(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월23일
(11) 등록번호 10-2546513
(24) 등록일자 2023년06월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/10 (2006.01) *C07C 271/22* (2006.01)
C07D 307/33 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/10 (2013.01)
C07C 271/22 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7020824
(22) 출원일자(국제) 2017년12월20일
심사청구일자 2020년12월18일
(85) 번역문제출일자 2019년07월17일
(65) 공개번호 10-2019-0095408
(43) 공개일자 2019년08월14일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2017/045729
(87) 국제공개번호 WO 2018/117152
국제공개일자 2018년06월28일
(30) 우선권주장
JP-P-2016-247607 2016년12월21일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120051649 A*
JPWO2017006968 A1
JP2016512195 A
JP2010504351 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤
일본국 도쿄토 미나토쿠 토라노몽 4쵸메 1방 1고
레오 파마 에이/에스
덴마크 데카-2750 발레룹 인두스트리파르켄 55
(72) 발명자
다키구치, 히로무
일본국 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키초 1반 1고 니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고 겐큐쇼 내
히가시, 아키노부
일본국 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키초 1반 1고 니뽄 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고 겐큐쇼 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장수길, 양영준

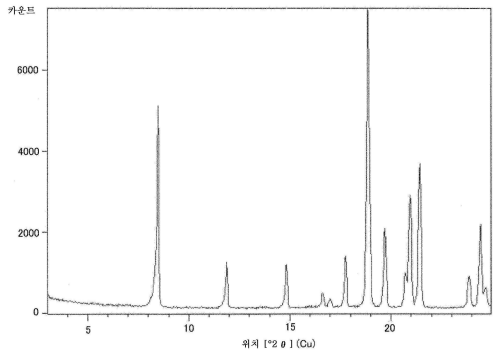
전체 청구항 수 : 총 41 항 심사관 : 김상인

(54) 발명의 명칭 **7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체의 제조 방법 및 그의 합성 중간체**

(57) 요 약

본 발명은, 야누스 키나아제(JAK) 저해제로서 유용한 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체의 제조 방법, 그의 중간체 및 그 중간체의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은, (3S,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄의 유기산과의 염을 사용한 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴의 제조 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07D 307/33 (2013.01)
C07D 403/06 (2013.01)
C07D 491/10 (2013.01)
C07D 519/00 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

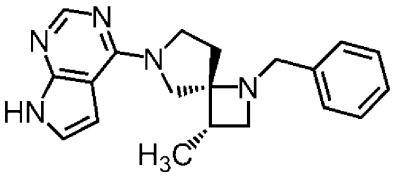
(72) 발명자
이나바, 다카시
일본국 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키초 1반 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고 겐큐쇼 내
와타나베, 다카시
일본국 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키초 1반 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고 겐큐쇼 내
다케이치, 츠바사
일본국 5691125 오사카후 다카츠키시 무라사키초 1반 1고 니쁜 다바코 산교 가부시키가이샤 이야쿠 소고 겐큐쇼 내
페테르센, 안데르스 클라르스코프
덴마크 데카-2750 발레룹 인두스트리파르켄 55 레오파마에이/에스 내
베소에, 페르
덴마크 데카-2750 발레룹 인두스트리파르켄 55 레오파마에이/에스 내
옌센, 킴 레벡
덴마크 데카-2750 발레룹 인두스트리파르켄 55 레오파마에이/에스 내
보른홀트, 얀
덴마크 데카-2750 발레룹 인두스트리파르켄 55 레오파마에이/에스 내
엡드룹, 소렌
덴마크 데카-2750 발레룹 인두스트리파르켄 55 레오파마에이/에스 내

명 세 서

청구범위

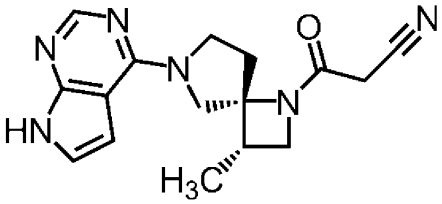
청구항 1

식 [13]



[13]

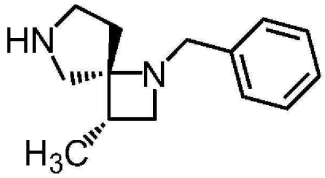
의 화합물 또는 그의 염을 사용하여, 식 [17]



[17]

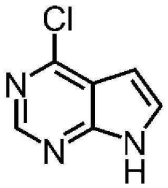
의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이며, 방법은 이하의 공정:

(1) 식 [10]



[10]

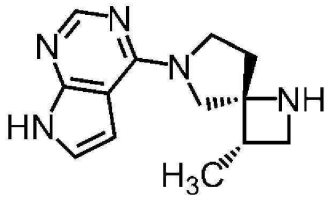
의 화합물 또는 그의 유기산과의 염과 식 [12]



[12]

의 화합물을 반응시킴으로써 식 [13]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정,

(2) 식 [13]의 화합물 또는 그의 염으로부터 벤질을 제거함으로써 식 [14]



[14]

의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정, 및

(3) 식 [14]의 화합물 또는 그의 염을 시아노아세틸화함으로써 식 [17]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정

을 포함하고,

식 [10]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [10]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 2

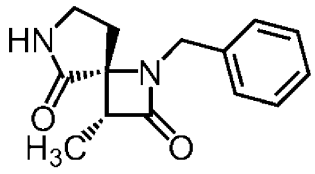
제1항에 있어서, 유기산과의 염이 이숙신산염, 옥살산염 또는 헤미옥살산염인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 유기산과의 염이 헤미옥살산염인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 식 [9]



[9]

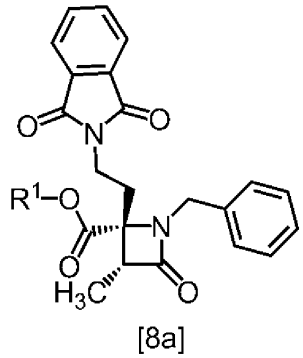
의 화합물을 환원함으로써 식 [10]의 화합물 또는 그의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 환원이 산 및 수소화알루미늄리튬의 존재하에서 행해지는, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 식 [8a]



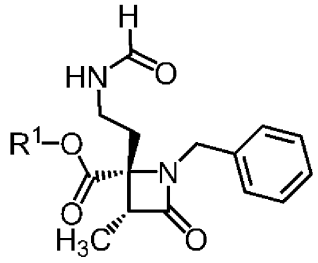
[8a]

(식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

의 화합물로부터 프탈로일을 제거함으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 식 [16a]



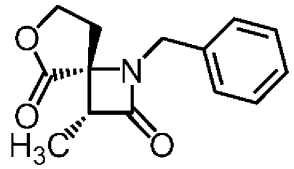
[16a]

(식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

의 화합물로부터 포르밀을 제거함으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 식 [7]

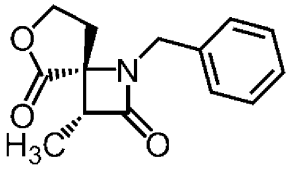


[7]

의 화합물과 프탈이미드칼륨을 반응시킨 후, 에스테르화함으로써 식 [8a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 식 [7]

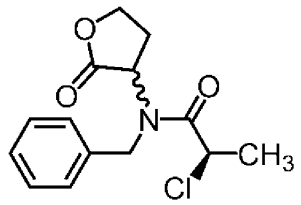


[7]

의 화합물과 디포르밀아미드나트륨을 반응시킨 후, 에스테르화함으로써 식 [16a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 식 [6]



[6]

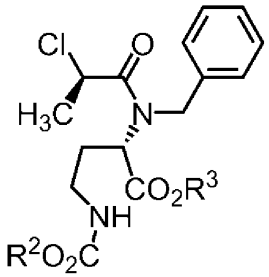
의 화합물과 염기를 반응시킴으로써 식 [7]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 염기가 리튬헥사메틸디실라지드인, 방법.

청구항 12

제4항에 있어서, 식 [27a]



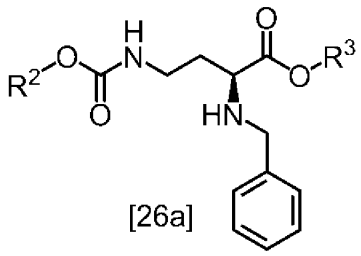
[27a]

(식 중, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 벤질이다.)

의 화합물을 환화시킴으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 13

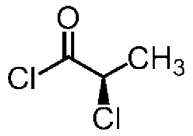
제12항에 있어서, 식 [26a]



[26a]

(식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

의 화합물 또는 그의 염과 식 [5]

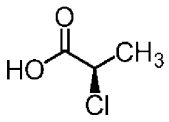


[5]

의 화합물을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [27a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 식 [4]

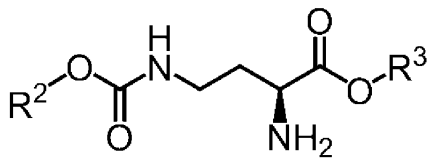


[4]

의 화합물과 클로로화제를 반응시킴으로써 식 [5]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 식 [25a]



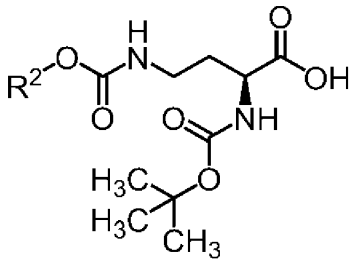
[25a]

(식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

의 화합물 또는 그의 염과 벤즈알데히드를 반응시킴으로써 식 [26a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 식 [24a]



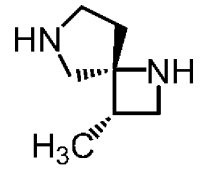
[24a]

(식 중, R^2는 상기와 동일한 의미이다.)

의 화합물 또는 그의 염을 에스테르화함으로써 식 [25a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

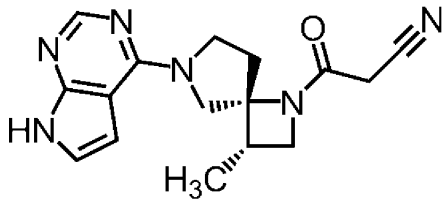
청구항 17

식 [31]



[31]

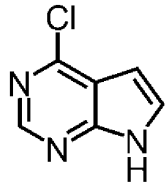
의 화합물 또는 그의 유기산과의 염을 사용하여, 식 [17]



[17]

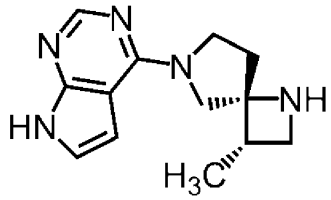
의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이며, 이하의 공정을 포함하는 방법:

(1) 식 [31]의 화합물 또는 그의 유기산과의 염과 식 [12]



[12]

의 화합물 또는 그의 염을 반응시킴으로써 식 [14]



[14]

의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정, 및

(2) 식 [14]의 화합물 또는 그의 염을 시아노아세틸화함으로써 식 [17]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정.

청구항 18

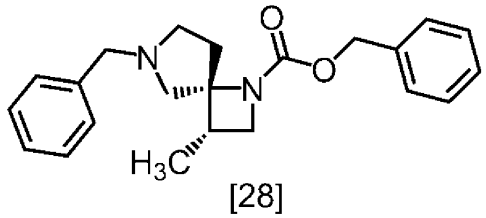
제17항에 있어서, 식 [31]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [31]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 유기산과의 염이 이숙신산염 또는 옥살산염인, 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 식 [28]



[28]

의 화합물 또는 그의 유기산과의 염으로부터 식 [31]의 화합물 또는 그의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 21

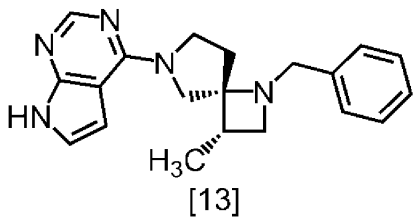
제20항에 있어서, 식 [28]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [28]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 식 [28]의 화합물의 유기산과의 염이 옥살산염인, 방법.

청구항 23

식 [13]

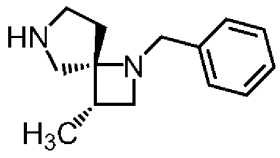


[13]

의 화합물 또는 그의 염.

청구항 24

식 [10]



[10]

의 화합물 또는 그의 유기산과의 염.

청구항 25

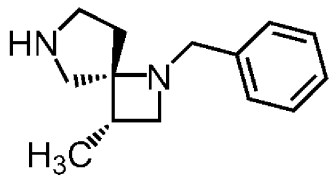
제24항에 있어서, 유기산과의 염이 이숙신산염, 옥살산염 또는 헤미옥살산염인, 염.

청구항 26

제24항에 있어서, 유기산과의 염이 헤미옥살산염인, 염.

청구항 27

식 [10]

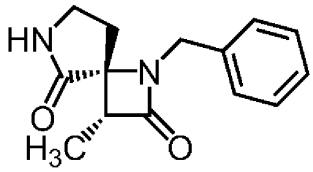


[10]

의 화합물의 이숙신산염의 결정이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 4.8° ±0.2° , 11.2° ±0.2° , 16.2° ±0.2° , 18.1° ±0.2° 또는 20.1° ±0.2° 에 적어도 1개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정.

청구항 28

식 [9]

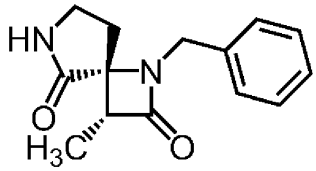


[9]

의 화합물.

청구항 29

식 [9]

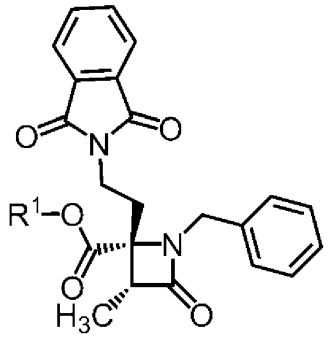


[9]

의 화합물의 결정이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 10.6° ±0.2° , 16.0° ±0.2° , 17.5° ±0.2° , 18.3° ±0.2° 또는 19.2° ±0.2° 에 적어도 1개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정.

청구항 30

식 [8a]



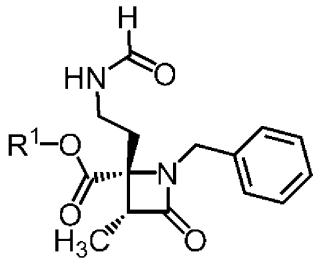
[8a]

(식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

의 화합물.

청구항 31

식 [16a]



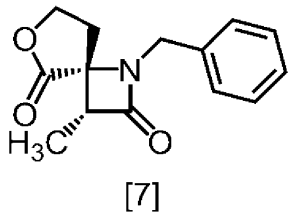
[16a]

(식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

의 화합물.

청구항 32

식 [7]

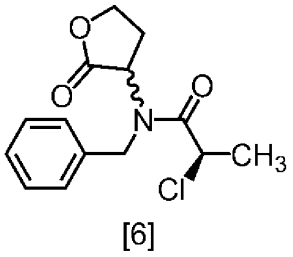


[7]

의 화합물.

청구항 33

식 [6]

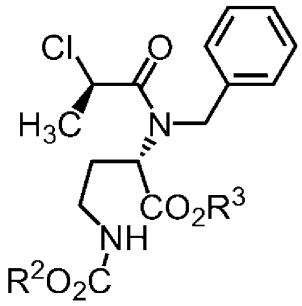


[6]

의 화합물.

청구항 34

식 [27a]



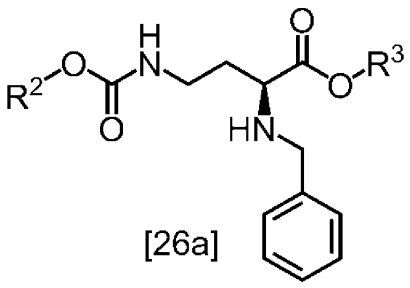
[27a]

(식 중, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 벤질이다.)

의 화합물.

청구항 35

식 [26a]



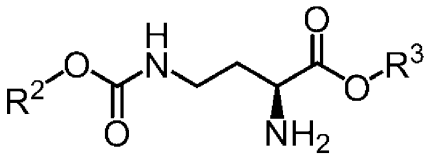
[26a]

(식 중, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 벤질이다.)

의 화합물 또는 그의 염.

청구항 36

식 [25a]



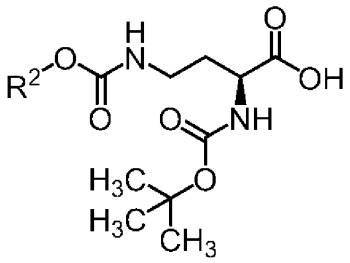
[25a]

(식 중, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 벤질이다.)

의 화합물 또는 그의 염.

청구항 37

식 [24a]



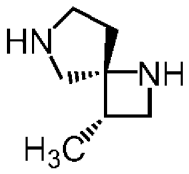
[24a]

(식 중, R^2는 메틸, 에틸 또는 벤질이다.)

의 화합물 또는 그의 염.

청구항 38

식 [31]



[31]

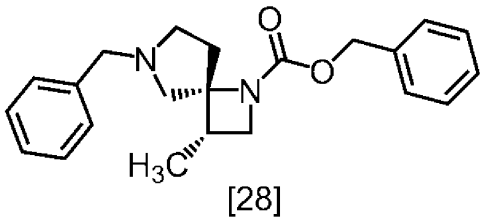
의 화합물 또는 그의 유기산염과의 염.

청구항 39

제38항에 있어서, 유기산과의 염이 이숙신산염 또는 옥살산염인, 염.

청구항 40

식 [28]



[28]

의 화합물의 유기산과의 염.

청구항 41

제40항에 있어서, 유기산과의 염이 옥살산염인, 염.

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 야누스 키나아제(JAK) 저해제로서 유용한 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체의 제조 방법, 그의 합성 중간체 및 그 합성 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] JAK는, 세포질 단백질 티로신 키나아제족에 속하며, JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2 등이 포함된다.

[0003] 특허문헌 1에는, JAK 저해제로서 유용한 화합물 A(화합물 [17]: 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴)이 개시되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 국제 공개 공보 제WO2011/013785호

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) STACY, DM et al. Synthesis and biological evaluation of triazole-containing N-acyl homoserine lactones as quorum sensing modulators. Org Biomol Chem. Feb 14 2013, Vol.11, No.6, pages 938-954.

발명의 내용

해결하려는 과제

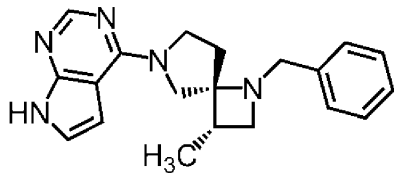
[0006] 본 발명은, JAK 저해제로서 유용한 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체의 제조 방법, 그의 합성 중간체 및 그의

합성 중간체의 제조 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은, 이하의 양태를 포함한다:

[0008] 식 [13]

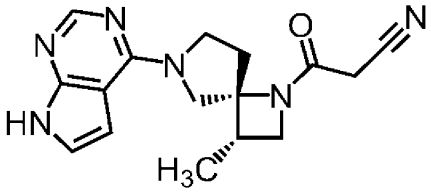


[13]

[0009]

[0010] 의 화합물 또는 그의 염을 사용하여,

[0011] 식 [17]

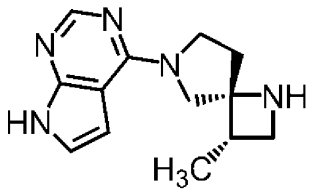


[17]

[0012]

[0013] 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이며, 이하의 공정을 포함하는 방법:

[0014] (1) 식 [13]의 화합물 또는 그의 염으로부터 벤질을 제거함으로써 식 [14]

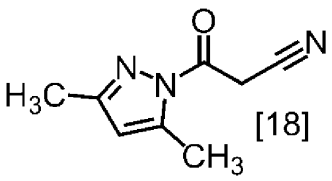


[14]

[0015]

[0016] 의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정, 및

[0017] (2) 식 [14]의 화합물 또는 그의 염을 식 [18]



[18]

[0018]

[0019] 의 화합물과 반응시킴으로써 식 [17]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은, BABL-HC [3]의 분말 X선 회절 패턴의 다중 기록을 나타낸다. 종축에 회절 강도(cps: counts per second), 횡축에 회절각 2Θ(°)를 나타낸다.

도 2는, RR-MDDO [9]의 분말 X선 회절 패턴의 다중 기록을 나타낸다. 종축에 회절 강도(cps: counts per second), 횡축에 회절각 2Θ(°)를 나타낸다.

도 3은, 실시예 3에 있어서의 조 RR-MDDO [9]의 HPLC에 의한 분석의 결과를 나타낸다. 종축에 흡광도(AU), 횡축에 유지 시간(분)을 나타낸다.

도 4는, 실시예 3의 결정화 공정을 거친 RR-MDDO [9]의 HPLC에 의한 분석의 결과를 나타낸다. 종축에 흡광도(AU), 횡축에 유지 시간(분)을 나타낸다.

도 5는, SR-MDBN-DSU [11-1]의 분말 X선 회절 패턴의 다중 기록을 나타낸다. 종축에 회절 강도(cps: counts per second), 횡축에 회절각 2Θ(°)를 나타낸다.

도 6은, 실시예 8의 공정 1에 있어서의 조 SR-MDBN [10]으로부터 얻어진 화합물 [21]의 HPLC에 의한 분석의 결과를 나타낸다. 종축에 흡광도(AU), 횡축에 유지 시간(분)을 나타낸다.

도 7은, 실시예 8의 공정 2의 결정화 공정을 거친 SR-MDBN-DSU [11-1]로부터 얻어진 화합물 [21]의 HPLC에 의한 분석의 결과를 나타낸다. 종축에 흡광도(AU), 횡축에 유지 시간(분)을 나타낸다.

도 8은, 실시예 8-2에 있어서의 SR-MDBN의 일숙신산염의 시차 주사 열량 측정(DSC) 곡선을 나타낸다.

도 9는, 실시예 9에 있어서의 조 SR-MDBN-DSU [11-1]의 HPLC에 의한 분석의 결과를 나타낸다. 종축에 흡광도(AU), 횡축에 유지 시간(분)을 나타낸다.

도 10은, 실시예 9에 있어서의 정제 공정을 거친 SR-MDBN-DSU [11-1]의 HPLC에 의한 분석의 결과를 나타낸다. 종축에 흡광도(AU), 횡축에 유지 시간(분)을 나타낸다.

도 11은, 화합물 A(화합물 [17])의 1-에탄올화물의 분말 X선 회절 패턴의 다중 기록을 나타낸다. 종축에 회절 강도(cps: counts per second), 횡축에 회절각 2Θ(°)를 나타낸다.

도 12는, 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33]) 종결정의 시차 주사 열량 측정(DSC) 곡선을 나타낸다.

도 13은, 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33]) 종결정의 분말 X선 회절 패턴의 다중 기록을 나타낸다. 종축에 회절 강도(cps: counts per second), 횡축에 회절각 2Θ(°)를 나타낸다.

도 14는, 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33])의 시차 주사 열량 측정(DSC) 곡선을 나타낸다.

도 15는, 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33])의 분말 X선 회절 패턴의 다중 기록을 나타낸다. 종축에 회절 강도(cps: counts per second), 횡축에 회절각 2Θ(°)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 명세서에 있어서의 용어의 정의는 이하와 같다.

[0022] 본 명세서 중에 있어서, 예를 들어 식 [17]의 화합물을 화합물 [17]이라 기재하기도 한다.

[0023] 할로겐의 예로서, 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 들 수 있다.

[0024] C_{1-4}알킬이란, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬을 의미한다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다.

[0025] 화합물의 염은, 본 발명에 관한 화합물과 형성하는 염이면 어떠한 염이어도 되고, 예를 들어 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 아미노산과의 염 등이 포함된다.

[0026] 무기산으로서는, 예를 들어 염산, 질산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등을 들 수 있다. 바람직한 무기산은 염산이다.

[0027] 유기산으로서는, 예를 들어 옥살산, 말론산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 테레프탈산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 10-캄포술폰산 등을 들 수 있다. 바람직한 유기산은, 옥살산, L-타르타르산, D-타르타르산, 숙신산, (+)-10-캄포술폰산 및 (-)-10-캄포술폰산이다. 보다 바람직한 유기산은, 옥살산, 숙신산, L-타르타르산, D-타르타르산 및 (+)-10-캄포술폰산이다.

[0028] 무기 염기와의 염으로서는, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0029] 유기 염기로서는, 예를 들어 메틸아민, 디에틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민, 구아니딘, 피리딘, 피콜린, 콜린, 신코닌, 메글루민 등을 들 수 있다.

[0030] 아미노산으로서는, 예를 들어 리신, 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산 등을 들 수 있다.

[0031] 공지된 방법에 따라, 본 발명에 관한 화합물과, 무기 염기, 유기 염기, 무기산, 유기산 또는 아미노산을 반응시킴으로써, 본 발명의 화합물의 염을 얻을 수 있다.

[0032] 클로로화제로서는, 예를 들어 염화티오닐, 염화옥살릴, 염화포스포릴 등을 들 수 있다. 바람직한 클로로화제는 염화티오닐이다.

[0033] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염은, 그의 용매화물로서 존재하는 경우가 있다.

[0034] 용매화물이란, 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염에, 용매의 분자가 배위한 것이며, 수화물도 포함된다. 용매화물은, 제약상 허용되는 용매화물이 바람직하고, 예를 들어 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염의 수화물, 에탄올화물, DMSO화물, 1-프로판올화물, 2-프로판올화물, 클로로포름화물, 디옥산화물, 아니솔화물, 아세톤화물, 에틸렌글리콜화물, 디메틸아세트아미드화물 등을 들 수 있다.

[0035] 공지된 방법에 따라, 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염의 용매화물을 얻을 수 있다.

[0036] 본 발명에 관한 화합물은, 호변 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 이 경우, 본 발명에 관한 화합물은, 개개의 호변 이성체 또는 상이한 호변 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0037] 본 발명에 관한 화합물은, 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 경우가 있다. 이 경우, 본 발명에 관한 화합물은, E체, Z체, 또는 E체와 Z체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0038] 본 발명에 관한 화합물은, 시스/트랜스 이성체로서 인식해야 할 입체 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 이 경우, 본 발명에 관한 화합물은, 시스체, 트랜스체, 또는 시스체와 트랜스체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

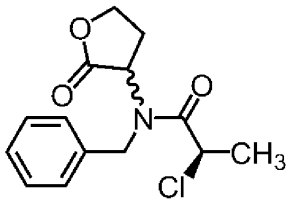
[0039] 본 발명에 관한 화합물은, 1 또는 그 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖는 경우가 있다. 이 경우, 본 발명에 관한 화합물은, 단일의 에난티오머, 단일의 디아스테레오머, 에난티오머의 혼합물 또는 디아스테레오머의 혼합물로서 존재하는 경우가 있다.

[0040] 본 발명에 관한 화합물은, 아트로프 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 이 경우, 본 발명에 관한 화합물은, 개개의 아트로프 이성체 또는 상이한 아트로프 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0041] 본 발명에 관한 화합물은, 상기한 이성체를 발생시키는 구조상의 특징을 동시에 복수 포함할 수 있다. 또한, 본 발명에 관한 화합물은, 상기한 이성체를 모든 비율로 포함할 수 있다.

[0042] 입체 화학을 특정하지 않고 표기한 식, 화학 구조 또는 화합물명은, 그 밖에 주석 등의 언급이 없는 한, 존재할 수 있는 상기한 이성체를 모두 포함할 수 있다.

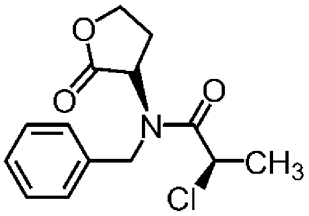
[0043] 파선으로 기재된 화학 결합은, 당해 화합물이 입체 이성체의 혼합물 또는 어느 한쪽의 이성체인 것을 나타낸다. 예를 들어 식 [6]



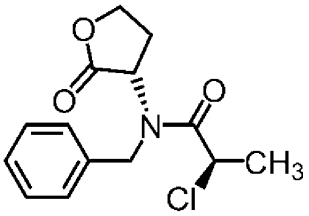
[6]

[0044]

[0045] 의 화합물은, 식 [6-1]과 식 [6-2]



[6-1]



[6-2]

[0046]

[0047] 의 혼합물 또는 어느 한쪽의 화합물인 것을 의미한다.

[0048] 디아스테레오머 혼합물은, 크로마토그래피나 결정화 등의 관용되고 있는 방법에 의해, 각각의 디아스테레오머로 분리할 수 있다. 또한, 입체 화학적으로 순수한 출발 물질을 사용함으로써, 또는 입체 선택적인 반응을 사용하는 합성 방법에 의해 각각의 디아스테레오머를 얻을 수도 있다.

[0049] 에난티오머 혼합물로부터의 각각의 단일의 에난티오머로의 분리는, 당분야에서 잘 알려진 방법으로 행할 수 있다.

[0050] 예를 들어, 에난티오머 혼합물과, 실질적으로 순수한 에난티오머이며 키랄 보조제(chiral auxiliary)로서 알려져 있는 화합물을 반응시켜 형성시킨 디아스테레오머 혼합물로부터, 분별 결정화나 크로마토그래피와 같은 표준적인 방법에 의해, 이성체 비율을 높인 또는 실질적으로 순수한 단일의 디아스테레오머를 분리할 수 있다. 이 분리된 디아스테레오머를, 부가된 키랄 보조제를 개열 반응으로 제거함으로써, 목적으로 하는 에난티오머로 변환할 수 있다.

[0051] 또한, 당분야에서 잘 알려진, 키랄 고정상을 사용하는 크로마토그래피법에 의해, 에난티오머 혼합물을 직접 분리하여 목적으로 하는 에난티오머를 얻을 수도 있다.

[0052] 혹은, 목적으로 하는 에난티오머를, 실질적으로 순수한 광학 활성 출발 원료를 사용함으로써, 또는 프로키랄(prochiral)인 합성 중간체에 대하여 키랄 보조제나 비대칭 촉매를 사용한 입체 선택적 합성(즉, 비대칭 유도)을 행함으로써도 얻을 수 있다.

[0053] 절대 입체 배치는 결정성의 최종 생성물 또는 합성 중간체의 X선 결정 구조 해석에 의해 결정할 수 있다. 이 때, 필요에 따라서는 입체 배치가 기지된 비대칭 중심을 갖는 시약으로 유도화된 결정성의 최종 생성물 또는 합성 중간체를 사용하여 절대 입체 배치를 결정해도 된다. 본 명세서에 있어서의 입체 배치는, 화합물 [17]의 클로로포름화물의 결정의 X선 결정 구조 해석에 기초하여 특정하였다.

