



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2007-0027554  
C07D 205/08 (2006.01) (43) 공개일자 2007년03월09일

(21) 출원번호 10-2006-7024431  
(22) 출원일자 2006년11월21일  
심사청구일자 없음  
번역문 제출일자 2006년11월21일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/005498 (87) 국제공개번호 WO 2005/113496  
국제출원일자 2005년05월20일 국제공개일자 2005년12월01일

(30) 우선권주장 10 2004 025 071.5 2004년05월21일 독일(DE)  
10 2005 010 770.2 2005년03월09일 독일(DE)

(71) 출원인 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하  
독일 테-65926 프랑크푸르트 암 마인 브뤼닝스트라췌 50

(72) 발명자 린텐슈미트 안드레아스  
독일 65812 바트 조덴 브람스슈트라췌 4  
월 데이비드 윌리암  
독일 65830 크리프텔 키르흐슈트라췌 21  
야에네 게르하르트  
독일 65929 프랑크푸르트 제바흐슈트라췌 22  
볼만 테오도르 안드레아스  
독일 65796 하터스하임 임 하이테크 11  
프리크 벤델린  
독일 65510 훔슈테텐-보이어바흐 쇼른뮐슈트라췌 3  
윤커 베른트  
독일 65812 바트 조덴 요셉-하이든-슈트라췌 32  
리갈 데이비드  
독일 65830 크리프텔 파울-두텐-슈트라췌 29  
빌렌 쿤터  
독일 65527 니데른하우젠 괴데슈트라췌 6  
엔드랄라 하이너  
독일 65931 프랑크푸르트 치올프슈트라췌 11

(74) 대리인 장훈  
이범래

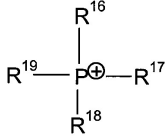
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 1,4-디페닐 아제티딘은 유도체의 제조방법

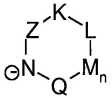
(57) 요약

본 발명은 실릴화제의 존재하에 적합하게 보호된 β-치환된 아미노 아미드로부터 1,4-디페닐 아제티딘은 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 양이온으로서 화학식 XII의 포스포늄 이온 및 음이온으로서 화학식 VIII, IX, X 및 XI의 이온을 포함하는 고리화 촉매를 사용한다.

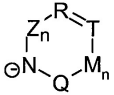
화학식 XII



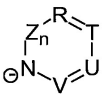
화학식 VIII



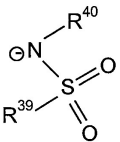
화학식 IX



화학식 X



화학식 XI



위의 화학식 VIII 내지 XII에서,

Z는 C=O, C=S, S=O, SO<sub>2</sub> 또는 C=NR<sup>20</sup>이고,

K는 O, S, NR<sup>21</sup> 또는 CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>이고,

L은 NR<sup>24</sup> 또는 CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>이고,

n은 0 또는 1이고,

M은 O, C=O, NR<sup>27</sup> 또는 CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>이고,

Q는 O, S, NR<sup>30</sup>, CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C=O, C=S, S=O, SO<sub>2</sub> 또는 C=NR<sup>34</sup>이고,

R은 CR<sup>35</sup> 또는 N이고,

T는 CR<sup>36</sup> 또는 N이고,

U는 CR<sup>37</sup> 또는 N이고,

V는 CR<sup>38</sup> 또는 N이고,

그룹 R<sup>16</sup> 내지 R<sup>19</sup>는, 예를 들면, 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬 또는 아릴(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알켄이고,

그룹 R<sup>20</sup> 내지 R<sup>32</sup> 및 R<sup>34</sup> 내지 R<sup>38</sup>은 또한 H 또는 헤테로아릴일 수 있고,

R<sup>39</sup> 및 R<sup>40</sup>은, 예를 들면, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬일 수 있다.

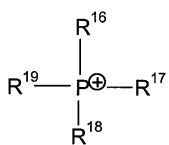
음이온은 또한 R<sup>41</sup>O<sup>-</sup>, R<sup>42</sup>COO<sup>-</sup> 또는 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> 또는 I<sup>-</sup>(Ag<sub>2</sub>O와 배합된)일 수 있다.

### 특허청구의 범위

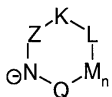
#### 청구항 1.

고리화 촉매가 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 VIII, IX, X 또는 XI의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 1의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 2의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> 또는 I<sup>-</sup>이고 Ag<sub>2</sub>O와 배합되는, 실릴화제 및 하나 이상의 고리화 촉매의 존재하에 적합한 방법으로 보호된 β-치환된 아미노 아미드로부터 1,4-디페닐아제티딘은 유도체를 제조하는 방법.

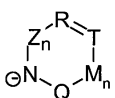
화학식 XII



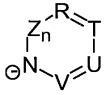
화학식 VIII



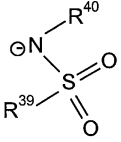
화학식 IX



화학식 X



화학식 XI



화학식 1

$R^{41}O^-$

화학식 2

$R^{42}COO^-$

위의 화학식 VIII 내지 XII, 1 및 2에서,

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 서로 독립적으로 아릴,  $(C_1-C_{15})$ 알킬 또는 벤질이고,

$R^{41}$ 은 아릴,  $(C_1-C_{15})$ 알킬 또는 벤질이고,

$R^{42}$ 는  $(C_1-C_{15})$ 알킬, 벤질,  $(C_5-C_8)$ 사이클로알킬 또는 아릴이고, 여기서, 아릴은 F, Cl, Br, I, -OH,  $-O(C_1-C_3)$ 알킬,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_3)알킬$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_3)알킬$ ,  $-C(O)N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_3)알킬$ ,  $-SO_2N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_{12})$ 알킬 또는  $(C_5-C_8)$ 사이클로알킬에 의해 치환될 수 있고,

Z는  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $S=O$ ,  $SO_2$  또는  $C=NR^{20}$ 이고,

K는 O, S,  $NR^{21}$  또는  $CR^{22}R^{23}$ 이고,

L은  $NR^{24}$  또는  $CR^{25}R^{26}$ 이고,

n은 0 또는 1이고,

M은 O,  $C=O$ ,  $NR^{27}$  또는  $CR^{28}R^{29}$ 이고,

Q는 O, S,  $NR^{30}$ ,  $CR^{31}R^{32}$ ,  $C=O$ ,  $C=S$ ,  $S=O$ ,  $SO_2$  또는  $C=NR^{34}$ 이고,

R은  $CR^{35}$  또는 N이고,

T는  $CR^{36}$  또는 N이고,

U는  $CR^{37}$  또는 N이고,

V는 CR<sup>38</sup> 또는 N이고,

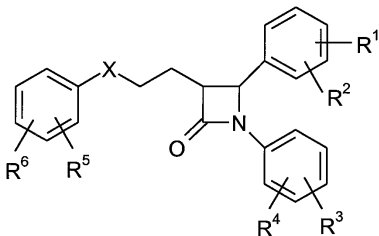
R<sup>20</sup> 내지 R<sup>32</sup> 및 R<sup>34</sup> 내지 R<sup>38</sup>은 서로 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 경우에 2개의 알킬 라디칼은 함께 환에서 최대 6개의 탄소 단위와 사이클로알킬렌 라디칼을 형성할 수 있고, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>, 사이클로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌-아릴, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>아릴, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>아릴, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>아릴, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>아릴 또는 SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>아릴)<sub>2</sub>에 의해 치환될 수 있으며, 여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 아릴 라디칼은 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬에 의해 2회 이하; 또는 N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, NH-CO-NH-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-COO-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N(아릴)<sub>2</sub>, N(아릴)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N(아릴)-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N(아릴)-CO-아릴, N(아릴)-COO-아릴, N(아릴)-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, N(아릴)-CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-아릴, N(아릴)-CO-N(아릴)<sub>2</sub>, 아릴 또는 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>아릴에 의해 치환될 수 있고, 여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 아릴 라디칼은 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 또는 COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬에 의해 1 내지 3회 치환될 수 있고,

R<sup>39</sup> 및 R<sup>40</sup>은 서로 독립적으로 하나 이상의 비인접 탄소 원자가 NH 또는 C=O에 의해 대체될 수 있는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)퍼플루오로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R<sup>39</sup> 및 R<sup>40</sup>은 함께 1,8-나프틸 또는 1,7,7-트리메틸바이사이클로 [2.2.1]헵타닐을 형성하고, R<sup>40</sup>은 또한 H일 수 있다.

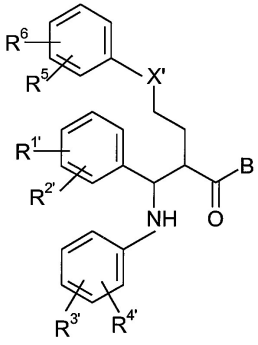
## 청구항 2.

제1항에 있어서, 고리화 촉매가 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 VIII, IX, X 또는 XI의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 1의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 2의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> 또는 I<sup>-</sup>이며 이들이 Ag<sub>2</sub>O와 배합되는, 화학식 IV의 화합물을 고리화하여 화학식 V의 (전구체) 생성물을 수득하고, 이를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득함을 포함하는, 실릴화제 및 고리화 촉매의 존재하에 화학식 I의 1,4-디페닐아제티딘은 유도체를 제조하는 방법.

