



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0025077
 (43) 공개일자 2008년03월19일

(51) Int. Cl.
C07C 251/16 (2006.01) *C07C 251/24* (2006.01)
C07F 9/568 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2007-7029875
 (22) 출원일자 2007년12월21일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년12월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/020226
 국제출원일자 2006년05월25일
 (87) 국제공개번호 WO 2006/127893
 국제공개일자 2006년11월30일
 (30) 우선권주장
 60/684,481 2005년05월25일 미국(US)

(71) 출원인
마이크로비아 인코포레이티드
 미국 02141 매사추세츠주 캠프리지 벤트 스트리트 320
 (72) 발명자
안토넬리, 스티븐
 미국 매사추세츠주 01902 린 라파에트 파크 18
바덴, 티모시 씨.
 미국 매사추세츠주 01970 살램 인터베일 로드 19
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
서종완, 정우성

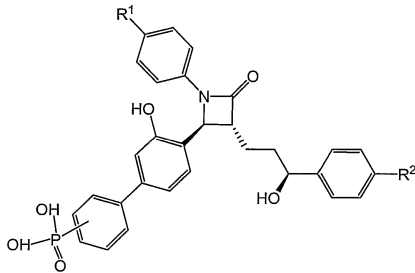
전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 4-(비페닐일)아제티딘-2-온 포스폰산의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 12의 4-(비페닐일)아제티딘-2-온 포스폰산 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 12



(72) 발명자

리, 피터

미국 매사추세츠주 02115 보스턴 세인트 보톨프 스트리트 116

마티네즈, 에두아르도

미국 뉴욕주 10031 뉴욕 넘버 1 더블유. 138 스트리트 618

웨어, 웨인 씨.

미국 매사추세츠주 01581 웨스트보로 밀크 스트리트 135

탈리, 존 제이.

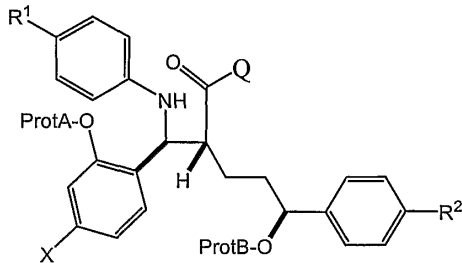
미국 매사추세츠주 02144 소머빌 #3 노쓰 스트리트 96

특허청구의 범위

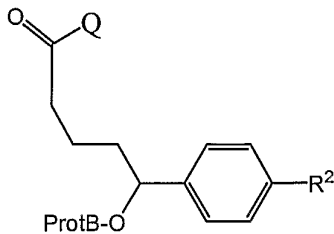
청구항 1

하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 IV의 화합물을 제조하는 방법.

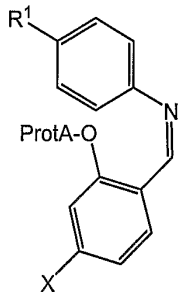
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



상기 화학식에서,

R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

ProtA-O-는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이며,

ProtB-O-는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

Q는 키랄 보조체로서, 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 트리페닐 글리콜 및 환형 및 분지형 질소함유 잔기의 단일 거울상이성질체로부터 선택된다.

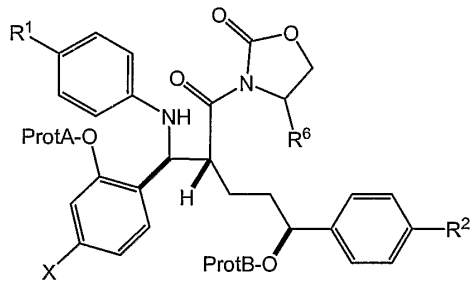
청구항 2

제 1 항에 있어서,

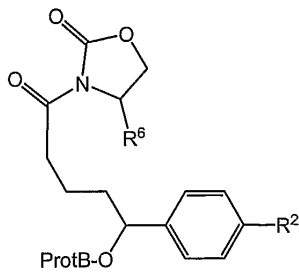
하기 화학식 22의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 21의 화합물을

제조하는 방법.

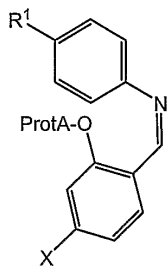
화학식 21



화학식 22



화학식 VI



상기 화학식에서,

R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

ProtA-O는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

ProtB-O는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

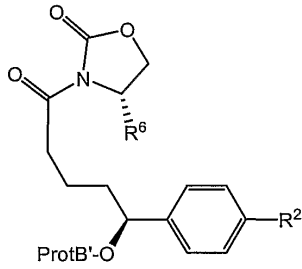
R^6 은 페닐 또는 벤질이다.

청구항 3

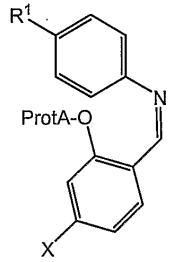
제 2 항에 있어서,

하기 화학식 23의 화합물을 루이스 산 및 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법.

화학식 23



화학식 VI



상기 화학식에서,

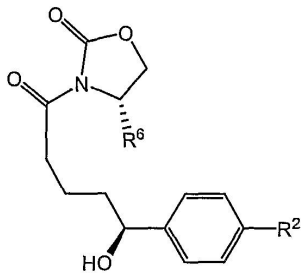
ProtB'-O는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이다.

청구항 4

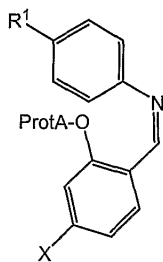
제 2 항에 있어서,

- (a) 하기 화학식 Va의 화합물을 염기 존재하에 트리알킬할로실란과 반응시키는 단계, 이어서
- (b) 루이스 산과 반응시키는 단계, 및 이어서
- (c) 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계를 순차적으로 포함하는 방법.

화학식 Va



화학식 VI



청구항 5

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 H 및 할로겐으로부터 선택되고,

ProtA-0는 메톡시메틸 에테르, 알릴 에테르, *t*-부틸 에테르, 벤질 에테르, 트리메틸실릴 에테르, *t*-부틸디메틸 실릴 에테르 및 *t*-부틸디페닐실릴 에테르로부터 선택되는 방법.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

루이스 산이 3 족, 4 족, 13 족 또는 14 족 금속의 할로겐화물인 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

루이스 산이 사염화티탄인 방법.

청구항 8

제 4 항에 있어서,

R^1 이 수소이고, R^2 가 불소이며, X가 브롬이고 ProtA-0가 벤질 에테르인 방법.

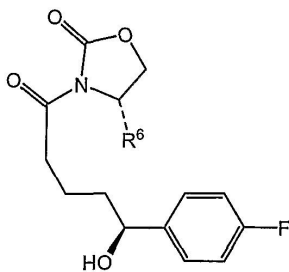
청구항 9

제 2 항에 있어서,

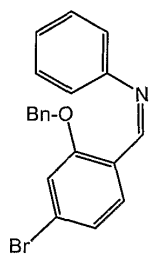
(a) 하기 화학식 17의 화합물을 3급 아민의 존재하에 트리메틸클로로실란과 반응시켜 실릴-보호된 벤질 알콜을 제공하는 단계, 및

(b) 상기 실릴-보호된 벤질 알콜을 사염화티탄 및 하기 화학식 18의 이민과 반응시켜 하기 화학식 24의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 방법.

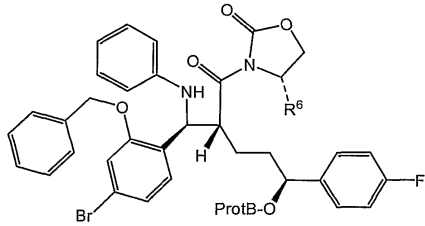
화학식 17



화학식 18



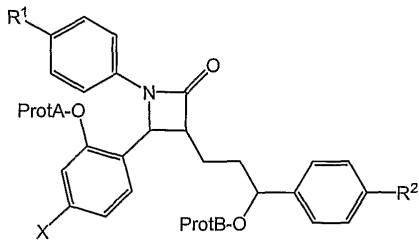
화학식 24



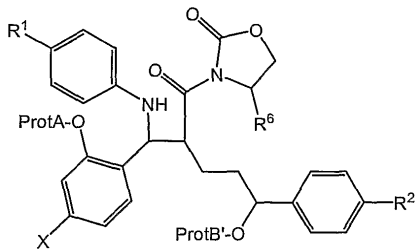
청구항 10

하기 화학식 IVa의 화합물을 폐환시키되, ProtB-O가 OH인 경우 ProtB'-O-를 분리하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법.

화학식 II



화학식 IVa



상기 화학식에서,

R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

ProtA-O-는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

ProtB-O-는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

R⁶은 페닐 또는 벤질이고,

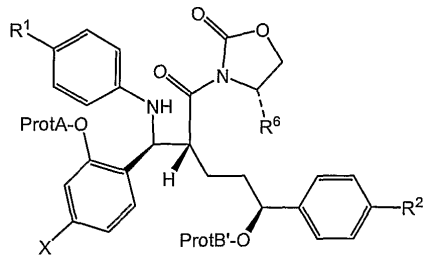
ProtB'-O-는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이다.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

하기 화학식 25의 화합물을 N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드 및 플루오라이드 이온 공급원과 반응시키는 것을 포함하는 방법.

화학식 25



청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 플루오라이드 이온 공급원이 테트라부틸암모늄 플루오라이드인 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

R¹이 수소이고, R²가 불소이며, X가 브롬이고, ProtA가 벤질이며 ProtB'가 실릴인 방법.

청구항 14

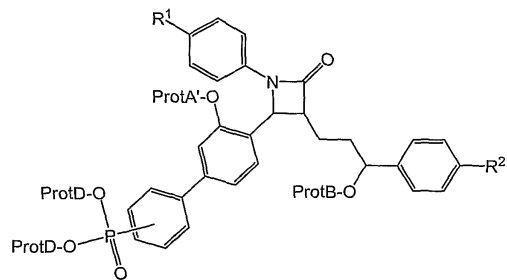
제 13 항에 있어서,

ProtB'가 t-부틸디메틸실릴 및 트리메틸실릴로부터 선택되는 방법.

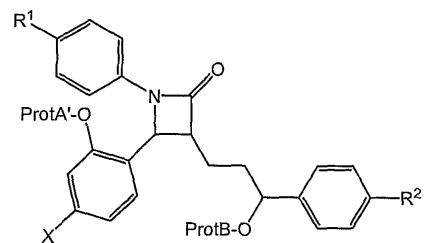
청구항 15

하기 화학식 IIa의 4-페닐아제티딘-2-온을 하기 화학식 III의 페닐 성분과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 Ia의 4-(비페닐일)일아제티딘논을 제조하는 방법.

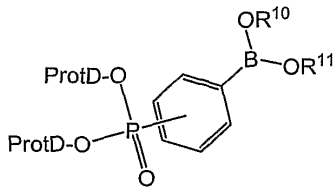
화학식 Ia



화학식 IIa



화학식 III



상기 화학식에서,

R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

ProtA'-O는 옥시메틸 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

ProtB-O는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

ProtD-O는 HO-, 또는 알킬 에스테르, 페닐 에스테르 및 벤질 에스테르로부터 선택된 포스폰산 보호기이고,

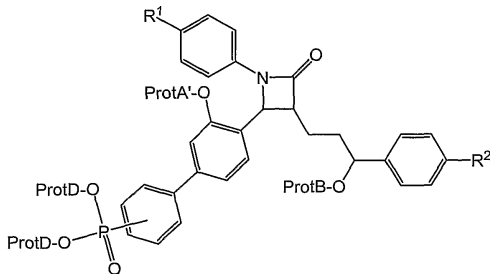
X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

R¹⁰ 및 R¹¹은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 5원 내지 6원 고리를 형성한다.

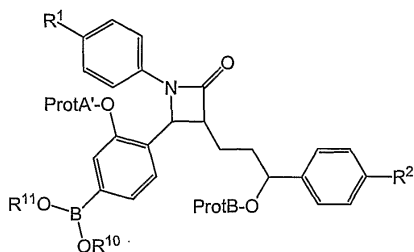
청구항 16

하기 화학식 IIb의 4-페닐아제티딘-2-온을 하기 화학식 IIIa의 페닐 성분과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 Ia의 4-(비페닐일)아제티딘논을 제조하는 방법.

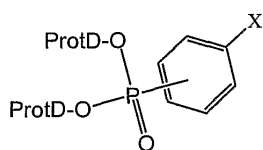
화학식 Ia



화학식 IIb



화학식 IIIa



상기 화학식에서,

R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

ProtA'-O는 옥시메틸 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

ProtB-O는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

ProtD-O는 HO-, 또는 알킬 에스테르, 페닐 에스테르 및 벤질 에스테르로부터 선택된 포스폰산 보호기이고,

R^{10} 및 R^{11} 은 H 및 (C_1-C_6) 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 함께 5원 내지 6원 고리를 형성하고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택된다.

청구항 17

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서,

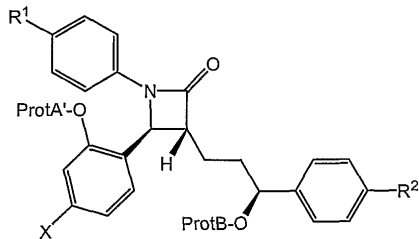
4-페닐아제티딘-2-온을 포스핀, 팔라듐 염 및 염기와 함께 페닐 성분과 반응시키는 방법.

청구항 18

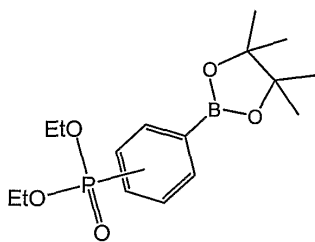
제 15 항에 있어서,

하기 화학식 26의 4-페닐아제티딘-2-온을 포스핀, 팔라듐 염 및 염기의 존재하에서 하기 화학식 9, 10 또는 11의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법.

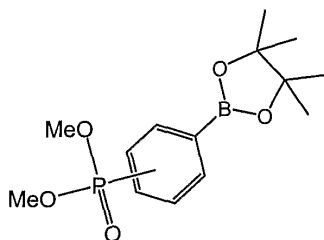
화학식 26



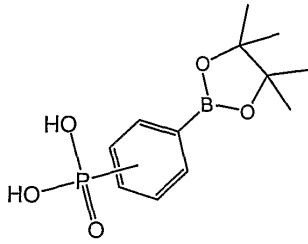
화학식 9



화학식 10



화학식 11



상기 화학식 26에서,

ProtA'-O-는 메톡시메틸 에테르, *t*-부틸 에테르, 실릴 에테르 및 벤질 에테르로부터 선택되고,

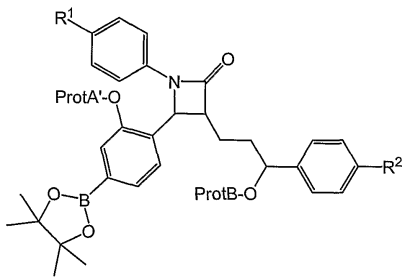
ProtB-O-는 HO- 및 실릴 에테르로부터 선택된다.

청구항 19

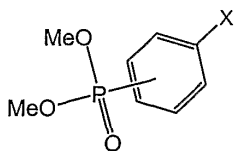
제 16 항에 있어서,

하기 화학식 27의 4-페닐아제티딘-2-온을 포스핀, 팔라듐 염 및 염기의 존재하에서 하기 화학식 28의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법.

화학식 27



화학식 28



상기 화학식 27에서,

ProtA'-O-는 메톡시메틸 에테르, *t*-부틸 에테르, 실릴 에테르 및 벤질 에테르로부터 선택되고,

ProtB-O-는 HO- 및 실릴 에테르로부터 선택된다.

청구항 20

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

포스핀 및 팔라듐 염이 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드이고 염기가 알칼리 금속 수산화물 또는 탄산 염 수용액인 방법.

청구항 21

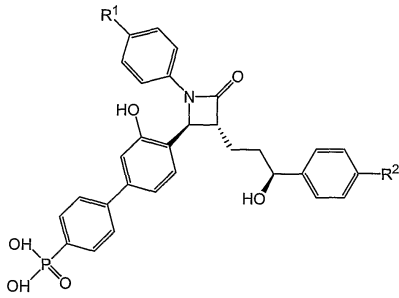
제 15 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 수소이고 R²가 불소인 방법.

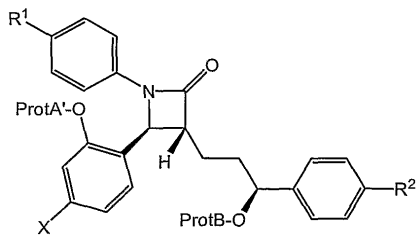
청구항 22

하기 화학식 29의 아제티디논을 하기 화학식 14의 디옥사보롤(dioxaborole)과 반응시킨 다음, 탈보호시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 12의 화합물을 제조하는 방법.

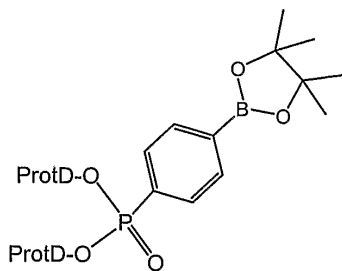
화학식 12



화학식 29



화학식 14



상기 화학식에서,

R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

ProtA'-O는 옥시메틸 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

ProtB-O는 -OH 또는 실릴 에테르이고,

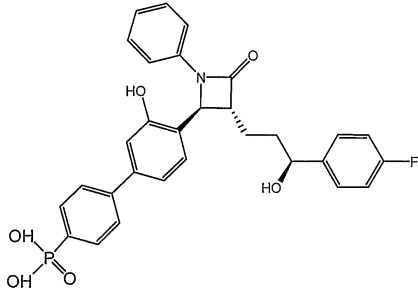
ProtD-O는 -OH, -OCH₃ 또는 -OCH₂CH₃이다.

청구항 23

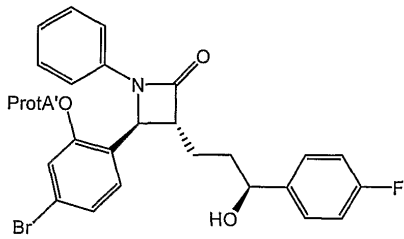
제 22 항에 있어서,

하기 화학식 15의 아제티디논을 하기 화학식 14의 디옥사보롤(dioxaborole)과 반응시킨 다음, 탈보호시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 방법.

화학식 5



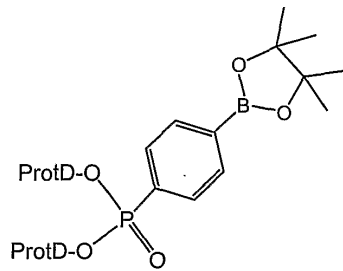
화학식 15



[상기 화학식에서,

ProtA'는 벤질 또는 t-부틸디메틸실릴이다]

화학식 14



청구항 24

제 22 항에 있어서,

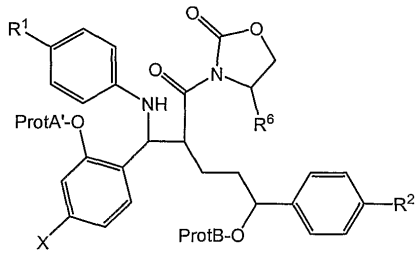
아제티디논을 포스핀, 팔라듐 염 및 알칼리 금속 탄산염의 존재하에서 디옥사보롤(dioxaborole)과 반응시키되, ProtA'이 벤질이고, 수소 가스 및 팔라듐을 이용하여 수소화분해를 시킴으로써 탈보호를 수행하고, ProtD가 H인 방법.

청구항 25

제 22 항에 있어서,

상기 아제티디논이 하기 화학식 30의 β -아미노아실옥사졸리논을 폐환시켜서 수득되는 것인 방법.

화학식 30



상기 화학식에서,

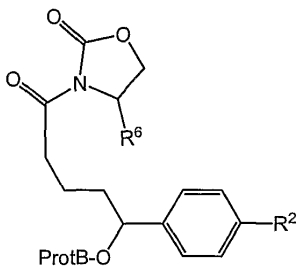
R⁶은 페닐 또는 벤질이다.

청구항 26

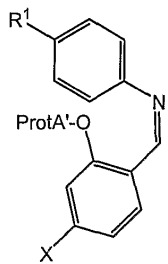
제 25 항에 있어서,

상기 β-아미노아실옥사졸리논이 하기 화학식 31의 화합물을 하기 화학식 32의 화합물과 반응시켜서 수득되는 것인 방법.

화학식 31



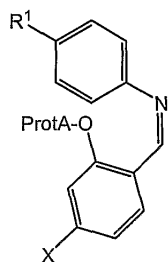
화학식 32



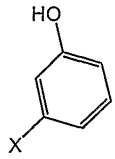
청구항 27

하기 화학식 3의 페놀을 포름알데히드 공급원과 반응시킨 다음, 하기 화학식 4의 아닐린과 반응시켜 슈프(Schiff) 염기를 형성시키고, ProtA로 보호하는 것을 포함하는, 하기 화학식 VI의 이민을 제조하는 방법.

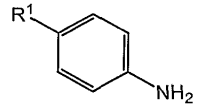
화학식 VI



화학식 3



화학식 4



상기 화학식에서,

R^1 은 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

ProtA-O-는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이다.

청구항 28

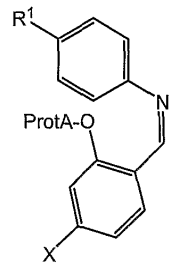
제 27 항에 있어서,

ProtA가 벤질이고, X가 브롬이며 R^1 이 수소인 방법.

청구항 29

고체이고 95% 초과 순도를 가지는, 하기 화학식 VI의 화합물.

화학식 VI



상기 화학식에서,

R^1 은 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

ProtA-O-는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이되, ProtA-가 벤질인 경우 R^1 은 H이고 X는 Br이다.

청구항 30

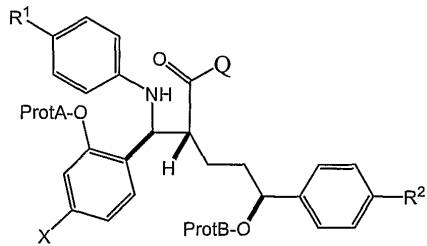
제 29 항에 있어서,

R^1 이 H 또는 플루오로이고, X가 브롬이며 ProtA-O-가 벤질 에테르 또는 실릴 에테르인 화합물.