[0054] 본 발명에 관한 화합물은, 결정 또는 비정질(아몰퍼스)이어도 된다.

[0055] 본 발명에 관한 화합물은, 동위체 원소(^{3}H, ^{14}C, ^{35}S 등)로 표지되어 있어도 된다.

[0056] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물을 제조하는 방법을 이하에 예시한다.

[0057] 각 공정에 있어서, 반응은 용매 중에서 행해도 된다.

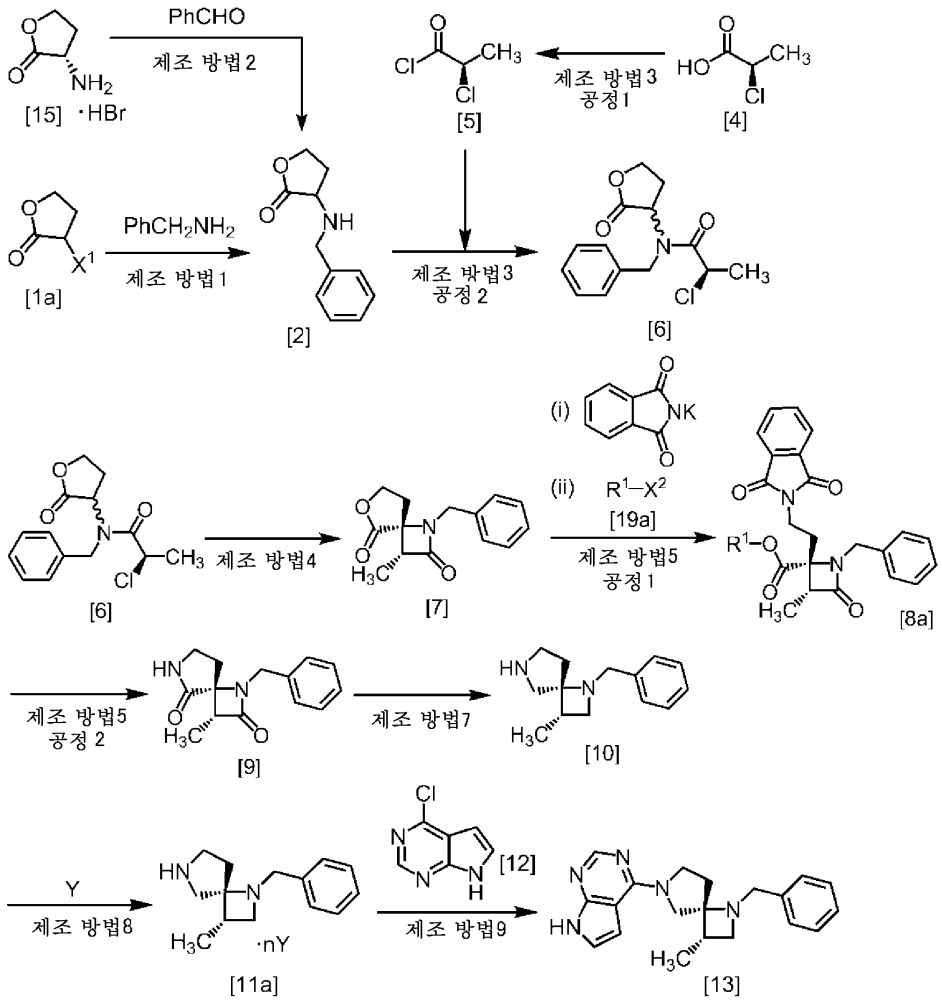
[0058] 각 공정에서 얻어지는 화합물은, 필요에 따라 증류, 재결정, 칼럼 크로마토그래피 등의 공지된 방법으로 단리 및 정제할 수 있지만, 경우에 따라서는, 단리 또는 정제하지 않고 다음 공정으로 진행할 수 있다.

[0059] 본 명세서에 있어서, 실온이란 온도를 제어하지 않은 상태를 나타내며, 하나의 형태로서 1℃ 내지 40℃를 의미한다. 반응 온도는, 기재된 온도±5℃, 바람직하게는 ±2℃를 포함할 수 있다.

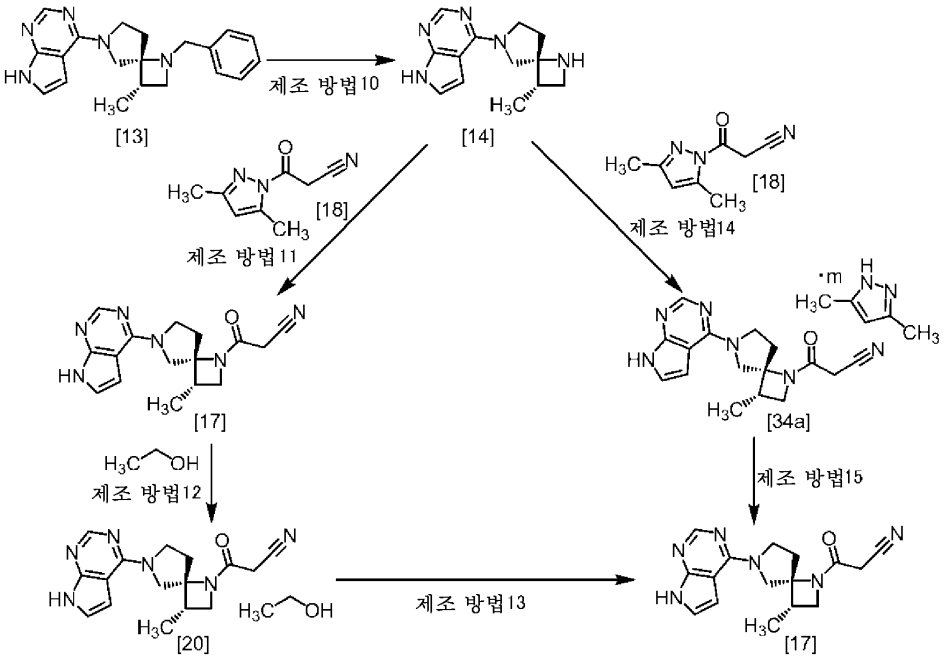
[0060] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물을 제조하는 방법을 이하의 스킴 1에 예시한다. 구체적으로는 화합물 [8a]를 경유하는 스킴을 나타낸다.

[0061] [스킴 중, X^1은 염소 또는 브롬이다. R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다. X^2는 할로겐이다. Y는 산이다. n은 0.5 내지 2의 임의의 숫자이다. m은 0.4 내지 0.5의 임의의 숫자이다.]

[0062] 스킴 1



[0063]

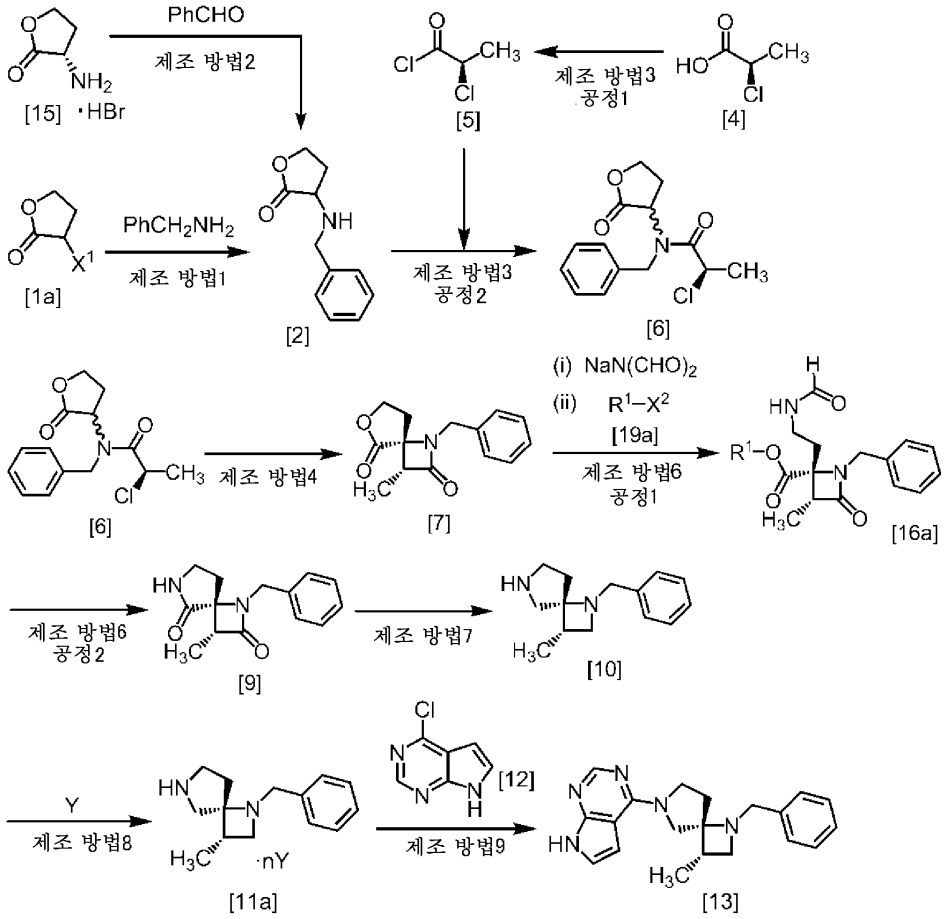


[0064]

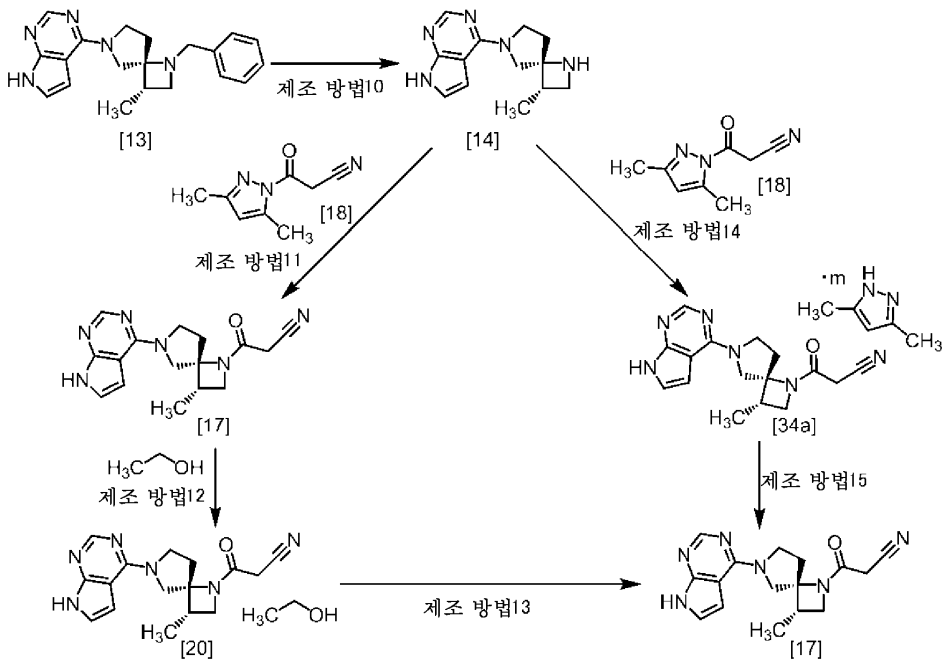
[0065] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물을 제조하는 다른 방법을 이하의 스킴 2에 예시한다. 구체적으로는 화합물 [16a]를 경유하는 스킴을 나타낸다.

[0066] [스킴 중, X^1은 염소 또는 브롬이다. R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다. X^2는 할로겐이다. Y는 산이다. n은 0.5 내지 2의 임의의 숫자이다. m은 0.4 내지 0.5의 임의의 숫자이다.]

[0067] 스킴 2



[0068]



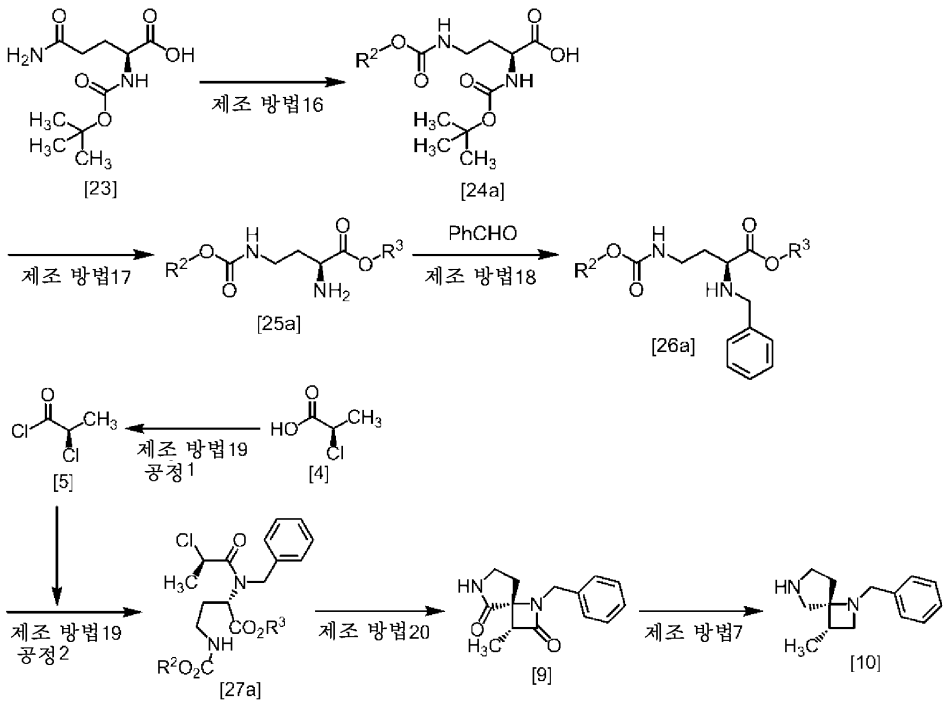
[0069]

[0070] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물을 제조하는 다른 방법을 이하의 스킴 3-1 및 스킴

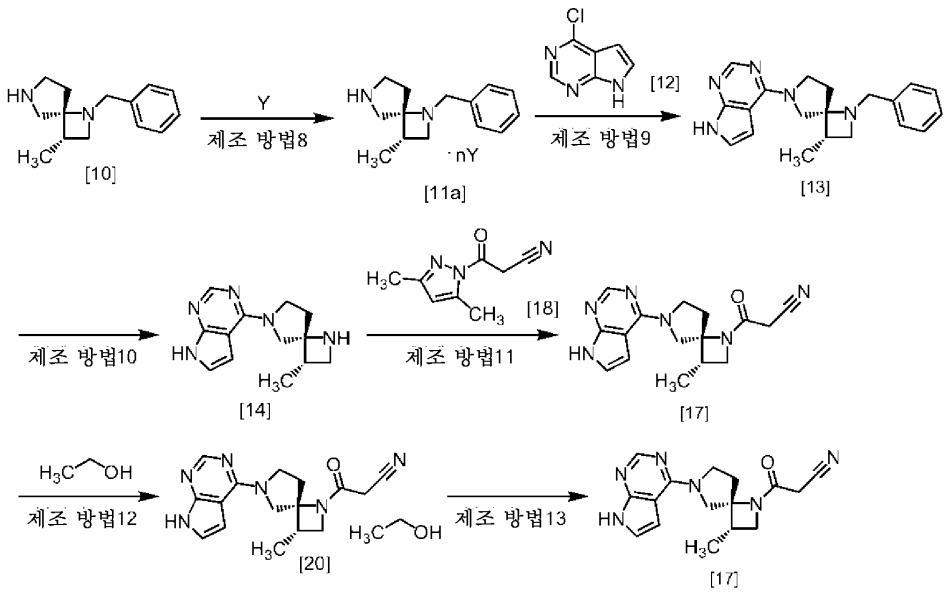
3-2에 예시한다. 구체적으로는 화합물 [26a]를 경유하는 스킴을 나타낸다.

[0071] [스킴 중, R^2는 메틸, 에틸 또는 벤질이다. R^3은 메틸, 에틸 또는 벤질이다. Y는 산이다. n은 0.5 내지 2의 임의의 숫자이다.]

[0072] 스킴 3-1

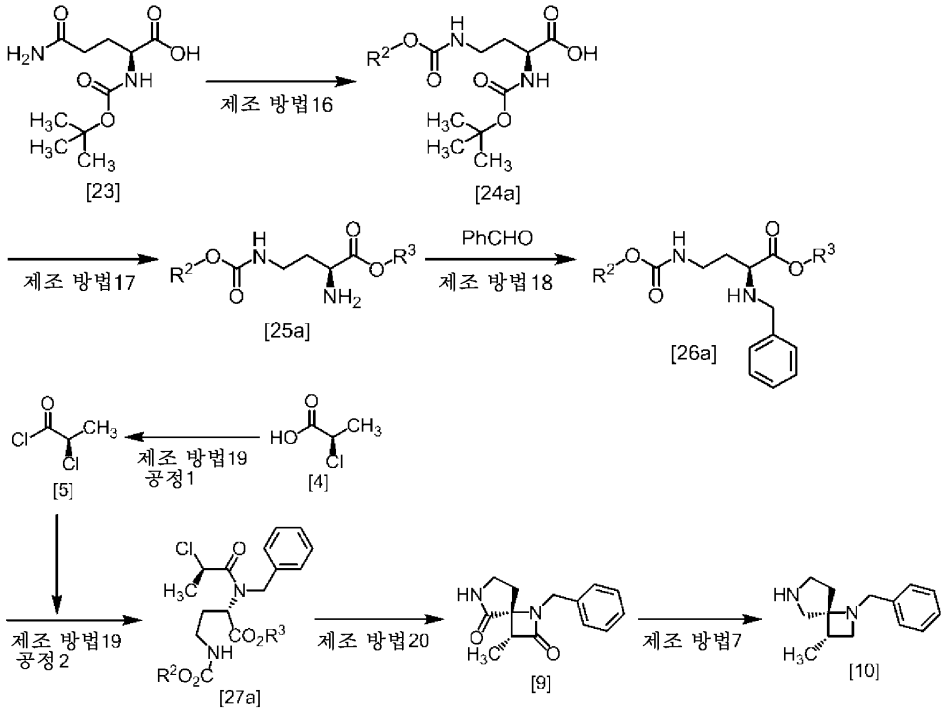


[0073]

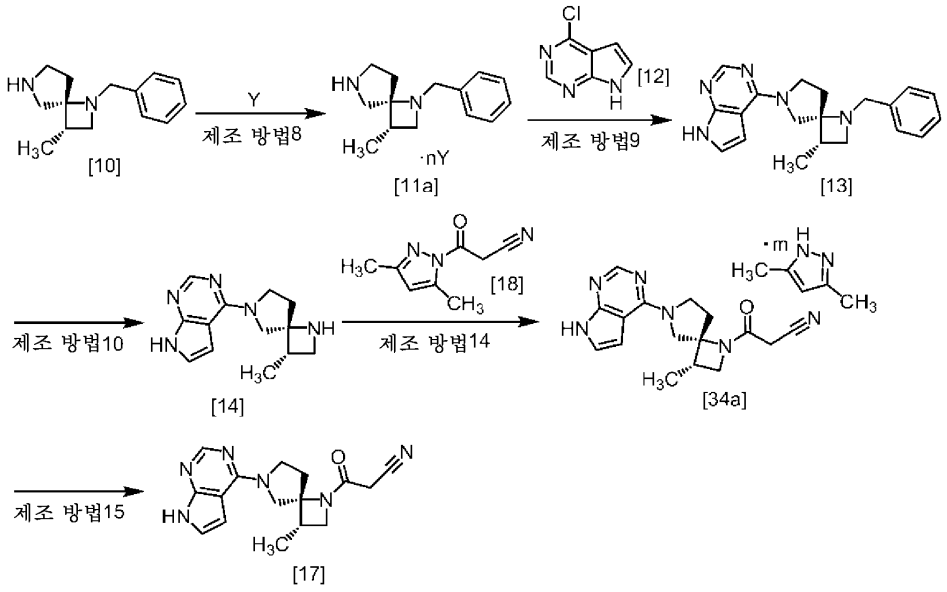


[0074]

[0075] 스킴 3-2



[0076]

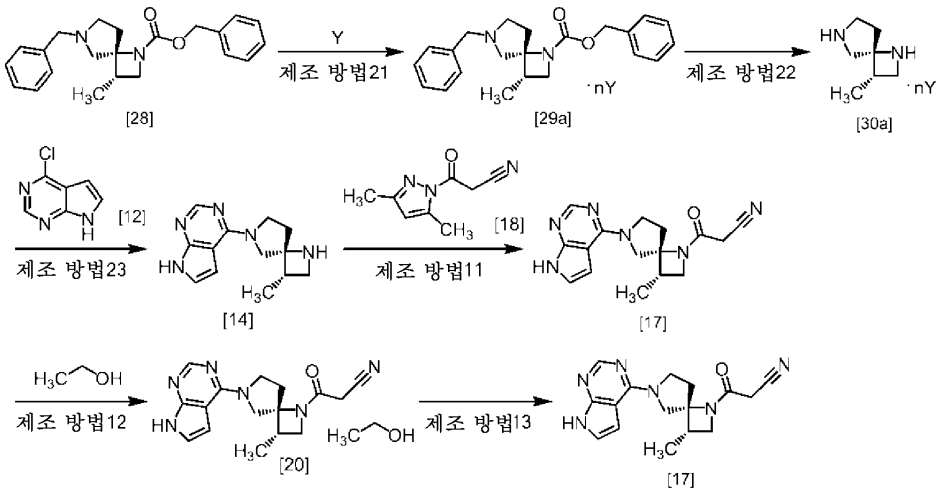


[0077]

[0078] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물을 제조하는 다른 방법을 이하의 스킴 4-1 내지 6-2에 예시한다. 구체적으로는 화합물 [30a]를 경유하는 스킴을 나타낸다.

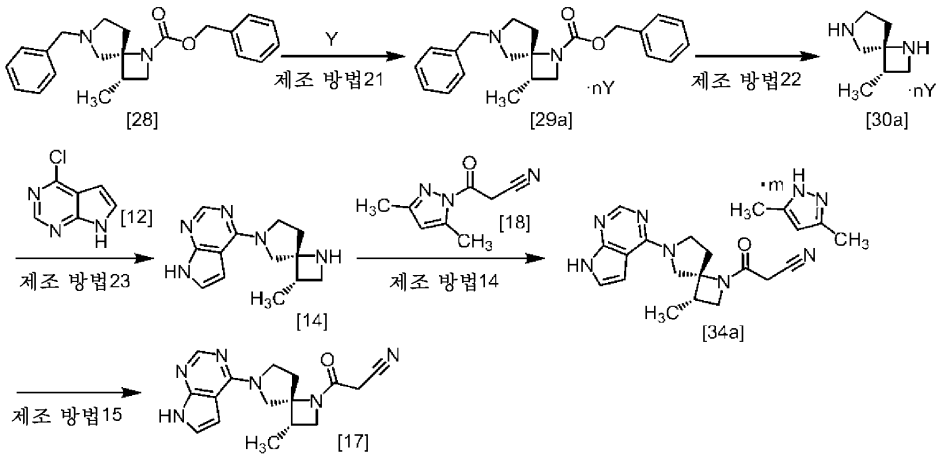
[0079] [스킴 중, Y는 산이다. n은 0.5 내지 2의 임의의 숫자이다.]

[0080] 스킴 4-1



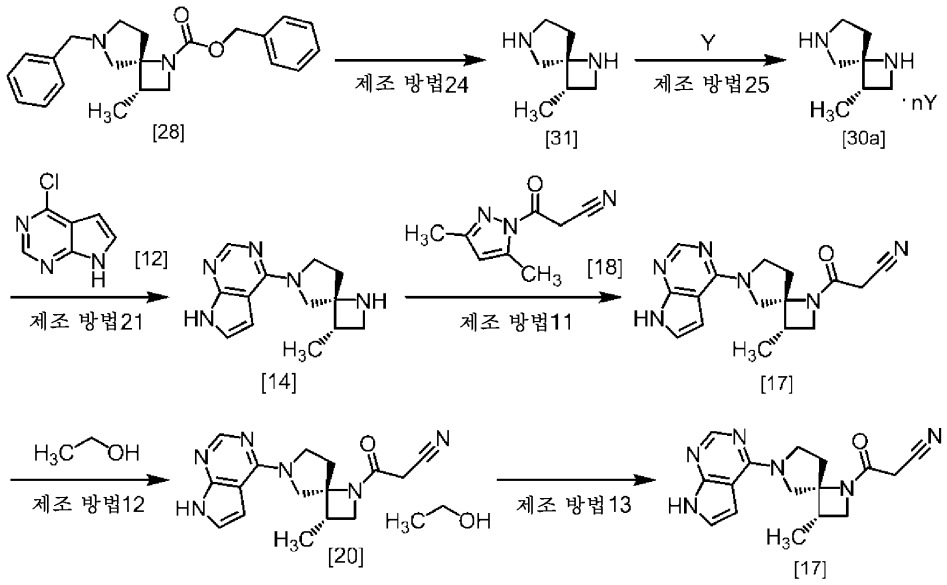
[0081]

[0082] 스킴 4-2



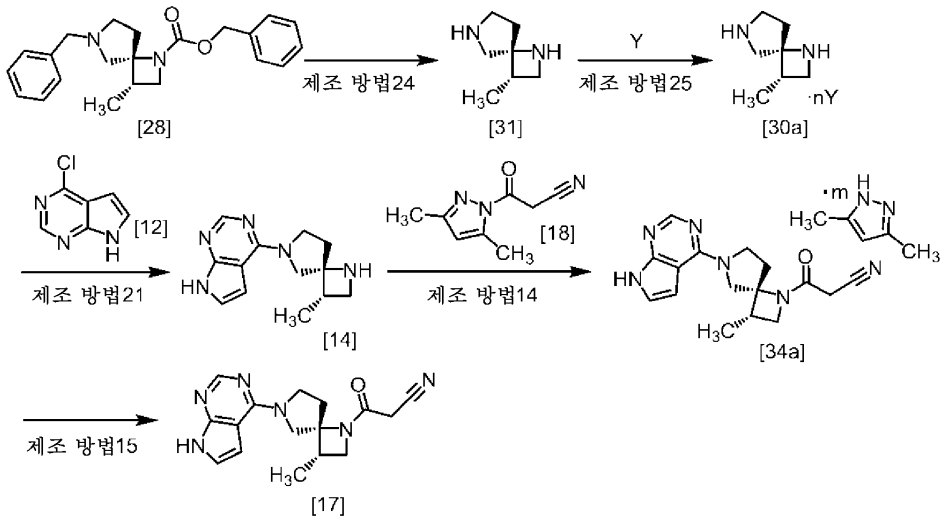
[0083]

[0084] 스킴 5-1



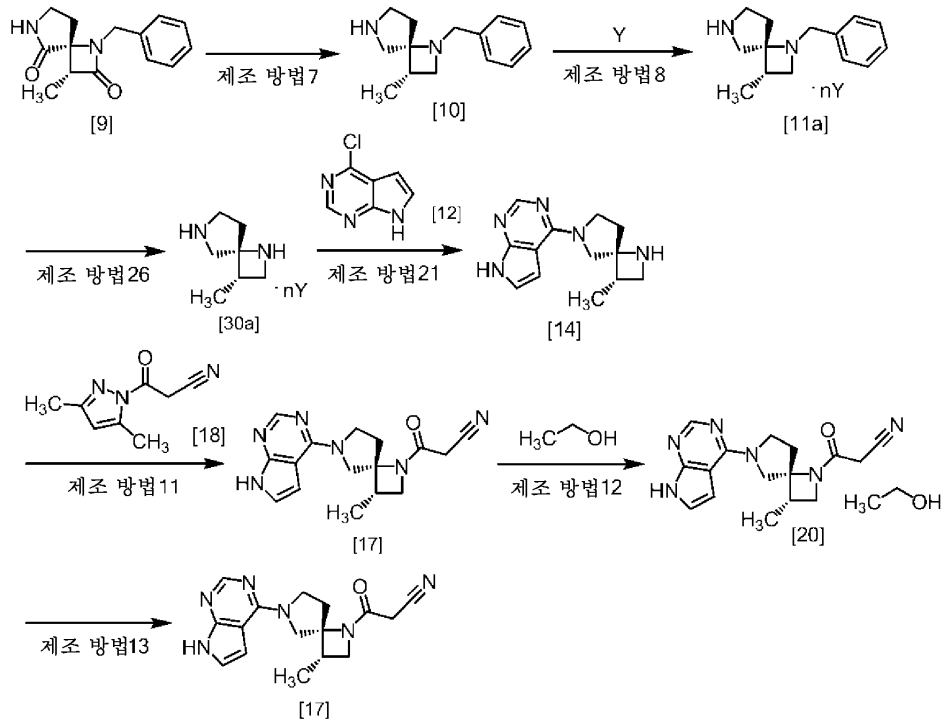
[0085]

[0086] 스킴 5-2



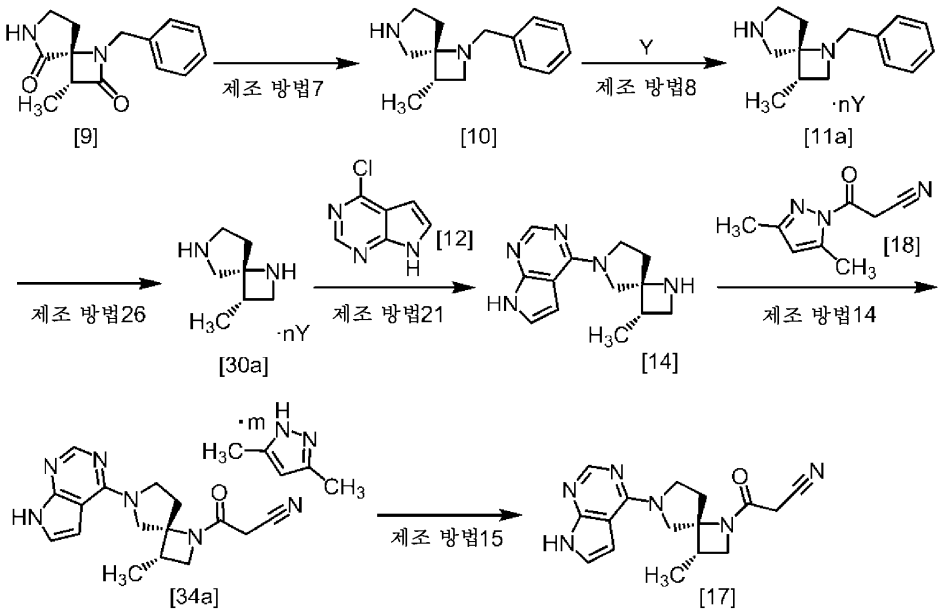
[0087]

[0088] 스킴 6-1



[0089]

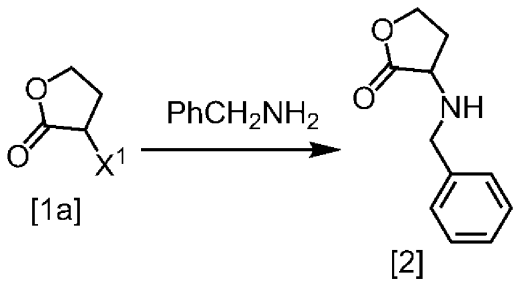
[0090] 스킴 6-2



[0091]

[0092] 이하, 상기에 나타난 스킴 1 내지 6-2에 기재된 제조 방법에 대하여 설명한다.