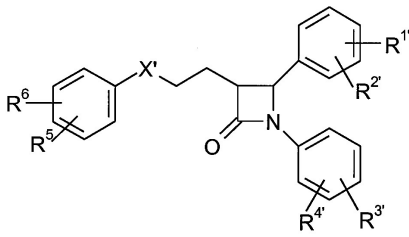
화학식 I



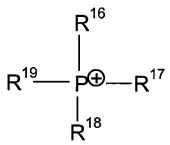
화학식 IV



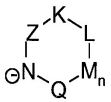
화학식 V



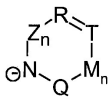
화학식 XII



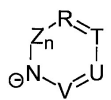
화학식 VIII



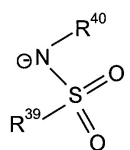
화학식 IX



화학식 X



화학식 XI



화학식 1

$R^{41}O^-$

화학식 2

$R^{42}COO^{-1}$

위의 화학식 I, IV, V, VIII 내지 XII, 1 및 2에서,

X는  $CH_2$ ,  $CHOH$ ,  $CO$  또는  $CHOCOR^{11}$ 이고,

$R^1$  및  $R^2$ 는 서로 독립적으로 H, OH,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)$ 알킬,  $O-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬,  $O-COR^{11}$ , CN,  $CH_2NHR^7$ ,  $CH_2NR^7R^8$ ,  $NR^7R^8$ ,  $COR^{14}$ , F 또는 Cl이고,

$R^3$  및  $R^4$ 는 서로 독립적으로 H, F, Cl, OH,  $OCF_3$ ,  $O-(C_1-C_6)$ 알킬,  $O-(C_3-C_7)$ 사이클로알킬,  $O-COR^{11}$ , CN,  $CH_2NHR^7$ ,  $CH_2NR^7R^8$ ,  $NR^7R^8$ ,  $COR^{14}$  또는  $(C_1-C_6)$ 알킬이고,

$R^5$  및  $R^6$ 은 서로 독립적으로 H, F, Cl,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 이고,

$R^7$ 은 H,  $C(=O)-Y(-CH_2)_k-Y-C(=O)R^9$  또는  $C(=O)-Y(-CH_2)_k-NHR^{10}$ 이고,

k는 2 내지 16이고,

Y는 단일 결합 또는  $NR^{13}$ 이고,

$R^8$ 은 H,  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 사이클로알킬이고,

$R^9$ 는 OH,  $NHCH_2[-CH(OH)]_m-CH_2OH$  또는 이의 적합한 방법으로 보호된 형태이고,

$R^{10}$ 은 H,  $C(=O)[-CH(OH)]_m-CH_2OH$  또는 이의 적합한 방법으로 보호된 형태이고,

m은 0 내지 5이고,

$R^{11}$ 은 H,  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, (치환된) 페닐 또는  $OR^{12}$ 이고,

$R^{12}$ 는  $(C_1-C_6)$ 알킬 또는  $(C_3-C_7)$ 사이클로알킬이고,

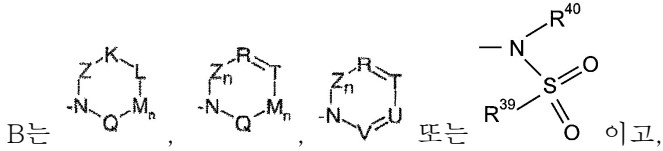
$R^{13}$ 은  $(C_1-C_6)$ 알킬,  $(C_3-C_7)$ 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

$R^{14}$ 는 OH,  $OR^{12}$ ,  $NR^{13}(-CH_2)_n-Y-C(=O)R^9$  또는  $NR^{13}(-CH_2)_n-NHR^{10}$ 이고,

X'는 X,  $CHOSi(알킬)_o(아릴)_p$ ,  $C(O알킬)_2$  또는 사이클릭 케탈, 예를 들면,  $C[O(-CH_2)_q-O]$ 이고, 여기서, o 및 p는 1 내지 3이고, o + p는 3이고, q는 2 또는 3이고,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>'는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 O-보호 그룹이고,

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>'는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>]-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(페닐)<sub>p</sub>]CO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]이고,



R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>'는 서로 독립적으로 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬 또는 벤질이고,

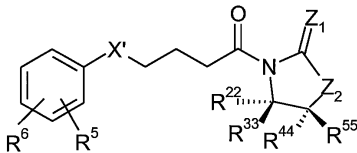
R<sup>41</sup>'은 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬 또는 벤질이고,

R<sup>42</sup>'는 (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬, 벤질, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)사이클로알킬 또는 아릴이고, 여기서, 아릴은 F, Cl, Br, I, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬 또는 (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)사이클로알킬에 의해 치환될 수 있다.

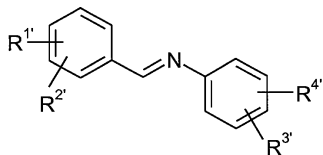
### 청구항 3.

제2항에 있어서, 고리화 촉매가 화학식 VIa, VIb, VIc 및 VII 화합물 중의 하나이고, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 이민과 반응시켜 화학식 IV'의 중간체를 수득하고, 화학식 V의 (전구체) 생성물로 고리화한 다음, 이를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득하는 방법.

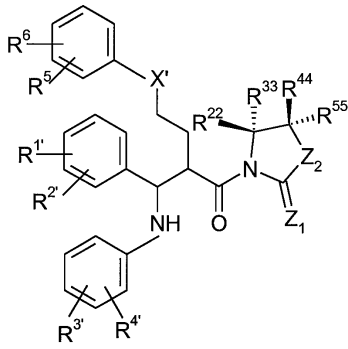
화학식 II



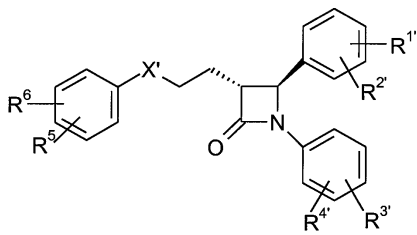
화학식 III



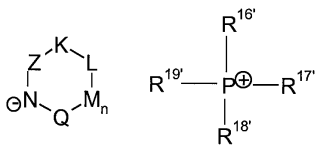
화학식 IV'



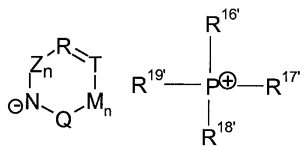
화학식 V



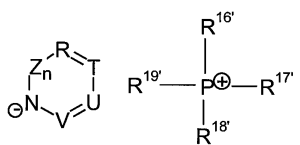
화학식 VIa



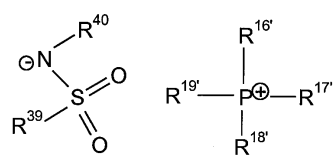
화학식 VIb



화학식 VIc



화학식 VII



위의 화학식 II, III, IV', V, VIa, VIb, VIc 및 VII에서,

X'는 X, CHOSi(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>, C(O알킬)<sub>2</sub> 또는 사이클릭 케탈, 예를 들면, C[O(-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O]이고, 여기서, o 및 p는 1 내지 3이고, o + p = 3이고, q는 2 또는 3이고,

R<sup>22</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>44</sup> 및 R<sup>55</sup>는 서로 독립적으로 H, 아틸 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 O, NH, NR<sup>15</sup> 또는 S이고,

R<sup>15</sup>은 아틸 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 O-보호 그룹이고,

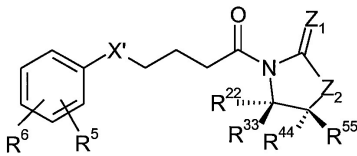
R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>]-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(페닐)<sub>p</sub>]CO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]이고,

R<sup>16'</sup>, R<sup>17'</sup>, R<sup>18'</sup> 및 R<sup>19'</sup>는 서로 독립적으로 아틸, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬 또는 벤질이다.

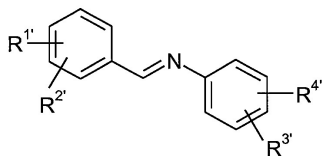
#### 청구항 4.

제2항에 있어서, 고리화 촉매가 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 1의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 2의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> 또는 I<sup>-</sup>이고 Ag<sub>2</sub>O와 배합되며, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 이민과 반응시켜 화학식 IV'의 중간체를 수득하고, 화학식 V의 (전구체) 생성물로 고리화한 다음, 이를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득하는 방법.

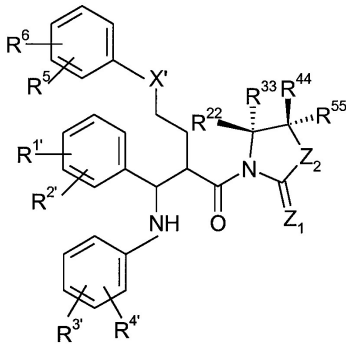
화학식 II



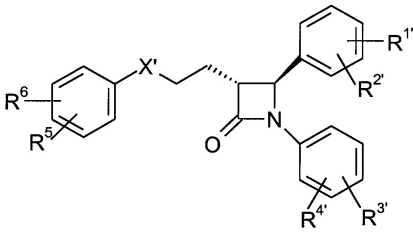
화학식 III



화학식 IV'



화학식 V



화학식 1

$R^{41}O^-$

화학식 2

$R^{42}COO^-$

위의 화학식 II, III, IV', V, 1 및 2에서,

X'는 X, CHOSi(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>, C(O알킬)<sub>2</sub> 또는 사이클릭 케탈, 예를 들면, C[O(-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O]이고, 여기서, o 및 p는 1 내지 3이고, o + p = 3이고, q는 2 또는 3이고,

R<sup>22</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>44</sup> 및 R<sup>55</sup>는 서로 독립적으로 H, 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 O, NH, NR<sup>15</sup> 또는 S이고,

R<sup>15</sup>은 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

R<sup>1'</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 O-보호 그룹이고,

R<sup>3'</sup> 및 R<sup>4'</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>]-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(페닐)<sub>p</sub>]-CO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]이고,

R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>는 서로 독립적으로 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬 또는 벤질이고,

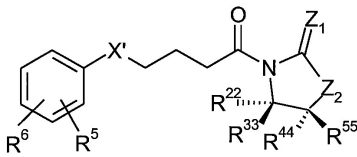
R<sup>41</sup>은 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬 또는 벤질이고,

R<sup>42</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬, 벤질, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)사이클로알킬 또는 아릴이고, 여기서, 아릴은 F, Cl, Br, I, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬 또는 (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)사이클로알킬에 의해 치환될 수 있다.

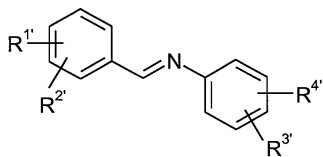
### 청구항 5.

제2항에 있어서, 고리화 촉매가 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 2의 이온이고, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 이민과 반응시켜 화학식 IV'의 중간체를 획득하고, 화학식 V의 (전구체) 생성물로 고리화한 다음, 이를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 획득하는 방법.