청구항 31

하기 화학식 IV의 화합물.

화학식 IV



상기 화학식에서,

R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

ProtA-O는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

ProtB-O는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

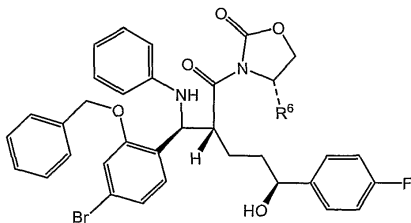
Q는 질소에 부착된 키랄 보조체로서, 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 환형 및 분지형 질소함유 잔기의 단일 거울상이성질체로부터 선택된다.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

하기 화학식 19의 화합물.

화학식 19



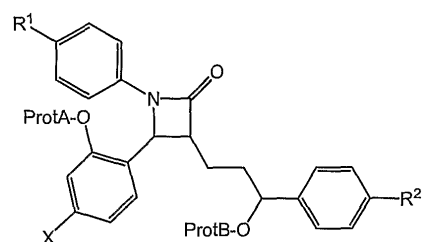
상기 화학식에서,

R⁶은 페닐 또는 벤질이다.

청구항 33

하기 화학식 II의 화합물.

화학식 II



상기 화학식에서,

R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택되고,

ProtA-O는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

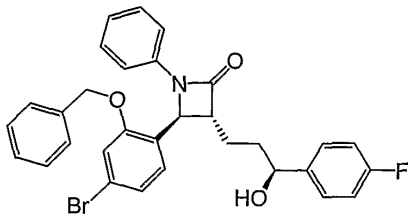
ProtB-O는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이다.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

하기 화학식 33의 화합물.

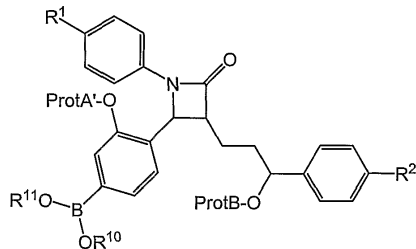
화학식 33



청구항 35

하기 화학식 IIb의 화합물.

화학식 IIb



상기 화학식에서,

R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

ProtA'-O는 옥시메틸 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

ProtB-O는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

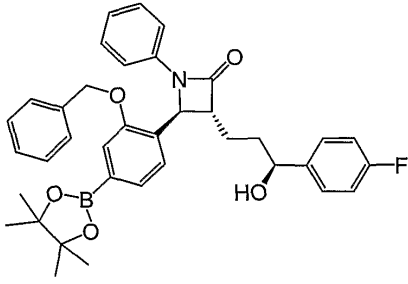
R^{10} 및 R^{11} 은 H 및 (C_1-C_6) 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{10} 및 R^{11} 은 함께 5원 내지 6원 고리를 형성한다.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

하기 화학식 34의 화합물.

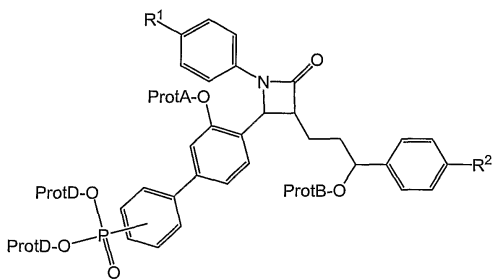
화학식 34



청구항 37

하기 화학식 20의 화합물.

화학식 20



상기 화학식에서,

R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택되고,

ProtA-O는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

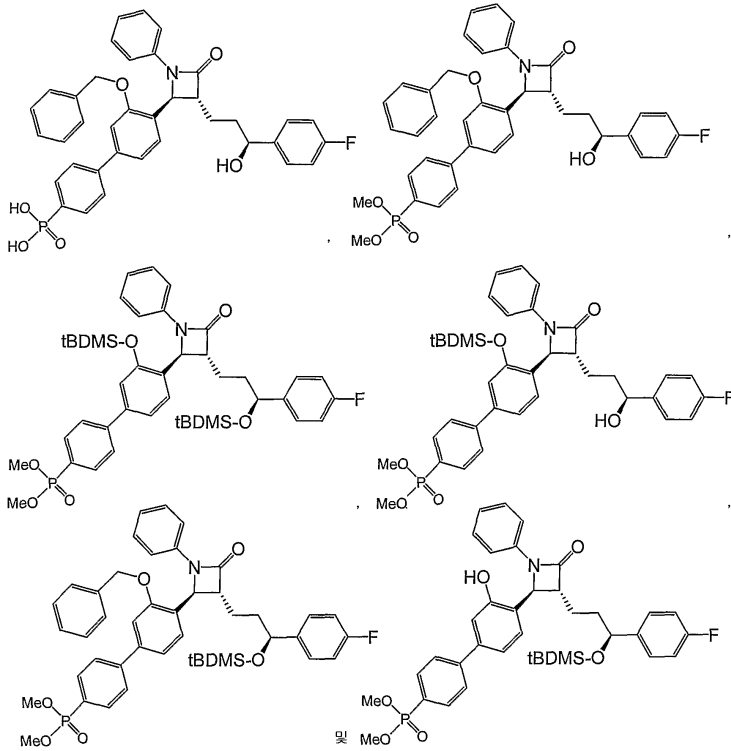
ProtB-O는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

ProtD-O는 HO-, 또는 알킬 에스테르, 페닐 에스테르 및 벤질 에스테르로부터 선택된 포스폰산 보호기이다.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

하기 화학식의 화합물, 그들의 염 및 그들의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.



청구항 39

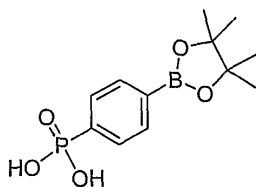
제 38 항에 있어서,

(3'-(벤질옥시)-4'-((2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일)비페닐-4-일)포스폰산 디사이클로헥실암모늄 염인 화합물.

청구항 40

- (1) 4-브로모-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤젠을 촉매량의 라디칼 개시제의 존재하에서 트리메틸포스핀과 반응시킨 다음, 환원시켜 디메틸[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트를 제공하는 단계,
 - (2) 브로모트리메틸실란 및 물로 순차적으로 처리하여 디메틸[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트를 가수분해시키는 단계, 및
 - (3) [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스폰산을 분리하는 단계를 포함하는,
- 하기 화학식 16의 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스폰산을 제조하는 방법.

화학식 16



청구항 41

제 40 항에 있어서,

상기 라디칼 개시제가 1,1'-아조비스(사이클로헥산카르보니트릴)이고, 상기 환원이 트리부틸주석 수소화물 또는

트리스(트리메틸실릴) 실란으로 처리함으로써 수행되는 방법.

청구항 42

제 34 항에 있어서,

99% 초과와 부분입체이성질체 순도 및 113℃ 초과와 융점을 가지는 결정성 고체인 화합물.

청구항 43

제 34 항에 있어서,

화합물이 이소프로필 알콜/물로부터의 결정화 방법에 의해 수득되는 것을 특징으로 하는 화합물.

명세서

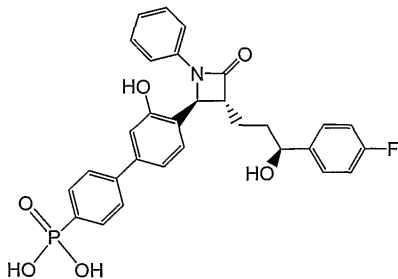
기술분야

<1> 본 발명은 4-(비페닐일)아제티딘-2-온 포스폰산 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 하기 화학식 1의 화합물 (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산(4-BPA) 및 그의 이성질체인 하기 화학식 2의 화합물 (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스폰산(3-BPA)이 콜레스테롤 흡수 억제제임이 밝혀졌다(참조 : 전체가 본원에서 참조로 인용되는 공개특허인 미국 출원 10/986,570호, 상기 특허문헌의 제90-93면 및 제119면의 실시예 60, 61 및 127가 주목된다).

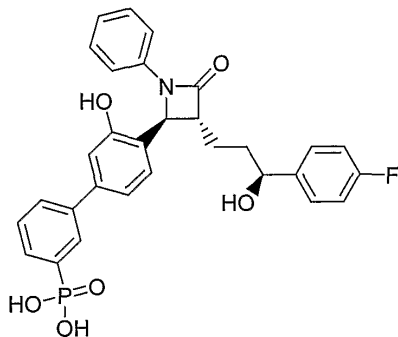
화학식 1



<3>

<4> 4-BPA

화학식 2



<5>

<6> 3-BPA

<7> 4-BPA 및 3-BPA는 아제티딘은 콜레스테롤 흡수 억제제 중의 하나이다. 1,4-디페닐아제티딘-2-온 및 그의 지질 대사장애 치료에 대한 유용성은 미국특허 제 6,498,156호 및 PCT 국제공개공보 제W002/50027호에 기술되어 있으며, 이러한 개시는 본원에서 참조로 인용된다. 1,4-디페닐아제티딘-2-온 고콜레스테롤 저하제

(hypocholesterolemic) 중 가장 잘 알려진 것은 이제티마이브이며, 이는 ZETIA™로서 시판되고 있다.

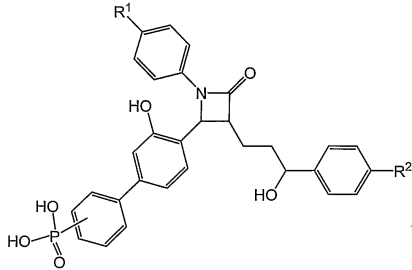
<8> 미국 특허 제5,631,365호, 제6,093,812호, 제5,306,817호 및 제6,627,757호는, 예를 들어, 이제티마이브와 관련된 아제티딘은 유도체의 제조과정을 개시하고 청구한다.

<9> 본 발명은 4-(비페닐일)아제티딘-2-온 포스폰산의 제조방법에 관한 것이다.

<10> **발명의 요약**

<11> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 I



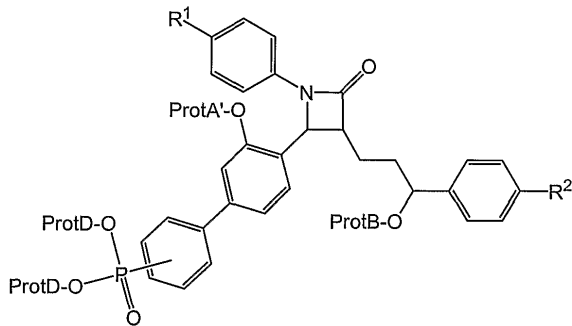
<12>

<13> 상기 화학식에서,

<14> R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 독립적으로 선택된다.

<15> 첫 번째 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 Ia



<16>

<17> 상기 화학식 Ia에서,

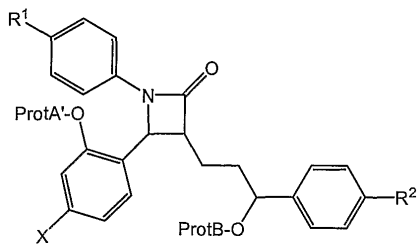
<18> ProtA'-O는 옥시메틸 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페놀 보호기이고,

<19> ProtB-O는 HO-, 또는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이고,

<20> ProtD-O는 HO-, 또는 알킬 에스테르, 페닐 에스테르 및 벤질 에스테르로부터 선택된 포스폰산 보호기이다.

<21> 이러한 제조방법은 하기 화학식 IIa의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다.

화학식 IIa



<22>

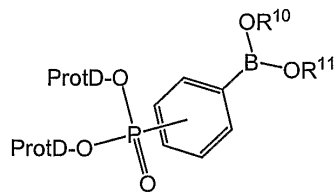
<23>

상기 화학식 IIa에서,

<24>

X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택된다.

화학식 III



<25>

<26>

상기 화학식 III에서,

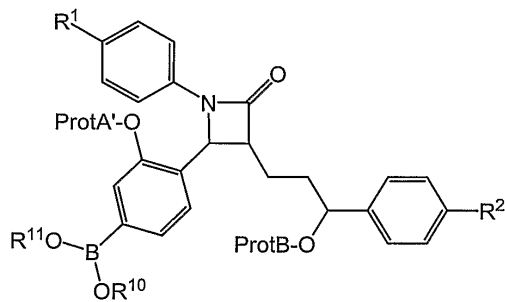
<27>

R¹⁰ 및 R¹¹은 H 및 (C₁-C₆) 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 5원 내지 6원 고리를 형성한다.

<28>

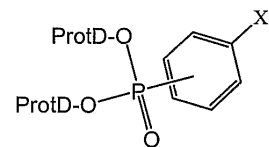
역으로, 하기 화학식 IIb의 화합물을 하기 화학식 IIIa의 화합물과 반응시킬 수 있다.

화학식 IIb



<29>

화학식 IIIa



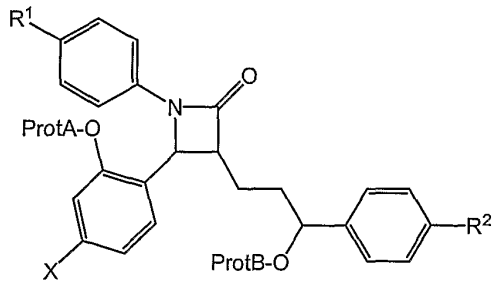
<30>

<31>

<32>

두 번째 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 II



<33>

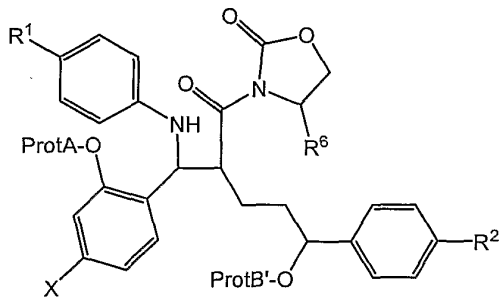
<34>

상기 화학식 II에서,

<35>

ProtA-O-는 옥시메틸 에테르, 알릴 에테르, 3급 알킬 에테르, 벤질 에테르 및 실릴 에테르로부터 선택된 페닐 보호기이다. 이러한 방법은 하기 화학식 IVa의 화합물을 폐환시키는 것을 포함한다.

화학식 IVa



<36>

<37>

상기 화학식 IVa에서,

<38>

R⁶은 페닐 또는 벤질이고,

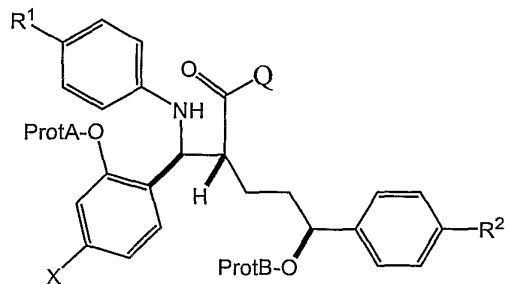
<39>

ProtB'-O-는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르로부터 선택된 벤질성 알콜 보호기이다.

<40>

세 번째 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 IV



<41>

<42>

상기 화학식 IV에서,

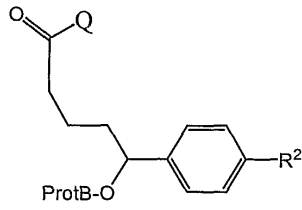
<43>

Q는 키랄 보조체이다.

<44>

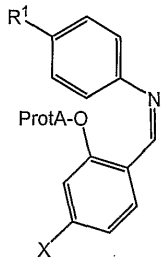
이러한 키랄 보조체는 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 트리페닐 글리콜 및 환형 및 분지형 질소함유 잔기의 단일 거울상이성질체로부터 선택된다. 상기 방법은 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함한다.

화학식 V



<45>

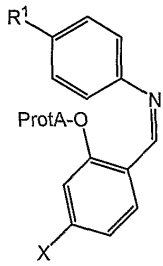
화학식 VI



<46>

<47> 네 번째 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 이민의 제조방법에 관한 것이다.

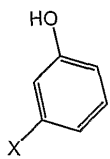
<48> 화학식 VI



<49>

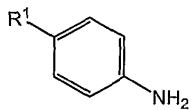
<50> 상기 제조방법은 (1) 하기 화학식 3의 페놀을 포름알데히드 공급원과 반응시킨 다음, (2) 하기 화학식 4의 아닐린과 반응시켜 슈프(Schiff) 염기를 생성한 다음, (3) ProtA으로 보호하는 것을 포함한다.

화학식 3

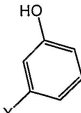
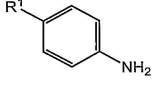
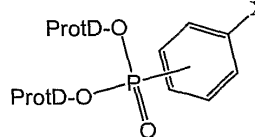
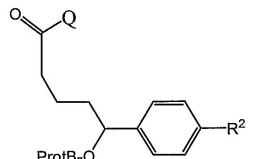


<51>

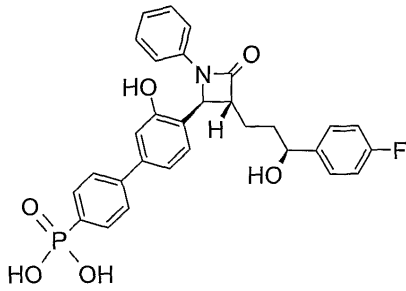
화학식 4



<52>

<53> 조합으로, 본 발명의 제조방법은 , ,  및  으로부터 하기 화학식 5의 4-BPA 및 관련된 비페닐 포스폰산을 제조하는 전체 과정을 제공한다.

화학식 5



<54>

<55> 생성물의 양태에서, 본 발명은 상기 제조방법에서 중간체로서 유용한 화합물에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

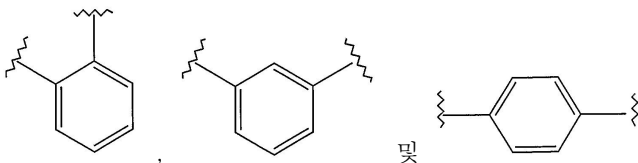
<56> 본 명세서를 통해 다양한 참조 문헌이 인용되었다. 이들 각 공개물의 개시내용은 본원에 기재된 것처럼 그대로 참조로서 본원에 포함된다.

<57> 정의

<58> 본원 명세서에서, 용어와 치환기는 소개될 때 정의되고, 전 명세서를 통해서 이들 정의가 유지된다.

<59> '알킬'은 선형, 분지형 또는 환형 탄화수소 구조와 이들의 조합을 포함한다. 달리 제한되지 않는 한, '알킬'은 탄소수 20 이하의 알킬을 의미한다. 저급 알킬은 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 및 6의 알킬 기를 의미한다. 저급 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s- 및 t-부틸 등을 포함한다. 바람직한 알킬 및 알킬렌 기는 탄소수 20 이하의 기 (예를 들어, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀)이다. 사이클로알킬은 알킬의 일부에 속하고, 탄소수 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 환형 탄화수소 기를 포함한다. 사이클로알킬 기의 예는 c-프로필, c-부틸, c-펜틸, 노르보닐, 아다만틸 등을 포함한다.

<60> C₁ 내지 C₂₀ 탄화수소 (예를 들어, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀)는 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 이들의 조합을 포함한다. 이의 예는 벤질, 펜에틸, 사이클로헥실메틸, 캄포틸 및 나프틸에틸을 포함한다. "페닐렌"이란 용어는 하기 화학식의 오르토, 메타 또는 파라 잔기를 의미한다.



<61>

<62> 알콕시 또는 알콕실은 산소를 통해 모구조에 부착된, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8의 선형, 분지형, 환형 및 이들의 조합 구조를 가지는 기를 의미한다. 이들의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함한다. 저급 알콕시는 탄소수 1 내지 4의 기를 의미한다.

<63> 옥사알킬은 하나 이상의 탄소(및 이와 관련된 수소)가 산소로 대체된 알킬 잔기를 의미한다. 이의 예는, 메톡시프로톡시, 3,6,9-트리옥사데실 등을 포함한다. 옥사알킬이란 용어는 당분야에서 이해되는 것을 의미한다[참조: Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, published by the American Chemical Society, ¶196, but without the restriction of ¶127(a)]. 즉, 이는 산소가 단일 결합을 통해서 인접한 원자와 결합(에테르 결합 형성)된 화합물을 의미한다. 유사하게, 티아알킬 및 아자알킬은 하나 이상의 탄소 원자가 각각 황 또는 질소로 대체된 알킬 잔기를 의미한다. 이의 예는, 에틸아미노에틸 및 메틸티오프로필을 포함한다.

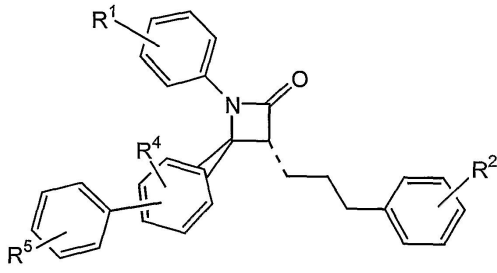
<64> 아실은 탄소수 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8의 선형, 분지형, 환형 구조, 포화, 불포화 및 방향족, 및 이들의 조합으로, 카르보닐기를 통해 모구조에 부착된 기를 의미한다. 아실 잔기의 하나 이상의 탄소는, 모구조에의 부착 지점이 카르보닐에 남아있는 한, 질소, 산소 또는 황으로 대체될 수 있다. 이의 예는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴, t-부톡시카르보닐, 벤조일, 벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 저급 아실은 탄소수 1 내지 4

의 기를 의미한다.