[0093] [제조 방법 1] 식 [2]의 화합물 또는 그의 염의 제조



[0094]

[0095] [식 중, X^1은 염소 또는 브롬이다.]

[0096] 식 [2]의 화합물은, 식 [1a]의 화합물과 벤질아민을, 염기 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 여기서, 벤질아민 대신에 4-클로로벤질아민, 3-클로로벤질아민, 4-메톡시벤질아민, 3-메톡시벤질아민, 4-메틸벤질아민, 3-메틸벤질아민, 벤즈히드릴아민, 트리페닐메틸아민 등을 사용할 수 있다.

[0097] 식 [1a]의 화합물로서는, BBL, 3-클로로디히드로푸란-2-온이 예시된다. 바람직한 식 [1a]의 화합물은 BBL이다.

[0098] 용매로서는, 예를 들어 THF, 아세토니트릴, DMF, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, DMSO가 예시된다. 바람직한 용매는 아세토니트릴이다.

[0099] 염기로서는, 예를 들어 인산삼칼륨, 탄산칼륨, 탄산세슘이 예시된다. 바람직한 염기는 인산삼칼륨이다. 염기는, 예를 들어 식 [1a]의 화합물에 대하여 2.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 3.0당량±0.5당량이다.

[0100] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 60℃이고, 바람직하게는 45℃±5℃이다. 다른 바람직한 형태는, 50℃±5℃이다.

[0101] 반응 시간은, 예를 들어 5시간 내지 48시간이고, 바람직하게는 5시간 내지 30시간이다.

[0102] 식 [2]의 화합물은 산과 염을 형성할 수 있다.

[0103] 산으로서는, 예를 들어 유기산 또는 무기산이 포함된다.

[0104] 유기산으로서는, 예를 들어 옥살산, 말론산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 테레프탈산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등이 포함된다.

[0105] 무기산으로서는, 예를 들어 염산, 질산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등이 예시된다. 바람직한 무기산은, 염산이다.

[0106] 식 [2]의 화합물의 염으로서는, 바람직하게는 일염산염이다.

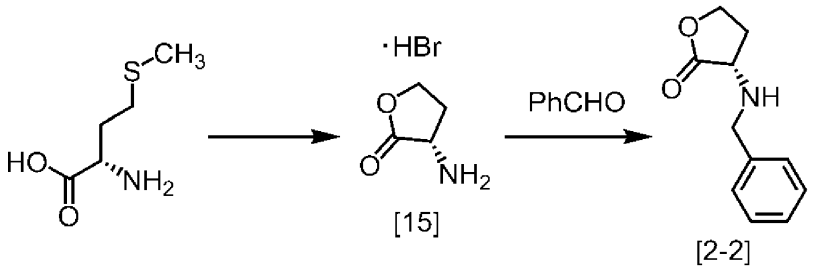
[0107] 식 [2]의 화합물은 무기산과 염을 형성시킴으로써 결정으로서 얻을 수 있다.

[0108] 식 [2]의 화합물의 염은, 예를 들어 일염산염이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 8.5° ±0.2°, 18.9° ±0.2°, 21.0° ±0.2°, 21.4° ±0.2° 또는 24.4° ±0.2°에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0109] 바람직하게는, 식 [2]의 화합물의 염은 일염산염이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 8.5° ±0.1°, 18.9° ±0.1°, 21.0° ±0.1°, 21.4° ±0.1° 또는 24.4° ±0.1°에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0110] 보다 바람직하게는, 식 [2]의 화합물의 염은 일염산염이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 8.5° ±0.06°, 18.9° ±0.06°, 21.0° ±0.06°, 21.4° ±0.06° 또는 24.4° ±0.06°에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0111] [제조 방법 2] 식 [2-2]의 화합물 또는 그의 염의 제조

[0112] 

[0113] 식 [2-2]의 화합물은, 비특허문헌 1에 기재된 방법에 따라 L-메티오닌으로부터 합성될 수 있는 식 [15]의 화합물을 벤즈알데히드와 산성 조건하에서 반응시킨 후, 환원함으로써 제조할 수 있다. 여기서, 벤즈알데히드 대신에 4-메톡시벤즈알데히드 등을 사용할 수 있다.

[0114] 용매로서는, 예를 들어 DMSO, DMF, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 클로로포름, THF가 예시된다. 바람직한 용매는 DMF이다.

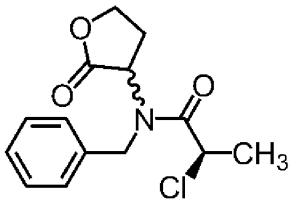
[0115] 산의 예로서는, 아세트산을 들 수 있다.

[0116] 환원제로서는, 예를 들어 수소화트리아세톡시붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨이 예시된다. 바람직한 환원제는 수소화트리아세톡시붕소나트륨이다. 환원제는, 예를 들어 식 [15]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 3.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.2당량±0.2당량이다.

[0117] 반응 온도는, 예를 들어 0℃내지 60℃이고, 바람직하게는 실온이다.

[0118] 반응 시간은, 예를 들어 0.5시간 내지 24시간이고, 바람직하게는 1시간 내지 5시간이다.

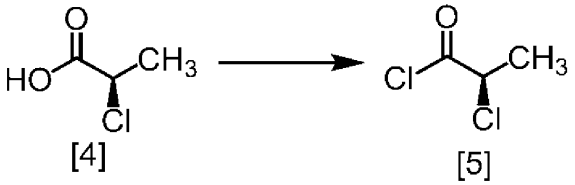
[0119] [제조 방법 3] 식 [6]의 화합물의 제조



[6]

[0120]

[0121] 공정 1



[4] [5]

[0122]

[0123] 식 [5]의 화합물은, 식 [4]의 화합물과 클로로화제를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0124] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, THF, DMF, 아세토니트릴, 아세토니트릴과 DMF의 혼합 용매, 및 톨루엔과 DMF의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 톨루엔, 아세토니트릴, 아세토니트릴과 DMF의 혼합 용매, 또는 톨루엔과 DMF의 혼합 용매이다. 식 [5]의 화합물은, 무용매로 제조해도 된다.

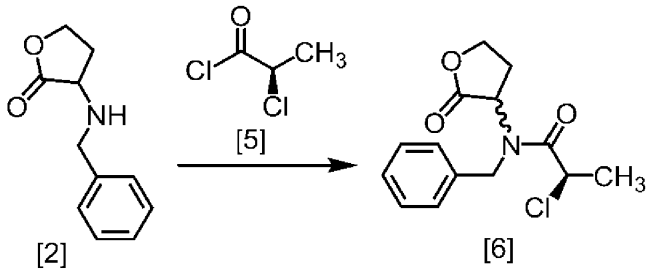
[0125] 클로로화제로서는, 예를 들어 염화티오닐, 염화옥살릴, 염화포스포릴이 예시된다. 바람직한 클로로화제는 염화티오닐이다. 클로로화제는, 예를 들어 식 [4]의 화합물에 대하여 0.9당량 내지 1.5당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.95당량 내지 1.15당량이다.

[0126] 반응 온도는, 통상의 지식에 기초하여 적절히 조절할 수 있다. 클로로화제로서 염화옥살릴을 사용한 경우, 반응 온도는 예를 들어 -20℃ 내지 10℃이고, 바람직하게는 -10℃ 내지 0℃이다. 클로로화제로서 염화티오닐을 사용한 경우, 반응 온도는 45℃ 내지 75℃이고, 바람직하게는 65℃±5℃이다. 클로로화제로서 염화티오닐을 사용한 경우의 다른 바람직한 반응 온도는, -20℃ 내지 10℃이고, 보다 바람직하게는 -20℃ 내지 0℃이다.

[0127] 반응 시간은, 예를 들어 0.5시간 내지 5시간이고, 바람직하게는 0.5시간 내지 3시간이고, 보다 바람직하게는 1시간 내지 2시간이다.

[0128] 식 [5]의 화합물은, 예를 들어 감압하 또는 상압하에서의 증류에 의해 정제 할 수 있으며, 바람직하게는 상압하이다.

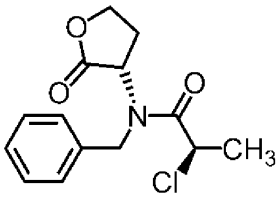
[0129] 공정 2



[2] [5] [6]

[0130]

[0131] 식 [6]의 화합물은, 식 [2]의 화합물 또는 그의 염과 식 [5]의 화합물을, 염기 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 본 공정에 있어서는, 화합물 [2] 또는 그의 염 대신에 화합물 [2-2] 또는 그의 염을 사용해도 된다. 이 경우, 화합물 [6-2]



[6-2]

[0132]

[0133] 를 제조할 수 있다.

[0134] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 아세트산에틸, THF, 이들의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 톨루엔과 아세트산에틸의 혼합 용매이다.

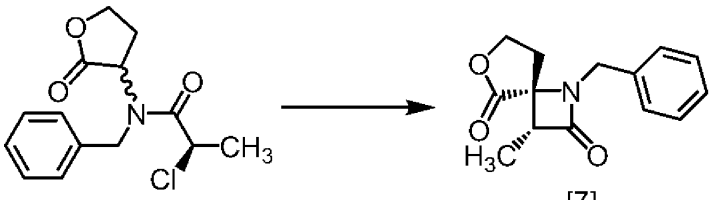
[0135] 염기로서는, 예를 들어 2,6-루티딘, N,N-디이소프로필에틸아민이 예시된다. 바람직한 염기는 2,6-루티딘이다. 염기는, 예를 들어 식 [2]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 3.0당량±0.5당량이다. 또한, 예를 들어 식 [2]의 화합물의 염에 대하여 2.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 4.0당량±0.5당량이다.

[0136] 반응 온도는, 예를 들어 -20℃ 내지 20℃이고, 바람직하게는 -10℃ 내지 10℃이다.

[0137] 반응 시간은, 예를 들어 1시간 내지 5시간이고, 바람직하게는 2시간 내지 3시간이다.

[0138] 식 [6]의 화합물은 결정으로서 얻을 수 있다. 결정화에 사용하는 용매로서는, 톨루엔; 2-프로판올; CPME; 아세트산에틸; 톨루엔, 2-프로판올, CPME 및 아세트산에틸로부터 선택되는 2 이상의 용매의 조합; 2-프로판올과 물의 혼합 용매; 톨루엔, 2-프로판올, CPME 또는 아세트산에틸과 헵탄의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는, 톨루엔과 헵탄의 혼합 용매, 2-프로판올과 헵탄의 혼합 용매이다.

[0139] [제조 방법 4] 식 [7]의 화합물의 제조



[6] [7]

[0140]

[0141] 식 [7]의 화합물은, 식 [6]의 화합물을 염기 존재하에 환화 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 본 제조 방법에 있어서는, 화합물 [7]을 제조하기 위해, 화합물 [6] 대신에 화합물 [6-2]를 사용해도 된다.

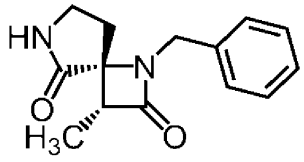
[0142] 용매로서는, 예를 들어 THF, 아세토니트릴, 톨루엔, DMSO, DMF, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 이들의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 DMSO, THF 또는 톨루엔과 THF의 혼합 용매이다.

[0143] 염기로서는, 예를 들어 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센, 리튬헥사메틸디실라지드, 나트륨헥사메틸디실라지드, 칼륨헥사메틸디실라지드, 리튬디이소프로필아미드, 인산삼칼륨, 탄산세슘, tert-부틸이미노-트리(피롤리디노)포스포란이 예시된다. 바람직한 염기는, 리튬헥사메틸디실라지드, 탄산세슘 또는 인산삼칼륨이다. 보다 바람직한 염기는, 리튬헥사메틸디실라지드이다.

[0144] 염기로서 리튬헥사메틸디실라지드를 사용하는 방법에 있어서는, 염기는, 예를 들어 식 [6]의 화합물에 대하여 0.9당량 내지 1.2당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.0당량±0.05당량이다. 반응 온도는, 예를 들어 -20℃ 내지 5℃이고, 바람직하게는 -15℃ 내지 0℃이다. 반응 시간은, 예를 들어 0.5시간 내지 5시간이고, 바람직하게는 1시간 내지 3시간이다.

[0145] 염기로서 탄산세슘 또는 인산삼칼륨을 사용하는 방법에 있어서는, 염기는, 예를 들어 식 [6]의 화합물에 대하여 2.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 3.0당량±0.5당량이다. 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 60℃이고, 바람직하게는 실온이다. 반응 시간은, 예를 들어 10시간 내지 30시간이고, 바람직하게는 10시간 내지 24시간이다.

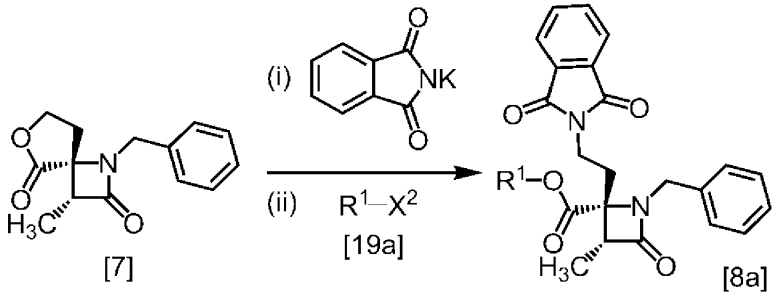
[0146] [제조 방법 5] 식 [9]의 화합물의 제조



[9]

[0147]

[0148] 공정 1



[0149]

[0150] [식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다. X^2는 할로겐이다.]

[0151] 식 [8a]의 화합물은, 식 [7]의 화합물과 프탈이미드칼륨을 반응시킨 후, 식 [19a]의 화합물로 에스테르화함으로써 제조할 수 있다. 프탈이미드칼륨은, 예를 들어 식 [7]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 2.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.1당량±0.05당량이다.

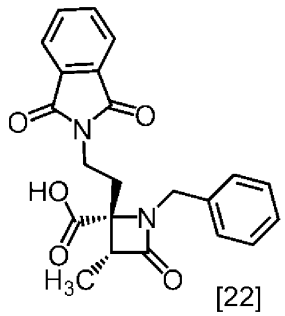
[0152] 식 [19a]의 화합물로서는, 예를 들어 요오드화메틸, 요오드화에틸, 브롬화벤질이 예시된다. 바람직한 식 [19a]의 화합물은 요오드화에틸이다. 식 [19a]의 화합물은, 예를 들어 식 [7]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 2.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.3당량±0.05당량이다.

[0153] 용매로서는, 예를 들어 DMF, 디메틸아세트아미드, DMSO, N-메틸피롤리돈, 톨루엔, 이들의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 DMF, DMSO 또는 DMSO와 톨루엔의 혼합 용매이다.

[0154] 반응 온도는, 프탈이미드칼륨과의 반응에 있어서는, 예를 들어 80℃ 내지 150℃이고, 바람직하게는 90℃내지 115℃이다. 에스테르화에 있어서는, 예를 들어 실온 내지 80℃이고, 바람직하게는 실온 내지 60℃이다.

[0155] 반응 시간은, 프탈이미드칼륨과의 반응에 있어서는, 예를 들어 10시간 내지 30시간이고, 바람직하게는 10시간 내지 24시간이다. 에스테르화에 있어서는, 예를 들어 1시간 내지 6시간이고, 바람직하게는 4시간 내지 5시간이다. 에스테르화에 있어서의 다른 바람직한 반응 시간은, 1시간 내지 2시간이다.

[0156] 식 [8a]의 화합물은, 식 [22]

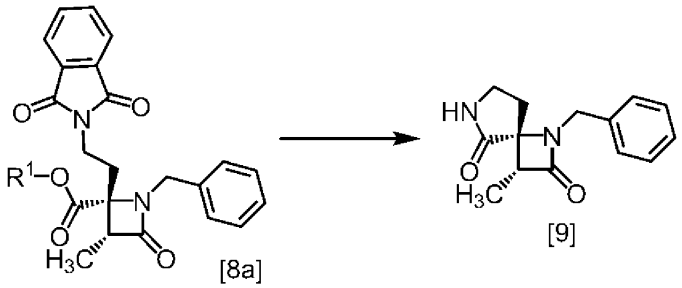


[22]

[0157]

[0158] 의 화합물 또는 그의 염을 단리한 후에, 에스테르화함으로써도 제조할 수 있다. 에스테르화는 공지된 방법을 사용하여 행하면 된다.

[0159] 공정 2



[0160]

[0161] [식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.]

[0162] 식 [9]의 화합물은, 식 [8a]의 화합물의 프탈로일을 제거함으로써 제조할 수 있다. 프탈로일을 제거하는 방법은 공지된 방법을 사용하면 되고, 예를 들어 식 [8a]의 화합물과 에틸렌디아민 또는 디에틸렌트리아민을 반응시킴으로써, 식 [9]의 화합물을 제조할 수 있다.

[0163] 에틸렌디아민 및 디에틸렌트리아민은, 예를 들어 식 [8a]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 10당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 5.0당량±0.5당량이다.

[0164] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 2-메틸-2-프로판올이 예시된다. 바람직한 용매는 2-부탄올이다.

[0165] 반응 온도는, 예를 들어 60℃ 내지 105℃이고, 바람직하게는 80℃ 내지 95℃이다.

[0166] 반응 시간은, 예를 들어 1시간 내지 6시간이고, 바람직하게는 2시간 내지 5시간이다.

[0167] 식 [9]의 화합물은, 재결정에 의해 결정으로서 얻을 수 있다. 예를 들어, 가열하에서 CPME에 용해시킨 후, 디이소프로필에테르를 가하는 방법 또는 톨루엔에 용해시킨 후, 헵탄을 가하는 방법에 의해, 식 [9]의 화합물의 결정을 얻을 수 있다.

[0168] 화합물 [9]를 재결정 용매에 용해시키는 온도는, 예를 들어 40℃ 내지 80℃이다. 바람직한 온도는, CPME를 사용하는 경우에는 50℃ 내지 60℃이고, 톨루엔을 사용하는 경우에는 65℃ 내지 75℃이다.

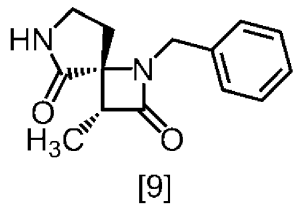
[0169] 재결정화 시간은, 예를 들어 3시간 내지 10시간이고, 바람직하게는 3시간 내지 5시간이다.

[0170] 식 [9]의 화합물은, 예를 들어 CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 10.6° ±0.2° , 16.0° ±0.2° , 17.5° ±0.2° , 18.3° ±0.2° 또는 19.2° ±0.2° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0171] 바람직하게는, 식 [9]의 화합물은, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 10.6° ±0.1° , 16.0° ±0.1° , 17.5° ±0.1° , 18.3° ±0.1° 또는 19.2° ±0.1° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0172] 보다 바람직하게는, 식 [9]의 화합물은, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 10.6° ±0.06° , 16.0° ±0.06° , 17.5° ±0.06° , 18.3° ±0.06° 또는 19.2° ±0.06° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

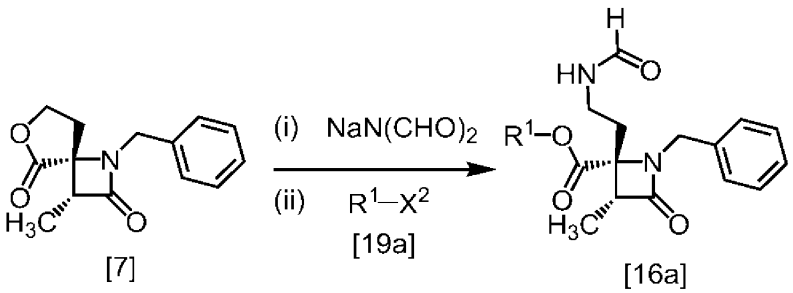
[0173] [제조 방법 6] 식 [9]의 화합물의 제조의 다른 방법



[9]

[0174]

[0175] 공정 1



[0176]

[0177] [식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다. X^2는 할로겐이다.]

[0178] 식 [16a]의 화합물은, 식 [7]의 화합물과 디포르밀아미드나트륨을 반응시킨 후, 식 [19a]의 화합물로 에스테르화함으로써 제조할 수 있다. 디포르밀아미드나트륨은, 예를 들어 식 [7]의 화합물에 대하여 2.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 3.0당량±0.5당량이다.

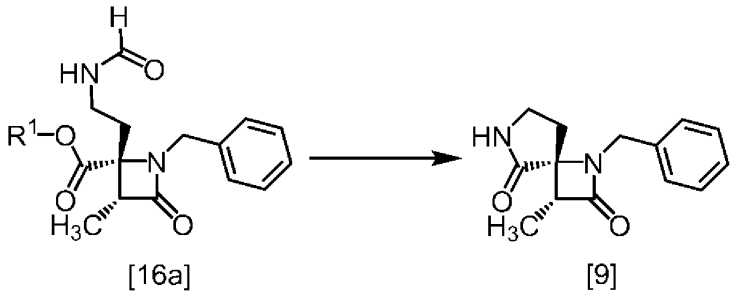
[0179] 식 [19a]의 화합물로서는, 예를 들어 요오드화메틸, 요오드화에틸, 브롬화벤질이 예시된다. 바람직한 식 [19a]의 화합물은 요오드화에틸이다. 식 [19a]의 화합물은, 예를 들어 식 [7]의 화합물에 대하여 2.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 3.0당량±0.5당량이다.

[0180] 용매로서는, 예를 들어 DMSO, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈이 예시된다. 바람직한 용매는 DMSO이다.

[0181] 반응 온도는, 디포르밀아미드나트륨과의 반응에 있어서는, 예를 들어 80℃ 내지 150℃이고, 바람직하게는 100℃±5℃이다. 에스테르화에 있어서는, 예를 들어 실온 내지 80℃이고, 바람직하게는 실온 내지 50℃이다.

[0182] 반응 시간은, 디포르밀아미드나트륨과의 반응에 있어서는, 예를 들어 10시간 내지 30시간이고, 바람직하게는 10시간 내지 24시간이다. 에스테르화에 있어서는, 예를 들어 3시간 내지 6시간이고, 바람직하게는 4시간 내지 5시간이다.

[0183] 공정 2



[0184]

[0185] [식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.]

[0186] 식 [9]의 화합물은, 염기 존재하에 식 [16a]의 화합물의 포르밀을 제거함으로써 제조할 수 있다.

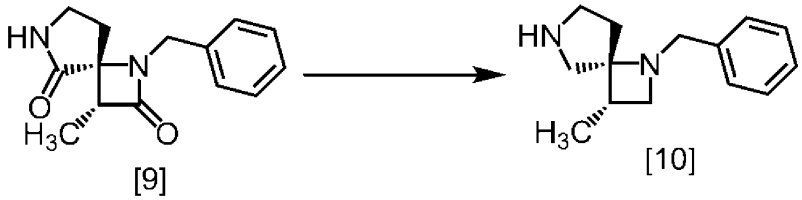
[0187] 용매로서는, 예를 들어 아세토니트릴, THF, DMF, DMSO, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈이 예시된다. 바람직한 용매는 아세토니트릴이다.

[0188] 염기로서는, 예를 들어 리튬헥사메틸디실라지드, 나트륨헥사메틸디실라지드, 칼륨헥사메틸디실라지드, 리튬디이소프로필아미드, 탄산세슘, 인산삼칼륨, tert-부틸이미노-트리(피롤리디노)포스포란이 예시된다. 바람직한 염기는 탄산세슘이다. 염기는, 예를 들어 식 [16a]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 2.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.5당량±0.05당량이다.

[0189] 반응 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 50℃이고, 바람직하게는 실온이다.

[0190] 반응 시간은, 예를 들어 3시간 내지 6시간이고, 바람직하게는 4시간 내지 5시간이다.

[0191] [제조 방법 7] 식 [10]의 화합물의 제조



[0192]

[0193] 식 [10]의 화합물은, 식 [9]의 화합물을 환원함으로써 제조할 수 있다.

[0194] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, CPME, THF 및 2-메틸테트라히드로푸란이 예시된다. 바람직한 용매는 톨루엔, THF 또는 이들의 혼합 용매이다.

[0195] 환원제로서는, 예를 들어 도데카카르보닐3루테늄 촉매 또는 트리플루오로메탄술폰산아연 촉매의 존재하에 사용되는 TMDS, 및 산의 존재하에 사용되는 수소화알루미늄리튬이 예시된다. 산으로서는, 황산, 염화알루미늄, 염화아연, 클로로트리메틸실란이 예시된다. 바람직한 환원제는 도데카카르보닐3루테늄 촉매 존재하에 사용되는 TMDS, 또는 클로로트리메틸실란 혹은 염화알루미늄의 존재하에 사용되는 수소화알루미늄리튬이다.

[0196] [제조 방법 7-1] 촉매의 존재하에 TMDS를 사용하는 경우

[0197] 환원제는, 예를 들어 식 [9]의 화합물에 대하여 3.0당량 내지 15.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 10.0당량±0.5당량이다.

[0198] 촉매는, 예를 들어 식 [9]의 화합물에 대하여 0.05당량 내지 0.5당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.1당량 내지 0.3당량이다.

[0199] 도데카카르보닐3루테늄 촉매를 사용하는 경우, 첨가제를 더 가해도 된다. 첨가제로서는, 예를 들어 TMEDA, N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-디아미노프로판이 예시된다. 바람직한 첨가제는 TMEDA이다. 첨가제는, 예를 들어 식 [9]의 화합물에 대하여 0.05당량 내지 0.5당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.1당량 내지 0.3당량이다.

[0200] 반응 온도는, 예를 들어 40℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 60℃ 내지 80℃이다.

[0201] 반응 시간은, 예를 들어 10시간 내지 50시간이고, 바람직하게는 35시간 내지 45시간이다.

[0202] [제조 방법 7-2] 산의 존재하에 수소화알루미늄리튬을 사용하는 경우

[0203] 환원제는 한번에 첨가해도 되고, 또는 2회 이상으로 나누어 첨가해도 된다. 바람직한 방법은, 2회 이상으로 나누어 첨가하는 방법이다.

[0204] (1) 한번에 첨가하는 방법에 있어서는, 환원제는, 산 존재하에 예를 들어 식 [9]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 3.0당량±0.5당량이다. 이 경우의 바람직한 산은, 염화알루미늄 또는 클로로트리메틸실란이다. 염화알루미늄 또는 클로로트리메틸실란은, 예를 들어 식 [9]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 3.0당량±0.5당량이다.

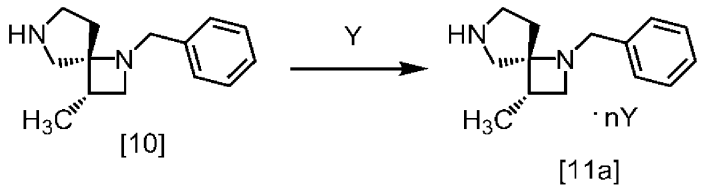
[0205] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 60℃이고, 바람직하게는 40℃ 내지 50℃이다. 반응 시간은, 예를 들어 10시간 내지 30시간이고, 바람직하게는 15시간 내지 24시간이다.

[0206] (2) 2회 이상으로 나누어 첨가하는 방법에 있어서, 1단계째의 환원제는, 산 존재하에 예를 들어 식 [9]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 2.5당량±0.5당량이다. 이 경우의 바람직한 산은, 클로로트리메틸실란이다. 클로로트리메틸실란은, 예를 들어 식 [9]의 화합물에 대하여 1.0당량 내지 5.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 2.5당량±0.5당량이다. 2단계째의 환원제는, 예를 들어 식 [9]의 화합물에 대하여 0.3당량 내지 3.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.5당량±0.1당량이다.

[0207] 반응 온도는, 1단계째는, 예를 들어 -20℃ 내지 10℃이고, 바람직하게는 -20℃ 내지 5℃이다. 2단계째는, 예를 들어 실온 내지 60℃이고, 바람직하게는 40℃ 내지 50℃이다. 2단계째의 다른 바람직한 반응 온도는, 45℃ 내지 55℃이다.

[0208] 반응 시간은, 1단계째는, 예를 들어 0.5시간 내지 3시간이고, 바람직하게는 1시간 내지 2시간이다. 2단계째는, 예를 들어 5시간 내지 30시간이고, 바람직하게는 5시간 내지 24시간이다.

[0209] [제조 방법 8] 식 [11a]의 화합물의 제조



[10] [11a]

[0210]

[0211] [식 중, Y는 산이고, n은 0.5 내지 2의 임의의 숫자이며, 예를 들어 0.5, 1, 2이다]

[0212] 식 [11a]의 화합물은, 식 [10]의 화합물을 산을 사용하여 염을 형성시킴으로써 제조할 수 있다.

[0213] 용매로서는, 예를 들어 물, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, THF, 이들의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 2-프로판올이다.

[0214] 산으로서는, 예를 들어 유기산 또는 무기산이 포함된다.

[0215] 유기산으로서는, 예를 들어 옥살산, 말론산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 테레프탈산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 10-캄포술폰산 등이 포함된다. 바람직한 유기산은, 옥살산, L-타르타르산, D-타르타르산, 숙신산, (+)-10-캄포술폰산 또는 (-)-10-캄포술폰산이다. 보다 바람직한 유기산은, 옥살산, 숙신산, L-타르타르산, D-타르타르산 또는 (+)-10-캄포술폰산이다.

[0216] 무기산으로서는, 예를 들어 염산, 질산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등이 예시된다.

[0217] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 80℃이고, 바람직하게는 실온 내지 70℃이다.

[0218] 반응 시간은, 예를 들어 6시간 내지 15시간이고, 바람직하게는 8시간 내지 12시간이다.

[0219] 식 [11a]의 화합물의 예로서는, 바람직하게는 식 [10]의 화합물의 이숙신산염이다.