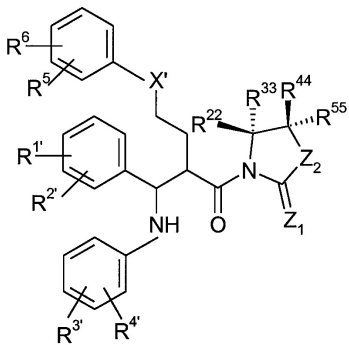
화학식 II



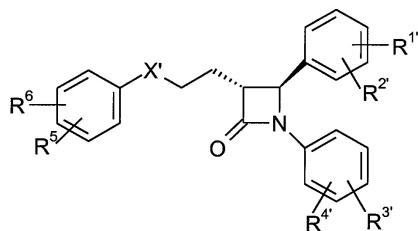
화학식 III



화학식 IV'



화학식 V



화학식 2

$R^{42}COO^-$

위의 화학식 II, III, IV', V 및 2에서,

X'는 X,  $CHOSi(알킬)_o(아릴)_p$ ,  $C(O알킬)_2$  또는 사이클릭 케탈, 예를 들면,  $C[O(-CH_2)_q-O]$ 이고, 여기서, o 및 p는 1 내지 3이고,  $o + p = 3$ 이고, q는 2 또는 3이고,

$R^{22}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{44}$  및  $R^{55}$ 는 서로 독립적으로 H, 아릴 또는  $(C_1-C_{10})$ 알킬이고,

$Z_1$  및  $Z_2$ 는 서로 독립적으로 O, NH,  $NR^{15}$  또는 S이고,

$R^{15}$ 은 아릴 또는  $(C_1-C_{10})$ 알킬이고,

$R^1$  및  $R^{2'}$ 는  $R^1$ ,  $R^2$  및 O-보호 그룹이고,

$R^{3'}$  및  $R^{4'}$ 는  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $CH_2NHCO_2CH_2(C_6H_5)$ ,  $CH_2N[Si(알킬)_o(아릴)_p]-CO_2CH_2(C_6H_5)$ ,  $CH_2NHCO_2-3\text{-}\beta\text{-Bu}$ ,  $CH_2N[Si(알킬)_o(페닐)]CO_2-3\text{-}\beta\text{-Bu}$ ,  $CH_2NHC(C_6H_5)_3$ ,  $CH_2N=C(C_6H_5)_2$  또는  $CH_2N=CH[C_6H_4(R^6)]$ 이고,

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 서로 독립적으로 아릴,  $(C_1-C_{10})$ 알킬 또는 벤질이고,

$R^{41}$ 은 아릴,  $(C_1-C_{10})$ 알킬 또는 벤질이고,

$R^{42}$ 는  $(C_1-C_{15})$ 알킬, 벤질,  $(C_5-C_8)$ 사이클로알킬 또는 아릴이고, 여기서, 아릴은 F, Cl, Br, I, -OH,  $-O(C_1-C_3)$ 알킬,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_3)알킬$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_3)알킬$ ,  $-C(O)N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_3)알킬$ ,  $-SO_2N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_{12})$ 알킬 또는  $(C_5-C_8)$ 사이클로알킬에 의해 치환될 수 있다.

## 청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 고리화 촉매가 화학식 XII의 포스포늄 양이온이고, 여기서, 라디칼  $R^{16}$  내지  $R^{19}$  또는  $R^{16'}$  내지  $R^{19'}$ 가  $(C_1$  내지  $C_{10})$ 알킬, 특히 동일한 알킬 라디칼인 방법.

## 청구항 7.

제6항에 있어서, 화학식 XII의 고리화 촉매의 양이온이 테트라-(n)-부틸포스포늄인 방법.

## 청구항 8.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 고리화 촉매의 음이온이 화학식 VIII 또는 IX의 사이클릭 이미드의 음이온인 방법.

**청구항 9.**

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 고리화 촉매의 음이온이 화학식 VIII의 옥사졸리딘온의 음이온인 방법.

**청구항 10.**

제2항에 있어서, 화학식 IV에서 H-B 및 화학식 VIII 내지 XI의 촉매의 양성자화 음이온이 동일한 헤테로사이클을 나타내는 방법.

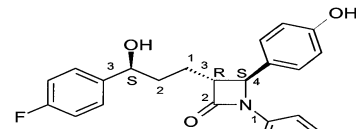
**청구항 11.**

제8항에 있어서, 헤테로사이클이 5원 헤테로사이클이고, 환에서 하나 이상의 질소 원자를 포함하고, 경우에 따라 환에 산소 원자를 포함하는 방법.

**명세서**

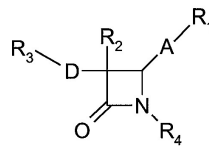
본 발명은 실릴화제 및 고리화 촉매의 존재하에 β-치환된 아미노 아미드를 고리화하여 1,4-디페닐아제티딘온 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

이들 화합물의 대표적인 화합물로 공지된 에제티미베는 장으로부터 콜레스테롤의 흡수를 차단하여 보다 낮은 LDL 수준

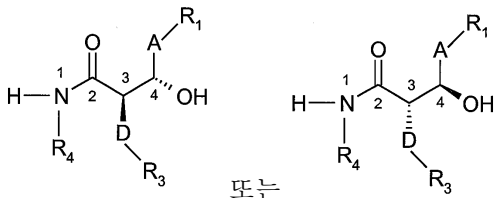


및 보다 적은 트리글리세라이드가 환자에서 관찰된다. 구체적으로, 이는 화학식 1-(4-플루오로페닐)-3(R)-[3-(4-플루오로페닐)-3(S)-하이드록시프로필]-4(S)-(4-하이드록시페닐)-2-아제티딘온이다(참조: 유럽 특허공보 제0 720 599 B1호의 청구항 8).

이러한 화합물 그 자체, 몇몇 화학적 개질, 각종 공정 변형에 의한 이의 제조 및 고지혈증, 동맥경화증 및 과콜레스테롤혈증의 치료를 위한 이의 치료학적 용도와 관련하여, 특히, 예를 들면, 장 흡수가 보다 적지만 치료학적 효과가 상당하도록 화학적 개질을 시도하는 다음의 공보들이 공지되어 있다.

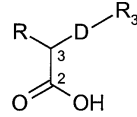


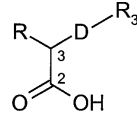
유럽 공개특허공보 제0 524 595 A1호에는 화학식 1-(4-플루오로페닐)-3(R)-[3-(4-플루오로페닐)-3(S)-하이드록시프로필]-4(S)-(4-하이드록시페닐)-2-아제티딘온 환의 3 위치에서 제2 치환체(R<sub>2</sub>)를 가질 수 있고, 아제티딘온 환의 4 위치에서 페닐 환과 환 사이에 연결 잔기(A)를 갖고, 페닐 환(R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>) 상에 치환체를 갖지 않거나 불소 그룹 대신에 다른 치환체를 갖는다. 화학식

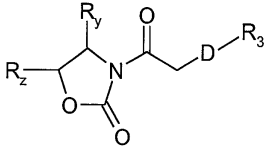


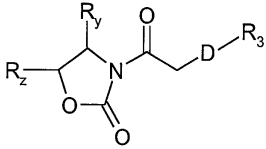
또는 1-(4-플루오로페닐)-3(R)-[3-(4-플루오로페닐)-3(S)-하이드록시프로필]-4(S)-(4-하이드록시페닐)-2-아제티딘온 환의 하이드록시 아미드를, 예를 들면, 트리알킬포스핀/디알킬 아조디카복실레이트, 디알킬 클로로포스페이트/상 전이 촉매, 디- 또는 트리클로로벤조일 클로라이드/테트라-n-부틸암모늄 하이드로겐 설페이트, 또는 디클로로벤조일 클로라이드/NaH로 고리화하여 화합물이 합성되었다(예: R<sub>2</sub>는 H이다).

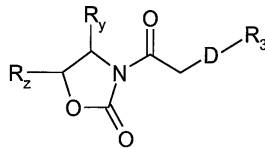
그러나, 예를 들면, 디알킬 아조디카복실레이트가 폭발성이고, 디알킬 클로로포스페이트가 극히 독성이므로, 이들 합성 경로는 산업용 공정으로 적합하지 않다. 디- 또는 트리클로로벤조일 클로라이드를 사용하는 합성에서, 화학량론적 양의 테트라-n-부틸암모늄 하이드로젠 설페이트 또는 다량으로 취급하기에 어려운 NaH를 사용할 필요가 있는데, 이들 모두는 산업용 공정으로 적합하지 않다.

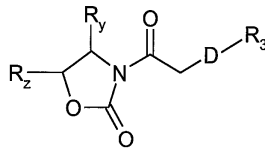


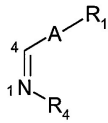
유럽 공개특허공보 제0 524 595 A1호에 기술된 추가의 합성은 화학식 의 카복실산을 반응시켜 수행하거나 카복실산 유도체, 예를 들면, 산 클로라이드 또는 키랄 옥사졸리딘온과의 혼합 무수물을 사용한 유사한 반응에 의해 화학



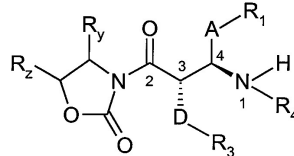
식 의 화합물을 수득하고, 여기서, Ry 및 Rz는, 예를 들면, 서로 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 페닐 또는 벤질이다.



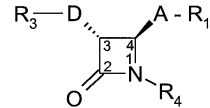
상기 하이드록시 아미드의 제조 개질에서, 화학식 의 화합물을 TiCl<sub>4</sub> 및 TMEDA(테트라메틸에틸

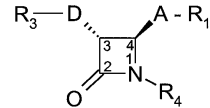


렌디아민)의 존재하에 이민 과 축합시켜 화학식

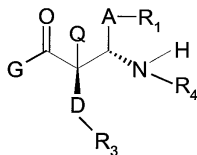


의 화합물을 수득하고, Na 비스트리

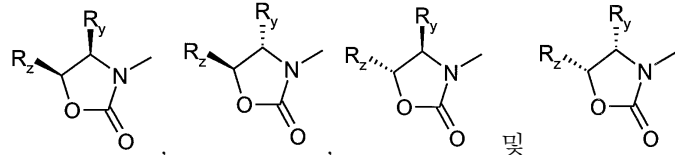


메틸실릴아미드 및 Li 비스트리메틸실릴아미드와의 추가 반응에 의해 고리화하여 화학식 의 화합물을 수득한다.

그러나, TMEDA는 반복 접촉시 피부염을 야기하고 고도의 수-위험성이다. 또한, 고리화는 상당량의 부산물이 형성되기 때문에 저온(-78℃)에서 Na 비스트리메틸실릴아미드 또는 Li 비스트리메틸실릴아미드를 사용하여 수행해야 한다. 따라서, 이러한 합성 경로는 산업용 공정으로 적합하지 않다.