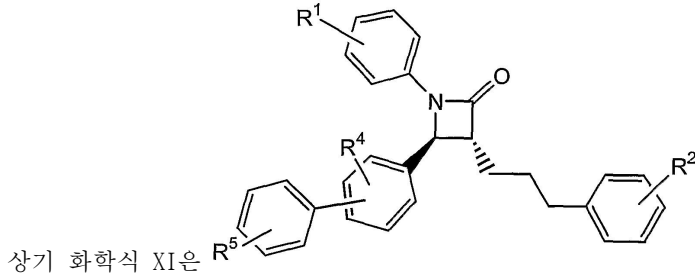
- <65> 아릴 및 헤테로아릴은 각각 치환기로서, 방향족 및 헤테로방향족 고리를 의미한다. 헤테로아릴은 O, N, 또는 S로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 포함한다. 양자는 단환형 5원 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리, 이환형 9원 또는 10원 방향족 또는 헤테로방향족 고리 및 삼환형 13원 또는 14원 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 의미한다. 방향족 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 및 14원 카르보사이클릭 고리는, 예를 들어, 벤젠, 나프탈렌, 인단, 테트라린 및 플루오렌을 포함하고, 5, 6, 7, 8, 9 및 10-원 방향족 헤테로사이클릭 고리는, 예를 들어, 이미다졸, 피리딘, 인돌, 티오펜, 벤조피라논, 티아졸, 푸란, 벤즈이미다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 피리미딘, 피라진, 테트라졸 및 피라졸을 포함한다.
- <66> 아릴알킬은 아릴 고리에 부착된 알킬 잔기를 의미한다. 이의 예는 벤질, 페닐 등이 있다.
- <67> 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 등은 각 잔기의 3개 이하의 수소 원자가 할로젠, 할로알킬, 하이드록시, 저급알콕시, 카르복시, 카르보알콕시(알콕시카르보닐로도 언급됨), 카르복스아미도(알킬아미노카르보닐로도 언급됨), 시아노, 카르보닐, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 머캅토, 알킬티오, 설포사이드, 설피온, 아실아미노, 아미디노, 페닐, 벤질, 헤테로아릴, 페녹시, 벤질옥시 또는 헤테로아릴옥시로 치환된 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릭을 의미한다.
- <68> "할로젠" 이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.
- <69> "보호하는", "탈보호하는" 및 "보호된" 작용기와 관련된 용어는 전 명세서를 통해서 나타나며, 당업자에게 잘 이해될 수 있으며 일련의 시약을 사용한 순차적인 처리를 수반하는 공정과 관련하여 사용된다. 이와 관련하여 보호기는 반응이 원하지 않게 진행하지는 않지만 다르게 반응하는 공정단계 동안 작용기를 보호하는데 사용된다. 보호기는 이러한 단계의 반응을 막지만, 작용기가 원래의 작용성을 나타내도록 후에 제거될 수 있다. 작용성이 충돌하는 반응들이 완결된 이후에, 제거 또는 "탈보호"가 일어난다. 따라서, 본 발명의 제조 과정에서처럼 일련의 시약이 특정될 때, 당업자는 "보호기"로서 적합한 그룹을 바로 알 수 있다. 상기 목적에 적합한 그룹은 화학분야의 표준 책에 논의되어 있다[참조 : 예를 들어, Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene and P.G.M. Wuts, 2nd Edition; John Wiley & Sons, New York (1991)]. 당업자에게 이해되는 것처럼, "이소프로판올", "이소프로필 알콜" 및 "2-프로판올"이란 용어는 등가물이며 CAS Registry No: 67-63-0으로 표시된다.
- <70> 약어 Me, Et, Ph, Tf, Ts 및 Ms는 각각 메틸, 에틸, 페닐, 트리플루오로메탄설포닐, 톨루엔설포닐 및 메탄설포닐을 나타낸다. 유기 화학자(즉, 당업계의 숙련자)에 의해 사용되는 포괄적인 약어에 대한 목록은 문헌 [Journal of Organic Chemistry]의 각 권(volume)의 제 1 호(issue)에 나타나 있다. "약어 표준 목록 (Standard List of Abbreviations)" 이란 제목의 표로 전형적으로 표시된 상기 목록은 본원에서 참조로 인용된다. 당업자에게 이해되는 것처럼, "이소프로판올", "이소프로필 알콜" 및 "2-프로판올"이란 용어는 등가물이며 CAS Registry No: 67-63-0으로 표시된다.
- <71> 본원에서 사용하는 라세미체, 앰비스칼레믹(ambiscalemic) 및 스칼레믹(scalemic) 또는 거울상이성질체적으로 순수한 화합물의 도시는 문헌에서 채택한 것이다(참조 : Maehr J., Chem. Ed., 62, 114-120 (1985)): 짝찬 썸기(solid wedge) 및 깨진 썸기(broken wedge)는 키랄 성분의 절대 배위를 나타내기 위해 사용되고, 웨이브 선(wavy line) 및 단일한 가는 선(single thin line)은 이것이 나타내는 결합의 모든 입체화학적 의미를 배제한 것을 나타내고, 굵은 실선 및 굵은 파선은 라세미체 특성을 나타내는 것 이외에도 상대적인 배위를 나타내는 기하학적 표시이고, 썸기 외곽선(wedge outline) 및 점선 또는 파선은 미정의 절대 배위를 가지는 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 나타낸다. 따라서, 하기 화학식 XI의 화합물은 순수한 거울상이성질체 한 쌍 모두를 포함하는 것을 의도한다.

화학식 XI

<72>

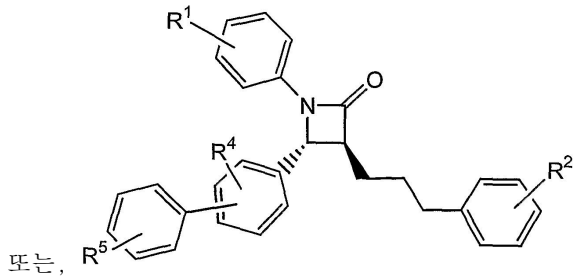


<73>



상기 화학식 XI은 같은 순수한 3R, 4S를 의미하거나,

<74>

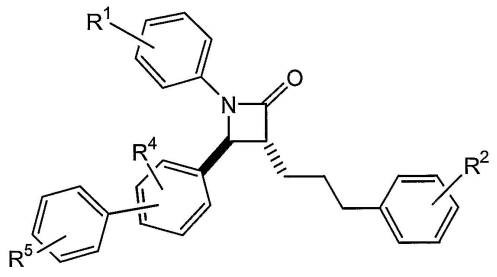


또는, 같은 순수한 3S, 4R을 의미하지만,

<75>

반면에,

<76>



는 베타 락탐 고리 상에서 트랜스 상대 배위를 가지는 R, S 및 S, R 라세미체 혼합물을 의미한다.

<77>

"이성질초과도(enantiomeric excess)"란 용어는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 하기의 수학식 1과 같이 정의된다.

수학식 1

<78>

$$ee_a = \left(\frac{a \text{의 농도} - b \text{의 농도}}{a \text{의 농도} + b \text{의 농도}} \right) \times 100$$

<79>

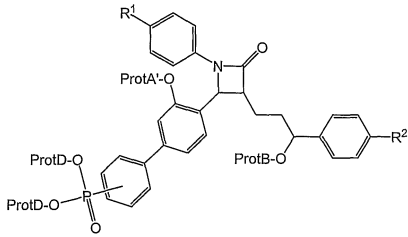
"이성질초과도(enantiomeric excess, ee)"란 용어는 모두 동일한 현상에 대한 측정이란 점에서 "광학순도"란 이전 용어와 관련된다. ee의 값은 0 내지 100이 될 수 있으며, 0은 라세미체를, 100은 순수한 하나의 거울상이성질체를 의미한다. 과거에 광학적으로 98% 순수하다고 불리던 화합물은, 이제는 좀 더 정확하게 96% ee로서 기술되며, 달리 말해서, 90% ee는 문제되는 물질에 거울상이성질체 중 하나가 95% 존재하며 또 다른 거울상이성질체가 5% 존재함을 반영한다.

<80>

하기 화학식 Ia의 4-BPA-관련 화합물은 하기 화학식 IIa의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시켜서 제

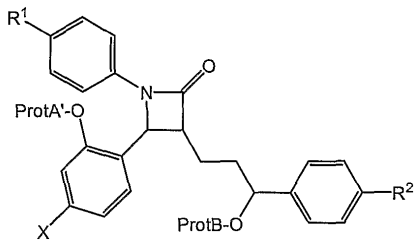
조될 수 있다.

<81> 화학식 Ia



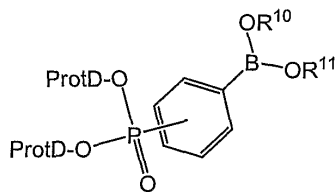
<82>

<83> 화학식 IIa



<84>

<85> 화학식 III



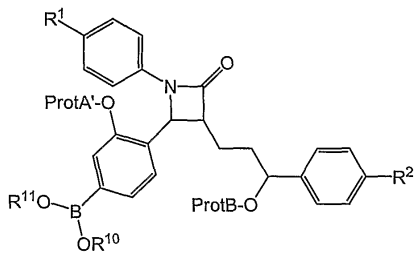
<86>

<87> 상기 화학식 III에서,

<88> R¹⁰ 및 R¹¹은 H 및 (C₁-C₆) 알킬으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 5원 내지 6원 고리를 형성한다.

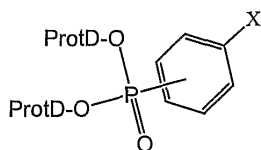
<89> 다르게는, 상기 화학식 IIb의 화합물을 상기 화학식 IIIa의 화합물과 반응시킬 수 있다.

<90> 화학식 IIb



<91>

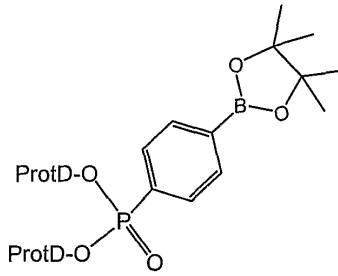
<92> 화학식 IIIa



<93>

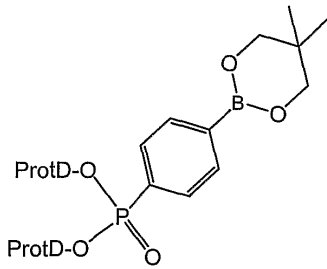
<94> 상기 제조방법 및 화합물에서, R¹ 및 R²는 H, 할로젠, -OH 및 메톡시로부터 선택된다. R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 5원 내지 6원 고리를 형성할 수 있으며, 이의 예로는 상기 화학식 6, 7 및 8의 화합물이 있다:

화학식 6



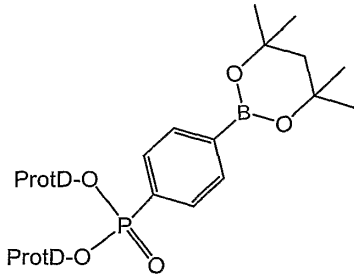
<95>

화학식 7



<96>

화학식 8



<97>

<98> 특정 양태에서, R¹은 수소이고, R²는 불소이며, R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 디옥사보롤을 형성한다. 4-BPA의 제조방법은 상기 실시양태의 한 예이다.

<99> ProtA-는 페놀 보호기이고, ProtA-0-는 부착된 페놀의 산소와 보호기를 나타낸다. ProtA-0-는 문헌[Greene and Wuts, Chapter 3]으로부터 선택된, 강산 또는 강염기로 제거가 필요하지 않는 보호기이다. 상기 그룹의 예는 옥시메틸 에테르[예를 들어, MOM 및 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM)], 알릴 에테르[예를 들어, 알릴 에테르 및 2-메틸알릴 에테르], 3급 알킬 에테르[예를 들어, t-부틸 에테르], 벤질 에테르[예를 들어, 벤질 에테르 및 페닐 고리에 치환기를 가지는 다양한 벤질 에테르 유도체] 및 실릴 에테르[예를 들어, 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴 및 t-부틸디페닐실릴]를 포함한다.

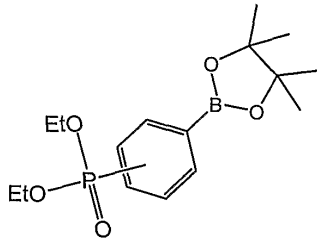
<100> ProtB-0-는 수소, 또는 벤질성 알콜 보호기이고, ProtB-0-는 수소, 또는 부착된 벤질성 알콜의 산소와 보호기를 나타낸다. 하기 몇 가지 반응을 포함한 많은 반응에서, 하이드록실 기를 보호할 필요가 없는 경우, ProtB-0-는 HO-이다. 보호기가 필요할 때, 보호기는 문헌[Greene and Wuts, Chapter 1, pages 17-86]에 개시된 보호기로부터 선택되며, 이의 제거를 위해서 강산 및 강염기를 필요로 하지 않는다. 이의 예는 옥시메틸 에테르, 테트라하이드로피란일 에테르, 테트라하이드로푸란일 에테르, 메톡시사이클로헥실 에테르, 메톡시벤질 에테르, 실릴 에테르 및 에스테르[예를 들어, 아세틸 또는 벤조일]가 있다.

<101> ProtD-는 수소, 또는 포스포산 보호기이고, ProtD-0-는 수소, 또는 부착된 포스포산의 산소와 보호기를 나타낸다. 보호기는 당업자에게 잘 알려진 것으로부터 선택될 수 있다. 이의 예는 알킬 에스테르, 페닐 에스테르 및 벤질 에스테르를 포함한다.

<102> X는 요오드, 브롬, 염소, 톨루엔설포닐, 메탄설포닐 및 트리플루오로메탄설포닐로부터 선택된다.

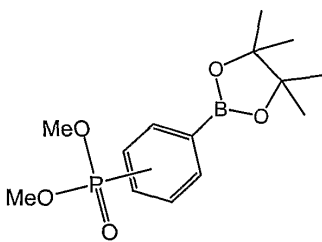
<103> 특정 실시양태에서, ProtA-0는 메톡시메틸 에테르, *t*-부틸 에테르 및 벤질 에테르로부터 선택되고, ProtB-0는 HO-, *t*-부틸디메틸실릴 에테르 및 테트라하이드로피란일 에테르로부터 선택되고, 화학식 III의 화합물은 하기와 같다.

화학식 9



<104>

화학식 10

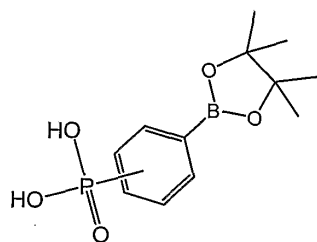


<105>

<106>

또는

화학식 11



<107>

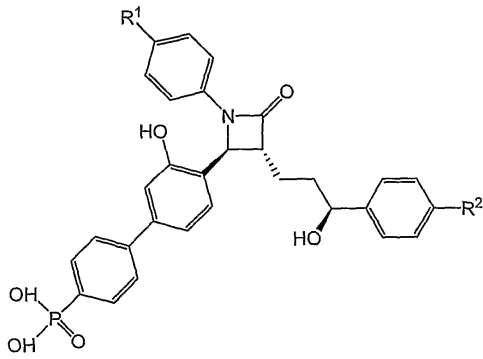
<108> 반응을 포스핀, 팔라듐 염 및 염기, 예를 들어, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드 및 알칼리 금속 수산화물 또는 탄산염 수용액의 존재하에서 수행한다. 한 실시양태에서, R¹은 수소이고, R²는 불소이고, X는 브롬이고, ProtA-0는 벤질 에테르이고, ProtB-0는 HO-이다.

<109>

<110> 화학식 I의 화합물의 합성 후에, 적합한 조건에서 보호기를 제거해서 유리 페놀, 유리 알콜 및/또는 유리 포스폰산을 가지는 상응하는 화합물을 제조할 수 있다. 보호기가 예를 들어, 벤질인 경우, 탈보호를 위해 수소화분해를 수행하고; 보호기가 예를 들어, *t*-부틸디메틸실릴인 경우, 탈보호를 위해 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용할 수 있으며; 포스포르스에 대한 보호기가 예를 들어, 메틸 에스테르인 경우, 탈보호를 위해 트리알킬실릴 할라이드를 적용할 수 있다.

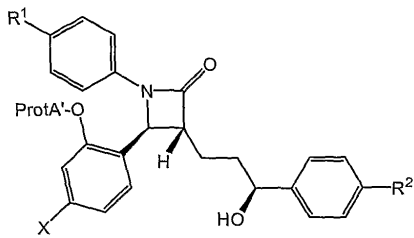
<111> 따라서, 예를 들어, 하기 화학식 13의 아제티딘을 하기 화학식 14의 디옥사보롤과 반응시키고, 탈보호하여 하기 화학식 12의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 12



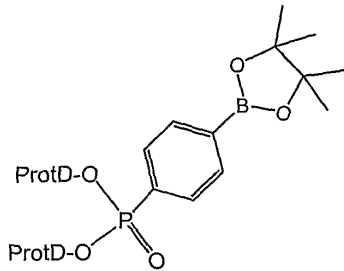
<112>

화학식 13



<113>

화학식 14

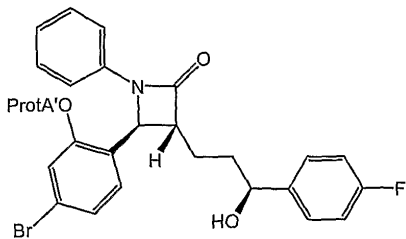


<114>

<115>

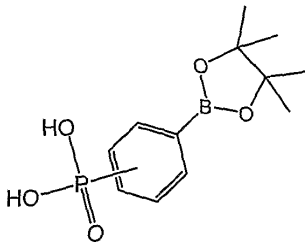
이 실시예에서, ProtD-O는 -OH 또는 메톡시이다. 특정 실시양태에서 하기 화학식 15의 아제티디논을 하기 화학식 16의 디옥사보롤과 반응시키고, 탈보호할 수 있다.

화학식 15



<116>

화학식 16



<117>

<118>

상기 화학식에서,

<119>

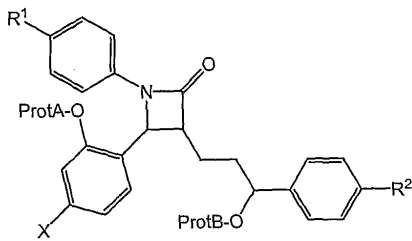
Prot 'A'는 벤질 또는 TBDMS이고, Prot 'A'가 벤질인 경우 탈보호를 위해 촉매 수소화분해를 수행한다. Prot 'A'가 TBDMS인 경우는 탈보호를 위해 플루오라이드로 처리한다.

<120>

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물을 폐환함으로써 합성할 수 있다:

<121>

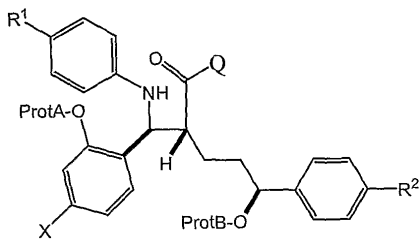
화학식 II



<122>

<123>

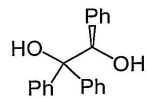
화학식 IV

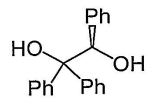


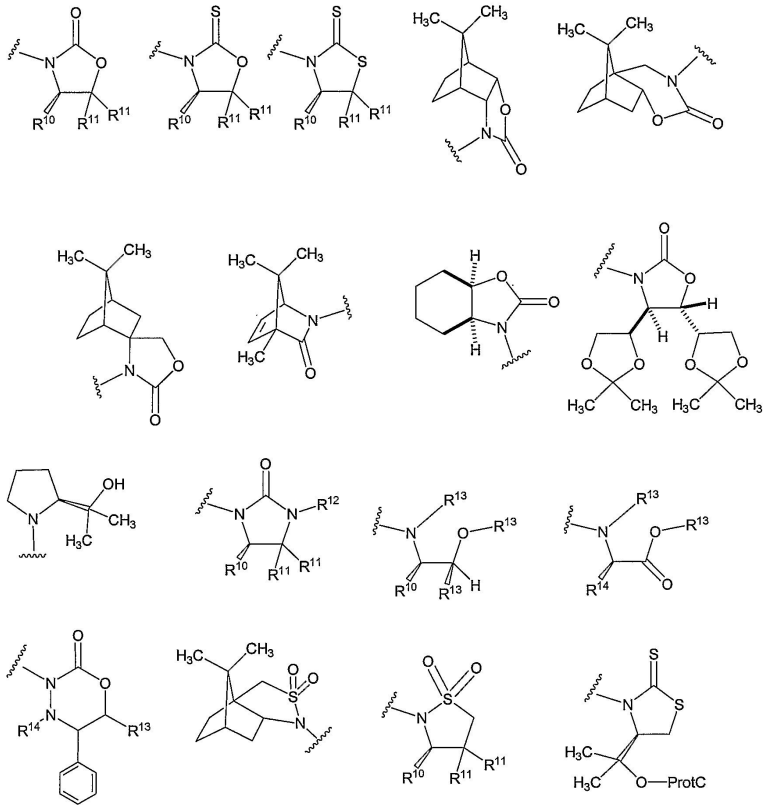
<124>

<125>

상기 화학식에서, Q는 질소에 부착된 키랄 보조체이다. 키랄 보조체는 하나 이상의 키랄 중심을 포함하는 트리페닐글리콜 및 환형 및 분지형 질소함유 잔기의 단일 거울상이성질체로부터 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 키랄 보조체는 질소에 부착된 환형 및 분지형 질소함유 잔기의 단일 거울상이성질체로부터 선택될 수



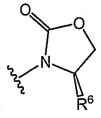
있다. 상기 키랄 보조체의 예로는 화학식 의 트리페닐 글리콜 [참조 Braun and Galle, *Synthesis* 1996, 819-820]과 하기 화합물로 이루어진 키랄 질소 헤테로사이클을 포함한다.



<126>

<127>

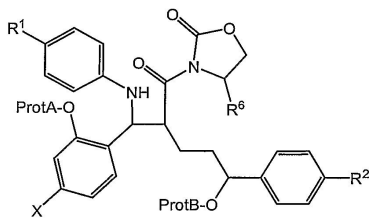
상기 화합물에서, R¹⁰은 페닐, 벤질, 이소프로필, 이소부틸 또는 t-부틸이고, R¹¹은 수소, 메틸 또는 에틸이거나; 또는 R¹⁰ 및 R¹¹은 함께 고리를 형성할 수 있으며; R¹²는 수소, 메틸 또는 에틸이고; R¹³은 수소 또는 메틸이고; R¹⁴는 메틸, 벤질, 이소프로필, 이소부틸 또는 t-부틸이고; ProtC는 메톡시옥시메틸(MOM), 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM), 알릴 또는 실릴[예를 들어, 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴, 페닐디메틸실릴]이고, 웨이브 선은 이 결합을 통해 상기 보조체가 모구조의 카르보닐에 부착됨을 표시한다. 한 실시양태에서, 하기



화학식 IVa의 화합물의 키랄 보조체는 이고, R⁶은 페닐 또는 벤질이다.