[0220] 식 [11a]의 화합물은, 예를 들어 식 [10]의 화합물의 이숙신산염이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 4.8° ±0.2° , 11.2° ±0.2° , 16.2° ±0.2° , 18.1° ±0.2° 또는 20.1° ±0.2° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0221] 바람직하게는, 식 [11a]의 화합물은 식 [10]의 화합물의 이숙신산염이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 4.8° ±0.1° , 11.2° ±0.1° , 16.2° ±0.1° , 18.1° ±0.1° 또는 20.1° ±0.1° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0222] 보다 바람직하게는, 식 [11a]의 화합물은 식 [10]의 화합물의 이숙신산염이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 4.8° ±0.06° , 11.2° ±0.06° , 16.2° ±0.06° , 18.1° ±0.06° 또는 20.1° ±0.06° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0223] 식 [11a]의 화합물의 다른 예는, 바람직하게는 식 [10]의 화합물의 헤미옥살산염이다.

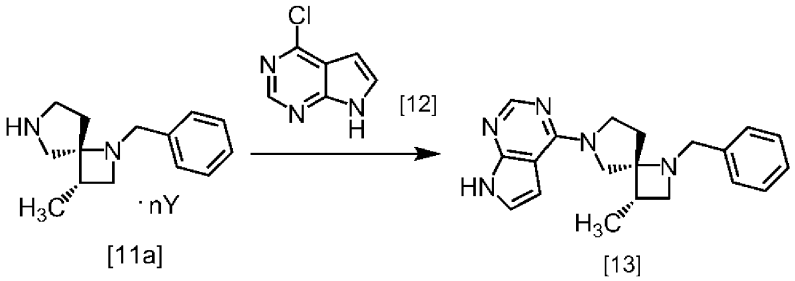
[0224] 식 [11a]의 화합물은, 재결정 또는 용매에 식 [11a]의 화합물을 현탁시킨 혼합액을 교반(이하, 「슬러리 교반」이라 한다.)함으로써 정제할 수 있다. 혹은, 식 [11a]의 화합물은 재결정 및 슬러리 교반의 양쪽에 의해 정제해도 되고, 그의 순서는 상관 없다. 바람직한 정제 방법은, 슬러리 교반이다.

[0225] 재결정 및 슬러리 교반에 사용하는 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, THF, 톨루엔, 이들의 혼합 용매가 예시된다. 재결정에 바람직한 용매는, 메탄올과 톨루엔의 혼합 용매이다. 슬러리 교반에 바람직한 용매는, 2-프로판올이다.

[0226] 슬러리 교반의 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 60℃이고, 바람직하게는 30℃ 내지 35℃이다. 다른 바람직한 슬러리 교반의 온도는, 35℃ 내지 40℃이다.

[0227] 슬러리 교반의 시간은, 예를 들어 1시간 내지 15시간이고, 바람직하게는 2시간 내지 12시간이다.

[0228] [제조 방법 9] 식 [13]의 화합물의 제조



[0229]

[0230] 식 [13]의 화합물은, 식 [11a]의 화합물과 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(CPPY) [12] 또는 그의 염을, 염기 존재하에 축합시킴으로써 제조할 수 있다. 식 [11a]의 화합물 대신에, 식 [10]의 화합물을 사용할 수도 있다. 식 [13]의 화합물은 그의 염이어도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

[0231] 용매로서는, 예를 들어 tert-부탄올, 물, 에탄올, 메탄올, 2-프로판올, 및 이들의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 tert-부탄올 또는 2-프로판올과 물의 혼합 용매이다.

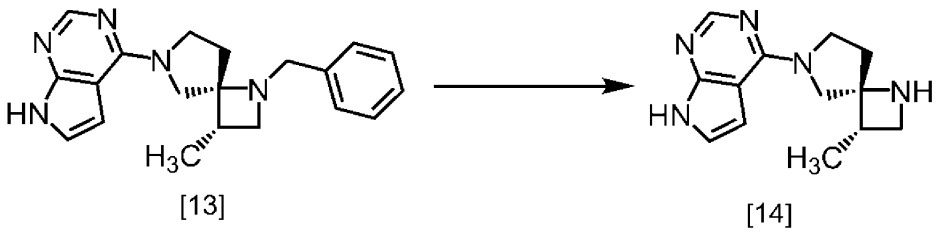
[0232] 염기로서는, 예를 들어 인산삼칼륨 등의 알칼리 금속 인산염, 탄산칼륨 등의 알칼리 금속 탄산염, 수산화칼륨 등의 알칼리 금속 수산화물 또는 이들의 혼합물이 예시된다. 바람직한 염기는 인산삼칼륨, 또는 인산삼칼륨과 수산화칼륨의 혼합물이다. 염기는, 예를 들어 식 [11a]의 화합물에 대하여 4.0당량 내지 10.0당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 5.0당량 내지 8.0당량이다.

[0233] CPPY[12]는, 예를 들어 식 [11a]의 화합물에 대하여 0.95당량 내지 1.10당량의 양으로 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.02당량±0.02당량이다.

[0234] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 85℃이고, 바람직하게는 80℃±5℃이다. 다른 바람직한 반응 온도는, 75℃±5℃이다.

[0235] 반응 시간은, 예를 들어 1시간 내지 10시간이고, 바람직하게는 2시간 내지 8시간이다.

[0236] [제조 방법 10] 식 [14]의 화합물의 제조



[0237]

[0238] 식 [14]의 화합물은, 식 [13]의 화합물로부터 보호기(벤질)를 제거함으로써 제조할 수 있다. 탈보호는 공지된 방법을 사용하면 되고, 예를 들어 촉매 존재하에 산성 조건으로 식 [13]의 화합물에 수소를 첨가함으로써, 식 [14]의 화합물을 제조할 수 있다. 식 [13]의 화합물 및 식 [14]의 화합물은 이들의 염이어도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

[0239] 용매로서는, 예를 들어 tert-부탄올, 물, 에탄올, 2-프로판올, 및 이들의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 tert-부탄올과 물의 혼합 용매, 또는 2-프로판올과 물의 혼합 용매이다.

[0240] 촉매로서는, 예를 들어 5% 팔라듐 탄소(50% 함수품), 10% 팔라듐 탄소(50% 함수품), 팔라듐 탄소, 수산화팔라듐 탄소, 팔라듐흑 또는 팔라듐 실리카겔이 예시된다. 바람직한 촉매는, 5% 팔라듐 탄소(50% 함수품) 또는 10% 팔라듐 탄소(50% 함수품)이다. 촉매는, 예를 들어 식 [13]의 화합물의 중량에 대하여 0.01배량 내지 0.5배량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.05배량 내지 0.2배량이다.

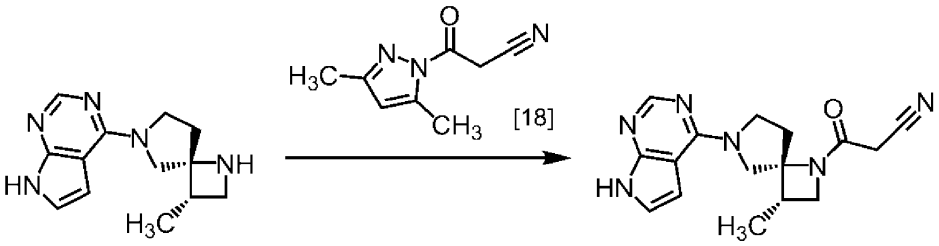
[0241] 산의 예로서는, 아세트산을 들 수 있다.

[0242] 수소 가스압은, 바람직하게는 상압이다. 0.1MPa 정도 가압해도 된다.

[0243] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 80℃이고, 바람직하게는 55℃±5℃이다. 다른 바람직한 형태는, 50℃±5℃이다.

[0244] 반응 시간은, 예를 들어 2시간 내지 10시간이고, 바람직하게는 3시간 내지 8시간이다.

[0245] [제조 방법 11] 식 [17]의 화합물의 제조



[14] [17]

[0246]

[0247] 식 [17]의 화합물은, 식 [14]의 화합물과 1-시아노아세틸-3,5-디메틸-1H-피라졸(DPCN) [18]을, 염기 존재하에 축합시킴으로써 제조할 수 있다. 식 [14]의 화합물 및 식 [17]의 화합물은 이들의 염이어도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

[0248] 용매로서는, 예를 들어 아세토니트릴, THF가 예시된다. 바람직한 용매는 아세토니트릴이다.

[0249] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민이 예시된다. 바람직한 염기는 트리에틸아민이다.

[0250] DPCN [18]은, 예를 들어 식 [17]의 화합물에 대하여 0.95당량 내지 1.2당량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.05당량±0.10당량이다.

[0251] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 80℃이고, 바람직하게는 40℃ 내지 50℃이다.

[0252] 반응 시간은, 예를 들어 1시간 내지 12시간이고, 바람직하게는 2시간 내지 6시간이다.

[0253] 본 반응에 있어서는, 식 [17]의 화합물은 또한, 염기를 사용하지 않아도, 식 [14]의 화합물과 1-시아노아세틸-3,5-디메틸-1H-피라졸(DPCN) [18]을 축합시킴으로써 제조할 수 있다. 식 [14]의 화합물 및 식 [17]의 화합물은 이들의 염이어도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

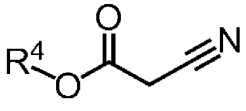
[0254] 용매로서는, 예를 들어 아세토니트릴, 테트라히드로푸란이 예시된다. 바람직한 용매는 아세토니트릴이다.

[0255] DPCN은, 예를 들어 식 [14]의 화합물에 대하여 0.95당량 내지 1.2당량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.05당량±0.05당량이다.

[0256] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 80℃이고, 바람직하게는 70℃ 내지 80℃이다.

[0257] 반응 시간은, 예를 들어 0.5시간 내지 12시간이고, 바람직하게는 0.5시간 내지 6시간이다.

[0258] 식 [17]의 화합물은, 1-시아노아세틸-3,5-디메틸-1H-피라졸(DPCN) [18] 대신에, 식 [35a]



[35a]

[0259]

[0260] [식 중, R^4는 수소, 메틸 또는 에틸이다.]

[0261] 의 화합물 또는 그의 염과 식 [14]의 화합물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 식 [14]의 화합물 및 식 [17]의 화합물은 이들의 염이어도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면

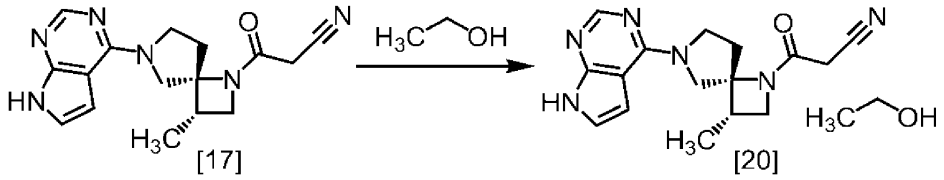
된다.

[0262] R^4가 수소인 경우, 식 [17]의 화합물은, 식 [35a]의 화합물 또는 그의 염과 식 [14]의 화합물을, 염기 및 축합제 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0263] 축합제로서는, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(WSC·HCl)과 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)의 조합, 헥사플루오로인산(벤조트리아졸-1-일옥시)트리스피로리지노포스포늄(PyBOP) 등이 예시된다. 바람직한 축합제는 PyBOP이다.

[0264] R^4가 메틸 또는 에틸인 경우, 식 [17]의 화합물은, 식 [35a]의 화합물과 식 [14]의 화합물을 축합시킴으로써 제조할 수 있다. 본 반응은, 3,5-디메틸-1H-피라졸과 촉매량의 디아자비시클로운데센(DBU)의 존재하에 행하는 것이 바람직하다.

[0265] [제조 방법 12] 식 [20]의 화합물의 제조



[0266]

[0267] 식 [20]의 화합물은, 식 [17]의 화합물을 용매를 사용하여 결정화함으로써 제조할 수 있다. 식 [20]의 화합물에 있어서의 에탄올 대신에, 1-프로판올, 2-프로판올, 클로로포름, 디옥산, 아니솔, 아세톤, 에틸렌글리콜, 디메틸아세트아미드 또는 물을 사용할 수도 있다.

[0268] 용매로서는, 예를 들어 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 클로로포름, 디옥산, 아니솔, 아세톤, 에틸렌글리콜, 디메틸아세트아미드, 물이 예시된다. 바람직한 용매는 에탄올이다.

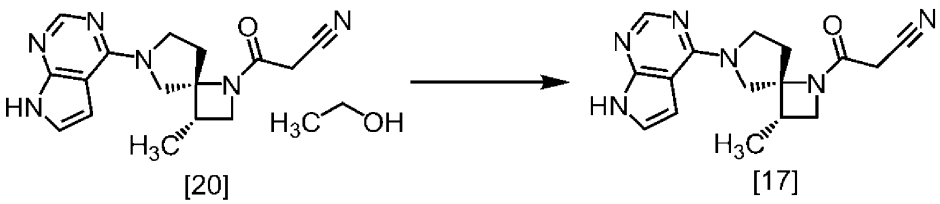
[0269] 본 공정은, 화합물 [17]의 제조에 반드시 필요하지는 않지만, 화합물 [17]의 순도를 향상시키기 위해 실시해도 된다.

[0270] 식 [20]의 화합물은, 예를 들어 CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 8.3° ±0.2°, 12.7° ±0.2°, 13.0° ±0.2°, 20.0° ±0.2° 또는 24.1° ±0.2°에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0271] 바람직하게는, 식 [20]의 화합물은, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 8.3° ±0.1°, 12.7° ±0.1°, 13.0° ±0.1°, 20.0° ±0.1° 또는 24.1° ±0.1°에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0272] 보다 바람직하게는, 식 [20]의 화합물은, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 8.3° ±0.06°, 12.7° ±0.06°, 13.0° ±0.06°, 20.0° ±0.06° 또는 24.1° ±0.06°에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0273] [제조 방법 13] 식 [17]의 화합물의 정제



[0274]

[0275] 식 [17]의 화합물은, 식 [20]의 화합물을 용해한 후, 결정화시킴으로써 정제할 수 있다.

[0276] 결정화에 사용하는 용매로서는, 예를 들어 1-부탄올, 1-프로판올 또는 2-메틸-2-부탄올이 예시된다. 바람직한 용매는 1-부탄올이다. 용매는, 예를 들어 식 [20]의 화합물의 중량에 대하여 8.0배량 내지 20배량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 8.5배량±0.5배량이다.

[0277] 화합물 [20]을 결정화 용매에 용해시키는 온도는, 예를 들어 100℃ 내지 117℃이고, 바람직하게는 110℃±5℃이다.

[0278] 결정화 시간은, 예를 들어 15시간 내지 48시간이고, 바람직하게는 18시간 내지 24시간이다.

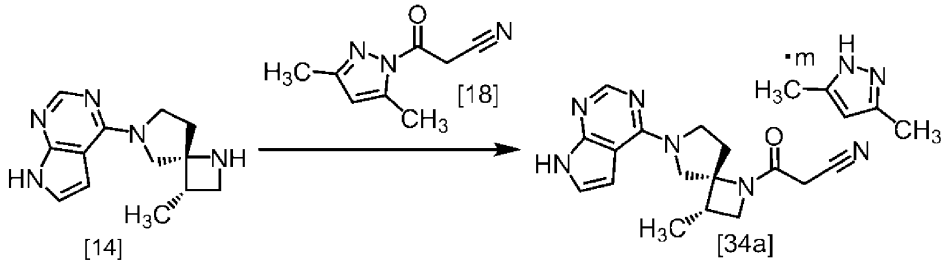
[0279] 식 [17]의 화합물은, 식 [17]의 화합물을 재결정화시킴으로써도 정제할 수 있다.

[0280] 용매로서는, 예를 들어 1-부탄올, 1-프로판올 또는 2-메틸-2-부탄올이 예시된다. 바람직한 용매는 1-부탄올이다. 용매는, 예를 들어 식 [17]의 화합물의 중량에 대하여 18배량 내지 22배량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 20배량±0.5배량이다.

[0281] 결정 용해 온도는, 예를 들어 85℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 90℃ 내지 100℃이다.

[0282] 재결정화 시간은, 예를 들어 10시간 내지 48시간이고, 바람직하게는 10시간 내지 24시간이다.

[0283] [제조 방법 14] 식 [34a]의 화합물의 제조



[0284]

[0285] [식 중, m은 0.4 내지 0.5의 임의의 숫자이다.]

[0286] 식 [34a]의 화합물은, 식 [14]의 화합물과 1-시아노아세틸-3,5-디메틸-1H-피라졸(DPCN) [18]을 축합시킴으로써 제조할 수 있다. 식 [14]의 화합물은 이들의 염이어도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

[0287] 바람직한 용매는 아세토니트릴이다.

[0288] DPCN [18]은, 예를 들어 식 [14]의 화합물에 대하여 0.95당량 내지 1.2당량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1.1당량±0.05당량이다. 다른 바람직한 형태는, 1.05당량±0.05당량이다.

[0289] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 80℃이고, 바람직하게는 70℃ 내지 80℃이다.

[0290] 반응 시간은, 예를 들어 0.5시간 내지 12시간이고, 바람직하게는 0.5시간 내지 6시간이다.

[0291] 본 공정은, 화합물 [17]의 제조에 반드시 필요하지는 않지만, 화합물 [17]의 순도를 향상시키기 위해 실시해도 된다.

[0292] 식 [34a]의 화합물은, 예를 들어 CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 4.6° ±0.2° , 18.6° ±0.2° 또는 20.9° ±0.2° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2 또는 3개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0293] 바람직하게는, 식 [34a]의 화합물은, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 4.6° ±0.1° , 18.6° ±0.1° 또는 20.9° ±0.1° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2 또는 3개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

[0294] 보다 바람직하게는, 식 [34a]의 화합물은, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 4.6° ±0.06° , 18.6° ±0.06° 또는 20.9° ±0.06° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2 또는 3개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이다.

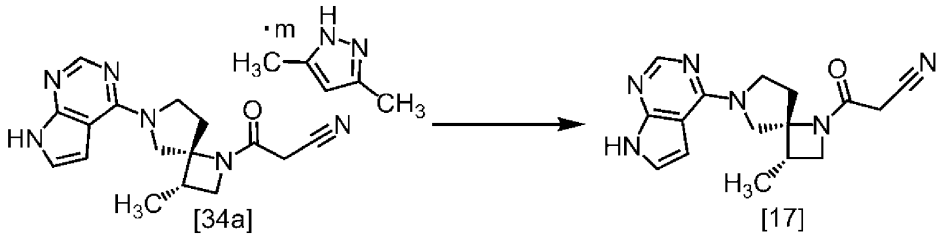
[0295] 또한, 식 [34a]의 화합물은 또한, 예를 들어 CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 4.6° ±0.2° , 12.6° ±0.2° , 16.1° ±0.2° , 18.6° ±0.2° 또는 20.9° ±0.2° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정이어도 된다.

[0296] 바람직하게는, 식 [34a]의 화합물은 또한, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 4.6° ±0.1° , 12.6°

±0.1° , 16.1° ±0.1° , 18.6° ±0.1° 또는 20.9° ±0.1° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정일 수 있다.

[0297] 보다 바람직하게는, 식 [34a]의 화합물은 또한, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 4.6° ±0.06° , 12.6° ±0.06° , 16.1° ±0.06° , 18.6° ±0.06° 또는 20.9° ±0.06° 에 적어도 1개(예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정일 수 있다.

[0298] [제조 방법 15] 식 [17]의 화합물의 정제

[0299] 

[0300] [식 중, m은 상기와 동일한 의미이다.]

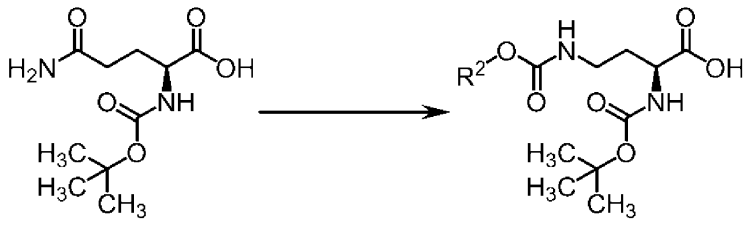
[0301] 식 [17]의 화합물은, 식 [34a]의 화합물을 용해한 후, 결정화시킴으로써 정제할 수 있다. 결정화에 있어서 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀(BHT)을 가하여, 정제를 실시해도 된다.

[0302] 결정화에 사용하는 용매로서는, 예를 들어 1-부탄올, 1-프로판올 또는 2-메틸-2-부탄올이 예시된다. 바람직한 용매는 1-부탄올이다. 용매는, 예를 들어 식 [34a]의 화합물의 중량에 대하여 8.0배량 내지 20배량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 8.5배량±0.5배량이다.

[0303] 화합물 [34a]을 결정화 용매에 용해시키는 온도는, 예를 들어 100℃ 내지 117℃이고, 바람직하게는 110℃±5℃이다.

[0304] 결정화 시간은, 예를 들어 15시간 내지 48시간이고, 바람직하게는 18시간 내지 24시간이다.

[0305] [제조 방법 16] 식 [24a]의 화합물의 제조

[0306] 

[0307] [식 중, R^2는 메틸, 에틸 또는 벤질이다.]

[0308] 식 [24a]의 화합물은, 식 [23]의 화합물을 메탄올, 에탄올 또는 벤질알코올 및 산화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 식 [23]의 화합물 및 식 [24a]의 화합물은 이들의 염이어도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

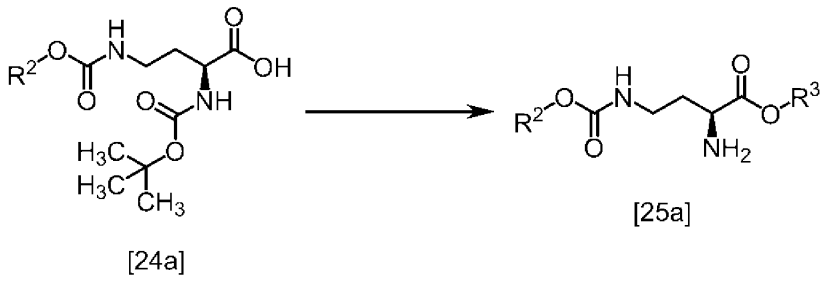
[0309] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올 또는 벤질알코올 및 메탄올과 물, THF 또는 톨루엔과의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 메탄올이다.

[0310] 산화제로서는, 예를 들어 브롬, 차아염소산나트륨, 옥손 및 (디아세톡시요오드)벤젠이 예시된다. 바람직한 산화제는 차아염소산나트륨 또는 브롬이다. 산화제는, 예를 들어 식 [23]의 화합물에 대하여 0.9 내지 2.0당량, 바람직하게는 1.1±0.05당량 사용할 수 있다.

[0311] 반응 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 60℃, 바람직하게는 40℃ 내지 50℃이다.

[0312] 반응 시간은, 예를 들어 1시간 내지 5시간, 바람직하게는 2시간이다.

[0313] [제조 방법 17] 식 [25a]의 화합물 또는 그의 염의 제조



[24a] [25a]

[0314]

[0315] [식 중, R^2는 상기와 동일한 의미이고, R^3은 메틸, 에틸 또는 벤질이다.]

[0316] 식 [25a]의 화합물 또는 그의 염은, 식 [24a]의 화합물을, 메탄올, 에탄올 또는 벤질알코올 및 산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 식 [24a]의 화합물은 이들의 염이어도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

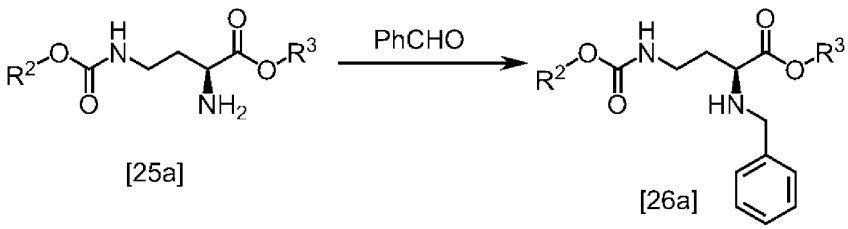
[0317] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올 또는 벤질알코올 및 메탄올과 물, THF 또는 톨루엔과의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 메탄올이다.

[0318] 산 또는 산 전구체로서는, 예를 들어 염산, 염화아세틸, 염화티오닐, 염화포스포릴, 염화옥살릴이 예시된다. 바람직한 산 또는 산 전구체는, 각각 염산 또는 염화티오닐이다. 보다 바람직한 산 또는 산 전구체는 염화티오닐이다. 산 또는 산 전구체는, 예를 들어 식 [24a]의 화합물에 대하여 1.0 내지 20.0당량, 바람직하게는 2.0당량 사용할 수 있다.

[0319] 반응 온도는, 0℃ 내지 50℃, 바람직하게는 15℃ 내지 25℃이다.

[0320] 반응 시간은, 예를 들어 2시간 내지 21시간, 바람직하게는 2시간이다.

[0321] [제조 방법 18] 식 [26a]의 화합물 또는 그의 염의 제조



[25a] [26a]

[0322]

[0323] [식 중, R^2 및 R^3은 각각 상기와 동일한 의미이다.]

[0324] 식 [26a]의 화합물 또는 그의 염은, 식 [25a]의 화합물 또는 그의 염을 벤즈알데히드 및 염기와 반응시킨 후, 얻어진 화합물을 환원함으로써 제조할 수 있다. 식 [25a]의 화합물 및 식 [26a]의 화합물은, 이들의 염으로 사용해도 제조해도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

[0325] 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세토니트릴 및 1,2-디클로로에탄이 예시된다. 바람직한 용매는 메탄올이다.

[0326] 염기로서는, 예를 들어 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민이 예시된다. 바람직한 염기는 트리에틸아민이다.

[0327] 환원제로서는, 예를 들어 수소화붕소나트륨, 트리아세톡시 수소화붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨 및 수소가스가 예시된다. 바람직한 환원제는 수소화붕소나트륨이다. 환원제는, 예를 들어 식 [25a]의 화합물에 대하여 0.95 내지 1.2당량, 바람직하게는 1.1±0.05당량 사용할 수 있다.

[0328] 반응물인 벤즈알데히드는, 예를 들어 식 [25a]의 화합물에 대하여 0.95 내지 2.0당량, 바람직하게는 1.1±0.05당량 사용할 수 있다.

[0329] 수소화붕소나트륨을 첨가하는 동안의 반응 온도는, 예를 들어 -30℃ 내지 -5℃, 바람직하게는 -20℃ 내지 -15℃

이다. 수소화붕소나트륨의 첨가 후, 반응 온도는 0℃ 내지 25℃, 바람직하게는 20℃ 내지 25℃이다.

[0330] 반응 시간은, 예를 들어 2시간 내지 21시간, 바람직하게는 3시간 내지 6시간이다.

[0331] 식 [26a]의 화합물의 염으로서는, 염산염이 예시된다.

[0332] 염산염을 형성시키기 위한 용매로서는, 예를 들어 메틸tert-부틸에테르, 2-프로판올, 아세트산에틸 및 아세트산2-프로필이 예시된다. 바람직한 용매는 아세트산에틸 또는 아세트산2-프로필이다. 보다 바람직한 용매는 아세트산2-프로필이다.

[0333] 염산염의 형성에 사용하는 산, 염산은, 예를 들어 식 [26a]의 화합물에 대하여 0.95 내지 5.0당량, 바람직하게는 1.5 내지 2.5당량 사용할 수 있다.

[0334] 반응 온도는, 예를 들어 -10℃ 내지 50℃, 바람직하게는 0℃ 내지 10℃이다.

[0335] 반응 시간은, 예를 들어 30분 내지 3시간, 바람직하게는 1시간 내지 2시간이다.

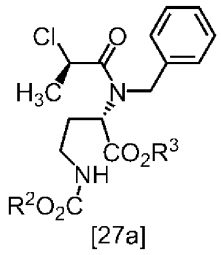
[0336] 식 [26a]의 화합물의 염산염은, 가열하면서 슬러리 교반함으로써 정제할 수 있다.

[0337] 정제용 용매로서는, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 1-부탄올 및 아세트산2-프로필이 예시된다. 바람직한 용매는 아세트산2-프로필이다.

[0338] 정제 온도는, 예를 들어 실온 내지 60℃, 바람직하게는 40℃ 내지 50℃이다.

[0339] 정제 시간은, 예를 들어 2시간 내지 12시간, 바람직하게는 3시간 내지 6시간이다.

[0340] [제조 방법 19] 식 [27a]의 화합물의 제조

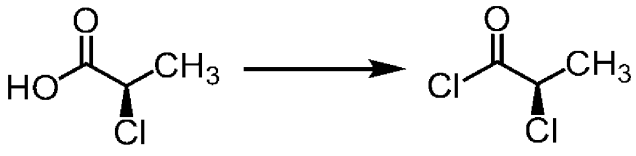


[27a]

[0341]

[0342] [식 중, R^2 및 R^3은 각각 상기와 동일한 의미이다.]

[0343] 공정 1

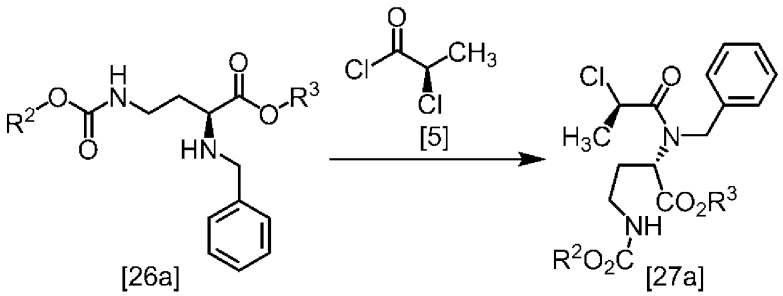


[4] [5]

[0344]

[0345] 식 [5]의 화합물은, 제조 방법 3의 공정 1과 마찬가지로 제조할 수 있다.

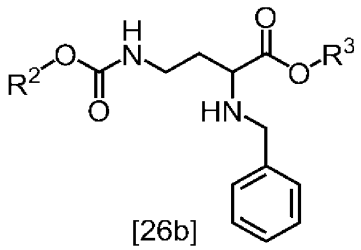
[0346] 공정 2



[0347]

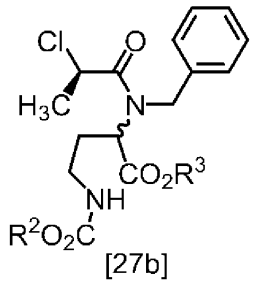
[0348] [식 중, R^2 및 R^3은 각각 상기와 동일한 의미이다.]