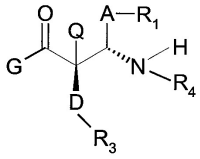


유럽 특허공보 제0 707 567 B1호에는 화학식 의 아제티딘은 유도체의 특정 제조방법이 기술되어 있으



적합한 방법으로 보호되고, G가 특히 라디칼

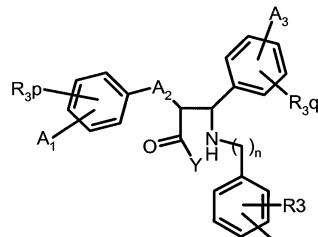
중의 하나인 화



학식  $\beta$ -치환된 아미노 아미드를 실릴화제 및 고리화제로서 플루오라이드 이온 촉매 또는 키랄 화합물의 염( $G^+$  염), 특히 비스(트리메틸실릴)아세트아미드 및 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드와 반응시킨다.

이러한 공정 경로의 특정 단점은 독성이고 고도의 수-위험성 TBAF의 사용으로부터 초래된다. 또한, TBAF의 흡습성 성질은 반응 용액의 함수량이 매우 높은 경우 상당량의 가수분해 생성물이 형성되므로 문제가 된다.

디페닐아제티딘은 유도체의 추가의 화합물 개질은, 예를 들면, 국제공개공보 제WO 02/50027호에 기술되어 있고, 분자에 존재하는 3개의 페닐 라디칼 상의 치환체 중의 하나 이상은 ( $C_1-C_{30}$ )-알킬렌-(LAG) 라디칼이고, 알킬렌 라디칼의 하나 이상의 C 원자는, 예를 들면, -O-, -CH=CH- 또는 NR-로 대체될 수 있고, R은 H,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -알킬페닐이고, LAG은, 예를 들면, 사카라이드, 디사카라이드, 트리사카라이드, 아미노 산 또는 올리고펩타이드 잔기이다.



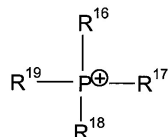
국제공개공보 제WO 02/066464호에는 화학식  $\text{A}_1$ ,  $\text{A}_2$ ,  $\text{A}_3$ ,  $\text{A}_4$ 의 화합물을 TBAF 및 실릴화제로 고리화하여 제조한 1,4-디페닐아제티딘은 형태의 화합물의 추가의 개질이 기술되어 있으며, 여기서,  $\text{A}_1$ ,  $\text{A}_3$  및  $\text{A}_4$ 는, 예를 들면, H, 할로젠 또는  $C_1-C_5$ -알킬이고,  $\text{A}_2$ 는, 예를 들면,  $C_1-C_5$ -알킬렌 쇠 또는  $C_1-C_5$ -알케닐렌 쇠이고,  $\text{R}_3$ 은, 예를 들면, OH 또는  $\text{OC(O)-R}_1$ 이고,  $\text{R}_1$ 은, 예를 들면, H 또는 ( $C_1-C_5$ )알킬이고, n, p, q 및 r은 0 또는 1 또는 2의 배수이고, Y는 광학 활성 설탐 유도체이다.

TBAF의 독성 및 고도의 수-위험성 성질에 의해, 이러한 공정도 유리하지 않다.

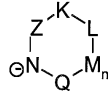
본 발명의 목적은 입체특이적으로 및 고수율로 수행할 수 있고, 독성이 최소인 보조 시약을 필요로 하는 상기 언급된 화합물에 대한 추가의 합성 변형을 제공하는 것이다. 산업용 공정에서의 사용 관점에서, 촉매량의 고리화 시약을 사용하여 수행할 수 있어야 한다.

본 발명은 고리화 촉매가 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 VIII, IX, X 또는 XI의 음이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 1의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 2의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  또는  $\text{I}^-$ 이며 이들이  $\text{Ag}_2\text{O}$ 와 배합되는, 실릴화제 및 하나 이상의 고리화 촉매의 존재하에 적합한 방법으로 보호된  $\beta$ -치환된 아미노 아미드로부터 1,4-디페닐아제티딘은 유도체를 제조하는 방법이다.

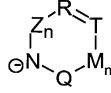
화학식 XII



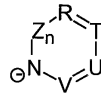
화학식 VIII



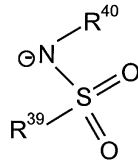
화학식 IX



화학식 X



화학식 XI



화학식 1



화학식 2



위의 화학식 VIII 내지 XII, 1 및 2에서,

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는 서로 독립적으로 아릴,  $(C_1-C_{15})$ 알킬 또는 벤질이고,

$R^{41}$ 은 아릴,  $(C_1-C_{15})$ 알킬 또는 벤질이고,

$R^{42}$ 는  $(C_1-C_{15})$ 알킬, 벤질,  $(C_5-C_8)$ 사이클로알킬 또는 아릴이고, 여기서, 아릴은 F, Cl, Br, I, -OH,  $-O(C_1-C_3)$ 알킬,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_3)$ 알킬,  $-N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O(C_1-C_3)알킬$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NH(C_1-C_3)알킬$ ,  $-C(O)N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH(C_1-C_3)알킬$ ,  $-SO_2N[(C_1-C_3)알킬]_2$ ,  $-CN$ ,  $(C_1-C_{12})$ 알킬 또는  $(C_5-C_8)$ 사이클로알킬에 의해 치환될 수 있고,

Z는 C=O, C=S, S=O,  $SO_2$  또는  $C=NR^{20}$ 이고,

K는 O, S,  $NR^{21}$  또는  $CR^{22}R^{23}$ 이고,

L은  $NR^{24}$  또는  $CR^{25}R^{26}$ 이고,

n은 0 또는 1이고,

M은 O, C=O,  $NR^{27}$  또는  $CR^{28}R^{29}$ 이고,

Q는 O, S, NR<sup>30</sup>, CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>, C=O, C=S, S=O, SO<sub>2</sub> 또는 C=NR<sup>34</sup>이고,

R은 CR<sup>35</sup> 또는 N이고,

T는 CR<sup>36</sup> 또는 N이고,

U는 CR<sup>37</sup> 또는 N이고,

V는 CR<sup>38</sup> 또는 N이고,

R<sup>20</sup> 내지 R<sup>32</sup> 및 R<sup>34</sup> 내지 R<sup>38</sup>은 서로 독립적으로 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 각각의 경우에서, 2개의 알킬 라디칼은 함께 환에서 최대 6개의 탄소 단위와 사이클로알킬렌 라디칼을 형성할 수 있으며, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>, 사이클로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌-아릴, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, S-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, SO-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴 또는 SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴)<sub>2</sub>에 의해 치환될 수 있고, n은 0 내지 6이고, 아릴 라디칼은 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬에 의해 2회 이하; 또는 N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, NH-CO-NH-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-COO-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N(아릴)<sub>2</sub>, N(아릴)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N(아릴)-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N(아릴)-CO-아릴, N(아릴)-COO-아릴, N(아릴)-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, N(아릴)-CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-아릴, N(아릴)-CO-N(아릴)<sub>2</sub>, 아릴 또는 O-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴에 의해 치환될 수 있으며, n은 0 내지 6이고, 아릴 라디칼은 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 또는 COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬에 의해 1 내지 3회 치환될 수 있고,

R<sup>39</sup> 및 R<sup>40</sup>은 서로 독립적으로 하나 이상의 비인접 탄소 원자가 NH 또는 C=O에 의해 대체될 수 있는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)피플루오로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이거나, R<sup>39</sup> 및 R<sup>40</sup>은 함께 1,8-나프틸 또는 1,7,7-트리메틸바이사이클로 [2.2.1]헵타닐을 형성하고, R<sup>40</sup>은 또한 H일 수 있다.

이와 관련하여, 아릴은 탄소수 6 내지 14의 방향족 탄화수소 라디칼, 예를 들면, 페닐, 나프틸-, 바이페닐-, 테트라하이드로나프틸-, α- 또는 β-테트라론-, 인다닐- 또는 인단-1-온-일 라디칼을 의미하고, 바람직하게는 치환되지 않으나 치환될 수도 있다.

이와 관련하여, 전형적인 치환체는, 예를 들면, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>, 사이클로알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)알케닐, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, O-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬렌-아릴, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, S-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, SO-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)(CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴 또는 SO<sub>2</sub>-N((CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub>아릴)<sub>2</sub>이고, 여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 아릴 라디칼은 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬에 의해 2회 이하; 또는 N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, NH-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, NH-CO-NH-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-COO-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)-아릴, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-CO-N(아릴)<sub>2</sub>, N(아릴)-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N(아릴)-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N(아릴)-CO-아릴, N(아릴)-COO-아릴, N(아릴)-CO-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, N(아릴)-CO-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬]-아릴, N(아릴)-

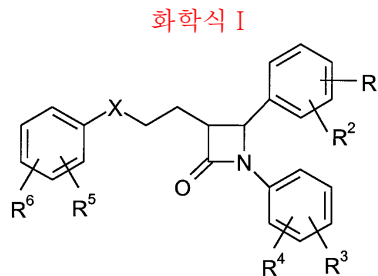
CO-N(아릴)<sub>2</sub>, 아릴 또는 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>아릴에 의해 치환될 수 있고, 여기서, n은 0 내지 6일 수 있고, 아릴 라디칼은 F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 또는 COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬에 의해 1 내지 3회 치환될 수 있다.

이와 관련하여, 헤테로아릴은 탄소 이외에 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로 원자를 포함하는 방향족 환 및 환 시스템을 의미한다. 헤테로사이클릭 라디칼이 벤젠 핵에 융합된 환 시스템도 이러한 정의에 속한다. 환은 바람직하게는 3 내지 7개의 환 원을 갖는다.

알킬 라디칼은 탄소수 1 이상, 바람직하게는 1 내지 8의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, 네오펜틸, 3급-부틸 또는 헥실을 의미한다.

사이클로알킬 라디칼은 하나 이상의 환을 포함하고, 포화되거나 부분 불포화되고(1 또는 2개의 이중 결합을 갖는다), 탄소 원자만으로 구성된 환 시스템으로 이루어진 라디칼, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥실 또는 아다만틸을 의미한다. 환은 바람직하게는 3 내지 7개의 환 원을 갖는다. 상기 치환체가 가능하다.

본 발명의 방법의 바람직한 양태는 실릴화제 및 고리화 촉매의 존재하에 화학식 I의 1,4-디페닐아제티딘은 유도체를 제조하는 공지된 방법으로부터 시작된다.