<128>

화학식 IVa



<129>

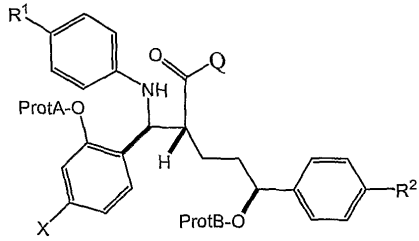
<130>

한 실시양태에서, ProtA-O는 메톡시메틸 에테르, 알릴 에테르, t-부틸 에테르, 실릴 에테르 또는 벤질 에테르이고, ProtB-O는 실릴 에테르 또는 테트라하이드로피란일 에테르이고, N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 같은 플루오라이드 이온 공급원을 사용하여 폐환을 수행한다. 또한, 금속 수소 화물(예를 들어, 나트륨 수소화물, 칼륨 수소화물, 리튬 수소화물) 같은 강 염기를 사용하여 폐환을 수행할 수도 있다.

<131>

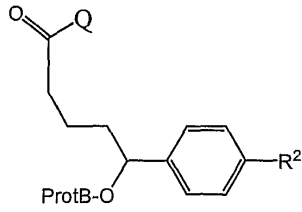
하기 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시켜 얻을 수 있다.

<132> 화학식 IV



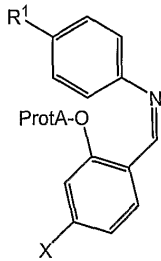
<133>

<134> 화학식 V



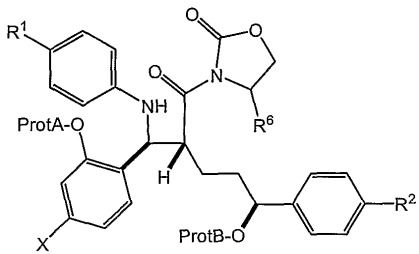
<135>

<136> 화학식 VI



<137>

<138> 화학식 IVa

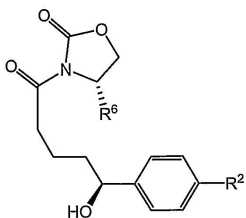


<139>

<140> 한 실시양태에서, 하기의 순차적인 단계에 의해 상기 화학식 IVa의 화합물을 제조할 수 있다.

<141> a. 3급 아민 유기물질 같은 염기의 존재하에 하기 화학식 Va의 화합물을 트리알킬할로실란과 반응시키는 단계,

화학식 Va

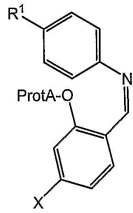


<142>

<143> b. 루이스 산, 특히 사염화티탄 같은 3, 4, 13 또는 14 족 금속의 할로겐화물과 반응시키는 단계, 및

<144> c. 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계.

<145> 화학식 VI

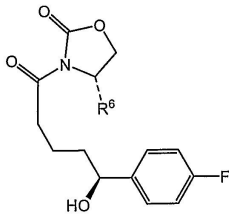


<146>

<147> β -아미노아실옥사졸리논 성분이 보호된다면(즉, 화학식 V의 화합물, 여기서, ProtB-O는 OH이외의 것이다), "단계 a"는 생략될 수 있다.

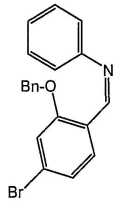
<148> 또 다른 실시양태에서, 하기 화학식 17의 화합물을 3급 아민의 존재하에 트리메틸클로로실란과 반응시켜 실릴-보호된 벤질 알콜을 획득할 수 있고, 획득된 실릴-보호된 벤질 알콜을 사염화티탄 및 하기 화학식 18의 이민과 반응시켜 하기 화학식 19의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 17



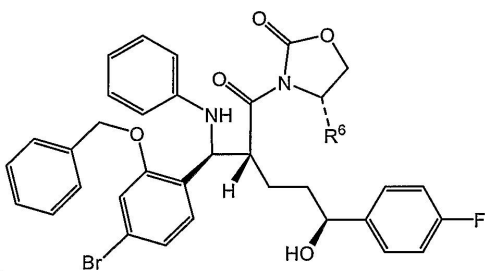
<149>

화학식 18



<150>

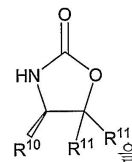
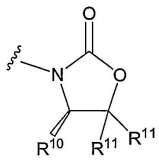
화학식 19



<151>

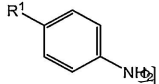
<152> 실릴-보호된 벤질 알콜과 사염화티탄 및 이민과의 반응 후에, 상기 벤질 알콜이 일부는 여전히 트리메틸실릴 에테르로서 보호된 채로 있고 일부는 하이드록실기로 탈보호된 혼합물로서 생성물이 분리된다. 혼합물은 트리메틸실릴 기의 산 가수분해에 의해 상기 화학식의 벤질 알콜로 완전히 전환될 수 있으며, 다음 단계를 위해 사용되거나, 또는 다르게는 다음 단계의 첫 번째 과정이 N,O-비스트리메틸실릴아미드를 사용하여 상기 벤질 알콜을 실릴화하는 것과 관련되므로, 상기 혼합물은 폐환으로 진행될 수도 있다. β -아미노아실옥사졸리논을 크로마토그래피로 정제할 때, 산 가수분해가 바람직하다.

<153> 화학식 V의 화합물은 미국 특허 제 6,627,757호에 기술된 과정에 의해 제조될 수 있으며, 여기서, Q는



이며, 여기서, R¹⁰ 은 페닐이고, R¹¹ 은 수소이다. N-H성분 R¹⁰을 상술한 임의의 다른 적합한 Q 그룹으로 대체시킴으로써, 다른 키랄 보조체가 동일한 방식으로 도입될 수 있다.

<154>

화학식 VI의 화합물은 메타-치환 페놀을 포름알데히드 공급원과 반응시킨 다음, 화학식  아닐린으로 쉬프 염기 형성을 통해 화학식 VI의 화합물에 대한 페놀성 이민 선구물질을 얻음으로써 제조될 수 있다. 이후, 페놀은 선택된 ProtA에 적합한 표준조건에서 보호된다. 예를 들어, ProtA가 벤질인 경우, 조건은 벤질 브로마이드 및 염기이다. 포름알데히드 공급원은 파라포름알데히드, 포름알데히드, 트리옥산 등을 포함하며, 당업자에게 잘 알려져 있다. 첫 번째 단계에서, 염화마그네슘, 마그네슘 브로마이드 또는 마그네슘 요오다이드 같은 마그네슘 염 및 염기의 존재하에서, 페놀을 포름알데히드와 반응시킨다. 두 번째 단계에서, 포르밀화된 페놀을 아닐린과 반응시켜 화학식 VI의 쉬프 염기를 제조한다.

<155>

또한, 살리크알데하이드에 대한 다른 경로가 적용될 수도 있다. 염기성 매질 중에서 적합하게 치환된 페놀을 포름알데히드(또는 화학적 등가물)와 반응시켜 상응하는 살리실알데히드를 얻을 수 있다. 중간물인 오르토-하이드록시메틸페놀을 산화시켜 살리실알데히드 자체를 얻을 수 있다. 상기 반응은 일반적으로, 염기로서 에틸 마그네슘 브로마이드 또는 마그네슘 메톡사이드(1 당량), 용매로서 톨루엔, 포름알데히드 공급원으로서 파라포름알데히드(2 당량 이상)를 적용하고, 헥사메틸포스포아미드(HMTA) 또는 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA)을 적용한다[참조 : Casiraghi, G., et al., J.C.S. Perkin I, 1978, 318-321]. 대신에, 적합하게 치환된 페놀을 염기성 수용액 조건에서 포름알데히드와 반응시켜 치환된 오르토-하이드록시벤질 알콜을 수득할 수 있고[참조 : a) J. Leroy and C. Wakselman, J. Fluorine Chem., 40, 23-32 (1988); b) A. A. Moshfegh, et al., Helv. Chim. Acta., 65, 1229-1232 (1982)], 수득한 오르토-하이드록시벤질 알콜은 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름 같은 용매 중 망간(IV) 다이옥사이드 같은 산화제에 의해 살리실알데히드로 전환시킬 수 있다[참조 : R-G. Xie, et al., Synthetic Commun. 24, 53-58 (1994)].

<156>

산성 조건에서 적합하게 치환된 페놀을 헥사메틸렌테트라민(HMTA)으로 처리하여 살리실알데하이드를 제조할 수 있다. 이는 더프 반응(Duff Reaction)으로서 잘 알려져 있다[참조 : Y. Suzuki, and H. Takahashi, Chem. Pharm. Bull., 31, 1751-1753 (1983)]. 더프 반응은 일반적으로 아세트산, 붕산, 메탄설폰산 또는 트리플루오로메탄설폰산 같은 산을 사용한다. 일반적으로 사용되는 포름알데히드 공급원은 헥사메틸렌테트라민이다.

<157>

또한, 라이머-티만반응(Reimer-Tiemann reaction)을 적용할 수도 있으며, 여기서는, 적합하게 치환된 페놀을 염기성 조건에서 클로로포름과 반응시켜 치환된 살리실알데히드를 수득할 수 있다[참조 : Cragoe, E. J., Schultz, E.M., U.S. Pat. No. 3,794,734 (1974)].

<158>

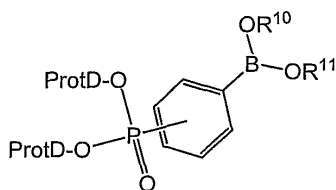
또한, 페놀의 디리튬 염을 포름아미드로 포르밀화하여[참조 : Talley and Evans, J.Org.Chem. 49, 5267-5269 (1984)] 살리크알데하이드를 제조할 수도 있다. 상기 모든 살리크알데하이드 합성에 관한 개시는 본원에서 참조로 인용된다.

<159>

하기 화학식 III의 화합물은 하기의 방법에 따라 제조될 수 있다.

<160>

화학식 III

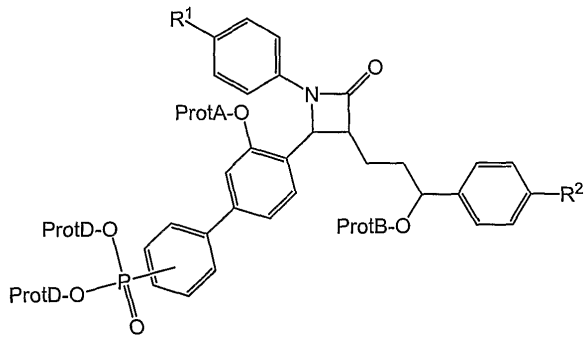


<161>

<162>

또한, 본원에서 기술된 제조과정의 중간물질로서 유용한 화합물이 본 발명의 범위에 포함된다. 이 중 첫 번째는 하기 화학식 20의 중간물질 부류이다.

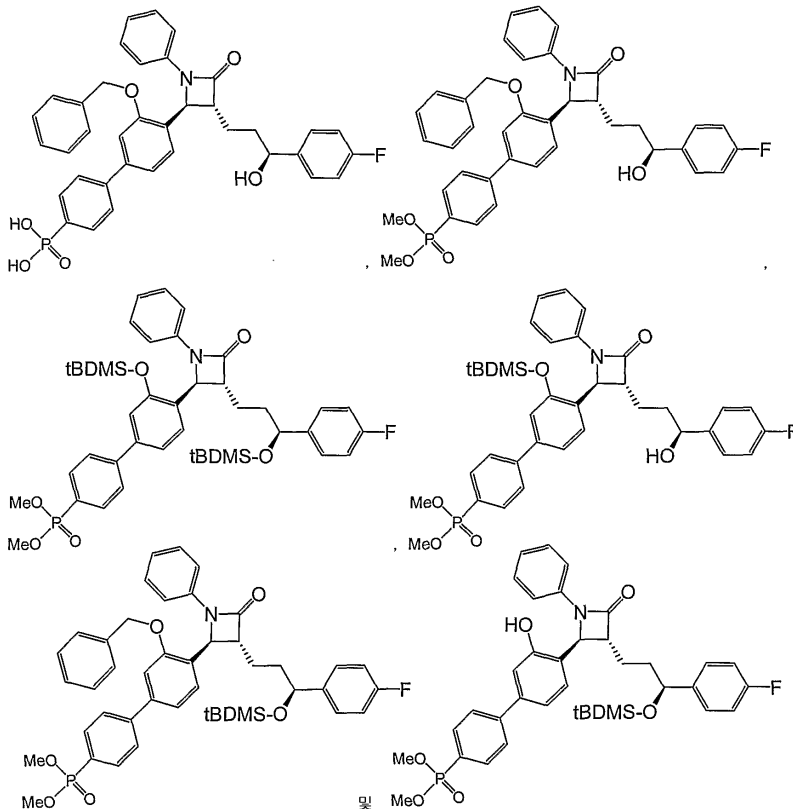
화학식 20



<163>

<164>

이러한 중간물질의 특정 양태는 하기 화학식의 화합물 및 3-BPA 시리즈에서 대응하는 화합물을 포함한다.



<165>

<166>

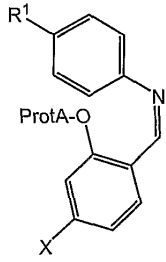
본원에서 사용되고 당업자에게 알려진 것처럼, "화합물"이란 용어는 염, 용매화물 및 이의 봉입 착화합물을 포함할 것을 의도한다. 따라서, 예를 들어, 상기 첫 번째 실시예 같은 포스폰산에 대한 청구는 유리산 및 이 산의 염을 포함한다. 본 발명의 산에 대한 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 형성된 금속염, 또는 디사이클로헥실아민, 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 형성된 유기염을 포함한다.

<167>

<168>

본원에 기술된 제조방법에서 중간물질로서 유용한 두 번째 부류의 신규 화합물은 고체이며 순도가 95%를 초과하는 하기 화학식 VI의 이민을 포함한다.

<169> 화학식 VI



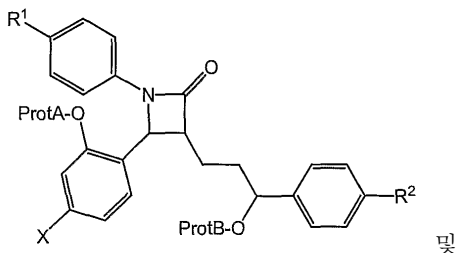
<170>

<171> 상기 화학식에서,

<172> ProtA가 벤질인 경우, X는 브롬이고 R은 H이다.

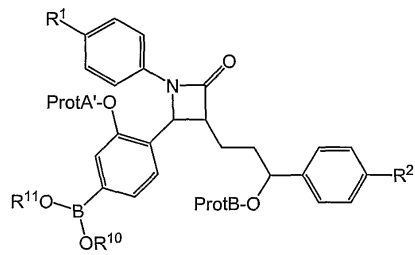
<173> 본 원에 기술된 제조방법에서 중간물질로서 유용한 세 번째 부류의 신규 화합물은 하기 화학식의 스즈키 전구물질(Suzuki precursor)이다.

<174>



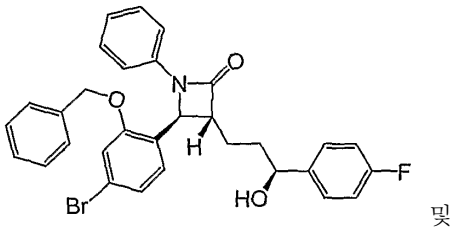
및

<175>



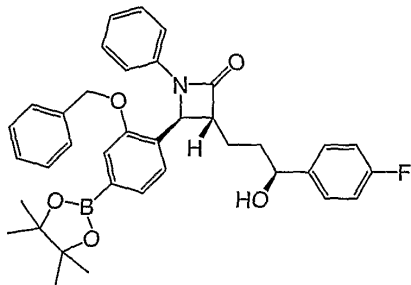
<176> 이의 예는 하기 화학식의 화합물을 포함한다.

<177>

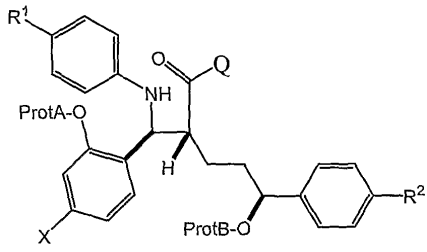


및

<178>



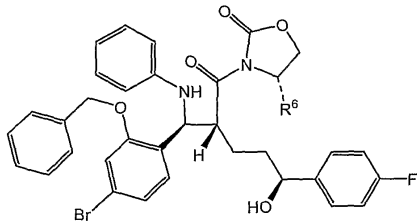
<179> 본원에서 기술된 제조방법에서 중간물질로서 유용한 네 번째 부류의 신규 화합물은 하기 화학식의 β -락탐에 대한 전구물질이다.



<180>

<181>

예를 들어,



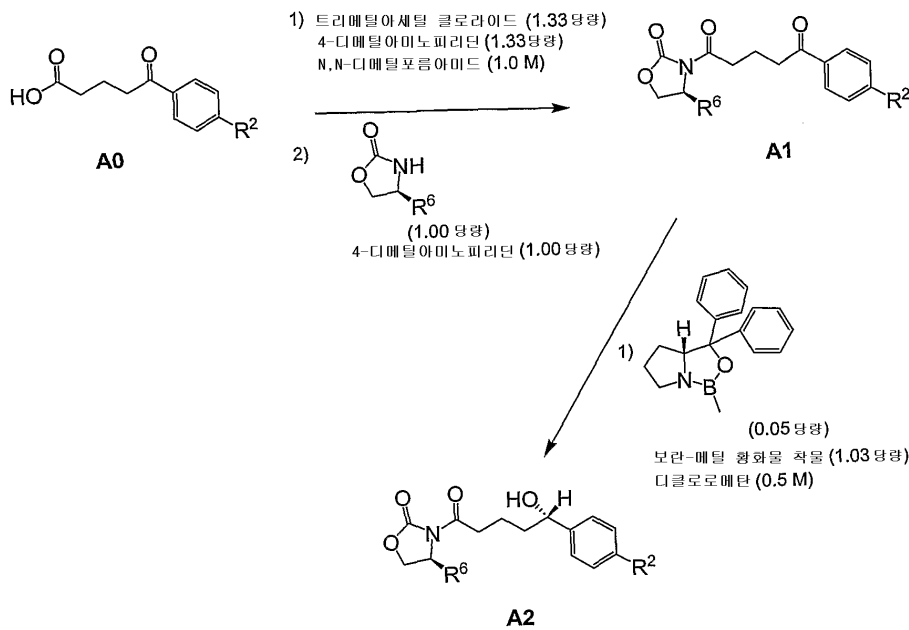
<182>

실시예

<183>

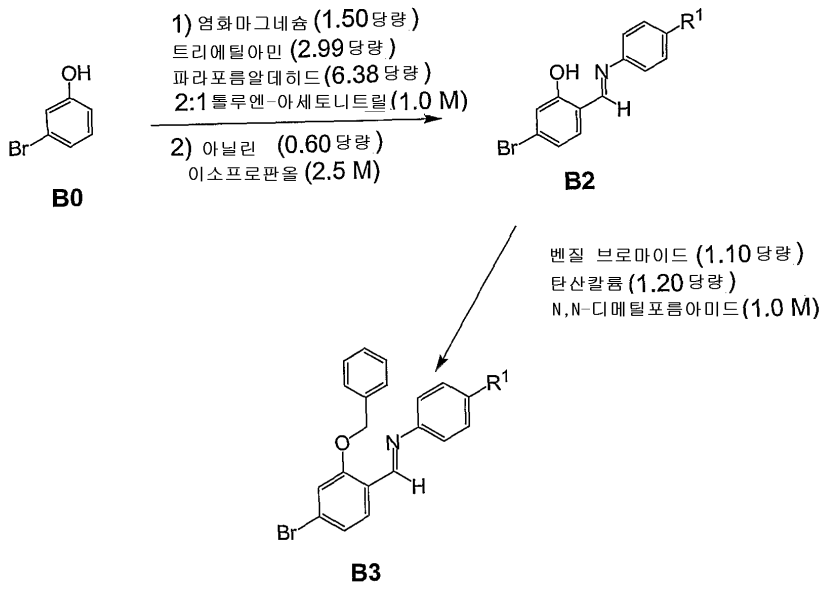
본 발명의 범위에 속하는 대표적인 제조과정이 하기 반응식에 도시된다. 이들 반응식은 또한 제조과정 및 중간체들의 밀접한 관계를 도시한다. 반응식 5, 6 및 7은 4-BPA에 대한 다른 제조경로를 보여준다.

