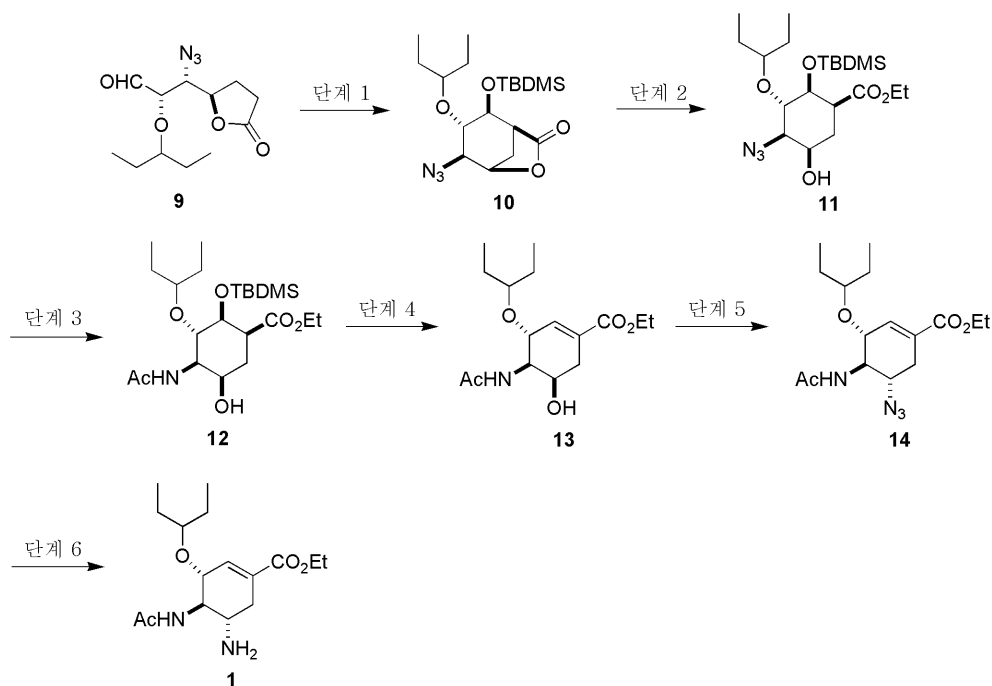
상기 단계 2에서 얻은 화학식 11로 표시되는 화합물의 아자이드기를 촉매 존재하에 수소화 및 아세틸화하여 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 유기용매하에서 염기를 가하여 화학식 13으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 얻은 화학식 13으로 표시되는 화합물의 1차 하이드록시기를 아자이드기로 치환시키는 반응을 수행하여 화학식 14로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 5); 및

상기 단계 5에서 얻은 화학식 14로 표시되는 화합물의 아자이드기를 유기용매하에서 아민으로 환원시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 6)를 포함하여 이루어지는 오셀타미비어의 제조방법.

[반응식 1]



### 청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 단계 1은 휴니그 염기(Hunig base) 및 루이스 산 존재 하에 수행되어 화학식 10의 화합물을 얻는 분자 내 알돌 반응임을 특징으로 하는 오셀타미비어의 제조방법.

### 청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 루이스산은 TBS(t-부틸디메틸실릴)임을 특징으로 하는 오셀타미비어의 제조방법.

#### 청구항 4

하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

화학식 5로 표시되는 화합물을 유기용매하에서 디하이드록시레이션 반응을 수행하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물의 프리 하이드록시기를 아자이드기로 치환하여 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물을 산 조건하에서 고리 열림 반응을 수행하여 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 얻은 화학식 8로 표시되는 화합물의 1차 알코올을 스웬 옥시데이션(Swern oxidation)반응으로 화학식 9로 표시되는 알데하이드 화합물을 얻는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 얻은 화학식 9로 표시되는 화합물을 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 5);

상기 단계 5에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 염기를 가하여 화학식 11로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 6);

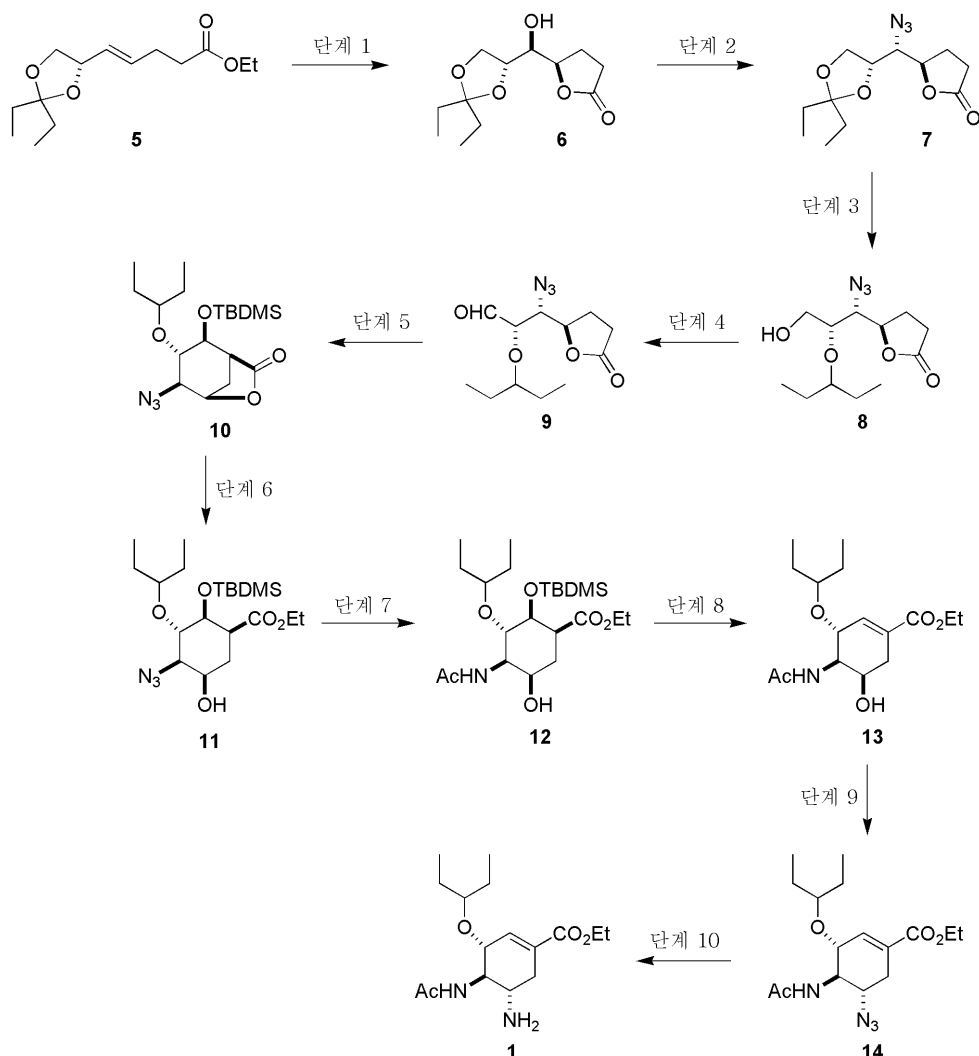
상기 단계 6에서 얻은 화학식 11로 표시되는 화합물의 아자이드기를 촉매 존재하에 수소화 및 아세틸화하여 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 7);

상기 단계 7에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 유기용매하에서 염기를 가하여 화학식 13으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 8);

상기 단계 8에서 얻은 화학식 13으로 표시되는 화합물의 1차 하이드록시기를 아자이드기로 치환시키는 반응을 수행하여 화학식 14로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 9); 및

상기 단계 9에서 얻은 화학식 14로 표시되는 화합물의 아자이드기를 유기용매하에서 아민으로 환원시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 10)를 포함하여 이루어지는 오셀타미비어의 제조방법.