위의 화학식 I에서,

X는 CH<sub>2</sub>, CHOH, CO 또는 CHOCOR<sup>11</sup>이고,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 서로 독립적으로 H, OH, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)사이클로알킬, O-COR<sup>11</sup>, CN, CH<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>14</sup>, F 또는 Cl이고,

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 H, F, Cl, OH, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)사이클로알킬, O-COR<sup>11</sup>, CN, CH<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>14</sup> 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬이고,

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 서로 독립적으로 H, F, Cl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>이고,

R<sup>7</sup>은 H, C(=O)-Y(-CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-C(=O)R<sup>9</sup> 또는 C(=O)-Y(-CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NHR<sup>10</sup>이고,

k는 2 내지 16이고,

Y는 단일 결합 또는 NR<sup>13</sup>이고,

R<sup>8</sup>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)사이클로알킬이고,

R<sup>9</sup>은 OH, NHCH<sub>2</sub>[-CH(OH)]<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>OH 또는 이의 적합한 방법으로 보호된 형태이고,

R<sup>10</sup>은 H, C(=O)[-CH(OH)]<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>OH 또는 이의 적합한 방법으로 보호된 형태이고,

m은 0 내지 5이고,

R<sup>11</sup>은 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)사이클로알킬, (치환된) 페닐 또는 OR<sup>12</sup>이고,

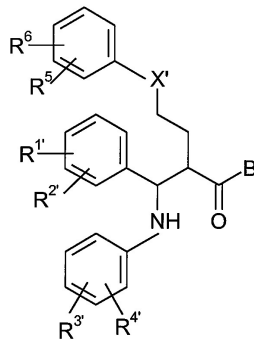
R<sup>12</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)사이클로알킬이고,

R<sup>13</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고,

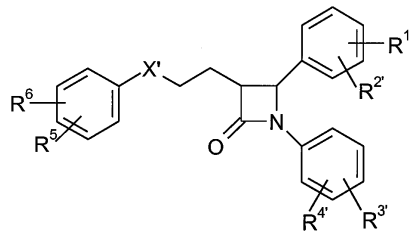
R<sup>14</sup>는 OH, OR<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>(-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y-C(=O)R<sup>9</sup> 또는 NR<sup>13</sup>(-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHR<sup>10</sup>이다.

본 발명의 방법은 고리화 촉매가 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 VIII, IX, X 또는 XI의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 1의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 2의 이온이거나, 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> 또는 I<sup>-</sup>이며 이들이 Ag<sub>2</sub>O와 배합되며, 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 (전구체) 생성물로 고리화하고, 이를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득함을 포함한다.

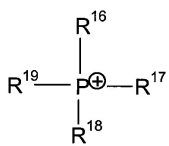
화학식 IV



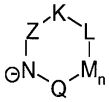
화학식 V



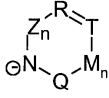
화학식 XII



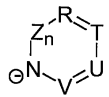
화학식 VIII



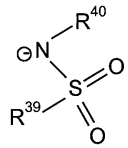
화학식 IX



화학식 X



화학식 XI



화학식 1

R<sup>41</sup>O<sup>-</sup>

화학식 2

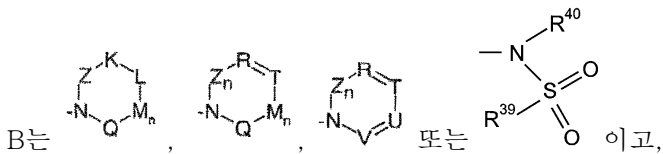
R<sup>42</sup>COO<sup>-1</sup>

위의 화학식 IV, V, VIII 내지 XII, 1 및 2에서,

X'는 X, CHOSi(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>, C(O알킬)<sub>2</sub> 또는 사이클릭 케탈, 예를 들면, C[O(-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O]이고, 여기서, o 및 p는 1 내지 3이고, o + p는 3이고, q는 2 또는 3이고,

R<sup>1'</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 O-보호 그룹이고,

R<sup>3'</sup> 및 R<sup>4'</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>]-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(페닐)<sub>p</sub>]CO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]이고,



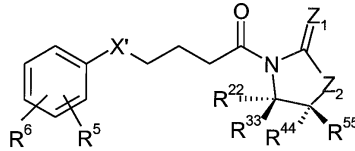
R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>는 서로 독립적으로 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬, 특히 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬 또는 벤질, 특히 부틸이고,

R<sup>41</sup>은 아릴, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬, 특히 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬 또는 벤질이고,

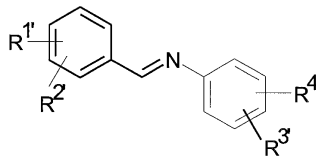
R<sup>42</sup>는 (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬, 특히 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬, 벤질, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)사이클로알킬 또는 아릴이고, 여기서, 아릴은 F, Cl, Br, I, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, -SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬]<sub>2</sub>, -CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)알킬 또는 (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)사이클로알킬에 의해 치환될 수 있다.

특히 바람직한 양태에서, 본 발명의 방법은 고리화 촉매가 화학식 VIa, VIb, VIc 및 VII의 화합물 중의 하나이고, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 이민과 반응시켜 화학식 IV'의 중간체를 수득하고, 고리화하여 화학식 V의 (전구체) 생성물을 수득한 다음, 이를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득함을 포함한다.

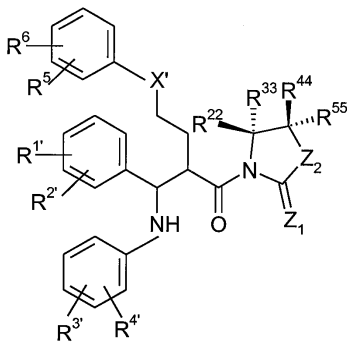
화학식 II



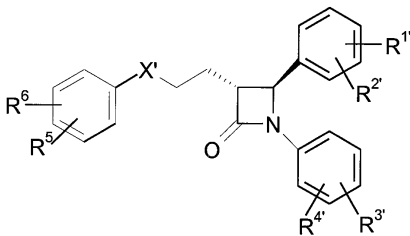
화학식 III



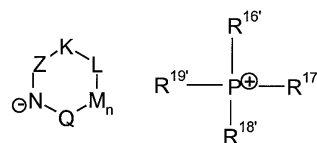
[화학식 IV']



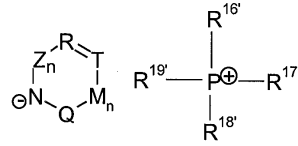
화학식 V



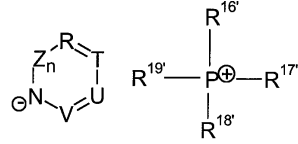
반응식 VIa



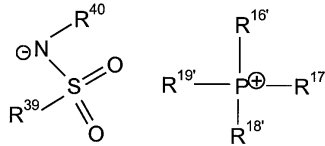
화학식 VIb



화학식 VIc



화학식 VII



위의 화학식 II, III, IV', V, VIa, VIb, VIc 및 VII에서,

X'는 X, CHOSi(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>, C(O알킬)<sub>2</sub> 또는 사이클릭 케탈, 예를 들면, C[O(-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O]이고, 여기서, o 및 p는 1 내지 3이고, o + p는 3이고, q는 2 또는 3이고,

R<sup>22</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>44</sup> 및 R<sup>55</sup>은 서로 독립적으로 H, 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 O, NH, NR<sup>15</sup> 또는 S이고,

R<sup>15</sup>는 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

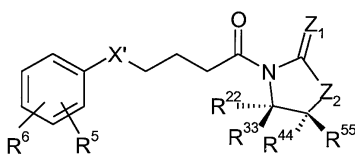
R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 O-보호 그룹이고,

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>]-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(페닐)<sub>p</sub>]CO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]이고,

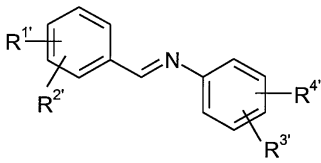
R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> 및 R<sup>19</sup>는 서로 독립적으로 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)알킬이다.

특히 바람직한 양태에서, 본 발명의 방법은 고리화 촉매가 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 1의 이온이고, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 이민과 반응시켜 화학식 IV'의 중간체를 획득하고, 고리화하여 화학식 V의 (전구체) 생성물을 획득한 다음, 이를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 획득함을 포함한다.

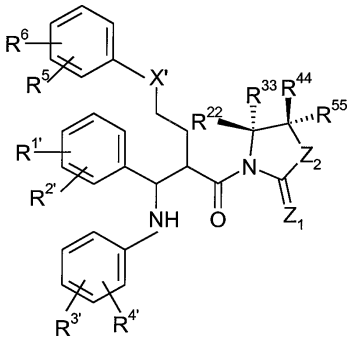
화학식 II



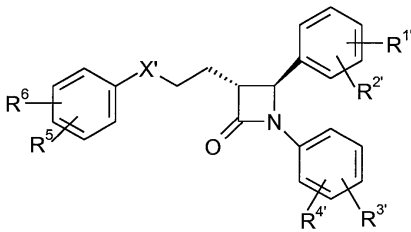
화학식 III



화학식 IV'



화학식 V



화학식 1

$R^{41}O^-$

위의 화학식 II, III, IV', V 및 1에서,

X'는 X, CHOSi(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>, C(O알킬)<sub>2</sub> 또는 사이클릭 케탈, 예를 들면, C[O(-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O]이고, 여기서, o 및 p는 1 내지 3이고, o + p는 3이고, q는 2 또는 3이고,

R<sup>22</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>44</sup> 및 R<sup>55</sup>는 서로 독립적으로 H, 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 O, NH, NR<sup>15</sup> 또는 S이고,

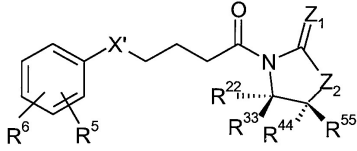
R<sup>15</sup>는 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 O-보호 그룹이고,

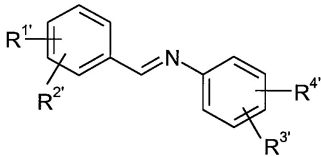
R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>]-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(페닐)]CO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]이다.