반응식 1



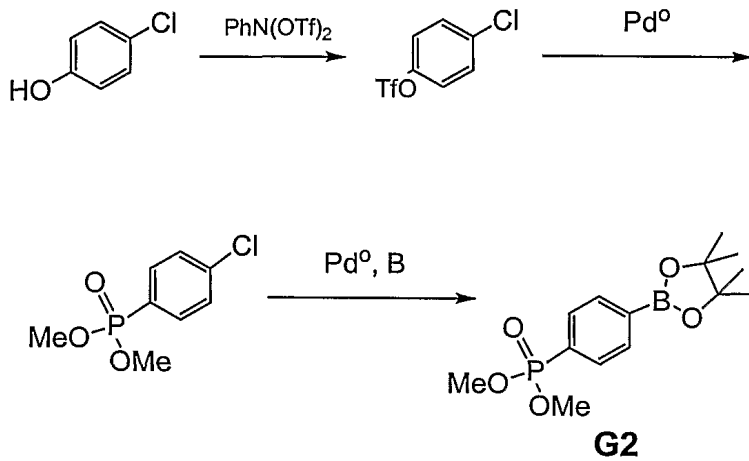
<184>

반응식 2



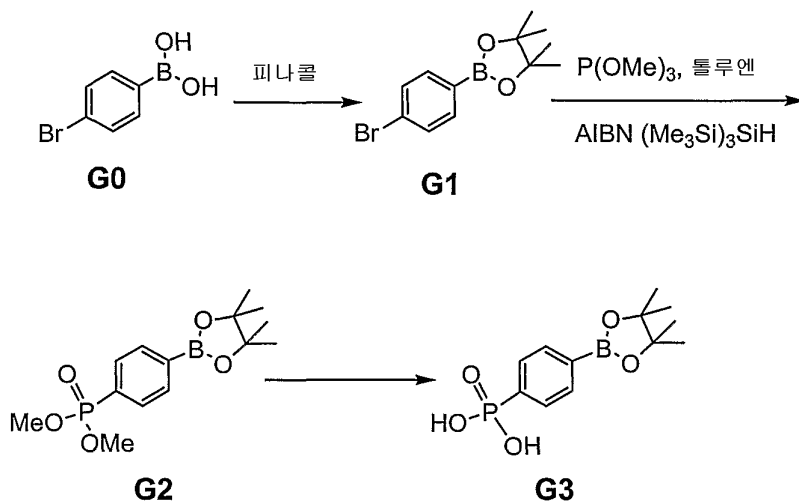
<185>

반응식 3a



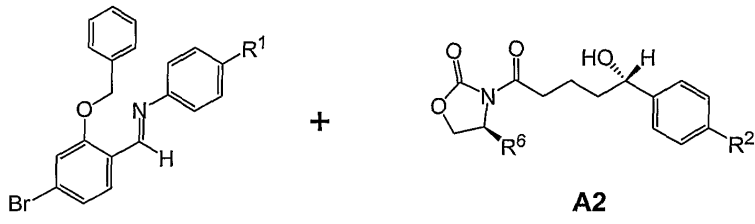
<186>

반응식 3b

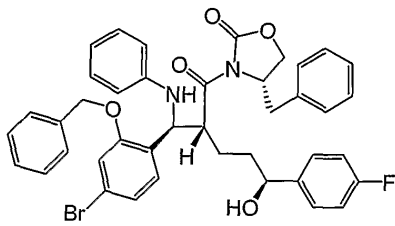


<187>

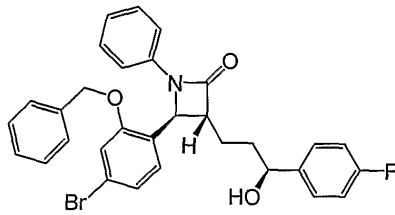
반응식 4



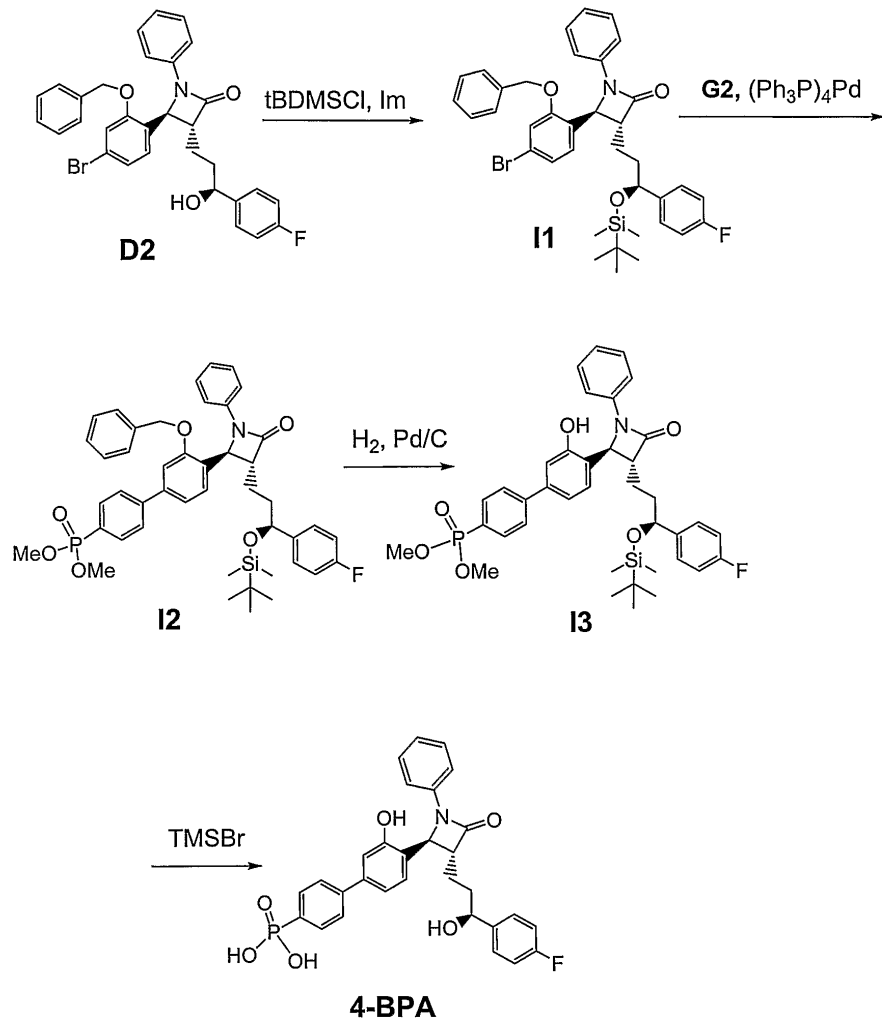
- 1) **A2**, 트리메틸클로로실란 (1.05 당량)
다이이소프로필에틸아민 (2.10 당량)
디클로로메탄 (1.0 M), -15 °C 에서 1 시간
- 2) 사염화티타늄 (1.05 당량)
-20 °C 에서 1.25 시간
- 3) **B3** (여기서, R⁶은 벤질)
디클로로메탄 (2.0 M), -40 °C 에서 2.5 시간
- 4) -40 °C 에서 3.5 시간; 이 후, AcOH 로 반응종결



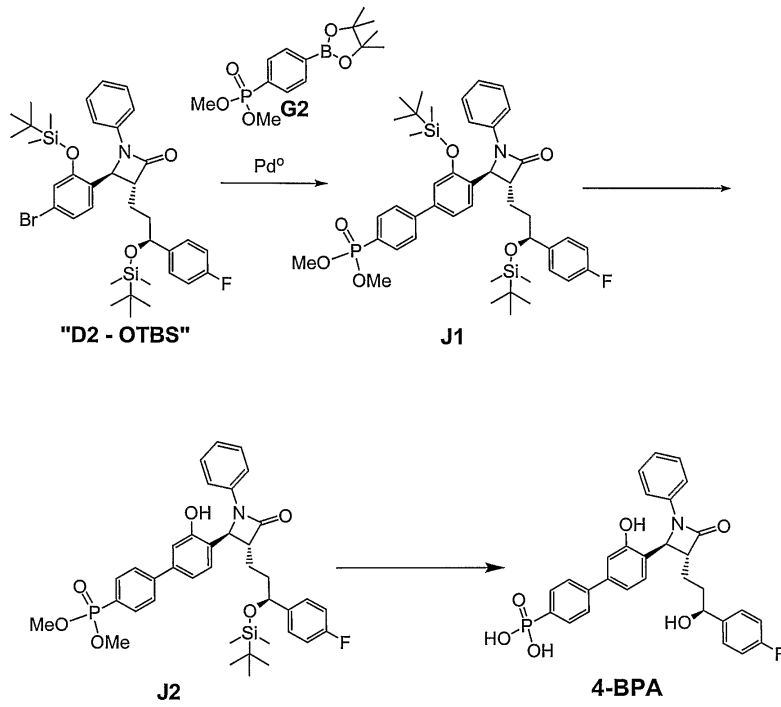
- 1) N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드 (1.9 당량)
메틸 tert-부틸 에테르 (0.50 M)
55 °C 에서 15 시간
- 2) N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드 (2.37 당량)
테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물 (0.03 당량)
실온에서 6 시간



반응식 5

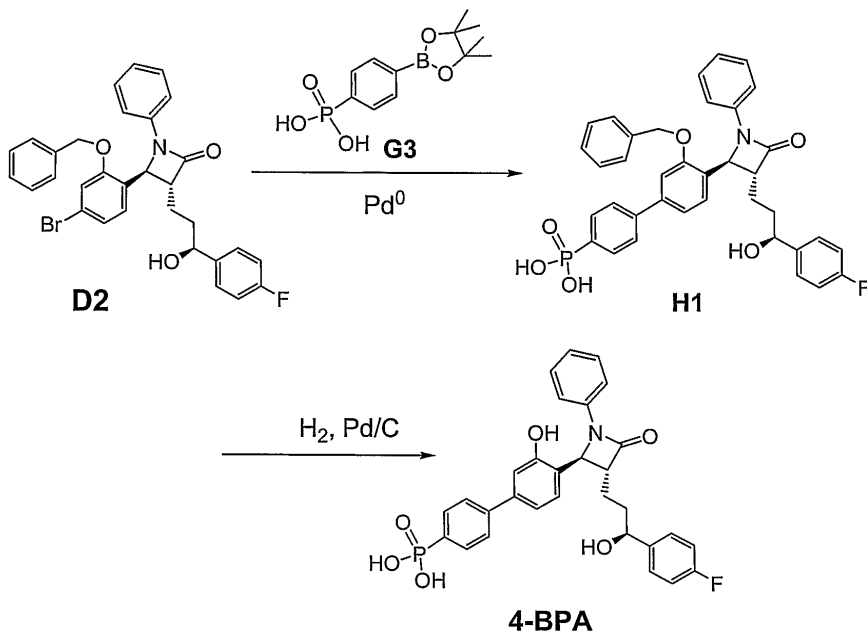


반응식 6



<190>

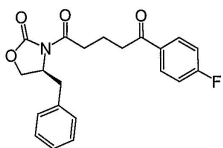
반응식 7



<191>

<192>

단계 1. (4S)-4-벤질-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(A1)의 제조



<193>

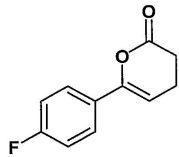
<194>

5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타산(372.0 g, 1.77 mol) 및 4-디메틸아미노-피리딘(286.9 g, 2.35 mol)을 N,N-디메틸포름아미드(1770 mL, 1.0 M)중에 용해시켜 용액중에 현탁된 다량의 백색 침전물을 수득하였다. 반응물을 6

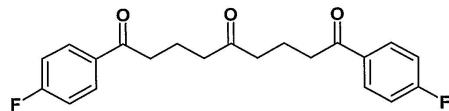
℃로 냉각시키고(빙수욕), 트리메틸아세틸 클로라이드(290 mL, 2.35 mol)를 17분에 걸쳐 신속히 적가하여 연한 황색 혼합물을 수득하였다. 8.5 ℃ 이하의 온도를 유지하도록 적가 속도를 조절하였다. 혼합물을 1시간 동안 9 ℃(빙수욕)에서 교반한 다음, 2시간 동안 20 ℃(다량의 두꺼운 백색 침전물이 있는 무색 용액)에서 교반하였다. 혼합물을 (S)-벤질-2-옥사졸리딘온(313.5 g, 1.77 mol) 및 4-디메틸아미노피리딘(216.4 g, 1.77 mol) 고체로 충전하여 맑은 황색 현탁액을 수득하였다. 반응물을 27 ℃에서 3.3시간 동안 교반하였다. 연한 올리브색 용액을 격렬하게 교반시키면서(발열은 39 ℃로 측정되었다) 물(4300 mL) 속에 붓고, 물(1000 mL)과 함께 옮긴 후, 실온에서 2시간 동안 교반하여 회백색 침전물을 포함하는 연한 오렌지색-갈색 용액을 수득하였다. 화합물을 여과하고, 물(2 x 300 mL)과 함께 옮긴 후, 물(400 mL)로 세척하고 1.5시간 동안 공기 중에서 건조하여 습한 덩어리가 많은(clumpy) 회백색 분말을 수득하였다. 수득한 물질을 거의 환류될 때까지 가열함으로써 이소프로판올(2600 mL, 4.0 mL/g 이론상 수율)로부터 결정화시켜 어두운 금 황색 용액을 수득하였다. 혼합물을 81 ℃ 내지 74 ℃로부터 20분 동안 천천히 냉각시키고, 모결정을 첨가하여 결정을 침전시키기 시작하였다. 혼합물을 11시간에 걸쳐 실온으로 냉각시키고, 빙수욕에서 2 ℃로 냉각시키고 3시간 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 차가운 모액(350 mL)과 함께 옮긴 다음, 차가운 이소프로판올(2 x 350 mL)로 세척하고, 일정 중량까지 공기중 건조 및 진공 건조하여 (4S)-4-벤질-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(A1)(510.6 g, 78 % 수율)을 백색 결정체로서 수득하였다.

<195> 융점 113.4 ± 1.2 ℃; R_f 0.37(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC 순도 99.7 A%(NMR에 의해 96.4 A%); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.98(m, 2H), 7.37-7.19(m, 5H), 7.14(t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.72-4.64(m, 1H), 4.25-4.15(m, 2H), 3.32(dd, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 3.12-3.01(m, 4H), 2.78(dd, J = 13.3, 9.6 Hz, 1H), 2.15(quint., J = 7.2 Hz, 2H) ppm.

<196> (4S)-4-벤질-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(A1)의 합성에서, 하기 화학식의 두 개 부산물이 생성된다.

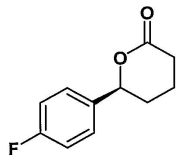


<197>
<198> A11



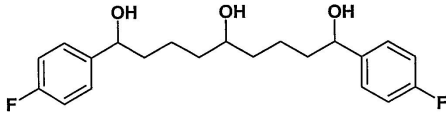
<199>
<200> A12

<201> 키랄 촉매의 존재하에 수소로 이들 중 첫 번째 화합물인 상기 화학식 A11의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 A14의 화합물을 수득하였으며, 이는 문헌(PCT W02004 099132)에 기술된 제조과정을 사용하는 D2의 합성에 이용될 수 있다.



<202>
<203> 화학식 A14

<204> 상술한 반응에서 크로마토그래피를 사용하여 화학식 A11 및 A12의 화합물을 분리할 수 있지만, 화학식 A11의 화합물을 직접 제조하기를 원하는 경우, 5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노산을 옥사릴 클로라이드와 반응시킬 수 있다. 두 번째 부산물인 화학식 A12의 화합물이 제거되지 않은 경우, 그 다음에 하기 단계에서 하기 화학식 A13의 화합물로 환원시킨다.



<205>

<206>

AI3

<207>

이 후, 상기 화학식의 화합물은 톨루엔/알칸 용매로부터 A2와 함께 결정화되고 A2 중에 불순물로 남게 된다. 상기 화학식의 화합물을 이소프로판올/알칸으로부터 결정화함으로써 A2에서 제거할 수 있다. 상기 생성물을 TLC 또는 HPLC으로 분석 평가하였고, 그 결과는 하기와 같다.

<208>

A0 - R_f 0.08(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_t 3.7 분,

<209>

A1 - R_f 0.37(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_t 7.4 분,

<210>

A2 - R_f 0.14(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_t 6.5 분,

<211>

AI1 - R_f 0.50(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_t 5.5 분,

<212>

AI2 - R_f 0.38(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_t 7.6 분,

<213>

AI3 - R_f 0.43(2:1 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_t 5.4 분.

<214>

HPLC(장치 : Waters Xterra[®] MS C₁₈)(3.0 x 150 mm), 35 °C에서 5 μm

<215>

이동상(A): 물 중 0.1% 포름산(HPLC 등급)

<216>

이동상(B): 아세토니트릴(HPLC 등급)

<217>

구배 프로그램: 25% B - 초기조건

<218>

25% 에서 100% B -11 분

<219>

100% 에서 25% B - 0.4 분

<220>

25% B - 3.6분(1.75 mL/분으로 유속 증가)

<221>

검출: 254 nm

<222>

유속: 1.0 mL/분

<223>

실행시간: 15 분

<224>

AI1 6-(4-플루오로페닐)-3,4-디하이드로-2H-피란-2-온.

<225>

¹H NMR(CDC₁₃/300MHz) 7.54(dd, 2H, J = 5.1, 9.0Hz), 7.01(dd, 2H, J = 9.0, 9.0Hz), 5.72(t, 1H, J = 4.8Hz), 2.68-2.63(m, 2H), 2.51-2.47(m, 2H). 질량 스펙트럼, M+H = 193.

<226>

AI2 1,9-비스(4-플루오로페닐)노난-1,5,9-트리올, 융점 97.1 ± 0.7 °C.

<227>

¹H NMR(CDC₁₃/300MHz) 7.92(dd, 4H, J = 5.4, 9.0Hz), 7.06(dd, 4H, J = 9.0, 9.0Hz), 2.92(t, 4H, J = 6.9Hz), 2.49(t, 4H, J = 6.9Hz), 1.95(sept, 4H, J = 6.9Hz). 질량 스펙트럼, M+H = 359.

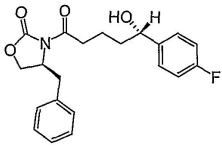
<228>

AI3 (1S,9S)-1,9-비스(4-플루오로페닐)노난-1,5,9-트리올.

<229>

¹H NMR(CDC₁₃/300MHz) 7.24(dd, 4H, J = 5.4, 8.4Hz), 6.98(dd, 4H, J = 8.4, 8.4Hz), 4.60(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.20-2.60(m, 2H), 1.80-1.20(m, 10H). 질량 스펙트럼, M+H = 365.

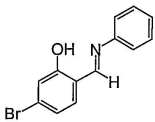
<230> **단계 2.** (4S)-4-벤질-3-[(5S)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(A2)의 제조



<231>

<232> (4S)-4-벤질-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(A1)(500.0 g, 1.35 mol)을 디클로로메탄(2700 mL, 0.5 M) 중에 용해시켰다. 혼합물을 -4 °C(빙/염수 욕)로 냉각시키고, 40분 동안 교반하고 톨루엔(68 mL, 0.068 mol) 중 1.0 M (R)-1-메틸-3,3-디페닐테트라하이드로-3H-피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤로 충전하였다. 10분 후에, 보란-메틸 황화물 착물(132 mL, 1.39 mol)을 25 분에 걸쳐 적가(첨가 끝때기)하였다 (발열은 -2.7 °C로 측정되었다). 반응물을 3.0시간 동안 교반하면서, 온도를 0 내지 -6 °C에서 유지하였다. 각각 첨가 끝때기를 사용하여 반응물에 15분(발열은 10 °C로 측정되었다)에 걸쳐 메탄올(275 mL, 6.79 mol)을 천천히 첨가하고, 5 분에 걸쳐 6% 과산화수소 수용액(1150 mL, 2.02 mol)을 천천히 첨가하고, 15 분에 걸쳐 1.0 M 황산 수용액(810 mL, 0.81 mol)을 천천히 첨가(발열은 17 °C로 측정되었다)하여, 반응을 종결시켰다. 반응물을 실온에서 60분 동안 교반하고, 분별 끝때기 안에 부은 후, 유기층을 분별하고 수성층을 디클로로메탄(2000 mL)으로 추출하였다. 첫 번째 유기층을 물(1500 mL) 및 염수(1500 mL)로 세척하였다. 이들 수성층을 다시 두 번째 유기층으로 추출하였다. 합한 유기층을 부분적으로 농축하고, 황산나트륨상에서 건조한 다음, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과 및 농축하고, 이소프로판올-헵탄(2000 mL, 1:1 이소프로판올-헵탄; 4.0 mL/g 이론상 수율)으로부터 결정화시켰다. 뚜렷한 점착성 잔류물을 42 °C(균질액으로 만들기 위함)로 승온시킨 후, 천천히 35 °C로 냉각시키고, 이 온도를 12시간 동안 유지시킨 다음, 3시간에 걸쳐 실온으로 냉각시키고, 0 내지 -5 °C(빙/염수 욕)로 냉각시키고 2시간 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 차가운 모액(250 mL)과 함께 옮긴 후, 차가운 1:2 이소프로판올-헵탄(2 x 400 mL)으로 세척한 다음, 일정 중량까지 공기중 건조 및 진공 건조하여 (4S)-4-벤질-3-[(5S)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(A2)(445.8 g, 89% 수율)을 백색 결정체로서 수득하였다. 융점 75.4 ± 0.6 °C; R_f 0.12(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC 순도 98.9A%; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.24(m, 5H), 7.19(d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.02(t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.72-4.61(m, 2H), 4.21-4.13(m, 2H), 3.27(dd, J = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 2.99-2.94(m, 2H), 2.74(dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.27(br s, 1H), 1.88-1.66(m, 4H) ppm; [α]_D²³ +72.9° (c 7.0, 메탄올).

<233> **단계 3.** 5-브로모-2-[(E)-(페닐이미노)메틸]페놀(B2)의 제조

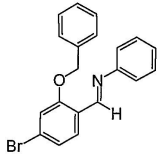


<234>

<235> 3-브로모페놀(498.5 g, 2.88 mol)을 2:1 톨루엔-아세트니트릴(3000 mL, 0.96 M) 혼합물 중에 용해시켰다. 이 용액에 트리에틸아민(1200 mL, 8.61 mol)을 끝때기를 통해 첨가하였다. 일정량의 고체 염화마그네슘(412.7 g, 4.33 mol)를 첨가하여(발열은 55 °C으로 측정되었다) 다량의 백색 침전물을 포함하는 밝은 황색 용액을 수득하였다. 용액의 온도가 45 °C(발열은 78.6 °C로 측정되었다)인 동안, 파라포름알데히드(345 g, 11.5 mol)를 아세트니트릴(300 mL) 중 현탁액으로서 첨가하였다. 부산물(메탄올)이 증류되는 동안(백색 침전물이 증류 장치 및 환류 응축기에 침전되는 것이 관찰되었다), 황색-오렌지색 슬러리의 온도를 1.5시간 동안 80 ± 3 °C로 유지하였다. 두 번째 부분의 파라포름알데히드(100 g, 3.33 mol)를 아세트니트릴(200 mL) 중 현탁액으로서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열하고 남은 부분의 파라포름알데히드(107 g, 3.56 mol)를 아세트니트릴(200 mL) 중 현탁액으로서 첨가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 80 ± 4 °C에서 교반하였다. 총 6시간 후 및 총 6.4 당량의 파라포름알데히드가 첨가된 후, 혼합물에 차가운 2.5 N 염산 수용액(6000 mL, 15 mol)을 5분에 걸쳐 첨가해서, 반응을 종결시켰다. 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하여 흐린 황색 상층 및 어두운 오렌지색 하층을 가지는 이상(biphasic) 용액을 수득하였다. 용액을 4:1 헵탄-에틸 아세테이트(1000 mL)로 희석하고, 액체를 흔들고 층을 분별하였다. 수성층을 4:1 헵탄-에틸 아세테이트(2 x 1500 mL)로 추출하였다. 각 유기층을 동일 분량의 물(1800 mL) 및 염수(1800 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 합하고, 부분적으로 농축시킨 후, 황산나트륨 상에서 건조하고, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 농축하여 2-하이드록시-4-브로모벤즈알데히드를 어두운 금-오렌지색 점착성 오일로서 수득하였다; R 0.54(1:4 에틸 아세테이트-헥산); HPLC 순도 60 A%.