[반응식 2]



## 청구항 5

하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 D-매니톨을 유기용매하에서 보호반응 및 산화분열 반응을 수행하여 화학식 3으로 표시되는 알데하이드 화합물을 얻는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 얻은 화학식 3으로 표시되는 알데하이드 화합물을 유기용매에 녹인 후 그리냐드(Grignard) 반응을 수행하여 화학식 4로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 얻은 화학식 4로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후 산을 가하여 자리옮김(rearrangement)반응하여 화학식 5로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3);

상기 단계 3에서 얻은 화학식 5로 표시되는 화합물을 용매하에서 디하이드록시레이션 반응을 수행하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 4);

상기 단계 4에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물의 프리 하이드록시기를 아자이드기로 치환하여 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 5);

상기 단계 5에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물을 산 조건하에서 고리 열림 반응을 수행하여 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 6);

상기 단계 6에서 얻은 화학식 8로 표시되는 화합물의 1차 알코올을 스윈 옥시데이션(Swern oxidation)반응으로

화학식 9로 표시되는 알데하이드 화합물을 얻는 단계(단계 7);

상기 단계 7에서 얻은 화학식 9로 표시되는 화합물을 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 8);

상기 단계 8에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 염기를 가하여 화학식 11로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 9);

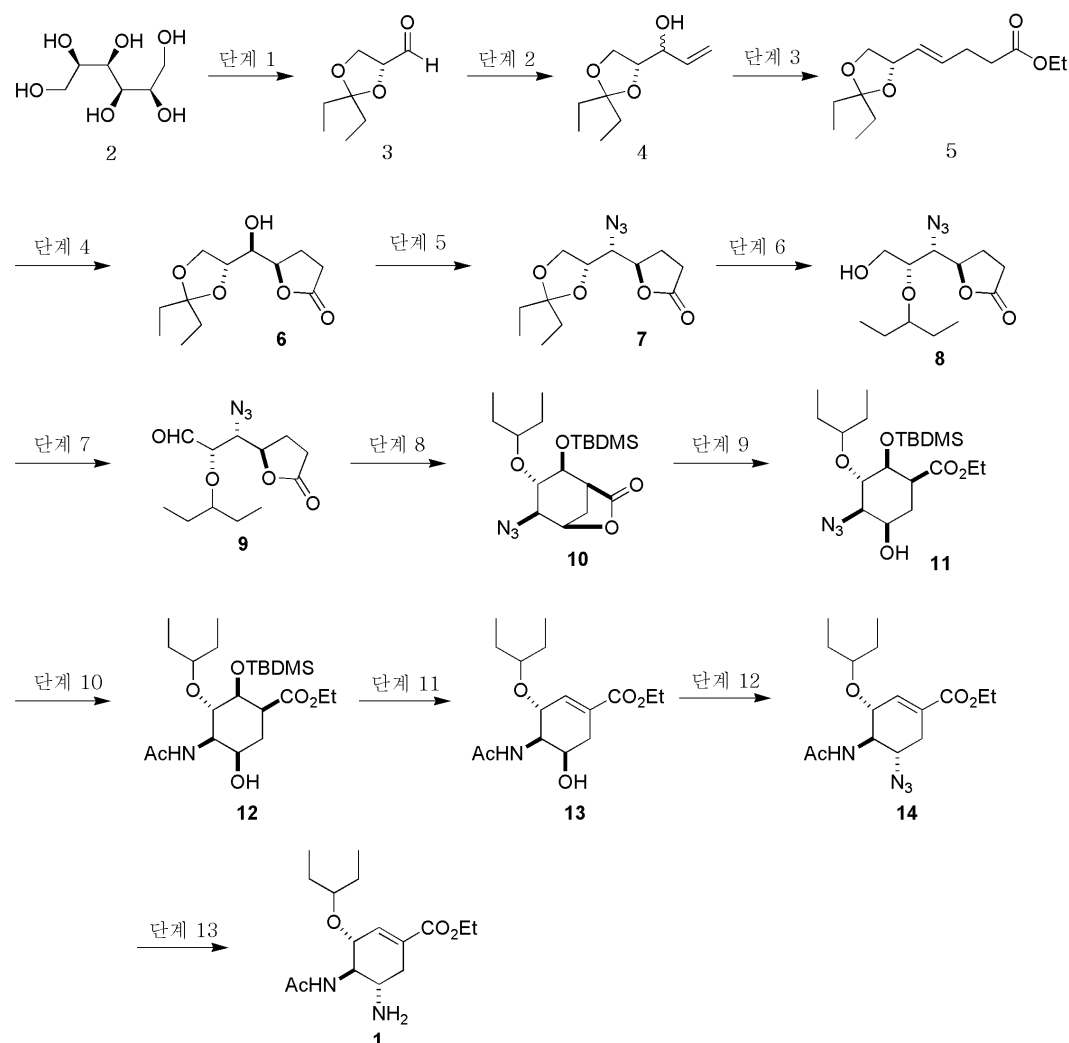
상기 단계 9에서 얻은 화학식 11로 표시되는 화합물의 아자이드기를 촉매 존재하에 수소화 및 아세틸화하여 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 10);

상기 단계 10에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 유기용매하에서 염기를 가하여 화학식 13으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 11);

상기 단계 11에서 얻은 화학식 13으로 표시되는 화합물의 1차 하이드록시기를 아자이드기로 치환시키는 반응을 수행하여 화학식 14로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 12); 및

상기 단계 12에서 얻은 화학식 14로 표시되는 화합물의 아자이드를 유기용매하에서 아민으로 환원시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 13)를 포함하여 이루어지는 오셀타미비어의 제조방법.

[반응식 3]



명세서

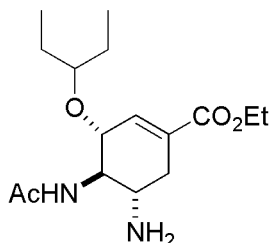
기술분야

[0001] 본 발명은 오셀타미비어의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 오셀타미비어(Oseltamivir)는 타미플루(Tamiflu)라는 명칭으로도 알려져 있으며, 신종플루 또는 조류인플루엔자(H1N1:조류독감)의 치료제로 널리 사용되고 있는 하기 화학식 1의 화합물이다.

[0003] [화학식 1]



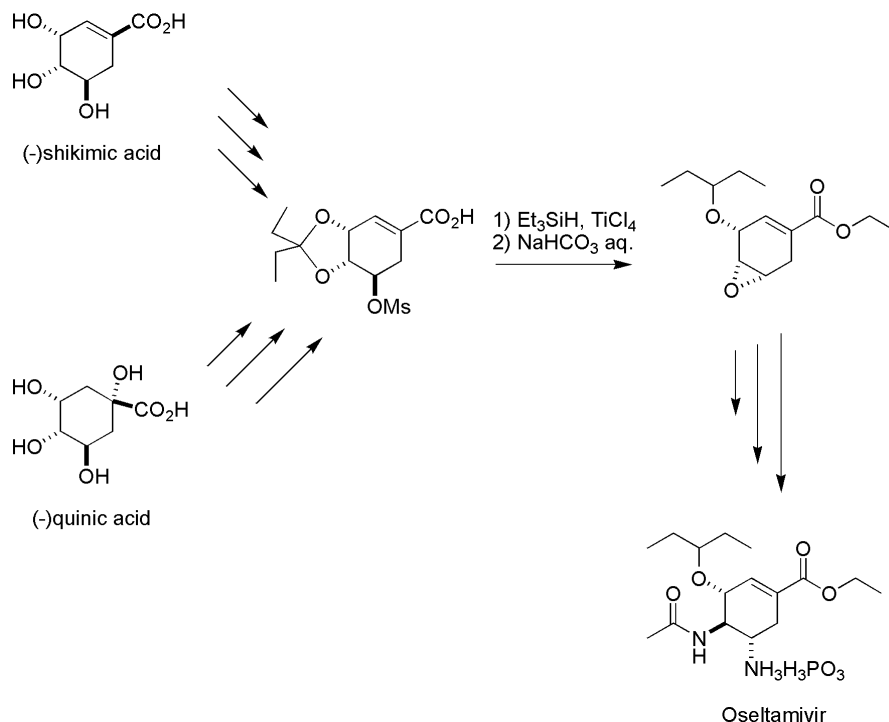
[0004]

[0005] 세계적으로, 신종플루 또는 조류독감이 대유행하는 심각한 사태가 될 수도 있다는 염려에 각 나라의 정부들이 상기 오셀타미비어를 비축하려는 움직임을 보이고 있으며, 이러한 수요급증을 충족시킬 수 있는 충분한 양의 오셀타미비어를 확보하는 것이 요구되고 있다.

[0006] 오셀타미비어의 제조는 길리드 사이언스(Gilead Science)사와 호프만-라 로슈(Hoffman-La Roche)사에 의하여 최초로 개발되었으며, 오셀타미비어는 2004년 세계보건기구(WHO)로부터 조류인플루엔자 치료제로 인정받아 세계 각국에서 판매가 되고 있는 화합물이다. 오셀타미비어는 화학구조상 키랄성을 가지는 세 개의 탄소를 가지고 있고, 이 부분이 바뀌게 되면 약효가 달라지게 되므로, 오셀타미비어의 제조과정에서 키랄성을 가지게 하기 위한 제조방법이 매우 어려운 것으로 알려져 있다.

[0007] 길리드 사이언스(Gilead Science)사와 호프만-라 로슈(Hoffman-La Roche)사의 국제공개특허 W096/026933에는 하기 반응식 A와 같이 오셀타미비어의 제조방법에 대해 기재되어 있다.