특히 바람직한 양태에서, 본 발명의 방법은 고리화 촉매가 양이온으로서 화학식 XII의 이온 및 음이온으로서 화학식 2의 이온이고, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 이민과 반응시켜 화학식 IV'의 중간체를 수득하고, 고리화하여 화학식 V의 (전구체) 생성물을 수득한 다음, 이를 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 수득함을 포함한다.

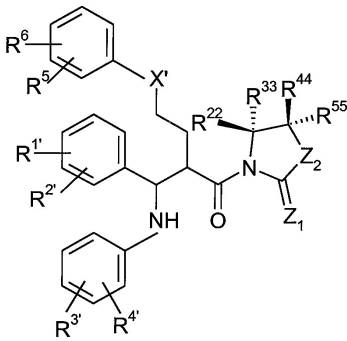
화학식 II



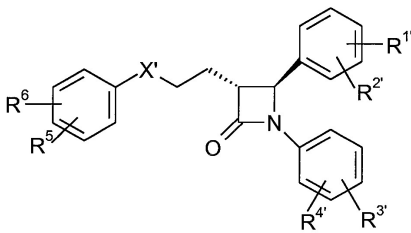
화학식 III



화학식 IV'



화학식 V



화학식 2



위의 화학식 II, III, IV', V 및 2에서,

X'는 X, CHOSi(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>, C(O알킬)<sub>2</sub> 또는 사이클릭 케탈, 예를 들면, C[O(-CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O]이고, 여기서, o 및 p는 1 내지 3이고, o + p는 3이고, q는 2 또는 3이고,

R<sup>22</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>44</sup> 및 R<sup>55</sup>는 서로 독립적으로 H, 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 서로 독립적으로 O, NH, NR<sup>15</sup> 또는 S이고,

R<sup>15</sup>는 아릴 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)알킬이고,

R<sup>1'</sup> 및 R<sup>2'</sup>는 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 O-보호 그룹이고,

R<sup>3'</sup> 및 R<sup>4'</sup>는 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(아릴)<sub>p</sub>]-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>N[Si(알킬)<sub>o</sub>(페닐)<sub>p</sub>]CO<sub>2</sub>-3급-Bu, CH<sub>2</sub>NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N=C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>N=CH[C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(R<sup>6</sup>)]이다.

특히 바람직한 고리화 촉매는 양이온성으로서 테트라에틸포스포늄, 테트라부틸포스포늄 또는 테트라옥틸포스포늄과 배합된, 옥사졸리딘-2-온, 4-벤질옥사졸리딘-2-온, 4-페닐옥사졸리딘-2-온, 4-이소프로필옥사졸리딘-2-온, 4-3급-부틸옥사졸리딘-2-온, 4-이소프로필-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온, 4-벤질-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온, 4-페닐-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온, 4-이소프로필-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온, 4-3급-부틸-5,5-디메틸옥사졸리딘-2-온, 4-메틸-5-페닐옥사졸리딘-2-온, 시스-4,5-디페닐옥사졸리딘-2-온, 4-이소프로필-5,5-디페닐옥사졸리딘-2-온, 1-메틸-4-메틸렌이미다졸리딘-2-온, 이미다졸, 프탈이미드, 2,10-캄포르선탄, 1-페닐-3-피라졸리딘온으로부터 유도되거나 알콕사이드 또는 카복실레이트인 음이온을 갖는다.

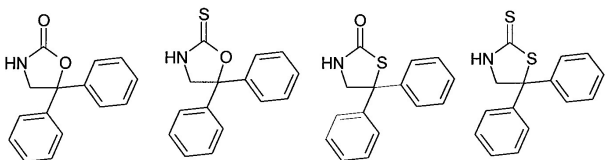
본 발명에 따라 제조할 수 있는 디페닐아제티딘온 화합물은 종종 이들이 출발 또는 염기성 화합물과 비교하여 수용해도가 크기 때문에 사실상 약제학적으로 허용되는 염으로 사용된다. 이들 염은 약제학적으로 허용되는 음이온 또는 양이온을 가져야 한다. 본 발명에 따라 제조할 수 있는 적합한 화합물의 약제학적으로 허용되는 산부가염은 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 인산, 메타포스포산, 질산, 설푼산 및 황산, 및 유기산, 예를 들면, 아세트산, 벤젠설푼산, 벤조산, 시트르산, 에탄설푼산, 푸마르산, 글루콘산, 글리콜산, 이소티온산, 락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, 메탄설푼산, 석신산, p-톨루엔설푼산, 타르타르산 및 트리플루오로아세트산의 염이다. 염소 염은 특히 약제용으로 바람직하게 사용된다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염(예: 나트륨 및 칼륨 염) 및 알칼리 토금속 염(예: 마그네슘 및 칼슘 염)이다.

화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 생리학적 작용성 유도체는 지질 대사 장애, 특히 고지혈증의 치료에 이상적인 약제이다. 화학식 I의 화합물은 혈청 콜레스테롤 수준 영향 및 동맥 경화성 징후의 예방 및 치료에 적합하다.

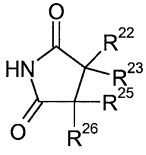
이러한 화합물 자체, 가공 및 기타 활성 성분과의 배합에 관한 추가의 상세한 설명은 국제공개공보 제WO 02/50027호를 참조한다.

다음 표는 화학식 IV의 라디칼 -B 또는 화학식 VIII 내지 XI에 대한 음이온성 형태의 전형적인 예이며, 여기서, 표에서 각각의 경우에 환 또는 분자에서 "HN" 상의 "H"는 과다이므로 라디칼 -B 또는 관련 음이온 B<sup>-</sup>를 제공한다.

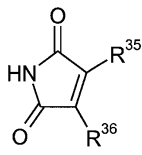
화학식 II, IV 및 VIII 내지 XI에서 H-B 또는 H<sup>p</sup>B<sup>q</sup>의 예는 다음과 같다:



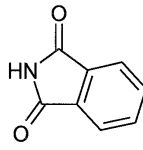
석신이미드



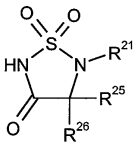
말레이미드



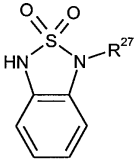
프탈이미드



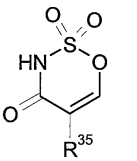
1,2,5-티아디아졸리딘-3-온 1,1-디옥사이드



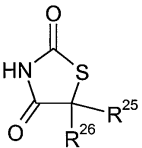
1,3-디하이드로벤조-[1,2,5]티아디아졸 2,2-디옥사이드



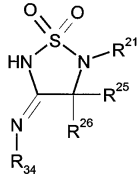
5-메틸-2,2-디옥소-2,3-디하이드로-[1,2,3]옥사티아진-4-온



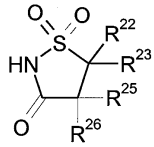
티아졸리딘디온



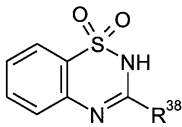
1,2,5-티아디아졸리딘-3-이미노 1,1-디옥사이드



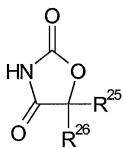
이소티아졸리딘-3-온 1,1-디옥사이드



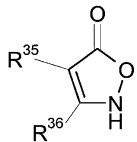
2H-벤조[1,2,4]티아디아진 1,1-디옥사이드



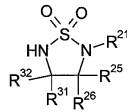
옥사졸리딘디온



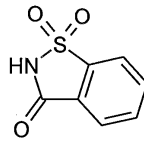
2H-이소옥사졸-5-온



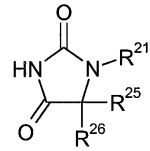
[1,2,5]티오디아졸리딘 1,1-디옥사이드



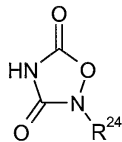
사카린



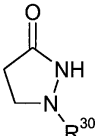
이미다졸리딘디온



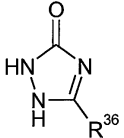
[1,2,4] 옥사디아졸리딘-3,5-디온



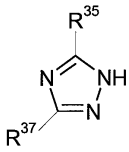
피라졸리딘-3-온



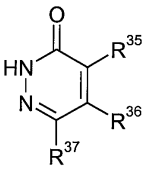
1,2-디하이드로-  
[1,2,4]-트리아졸-3-온



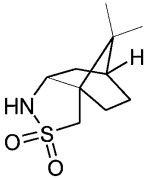
1,2,4-트리아졸



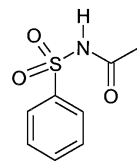
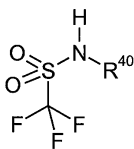
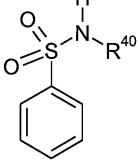
2H-피리다진-3-온



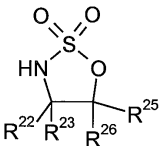
2,10-캄포르설파



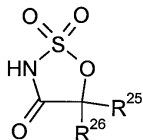
설파아미드



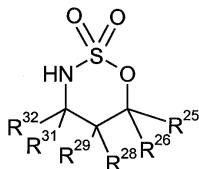
[1,2,3]옥사티아졸리딘  
2,2-디옥사이드



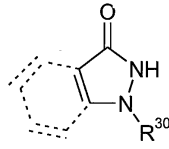
5,5-디메틸-2,2-  
디옥소-  
[1,2,3]옥사티아졸리딘  
4-온



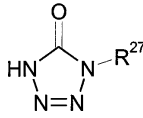
[1,2,3]옥사티아진안  
2,2-디옥사이드



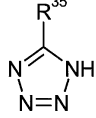
1,2-디하이드로-  
피라졸-3-온



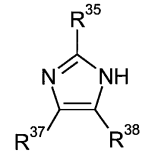
1,4-디하이드로  
테트라졸-5-온



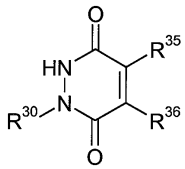
테트라졸



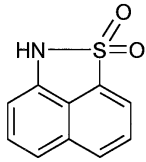
이미다졸



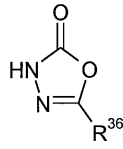
1,2-디하이드로피리다진-  
3,6-온



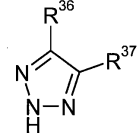
1,8-나프톨설파



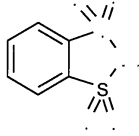
3H-[1,2,3]옥사디아졸-  
2-온



1,2,3-트리아졸



벤조 [1,2,3]디티아졸  
1,2,3,3-테트라옥사이드

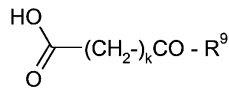


도입부에 기술한 화학식 V의 아제티딘온은 특히 화학식 IV의 화합물을 유기 용매, 예를 들면, 헥산, 헵탄, 톨루엔, 클로로벤젠, 디이소프로필 에테르, 에틸 아세테이트, 디메톡시에탄, 디클로로메탄 또는 3급-부틸 메틸 에테르, 바람직하게는 톨루엔, 디이소프로필 에테르 또는 3급-부틸 메틸 에테르에 현탁시킨 다음, 온화한 실릴화제, 예를 들면, 2 내지 6당량, 바람직하게는 4 내지 6당량, 특히 바람직하게는 5.7당량의 N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드 및 촉매량의 1 내지 25mol%,

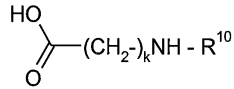
바람직하게는 5 내지 15mol%, 특히 바람직하게는 5mol%의 상기 기술된 촉매 중의 하나를 첨가하여 수득한다. 시약의 첨가 순서는 중요하지 않다. 혼합물을 20 내지 100℃, 바람직하게는 40 내지 60℃에서 가열하고, 약 1 내지 20시간, 바람직하게는 6시간 동안 또는 반응이 완전히 완결될때까지 교반한다. 화학식 V의 화합물을 통상의 추출방법에 의해 분리한다.