<236> 조질 2-하이드록시-4-브로모벤즈알데히드를 이소프로판올(1000 mL, 1.26 mL/g 이론상 수율, 2.5 M)중에 용해시키고 혼합물을 75 °C로 가열하였다. 아닐린(157 mL, 1.72 mol)을 첨가하여 밝은 오렌지색 용액을 얻고 혼합물을 실온으로 천천히 냉각되도록 두었다(이민이 용액으로부터 결정화될 때 발열은 83 °C로 측정되었다). 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 이소프로판올(500 mL)과 함께 옮긴 후, 이소프로판올(500 mL)으로 세척하고, 일정 중량까지 건조한 질소 가스의 급류하에 건조 및 진공 건조하여 5-브로모-2-[(E)-(페닐이미노)메틸]페놀(B2)(347.4 g, 두 단계에 걸쳐 44% 수율)을 밝은 황색 결정체로서 수득하였다. 융점 129.1 ± 0.1 °C; R_f 0.65(1:4 에틸 아세테이트-헥산); NMR 순도 99 A% 초과; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.59(s, 1H), 7.47-7.40(m, 2H), 7.33-7.22(m, 5H), 7.08(dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 1.57(br s, 1H) ppm.

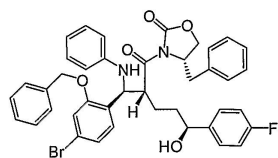
<237> 단계 4. N-[(1E)-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]메틸렌]-N-페닐아민(B3)의 제조



<238>
<239> 5-브로모-2-[(E)-(페닐이미노)메틸]페놀(B2)(310.9 g, 1.13 mol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드(1100 mL, 1.0 M) 중에 용해시켰다. 고체 탄산칼륨(186.7 g, 1.35 mol)을 첨가한 다음, 주사기를 통해 벤질 브로마이드(147.1 mL, 211.5 g, 1.24 mol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 4시간 동안 실온에서 교반하고 물(2000 mL)로 반응을 종결시켰다(발열은 40 °C로 측정되었다). 황색 침전물이 형성되고 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 여과하고 물(500 mL)과 함께 옮긴 후, 건조한 질소 가스의 급류 하에 15분 동안 공기 중 건조하였다. 조질 고체를 이소프로판올(1250 mL, 3.0 mL/g 이론상 수율, 0.9 M) 중에 용해시키고 혼합물을 83 °C로 가열하여 분명한 어두운 황색 용액을 얻었으며, 얻은 용액을 실온으로 천천히 냉각하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 차가운 이소프로판올(250 mL)과 함께 옮긴 후, 차가운 이소프로판올(250 mL)으로 세척하고, 일정 중량까지 건조한 질소 가스의 급류 하에 공기 중 건조하여 N-[(1E)-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]메틸렌]-N-페닐아민(B3)(375.2g, 91% 수율)을 밝은 황색 결정체로서 수득하였다.

<240> 융점 100.2 ± 0.2 °C; R_f 0.59(1:4 에틸 아세테이트-헥산); NMR 순도 99 A% 초과; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.87(s, 1H), 8.06(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.33(m, 7H), 7.28-7.17(m, 5H), 5.14(s, 2H) ppm.

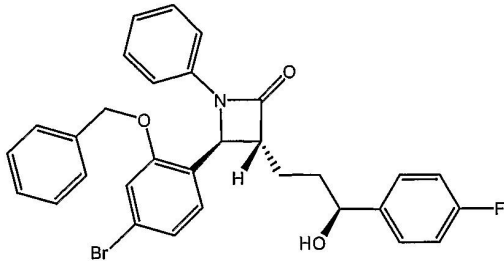
<241> 단계 5. (4S)-3-[(2R,5S)-2-[(S)-아닐리노[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]메틸]-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온(D1)의 제조



<242>
<243> 5-L 3목 플라스크를 (4S)-4-벤질-3-[(5S)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(203.2 g, 0.547 mol)으로 충전한 다음, 무수 디클로로메탄(550 mL, 1.0 M) 및 N-에틸다이이소프로필아민(200 mL, 148.4 g, 1.148 mol)을 깔때기를 통해 첨가하였다. 반응물을 -15 °C로 냉각시키고 트리메틸클로로실란(73.0 mL, 62.5 g, 0.575 mol)을 캐눌러(cannula)를 통해 10 분에 걸쳐 첨가하였다(발열은 -8 °C로 측정되었다). 반응물을 -25 °C 내지 -15 °C 사이에서 1시간 동안 교반하였다. 사염화티탄(63.0 mL, 109.0 g, 0.575 mol)을 첨가 깔때기를 통해서 35 분에 걸쳐 첨가하여 짙은 자주색 용액을 수득하였다(발열은 -10 °C로 측정되었다). 혼합물을 -20 ± 4 °C에서 40분 동안 교반한 다음, -40 °C로 냉각하고 N-[(1E)-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]메틸렌]-N-페닐아민(375.2 g, 1.024 mol)을 디클로로메탄(510 mL, 2.0 M)중에 첨가 깔때기를 통해서 2.5시간에 걸쳐 천천히 적가하였다. 반응물의 온도를 -45 °C 내지 -31 °C 사이로 유지하였다. 혼합물을 추가로 3.5시간 동안 교반하고, 빙초산(125 mL, 2.19 mol)을 15 분에 걸쳐(반응 온도를 -33 °C 내지 -31 °C 사이로 유지하였다) 천천히 첨가하여 반응을 종결시키고 차가운(10 °C) 15% d1-타르타르산 수용액(2200 mL)으로 희석하였다(발열은 0 °C로 측정되었다). 이 혼합물을 17 °C에서 2시간에 걸쳐 교반하고, 디클로로메탄(1000 mL)으로 희석

한 다음, 분별 깔때기에 붓고 층들을 분별하였다. 유기층을 10% 포화 염수 용액(2000 mL) 및 염수(1000 mL)로 세척하였다. 수성층을 1:1 에틸 아세테이트-헥산(2 x 1500 mL)으로부터 순차적으로 재추출하고 합한 유기층을 농축하여 점성이 있는 적색 잔류물 및 다량의 황색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 1:4 디클로로메탄-헥산(1000 mL)으로 희석한 다음, 여과하고 얻은 고체를 1:4 디클로로메탄-헥산(3 x 500 mL)으로 세척하였다. 여과액을 농축하고 잔류물을 디클로로메탄(600 mL)으로 희석하고 실리카 겔(700 mL)에 적재하였다. 혼합물을 패드(pad) 여과 [300 mL 실리카 겔, 디클로로메탄(300 mL) 및 15% 에틸 아세테이트-디클로로메탄(4000 mL)]로 정제하여 (4S)-3-[(2R,5S)-2-((S)-아닐리노[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]메틸)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온(D1)을 점성이 있는, 어두운 황색 오일로서 수득하였고, 이를 단계 4에서 사용하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.50(dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.39-7.30(m, 3H), 7.26-6.98(m, 12H), 6.94(t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.62(t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52(d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.13(s, 2H), 5.06(d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.73(dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 4.64-4.57(m, 1H), 4.49(dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 4.12-4.04(m, 2H), 3.01(dd, J = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 2.39(dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 1.84-1.51(m, 6H) ppm.

<244> 단계 6. (3R,4S)-4-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(D2)의 제조



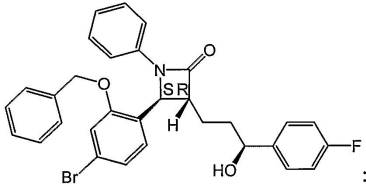
<245>
<246> 3-L 3목 플라스크를 무수 tert-부틸 메틸 에테르(1100 mL, 0.5 M) 중 반(semi)-순수한(4S)-3-[(2R,5S)-2-((S)-아닐리노[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]메틸)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-4-벤질-1,3-옥사졸리딘-2-온(0.547 mol)으로 충전하고, N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드(250 mL, 1.012 mol, 클로로트리메틸실릴이 없음)를 첨가하였다. 혼합물을 55 °C에서 15시간 동안 교반한 다음, N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드(320 mL, 1.294 mol)를 첨가하고 촉매량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물(4.62 g, 0.0177 mol)로 처리하여 밝은 황색에서 연한 금 황색으로 색을 변화시켰다. 반응물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음, 빙초산(1.0 mL, 0.018 mol)으로 반응을 종결시켰다. 발열을 피하기 위해 적가하는 방식으로 1.0 N 염산(1100 mL) 수용액을 사용하여 실릴 보호기의 가수분해를 수행하였다(N,O-비스트리메틸실릴아세트아미드를 산 수용액으로 분해하는 것이 반응적일 수 있다). 밝은 황색 이상(biphasic) 혼합물을 1.5시간 동안 교반한 다음, 분별 깔때기에 붓고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산(1000 mL) 및 물(1000 mL)로 희석하고, 진탕시키고, 층을 분리하고, 유기층을 물(500 mL) 및 염수(500 mL)로 세척하였다. 선택적으로, 5 내지 25% 중아황산 나트륨 수용액, 물(500 mL) 및 염수(500 mL)로 세척할 수도 있다. 두 수성층을 1:1 에틸 아세테이트-헥산(1000 mL)으로 연속적으로 역추출하고(back-extracted) 합한 유기층을 농축하였다. 잔류물을 1:1 헥산-디클로로메탄(1000 mL)으로 희석하고, 실리카 겔(1000 mL)을 포함하는 슬러리로 만들고 패드 여과[2000 mL 실리카 겔, 10%(8000 mL), 20%(8000 mL), 30%(6000 mL) 및 40%(4000 mL) 에틸 아세테이트-헥산]로 정제하여 (3R,4S)-4-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(D2)(251.2 g, 82%)을 연한 흐린 황색 폼(foam)으로서 수득하였다.

<247> HPLC 순도 89 A%; NMR 순도 85 A%. 일부 잔류물(124.2 g)을 따뜻한 8% 물-메탄올(500 mL, 4.0 mL/g, 이론상 수율)으로부터 결정화시켜 정제하였다. 결정을 여과하고, 차가운 10% 물-메탄올(200 mL)으로 세척하고, 일정 중량까지 공기중 건조 및 진공 건조하여 (3R,4S)-4-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(D2)(85.9 g, 77% 조질 출발물질 중 원하는 화합물의 양에 기초한 회수)을 백색 바늘형 결정으로서 수득하였다.

<248> 융점 113 ± 0.5 °C; R_f 0.32(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC 순도 99 % 초과; NMR 순도 99% 초과; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.41(br s, 5H), 7.28-7.22(m, 4H), 7.19-7.15(m, 3H), 7.08-7.02(m, 3H), 6.96(t, J

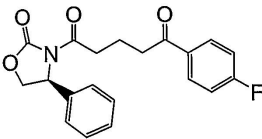
= 8.7 Hz, 2H), 5.10(dd, $J = 15.2, 11.2$ Hz, 2H), 5.01(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.57-4.52(m, 1H), 3.06-3.00(m, 1H), 2.25(d, $J = 3.8$, 1H), 1.97-1.74(m, 4H) ppm; $[\alpha]_D^{23} -12.3^\circ$ (c 6.5, 에틸 아세테이트).

<249> (3*R*,4*S*)-4-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(D2)의 다른 제조방법



<250>

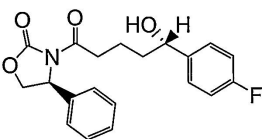
<251> 단계 1A. (4*S*)-4-페닐-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(A1 화합물에 대한 유사체로서, 4-치환기가 벤질 대신에 페닐이며, 즉 R⁶이 페닐인 화합물 Va에 대한 전구물질이다)의 제조



<252>

<253> 5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜탄산(21.02 g, 100.0 mmol) 및 4-디메틸아미노-피리딘(16.25 g, 133.0 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(100 mL, 1.0 M) 중에 용해시켜 용액에 현탁된 다량의 백색 침전물을 수득하였다. 반응물을 2 °C(빙수욕)로 냉각시키고, 트리메틸아세틸 클로라이드(16.40 mL, 16.04 g, 133.0 mmol)를 적가하여 연한 황색 혼합물을 수득하였다. 혼합물의 온도가 5 °C 이하로 유지되도록 적가 속도를 조절하였다. 무거운 백색 침전물이 형성되었고, 혼합물의 온도가 실온이 되게 데우고 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 고체(S)-(+)-4-페닐-2-옥사졸리딘온(16.32 g, 100.0 mmol) 및 고체 4-디메틸아미노피리딘(12.22 g, 100.0 mmol)으로 충전하여 황색 현탁액을 수득하였다. 반응물을 30 °C 내지 35 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 분취량으로 TLC 및 HPLC 분석을 하였다. 연한 올리브색 현탁액을 격렬하게 교반하면서 물(400 mL)에 붓고, 빙-염수 욕에서 혼합물을 냉각하고, 물(150 mL)과 함께 옮긴 후, 빙냉하며 1.5 시간 동안 교반하여 회백색 침전물을 포함하는 용액을 수득하였다. 상기 화합물을 여과하고, 물(2 x 25 mL)과 함께 옮긴 후, 물(50 mL)로 세척한 다음, 15 분 동안 공기 중 건조하여 회백색 습한 덩어리(clumpy) 분말을 수득하였다. 상기 물질을 거의 환류될 때까지 가열함으로써 이소프로판올(58.0 mL; 1.6 mL/g 이론상 수율)으로부터 결정화시켜 금황색 용액을 수득하였다. 상기 용액을 12시간에 걸쳐 실온이 되게 천천히 냉각시키고, 모결정을 첨가하여 결정이 침전되기 시작하게 하였다. 혼합물을 빙수욕에서 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 차가운 이소프로판올(2 x 10 mL)과 함께 옮긴 후, 차가운 이소프로판올(25 mL)으로 세척하고, 일정 중량까지 공기 중 건조 및 진공 건조하여 (4*S*)-4-페닐-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(30.46 g, 85.7 % 수율)을 백색 결정체로서 수득하였다. 융점 91.0 °C; R_f 0.40(1:2 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_f 7.02 분, HPLC 순도 94 %. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.93(dd, $J = 5.4, 9.0$ Hz, 2H), 7.28-7.42(m, 5H), 7.10(dd, $J = 8.5, 9.0$ Hz, 2H), 5.43(dd, $J = 3.7, 8.7$ Hz, 1H), 4.70(t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.28(dd, $J = 3.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.05(dt, $J = 1.2, 7.3$ Hz, 2H), 2.97(t, $J = 7.3$, 2H), 2.05(p, $J = 7.3$ Hz, 2H), ppm.

<254> 단계 2A. (4*S*)-4-페닐-3-[(5*S*)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(A2 화합물에 대한 유사체로서, 4-치환기가 벤질 대신에 페닐이며, 즉 R⁶이 페닐인 화합물 Va에 대한 전구물질이다)의 제조

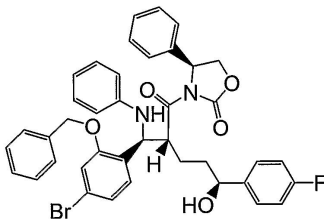


<255>

<256> (4*S*)-4-페닐-3-[5-(4-플루오로페닐)-5-옥소펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(28.43 g, 80.0 mmol)을 디클로로메탄(160.0 mL; 0.5 M) 중에 용해시켰다. 혼합물을 -10 °C(빙/염수 욕)로 냉각시키고, 10분 동안 교반한 다음, 톨루엔(4.0 mL, 4.0 mmol) 중 1.0 M(*R*)-1-메틸-3,3-디페닐테트라하이드로- β -피롤로[1,2-*c*][1,3,2]옥사자보롤으로 충전하고, 보란-메틸 황화물 착물(7.80 mL, 6.26 g, 82.4 mmol)을 적가하였다. 온도가 -8 °C로 유지

되도록 첨가 속도를 조절하였다. 3.0시간 동안 교반하면서, 반응 온도가 -5 내지 -8 °C 사이로 유지되도록 하였다. 반응물을 빙-육으로 냉각하면서, 반응물에 메탄올(16.3 mL, 402.4 mmol), 6% 과산화수소 수용액(68.2 mL, 120.0 mmol) 및 1.0 M 황산 수용액(48.0 mL, 48 mmol)을 각각 천천히 첨가하여 반응을 종결시켰다. 이후, 냉각 욕을 제거하고 반응물을 실온에서 교반하였다. 실온에서 45분 동안 교반한 다음, 혼합물을 분별 깔때기에 붓고, 유기층을 분별하고 수성층을 디클로로메탄(200 mL)으로 추출하였다. 첫 번째 유기층을 물(125 mL) 및 염수(125 mL)로 세척하였다. 수성층을 두 번째 유기층으로 역추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 농축하여 조질 생성물로서 31.9 g의 분명한 점성이 있는 필름을 수득하였다. 상기 필름을 60 ml 톨루엔 중에 50 °C에서 용해시키고, 실온으로 냉각시킨 다음, 12시간에 걸쳐 -15 °C에서 결정화시켰다. 백색 결정성 고체를 여과하고, 옮긴 후, 차가운 톨루엔(100 mL)으로 세척하고, 공기 중 건조 및 진공 건조하여 24.45 g의 백색 고체를 수득하였다. NMR 분석을 통하여 생성물이 6% 톨루엔을 함유함을 알 수 있었다. 수득한 고체를 톨루엔(50 mL) 중에 50 °C에서 재용해시키고 헥산(50 mL)을 첨가하였다. 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시킨 다음, 빙 욕에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 백색 고체를 여과하고, 옮겨서 헥산(200 mL)으로 세척하고, 일정 중량까지 공기 중 건조 및 진공 건조하여 (4S)-4-페닐-3-[(5S)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(22.56 g, 79 % 수율)을 백색 결정체로서 수득하였다. 융점 39.7 °C; R_f 0.21(2:3 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_t 6.09 분, HPLC 순도 96.5 %; 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15-7.42(m, 7H), 7.00(t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.40(dd, J = 3.7, 8.7 Hz, 1H), 4.68(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59-4.66(m, 1H), 4.27(dd, J = 3.7, 9.1 Hz, 1H), 2.93(dt, J = 1.1, 6.2 Hz, 2H), 1.58-1.80(m, 4H) ppm.

<257> **단계 5A.** 3-[2-[(2-벤질옥시-4-브로모-페닐)-페닐아미노-메틸]-5-(4-플루오로-페닐)-5-하이드록시-펜타노일]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온의 제조

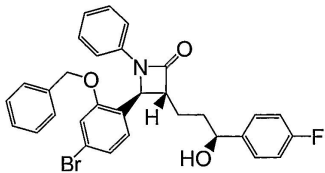


<258>
<259> (4S)-4-페닐-3-[(5S)-5-(4-플루오로페닐)-5-하이드록시펜타노일]-1,3-옥사졸리딘-2-온(21.4 g, 58.6 mmol)을 무수 디클로로메탄(100 mL, 0.6 M) 중에 용해시키고 -45 °C로 냉각시켰다. *N*-에틸다이이소프로필아민(21.9 mL, 16.3 g, 125.8 mmol)을 천천히 첨가하고, 클로로트리메틸실란(8.0 mL, 6.83 g, 62.9 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고 온도가 -20 내지 -30 °C 사이에서 유지되도록 하였다. 사염화티탄(6.90 mL, 11.9 g, 62.9 mmol)을 20 분에 걸쳐 적가하여 짙은 자주색 용액을 수득하였다. 온도를 -30 내지 -35 °C 사이에서 유지시키며 45분 동안 연속하여 교반하였다. 이후, 혼합물을 -45 °C로 냉각시키고 디클로로메탄(100 mL, 1.0 M) 중 *N*-{(1E)-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]메틸렌}-*N*-페닐아민(**B3**)(37.3 g, 101.8 mmol) 용액을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가하는 동안, 반응물의 온도가 -40 °C 내지 -45 °C 사이에서 유지되도록 하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 -40 °C 내지 -45 °C 사이에서 교반하였다. 분취량으로 TLC 및 HPLC 분석을 하였다. 빙초산(13.7 mL, 14.4 g, 240.0 mmol)을 10 분에 걸쳐 천천히 첨가하여 반응을 종결시킨 다음, 차가운(10 °C) 15% *d,l*-타르타르산 수용액(240.0 mL, 36.0 g, 240.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5 °C로 데우고, 타르타르산 첨가가 완결된 후에 실온으로 추가로 데웠다. 혼합물을 실온에서 추가로 1.5시간에 걸쳐 교반하고, 디클로로메탄(200 mL)으로 희석하고, 분별 깔때기에 붓고 층을 분별하였다. 유기층을 묽은 염수 용액(9:1 물/염수, 250 mL) 및 염수(100 mL)로 차례로 세척하였다. 수성층을 1:1 에틸 아세테이트-헥산(200 mL, 150 mL)으로 연속하여 재추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 59.4 g의 오렌지 색-붉은색 점성 오일을 수득하였다. 조질 생성물을 메탄올(250 mL) 중에 용해시키고 -15 °C에서 12시간 동안 보관하였다. 생성된 슬러리를 여과하여 백색 고체(27.7g)를 수득하고, 메탄올(150 mL) 중에 55 °C에서 현탁하고, 30분 동안 빙-육에서 교반하며 냉각하여 백색 고체를 수득하고, 여과하고, 옮기고 차가운 메탄올(150 mL)로 세척한 다음, 공기 중 건조 및 고진공 건조하여 3-[2-[(2-벤질옥시-4-브로모-페닐)-페닐아미노메틸]-5-(4-플루오로-페닐)-5-하이드록시-펜타노일]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온(22.1 g, 51 % 수율)을 백색 분말로서

수득하였다.