[0008] [반응식 A]



[0009]

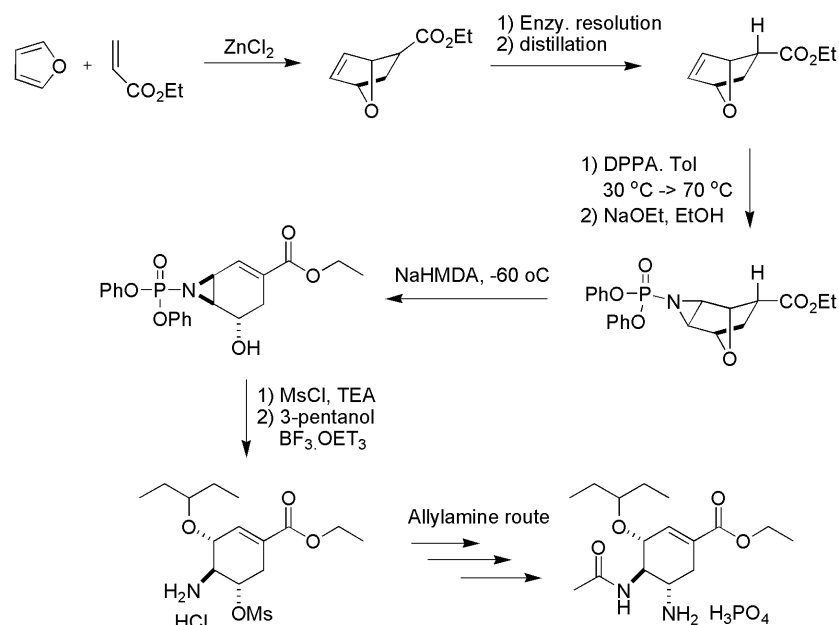
[0010] 상기 반응식 A에 나타난 바와 같이, 오셀타미비어의 키랄성을 가지게 하기 위하여 반응식 A에서는 (-)-시킴릭 산(Shikimic acid) 또는 (-)-퀴닉 산(Quiric acid)이 출발물질로 사용되고 있음을 알 수 있다. 즉, 키랄성을

가지는 출발물질을 사용하여 오셀타미비어를 제조하는 것인데, 상기 출발물질은 천연물에서 추출되는 키랄성 물질로서 생산이 제한적이며 고가의 원료이다.

[0011] 이에 상기의 문제점을 해결하기 위하여 하기와 같은 여러가지 제조방법들이 보고되어 있다.

[0012] 호프만-라 로슈 에이-지(Hoffman-La Roche A-G)사의 유럽특허번호 제1127872호에는 하기 반응식 B와 같이 오셀타미비어의 제조방법에 대하여 기재되어 있다.

[0013] [반응식 B]

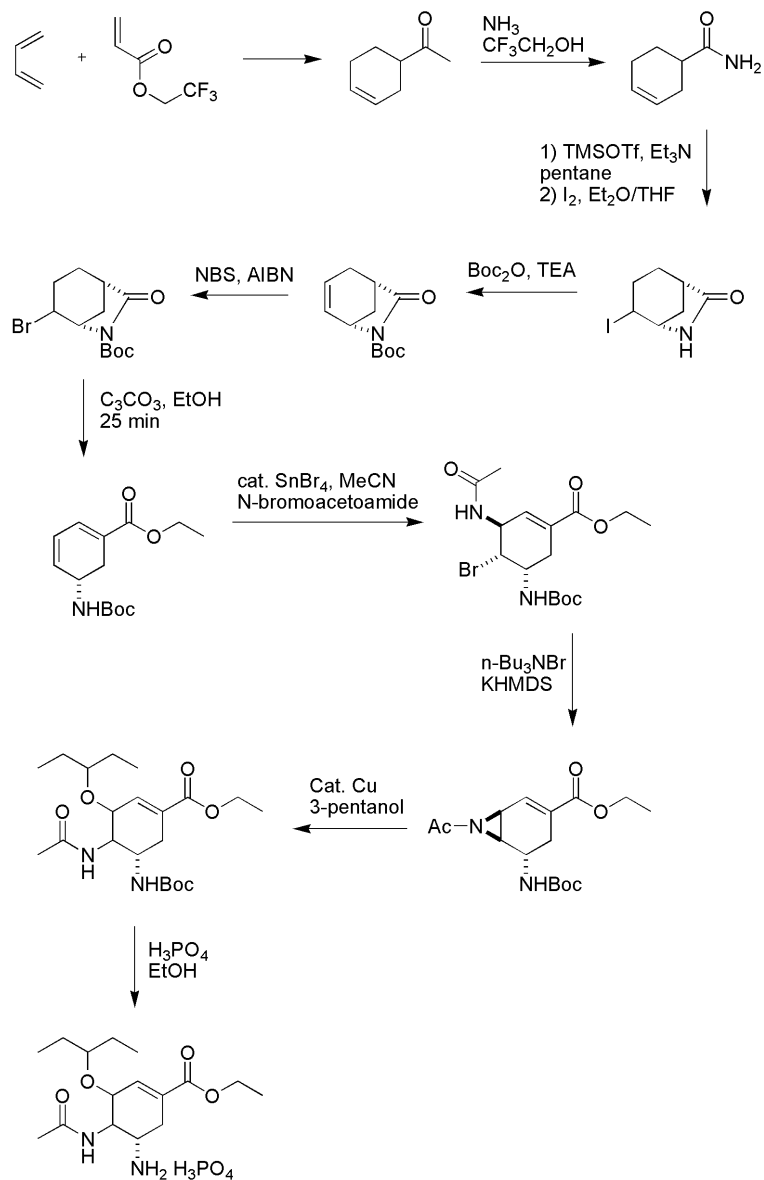


[0014]

[0015] 상기 반응식 B에서는 고가의 출발물질 대신에 퓨란을 이용한 디엘즈-알더 반응(Diels-Alder reaction)으로 오셀타미비어를 제조하는 방법이 기재되어 있다. 그러나 상기 제조방법은 출발물질로서 값싼 원료를 사용하고 있으나, 오셀타미비어의 키랄 방향성을 가지게 하기 위하여 고가의 특수한 원료가 사용됨을 알 수 있다.

[0016] 코리(Corey)연구진에 의하여 발표된 논문(JACS 2006, 128, 6310~6311)에는 하기 반응식 C와 같이 호프만-라 로슈 에이-지(Hoffman-La Roche A-G)사와 유사하게 디엘즈-알더 반응을 이용한 오셀타미비어의 제조방법이 기재되어 있다.

[0017] [반응식 C]



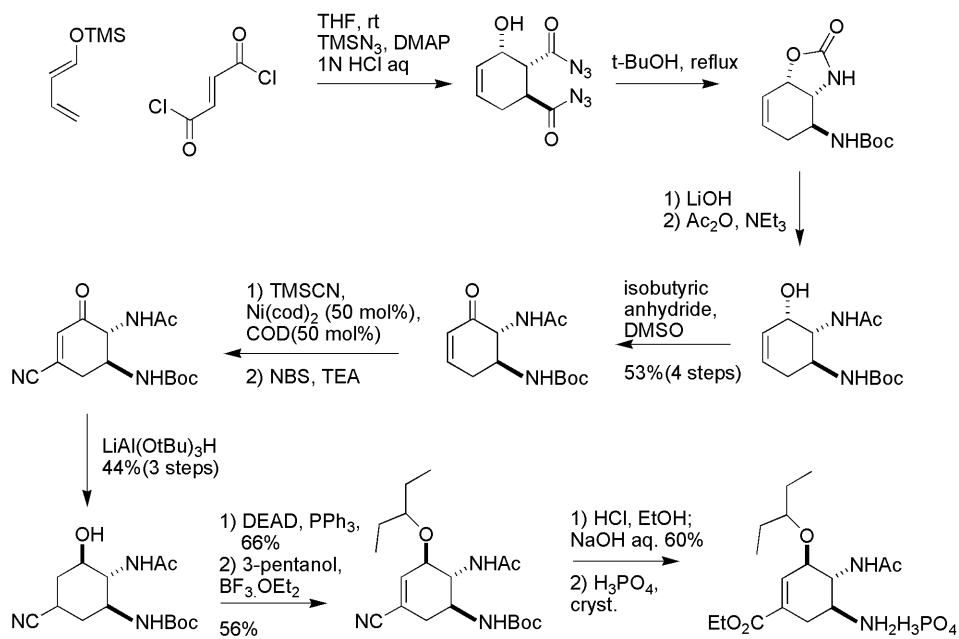
[0018]

[0019] 그러나 상기 반응식 C에서 알 수 있듯이, 상기 제조방법 또한 오셀타미비어의 키랄 방향성을 가지게 하기 위하여 고가의 특수한 원료가 사용됨을 알 수 있다.