[0349] 식 [27a]의 화합물은, 식 [26a]의 화합물 또는 그의 염을, 염기 존재하에 식 [5]의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 본 공정에 있어서, 식 [26a]의 화합물 또는 그의 염 대신에 식 [26b]의 화합물



[0350]

[0351] 또는 그의 염을 사용해도 된다. 본 공정에 있어서 식 [26b]의 화합물을 사용하는 경우, 식 [27b]의 화합물



[0352]

[0353] 을 제조할 수 있다.

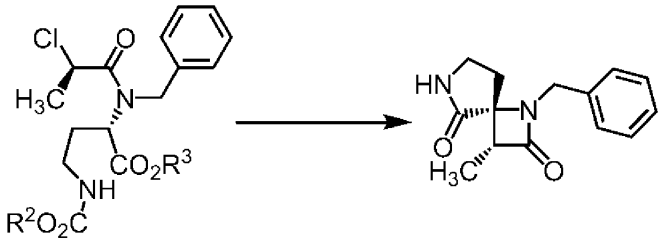
[0354] 용매로서는, 예를 들어 톨루엔, 아세트산에틸, THF, 메틸tert-부틸에테르, 아세토니트릴, 이들의 혼합 용매 및 톨루엔과 물의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는 아세토니트릴, 톨루엔, 또는 톨루엔과 물의 혼합 용매이다.

[0355] 염기로서는, 예를 들어 2,6-루티딘, N,N-디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 인산삼칼륨 및 탄산칼륨이 예시된다. 바람직한 염기는, 탄산칼륨, 또는 2,6-루티딘과 N,N-디이소프로필에틸아민의 조합이다. 염기는, 예를 들어 식 [26a]의 화합물에 대하여 1.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 3.0 내지 4.0당량 사용할 수 있다.

[0356] 반응 온도는, -20℃ 내지 20℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 5℃이다.

[0357] 반응 시간은, 예를 들어 1시간 내지 5시간, 바람직하게는 1시간 내지 3시간이다.

[0358] [제조 방법 20] 식 [9]의 화합물의 제조



[27a] [9]

[0359]

[0360] [식 중, R^2 및 R^3은 각각 상기와 동일한 의미이다.]

[0361] 식 [9]의 화합물은, 식 [27a]의 화합물을 염기 존재하에 이중 환화 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 혹은, 식 [27a]의 화합물의 입체 이성체 혼합물로부터, 식 [9]의 화합물을 포함하는 거울상 이성체 혼합물을 얻고, 이어서 키랄 기술에 의해 분리함으로써, 식 [9]의 화합물을 제조할 수도 있다.

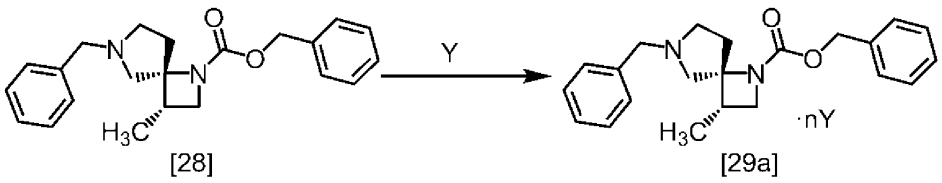
[0362] 용매로서는, 예를 들어 THF, 아세토니트릴, 톨루엔, DMSO, DMF, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 탄산디메틸 및 이들의 임의의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는, 아세토니트릴 또는 DMSO이다.

[0363] 염기로서는, 예를 들어 리튬헥사메틸디실라지드, 나트륨헥사메틸디실라지드, 칼륨헥사메틸디실라지드, 리튬디이소프로필아미드, 인산삼칼륨, 탄산세슘, tert-부틸이미노-트리(피롤리디노)포스포란, 칼륨tert-부톡시드 및 리튬2-메틸-2-부톡시드가 예시된다. 바람직한 염기는, 리튬헥사메틸디실라지드, 탄산세슘 또는 리튬2-메틸-2-부톡시드이다. 보다 바람직한 염기는, 리튬2-메틸-2-부톡시드이다.

[0364] 리튬2-메틸-2-부톡시드를 염기로서 사용하는 경우, 염기는, 예를 들어 식 [27a]의 화합물에 대하여 1.0 내지 3.0당량, 바람직하게는 3.0당량 사용할 수 있다. 이 경우, 반응 온도는, 예를 들어 -20℃ 내지 5℃, 바람직하게는 -10℃ 내지 0℃이고, 반응 시간은, 예를 들어 1시간 내지 5시간이다.

[0365] 탄산세슘을 염기로서 사용하는 경우, 염기는, 예를 들어 식 [27a]의 화합물에 대하여 2.0 내지 5.0당량, 바람직하게는 2.5당량 사용할 수 있다. 이 경우, 반응 온도는, 예를 들어 15℃ 내지 50℃, 바람직하게는 20℃ 내지 25℃이고, 반응 시간은, 예를 들어 10시간 내지 30시간, 바람직하게는 15시간 내지 20시간이다.

[0366] [제조 방법 21] 식 [29a]의 화합물의 제조



[28] [29a]

[0367]

[0368] [식 중, Y는 산이고, n은 0.5 내지 1의 임의의 숫자, 예를 들어 0.5 또는 1이다.]

[0369] 식 [29a]의 화합물은, 산을 사용하여 식 [28]의 화합물의 염을 형성시킴으로써 제조할 수 있다.

[0370] 용매로서는, 한정되는 것은 아니지만, 물, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, 아세토니트릴, 아세톤, 톨루엔, 메틸tert-부틸에테르, 테트라히드로푸란 및 이들의 임의의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는, 테트라히드로푸란과 톨루엔의 혼합 용매이다.

[0371] 산으로서는, 예를 들어 유기산 또는 무기산이 예시된다.

[0372] 유기산으로서는, 예를 들어 옥살산, 말론산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 테레프탈산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 10-캄포술폰산 등이 예시된다. 바람직한 유기산은 옥살산이다.

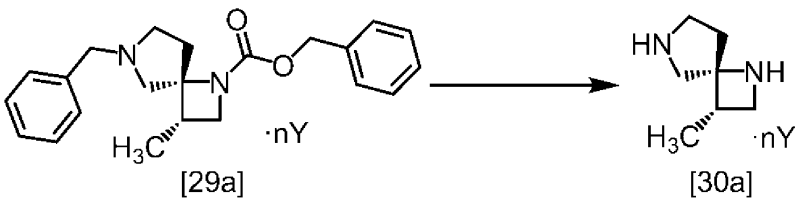
[0373] 무기산으로서는, 예를 들어 염산, 질산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등이 예시된다.

[0374] 반응 온도는, 예를 들어 0℃ 내지 80℃, 바람직하게는 30℃ 내지 60℃이다. 반응 시간은, 예를 들어 30분 내지

24시간, 바람직하게는 1시간 내지 3시간이다.

[0375] 식 [29a]의 화합물의 예로서는, 바람직하게는 식 [28]의 화합물의 옥살산염이다.

[0376] [제조 방법 22] 식 [30a]의 화합물의 제조



[0377]

[0378] [식 중, Y는 산이고, n은 0.5 내지 2의 임의의 숫자, 예를 들어 0.5, 1 또는 2이다.]

[0379] 식 [30a]의 화합물은, 식 [29a]의 화합물로부터 보호기(즉, 벤질옥시카르보닐 및 벤질)를 제거함으로써 제조할 수 있다. 탈보호는 공지된 방법을 사용해도 되고, 예를 들어 식 [30a]의 화합물은, 중성, 염기성 또는 산성 조건하, 촉매 존재하에 식 [29a]의 화합물에 수소 가스를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 식 [29a]의 화합물 및 식 [30a]의 화합물은, 이들의 프리체로 사용해도 제조해도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

[0380] 용매로서는, 예를 들어 tert-부탄올, 물, 이소프로판올, 1-프로판올, 에탄올 및 이들의 임의의 혼합 용매가 예시된다.

[0381] 촉매로서는, 예를 들어 5% 팔라듐 탄소(50% 함수품), 10% 팔라듐 탄소(50% 함수품), 팔라듐 탄소, 수산화팔라듐 탄소 또는 팔라듐흑이 예시된다. 바람직한 촉매는, 5% 팔라듐 탄소(50% 함수품) 또는 10% 팔라듐 탄소(50% 함수품)이다. 촉매는, 예를 들어 식 [29a]의 화합물의 중량에 대하여 0.01배량 내지 0.5배량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 0.05배량 내지 0.2배량이다.

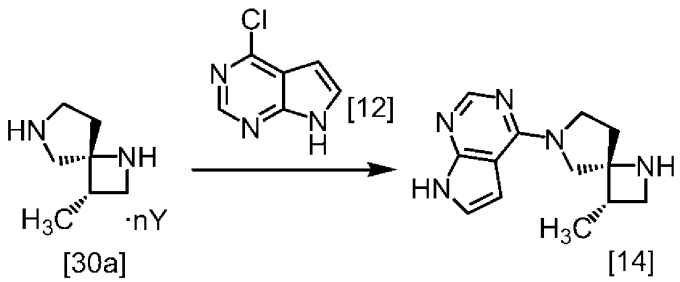
[0382] 수소 가스압은, 1 내지 5bar이다. 바람직한 수소 가스압은 2 내지 4bar이다.

[0383] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 80℃, 바람직하게는 40℃±20℃이다.

[0384] 반응 시간은, 예를 들어 2시간 내지 24시간, 바람직하게는 12시간 내지 24시간이다.

[0385] 염 형성을 위한 유기산으로서는, 옥살산, 말론산, 말레산, 시트르산, 푸마르산, 테레프탈산, 락트산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 아스코르브산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 10-캄포술폰산 등이 예시된다. 바람직한 유기산은, 옥살산 및 숙신산이다.

[0386] [제조 방법 23] 식 [14]의 화합물 또는 그의 염의 제조



[0387]

[0388] [식 중, Y는 산이고, n은 0.5 내지 2의 임의의 숫자, 예를 들어 0.5, 1 또는 2이다.]

[0389] 식 [14]의 화합물은, 염기 존재하에 식 [30a]의 화합물을 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(CPPY) [12] 또는 그의 염과 축합시킴으로써 제조할 수 있다. 식 [30a]의 화합물은 또한, 그의 프리체로 사용해도 된다. 식 [14]의 화합물은, 그의 염으로서 제조해도 되고, 프리체로부터 염, 염으로부터 프리체의 형성은, 공지된 방법에 따라 행하면 된다.

[0390] 용매로서는, 예를 들어 에탄올, 2-프로판올, 1-프로판올, 2-프로판올, tert-부탄올, 아세토니트릴, THF 및 이들

과 물의 혼합 용매가 예시된다. 바람직한 용매는, tert-부탄올과 물의 혼합 용매이다.

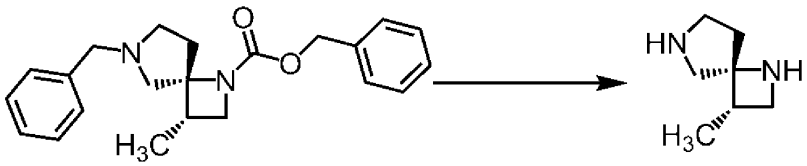
[0391] 염기로서는, 예를 들어 인산칼륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 트리에틸아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민이 예시된다. 바람직한 염기는, 인산칼륨만 또는 이것과 수산화칼륨의 조합이다.

[0392] 반응물인 CPPY [12]는, 예를 들어 식 [30a]의 화합물에 대하여 0.95 내지 1.05당량, 바람직하게는 1.0±0.02당량 사용해도 된다.

[0393] 반응 온도는, 예를 들어 실온 내지 80℃, 바람직하게는 40℃ 내지 50℃이다.

[0394] 반응 시간은, 예를 들어 2시간 내지 48시간, 바람직하게는 12시간 내지 24시간이다.

[0395] [제조 방법 24] 식 [31]의 화합물의 제조

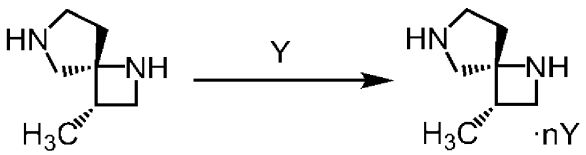


[28] [31]

[0396]

[0397] 식 [31]의 화합물은, 제조 방법 22와 마찬가지로 제조할 수 있다.

[0398] [제조 방법 25] 식 [30a]의 화합물의 제조



[31] [30a]

[0399]

[0400] [식 중, Y는 산이고, n은 0.5 내지 2의 임의의 숫자, 예를 들어 0.5, 1 또는 2이다.]

[0401] 식 [30a]의 화합물은, 제조 방법 21과 마찬가지로 제조할 수 있다.

[0402] 본 방법에서 사용하는 바람직한 유기 용매는 숙신산이다.

[0403] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물을 제조하는 방법은, 특허문헌 1의 제조예 6에 비교하여, 이하의 이점을 가질 수 있다.

[0404] (1) 적은 공정수로 화합물 A(화합물 [17])를 제조하는 것이 가능한 방법이라는 것.

[0405] (2) 대량 합성에는 부적합한 초저온 반응 및 오존 산화 반응을 사용하지 않는 제조 방법이라는 것.

[0406] (3) 제조 방법 1에 있어서, 락톤환의 개열이 억제됨으로써 BABL [2]가 주생성물로서 얻어지며, 화합물 A(화합물 [17])의 수율 향상으로 이어진다는 것.

[0407] (4) BABL [2]의 염을 이용한 단리 공정에서 비스벤질 부가체 및 미반응된 벤질아민 등을 제거함으로써, 제조 방법 3의 공정 2에 있어서의 부반응을 저감하는 것이 가능하며, 화합물 A(화합물 [17])의 수율 향상으로 이어진다는 것.

[0408] (5) RR-AOBL [7]을 경유함으로써, 특수한 설비나 시약 등을 사용하지 않고, 입체 선택적으로 β-락탐환을 구축하는 것이 가능한 제조 방법이라는 것.

[0409] (6) RR-MDDO [9]의 제조에 있어서, 질소원으로서 프탈이미드칼륨 또는 디포르밀아미드나트륨을 사용함으로써 RR-AOBL [7]의 7위치에서 환이 개열되기 때문에, RR-AOPE [8a], 화합물 [16a]를 각각 얻는 것이 가능하며, 공정수의 삭감 및 화합물 A(화합물 [17])의 수율 향상으로 이어진다는 것.

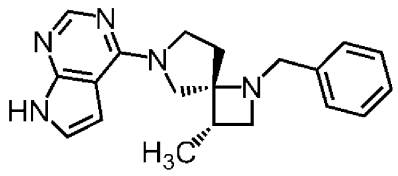
[0410] (7) RR-MDDO [9]을 이용한 단리 공정을 경유함으로써, 화학 순도 및 광학 순도가 높은 화합물 A(화합물 [17])의 제조가 가능하다는 것.

[0411] (8) SR-MDBN [10]의 염을 이용한 단리 공정을 경유함으로써, 광학 순도가 높은 화합물 A(화합물 [17])의 제조가 가능하다는 것.

[0412] (9) 반응 혼합액으로부터 직접 단리할 수 있는, 안정성이 높은 화합물 [34a]를 이용함으로써, 추출 및 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의한 단리 정제 공정을 생략하는 것이 가능하고, 또한 화학 순도가 높은 화합물 A(화합물 [17])의 제조가 가능하다는 것.

[0413] 본 발명은, 이하의 양태를 포함한다:

[0414] 항 1: 식 [13]

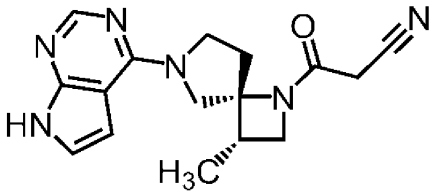


[13]

[0415]

[0416] 의 화합물 또는 그의 염을 사용하여,

[0417] 식 [17]

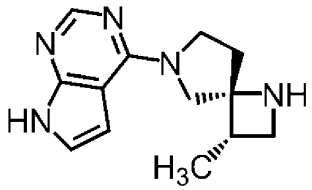


[17]

[0418]

[0419] 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이며, 이하의 공정을 포함하는 방법:

[0420] (1) 식 [13]의 화합물 또는 그의 염으로부터 벤질을 제거함으로써 식 [14]



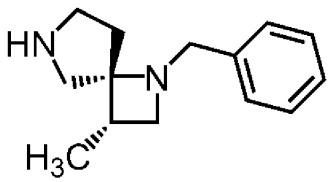
[14]

[0421]

[0422] 의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정, 및

[0423] (2) 식 [14]의 화합물 또는 그의 염을 시아노아세틸화함으로써 식 [17]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정.

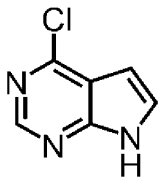
[0424] 항 2: 식 [10]



[10]

[0425]

[0426] 의 화합물 또는 그의 유기산과의 염과 식 [12]



[12]

[0427]

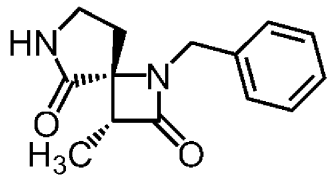
[0428] 의 화합물 또는 그의 염을 반응시킴으로써 식 [13]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 1에 기재된 방법.

[0429] 항 3: 식 [10]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [10]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 2에 기재된 방법.

[0430] 항 4: 식 [10]의 화합물의 유기산과의 염이 이숙신산염, 옥살산염 또는 헤미옥살산염인, 항 2 또는 3에 기재된 방법.

[0431] 항 5: 식 [10]의 화합물의 유기산과의 염이 헤미옥살산염인, 항 2 또는 3에 기재된 방법.

[0432] 항 6: 식 [9]



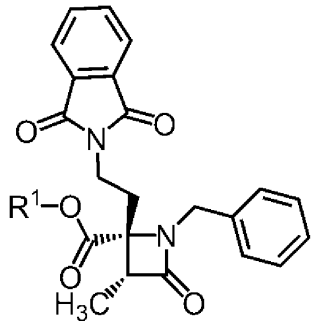
[9]

[0433]

[0434] 의 화합물을 환원함으로써 식 [10]의 화합물 또는 그의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 2 내지 5 중 어느 한 항에 기재된 방법.

[0435] 항 7: 환원이 산 및 수소화알루미늄리튬의 존재하에서 행해지는, 항 6에 기재된 방법.

[0436] 항 8: 식 [8a]



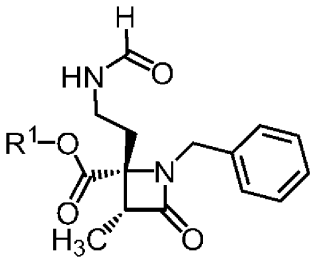
[8a]

[0437]

[0438] (식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

[0439] 의 화합물로부터 프탈로일을 제거함으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 6 또는 7에 기재된 방법.

[0440] 항 9: 식 [16a]



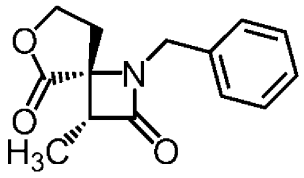
[16a]

[0441]

[0442] (식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

[0443] 의 화합물로부터 포르밀을 제거함으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 6 또는 7에 기재된 방법.

[0444] 항 10: 식 [7]

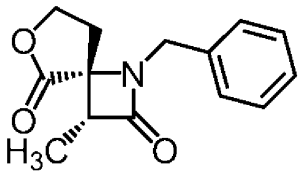


[7]

[0445]

[0446] 의 화합물과 프탈이미드칼륨을 반응시킨 후, 에스테르화함으로써 식 [8a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 8에 기재된 방법.

[0447] 항 11: 식 [7]

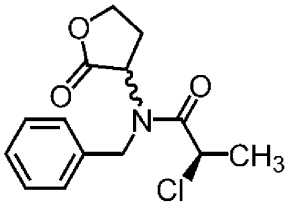


[7]

[0448]

[0449] 의 화합물과 디포르밀아미드나트륨을 반응시킨 후, 에스테르화함으로써 식 [16a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 9에 기재된 방법.

[0450] 항 12: 식 [6]



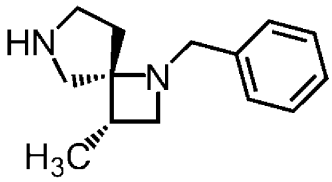
[6]

[0451]

[0452] 의 화합물과 염기를 반응시킴으로써 식 [7]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 10 또는 11에 기재된 방법.

[0453] 항 13: 염기가 리튬헥사메틸디실라지드인, 항 12에 기재된 방법.

[0454] 항 14: 식 [10]



[10]

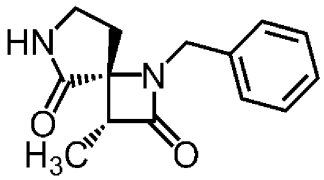
[0455]

[0456] 의 화합물의 유기산과의 염을 제조하는 방법이며, 식 [10]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [10]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 포함하는 방법.

[0457] 항 15: 유기산과의 염이 이숙신산염, 옥살산염 또는 헤미옥살산염인, 항 14에 기재된 방법.

[0458] 항 16: 유기산과의 염이 헤미옥살산염인, 항 14에 기재된 방법.

[0459] 항 17: 식 [9]



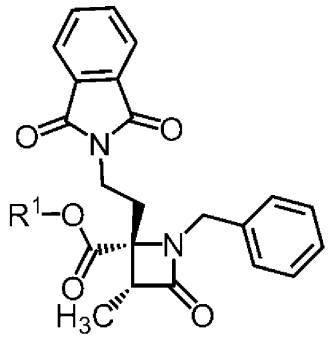
[9]

[0460]

[0461] 의 화합물을 환원함으로써 식 [10]의 화합물 또는 그의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 14 내지 16 중 어느 한 항에 기재된 방법.

[0462] 항 18: 환원이 산 및 수소화알루미늄리튬의 존재하에서 행해지는, 항 17에 기재된 방법.

[0463] 항 19: 식 [8a]



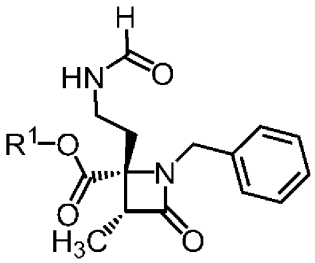
[8a]

[0464]

[0465] (식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

[0466] 의 화합물로부터 프탈로일을 제거함으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 17 또는 18에 기재된 방법.

[0467] 항 20: 식 [16a]



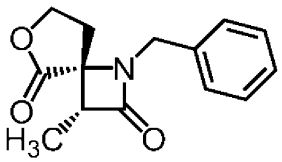
[16a]

[0468]

[0469] (식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

[0470] 의 화합물로부터 포르밀을 제거함으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 17 또는 18에 기재된 방법.

[0471] 항 21: 식 [7]

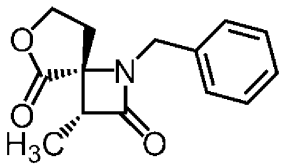


[7]

[0472]

[0473] 의 화합물과 프탈이미드칼륨을 반응시킨 후, 에스테르화함으로써 식 [8a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 19에 기재된 방법.

[0474] 항 22: 식 [7]

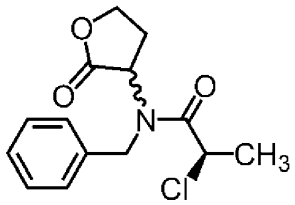


[7]

[0475]

[0476] 의 화합물과 디포르밀아미드나트륨을 반응시킨 후, 에스테르화함으로써 식 [16a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 19에 기재된 방법.

[0477] 항 23: 식 [6]



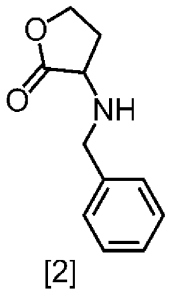
[6]

[0478]

[0479] 의 화합물과 염기를 반응시킴으로써 식 [7]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 21 또는 22에 기재된 방법.

[0480] 항 24: 염기가 리튬헥사메틸디실라지드인, 항 23에 기재된 방법.

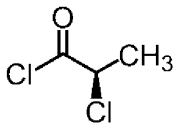
[0481] 항 25: 식 [2]



[2]

[0482]

[0483] 의 화합물 또는 그의 염과 식 [5]



[5]

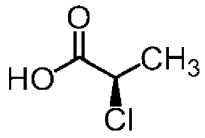
[0484]

[0485] 의 화합물을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [6]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 23 또는 24에 기재된 방법.

[0486] 항 26: 염기가 2,6-루티딘인, 항 25에 기재된 방법.

[0487] 항 27: 식 [2]의 화합물에 무기산을 첨가함으로써 식 [2]의 화합물의 무기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 25 또는 26에 기재된 방법.

[0488] 항 28: 식 [4]

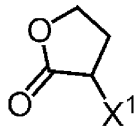


[4]

[0489]

[0490] 의 화합물과 클로로화제를 반응시킴으로써 식 [5]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 25, 26 또는 27 중 어느 한 항에 기재된 방법.

[0491] 항 29: 식 [1a]



[1a]

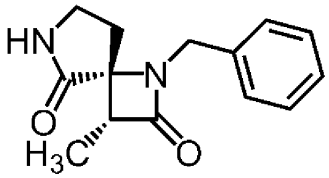
[0492]

[0493] (식 중, X^1은 염소 또는 브롬이다.)

[0494] 의 화합물과 벤질아민을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [2]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 28에 기재된 방법.

[0495] 항 30: 염기가 인산삼칼륨인, 항 29에 기재된 방법.

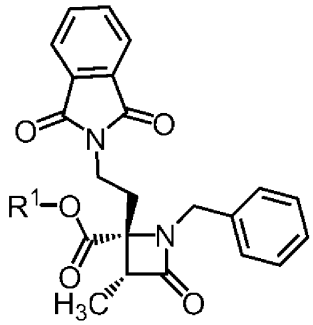
[0496] 항 31: 식 [9]



[9]

[0497]

[0498] 의 화합물을 제조하는 방법이며, 식 [8a]



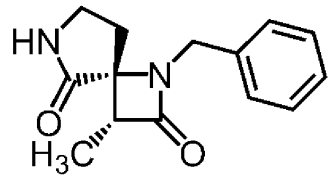
[8a]

[0499]

[0500] (식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

[0501] 의 화합물로부터 프탈로일을 제거함으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 포함하는 방법.

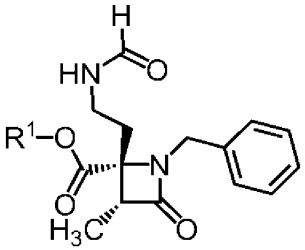
[0502] 항 32: 식 [9]



[9]

[0503]

[0504] 의 화합물을 제조하는 방법이며, 식 [16a]



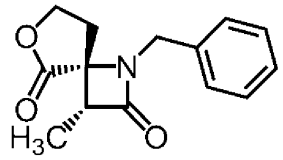
[16a]

[0505]

[0506] (식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

[0507] 의 화합물로부터 포르밀을 제거함으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 포함하는 방법.

[0508] 항 33: 식 [7]

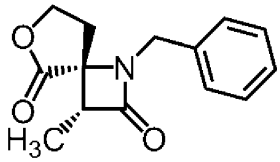


[7]

[0509]

[0510] 의 화합물과 프탈이미드칼륨을 반응시킨 후, 에스테르화함으로써 식 [8a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 31에 기재된 방법.

[0511] 항 34: 식 [7]

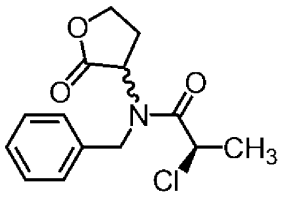


[7]

[0512]

[0513] 의 화합물과 디포르밀아미드나트륨을 반응시킨 후, 에스테르화함으로써 식 [16a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 32에 기재된 방법.

[0514] 항 35: 식 [6]



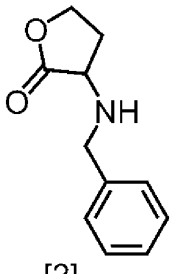
[6]

[0515]

[0516] 의 화합물과 염기를 반응시킴으로써 식 [7]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 33 또는 34에 기재된 방법.

[0517] 항 36: 염기가 리튬헥사메틸디실라지드인, 항 35에 기재된 방법.

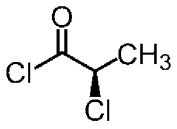
[0518] 항 37: 식 [2]



[2]

[0519]

[0520] 의 화합물 또는 그의 염과 식 [5]



[5]

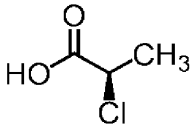
[0521]

[0522] 의 화합물을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [6]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 35 또는 36에 기재된 방법.

[0523] 항 38: 염기가 2,6-루티딘인, 항 37에 기재된 방법.

[0524] 항 39: 식 [2]의 화합물에 무기산을 첨가함으로써 식 [2]의 화합물의 무기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 37 또는 38에 기재된 방법.

[0525] 항 40: 식 [4]

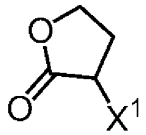


[4]

[0526]

[0527] 의 화합물과 클로로화제를 반응시킴으로써 식 [5]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 37, 38 또는 39 중 어느 한 항에 기재된 방법.

[0528] 항 41: 식 [1a]



[1a]

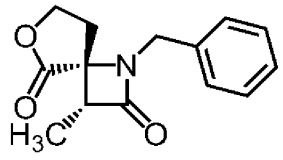
[0529]

[0530] (식 중, X^1은 염소 또는 브롬이다.)

[0531] 의 화합물과 벤질아민을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [2]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 40에 기재된 방법.

[0532] 항 42: 염기가 인산삼칼륨인, 항 41에 기재된 방법.

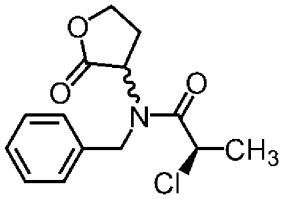
[0533] 항 43: 식 [7]



[7]

[0534]

[0535] 의 화합물을 제조하는 방법이며, 식 [6]



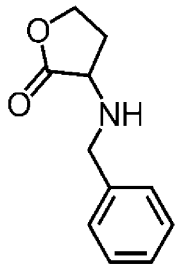
[6]

[0536]

[0537] 의 화합물과 염기를 반응시킴으로써 식 [7]의 화합물을 얻는 공정을 포함하는 방법.

[0538] 항 44: 염기가 리튬헥사메틸디실라지드인, 항 43에 기재된 방법.