<260> R_f 0.32(1:1 에틸 아세테이트-헥산); HPLC R_t 10.24 분, HPLC 순도 99 % 초과; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51(dd, $J = 1.6, 8.3$ Hz, 2H), 6.67-7.40(m, 17H), 6.59(tt, $J = 1.0, 7.4$ Hz, 1H), 6.39(dd, $J = 1.1, 8.6$ Hz, 2H), 5.31-5.42(m, 2H), 5.04-5.25(m, 2H), 4.92(dd, $J = 6.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.80(dd, $J = 6.9, 13.3$ Hz, 1H), 4.66(t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.45-4.54(m, 1H), 4.13(dd, $J = 3.5, 8.8$ Hz, 1H), 1.89(d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 1.58-1.84(m, 3H) ppm.

<261> 단계 6A. (3R,4S)-4-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(D2)의 제조



<262>

<263> 100 mL 플라스크를 무수 *tert*-부틸 메틸 에테르(10 mL, 0.2 M) 중 3-[2-[(2-벤질옥시-4-브로모-페닐)-페닐아미노-메틸]-5-(4-플루오로-페닐)-5-하이드록시-펜타노일]-4-페닐-옥사졸리딘-2-온(1.45 g, 2.00 mmol)으로 충전하고 *N,O*-비스트리메틸실릴아세트아미드(1.0 mL, 4.00 mmol)를 첨가하였다. 상기 맑은 용액을 교반하며 2 시간 동안 환류로 가열하였다. 가열 욕을 제거하고 촉매량의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 수화물(0.050 g, 0.20 mmol)을 첨가하여 상기 용액을 무색에서 연한 황색으로 색이 변하게 하였다. *N,O*-비스트리메틸실릴아세트아미드(0.5 mL, 2.00 mmol)를 추가로 첨가하고 상기 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 후, 반응물을 얼음에서 냉각시키고 빙초산(0.01 mL, 0.20 mmol)을 첨가한 다음, 1.0 N 염산 수용액(3.5 mL)으로 처리하였으며, 여기서, 발열을 막기 위해 상기 염산 수용액은 적가하였다(산 수용액으로 *N,O*-비스트리메틸실릴아세트아미드를 분해하는 것은 반응적일 수 있다). 맑은 황색 이상(biphasic) 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, 분별 깔때기 속에 붓고, 1:1 에틸 아세테이트-헥산(50 mL) 및 물(50 mL)로 희석하고, 흔들고, 층을 분별한 다음, 유기층을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 두 개의 수성층을 두 부분의 1:1 에틸 아세테이트-헥산(2 x 30 mL)으로 연속하여 역추출하고, 합한 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하여 1.60 g의 황색 오일을 수득하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 구배 1:9 에서 1:1)로 정제하여 (3R,4S)-4-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(D2)(0.687 g, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다.

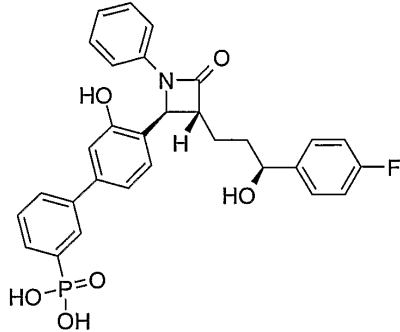
<264> (LC-MS에 의한 순도 99% 초과, $R_f = 0.30$ [2:1 헥산/에틸 아세테이트], $M(-\text{OH}^-)$: 542.4 m/z); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41(br s, 5H), 7.28-7.22(m, 4H), 7.19-7.15(m, 3H), 7.08-7.02(m, 3H), 6.96(t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.10(dd, $J = 15.2, 11.2$ Hz, 2H), 5.01(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.57-4.52(m, 1H), 3.06-3.00(m, 1H), 2.25(d, $J = 3.8, 1\text{H}$), 1.97-1.74(m, 4H) ppm; $[\alpha]_D^{23} -12.3^\circ$ (c 6.5, 에틸 아세테이트).

<265> D2를 결정화하기 위한 다른 제조과정은 하기와 같다.

<266> 출발물질(D1)의 부분 입체이성질체 비는 79:21[*trans*(전체):*cis*(전체)]이었다. 폐환 반응을 수행한 후, 조절 물질(D2)[총 135 g(이론상: 117 g의 D2 부분 입체이성질체와 37 g 이하의 제거된 벤질옥사졸리딘온의 합)]를 메탄올(700 mL) 중에서 65 °C로 가열하였다. 10 분에 걸쳐 물(90 mL)을 교반시킨 용액에 첨가하였다. 부분 입체이성질체적으로 순수한 물질(D2)의 시드(Seed)를 때때로 상기 용액에 첨가해서, 47 °C로 천천히 냉각시키고, 밤새 47 °C로 유지시킨 다음, 마지막으로 5시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과해서 모은 다음, 빙-차가운 메탄올/물(89:11)으로 세척하고 진공하에 건조하여 회백색 고체(D2, 54.0 g)를 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ 을 통해, *cis* 형태가 없는 부분 입체이성질체를 검출할 수 있었다. 고체를 메탄올 및 이소프로필 알콜의 혼합물 중에서 50 °C로 가열하고 찰콜(charcoal)을 첨가하였다. 상기 용액을 여과하고 농축 건조하여 43.9 g의 백색 고체를 수득하였다. 수득한 물질을 이소프로필 알콜(228 mL) 중에서 73 °C로 가열하고, 이소프로필 알콜/물(27:73, 104 mL)의 혼합물을 45 분에 걸쳐 첨가하였다. 상기 용액을 65 °C로 냉각시키고, 부분 입체이성질체적으로 순수한 D2의 모결정을 첨가하고, 상기 용액을 실온으로 천천히 냉각되게 하였다. 고체를 여과해서 모으고, 이소프로필 알콜/물(75:25, 80 mL)로 세척한 다음 진공 건조하여 순수한 (3R,4S)-4-[2-(벤질옥시)-4-브

로모페닐]-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(D2, 40.7 g, D1으로부터 44% 수율)을 백색 니들(needle)(용점 113.9℃)로서 수득하였다. 부분 입체이성질체의 순도는 키랄 HPLC 분석에 의해 99.9%임이 관찰되었다.

<267> **3-BPA를 위한 단계 7-9.** (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산**3-BPA**)의 제조



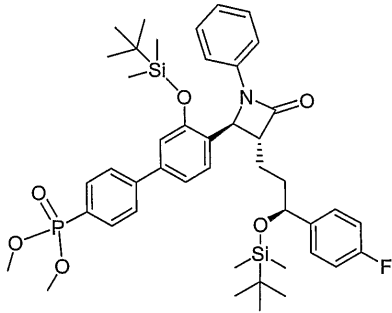
<268>

<269> (3R,4S)-4-(4-브로모-2-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}페닐)-3-[(3S)-3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(0.080 g, 0.11 mmol), 조질 디메틸 [3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(총량0.054 g, 계산상 0.030 g, 0.096 mmol) 및 2 M 탄산칼륨 수용액(0.12 mL, 0.24 mmol)을 에탄올(1.0 mL) 및 톨루엔(3.0 mL) 중에서 혼합시켰다. 상기 혼합액을 교반하면서 5분 동안 질소로 버블링(bubbling)함으로써 혼합액에서 산소를 제거하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.05 g)을 첨가하고 용액을 질소 분위기 하에서 3 시간동안 70 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조한 다음, 감압하에 회전증발시켜 농축하였다. 생성물을 에틸 아세테이트-헥산(구배: 10% 에틸 아세테이트에서 80%)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 디메틸 (3'-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스포네이트를 무색 시럽(0.065 g, 84%)으로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 6.9-8.0(m, 16H), 5.09(d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64(d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.79(d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.76(d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.05-3.15(m, 1H), 1.8-2.0(m, 4H), 1.06(s, 9H), 0.85(s, 9H), 0.36(s, 3H), 0.33(s, 3H), 0.00(s, 3H), -0.20(s, 3H) ppm

<270> 디메틸(3'-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}-4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-3-일)포스포네이트(0.047g, 0.058 mmol)을 질소분위기하에서 건조한 메탄올(2 mL) 중에서 실온에서 교반하였다. 불화칼륨(0.02 g, 0.34 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트에 붓고 연속하여 물(2x)과 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 디메틸(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포네이트를 무색 유리물질(glass)(0.041 g, 100%)로서 수득하고 추가적인 정제 없이 다음 반응을 위해 직접 사용하였다; MS [M-H]⁺ 688.

<271> 건조한 디클로로메탄(5 mL) 중 디메틸(4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-{{tert-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포네이트(0.041g, 0.059 mmol) 용액을 질소하에서 얼음속에서 냉각시키고 브로모트리메틸실란(0.030 mL, 0.30 mmol)을 5분에 걸쳐 점적하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 메탄올(1 mL)을 첨가하고 반응물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분별하였다. 유기 용액을 연속적으로 물(2x)과 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조, 여과하고 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC(Polaris C18-A 10μ 250 x 21.2 mm column, 30% 에서 59% 아세트니트릴-0.1% 물 중 트리플루오로아세트산)로 정제하여 (4'-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-3-일)포스포산을 백색 분말(0.014 g, 44%)로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.0(d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.9-7.8(m, 15H), 5.17(d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.63(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.15-3.25(m, 1H), 1.8-2.1(m, 4H) ppm; MS [M-H]⁺ 546, [2M-H]⁺ 1093.

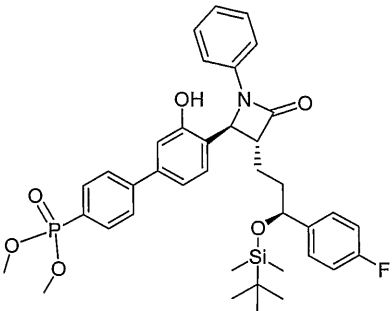
<272> **단계 7.** 디메틸(3'-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트(**1**)의 제조



<273>

<274> (3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}페닐)-3-[(3*S*)-3-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(5.10 g, 7.30 mmol), 디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(2.40 g, 7.70 mmol) 및 2 M 탄산칼륨 수용액(6.5 mL, 13 mmol)을 에탄올(30 mL) 및 톨루엔(90 mL) 중에서 혼합시켰다. 용액을 교반하면서 45분 동안 질소로 버블링(bubbling)함으로써 혼합액에서 산소를 제거하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.38 g, 0.33 mmol)을 첨가하고 반응물을 질소분위기 하에서 6시간 동안 75 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조하고 감압하에서 회전증발로 농축하여 조질 디메틸(3'-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트를 수득하였다.

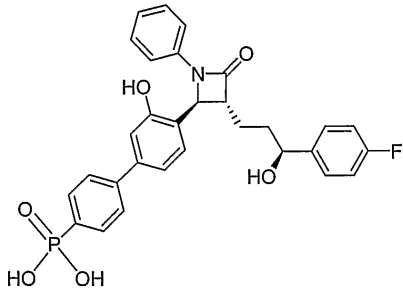
<275> **단계 8.** 디메틸(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스포네이트(**2**)의 제조



<276>

<277> **조질** 디메틸(3'-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트를 질소분위기 하에서 건조한 메탄올(20 mL) 중에서 실온에서 교반하였다. 불화칼륨(0.84 g, 14.4 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트 속에 붓고 연속적으로 물(3x) 과 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조, 여과한 다음, 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 생성물을 에틸 아세테이트-헥산(구배: 40% 에틸 아세테이트에서 100%)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 디메틸(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스포네이트(3.10g, 62% 두 단계 동안 총 수율)를 백색 폼(foam)으로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.36(br s, 1H), 7.86(dd, *J* = 13.1, 8.6 Hz, 2H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 2H), 7.20-7.40(m, 7H), 6.92-7.06(m, 5H), 5.12(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.68(dd, *J* = 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 11.4 Hz, 3H), 3.73(d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 3.07-3.15(m, 1H), 1.8-2.0(m, 4H), 0.88(s, 9H), 0.28(s, 3H), -0.15(s, 3H) ppm

<278> **단계 9.** (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스포산(**4-BPA**)의 제조



<279>

<280>

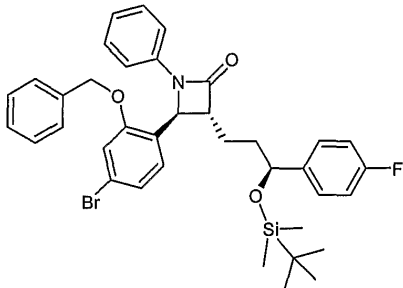
건조한 디클로로메탄(5 mL) 중 디메틸(4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스포네이트(0.26g, 0.38 mmol) 용액을 질소하에서 얼음속에서 냉각시키고 브로모트리메틸실란(0.30 mL, 2.27 mmol)을 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음, 메탄올(1 mL)을 첨가하고 반응물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분별하였다. 유기 용액을 연속적으로 물(3x) 과 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 잔류물을 역상 HPLC(Polaris C18-A 10 μ 250 x 21.2 mm column, 30% 에서 59% 아세토니트릴-0.1% 물 중 트리플루오로아세트산)로 정제하여 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스포산(0.117 g, 56% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.8(dd, *J* = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 7.68(dd, *J* = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.9-7.4(m, 14H), 5.17(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.60-4.66(m, 1H), 3.13-3.22(m, 1H), 1.8-2.1(m, 4H) ppm.

<281>

4-BPA를 위한 다른 단계 7-9(반응식 5에 도시됨).

<282>

다른 단계 7. (3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-[벤질옥시]페닐)-3-[(3*S*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(**11**)의 제조



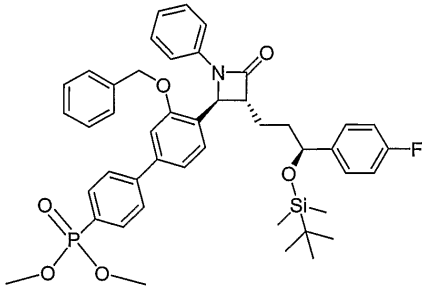
<283>

<284>

(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-[벤질옥시]페닐)-3-[(3*S*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(70.0 g, 124.9 mmol)을 디메틸 포름아미드(90 mL) 중에 용해시키고, *tert*-부틸(디메틸)실릴 클로라이드(22.2 g, 147.4 mmol) 및 이미다졸(10.6 g, 156.1 mmol)을 질소분위기 하에서 실온에서 연속으로 첨가하였다. 상기 용액을 50 °C에서 19시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트-헥산으로 희석하고 물로 세척하였다. 층들을 분리하고, 유기층을 물, 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조하였다. 용액을 여과하고 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하여 백색 폼(foam)을 얻었다. 조질 생성물을 실리카 겔을 통한 패드여과로 정제하고 에틸 아세테이트-헥산으로 용출하여 (3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-[벤질옥시]페닐)-3-[(3*S*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(83.4g, 99% 수율)을 백색 폼(foam)으로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.00-7.50(m, 16H), 6.90(t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.13(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 5.06(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.98(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.52(dd, *J* = 5.4, 5.1 Hz, 1H), 2.99(dt *J* = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 1.7-1.9(m, 4H), 0.82(s, 9H), 0.00(s, 3H), -0.04(s, 3H) ppm.

<285>

다른 단계 8. 디메틸(3'-[벤질옥시]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-[[*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트(**12**)의 제조



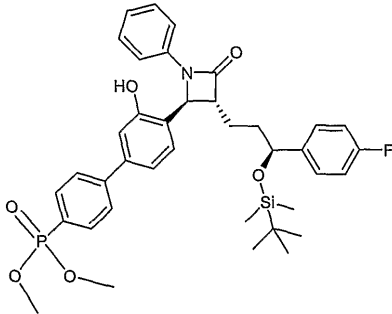
<286>

<287>

(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-[벤질옥시]페닐)-3-[(3*S*)-3-{{*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(60.0 g, 88.9 mmol), 디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(34.0 g, 108.9 mmol) 및 2 M 탄산칼륨(92 mL, 184 mmol) 수용액을 에탄올(150 mL) 및 톨루엔(450 mL) 중에서 혼합하였다. 용액을 교반하면서 1시간 동안 질소로 버블(bubbling)함으로써 혼합액에서 산소를 제거하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(5.0 g, 4.3 mmol)을 첨가하고 반응물을 질소분위기 하에서 4.5시간 동안 75 °C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 층들을 분리하였다. 유기상을 물로 세척하고, 합한 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 감압하에서 회전증발로 농축하였다. 잔류물을 두꺼운 실리카겔 패드상에 흡착시키고 에틸 아세테이트/헥산(1:9, 1:3, 1:1, 3:1)으로 구배 용출하여 디메틸 (3'-[벤질옥시]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트(61.8 g, 89% 수율)를 황갈색 폼(foam)으로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.85(dd, *J* = 13.1, 8.5 Hz, 2H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 2H), 7.00-7.45(m, 16H), 6.90 t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.24(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 5.17(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.10(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.55(dd, *J* = 5.6, 5.1 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.07(dt, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 1.75-1.92(m, 4H), 0.83(s, 9H), -0.03(s, 3H), -0.19(s, 3H) ppm.

<288>

다른 단계 9. 디메틸 (3'-[하이드록시]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트(**13**)의 제조



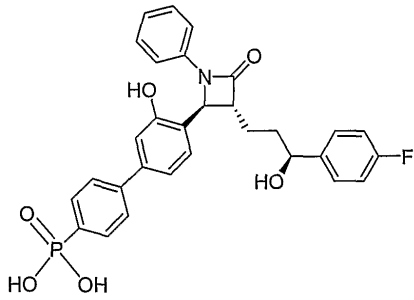
<289>

<290>

디메틸 (3'-[벤질옥시]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트(55.4 g, 70.1 mmol)를 압력용기에서 에탄올(200-proof, 100 mL)중에 실온에서 용해시켰다. 탄소 상 10% 팔라듐(12.0 g, 물 함량: 52.76%) 슬러리를 첨가하고 수소를 용액을 통해서 5분 동안 버블링하였다. 상기 용기를 밀봉하고 번갈아서 수소 가스(12 psi)로 채우고 배기시켰다(3x). 반응 혼합물을 급속히 교반하면서, 12 psi의 수소 압력을 밤새 유지하였다. 혼합물을 셀라이트(등록 상표)를 통해 여과하고, 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하여 디메틸 (3'-[하이드록시]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{{*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트(47.8 g, 99% 수율)를 백색 폼(foam)으로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.36(br s, 1H), 7.86(dd, *J* = 13.1, 8.6 Hz, 2H), 7.60(dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 2H), 7.20-7.40(m, 7H), 6.92-7.06(m, 5H), 5.12(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.68(dd, *J* = 5.9, 4.2 Hz, 1H), 3.83(d, *J* = 11.4 Hz, 3H), 3.73(d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 3.07-3.15(m, 1H), 1.8-2.0(m, 4H), 0.88(s, 9H), 0.28(s, 3H), -0.15(s, 3H) ppm.

<291>

다른 단계 10. (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스포산(**4-BPA**)의 제조



<292>

<293>

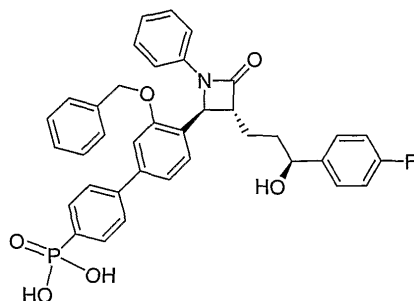
건조한 디클로로메탄(60 mL) 중 디메틸 (3'-[하이드록시]-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-{*tert*-부틸(디메틸)실릴}옥시}-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포네이트(8.95g, 13.0 mmol)를 질소하에서 얼음속에서 냉각시키고, 브로모트리메틸실란(10.0 mL, 75.8 mmol)을 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고 감압하에서 회전증발로 농축 건조하여 백색 폼(foam)(11.8 g)을 얻었다. 상기 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(20 mL) 중에서 20분 동안 급속히 교반하고 층들을 분리하였다. 유기상을 물(4x)로 세척하고 회전증발로 농축 건조하여 백색 폼(foam)(8.7 g)을 얻었다. 상기 폼(foam)의 일부(2.5 g)를 역상 HPLC(Dynamax compression module, Polaris 10 C18-A 10 μ 250 x 41.4 mm column, 구배 : 35% 에서 60% 메탄올-물)로 정제하여 (4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시 비페닐-4-일)포스포산(1.45 g, 총 물질이 정제된다면 5.04 g, 71% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.8(dd, *J* = 8.0, 13.0 Hz, 1H), 7.68(dd, *J* = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 6.9-7.4(m, 14H), 5.17(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.60-4.66(m, 1H), 3.13-3.22(m, 1H), 1.8-2.1(m, 4H) ppm.

<294>

4-BPA에 대한 다른 합성(반응식 7에 도시됨).