[0020] 시바사키(Shibasaki) 연구진에 의하여 발표된 논문(TL 2007.1403)에는 하기 반응식 D와 같이 호프만-라 로슈 에이-지(Hoffman-La Roche A-G)사와 유사하게 디엘즈-알더 반응을 이용한 오셀타미비어의 제조방법이 기재되어 있다.



[0021] [반응식 D]



[0022]

[0023] 그러나, 여전히 오셀타미비어의 수요급증을 충족시킬 수 있는 새로운 제조방법이 요구되고 있다.

[0024] 이에 본 발명자는 당 업계에 알려지지 않은 오셀타미비어의 신규한 제조방법을 연구하던 중, 분자 내 알돌 축합 반응을 이용하여 오셀타미비어의 주요 골격을 형성하는 새로운 제조 방법을 제시함으로써 본 발명을 완성하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0025] 본 발명의 목적은, 오셀타미비어의 신규한 제조방법을 제공하는데 있다.

### 과제의 해결 수단

[0026] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 분자 내 알돌 축합반응을 이용한 오셀타미비어의 신규한 제조방법을 제공한다.

### 발명의 효과

[0027] 본 발명에 따른 오셀타미비어의 제조방법은, 쉽게 얻을 수 있는 출발물질에서 시작하고, 비고리 형태의 전구체로부터 분자 내 알돌 축합반응으로 고리화를 수행하여 목적 화합물인 오셀타미비어의 제조가 가능할 뿐만 아니라, 종래의 보호/비보호 과정을 생략함으로써 합성 단계를 줄이고 높은 수율로 오셀타미비어를 제조할 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0029] 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0030] 화학식 9로 표시되는 화합물을 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1);

[0031] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 염기를 가하여 화학식 11로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2);

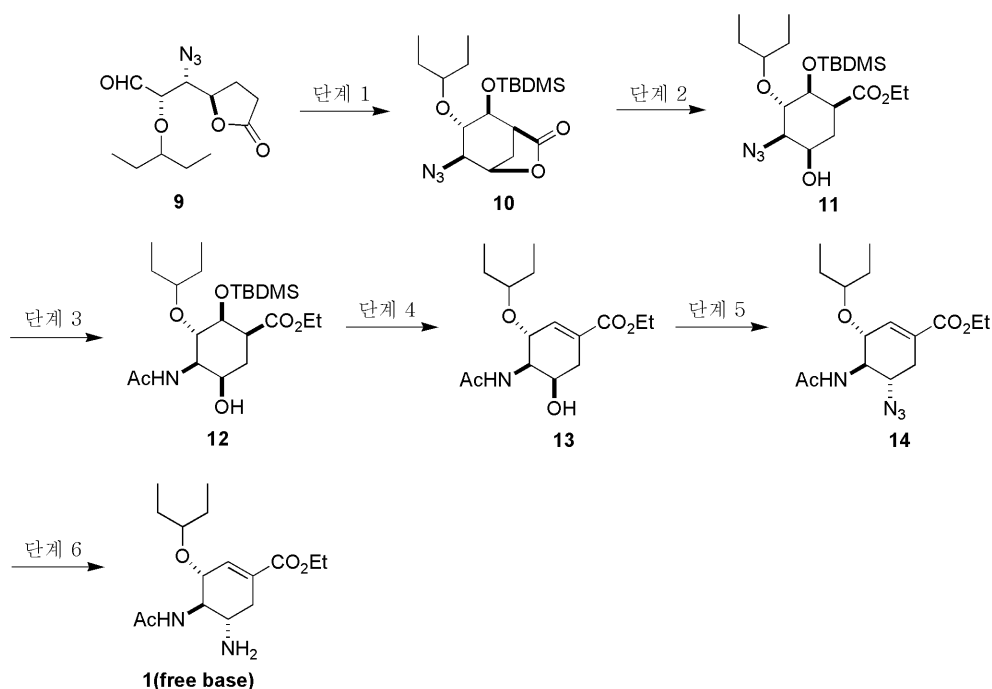
[0032] 상기 단계 2에서 얻은 화학식 11로 표시되는 화합물의 아자이드기를 촉매 존재하에 수소화 및 아세틸화하여 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3);

[0033] 상기 단계 3에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 유기용매하에서 염기를 가하여 화학식 13으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 4);

[0034] 상기 단계 4에서 얻은 화학식 13으로 표시되는 화합물의 1차 하이드록시기를 아자이드기로 치환시키는 반응을 수행하여 화학식 14로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 5); 및

[0035] 상기 단계 5에서 얻은 화학식 14로 표시되는 화합물의 아자이드기를 유기용매하에서 아민으로 환원시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 6)를 포함하여 이루어지는 오셀타미비의 제조방법을 제공한다:

[0036] [반응식 1]



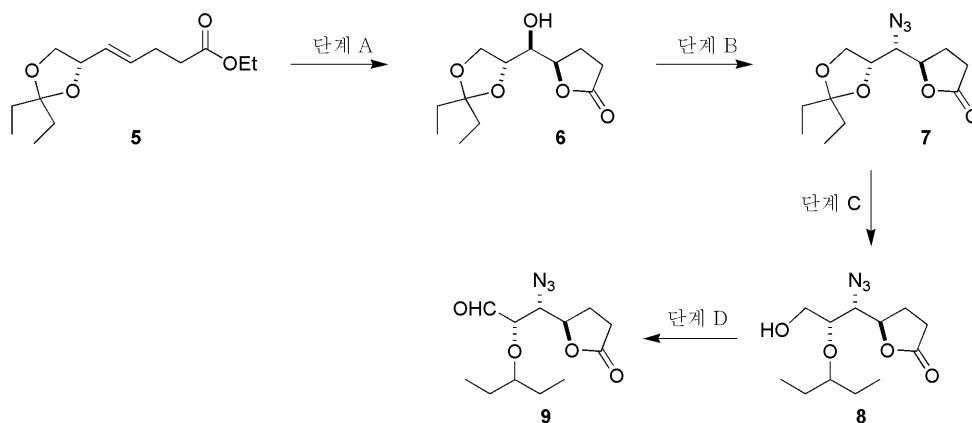
[0037]

[0038] 본 발명에 따른 단계 1에 있어서, 상기 화학식 10으로 표시되는 화합물에 새로 생긴 고리는 상기 화학식 9로 표시되는 화합물에 분자 내 알돌 축합반응(aldehyde condensation reaction)을 수행함으로써 형성할 수 있다. 상기 알돌 축합반응은 유기 용매하에서 루이스 산 및 휴니그 염기 존재하에 화학식 9의 화합물을 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0039] 일례로, 루이스 산으로 TBDMSOTf를 디클로로메탄에 녹인 용액에 휴니그 염기인 디이소프로필에틸아민을 첨가하고 화학식 9로 표시되는 화합물을 0 °C의 저온에서 가하여 화학식 10으로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0040] 본 발명에 따른 단계 2에 있어서, 상기 화학식 11로 표시되는 화합물은 상기 단계 1에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 염기를 가하여 수행되는 고리 열림 반응을 통해 얻을 수 있다.

- [0041] 구체적으로, 유기용매는 에탄올을 사용할 수 있고, 상기 에탄올은 뉴클레오파일(nucleophile)로 작용한다. 또한, 염기는 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데시-7-인 (디비유)를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0042] 본 발명에 따른 단계 3에 있어서, 상기 화학식 12로 표시되는 화합물은 상기 단계 2에서 얻은 화학식 11로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 촉매, 염기 및 수소기체 등을 가하여 수행되는 환원반응과 동시에 아세틸화 반응을 통하여 얻을 수 있다.
- [0043] 구체적으로 촉매는 Pd/C를 사용하는 것이 바람직하고 염기는 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데시-7-인 (디비유)이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0044] 본 발명에 따른 단계 4에 있어서, 상기 화학식 13으로 표시되는 화합물은 상기 단계 3에서 얻은 화학식 12로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후 염기를 가한 후 이중결합을 도입하여 형성할 수 있다.
- [0045] 구체적으로, 유기용매는 에탄올이 바람직하고, 염기는 N,N-디부틸유레아가 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0046] 본 발명에 따른 단계 5에 있어서, 상기 화학식 14로 표시되는 화합물은, 상기 단계 4에서 얻은 화학식 13으로 표시되는 화합물을 용매에 녹인 후, 염기 및 뉴클레오파일(nucleophile)을 가하여 하이드록시기를 아자이드기로 치환하는 S<sub>N</sub>2 반응을 수행하여 제조할 수 있다.
- [0047] 일례로, 단계 4에서 제조된 화학식 13으로 표시되는 화합물을 먼저 디클로로메탄 용매하에서 메실화시킨 후 얻어지는 메실화된 화합물에 디메틸포름아미드 용매하에 뉴클레오파일인 리튬아자이드를 추가로 가하여 치환된 아자이드기가 하이드록시기와 반대의 입체선택성을 가진 화학식 14로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.
- [0048] 본 발명에 따른 단계 6에 있어서, 화학식 1의 오셀타미비어는 상기 단계 5에서 제조된 화학식 14로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 환원제를 가하여 아자이드기를 프리아민으로 환원시키는 반응을 수행함으로써 제조할 수 있다.
- [0049] 일례로, 상기 단계 5에서 얻은 화학식 14로 표시되는 화합물을 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합용매 하에서 환원제인 트리페닐포스핀을 가하여 제조할 수 있다.
- [0050] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 화학식 9의 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,
- [0051] 화학식 5로 표시되는 화합물을 용매하에서 디하이드록시레이션 반응을 수행하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 A);
- [0052] 상기 단계 A에서 얻은 화학식 6으로 표시되는 화합물의 프리 하이드록시기를 아자이드기로 치환하여 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 B);
- [0053] 상기 단계 B에서 얻은 화학식 7로 표시되는 화합물에 산 조건하에서 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 C); 및
- [0054] 상기 단계 C에서 얻은 화학식 8로 표시되는 화합물에 스웬 옥시데이션(Swern oxidation)반응을 수행하여 화학식 9로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 D)를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0055] [반응식 2]