화학식 V의 화합물을 반응시켜 R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>이 H이고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4</sup>가 CH<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub>인 경우, R이 H가 아닌 화학식 I의 화합물을 수득하는 경우, 화학식 V의 아민, 즉 R<sup>2'</sup> 및 R<sup>4'</sup>가 보호된 후 R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> 및 특히 CH<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub>이고, R이 H인 화합물을 화학식 XIII 또는 XIV의 화합물과 (펩타이드 커플링으로) 반응시켜 보호 그룹을 제거한 후 목적하는 화합물을 수득한다.

화학식 XIII



화학식 XIV



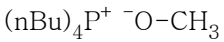
화학식 I의 다른 화합물은 추가의 반응 없이 화학식 V의 상응하는 화합물을 간단히 탈보호하여 형성시킨다.

공정 조건의 상세한 특징에 대해서는 다음 실시예 및 통상 사용되는 실험화제가 또한 적용되는 도입부에 인용한 선행 기술을 참조한다.

본 발명은 다음 실시예에 의해 상세하게 설명된다.

실시예

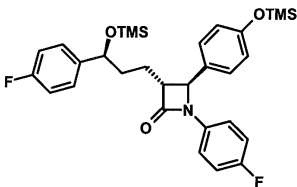
실시예 1



테트라부틸포스포늄 메톡사이드

칼륨 메톡실레이트(475.5mg)을 질소 대기하에 실온에서 메탄올(7ml)에 현탁시킨다. 테트라부틸포스포늄 클로라이드(2g)의 메탄올성 용액(3ml)을 여기에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 아르곤 하에 시린지 필터를 통해 여과하고, 용매를 제거한다. 잔류물의 무게를 달고, 테트라하이드로푸란(THF)(5ml)에 용해시킨다. 테트라부틸포스포늄 메톡사이드의 1.35mol 용액을 수득한다.

실시예 2

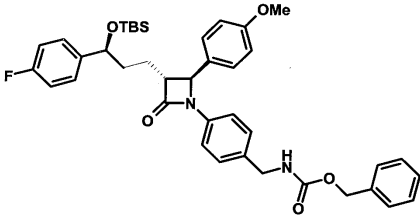


실시예 1의 화합물을 사용한 3-{5-(4-플루오로페닐)-2-[(4-플루오로페닐아미노)-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)메틸]-5-트리메틸실라닐옥시펜탄오일}-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 고리화

3-{5-(4-플루오로페닐)-2-[(4-플루오로페닐아미노)-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)메틸]-5-트리메틸실라닐옥시펜탄오일}-4-페닐옥사졸리딘-2-온(10mg)을 아르곤하에 얼음으로 냉각시키면서 메틸 t-부틸 에테르(MTB 에테르)(1ml)에 현탁시킨다. N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드(20.75μl)을 첨가하고, 테트라부틸포스포늄 메톡사이드(20.65μl; THF

중 1.35M)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 박층 크로마토그래피 및 LC/MS 비교(액체 크로마토그래피/질량 분석)를 사용하여 1-(4-플루오로페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)-3-트리메틸실라닐옥시프로필]-4-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)아제티딘-2-온의 수득 반응을 확인한다(M+H, -TMS, -HOTMS: 392).

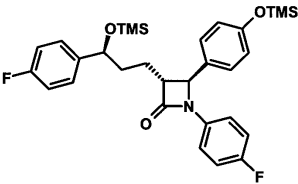
실시예 3



실시예 1의 화합물을 사용한 벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 고리화

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트(10mg)을 얼음으로 냉각하면서 아르곤 대기하에 MTB 에테르(1ml)에 현탁시킨다. N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드(17.5 $\mu$ l)를 첨가한 다음, 테트라부틸포스포늄 메톡사이드(23.6 $\mu$ l; THF 중 1M)를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응물을 물로 급냉시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출한다. 박층 크로마토그래피 및 LC/MS 비교를 사용하여 벤질 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트의 수득 반응을 확인한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

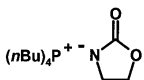
실시예 4



테트라부틸포스포늄 클로라이드 및 산화은(I)을 사용한 3-{5-(4-플루오로페닐)-2-[(4-플루오로페닐아미노)-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)메틸]-5-트리메틸실라닐옥시펜탄오일}-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 고리화

3-{5-(4-플루오로페닐)-2-[(4-플루오로페닐아미노)-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)메틸]-5-트리메틸실라닐옥시펜탄오일}-4-페닐옥사졸리딘-2-온(10mg)을 아르곤 하에 얼음으로 냉각하면서 MTB 에테르(1ml)에 현탁시킨다. N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드(20.75 $\mu$ l)을 첨가하고, 테트라부틸포스포늄 클로라이드(4.2mg) 및 산화은(I)(3.2mg)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 교반한다. 박층 크로마토그래피 및 LC/MS 비교를 사용하여 1-(4-플루오로페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)-3-트리메틸실라닐옥시프로필]-4-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)아제티딘-2-온의 수득 반응을 확인한다 (M+H, -TMS, -HOTMS: 392).

실시예 5

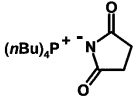


테트라부틸포스포늄 옥사졸리딘-2-온

테트라부틸포스포늄 클로라이드(300mg)을 메탄올(3ml)에 용해시키고, 산화은(I)(203.85mg)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 아르곤하에 16시간 동안 교반한다. 반응 용액을 시린지 필터를 통해 여과한다. 옥사졸리딘-2-온(104.4mg)을 여액

에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 회전 증발기에서 제거한다. 테트라부틸포스포늄 옥사졸리딘-2-온 (200mg)을 무색 오일로 수득한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (m, 12H), 1.4 (m, 16H), 2.2 (m, 8H), 3.4 (t, 2H), 3.85 (t, 2H).

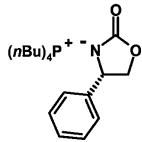
실시예 6



테트라부틸포스포늄 석신이미드

화합물을 실시예 5의 방법과 유사하게 석신이미드로부터 제조한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^8\text{-THF}$ ) 0.95 (m, 12H), 1.4-1.6 (m, 16H), 2.3 (s, 4H), 2.55 (m, 8H).

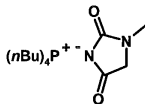
실시예 7



테트라부틸포스포늄 4-페닐옥사졸리딘-2-온

화합물을 실시예 5의 방법과 유사하게 4-페닐옥사졸리딘-2-온으로부터 제조한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (m, 12H), 1.4 (m, 16H), 2.2 (m, 8H), 3.6 (t, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 5H).

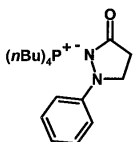
실시예 8



테트라부틸포스포늄 1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온

화합물을 실시예 5의 방법과 유사하게 1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온으로부터 제조한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (m, 12H), 1.44 (m, 16H), 2.15 (m, 8H), 2.65 (s, 3H), 3.13 (s, 2H).

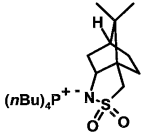
실시예 9



테트라부틸포스포늄 1-페닐피라졸리딘-3-온

화합물을 실시예 5의 방법과 유사하게 1-페닐피라졸리딘-3-온으로부터 제조한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ) 0.9 (t, 12H), 1.4 (m, 17H), 1.55 (m, 1H), 2.2 (m, 8H), 5.5 (bs, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.9 (s, 1H).

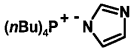
실시예 10



테트라부틸포스포늄 10,10-디메틸-3-티아-4-아자트리사이클로[5.2.1.0.1,5]데칸 3,3-디옥사이드

화합물을 실시예 5의 방법과 유사하게 2,10-캄포르선탄으로부터 제조한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) 0.75 (s, 3H), 0.9 (t, 12H), 1.0 (s, 3H), 1.1-1.25 (m, 2H), 1.4 (m, 16H), 1.5-1.8 (m, 4H), 2.2 (m, 8H), 2.5 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.15 (d, 1H).

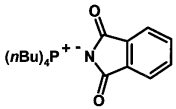
실시예 11



테트라부틸포스포늄 이미다졸리드

화합물을 실시예 5의 방법과 유사하게 이미다졸로부터 제조한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) 0.9 (t, 12H), 1.4 (m, 16H), 2.2 (m, 8H), 6.7 (s, 2H), 7.15 (s, 1H).

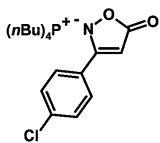
실시예 12



테트라부틸포스포늄 프탈이미드

화합물을 실시예 5의 방법과 유사하게 프탈이미드로부터 제조한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) 0.9 (t, 12H), 1.4 (m, 16H), 2.2 (m, 8H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (m, 2H).

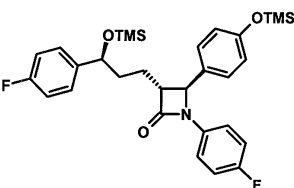
실시예 13



테트라부틸포스포늄 3-(4-클로로페닐)-2H-이소옥사졸-5-온

화합물을 실시예 5의 방법과 유사하게 3-(4-클로로페닐)-2H-이소옥사졸-5-온으로부터 제조한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) 0.9 (t, 12H), 1.4 (m, 16H), 2.2 (m, 8H), 4.3 (bs, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 2H).