<295>

단계 7-1. (3'-(벤질옥시)-4'-{(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스포산(**H1**)의 제조



<296>

<297>

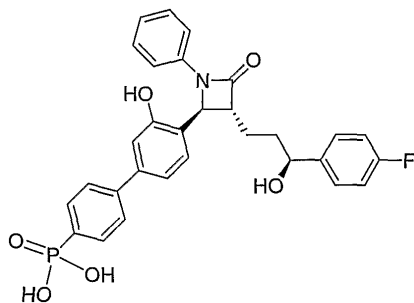
500-mL의 3목 플라스크를 (3*R*,4*S*)-4-[2-(벤질옥시)-4-브로모페닐]-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(30.0 g, 53.5 mmol), [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포산(16.0 g, 56.3 mmol) 및 탈기한 에탄올(200-proof, 54 mL, 1.0 M)로 충전하였다. 혼합물을 45 °C로 승온시켜 자유흐름 슬러리를 만들었다. 인산칼륨(34.1 g, 160.6 mmol)을 가열중인 탈기한 물(36 mL, 4.5 M) 중에 용해시키고 상기 반응 플라스크에 첨가하였다. *trans*-비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(1.88 g, 2.68 mmol)를 슬러리로 에탄올(200-proof, 2 x 9 mL)에 첨가하고, 산소를 제거하기 위해 10분 동안 질소가스를 용액 속에 직접 버블링해서 탈기하면서 혼합물을 45 °C에서 교반하였다. 이 혼합액은 10분 후 72°C에 이르면 녹빛으로 변하고, 혼합물을 80 °C까지 가열하면 혼합액은 균질해지고 색은 진한 갈색으로 변하게 된다. 반응물을 2시간 동안 80 °C에서 교반하고, 35 °C로 냉각하고, 2.5 N 염산 수용액(300 mL) 및 에틸 아세테이트(150 mL)로 반응을 중단시키고, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과한 다음, 에틸 아세테이트(150 mL)로 세척하였다. 혼합물을 흔들고, 층들을 분리하고, 유기층을 0.05 N 염산 수용액(300 mL)으로 세척하였다. 수성층을 순차적으로 에틸 아세테이트(300 mL)로 역추출한 다음, 선명하고 진한 갈색 유기층을 합해서 300 mL까지 부분적으로 농축하여 용매의 부피를 줄이고, 또한 잔류 염산을 제거하였다. 디사이클로헥실아민(11.4 mL, 57.2 mmol)을 에틸 아세테이트 용액에 첨가해서 포스포네이트 염을 침전시켰다. 혼합물을 60°C에서 30분 동안 데우면서 격렬하게 교반하고 여과한 다음, 여과피를 따뜻한 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 세척하였다. 공기 및 진공 중 건조하

여

(3'-(벤질옥시)-4'-((2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스폰산 디사이클로헥실암모늄 염(H1·DCHA)(39.7 g, 91% 수율)을 회색이 도는 황갈색의 밝은 고체로서 수득하였다; HPLC R_T 6.9 분; HPLC 순도 90.9 A%; 융점 235 °C(dec.); ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.86(dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 2H), 7.59(dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 2H), 7.45-7.32(m, 5H), 7.28-7.18(m, 8H), 7.08-7.02(m, 1H), 6.98(t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.29(d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.22(d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.16(d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.55-4.51(m, 1H), 3.22-3.13(m, 3H), 2.08-2.03(m, 4H), 1.91-1.82(m, 8H), 1.75-1.69(M, 2H), 1.45-1.15(m, 10H) ppm; LRMS [M-OH]⁺ = 620.6.

<298> (3'-(벤질옥시)-4'-((2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스폰산 디사이클로헥실암모늄 염(39.5 g, 48.2 mmol)을 메탄올(30 mL) 중에 현탁시키고, 1.0 N 염산 수용액(300 mL) 및 에틸 아세테이트(200 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반하고, 셀라이트(등록상표)를 통해 여과한 다음, 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 층들을 분리하고, 유기층을 0.05 N 염산 수용액(2 x 200 mL)으로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(150 mL)로 순차적으로 역추출하고 유기층을 합한 다음, 농축하였다. 농축 물질을 에탄올(200-proof, 120 mL) 중에 용해시키고, 탈색 차콜(4.0 g) 및 셀라이트(등록상표)(4.0 g)로 처리하고, 30분 동안 50°C로 데우고, 실온으로 냉각시키고, 에탄올(200-proof, 120 mL)로 세척한 셀라이트(등록상표)를 통해서 여과하고 농축하여 (3'-(벤질옥시)-4'-((2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스폰산(H1)(~35.0 g, 포획된 용매에 기인한 100% 초과 수율)을 연한 어두운 황록색 폼(foam)으로서 수득하였으며, 이를 추가적인 정제 없이 수산화분해에 직접 사용하였다; HPLC R_T 6.7 분; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.85(dd, J = 12.7, 7.9 Hz, 2H), 7.68(d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.45-7.33(m, 5H), 7.26-7.16(m, 9H), 7.06-7.00(m, 1H), 6.97(t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.28(d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.21(d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.15(d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.54-4.51(m, 1H), 3.18-3.12(m, 1H), 1.96-1.80(m, 4H) ppm.

<299> 단계 7-2. (4'-((2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산(4-BPA)의 제조

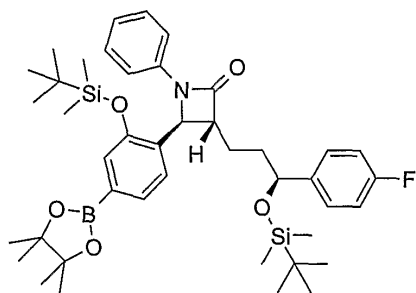


<300>

<301> 400-mL의 수소화 압력 플라스크를 에탄올(200-proof, 72 mL; 0.2 M) 중 (3'-(벤질옥시)-4'-((2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}비페닐-4-일)포스폰산(H1)(9.2 g, 14.4 mmol)으로 충전하였다. 습한 10% 탄소 상 팔라듐(57.76 중량% 물, 3.63 g, 1.44 mmol Pd)을 고체로서 첨가하고, 수소 가스로 상기 플라스크의 압력을 14 psi가 되게 하고 퍼징하고(10회 반복), 14 psi의 압력에서 흑색 용액을 격렬하게 교반하였다. 30시간 이후에 반응을 완결시키고, 압력을 방출시키고, 용액을 15분 동안 질소가스로 퍼징하였다. 혼합물을 전면이 덮은 질소가스 하에서 셀라이트(등록상표)를 통해서 여과하고, 따뜻한(60°C) 에탄올(200-proof, 100 mL)로 세척하고, 진공 농축하여 (4'-((2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-하이드록시프로필]-4-옥소-1-페닐아제티딘-2-일}-3'-하이드록시비페닐-4-일)포스폰산(4-BPA)(7.1 g, 90%수율)을 회백색 단단한 폼(foam)으로서 수득하였다; HPLC R 5.0 분; HPLC 순도 94.3 A%.

<302> 다른 중간생성물의 합성

<303> (3R,4S)-3-[(3S)-3-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-[2-[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-페닐아제티딘-2-온의 제조



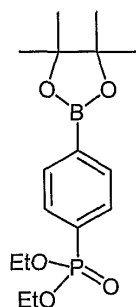
<304>

<305>

(3*R*,4*S*)-4-(4-브로모-2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)페닐)-3-[(3*S*)-3-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-1-페닐아제티딘-2-온(0.42g, 0.60 mmol)을 밀봉된 관에서 디옥산(15 mL) 중에 용해시켰다. 비스(피나콜라토)디보론(0.17 g, 0.66 mmol), 아세트산 칼륨(0.18g, 1.83 mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 팔라듐(II) 디클로로메탄 부가 생성물(14.6 mg, 0.018 mmol)을 첨가하고, 반응물을 아르곤으로 탈기하고 24시간 동안 85°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 50 mL의 1:1 에틸 아세테이트-헥산으로 희석하고, 100 mL의 0.1 N 염산 및 2 x 100 mL의 염수로 세척하였다. 유기층을 모으고, 부분적으로 농축하여 부피를 반으로 줄이고, 10 g의 실리카겔을 통해 여과하고, 50 mL의 에틸 아세테이트로 세척한 다음, 진공 농축하여 (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-3-(4-플루오로페닐)프로필]-4-[2-([*tert*-부틸(디메틸)실릴]옥시)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-1-페닐아제티딘-2-온을 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.18(m, 9H), 7.02-6.96(m, 1H), 6.95(t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.11(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.63(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.06(dt, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 1.96-1.79(m, 4H), 1.31(br s, 12H), 1.05(s, 9H), 0.86(s, 9H), 0.35(s, 3H), 0.32(s, 3H), 0.00(s, 3H), -0.20(s, 3H) ppm.

<306>

디에틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐] 포스포네이트의 제조



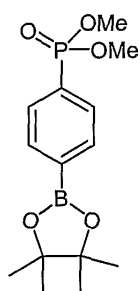
<307>

<308>

마그네슘과 파라-디브로모벤젠의 반응으로부터 유도된 그리냐르 시약을 에더(Edder) 등의 제조과정[*Org. Lett.* **2003**, *5*, 1879-1882]에 따라 디에틸 클로로포스페이트와 반응시켜 디에틸 4-브로모페닐포스포네이트를 수득하였다. 디에틸 4-브로모페닐포스포네이트의 대응하는 피나콜 보로네이트 에스테르로의 변환은, 본질적으로 이시야마(Ishiyama) 등의 제조과정[*J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510]에 따라 팔라듐촉매의 영향 하에서 비스(피나콜라토)디보론과 반응시켜 수행하였다(팔라듐촉매 크로스 커플링에 대한 추가적인 참조: A. Furstner, G. Seidel *Org. Lett.* **2002**, *4*, 541-543 and T. Ishiyama, M. Murata, T. Ahiko, N. Miyaura *Org. Synth.* **2000**, *77*, 176-185).

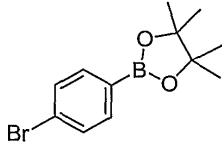
<309>

디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(반응식 3b에 도시됨)의 합성



<310>

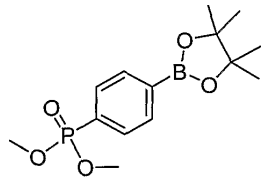
<311> 단계 3b-1. 4-브로모-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤젠(G1)의 제조



<312>

<313> 4-브로모페닐 보론산(52.6 g, 262 mmol)을 실온에서 아세트니트릴(100 mL) 중에 현탁시켰다. 피나콜(29.5 g, 250 mmol)을 첨가하고 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 회전증발로 제거한 다음, 고진공 하에서 4-브로모-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤젠(74.3g, 105% 수율)을 회백색 고체로서 수득하고, 다음 반응에 직접 사용하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.66(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50(d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.34(s, 12H) ppm.

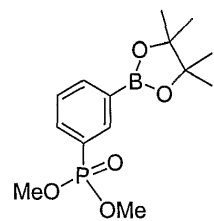
<314> 단계 3b-2. 디메틸[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(G2)의 제조



<315>

<316> 조질 4-브로모-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤젠(74.3 g 조질, 0.25 mol 이론상)을 톨루엔(300 mL, 0.82 M) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 깔대기를 통해 트리메틸 포스파이트(94.0 mL, 0.797 mol)를 첨가하고, 반응물을 105°C로 가열하였다. 톨루엔(200 mL) 중 1,1'-아조비스(사이클로hex산카르보니트릴)(9.8 g, 0.04 mol) 및 트리스(트리메틸실릴) 실란(97.2 mL, 0.315 mol) 용액을 4.5 시간에 걸쳐 1 mL/분의 비율로 상기 플라스크에 적가하였다. 톨루엔을 진공하에서 증류하여 제거하고, 헥산(200 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반한 다음, 빙수욕에 2시간 동안 넣어 두었다. 고체를 여과하고 차가운 헥산(150 mL)으로 세척하고, 공기중 건조한 다음, 일정한 중량까지 진공 건조하여 디메틸[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(46.0g, 56% 수율)를 밝은 크림색 크리스탈 고체로서 수득하였다; 융점 84.2 ± 0.8 °C; R_f 0.29(2:1 에틸 아세테이트-헥산); NMR 순도 99 A% 초과; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.89(dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 2H), 7.81(dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 2H), 3.75(s, 3H), 3.72(s, 3H), 1.34(s, 12 H) ppm; MS [M+H] 312, [2M+H] 625.

<317> 디메틸 [3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트의 제조



<318>

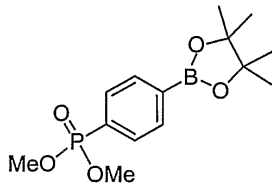
<319> 질소 분위기 하에서 3-클로로페놀(0.50 g, 3.89 mmol)을 건조한 디클로로메탄(20 mL) 중에서 실온에서 교반하였다. 페닐트리플루오로메탄설포네이트(1.80 g, 5.0 mmol), 트리에틸아민(0.90 mL, 6.4 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.10 g, 0.8 mmol)을 연속적으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0.5 N 염산(20 mL) 속에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물, 10% 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 다음, 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 순수한 3-클로로페닐 트리플루오로메탄설포네이트를 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에서 50% 에틸 아세테이트-헥산)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 무색 오일(0.92 g, 91%)로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.16-7.50(m) ppm.

<320> 본 반응은 정상 흡수(abnormal absorbance), 고정된 대기 시간(fixed hold time) 및 30 초 예비 교반(pre-stirring)으로 설정된 마이크로웨이브 장치[PersonalChemistry(등록상표) microwave instrument]를 사용하여

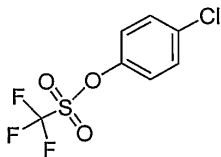
수행되었다. 10-mL 반응 유리병을 톨루엔(4 mL) 중 3-클로로페닐 트리플루오로메탄설포네이트(0.60 g, 2.30 mmol), 디메틸 포스포이트(0.42 mL, 4.58 mmol) 및 트리에틸아민(0.64 mL, 4.59 mmol)으로 충전하였다. 교반되는 용액을 통해서 5분 동안 질소로 버블링한 다음, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.1g)을 첨가하고, 질소로 용액 전체를 덮고 밀봉하였다. 반응 혼합물을 11분 동안 160℃에서 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 황색 용액을 차례대로 물(3x) 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 다음, 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에틸 아세테이트에서 100%)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 순수한 디메틸(3-클로로페닐)포스포네이트를 무색 오일(0.27 g, 57%)로서 수득하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.77(br d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.68(ddt, *J* = 13.0, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.53(quint., *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.45(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 3H) ppm; MS [M+H]⁺ 221, [2M+H]⁺ 441.

<321> 비스(디벤질리딘아세톤)팔라듐(0)(0.10 g, 0.17 mmol) 및 트리사이클로헥실포스핀(0.12 g, 0.43 mmol)을 질소 분위기 하에서 건조한 디옥산(1.0 mL) 중에서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 디메틸(3-클로로페닐)포스포네이트(0.50 g, 2.26 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(0.70 g, 0.27 mmol) 및 아세트산 칼륨(0.30 g, 0.30 mmol)을 분리 플라스크에서 질소환경하의 실온에서 건조한 디옥산(3.0 mL) 중에 혼합시켰다. 팔라듐촉매 용액 일부(0.20 mL)를 클로로포스포네이트를 함유하는 상기 플라스크 속으로 주사하고 이 혼합물을 80 °C에서 가열하였다. 4시간 후에, 추가로 0.2 mL의 상기 촉매용액을 반응혼합물에 주사하고 8시간 동안 80 °C에서 가열한 다음, 80 °C에서 밤새 가열을 계속하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해서 여과하고 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 에틸 아세테이트-헥산(구배: 0% 에틸 아세테이트에서 80%)를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 디메틸 [3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트를 무색 오일(0.41 g)로서 수득하였다. ¹H NMR로 회수된 출발물질 이외에 60:40 혼합 생성물을 검출하였다. 이 혼합물을 추가적인 정제없이 다음 반응에 사용하였다. ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.22(d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.95-8.00(m, 1H), 7.88(ddt, *J* = 13.0, 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.43-7.50(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.73(s, 3H) ppm; MS [M+H]⁺ 312, [2M+H]⁺ 625.

<322> 디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(**62**)의 합성(반응식 3a에 도시됨)

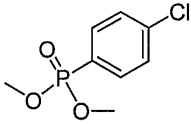


<323>
<324> 단계 3a-1. 4-클로로페닐 트리플루오로메탄설포네이트(**1**)의 제조



<325>
<326> 4-클로로페놀(3.00 g, 23.3 mmol)을 실온에서 질소분위기 하에서 건조한 디클로로메탄(40 mL) 중에서 교반하였다. *N*-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이트)(10.00g, 28.0 mmol), 트리에틸아민(5.1 mL, 36.5 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.10 g, 0.8 mmol)을 연속하여 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 용액을 0.5 N 염산 수용액(100 mL) 속에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물, 10% 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기용액을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 다음, 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에서 50% 에틸 아세테이트-헥산)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 순수한 4-클로로페닐 트리플루오로메탄설포네이트(5.65 g, 93% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.43(d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.23(d, *J* = 9.1 Hz, 2H), ppm.

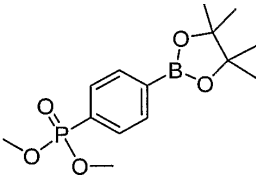
<327> 단계 3a-2. 디메틸(4-클로로페닐)포스포네이트(K2)의 제조



<328>

<329> 톨루엔(25 mL) 중 4-클로로페닐 트리플루오로메탄설포네이트(1.50 g, 5.76 mmol), 디메틸 포스파이트(0.90 mL, 9.81 mmol) 및 트리에틸아민(1.60 mL, 11.4 mmol)을 포함하는 플라스크를 교반되는 용액을 통해서 10분 동안 질소로 버블링함으로써 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.1g)을 첨가하고 반응 혼합물을 6시간 동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 황색 용액을 물(2x) 및 염수로 연속하여 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과한 다음, 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 에틸 아세테이트-헥산(구배: 5% 에틸 아세테이트에서 100%)을 사용하는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 순수한 디메틸(4-클로로페닐)포스포네이트(1.01 g, 79% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.75(dd, J = 13.0, 8.6 Hz, 2H), 7.46(dd, J = 13.0, 8.6 Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 3.74(s, 3H) ppm; MS [M+H]⁺ 221, [2M+H]⁺ 441.

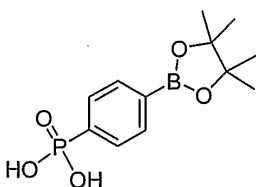
<330> 단계 3a-3. 디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(G2)의 제조



<331>

<332> 본 반응은 정상 흡수(abnormal absorbance), 고정된 대기 시간(fixed hold time) 및 30 초 예비 교반(pre-stirring)으로 설정된 마이크로웨이브 장치[PersonalChemistry(등록상표) microwave instrument]를 사용하여 수행되었다. 유리병을 건조한 디옥산(1.0 mL) 중 비스(디벤질리딘아세톤)팔라듐(0)(0.13 g, 0.23 mmol) 및 트리사이클로헥실포스핀(0.16 g, 0.57 mmol)으로 충전하고, 혼합물을 질소분위기 하에서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 10 mL의 마이크로웨이브 반응 유리병 속에서 디메틸(4-클로로페닐)포스포네이트(0.50 g, 2.26 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(0.60 g, 2.36 mmol) 및 아세트산 칼륨(0.25 g, 2.54 mmol)을 건조한 디옥산(5.0 mL) 중에 질소분위기하의 실온에서 혼합시키고, 교반되는 용액을 통해서 10분 동안 질소로 버블링하였다. 팔라듐측매 용액을 첨가하고 유리병을 밀봉하였다. 상기 조건을 사용하는 마이크로웨이브 장치 안에서 유리병을 160℃에서 20분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해서 여과하고 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 에틸 아세테이트-헥산(구배: 0% 에틸 아세테이트에서 80%)를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피를 수행하여 디메틸 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(0.34 g, 48% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.88(m, 2H), 7.82-7.75(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.73(s, 3H), 1.35(s, 12 H) ppm; MS [M+H]⁺ 312, [2M+H]⁺ 625.

<333> 단계 3b-3. [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포산(G3)의 제조(반응식 3b에 도시됨)



<334>

<335> 디클로로메탄(40 mL) 중 디메틸[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포네이트(6.0 g, 19.2 mmol) 용액을 얼음 속에서 냉각하였다. 브로모트리메틸실란(6.3 mL, 47.8 mmol)을 2분에 걸쳐 적가하고 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물(1.0 mL, 55.6 mmol)을 첨가하고 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고 용매를 감압하에서 회전증발로 제거하였다. 조질 생성물을 1:3 에틸 아세테이트-헥산으로부터 결정화시켜 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]포스포산(4.93g, 90% 수율)을 백색 고체

로서 수득하였다; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.86(m, 4H), 1.34(s, 12H) ppm.

<336> **G3**의 다른 합성법

<337> 피나콜 에스테르(**G1**)(210.0g, 0.742 mol)를 클로로벤젠(500 mL, 1.48 M) 중에 용해시키고, 트리메틸 포스파이트(270.7 mL, 2.23 mol)를 깔때기를 통해서 첨가하고 반응물을 110°C로 가열하였다. 클로로벤젠(250 mL) 중 1,1'-아조비스-사이클로헥산 카르보닐(19.9 g, 0.082 mol) 및 트리-n-부틸주석 수소화물(235.7 mL, 0.85 mol) 용액을 4.5시간에 걸쳐 플라스크에 적가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 110°C에서 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 불화칼륨(172.4g, 2.97 mol) 및 물(53.42 mL, 2.97 mol)을 첨가하고 반응물을 주위온도에서 18시간 동안 두었다. 황산나트륨(50 g)을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트(등록상표) 패드 및 황산나트륨을 통해서 여과하고, 디클로로메탄(2 x 750 mL)으로 세척하고 진공 농축하여 디메틸 포스포네이트(**G2**)를 황색 고체로서 수득하였다.

<338> 3-L 플라스크를 디메틸 포스포네이트(**G2**)(이론상 0.742 mol) 및 무수 디클로로메탄(740 mL, 1.0 M)으로 충전한 다음, 첨가 깔때기를 통해 브로모트리메틸실란(225.2 mL, 1.71 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 주위온도에서 교반한 다음, 물(53.2 mL, 3.34 mol)을 첨가하고 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조질 포스폰산(**G3**)을 황색 고체로서 수득하였다. 조질 생성물을 60°C에서 750 mL의 tert-부틸 메틸 에테르 중에서 재결정화시키고 밤새 주위온도로 냉각시켰다. 현탁액을 빙수욕에서 2시간 동안 교반하고 여과하여 순수한 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐] 포스폰산(132.5 g, 63.1 % 수율)을 수득하였다. 모액을 농축한 다음, 60 °C에서 아세토니트릴(750 mL) 중에서 재결정화시키고, 주위 온도로 냉각시키고 여과하여 39.7 g의 순수한 [4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐] 포스폰산(**G3**)(18.9 % 수율, 총 수율 172.2g, 82 %)을 수득하였다.