[0056]

[0057]

본 발명에 따른 단계 A에 있어서, 상기 디하이드록시레이션 반응은 AD-mix- $\beta$ 를 사용하는 샤프리스 비대칭 디하이드록시레이션 반응(sharpless asymmetric dihydroxylation reaction) 또는 OsO<sub>4</sub>등을 사용하는 디하이드록시레이션 반응으로 진행될 수 있다. 반응 후 생성되는 수득물의 입체선택성을 높이는 관점에서 샤프리스 비대칭 디하이드록시레이션 반응이 더욱 바람직하다.

[0058]

구체적으로, AD-mix- $\beta$ 를 유기용매에 녹인 후 염기를 가한 뒤 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 첨가하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 이 때, 유기용매는 t-부탄올과 물의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하고, 염기는 메탄설포아미드를 사용하는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0059]

본 발명에 따른 단계 B에 있어서, 화학식 6으로 표시되는 화합물은 상기 단계 A에서 제조된 화학식 5로 표시되는 화합물을 유기용매하에서 메실화시킨 후 얻어지는 메실화된 화합물을 유기용매하에서 아자이드기로 치환하여 제조할 수 있다. 이 때, 유기용매는 디클로로메탄 및 디포름아미드를 사용하는 것이 바람직하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 치환반응은 S<sub>N</sub>2 반응으로 치환된 아자이드기는 하이드록시기와 반대의 입체선택성을 가지게 된다.

[0060]

본 발명에 따른 단계 C에 있어서, 상기 디옥소레인 고리 열림 반응은 상기 단계 B에서 제조된 화학식 6으로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후 루이스산 존재하에 위치 선택적인 오픈반응을 수행하여 화학식 7로 표시되는 1차 알코올 화합물을 제조할 수 있다.

[0061]

구체적으로, 고리 열림 반응시 위치 선택성을 높이기 위한 유기 용매는 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄 또는 테트라하이드로퓨란과 디클로로메탄의 혼합용매가 바람직하고, 더욱 바람직하게는 테트라하이드로퓨란과 디클로로메탄의 혼합용매를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0062]

본 발명에 따른 단계 D에 있어서, 상기 1차 알코올을 알데하이드기로 산화시키는 반응은 디메틸설폭사이드와 옥살릴 클로라이드 존재하에 수행되는 스웜옥시데이션(swern oxidation)반응으로 화학식 8로 표시되는 알데하이드 화합물을 제조할 수 있다.

[0063]

본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 화학식 5의 화합물은 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

[0064]

화학식 2로 표시되는 D-매니톨을 유기용매하에서 보호반응 및 산화분열 반응을 수행하여 화학식 3으로 표시되는 알데하이드 화합물을 얻는 단계(단계 a);

[0065]

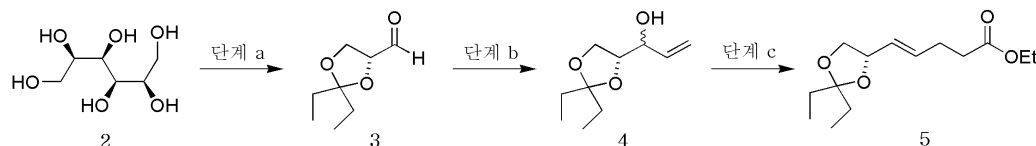
상기 단계 a에서 얻은 화학식 3으로 표시되는 알데하이드 화합물을 유기용매에 녹인 후 그리냐드(Grignard) 반응을 수행하여 화학식 4로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 b);

[0066]

상기 단계 b에서 얻은 화학식 4로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 산을 가하여 자리옮김

(rearrangement)반응으로 화학식 5로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 c)를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다:

[반응식 3]



본 발명에 따른 단계 a에 있어서, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물은 상업적으로 구매가능한 상기 화학식 2로 표시되는 D-매니톨을 유기용매에 녹인 후 산과 3,3-디메톡시펜탄을 가하여 보호반응을 한 후, 무기 산화제 및 무기 염기를 첨가하여 단일 거울 이성질체 알데하이드인 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

상기 유기용매는 디메틸포름아미드인 것이 바람직하고 산은 캄페실포닉산인 것이 바람직하며, 무기 산화제는 포타슘퍼아이오데이트인 것이 바람직하고, 무기 염기는 포타슘바이카보네이트인 것이 바람직하나, 이에 제한되지는 않는다.

본 발명에 따른 단계 b에 있어서, 상기 그리냐드(Grignard) 반응은 분자 내에 올레핀을 도입하는 반응으로서, 상기 단계 a에서 제조된 화학식 3으로 표시되는 알데하이드 화합물을 유기용매에 녹인 후, 그리냐드 물질인 비닐마그네슘 브로마이드를 가하여 화학식 4로 표시되는 올레핀 화합물을 제조할 수 있다.

이 때, 유기용매는 테트라하이드로퓨란인 것이 바람직하나 이에 제한되지 않는다.

본 발명에 따른 단계 c에 있어서, 상기 화학식 5의 화합물은 상기 단계 b에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후 산을 가하고 올소 에스테르 클레이즌 자리옮김(ortho ester claisen rearrangement)반응하여 얻을 수 있다.

이 때, 유기용매는  $\text{MeC}(\text{OEt})_3$  인 것이 바람직하고 산은 프로피오닉 산인 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명에 따른 오셀타미비어의 제조방법은, 비고리 형태의 전구체로부터 분자 내 알돌 축합반응으로 고리화를 수행하여 목적 화합물인 오셀타미비어의 제조가 가능할 뿐만 아니라, 쉽게 얻을 수 있는 출발물질에서 시작하고, 종래의 보호/비보호 과정을 생략함으로써 합성 단계를 줄이고 높은 수율로 오셀타미비어를 제조할 수 있다.

이하, 제조예와 실시예에 의하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 제조예와 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

#### <실시예 1> 오셀타미비어의 제조

단계 1: (R)-2,2-디에틸-1,3-디옥솔레인-4-카발데하이드 ((R)-2,2-Diethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde)  
(3)의 제조

화학식 2의 D-매니톨 (25.00 g, 137.0 mmol)을 디메틸포름아미드(62.5 ml)에 녹인 후 캄페실포닉산(0.96 g, 4 mmol)을 가하여 40 °C로 가열하였다. 3,3-디메톡시펜탄(38.00 g, 288 mmol)을 30분 이상의 시간에 걸쳐 첨가하고 반응 혼합물을 4시간 교반하였다. 트리에틸아민(0.97 ml, 7.0 mmol)을 가하여 반응 혼합물을 상온으로 식혔다. 상기 반응 혼합물을 감압농축하고 추출하여 1,2:5,6-디-O-(3-펜틸리딘)-D-매니톨(45.613 g)을 정제하지 않

은 상태로 얻었다;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 4.20-4.11 (4H, m), 3.92-3.91 (2H, m), 3.80-3.78 (2H, m), 2.54 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.67-1.58 (8H, m), 0.93-0.86 (12H, m).

[0080] 상기 정제하지 않은 상태의 수득물(44.50 g)을 테트라하이드로퓨란(87 ml)에 녹인 후 강력한 교반을 하며 물에 현탁되어 있는 포타슘퍼아이오테이트(35.40 g, 154 mmol) 및 포타슘바이카보네이트(1.4 g, 13.98 mmol)를 40분 간 가하였다. 4시간 동안 상기 반응 혼합물을 교반한 후, 얼음배스에서 식히고 상기 반응 혼합물을 유리 깔대기로 여과하였다. 충분한 양의 염화나트륨을 층이 분리될 때까지 첨가하고 물층을 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 씻어내고 소듐설페이트로 건조, 농축하여 정제하지 않은 상태의 보호된 화학식 3의 화합물(44.821 g)을 수득하였다.