실시예 14



실시에 5의 화합물을 사용한 3-{5-(4-플루오로페닐)-2-[(4-플루오로페닐아미노)-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)메틸]-5-트리메틸실라닐옥시펜탄오일}-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 고리화

3-{5-(4-플루오로페닐)-2-[(4-플루오로페닐아미노)-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)메틸]-5-트리메틸실라닐옥시펜탄오일}-4-페닐옥사졸리딘-2-온(10mg)을 아르곤하에 얼음으로 냉각시키면서 MTB 에테르(1ml)에 현탁시킨다. N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드(20.75 $\mu$ l)을 첨가하고, MTB 에테르(100 $\mu$ l)에 용해된 촉매량의 테트라부틸포스포늄 옥사졸리딘-2-온(3mg)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 박층 크로마토그래피 및 LC/MS 비교를 사용하여 1-(4-플루오로페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)-3-트리메틸실라닐옥시프로필]-4-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)아제티딘-2-온의 수득 반응을 확인한다(M+H, -TMS, -HOTMS: 392).

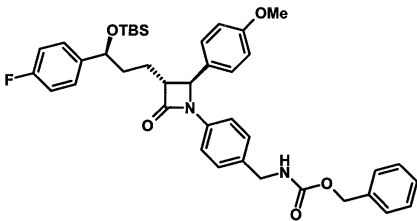
실시에 15

3-{5-(4-플루오로페닐)-2-[(4-플루오로페닐아미노)-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)메틸]-5-트리메틸실라닐옥시펜탄오일}-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 1-(4-플루오로페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)-3-트리메틸실라닐옥시프로필]-4-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)아제티딘-2-온으로의 고리화는 고리화 촉매로서 실시예 6의 테트라부틸포스포늄 석신이미드를 사용하는 것만 제외하고는 실시예 14의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. 분광 데이터는 실시예 10의 생성물의 분광 데이터와 일치한다(M+H, -TMS, -HOTMS: 392).

실시에 16

3-{5-(4-플루오로페닐)-2-[(4-플루오로페닐아미노)-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)메틸]-5-트리메틸실라닐옥시펜탄오일}-4-페닐옥사졸리딘-2-온의 1-(4-플루오로페닐)-3-[3-(4-플루오로페닐)-3-트리메틸실라닐옥시프로필]-4-(4-트리메틸실라닐옥시페닐)아제티딘-2-온으로의 고리화는 고리화 촉매로서 실시예 7의 테트라부틸포스포늄 4-페닐옥사졸리딘-2-온을 사용하는 것만 제외하고는 실시예 14의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. 분광 데이터는 실시예 10의 생성물의 분광 데이터와 일치한다(M+H, -TMS, -HOTMS: 392).

실시에 17



실시에 5의 화합물을 사용한 벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 고리화

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트(500mg)을 얼음으로 냉각시키면서 아르곤 대기하에 MTB 에테르(6ml)에 현탁시킨다. N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드(1.0ml)를 첨가하고, MTB 에테르(1ml)에 용해된 테트라부틸포스포늄 옥사졸리딘-2-온(40.8mg)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 얼음으로 냉각하면서 1N 염화수소 수용액 (HCl<sub>(aq)</sub>)(1ml), 메탄올(1ml) 및 테트라하이드로푸란(2ml)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 용액을 농축하고, 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 유기 상을 2N HCl<sub>(aq)</sub>, 중탄산나트륨 포화 용액 및 포화 염수로 연속 세척한다. 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 다음, 용매를 회전 증발기에서 제거한다. SiO<sub>2</sub> 카트리지(5g)상에서 크로마토그래피(1:6 에틸 아세테이트/n-헵탄) 정제하여 벤질 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트(240mg)을 수득한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

실시에 18

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트로의 고리화를 고리화 촉매로서 실시예 8의 테트라부틸포스포늄 1-메틸이미다졸리딘-2,4-디온을 사용하는 것만 제외하고는 실시예 17의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. 분광 데이터는 실시예 17의 생성물의 분광 데이터와 일치한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

#### 실시예 19

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트로의 고리화는 고리화 촉매로서 실시예 9의 테트라부틸포스포늄 1-페닐피라졸리딘-3-온을 사용하는 것만 제외하고는 실시예 17의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. 분광 데이터는 실시예 17의 생성물의 분광 데이터와 일치한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

#### 실시예 20

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트로의 고리화는 고리화 촉매로서 실시예 10의 테트라부틸포스포늄 10,10-디메틸-3-티아-4-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>1,5</sup>]데칸 3,3-디옥사이드를 사용하는 것만 제외하고는 실시예 17의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. 분광 데이터는 실시예 17의 생성물의 분광 데이터와 일치한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

#### 실시예 21

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트로의 고리화는 고리화 촉매로서 실시예 11의 테트라부틸포스포늄 이미다졸리디드를 사용하는 것만 제외하고는 실시예 17의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. 분광 데이터는 실시예 17의 생성물의 분광 데이터와 일치한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

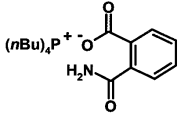
#### 실시예 22

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트로의 고리화는 고리화 촉매로서 실시예 12의 테트라부틸포스포늄 프탈이미드를 사용하는 것만 제외하고는 실시예 17의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. 분광 데이터는 실시예 17의 생성물의 분광 데이터와 일치한다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

#### 실시예 23

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트로의 고리화는 고리화 촉매로서 실시예 13의 테트라부틸포스포늄 3-(4-클로로페닐)-2H-이소옥사졸-5-온을 사용하는 것만 제외하고는 실시예 17의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. 분광 데이터는 실시예 17의 생성물의 분광 데이터와 일치한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

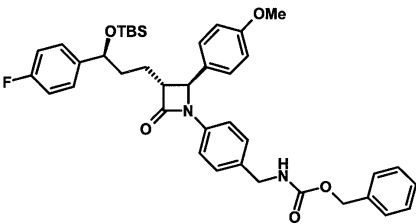
실시예 24



테트라부틸포스포늄 프탈라메이트

테트라부틸포스포늄 프탈라메이트를 또한 다음 방법으로 제조한다. 테트라부틸포스포늄 하이드록사이드(12.5g; 물 중 40%)의 용액을 제조한다. 프탈이미드(2.7g)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 물을 회전 증발기에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔에 용해시킨다. 톨루엔을 회전 증발기에서 제거하고, 잔류물을 다시 톨루엔에 용해시킨다. 이러한 과정을 4 내지 5회 반복한다. 용매를 제거 건조한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) 0.9 (t, 12H), 1.42 (m, 16H), 2.18 (m, 8H), 7.05 (b, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 10.35 (b, 1H).

실시예 25



실시예 24의 테트라부틸포스포늄 프탈라메이트를 사용한 벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 고리화

벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트(100mg)을 얼음으로 냉각하면서 아르곤 대기하에 MTB 에테르(5ml)에 현탁시킨다. N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드(0.17ml)를 첨가하고, MTB 에테르(1ml)에 용해된 테트라부틸포스포늄 프탈라메이트(12mg)를 가한다. 혼합물을 50°C에서 2 내지 3시간 동안 교반한다. 반응 용액을 농축하고 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 유기 상을 2N HCl<sub>(aq)</sub>, 중탄산나트륨 포화용액 및 포화 염수로 연속 세척한다. 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 다음, 용매를 회전 증발기에서 제거한다. 크로마토그래피(존스 크로마토그래피 플래쉬마스터) 정제하여 벤질 {4-[3-[3-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-2-(4-메톡시페닐)-4-옥소아제티딘-1-일]벤질}카바밀레이트(41mg)를 수득한다. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) -0.18 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.75 (bs, 4H), 3.05 (bs, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.35 (m, 10H), 7.73 (t, 1H).

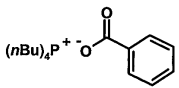
실시예 26

실시에 24의 테트라부틸포스포늄 프탈라메이트를 사용한 벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 고리화를 디이소프로필 에테르에서 50℃에서 6시간 내에 수행하는 것만 제외하고는 실시예 25의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. LC/MS 비교(액체 크로마토그래피/질량 분석)를 사용하여 실시예 25의 생성물과 유사한 생성물의 수득 반응을 확인한다.

실시예 27

실시에 24의 테트라부틸포스포늄 프탈라메이트를 사용한 벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 고리화를 톨루엔에서 60℃에서 13시간 이내에 수행하는 것만 제외하고는 실시예 25의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. LC/MS 비교(액체 크로마토그래피/질량 분석)를 사용하여 실시예 25의 생성물과 유사한 생성물의 수득 반응을 확인한다.

실시예 28



테트라부틸포스포늄 벤조에이트

테트라부틸포스포늄 벤조에이트를 또한 다음 방법으로 제조한다. 테트라부틸포스포늄 하이드록사이드(4.7g; 물 중 40%)의 용액을 제조한다. 벤조산(0.8g)을 첨가하고, 반응 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 물을 회전 증발기에서 제거하고, 잔류물을 톨루엔에 용해시킨다. 톨루엔을 회전 증발기에서 제거하고, 잔류물을 다시 톨루엔에 용해시킨다. 이러한 과정을 4 내지 5회 반복한다. 용매를 제거 건조한다.

실시예 29

실시에 28의 테트라부틸포스포늄 벤조에이트를 사용한 벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 고리화를 디이소프로필 에테르에서 60℃에서 3시간 이내에 수행하는 것만 제외하고는 실시예 25의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. LC/MS 비교(액체 크로마토그래피/질량 분석)를 사용하여 실시예 25의 생성물과 유사한 생성물의 수득 반응을 확인한다.

실시예 30

테트라부틸포스포늄 아세테이트(시판물을 진공하에 건조시켰다)를 사용한 벤질 {4-[5-(3급-부틸디메틸실라닐옥시)-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시페닐)-2-(2-옥소-4-페닐옥사졸리딘-3-카보닐)펜틸아미노]벤질}카바밀레이트의 고리화를 디이소프로필 에테르에서 60℃에서 0.5시간 이내에 수행하는 것만 제외하고는 실시예 25의 방법과 유사한 방법으로 수행한다. LC/MS 비교(액체 크로마토그래피/질량 분석)를 사용하여 실시예 25의 생성물과 유사한 생성물의 수득 반응을 확인한다.