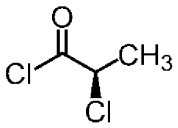
[0539] 항 45: 식 [2]



[2]

[0540]

[0541] 의 화합물 또는 그의 염과 식 [5]



[5]

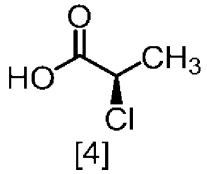
[0542]

[0543] 의 화합물을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [6]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 43 또는 44에 기재된 방법.

[0544] 항 46: 염기가 2,6-루티딘인, 항 45에 기재된 방법.

[0545] 항 47: 식 [2]의 화합물에 무기산을 첨가함으로써 식 [2]의 화합물의 무기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 45 또는 46에 기재된 방법.

[0546] 항 48: 식 [4]

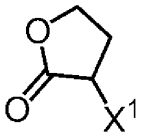


[4]

[0547]

[0548] 의 화합물과 클로로화제를 반응시킴으로써 식 [5]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 45, 46 또는 47 중 어느 한 항에 기재된 방법.

[0549] 항 49: 식 [1a]



[1a]

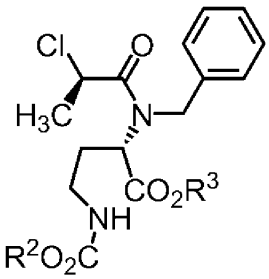
[0550]

[0551] (식 중, X^1은 염소 또는 브롬이다.)

[0552] 의 화합물과 벤질아민을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [2]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 48에 기재된 방법.

[0553] 항 50: 염기가 인산삼칼륨인, 항 49에 기재된 방법.

[0554] 항 51: 식 [27a]



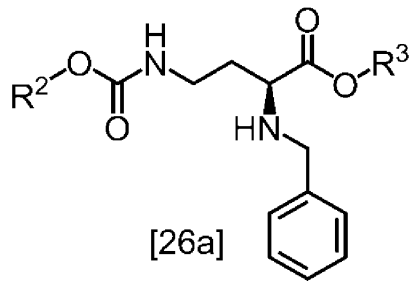
[27a]

[0555]

[0556] (식 중, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 벤질이다.)

[0557] 의 화합물을 환화시킴으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 6 또는 17에 기재된 방법.

[0558] 항 52: 식 [26a]

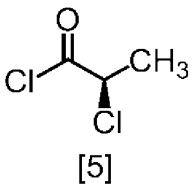


[26a]

[0559]

[0560] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0561] 의 화합물 또는 그의 염과 식 [5]

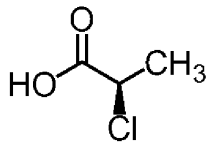


[5]

[0562]

[0563] 의 화합물을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [27a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 51에 기재된 방법.

[0564] 항 53: 식 [4]

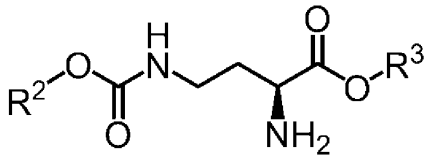


[4]

[0565]

[0566] 의 화합물과 클로로화제를 반응시킴으로써 식 [5]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 52에 기재된 방법.

[0567] 항 54: 식 [25a]



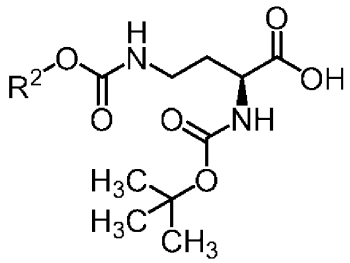
[25a]

[0568]

[0569] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0570] 의 화합물 또는 그의 염과 벤즈알데히드를 반응시킴으로써 식 [26a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 52 또는 53에 기재된 방법.

[0571] 항 55: 식 [24a]



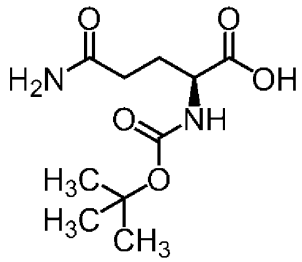
[24a]

[0572]

[0573] (식 중, R^2는 상기와 동일한 의미이다.)

[0574] 의 화합물 또는 그의 염을 에스테르화함으로써 식 [25a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 54에 기재된 방법.

[0575] 항 56: 식 [23]

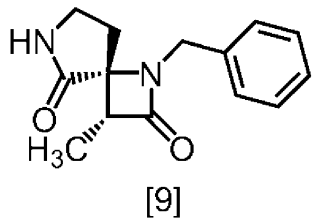


[23]

[0576]

[0577] 의 화합물 또는 그의 염으로부터 식 [24a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 55에 기재된 방법.

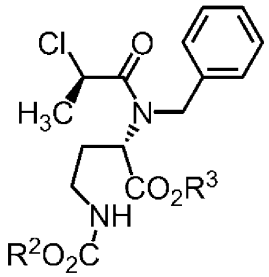
[0578] 항 57: 식 [9]



[9]

[0579]

[0580] 의 화합물을 제조하는 방법이며, 식 [27a]



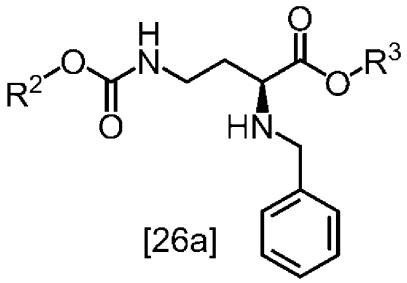
[27a]

[0581]

[0582] (식 중, R^2 및 R^3은 각각 독립적으로 메틸, 에틸 또는 벤질이다.)

[0583] 의 화합물을 환화시킴으로써 식 [9]의 화합물을 얻는 공정을 포함하는 방법.

[0584] 항 58: 식 [26a]

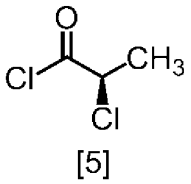


[26a]

[0585]

[0586] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0587] 의 화합물 또는 그의 염과 식 [5]

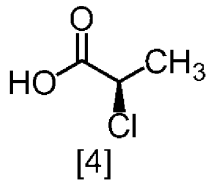


[5]

[0588]

[0589] 의 화합물을 염기의 존재하에서 반응시킴으로써 식 [27a]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 57에 기재된 방법.

[0590] 항 59: 식 [4]

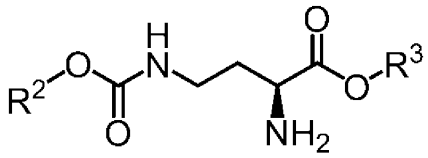


[4]

[0591]

[0592] 의 화합물과 클로로화제를 반응시킴으로써 식 [5]의 화합물을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 58에 기재된 방법.

[0593] 항 60: 식 [25a]



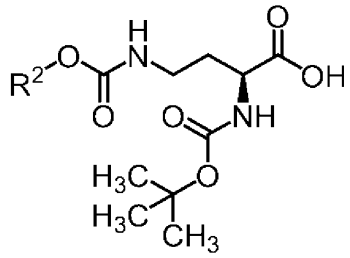
[25a]

[0594]

[0595] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0596] 의 화합물 또는 그의 염과 벤즈알데히드를 반응시킴으로써 식 [26a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 59에 기재된 방법.

[0597] 항 61: 식 [24a]



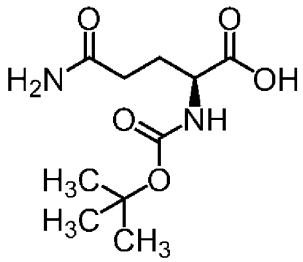
[24a]

[0598]

[0599] (식 중, R^2는 상기와 동일한 의미이다.)

[0600] 의 화합물 또는 그의 염을 에스테르화함으로써 식 [25a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 60에 기재된 방법.

[0601] 항 62: 식 [23]

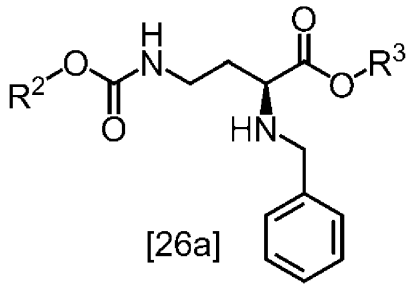


[23]

[0602]

[0603] 의 화합물 또는 그의 염으로부터 식 [24a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 61에 기재된 방법.

[0604] 항 63: 식 [26a]

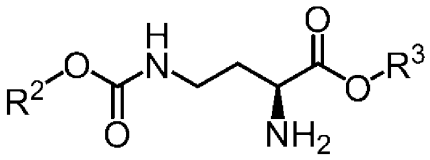


[26a]

[0605]

[0606] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0607] 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이며, 식 [25a]



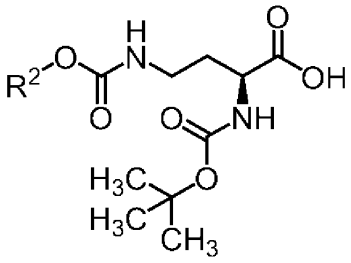
[25a]

[0608]

[0609] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0610] 의 화합물 또는 그의 염과 벤즈알데히드를 반응시킴으로써 식 [26a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 포함하는 방법.

[0611] 항 64: 식 [24a]



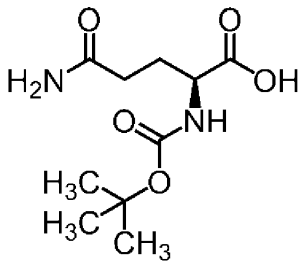
[24a]

[0612]

[0613] (식 중, R^2는 상기와 동일한 의미이다.)

[0614] 의 화합물 또는 그의 염을 에스테르화함으로써 식 [25a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 63에 기재된 방법.

[0615] 항 65: 식 [23]

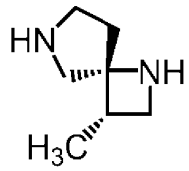


[23]

[0616]

[0617] 의 화합물 또는 그의 염으로부터 식 [24a]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 64에 기재된 방법.

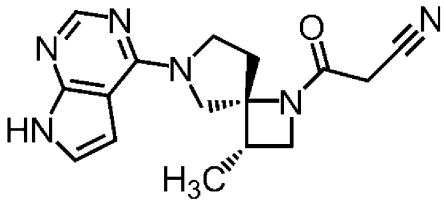
[0618] 항 66: 식 [31]



[31]

[0619]

[0620] 의 화합물 또는 그의 유기산과의 염을 사용하여, 식 [17]

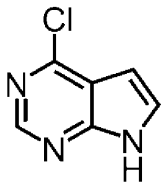


[17]

[0621]

[0622] 의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이며, 이하의 공정을 포함하는 방법:

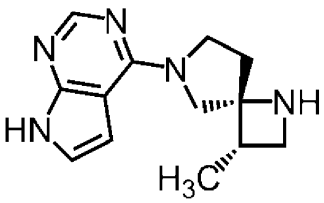
[0623] (1) 식 [31]의 화합물 또는 그의 유기산과의 염과 식 [12]



[12]

[0624]

[0625] 의 화합물 또는 그의 염을 반응시킴으로써 식 [14]



[14]

[0626]

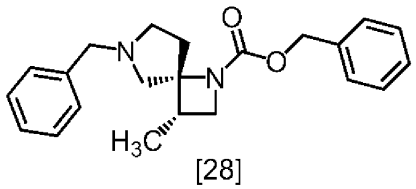
[0627] 의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정, 및

[0628] (2) 식 [14]의 화합물 또는 그의 염을 시아노아세틸화함으로써 식 [17]의 화합물 또는 그의 염을 얻는 공정.

[0629] 항 67: 식 [31]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [31]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 66에 기재된 방법.

[0630] 항 68: 유기산과의 염이 이숙신산염 또는 옥살산염인, 항 66 또는 67에 기재된 방법.

[0631] 항 69: 식 [28]



[28]

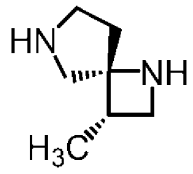
[0632]

[0633] 의 화합물 또는 그의 유기산과의 염으로부터 식 [31]의 화합물 또는 그의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 66, 67 또는 68 중 어느 한 항에 기재된 방법.

[0634] 항 70: 식 [28]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [28]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 69에 기재된 방법.

[0635] 항 71: 식 [28]의 화합물의 유기산과의 염이 옥살산염인, 항 69 또는 70에 기재된 방법.

[0636] 항 72: 식 [31]



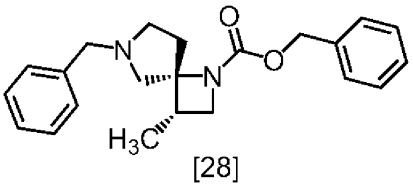
[31]

[0637]

[0638] 의 화합물의 유기산과의 염을 제조하는 방법이며, 식 [31]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [31]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 포함하는 방법.

[0639] 항 73: 식 [31]의 화합물의 유기산과의 염이 이숙신산염 또는 옥살산염인, 항 72에 기재된 방법.

[0640] 항 74: 식 [28]



[28]

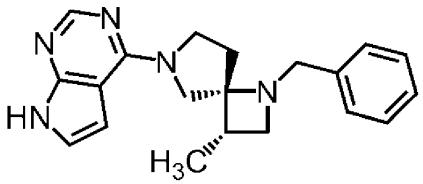
[0641]

[0642] 의 화합물 또는 그의 유기산과의 염으로부터 식 [31]의 화합물 또는 그의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 72 또는 73에 기재된 방법.

[0643] 항 75: 식 [28]의 화합물에 유기산을 첨가함으로써 식 [28]의 화합물의 유기산과의 염을 얻는 공정을 더 포함하는, 항 74에 기재된 방법.

[0644] 항 76: 식 [28]의 화합물의 유기산과의 염이 옥살산염인, 항 74 또는 75에 기재된 방법.

[0645] 항 77: 식 [13]

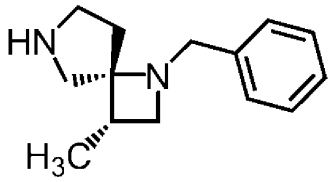


[13]

[0646]

[0647] 의 화합물 또는 그의 염.

[0648] 항 78: 식 [10]



[10]

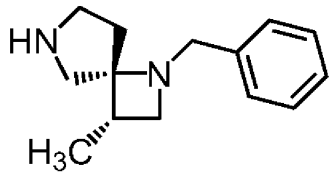
[0649]

[0650] 의 화합물 또는 그의 유기산과의 염.

[0651] 항 79: 유기산과의 염이 이숙신산염, 옥살산염 또는 헤미옥살산염인, 항 78에 기재된 염.

[0652] 항 80: 유기산과의 염이 헤미옥살산염인, 항 78에 기재된 염.

[0653] 항 81: 식 [10]

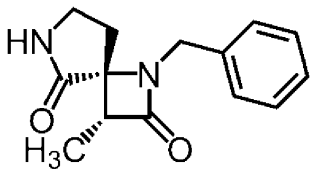


[10]

[0654]

[0655] 의 화합물의 이숙신산염의 결정이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2Θ)이 4.8° ±0.2° , 11.2° ±0.2° , 16.2° ±0.2° , 18.1° ±0.2° 또는 20.1° ±0.2° 에 적어도 1개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정.

[0656] 항 82: 식 [9]

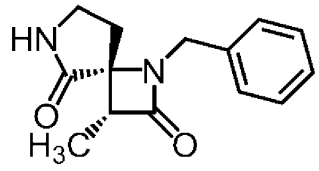


[9]

[0657]

[0658] 의 화합물.

[0659] 항 83: 식 [9]

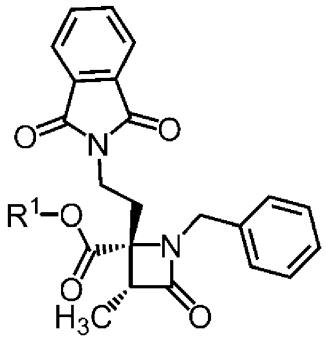


[9]

[0660]

[0661] 의 화합물의 결정이며, CuKα 방사를 사용하여 측정한 회절각(2θ)이 10.6° ±0.2° , 16.0° ±0.2° , 17.5° ±0.2° , 18.3° ±0.2° 또는 19.2° ±0.2° 에 적어도 1개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타내는 결정.

[0662] 항 84: 식 [8a]



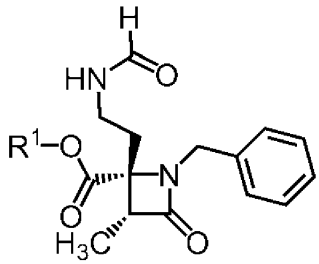
[8a]

[0663]

[0664] (식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

[0665] 의 화합물.

[0666] 항 85: 식 [16a]



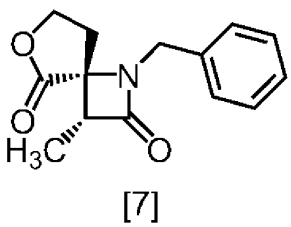
[16a]

[0667]

[0668] (식 중, R^1은 C_{1-4}알킬 또는 벤질이다.)

[0669] 의 화합물.

[0670] 항 86: 식 [7]

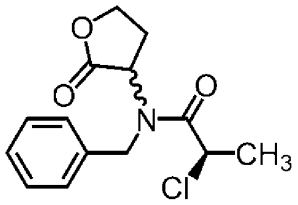


[7]

[0671]

[0672] 의 화합물.

[0673] 항 87: 식 [6]

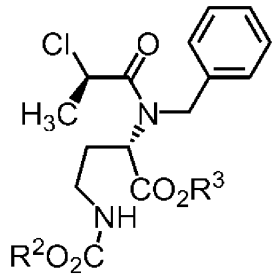


[6]

[0674]

[0675] 의 화합물.

[0676] 항 88: 식 [27a]



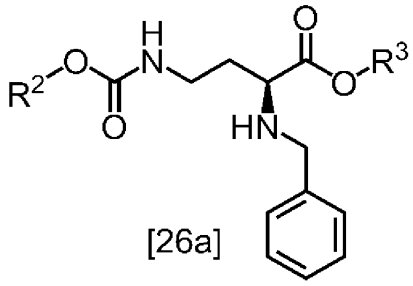
[27a]

[0677]

[0678] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0679] 의 화합물.

[0680] 항 89: 식 [26a]



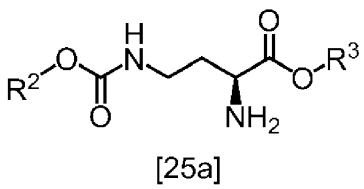
[26a]

[0681]

[0682] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0683] 의 화합물 또는 그의 염.

[0684] 항 90: 식 [25a]



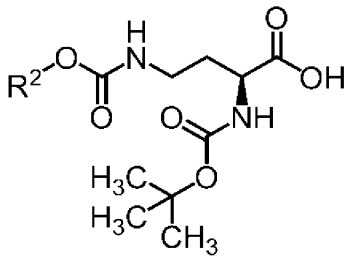
[25a]

[0685]

[0686] (식 중, R^2 및 R^3은 상기와 동일한 의미이다.)

[0687] 의 화합물 또는 그의 염.

[0688] 항 91: 식 [24a]



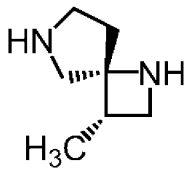
[24a]

[0689]

[0690] (식 중, R^2는 상기와 동일한 의미이다.)

[0691] 의 화합물 또는 그의 염.

[0692] 항 92: 식 [31]



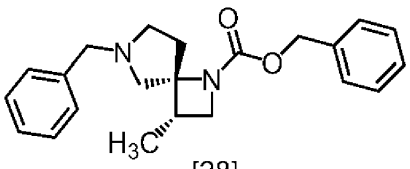
[31]

[0693]

[0694] 의 화합물 또는 그의 유기산과의 염.

[0695] 항 93: 유기산과의 염이 이숙신산염 또는 옥살산염인, 항 92에 기재된 염.

[0696] 항 94: 식 [28]



[28]

[0697]

[0698] 의 화합물의 유기산과의 염.

[0699] 항 95: 유기산과의 염이 옥살산염인, 항 94에 기재된 염.

[0700] 실시예

[0701] 본 발명에 관한 화합물 또는 그의 염, 또는 이들의 용매화물을 제조하는 방법을 실시예에 의해 구체적으로 설명한다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0702] 화합물 [9]의 제조(실시예 4 및 30), 화합물 [11-3]의 제조(실시예 33), 화합물 [20]의 제조(실시예 13), 화합물 [29]의 제조(실시예 36), 화합물 [30-2]의 제조(실시예 39) 및 화합물 A(화합물 [17])의 제조(실시예 15 및 41) 그리고 화합물 A(화합물 [17])의 정제(실시예 14, 16 및 20)의 결정화 과정에 있어서, 결정화 촉진을 위해, 종결정을 사용하였다. 이 화합물의 결정은, 종결정을 사용하지 않아도, 실시예에 기재된 방법에 준한 방법으로 얻을 수 있다.

[0703] 여기서, 본 명세서에서 사용되는 약호의 의미를 이하에 나타낸다.

[0704] BBL: 3-브로모디히드로푸란-2-온

[0705] BABL: 3-벤질아미노디히드로푸란-2-온

[0706] BABL-HC: 3-벤질아미노디히드로푸란-2-온 일염산염

[0707] BHT: 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀

[0708] R-CPRA: (R)-2-클로로프로피온산

[0709] R-CPRC: (R)-2-클로로프로피온산클로라이드

[0710] R-CPBL: (R)-N-벤질-2-클로로-N-(2-옥소테트라히드로푸란-3-일)-프로피온산아미드)

[0711] RR-AOBL: (3R,4R)-1-벤질-3-메틸-6-옥사-1-아자스피로[3.4]옥탄-2,5-디온

[0712] RR-AOPE: (2R,3R)-1-벤질-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소아제티딘-2-카르복실산에틸에스테르

[0713] RR-AOPA: (2R,3R)-1-벤질-2-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)-에틸]-3-메틸-4-옥소아제티딘-2-카르복실산

[0714] RR-MDDO: (3R,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2,5-디온)

[0715] SR-MDBN: (3S,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄

[0716] SR-MDBN-DSU: (3S,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄 이숙신산염

[0717] SR-MDBP: 4-[(3S,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥트-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0718] SR-MDOP: 4-[(3S,4R)-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]-옥탄-6-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0719] 화합물 A(화합물 [17]): 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로판니트릴

[0720] CPPY: 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

[0721] DPCN: 1-시아노아세틸-3,5-디메틸-1H-피라졸

[0722] THF: 테트라히드로푸란

[0723] CPME: 시클로펜틸메틸에테르

[0724] DMF: 디메틸포름아미드

[0725] DMSO: 디메틸술폭시드

[0726] TMDS: 1,1,3,3-테트라메틸디실록산

[0727] TMEDA: N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민

[0728] TMSCl: 클로로트리메틸실란

[0729] LHMDS: 리튬헥사메틸디실라지드

[0730] TBBA: 브로모아세트산tert-부틸에스테르

[0731] Boc-Gln-OH: (tert-부톡시카르보닐)-L-글루타민

[0732] Boc-Dab(MeOCO)-OH: (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산

[0733] SR-ZMDB: (3S,4R)-6-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-카르복실산벤질

[0734] SR-ZMDB-OX: (3S,4R)-6-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-1-카르복실산벤질옥살산염

[0735] S-BAPO: (S)-2-(벤질아미노)프로판-1-올

[0736] S-BBMO: (S)-N-벤질-N-(1-히드록시프로판-2-일)글리신산tert-부틸

[0737] R-BCAB: (R)-N-벤질-N-(2-클로로프로필)글리신산tert-부틸

[0738] S-MABB: (3S)-1-벤질-3-메틸아제티딘-2-카르복실산tert-부틸

[0739] S-MABB-HC: (3S)-1-벤질-3-메틸아제티딘-2-카르복실산tert-부틸염산염

[0740] S-MACB-HC: (3S)-3-메틸아제티딘-2-카르복실산tert-부틸염산염

[0741] S-ZMAB: 2-(tert-부틸)(3S)-3-메틸아제티딘-1,2-디카르복실산1-벤질

[0742] RS-ZMBB: 2-(tert-부틸)(2R,3S)-2-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-3-메틸아제티딘-1,2-디카르복실산1-벤질

[0743] RS-ZMAA: (2R,3S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-(카르복시메틸)-3-메틸아제티딘-2-카르복실산

[0744] RS-ZMAA-DN · $2H_2O$: (2R,3S)-1-((벤질옥시)카르보닐)-2-(카르복시메틸)-3-메틸아제티딘-2-카르복실산 이나트륨염 이수화물

[0745] RS-ZMOO: (2R,3S)-2-(2-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)-3-메틸아제티딘-1-카르복실산벤질

[0746] RS-ZMSS: (2R,3S)-3-메틸-2-(2-((메틸술포닐)옥시)에틸)-2-(((메틸술포닐)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실산벤질

[0747] 본 실시예에서 사용한 측정 장치 및 측정 조건을 이하에 나타낸다.

[0748] ^{1}H-NMR 스펙트럼은 $CDCl_3$, DMSO-d_6 또는 중수 중, 테트라메틸실란을 내부 표준으로서 측정하고, 전체 δ 값을 ppm으로 나타낸다. 또한, 특별히 기재가 없는 한, 400MHz의 NMR 장치로 측정하였다.

[0749] 실시예 중의 기호는 다음과 같은 의미이다.

[0750] s: 싱글렛(singlet)

[0751] d: 더블렛(doublet)

[0752] t: 트리플렛(triplet)

[0753] q: 콰르텟(quartet)

[0754] dd: 더블 더블렛(double doublet)

[0755] dq: 더블 콰르텟(double quartet)

[0756] ddd: 더블 더블 더블렛(double double doublet)

[0757] brs: 브로드 싱글렛(broad singlet)

[0758] m: 멀티플렛(multiplet)

[0759] J: 커플링 상수(coupling constant)

[0760] 분말 X선 회절법에 의해, 시료의 X선 회절 패턴을 측정하였다.

[0761] 측정 기기: X'Pert Pro(스펙트리스사)

[0762] 측정 조건: 대음극: 구리

[0763] X선 관구의 관전류와 관전압: 45kV, 40mA

[0764] 시료의 회전 속도: 매회 1초

[0765] 입사측의 솔러 슬릿: 0.02rad

[0766] 입사측의 세로 발산 슬릿: 15mm

[0767] 입사측의 발산 슬릿: 자동, 조사 폭 15mm

[0768] 입사측의 산란 슬릿: 1°

[0769] 수광측의 필터: 니켈 필터

[0770] 수광측의 솔러 슬릿: 0.02rad

[0771] 수광측의 발산 슬릿: 자동, 조사 폭 15mm

[0772] 검출기: X'Celerator

[0773] 검출기의 모드: 스캐닝

[0774] 검출기의 유효 폭: 2.122°

[0775] 주사 축: 고니오

[0776] 주사 모드: 연속

[0777] 주사 범위: 3° 내지 60°

[0778] 단위 스텝당의 시간: 10초

[0779] 원소 분석에 의해, 시료 중의 탄소, 수소 및 질소의 중량%를 구하였다.

[0780] 샘플 용액에 대하여 3회 측정한 평균값을 샘플 중의 이온 함량으로 하였다.

[0781] 측정 기기: 이온 크로마토그래프 LC-20계(시마즈 세이사쿠쇼)

[0782] 측정 조건: 전기 전도도 검출기 SHIMADZU CDD-10A VP

[0783] 음이온 분석용 칼럼 SHIMADZU SHIM-PAC IC-A3

[0784] 양이온 분석용 칼럼 SHIMADZU SHIM-PAC IC-C1

[0785] 샘플 중의 수분 함량은 컬·피셔 적정에 의해 측정하였다.

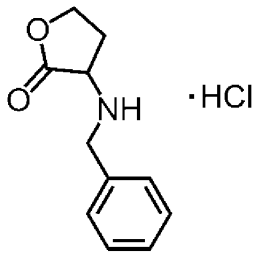
[0786] 측정 기기: 수분 함량 측정용 전량 적정 장치 CA-06(미츠비시 가가쿠 가부시키가이샤)

[0787] 측정 조건: 샘플양: 약 20mg

[0788] 시약: 양극액 Aquamicron AX(API 코포레이션)

[0789] 음극액 Aquamicron CXU(API 코포레이션)

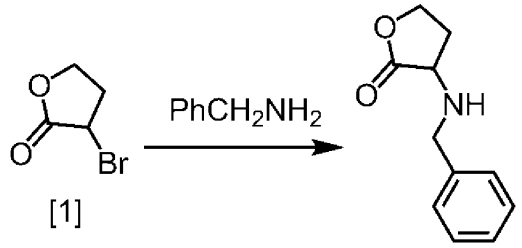
[0790] [실시예 1] BABL-HC(화합물 [3])의 제조



[3]

[0791]

[0792] 공정 1



[1] [2]

[0793]

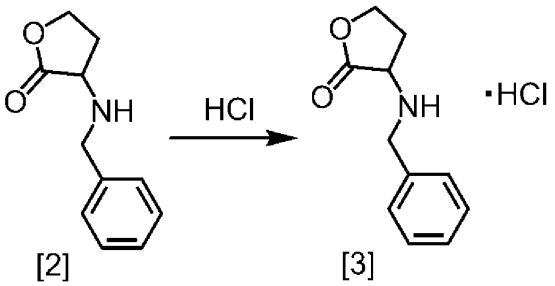
[0794] 질소 분위기하, 인산삼칼륨(1466.7g, 6.9mol), 아세토니트릴(3.8L), 벤질아민(246.8g, 2.30mol) 및 BBL [1](380g, 2.30mol)을 실온에서 순차 첨가하였다. 이 반응 혼합액을 40℃ 내지 45℃에서 21시간 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합액 중의 불용물을 여과 제거하고, 아세토니트릴(760mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하여 감압하에서 농축하였다. 이 농축 잔사에 톨루엔(3.8L), 20% 식염수(1.14L), 아세트산

(20.75g)을 가하여 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 20% 식염수(760mL)와 5% 중조수(380mL)의 혼합액으로 세정한 후, 감압하에서 유기층의 용매를 증류 제거하였다. 농축 잔사에 톨루엔(380mL)을 가하여, 불용물을 여과 제거하고, 톨루엔(380mL)으로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하여 감압하에서 농축하였다. 농축 잔사에 아세트산에틸(1.52L)을 가하여 농축하는 조작을 2회 반복한 후, 아세트산에틸(760mL)을 가하여, BABL [2]의 아세트산에틸 용액(440g, 2.30mol 상당)을 얻었다. 얻어진 BABL [2]의 아세트산에틸 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[0795] 동일한 방법으로 합성한 조 BABL [2]를 농축 건고하고, MS를 측정하였다.