[0081]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.74 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 4.34-4.40 (1H, m), 4.19-4.05 (2H, m), 1.73-1.61 (4H, m), 0.98-0.88 (6H, m).

[0082] 단계 2: (R)-1-(2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-4-일)프로-2-엔-1-올 ((R)-1-(2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-en-1-ol) (4)의 제조

[0083] 상기 단계 1에서 수득한 화학식 3의 화합물(44.821 g)을 테트라하이드로퓨란(90 ml)에 녹인 용액을 얼음배스에서 차갑게 식혔다. 비닐마그네슘 브로마이드(1M in THF, 425 ml)를 천천히 가하며 5시간 동안 교반시켰다. 포화 암모늄클로라이드 수용액을 이용하여 반응을 종결하고 추출한 후 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 3 : 1)하여 화학식 4의 화합물(21.861 g, 117.4 mmol, 43% from D-매니톨)을 수득하였다.

[0084]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.89-5.77 (1H, m), 5.39 (1H, dt,  $J=17.3, 1.5$  Hz), 5.24 (1H, dd,  $J=10.6, 1.5$  Hz), 4.38-3.66 (4H, m), 2.39 (0.4H, d,  $J=3.5$  Hz, diastereomer A), 2.13 (0.6H, d,  $J=2.9$  Hz, diastereomer B), 1.71-1.58 (4H, m), 0.97-0.87 (6H, m).

[0085] 단계 3: (S,E)-에틸 5-(2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-4-일)펜트-4-이노에이트 ((S,E)-ethyl 5-(2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)pent-4-enoate) (5)의 제조

[0086] 상기 단계 2에서 수득한 화학식 4의 화합물(21.86 g, 117.37mmol)을  $\text{MeC}(\text{OEt})_3$  (128 ml, 704 mmol)에 녹인 후 프로피오닉 산(0.53 ml, 7.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25시간 동안 132 °C에서 가열한 후 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 5 : 1)하여 화학식 5의 화합물인 목적 화합물(25.771 g, 100.53 mmol, 85%)을 수득하였다.

[0087]  $[\alpha]_D^{25} = +7.94$  ( $c$  3.905, EtOH).

[0088] HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  255.1595, found 255.1598.

[0089]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.85-5.77 (1H, m), 5.50 (1H, dd,  $J=15.4, 7.7$  Hz), 4.47 (1H, q,  $J=6.7$  Hz), 4.20-4.05 (3H, m), 3.53 (1H, t,  $J=8.2$  Hz), 2.4 (4H, m), 1.72-1.59 (4H, m), 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 0.96-0.90 (6H, m).

[0090]  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 133.6, 128.7, 113.4, 77.6, 70.2, 60.6, 33.8, 30.2, 30.1, 27.7, 14.5, 8.4, 8.3.

[0091] FT IR 3450, 2976, 2941, 2882, 1736, 1464, 1372, 1173, 1078, 970, 920  $\text{cm}^{-1}$ .

[0092] 단계 4: (R)-5-((S)-((R)-2,2-디에틸-1,3-디옥살란-3-일)(하이드록시)(메틸)-디하이드로퓨란-2(3H)-온 ((R)-5-((S)-((R)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)methyl)-dihydrofuran-2(3H)-one) (6)의 제조

[0093] t-부탄올과 물 (1:1 v/v, 600ml)에 AD-mix- $\beta$  (84.6 g)을 녹인 후, 메탄설포아미드 (5.75 g, 60.4 mmol)를 첨

가한 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 화학식 5의 화합물(15.485 g, 60.4 mmol)이 들어있는 둥근 바닥 플라스크에 상기 혼합물을 투입하여 생성된 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 후 6시간 동안 교반하였다. 6시간이 지난 후 소듐설파이트를 가하여 반응을 종결하고 4시간 동안 상온에서 추가로 교반하였다. 에틸 아세테이트로 추출하여 얻은 유기층을 소금물로 씻어내고 소듐설페이트로 건조한 후 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 4)하여, 화학식 6의 화합물(13.69 g, 56.042 mmol, 93%)을 수득하였다.

[0094]  $[\alpha]_D^{25} = -38.89$  (c 1.62, EtOH).

[0095] HRMS (EI) calcd for  $C_{12}H_{21}O_5$   $[M+H]^+$  245.1390, found 245.1391.

[0096]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.16-4.11 (2H, m), 4.01-3.91 (1H, m), 3.67-3.61 (1H, m), 2.70-2.47 (2H, m), 2.38-2.28 (2H, m), 2.10-2.05 (1H, m), 1.73-1.59 (4H, m), 0.94-0.87 (6H, m).

[0097]  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  177.7, 113.5, 80.1, 76.3, 74.2, 67.5, 29.8, 29.3, 28.8, 24.2, 8.6, 8.3.

[0098] FT IR 3441, 2974, 2941, 2883, 2113, 1767, 1463, 1361, 1198, 1083, 973, 917  $cm^{-1}$ .

[0099] 단계 5: (R)-5-((R)-아지도((S)-2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-2-일)메틸)-디하이드로퓨란-2(3H)-온 ((R)-5-((R)-azido((S)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-dihydrofuran-2(3H)-one) (7)의 제조

[0100] 상기 단계 4에서 얻은 화학식 6의 화합물(3.123 g, 12.78 mmol)을 디클로로메탄(200 ml)에 녹인 후 트리에틸아민(12.8 ml, 91.8 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 디클로로메탄(180 ml)에 녹인 메실 클로라이드(2.47 ml, 32 mmol)를 45분 동안 한 방울씩 떨어뜨렸다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반시키고 물을 가하여 반응을 종결시켰다. 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 2) 하여 메실레이트 화합물(4.12 g, 12.78 mmol, 100%)을 얻었다.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.84-4.75 (2H, m), 4.26-4.14 (2H, m), 3.99-3.95 (1H, m), 3.15 (3H, s), 2.70-2.37 (4H, m), 1.66-1.59 (4H, m), 0.94-0.86 (6H, m).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  176.4, 114.2, 81.2, 78.3, 74.6, 67.0, 39.4, 29.9, 28.8, 28.0, 24.2, 8.6, 8.3.

[0101] 상기 메실레이트 화합물(3.682 g, 11.42 mmol)을 디메틸포름아미드(115 ml)에 녹이고 소듐아자이드(1.11 g, 17.1 mmol)를 가하여 반응 혼합물을 오일배스에서 120 °C로 유지하며 49시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공 상태에서 감압농축하고 얻어진 잔사를 디클로로메탄과 물로 나눈 후, 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 1)하여 화학식 7의 화합물(2.258 g, 8.384 mmol, 73%)을 수득하였다.

[0102]  $[\alpha]_D^{25} = -16.46$  (c 2.065, EtOH).

[0103] HRMS (EI) calcd for  $C_{12}H_{20}N_3O_4$   $[M+H]^+$  270.1455, found 270.1455.

[0104]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.48 (1H, q, J=6.6 Hz), 4.29-4.21 (1H, m), 4.16-4.10 (1H, m), 3.86-3.80 (1H, m), 3.52 (1H, t, J=6.2 Hz), 2.65-2.55 (2H, m), 2.50-2.25 (2H, m), 1.75-1.59 (4H, m), 0.98-0.88 (6H, m).

[0105]  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  176.2, 114.2, 78.5, 76.6, 67.2, 65.8, 29.7, 29.0, 28.2, 24.8, 8.4, 8.3.

[0106] FT IR 3539, 3356, 2975, 2942, 2884, 2520, 2112, 1784, 1462, 1420, 1354, 1280, 1173, 1082, 919  $cm^{-1}$ .

[0107] 단계 6: (R)-5-((1R,2S)-1-아지도-3-하이드록시-2-(펜탄-3-일옥시)프로필)-디하이드로퓨란-2(3H)-온 ((R)-5-((1R,2S)-1-azido-3-hydroxy-2-(pentan-3-yloxy)propyl)-dihydrofuran-2(3H)-one) (8)의 제조

[0108] 상기 단계 5에서 제조된 화학식 7의 화합물(1.643 g, 6.10 mmol)을 디클로로메탄(58 ml)에 녹인 용액을 -50 °C로 냉각시켰다.  $BH_3 \cdot SMe_2$  (테트라하이드로퓨란에 녹아있는 2.0M 용액, 15.25 ml, 30.5 mmol)을 가한 반응 혼합물을 -50 °C에서 30분간 교반하고 트리메틸실릴트리플레이트(TMSOTf, 2.2 ml, 12.20 mmol)을 추가로 첨가하여 생



성된 반응 혼합물을 -20 ~ -30 °C에서 22시간 동안 교반하였다. 포화된 소듐바이카보네이트 수용액 (60 ml)을 가하여 반응을 종결시켜 생성된 결과 혼합물을 상온에서 밤샘반응시켰다. 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1.5)하여 화학식 8의 화합물(1.554 g, 5.73 mmol, 94%)을 수득하였다.

[0109]  $[\alpha]_D = -49.07$  (c 1.08, EtOH).

[0110] HRMS (EI) calcd for  $C_{12}H_{22}N_3O_4$   $[M+H]^+$  272.1612, found 272.1607.

[0111]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.76 (1H, q,  $J=7.1$  Hz), 3.81-3.64 (4H, m), 3.34 (1H, quint,  $J=5.5$  Hz), 2.72-2.56 (2H, m), 2.39-2.19 (2H, m), 1.80 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 1.64-1.49 (4H, m), 0.95-0.87 (6H, m).

[0112]  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  176.8, 81.9, 77.7, 76.7, 65.2, 61.5, 28.4, 26.3, 25.7, 24.3, 9.7, 9.6.

[0113] FT IR 3463, 2966, 2938, 2879, 2108, 1780, 1461, 1347, 1276, 1185, 1056,  $921\text{ cm}^{-1}$ .

[0114] 단계 7: (2S, 3R)-3-아지도-3-((R)-5-옥소-테트라하이드로퓨란-2-일)-2-(펜탄-3-일옥시)프로파날 ((2S,3R)-3-azido-3-((R)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)-2-(pentan-3-yloxy)propanal) (9)의 제조

[0115] 디클로로메탄(85 ml)에 옥살릴 클로라이드(0.8 ml, 9.442 mmol)를 녹인 용액을 -68 °C로 냉각시켰다. 디메틸설폭사이드(1.22 ml, 17.13 mmol)를 가한 디클로로메탄(10 ml) 용액을 10분간 한 방울씩 추가하고 5분 후 디클로로메탄(10ml)에 녹인 상기 단계 6에서 수득한 화학식 8의 화합물 (2.324 g, 8.565 mmol)을 10분에 걸쳐 한 방울씩 추가하였다. 30분 동안 교반한 후, 트리에틸아민(6.0 ml, 42.8 ml)을 가하여 반응 혼합물을 -68 °C에서 30분간 추가로 교반하고 온도를 상온까지 상승시켜 물(100 ml)을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 1)하여 화학식 9의 화합물(2.113 g, 7.85 mmol, 92%)을 수득하였다.

[0116]  $[\alpha]_D = -40.26$  (c 1.565, EtOH).

[0117] HRMS (EI) calcd for  $C_{12}H_{20}N_3O_4$   $[M+H]^+$  270.1455, found 270.1451.

[0118]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  9.83 (1H, s), 4.72 (1H, q,  $J=1.1$  Hz), 4.08 (1H, dd,  $J=3.6$ ,  $J=1.4$  Hz), 3.59 (1H, dd,  $J=8.3$ ,  $J=3.5$  Hz), 3.41 (1H, quint,  $J=5.8$  Hz), 2.66-2.43 (3H, m), 2.24-2.19 (1H, m), 1.66-1.49 (4H, m), 1.02-0.90 (6H, m).

[0119]  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  203.5, 175.9, 84.0, 81.6, 76.2, 64.4, 28.2, 26.3, 25.2, 25.1, 9.7, 9.5.

[0120] FT IR 3444, 2968, 2939, 2880, 2512, 1779, 1732, 1461, 1178,  $1160\text{ cm}^{-1}$ .

[0121] 단계 8: (1S,2S,3S,4R,5R)-4-아지도-2-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-(펜탄-3-일옥시)-6-옥사-바이사이클로[3.2.1]옥탄-7-온 ((1S,2S,3S,4R,5R)-4-azido-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(pentan-3-yloxy)-6-oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-one) (10)의 제조

[0122] 디클로로메탄(20 ml)에 디이소프로필에틸아민(1.80 ml, 10.29 mmol)을 녹인 용액을 0 °C로 냉각하였다. 상기 용액에 TBDMSOTf(2.36 ml, 10.29 mmol)를 가하여 10분간 교반하고 디클로로메탄(15 ml)에 녹인 상기 단계 7에서 수득한 화학식 9의 화합물(0.924g, 3.43 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 25분간 교반하고 상온까지 승온시키기 전에 2시간 추가로 교반시켰다. 포화상태의 암모늄클로라이드 용액을 가하여 반응을 종결시키고 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 2 : 1)하여 화학식 10의 화합물(1.005 g, 2.62 mmol, 76%)을 수득하였다.

[0123] mp 75-76 °C.

[0124]  $[\alpha]_D = +2.22$  (c 1.805, EtOH).



- [0125] HRMS (EI) calcd for  $C_{18}H_{33}N_3O_4Si$   $[M]^+$  383.2240, found 383.2258.
- [0126]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.75 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 3.83 (1H, dd,  $J=7.6, 3.3$  Hz), 3.76-3.66 (1H, m), 3.58 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.34 (1H, dd,  $J=8.4, 1.1$  Hz), 2.69 (1H, dd,  $J=5.6, 3.4$  Hz), 2.49-2.39 (1H, m), 1.79 (1H, d,  $J=12.6$  Hz), 1.72-1.39 (4H, m), 0.96-0.84 (15H, m), 0.17 (3H, s), 0.14 (3H, s).
- [0127]  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  173.9, 82.5, 80.4, 78.9, 74.6, 66.9, 44.6, 32.4, 26.1, 26.0, 24.7, 18.2, 9.5, 9.3, -4.0, -4.2.
- [0128] FT IR 3433, 2964, 2361, 2103, 1786, 1466, 1260, 1129, 839  $cm^{-1}$ .
- [0129] Annl. Calcd for  $C_{18}H_{33}N_3O_4Si$ : C, 56.37; H, 8.67; N, 10.96. Found: C, 56.43; H, 8.76; N, 10.87.
- [0130] 단계 9: (1S,2S,3S,4R,5R)-에틸-4-아지도-2-(*t*-부틸디메틸실록시)-5-하이드록시-3-(펜탄-3-일옥시)사이클로헥산 카복실레이트 ((1S,2S,3S,4R,5R)-ethyl 4-azido-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-3-(pentan-3-yloxy) cyclohexanecarboxylate) (11)의 제조
- [0131] 상기 단계 8에서 수득한 화학식 10의 화합물(2.252 g, 5.871 mmol)을 에탄올(88 ml)에 녹인 후 리튬브로마이드 (3.06 g, 35.213 mmol)를 가하여 0  $^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데시-7-인(DBU, 2.63 ml, 17.61 mmol)를 첨가하고 0  $^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 포화 암모늄클로라이드 용액(100 ml)으로 반응을 종결하였다. 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 3 : 1)하여 화학식 11의 화합물 (2.441 g, 5.61 mmol, 96%)을 수득하였다.
- [0132]  $[\alpha]_D=-29.1$  ( $C$  0.825, EtOH).
- [0133] HRMS (EI) calcd for  $C_{20}H_{39}N_3O_5Si$   $[M+H]^+$  430.2737, found 430.2719.
- [0134]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.25-4.12 (2H, m), 4.10-4.00 (1H, m), 3.97-3.87 (1H, m), 3.78 (1H, br s), 3.67 (1H, t,  $J=3.2$  Hz), 3.26 (1H, quint,  $J=5.7$  Hz), 2.76 (1H, dt,  $J=12.0, 3.0$  Hz), 2.28-2.01 (2H, m), 1.84 (1H, dt,  $J=13.0, 4.9$  Hz), 1.56-1.42 (4H, m), 1.26 (3H, t,  $J=7.15$  Hz), 0.94-0.88 (15H, m), 0.12 (3H, s), 0.02 (3H, s).
- [0135]  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  172.8, 82.9, 69.8, 68.0, 64.0, 60.9, 43.9, 26.5, 26.4, 26.1, 25.7, 18.1, 14.3, 10.0, 9.7, -3.7, -5.4.
- [0136] FT IR 3454, 2963, 2930, 2858, 2103, 1729, 1463, 1371, 1257, 1192, 1140, 1080  $cm^{-1}$ .
- [0137] 단계 10: (1S,2S,3S,4R,5R)-에틸-4-아세트아미도-2-(*t*-부틸디메틸실릴옥시)-5-하이드록시-3-(펜탄-3-일옥시) 사이클로헥산 카복실레이트 ((1S,2S,3S,4R,5R)-ethyl 4-acetamido-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-3-(pentan-3-yloxy)cyclohexanecarboxylate) (12)의 제조
- [0138] 둥근 바닥 플라스크에서 상기 단계 9에서 얻은 화학식 11의 화합물(0.762 g, 1.774 mmol)을 에틸 아세테이트(20 ml)로 녹인 후 Pd/C(10%, 0.38 g), 무수 아세트산(0.18 ml, 1.95 mmol) 및 트리에틸아민(1.24 ml, 8.87 mmol)을 가하여 수소기체로 플라스크 내부를 채웠다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 22시간 동안 교반한 후, 잔류 촉매는 에틸 아세테이트로 씻어내며 셀라이트 층을 이용하여 여과하였다. 얻어진 잔사를 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸아세테이트 = 1 : 2)하여 화학식 12의 화합물(0.756 g, 1.696 mmol, 96%)을 수득하였다.
- [0139]  $[\alpha]_D=+5.4$  ( $c$  3.15, EtOH).