[0796] MS: $m/z=192[M+H]^+$

[0797] 공정 2

[0798] 

[0799] 질소 분위기하, BABL [2]의 아세트산에틸 용액(440g, 2.30mol 상당)에 실온에서 메탄올(380mL)을 첨가하였다. 이 혼합액에 4N 염산-아세트산에틸 용액(575mL, 2.30mol)을 0℃에서 가하고, 반응 혼합액을 0℃에서 1.5시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 아세트산에틸(760mL)로 2회 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써 BABL-HC [3](385.1g, 1.69mol)을 수율 73.4%로 얻었다.

[0800] 동일한 방법으로 합성한 BABL-HC [3]에 대하여, NMR 및 융점을 측정하고, 원소 분석을 행하였다.

[0801] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 10.11(1H, brs), 7.55-7.41(5H, m), 4.47(1H, t, J =8.8Hz), 4.36-4.22(4H, m), 3.31(1H, brs), 2.61-2.54(1H, m), 2.49-2.41(1H, m).

[0802] 융점: 206℃ 내지 208℃

[0803] 원소 분석: C 58.1wt%, H 6.2wt%, N 6.1wt%(이론값 C 58.0wt%, H 6.2wt%, N 6.2wt%)

[0804] 동일한 방법으로 합성한 BABL-HC [3]에 대하여, 분말 X선 회절법으로 회절각 2Θ와 회절 강도를 측정하였다. 얻어진 스펙트럼을 도 1에 도시한다.

[0805] 도 1의 각 피크는 이하의 표와 같다.

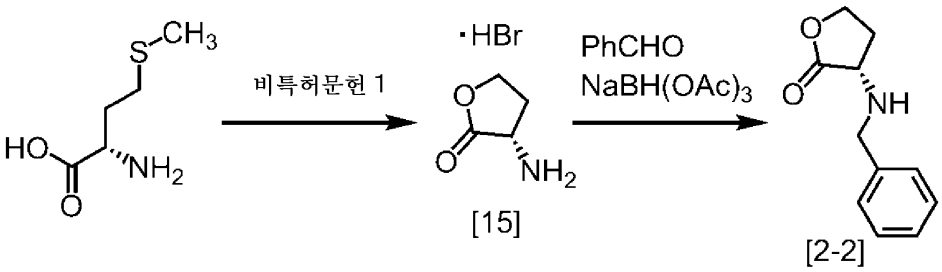
표 1

회절각 [2θ (°)]	상대 강도 [%]	회절 강도 [cps]
8.4720	65.46	4970.48
11.8659	14.93	1133.49
14.8286	14.45	1096.96
16.6274	4.93	374.50
17.0114	2.78	211.08
17.7705	16.90	1283.55
18.8793	100.00	7593.69
19.7206	25.67	1949.02
20.7055	11.10	842.77
20.9531	36.78	2792.92
21.4266	47.81	3630.51
23.8737	10.23	777.18
24.4323	27.55	2091.80
24.7131	6.23	473.16

[0806]

[0807] [실시예 2] BABL(화합물 [2-2])의 제조

[0808] 공정 1



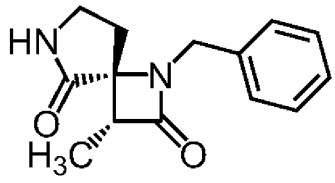
[0809]

[0810] 비특허문헌 1에 기재된 방법에 따라 합성한 아미노락톤브롬산염 [15](1.0g, 5.49mmol), DMF(15mL), 아세트산(0.1mL) 및 벤즈알데히드(0.62mL, 6.04mmol)를 순차 첨가하고, 0℃로 냉각하였다. 이 반응 혼합액에 수소화트리아세톡시붕소나트륨(1.39g, 6.59mmol)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합액에 1M 염산을 가하고, 톨루엔으로 세정하였다. 얻어진 수층에 포화 중조수를 가하고, 생성물을 아세트산에틸로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여, 포화 식염수로 세정한 후, 감압하에서 농축하여, BABL [2-2](976mg, 5.11mmol 상당)를 얻었다.

[0811] 동일한 방법으로 합성한 조 BABL [2-2]를 농축 건고하고, MS를 측정하였다.

[0812] MS: m/z=192$[M+H]^+$

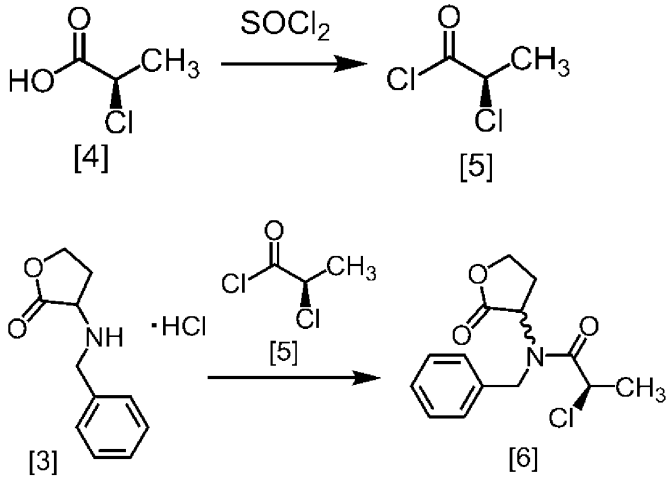
[0813] [실시예 3] RR-MDDO(화합물 [9])의 제조



[9]

[0814]

[0815] 공정 1



[0816]

[0817] 질소 분위기하, DMF(260mL)에 0℃에서 염화티오닐(107.8mL, 1.48mol)을 가하고, 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 용액에 0℃에서 R-CPRA [4](148.7g, 1.37mol)의 톨루엔(260mL) 용액을 적하하고, 동일 온도에서 1시간 교반하여, R-CPRC [5](1.37mol 상당)의 톨루엔 용액을 얻었다.

[0818] 질소 분위기하, BABL-HC [3](260g, 1.14mol), 아세트산에틸(2L) 및 2,6-루티딘(489.4g, 4.57mol)을 순차 첨가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 이 혼합액을 0℃로 냉각하고, 먼저 얻은 R-CPRC [5](1.37mol 상당)의 톨루엔 용액을 5℃ 이하에서 적하하고, 동일 온도에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합액에 1M 염산(1.3L)을 가하여 교반한 후, 유기층을 분취하고, 이어서 5% 중조수(1.3L)로 2회, 물(1.3L)로 순차 세정하였다. 얻어진 유기층을 감압하에서 농축하고, 농축 잔사에 톨루엔(780mL)을 가하여 다시 감압하에 농축하였다. 이 조작을 다시 행하고, 농축 잔사에 DMSO(750mL)를 가하여, 조 R-CPBL [6]의 DMSO 용액(1187.94g, 1.14mol 상당)을 얻었다. 얻어진 R-CPBL [6]을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[0819] 동일한 방법으로 합성한 조 R-CPBL [6]의 톨루엔 용액의 일부를 농축 건고하고, NMR, MS 및 융점을 측정하고, 원소 분석을 행하였다.

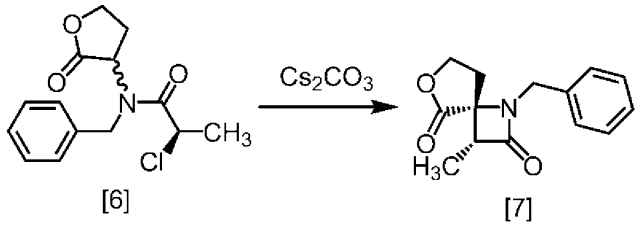
[0820] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: (3:2의 디아스테레오머 혼합물) 5.03과 4.99(1H, q, J =6.5Hz, 염소가 붙은 부분의 프로톤), 1.51과 1.47(3H, d, J =6.5Hz, 메틸의 프로톤).

[0821] MS: m/z=282[M+H]$^+$

[0822] 융점: 101℃ 내지 104℃

[0823] 원소 분석: C 59.8wt%, H 5.7wt%, N 4.9wt%(이론값 C 59.7wt%, H 5.7wt%, N 5.0wt%)

[0824] 공정 2



[0825]

[0826] 질소 분위기하, 먼저 얻은 조 R-CPBL [6]의 DMSO 용액(1161.8g, 1.12mol 상당)에, 실온에서 DMSO(250mL) 및 탄산세슘(728.1g, 2.23mol)을 순차 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 20℃ 이하로 한 2M 염산(1.78L)에 이 반응 혼합액을 적하하고, 아세트산에틸(2.5L)로 생성물을 추출하였다. 얻어진 유기층을 5% 중조수(1.3L)로 세정하고, 이어서 20% 식염수(1.3L)로 2회 세정한 후, 감압하에서 농축하여, 조 RR-AOBL [7](353.9g, 1.12mol 상당, 디아스테레오머비 97:3)을 얻었다. 얻어진 조 RR-AOBL [7]을 수율 100%로 하여 다음 공정에

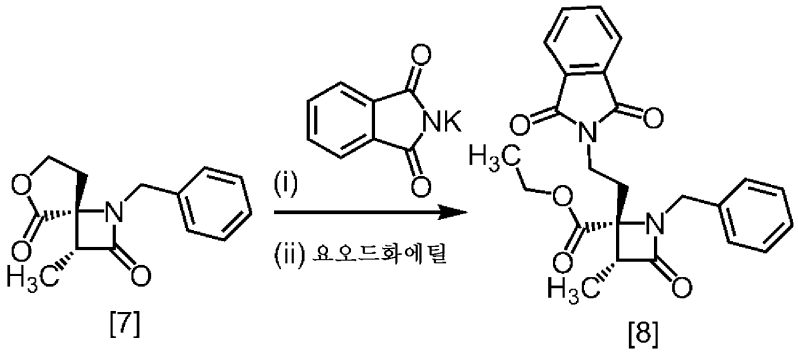
사용하였다.

[0827] 동일한 방법으로 합성한 조 RR-AOBL [7]을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[0828] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 7.37-7.27(5H, m), 4.86(1H, d, J =15.3Hz), 4.21(1H, ddd, J =9.9, 5.2, 4.0Hz), 4.13-4.06(1H, m), 4.02(1H, d, J =15.3Hz), 3.36(1H, q, J =7.5Hz), 2.13-2.10(2H, m), 1.31(3H, d, J =7.3Hz).

[0829] MS: m/z=246[M+H]$^+$

[0830] 공정 3



[0831]

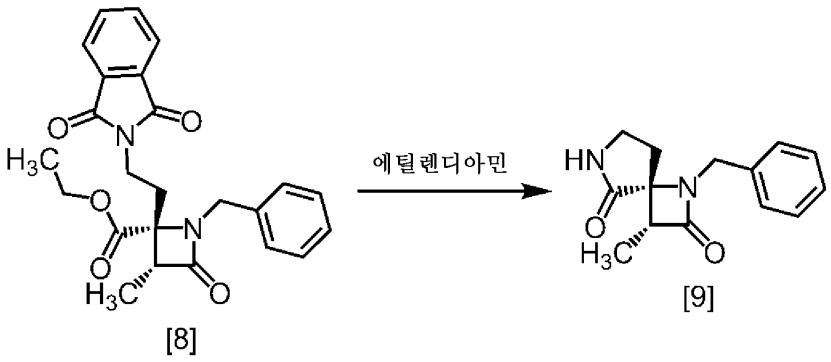
[0832] 질소 분위기하, 실온에서 조 RR-AOBL [7](220.15g, 0.97mol 상당), DMF(1.5L) 및 프탈이미드칼륨(232.81g, 1.26mol)을 순차 첨가하고, 80℃ 내지 100℃에서 밤새 교반하였다. 이 반응 혼합액을 50℃ 부근까지 냉각한 후, 요오드화에틸(226.21g, 1.45mol)을 적하하고, 40℃ 내지 50℃에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합액을 0℃ 부근까지 냉각한 후, 20% 식염수(1.1L)를 가하고, 톨루엔(1.1L)으로 생성물을 추출하였다. 얻어진 유기층을 20% 식염수(1.1L), 물(1.1L)로 순차 세정한 후, 감압하에서 농축하였다. 농축 잔사에 2-부탄올(1.1L)을 가하고, 감압하에 농축하였다. 이 조작을 다시 반복하여, 조 RR-AOPE [8]의 2-부탄올 용액(809.67g, 0.97mol 상당)을 얻었다. 얻어진 RR-AOPE [8]의 2-부탄올 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[0833] 동일한 방법으로 합성한 조 RR-AOPE [8]을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[0834] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 7.83-7.80(2H, m), 7.73-7.69(2H, m), 7.37-7.32(4H, m), 7.29-7.25(1H, m), 4.79(1H, d, J =15.7Hz), 4.40(1H, d, J =15.7Hz), 4.15-4.06(2H, m), 3.68-3.61(1H, m), 3.52-3.44(1H, m), 3.37(1H, q, J =7.5Hz), 2.27-2.12(2H, m), 1.26-1.22(6H, m).

[0835] MS: m/z=421[M+H]$^+$

[0836] 공정 4



[0837]

[0838] 질소 분위기하, 실온에서 RR-AOPE [8]의 2-부탄올 용액(36.78g, 43.9mmol 상당)에 에틸렌디아민(10.56g, 175.6mmol)을 첨가하고, 80℃ 내지 90℃에서 4시간 교반하였다. 이 반응 혼합액을 50℃ 부근까지 냉각한 후, THF(120mL)를 가하고, 40℃ 내지 50℃에서 1시간, 실온에서 밤새 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액에 25% 황산수소칼륨 수용액(170mL)을 가하고, 분액하였다. 얻어진 유기층을 7.5% 중조수와 포화 식염수의

혼합액(1/4, 50mL)으로 세정하고, 감압하에 농축하였다. 농축 잔사에 아세트산에틸(200mL) 및 카르보라핀 20(0.5g, 닛본 엔바이로 케미컬즈제)을 가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 이 혼합액 중의 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 농축하고, 농축 잔사에 CPME(50mL)를 가하여 농축하였다(조 RR-MDDO [9]). 얻어진 농축 잔사에 CPME(40mL)를 가하고, 50℃ 내지 60℃로 가열하였다. 이 용액에 디이소프로필에테르(40mL)를 적하하고, 동일 온도에서 1시간, 실온으로 냉각하여 2시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 CPME/디이소프로필에테르의 혼합액(1:1, 20mL)으로 세정한 후, 감압하에 50℃에서 건조함으로써, RR-MDDO [9](6.70g, 27.4mmol)를 BABL-HC [3]으로부터 수율 62.5%로 얻었다.

[0839] 동일한 방법으로 합성한 RR-MDDO [9]에 대하여, NMR, MS 및 융점을 측정하고, 원소 분석을 행하였다.

[0840] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.33-7.26(5H, m), 5.92(1H, brs), 4.85(1H, d, J =15.5Hz), 3.99(1H, d, J =15.5Hz), 3.27-3.18(2H, m), 3.16-3.10(1H, m), 2.07-1.99(2H, m), 1.28(3H, d, J =7.6Hz).

[0841] MS: m/z=245$[M+H]^{+}$

[0842] 융점: 125℃ 내지 127℃

[0843] 원소 분석: C 68.9wt%, H 6.6wt%, N 11.4wt%(이론값 C 68.8wt%, H 6.6wt%, N 11.5wt%)

[0844] 동일한 방법으로 합성한 RR-MDDO [9]에 대하여, 분말 X선 회절법으로 회절각 2Θ와 회절 강도를 측정하였다. 얻어진 스펙트럼을 도 2에 도시한다.

[0845] 도 2의 각 피크는 이하의 표와 같다.

표 2

회절각 [2θ (°)]	상대 강도 [%]	회절 강도 [cps]
9.0979	21.90	4009.37
10.1864	21.77	3984.95
10.5858	100.00	18308.77
11.1145	21.00	3844.56
11.7820	7.79	1426.10
12.0289	14.60	2672.35
13.4150	6.21	1136.91
13.7219	6.74	1234.41
14.1371	4.12	754.46
14.8721	16.29	2983.07
15.1409	0.92	169.18
16.0216	53.20	9740.15
17.1231	7.20	1319.00
17.4922	23.90	4376.64
17.6960	7.72	1412.88
18.2720	41.92	7675.44
19.2469	28.89	5289.35
20.4687	3.92	718.21
20.7692	13.66	2501.28
21.2746	18.60	3405.92
21.6985	3.31	605.42
22.0927	3.97	726.82
22.3675	1.53	279.23
23.0181	8.09	1480.46
23.2134	10.64	1947.43
23.5762	3.74	684.16
24.0124	6.62	1212.01
24.2166	5.08	930.76
24.7758	6.22	1138.51

[0846]

[0847] 실시예 3에 있어서 얻어진, 조 RR-MDDO [9] 및 결정화 공정을 거친 RR-MDDO [9]에 대하여 HPLC 분석을 행하였다.

[0848] HPLC의 측정 기기 및 조건을 이하에 나타낸다.

[0849] 측정 기기: Nexera 시스템(시마즈 세이사쿠쇼)

[0850] 측정 조건:

[0851] 칼럼: CHIRAL PAK IF-3: 3um, 250mm×4.6mm(다이셀)

[0852] 칼럼 온도: 40℃

[0853] 유속: 1.0mL/min.

[0854] 분석 시간: 35min.

[0855] 검출 파장: UV(220nm)

[0856] 이동상: 헥산/2-프로판올=80/20

[0857] 상기 HPLC 측정 조건에 있어서의 RR-MDDO [9]의 유지 시간은, 약 14.6분이었다. 입체 이성체의 유지 시간은, SS체가 약 10.9분, RS체가 약 16.5분, SR체가 약 18.6분이었다.

[0858] 실시예 3에 있어서의 조 RR-MDDO [9]의 HPLC 분석의 결과를 도 3 및 이하의 표에 나타낸다.

표 3

	유지 시간(분)	면적	높이	%면적	입체 배치
1	6.598	41404	3008	1.704	
2	7.039	108861	10591	4.481	
3	10.871	23189	1775	0.955	SS
4	11.094	31718	1945	1.306	
5	11.729	30699	1923	1.264	
6	14.580	2143972	95372	88.251	RR
7	16.504	35162	1479	1.447	RS
8	18.566	14399	314	0.593	SR

[0859]

[0860] 결정화 공정을 거친 RR-MDDO [9]의 HPLC 분석의 결과를 도 4 및 이하의 표에 나타낸다.

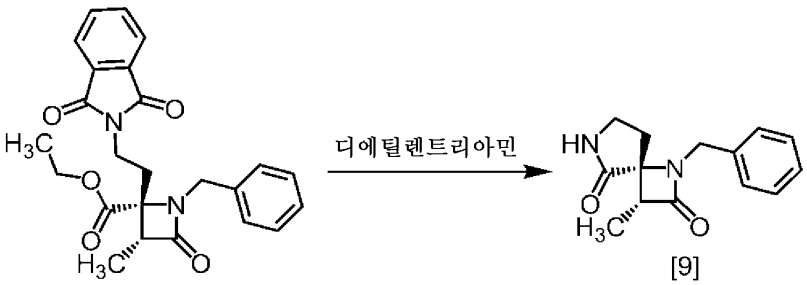
표 4

	유지 시간(분)	면적	높이	%면적	입체 배치
1	10.910	1761	114	0.041	SS
2	11.764	3750	257	0.087	
3	14.516	4302521	189506	99.832	RR
4	16.244	1714	5	0.040	RS

[0861]

[0862] RR-MDDO [9]의 결정화 공정은, 그의 디아스테레오머체인 RS-MDDO의 제거에 대하여 효과적이다. 조 RR-MDDO [9]의 디아스테레오머체 생성비[RR-MDDO/RS-MDDO=88.25%/1.45%(HPLC 면적 백분율)]에 대하여, 결정화 공정을 거친 RR-MDDO [9]의 디아스테레오머체 혼입비는, [RR-MDDO/RS-MDDO=99.83%/0.04%(HPLC 면적 백분율)]였다.

[0863] [실시예 4] RR-MDDO(화합물 [9])의 제조



[8] [9]

[0864]

[0865] 질소 분위기하, 실온에서 RR-AOPE [8]의 2-부탄올 용액(177.5mmol 상당)에 디에틸렌트리아민(91.72g, 889.0mmol)을 첨가하고, 85℃ 내지 95℃에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합액을 10℃ 이하까지 냉각한 후, 농염산(160mL), 25% 식염수(150mL)를 적하하고, 아세트산에틸(500mL)을 가하고, 생성물을 추출하였다. 얻어진 유기층을 7.5% 중조수와 포화 식염수의 혼합액(1/3, 200mL)으로 세정하고, 감압하에 농축하였다. 농축 잔사에 톨루엔을 가하여 전체량을 200mL로 조정하고, 아세트산에틸(400mL) 및 카르보라핀 20(3.0g, 닛본 엔바이로 케미컬즈제)을 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합액 중의 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 농축하였다. 농축 잔사에 톨루엔(250mL)을 가하여 농축하는 조작을 2회 반복하였다. 얻어진 농축 잔사에 톨루엔을 가하여 전체량을 250mL로 조정하고, 55℃ 내지 65℃로 가열하여 용해하였다. 이 용액에 RR-MDDO [9]의 종결정(51mg)을 첨가하고, 동일 온도에서 1시간 교반한 후, n-헵탄(125mL)을 적하하고, 동일 온도에서 1시간, 실온으로 냉각하여 밤새 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 톨루엔/n-헵탄의 혼합액(2/1, 150mL)으로 세정한 후, 감압하에 50℃에서 건조함으로써, RR-MDDO [9](31.07g, 127.2mmol)를 R-CPBL [6]으로부

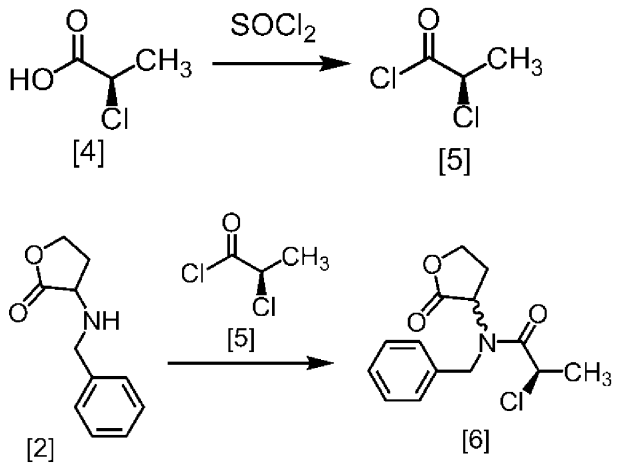
터 수율 71.6%로 얻었다.

[0866] 얻어진 RR-MDDO [9]에 대하여, NMR과 MS를 측정하였다.

[0867] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 8.10(1H, brs), 7.35-7.24(5H, m), 4.55(1H, d, J =16.0Hz), 3.95(1H, d, J =16.0Hz), 3.35(1H, q, J =7.6Hz), 3.15-3.05(2H, m), 2.17-2.12(1H, m), 2.07-1.99(1H, m), 1.07(3H, d, J =7.4Hz).

[0868] MS: m/z=245[M+H]$^+$

[0869] [실시예 5] R-CPBL(화합물 [6])의 결정 단리

[0870] 

[0871] 질소 분위기하, DMF(1.4mL)에 0℃에서 염화티오닐(0.57mL, 7.88mmol)을 가하고, 동일 온도에서 30분간 교반하였다. 이 용액에 0℃에서 R-CPRA [4](789mg, 7.27mmol)의 톨루엔(1.4mL) 용액을 적하하고, 동일 온도에서 1시간 교반하여, R-CPRC [5](923mg, 7.88mmol 상당)의 톨루엔 용액을 얻었다.

[0872] 질소 분위기하, BABL [2](1.16g, 6.06mmol), 아세트산에틸(9mL) 및 2,6-루티딘(1.95g, 18.18mmol)을 순차 첨가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 이 혼합액을 0℃로 냉각하고, 먼저 얻은 R-CPRC [5](923mg, 7.88mmol 상당)의 톨루엔 용액을 5℃ 이하에서 적하하고, 동일 온도에서 2시간 교반하였다. 이 반응 혼합액에 1M 염산(5mL)을 가하여 교반한 후, 유기층을 분취하고, 이어서 7.5% 중조수(6mL)로 2회, 물(6mL)로 순차 세정하였다. 얻어진 유기층에 카르보라핀 20(0.2g, 닛본 엔바이로 케미컬즈제)을 가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 아세트산에틸로 세정한 후, 여과액과 세정액을 합하여 감압하에서 농축하였다. 얻어진 농축 잔사를 톨루엔(6mL) 및 헵탄(6mL)으로 결정화함으로써, R-CPBL [6](1.19g, 4.22mmol)을 수율 98.2%로 얻었다.

[0873] 동일한 방법으로 합성한 R-CPBL [6]에 대하여, NMR, MS 및 융점을 측정하고, 원소 분석을 행하였다.

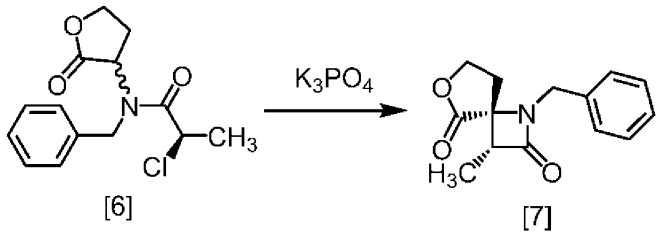
[0874] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: (3:2의 디아스테레오머 혼합물) 5.03과 4.99(1H, q, J =6.5Hz, 염소가 붙은 부분의 프로톤), 1.51과 1.47(3H, d, J =6.5Hz, 메틸의 프로톤).

[0875] MS: m/z=282[M+H]$^+$

[0876] 융점: 101℃ 내지 104℃

[0877] 원소 분석: C 59.8wt%, H 5.7wt%, N 4.9wt%(이론값 C 59.7wt%, H 5.7wt%, N 5.0wt%)

[0878] [실시예 6] RR-AOBL(화합물 [7])의 제조



[6] [7]

[0879]

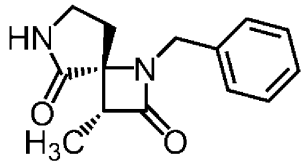
[0880] 질소 분위기하, 실온에서 R-CPBL [6](5.58g, 24.5mmol 상당), DMSO(22mL) 및 인산삼칼륨(15.6g, 73.5mmol)을 순차 첨가하고, 30℃ 내지 40℃에서 24시간 교반하였다. 3M 염산(33.5mL)에, 실온까지 냉각한 반응 혼합액을 적하하고, 아세트산에틸로 생성물을 추출하였다. 얻어진 유기층을 7.5% 중조수로 1회, 20% 식염수로 2회, 순차 세정한 후, 감압하에서 농축하였다. 농축 잔사에 톨루엔(400mL)을 가하여 농축하고, RR-AOBL [7]의 톨루엔 용액(6.44g, 24.5mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 RR-AOBL [7]의 톨루엔 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[0881] 동일한 방법으로 합성한 조 RR-AOBL [7]을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[0882] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.37-7.27(5H, m), 4.86(1H, d, J =15.3Hz), 4.21(1H, ddd, J =9.9, 5.2, 4.0Hz), 4.13-4.06(1H, m), 4.02(1H, d, J =15.3Hz), 3.36(1H, q, J =7.5Hz), 2.13-2.10(2H, m), 1.31(3H, d, J =7.3Hz).

[0883] MS: m/z=246$[M+H]^+$

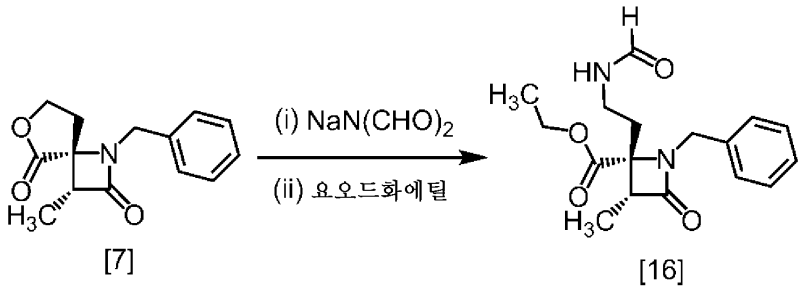
[0884] [실시예 7] RR-MDDO(화합물 [9])의 제조



[9]

[0885]

[0886] 공정 1



[7] [16]

[0887]

[0888] 질소 분위기하, 실온에서 RR-AOBL [7](3.0g, 12.2mmol), DMSO(20mL) 및 디포르밀아미드나트륨(3.48g, 36.6mmol)을 순차 첨가하고, 100℃에서 18시간 교반하였다. 이 반응 혼합액을 45℃ 부근까지 냉각한 후, 요오드화에틸(3.0mL, 37.8mmol)을 적하하고, 45℃에서 5시간 교반하였다. 반응 혼합액을 실온까지 냉각한 후, 5% 탄산칼륨 수용액을 가하고, 생성물을 톨루엔으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 5% 탄산칼륨 수용액, 20% 식염수로 순차 세정한 후, 감압하에서 농축하였다. 얻어진 조 화합물 [16]을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

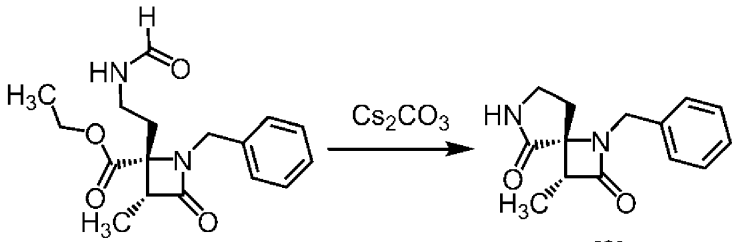
[0889] 동일한 방법으로 합성한 조 화합물 [16]을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[0890] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 8.82(1H, s), 7.98(1H, s), 7.37-7.14(5H, m), 4.85(1H, d, J =15.7Hz), 4.23(2H, q, J

=7.1Hz), 4.20(1H, d, J =15.7Hz), 3.71(1H, q, J =7.1Hz), 3.27-3.17(1H, m), 3.11-3.02(1H, m), 2.06-1.98(1H, m), 1.95-1.85(1H, m), 1.30(3H, t, J =7.1Hz), 1.21(3H, d, J =7.1Hz).