- [0140] HRMS (EI) calcd for  $C_{22}H_{43}NO_6Si$   $[M+H]^+$  446.2938, found 446.2927.
- [0141]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6.87 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 4.45-4.42 (1H, m), 4.26-4.02 (4H, m), 3.50 (1H, t,  $J=3.0$  Hz), 3.28 (1H, quint,  $J=6.7$  Hz), 2.89-2.80 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.96-1.88 (2H, m), 1.55-1.43 (4H, m), 1.27 (3H, t,  $J=7.15$  Hz), 0.94-0.87 (15H, m), 0.13 (3H, s), 0.10 (3H, s).
- [0142]  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  172.6, 172.1, 82.1, 76.9, 71.3, 68.5, 60.9, 51.8, 43.1, 26.6, 26.1, 25.9, 24.7, 23.5, 18.1, 14.3, 10.1, 9.6, -3.7, -5.5.
- [0143] FT IR 3473, 3337, 2963, 1716, 1654, 1558, 1465, 1374, 1245, 1128, 1062  $cm^{-1}$ .
- [0144] 단계 11: (3R,4R,5R)-에틸-4-아세트아미도-5-하이드록시-3-(펜탄-3-일옥시)사이클로헥-1-신카복실레이트  
((3R,4R,5R)-ethyl 4-acetamido-5-hydroxy-3-(pentan-3-yloxy)cyclohex-1-enecarboxylate) (13)의 제조
- [0145] 상기 단계 10에서 제조한 화학식 12의 화합물(0.152 g, 0.340 mmol)을 에탄올(6 ml)에 녹인 후 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데시-7-인(DBU, 0.50 ml, 3.40 mmol) 및 리튬퍼클로레이트(0.18 g, 1.70 mmol)를 가하여 생성된 반응 혼합물을 2시간 30분간 가온 환류하였다. 반응물을 얼음 베스에서 식히고 포화 암모늄클로라이드 수용액 (10 ml)을 가하여 클로로포름을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 씻어내고 소듐설페이트를 이용하여 건조시킨 후, 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1)하여 화학식 13의 화합물(0.069 g, 0.210 mmol, 62%)을수득하였다.
- [0146] mp 129-130  $^{\circ}C$ .
- [0147]  $[\alpha]_D^{25}=-85.36$  ( $c$  1.64, EtOH).
- [0148] HRMS (EI) calcd for  $C_{16}H_{27}NO_5$   $[M]^+$  313.1889, found 313.1893.
- [0149]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  6.86 (1H s), 5.74 (1H, d,  $J=6.2$  Hz), 4.35 (1H, s), 4.27-4.13 (3H, m), 3.88 (1H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.62 (1H, s), 3.42 (1H, quint,  $J=6.1$  Hz), 2.71 (1H, d,  $J=17.0$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J=18.7$ , 4.9 Hz), 2.06 (3H, s), 1.59-1.49 (4H, m), 1.32 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 0.94 (6H, t,  $J=7.3$  Hz).
- [0150]  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  171.8, 166.7, 136.4, 129.5, 82.1, 72.8, 67.3, 61.1, 55.1, 31.8, 26.5, 26.2, 23.7, 14.4, 9.8, 9.7.
- [0151] FT IR 3486, 3318, 2968, 1702, 1643, 1545, 1465, 1373, 1306, 1251, 1214, 1103, 1085  $cm^{-1}$ .
- [0152] Annl. Calcd for  $C_{16}H_{27}NO_5$ : C, 61.32; H, 8.68; N, 4.47. Found: C, 61.45; H, 8.75; N, 4.40.
- [0153] 단계 12: (3R,4R,5S)-에틸-4-아세트아미도-5-아지도-3-(펜탄-3-일옥시)사이클로헥-1-신카복실레이트  
((3R,4R,5S)-ethyl 4-acetamido-5-azido-3-(pentan-3-yloxy)cyclohex-1-enecarboxylate) (14)의 제조
- [0154] 상기 단계 11에서 얻은 화학식 13의 화합물(0.525 g, 1.661 mmol)을 디클로로메탄(20 ml)에 녹인 후 트리에틸아민(1.16 ml, 8.30 mmol)을 추가하였다. 아이스베스에서 상기 용액을 식히고, 디클로로메탄(5 ml)에 녹인 메실클로라이드 용액(0.32ml, 4.152 mmol)을 한 방울씩 가하여 반응 혼합물을 0  $^{\circ}C$ 에서 1시간 30분간 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 종료시키고 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 9)하여 메실레이트 화합물(0.634 g, 1.62 mmol, 97%)을 수득하였다.
- [0155] 상기 메실레이트 화합물(0.108 g, 0.276 mmol)을 디메틸포름아미드(DMF, 5 ml)에 녹이고 리튬아자이드(LiN<sub>3</sub>, 20%, 0.25 ml, 1.104 mmol) 수용액을 가한 반응 혼합물을 7시간 동안 90  $^{\circ}C$ 로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식힌 후 감압농축하고 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 : 에틸 아세테이트 = 1 : 4)하여 화학식 14의 화합물(0.073 g, 0.217 mmol, 78%)을 수득하였다.

- [0156] mp 135-136 °C
- [0157]  $[\alpha]_D^{25} = -93.6$  ( $c$  0.235, EtOH),  $-42.6$  ( $c$  0.61, CHCl<sub>3</sub>).
- [0158] HRMS (EI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 338.1954, found 338.1958.
- [0159] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.80 (1H, s), 5.86 (1H, d, J=7.2 Hz), 4.60 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.38-4.18 (3H, m), 3.37-3.25 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J=17.6, 5.7 Hz), 2.31-2.18 (1H, m), 2.05 (3H, s), 1.55-1.49 (4H, m), 1.31 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.95-0.88 (6H, m).
- [0160] <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.3, 166.0, 138.1, 128.4, 82.2, 73.5, 61.3, 58.6, 57.2, 30.8, 26.5, 25.8, 23.8, 14.4, 9.8, 9.6. FT IR 3217, 2972, 2105, 1716, 1660, 1560, 1375, 1332, 1253, 1081 cm<sup>-1</sup>.
- [0161] Annl. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 56.79; H, 7.74; N, 16.56. Found: C, 57.09; H, 7.79; N, 16.39.
- [0162] 단계 13: 오셀타미비어 (Oseltamivir) (1)의 제조
- [0163] 상기 단계 12에서 얻은 화학식 14의 화합물(0.222 g, 0.656 mmol)을 테트라하이드로퓨란:물(5:1 v/v, 9 ml)에 녹이고 트리페닐포스핀(0.34 g, 1.313 mmol)을 가한 혼합물을 50 °C로 가열하여 19시간 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 식히고 소듐설페이트를 이용하여 건조시킨 후 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트 : 메탄올 = 1 : 1)하여 목적 화합물인 화학식 1의 오셀타미비어(0.202 g, 0.647 mmol, 98%)를 수득하였다.
- [0164]  $[\alpha]_D^{25} = -49.2$  ( $c$  9.33, EtOH),  $-54.2$  ( $c$  0.48, CHCl<sub>3</sub>).
- [0165] HRMS (EI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup> 312.2049, found 312.2043.
- [0166] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.79 (1H, t, J=1.8 Hz), 5.68 (1H, d, J=7.9 Hz), 4.30-4.17 (3H, m), 3.57-3.46 (1H, m), 3.37-3.30 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J=17.7, 5.0 Hz), 2.20-2.13 (1H, m), 2.05 (3H, s), 1.57-1.45 (6H, m), 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.94-0.83 (6H, m).
- [0167] <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.1, 166.6, 137.8, 129.8, 81.8, 75.0, 61.1, 59.4, 49.4, 33.9, 26.5, 25.9, 23.9, 14.4, 9.8, 9.6.
- [0168] FT IR (KBr) 3282, 2967, 1716, 1654, 1558, 1465, 1374, 1245, 1128, 1062 cm<sup>-1</sup>.