[0891] MS: m/z=319[M+H]$^+$

[0892] 공정 2



[16] [9]

[0893]

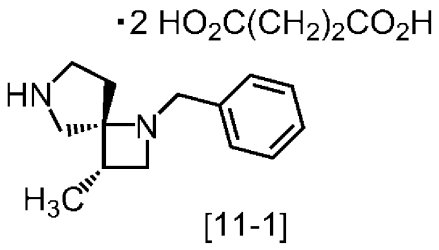
[0894] 질소 분위기하, 실온에서 조 화합물 [16](3.05mmol 상당), 아세토니트릴(5mL), 탄산세슘(1.49g, 4.58mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 교반하였다. 이 반응 혼합액에 25% 황산수소칼륨 수용액(5mL)을 가하고, 생성물을 클로로포름(5mL)으로 3회 추출하였다. 얻어진 유기층을 합하여, 포화 중조수(5mL)로 세정한 후, 감압하에 농축하였다. 농축 잔사를 박층 실리카겔 크로마토그래피(전개 용매: 아세트산에틸)로 정제하고, RR-MDDO [9](638mg, 2.61mmol)를 수율 85.6%로 얻었다.

[0895] 동일한 방법으로 합성한 RR-MDDO [9]에 대하여, NMR과 MS를 측정하였다.

[0896] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.33-7.26(5H, m), 5.92(1H, brs), 4.85(1H, d, J =15.5Hz), 3.99(1H, d, J =15.5Hz), 3.27-3.18(2H, m), 3.16-3.10(1H, m), 2.07-1.99(2H, m), 1.28(3H, d, J =7.6Hz).

[0897] MS: m/z=245[M+H]$^+$

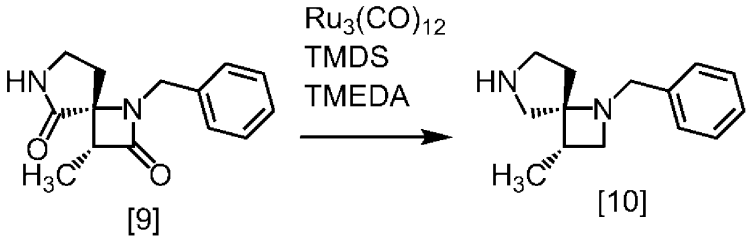
[0898] [실시예 8] SR-MDBN-DSU(화합물 [11-1])의 제조



[11-1]

[0899]

[0900] 공정 1



[9] [10]

[0901]

[0902] 질소 분위기하, RR-MDDO [9](1.0g, 4.09mmol), 톨루엔(10mL), 도데카카르보닐3루테늄(261mg, 0.41mmol), TMDS(5.49g, 40.9mmol) 및 TMEDA(0.061mL, 0.41mmol)를 순차 가하고, 70℃에서 40시간 교반하였다. 이 반응 혼합액을 실온까지 냉각하여 감압하에 농축한 후, 얻어진 농축 잔사에 2M 염산(10mL) 및 THF(10mL)를 가하여 분액하였다. 얻어진 수층에 CPME(10mL) 및 25% 수산화나트륨 수용액(5mL)을 가하고, 분액하였다. 얻어진 유기층을 포화 식염수(5mL)로 세정하고, 감압하에 농축하였다. 이 농축 잔사에 2-프로판올(10mL)을 가하여, 조 SR-

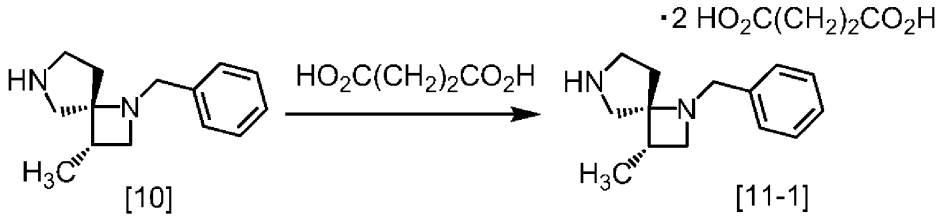
MDBN [10]의 2-프로판올 용액(4.09mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 SR-MDBN [10]의 2-프로판올 용액을 수율 100 %로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[0903] 동일한 방법으로 합성한 조 SR-MDBN [10]을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[0904] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 7.34-7.20(5H, m), 3.62(1H, d, J =12.9Hz), 3.59(1H, d, J =12.9Hz), 3.21(1H, dd, J =7.5, 6.6Hz), 2.99(1H, d, J =12.1Hz), 2.95(1H, d, J =12.1Hz), 2.84(2H, t, J =7.3Hz), 2.68(1H, t, J =5.8Hz), 2.43-2.35(1H, m), 2.22-2.15(1H, m), 1.81-1.74(2H, m), 1.13(3H, d, J =6.9Hz).

[0905] MS: m/z=217$[M+H]^+$

[0906] 공정 2

[0907] 

[0908] 질소 분위기하, 숙신산(966mg, 8.18mmol) 및 2-프로판올(5mL)을 첨가하고, 70℃로 가열하였다. 이 현탁액에 조 SR-MDBN [10]의 2-프로판올 용액(4.09mmol 상당)을 70℃에서 적하한 후, 실온까지 냉각하고, 8시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 2-프로판올(3mL)로 2회 세정한 후, 감압하에 40℃에서 건조함으로써, SR-MDBN-DSU [11-1](1.25g, 2.77mmol)을 수율 67.7%로 얻었다.

[0909] 동일한 방법으로 합성한 SR-MDBN-DSU [11-1]에 대하여, NMR 및 융점을 측정하고, 원소 분석을 행하였다.

[0910] ^{1}H-NMR(D_2O) δ : 7.43-7.38(5H, m), 4.30(1H, d, J =12.1Hz), 4.24(1H, d, J =12.1Hz), 3.96(1H, dd, J =10.1, 8.9Hz), 3.85(1H, d, J =14.5Hz), 3.77(1H, d, J =14.5Hz), 3.45-3.33(3H, m), 2.99-2.91(1H, m), 2.89-2.81(1H, m), 2.53-2.47(1H, m), 1.17(3H, d, J =7.3Hz).

[0911] 융점: 126℃ 내지 128℃

[0912] 원소 분석: C 58.4wt%, H 7.1wt%, N 6.1wt%(이론값 C 58.4wt%, H 7.1wt%, N 6.2wt%)

[0913] 동일한 방법으로 합성한 SR-MDBN-DSU [11-1]에 대하여, 분말 X선 회절법으로 회절각 2Θ와 회절 강도를 측정하였다. 얻어진 스펙트럼을 도 5에 도시한다.

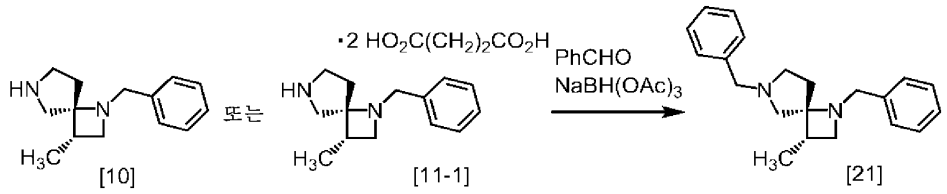
[0914] 도 5의 각 피크는 이하의 표와 같다.

표 5

회절각 [2θ (°)]	상대 강도 [%]	회절 강도 [cps]
4.8029	84.94	8145.72
9.6302	15.96	1530.79
10.8332	19.99	1917.06
11.1933	100.00	9590.10
11.8635	46.66	4474.68
13.0866	28.70	2752.50
14.4786	21.34	2046.30
15.6090	20.59	1974.60
16.1689	51.86	4973.37
17.0568	9.32	893.48
18.1269	74.24	7119.23
19.6147	9.35	896.81
20.1328	57.36	5501.07
21.1796	2.35	224.89
21.9108	36.80	3528.73
22.2909	16.57	1589.02
22.5258	8.99	861.74
22.9718	25.26	2421.98
23.8514	20.16	1933.47
24.2442	45.40	4354.10

[0915]

[0916] 이하와 같이 SR-MDBN [10] 및 SR-MDBN-DSU [11-1] 각각의 디벤질 유도체(화합물 [21])를 제조하고, 각각의 디벤질 유도체(화합물 [21])에 대하여 HPLC를 측정하였다.

[0917] 

[0918] 질소 분위기하, SR-MDBN-DSU [11-1](72mg, 0.16mmol) 또는 조 SR-MDBN [10](34mg, 0.16mmol 상당) 및 벤즈알데히드(0.024mL, 0.24mmol)의 DMF(1mL) 용액에, 실온에서 수소화트리아세톡시붕소나트륨(67mg, 0.32mmol)을 가하고, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2M 염산(1mL)을 가하고, 톨루엔(2mL)으로 세정하였다. 얻어진 수층에 2M 수산화나트륨 수용액(2mL)을 가하고, 생성물을 아세트산에틸(2mL)로 3회 추출하였다. 얻어진 유기층을 합하여, 포화 식염수(3mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 얻어진 농축 잔사의 일부를 HPLC로 측정하였다.

[0919] HPLC의 측정 기기 및 조건을 이하에 나타낸다.

[0920] 측정 기기: Nexera 시스템(시마즈 세이사쿠쇼)

[0921] 측정 조건:

[0922] 칼럼: CHIRALCEL OJ-RH: 3um, 4.6mm×150mm(다이셀)

[0923] 칼럼 온도: 25℃

[0924] 유속: 0.8mL/min.

[0925] 분석 시간: 15min.

[0926] 검출 파장: UV(210nm)

[0927] 이동상: 메탄올/디에틸아민=100/0.1(v/v)

[0928] 상기 HPLC 측정 조건에 있어서의 화합물 [21]의 유지 시간은, 약 5.2분이었다. 입체 이성체의 유지 시간은, RR체가 약 4.4분, SS체가 약 7.2분, RS체가 8.6분이었다.

[0929] 실시예 8의 공정 1에 있어서의 조 SR-MDBN [10]으로부터 얻어진 화합물 [21]의 HPLC 분석의 결과를 도 6 및 이하의 표에 나타낸다.

표 6

[0930]

	유지 시간(분)	면적	높이	%면적	입체 배치
1	4.394	10041	1534	0.144	RR
2	5.209	6683427	559633	95.812	SR
3	7.209	101904	6111	1.461	SS
4	8.637	180223	8900	2.584	RS

[0931] 실시예 8의 공정 2의 결정화 공정을 거친 SR-MDBN-DSU [11-1]로부터 얻어진 화합물 [21]의 HPLC 분석의 결과를 도 7 및 이하의 표에 나타낸다.

표 7

[0932]

	유지 시간(분)	면적	높이	%면적	입체 배치
1	4.403	14724	1644	0.171	RR
2	5.207	8475065	677373	98.481	SR
3	7.208	42110	2810	0.489	SS
4	8.644	73894	3732	0.859	RS

[0933] SR-MDBN-DSU [11-1]의 결정화 공정은, 그의 에난티오머체인 RS-MDBN의 제거에 대하여 효과적이다. 조 SR-MDBN [10]의 에난티오머체 생성비 [SR-MDBN/RS-MDBN=95.81%/2.59%(HPLC 면적 백분율)]에 대하여, 결정화 공정을 거친 SR-MDBN [11-1]의 에난티오머체 혼입비는, [SR-MDBN/RS-MDBN=98.48%/0.86%(HPLC 면적 백분율)]였다.

[0934] [실시예 8-2] SR-MDBN의 일숙신산염의 제조

[0935] SR-MDBN(446mg, 2.06mmol)의 2-프로판올(2.9mL) 용액에, 실온에서 숙신산(243mg, 2.06mmol)을 가하였다. 실온에서 교반한 후, 초음파하에서 결정을 석출시켰다. 석출된 결정을 여과 취출하여 2-프로판올(2mL)로 세정한 후, 실온에서 감압 건조하였다. SR-MDBN의 일숙신산염(467mg, 1.39mmol)을 수율 67.8%로 얻었다.

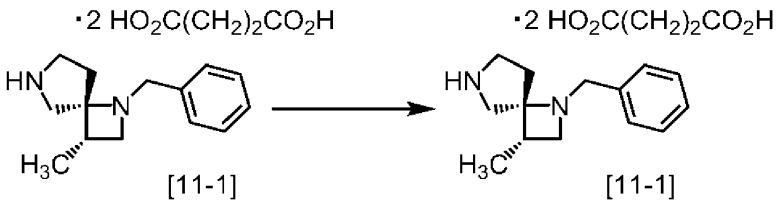
[0936] 얻어진 SR-MDBN의 일숙신산염에 대하여, 시차 주사 열량을 측정하고, 원소 분석을 실시하였다.

[0937] 시차 주사 열량 측정:

[0938] 시차 주사 열량 측정 장치 DSC-60A(시마즈 세이사쿠쇼사제)를 사용하여, 승온 속도 5℃/분(알루미늄제 밀폐 팬)으로 측정하였다. 측정에 의해 얻어진 DSC 곡선을 도 8에 나타내었다. DSC 곡선 상의 흡열 피크의 엔탈피는 97.56J/g이고, 흡열 온도는 118.53℃이고, 보외 개시 온도는 117.25℃였다.

[0939] 원소 분석: C 64.69wt%, H 7.78wt%, N 8.34wt%(이론값 C 64.65wt%, H 7.84wt%, N 8.38wt%)

[0940] [실시예 9] SR-MDBN-DSU(화합물 [11-1])의 정제



[0941]

[0942] 질소 분위기하, 조 SR-MDBN-DSU [11-1](3.00g, 6.63mmol) 및 2-프로판올(18mL)을 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 2-프로판올(9mL)로 세정한 후, 감압하에 50℃에서 건조함으로써, SR-MDBN-DSU [11-1](2.74g, 6.06mmol)을 수율 91.3%로 얻었다.

[0943] 얻어진 SR-MDBN-DSU [11-1]에 대하여, NMR을 측정하였다.

[0944] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 11.99(4H, brs), 7.33-7.21(5H, m), 3.69(1H, d, J =12.9Hz), 3.48(1H, d, J =12.9Hz), 3.24(1H, d, J =12.7Hz), 3.23-3.17(1H, m), 3.11-3.05(2H, m), 2.93(1H, d, J =12.7Hz), 2.64(1H, dd, J =6.9, 3.7Hz), 2.33(8H, s), 2.31-2.23(2H, m), 2.02-1.95(1H, m), 1.15(3H, d, J =6.9Hz).

[0945] 실시예 9에서 얻어진 SR-MDBN-DSU [11-1]에 대하여 HPLC 분석을 행하였다.

[0946] HPLC의 측정 기기 및 조건을 이하에 나타낸다.

[0947] 측정 기기: LC-10시스템(시마즈 세이사쿠쇼)

[0948] 측정 조건:

[0949] 칼럼: CHIRALPAK IE-3: 3um, 4.6mm×250mm(다이셀)

[0950] 칼럼 온도: 40℃

[0951] 유속: 1.0mL/min.

[0952] 분석 시간: 30min.

[0953] 검출 파장: UV(220nm)

[0954] 이동상: n-헥산/에탄올/이소프로필아민=95/5/0.1(부피비)

[0955] 상기 HPLC 측정 조건에 있어서의 화합물 [11-1]의 유지 시간은, 약 16.4분이었다. 에난티오머체인 RS-MDBN-DSU의 유지 시간은, 약 21.9분이었다.

[0956] SR-MDBN-DSU [11-1]의 정제 공정은, 그의 에난티오머체인 RS-MDBN-DSU의 제거에 대하여 효과적이다. 조 SR-MDBN-DSU [11-1]의 에난티오머체 생성비 [SR-MDBN-DSU/RS-MDBN-DSU=98.2%/1.8%(HPLC 면적 백분율)]에 대하여, 정제 공정을 거친 SR-MDBN [11-1]의 에난티오머체 혼입비는, [SR-MDBN-DSU/RS-MDBN-DSU=>99.9%/ <0.1%(HPLC 면적 백분율)]였다.

[0957] 실시예 9에 있어서의 조 SR-MDBN-DSU [11-1]의 HPLC 분석의 결과를 도 9 및 이하의 표에 나타낸다.

표 8

[0958]

	유지 시간(분)	면적	높이	%면적	입체 배치
1	16.354	15790968	438277	98.167	SR
2	18.507	4568	0	0.028	
3	21.854	290240	11127	1.804	RS

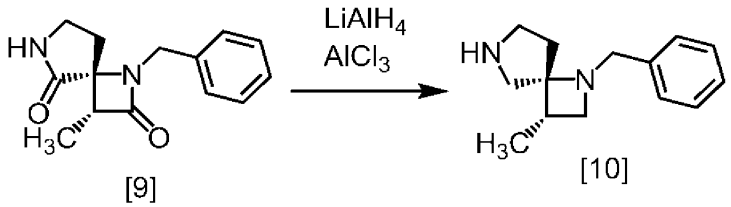
[0959] 실시예 9의 정제 공정을 거친 SR-MDBN-DSU [11-1]의 HPLC 분석의 결과를 도 10 및 이하의 표에 나타낸다.

표 9

	유지 시간(분)	면적	높이	%면적	입체 배치
1	16.680	15541643	278621	99.938	SR
2	21.884	6429	441	0.041	RS
3	22.443	3236	231	0.021	

[0960]

[0961] [실시예 10] SR-MDBN(화합물 [10])의 제조



[9] [10]

[0962]

[0963] 질소 분위기하, 염화알루미늄(820mg, 6.15mmol) 및 THF(1mL)를 0℃에서 첨가하고, 이어서 수소화알루미늄리튬의 1M THF 용액(6.1mL, 6.15mmol)을 10℃ 이하에서 적하하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합액에 RR-MDDO [9](500mg, 2.05mmol)의 THF 용액(2mL)을 -15℃ 내지 -10℃에서 적하하고, -10℃에서 1시간, 40℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합액을 0℃까지 냉각한 후, 타르타르산칼륨나트륨의 포화 수용액(10mL) 적하하고, 이어서 25% 수산화나트륨 수용액(5mL)을 가하고, 생성물을 CPME(5mL)로 2회 추출하였다. 얻어진 유기층을 합하여, 포화 식염수(5mL)로 세정하고, 감압하에서 농축하였다. 이 농축 잔사에 2-프로판올(5mL)을 가하여, 조 SR-MDBN [10]의 2-프로판올 용액(2.05mmol 상당)을 얻었다.

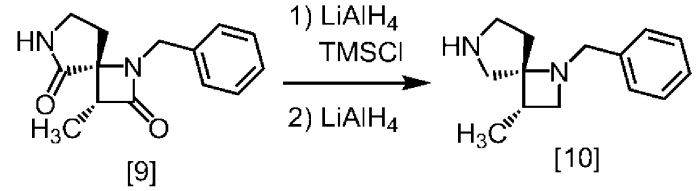
[0964] 동일한 방법으로 합성한 조 SR-MDBN [10]을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[0965] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.34-7.20(5H, m), 3.62(1H, d, J =12.9Hz), 3.59(1H, d, J =12.9Hz), 3.21(1H, dd, J =7.5, 6.6Hz), 2.99(1H, d, J =12.1Hz), 2.95(1H, d, J =12.1Hz), 2.84(2H, t, J =7.3Hz), 2.68(1H, t, J =5.8Hz), 2.43-2.35(1H, m), 2.22-2.15(1H, m), 1.81-1.74(2H, m), 1.13(3H, d, J =6.9Hz).

[0966] MS: m/z=217$[M+H]^+$

[0967] [실시예 11]

[0968] (A) SR-MDBN(화합물 [10])의 제조



[9] [10]

[0969]

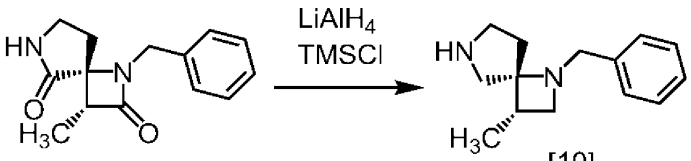
[0970] 질소 분위기하, 클로로트리메틸실란(22.2g, 205mmol) 및 톨루엔(60mL)을 실온에서 첨가하고, 이어서 수소화알루미늄리튬의 10% THF 용액(83.0mL, 205mmol)을 -10℃ 내지 0℃에서 적하하고, 동일 온도에서 0.5시간 교반하였다. 이 반응 혼합액에 RR-MDDO [9](20.0g, 81.9mmol)의 THF(100mL) 용액을 -10℃ 내지 0℃에서 적하하고, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합액에 수소화알루미늄리튬의 10% THF 용액(19.9mL, 49.1mmol)을 -5℃ 내지 0℃에서 적하한 후, 50℃에서 20시간 교반하였다. 반응 혼합액을 0℃까지 냉각한 후, 2-프로판올(40mL)을 적하하고, 2.5시간 교반하였다. 이 혼합액을, 타르타르산칼륨나트륨의 50% 수용액(300mL)과 8N 수산화칼륨 수용액(40mL)의 혼합액에 적하하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 분층하여 얻어진 유기층을 타르타르산칼륨나트륨의 50% 수용액(100mL)으로 세정하고, 감압하에서 농축하였다. 이 농축 잔사에 2-프로판올(60mL)을 가하여 농축하는 조작을 2회 반복하여, 조 SR-MDBN [10]의 2-프로판올 용액(81.9mmol 상당)을 얻었다.

[0971] 동일한 방법으로 합성한 조 SR-MDBN [10]의 2-프로판올 용액의 일부를 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[0972] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 7.28-7.17(5H, m), 3.56(1H, d, J =13.9Hz), 3.52(1H, d, J =13.2Hz), 3.20(1H, brs), 3.09-3.05(1H, m), 2.80(1H, d, J =11.3Hz), 2.73-2.67(3H, m), 2.56-2.53(1H, m), 2.28-2.20(1H, m), 2.09-2.02(1H, m), 1.69-1.63(1H, m), 1.06(3H, d, J =6.9Hz).

[0973] MS: m/z=217[M+H]$^+$

[0974] (B) SR-MDBN(화합물 [10])의 제조

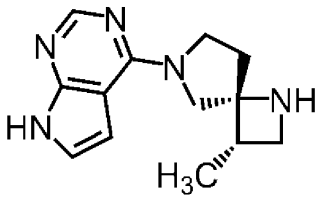


[9] [10]

[0975]

[0976] SR-MDBN [10]을 이하의 다른 방법으로 제조하였다. 질소 분위기하, THF(535mL)를 0℃ 내지 5℃로 냉각한 후, 수소화리튬알루미늄의 톨루엔/THF 중의 15% 용액(374mL, 1.314mol)을 적가하였다. 혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 10분간 교반한 후, 클로로트리메틸실란(142.8g, 1.314mol)을 적가하고, 혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 10분간 교반하였다. RR-MDDO [9](107.0g, 0.438mol)의 THF(535mL) 용액을 적가하였다. 30분 후, 냉각을 멈추고, 혼합물을 40℃부터 50℃까지 가열하였다. 혼합물을 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 이어서, 혼합물을 가열 환류하고, 그의 온도에서 14시간 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃부터 5℃까지 냉각한 후, 이것에 tert-부틸메틸에테르(2140mL, 최초로 400mL를 적가)를 적가하였다. 이어서, 로셀염(1740mL, 온도를 0℃ 내지 5℃로 유지하면서 최초로 150mL를 적가)의 포화 수용액 및 물(670mL)을 가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 15℃부터 20℃까지 승온시키고, 이어서 20℃에서 1시간 교반하였다. 분리하여 얻어진 유기층을 감압 농축하였다. 2-프로판올을 농축 잔사에 첨가하고, 혼합물을 농축하고, 이것을 2회 반복하여 조제인 SR-MDBN [10]의 2-프로판올 용액을 얻었다(0.417mmol에 상당).

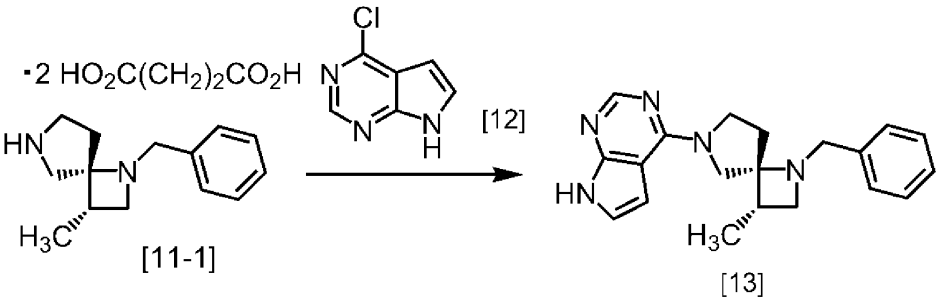
[0977] [실시예 12] SR-MDOP(화합물 [14])의 제조



[14]

[0978]

[0979] 공정 1



[11-1] [13]

[0980]

[0981] 질소 분위기하, 인산삼칼륨(14.1g, 66.3mmol)에 정제수(30mL)를 첨가하였다. 이 용액에 30℃ 내지 40℃에서 SR-MDBN-DSU [11-1](5.0g, 11.0mmol), CPPY [12](1.73g, 11.3mmol) 및 tert-부탄올(15mL)을 순차 첨가하였다. 반응 혼합액을 75℃ 내지 85℃에서 2.5시간 교반한 후, 실온까지 냉각하였다. 이 반응 혼합액을 분액함으로써, 조 SR-MDBP [13]의 함수 tert-부탄올 용액(43.16g, 11.0mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 조 SR-MDBP [13]의 함수

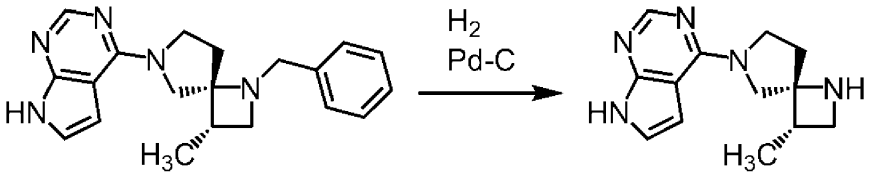
tert-부탄올 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[0982] 동일한 방법으로 합성한 조 SR-MDBP [13]을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[0983] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.57(1H, s), 8.09(1H, s), 7.29-7.15(5H, m), 7.10(1H, t, J =2.8Hz), 6.57(1H, brs), 3.75-3.53(6H, m), 3.23(1H, dd, J =7.4, 6.5Hz), 2.70(1H, t, J =5.8Hz), 2.36(1H, dt, J =19.5, 7.2Hz), 2.29-2.22(1H, m), 2.14-2.07(1H, m), 1.07(3H, d, J =7.2Hz).

[0984] MS: m/z=344[M+H]$^+$

[0985] 공정 2



[13] [14]

[0986]

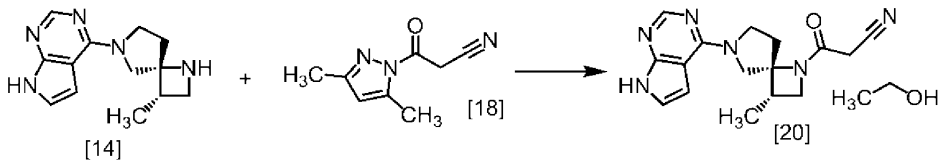
[0987] 조 SR-MDBP [13]의 함수 tert-부탄올 용액(43.16g, 11.0mmol 상당)에 정제수(3.7mL), 아세트산(1.32g, 22.0mmol) 및 10% 팔라듐 탄소(가와켄 파인 케미컬사제 M 타입, 52.6% 함수, 370mg)를 순차 첨가하였다. 이 혼합액을 수소로 치환하고, 상압 수소 존재하에서 55℃에서 7시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 질소로 치환하고, 톨루엔(17mL) 및 8M 수산화나트륨 수용액(15.5mL, 44.0mmol)을 가하고, 45℃에서 6시간 교반하였다. 반응 혼합액을 실온까지 냉각한 후, 10% 팔라듐 탄소를 여과로 제거하였다. 반응 용기와 10% 팔라듐 탄소를 tert-부탄올과 톨루엔 혼합액(1:1, 7mL)으로 세정하고, 여과액과 세정액을 합한 후, 분액하였다. 얻어진 유기층을 10% 식염수(7mL)로 세정하고, 감압하에서 농축하였다. 농축 잔사에 톨루엔(17mL)을 첨가하여 농축하는 조작을 3회 반복한 후, 농축 잔사에 다시 톨루엔(20mL)을 가하고, 15℃ 내지 30℃에서 1시간, 이어서 0℃ 내지 10℃에서 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 톨루엔(5mL)으로 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써, SR-MDOP [14](2.45g, 10.07mmol)를 수율 91.5%로 얻었다.

[0988] 동일한 방법으로 합성한 SR-MDOP [14]에 대하여, NMR, MS를 측정하였다.

[0989] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.57(brs, 1H), 8.07(s, 1H), 7.10(d, 1H, J =3.2Hz), 6.58(d, 1H, J =3.2Hz), 3.92-3.59(m, 4H), 3.49(dd, 1H, J =8.3, 7.2Hz), 2.93(dd, 1H, J =7.2, 6.1Hz), 2.61-2.53(m, 2H), 2.12-2.01(m, 2H), 1.10(d, 3H, J =6.9Hz).

[0990] MS: m/z=244[M+H]$^+$

[0991] [실시예 13] 화합물 A(화합물 [17])의 1-에탄올화물(화합물 [20])의 제조



[14]

[0992]

[0993] 질소 분위기하, SR-MDOP [14](5.00g, 20.5mmol)에 아세토니트릴(60mL) 및 트리에틸아민(416mg, 4.11mmol)을 첨가한 후, DPCN [18](3.69g, 22.6mmol)의 아세토니트릴(35mL) 용액을 45℃에서 적하하고, 사용한 적하 깔때기를 아세토니트릴(5.0mL)로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 45℃에서 3시간 교반한 후, 실온까지 냉각하였다. 반응 후 혼합액에 5% 중조수(25mL), 10% 식염수(25mL) 및 아세트산에틸(50mL)을 가하여 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 감압하에서 유기층의 용매를 증류 제거하였다. 농축 잔사에 THF(50mL)를 가하여 농축하는 조작을 4회 반복하였다. 농축 잔사에 THF(50mL)를 가하고, 용액의 수분 함량이 5.5중량%가 되도록 물을 첨가하고, 석출된 불용물을 여과로 제거하였다. 반응 용기와 여과 잔사를 THF(15mL)로 세정하고, 세정액을 여과액에 첨가한 후, 감압하에서 여과액의 용매를 증류 제거하였다. 농축 잔사에 에탄

올(50mL) 및 하기 실시예 11의 방법으로 미리 조정한 화합물 A(화합물 [17])의 결정(5.1mg)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하고, 에탄올(50mL)을 가하여 다시 농축하였다. 농축 잔사에 에탄올(15mL)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 에탄올(20mL)로 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써, 화합물 A(화합물 [17])의 1-에탄올화물 [20](6.26g, 17.6mmol)을 수율 85.5%로 얻었다.

[0994] 동일한 방법으로 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 1-에탄올화물의 NMR과 MS를 측정하였다.

[0995] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.59(brs, 1H), 8.08(s, 1H), 7.11(dd, 1H, J =3.5, 2.3Hz), 6.58(dd, 1H, J =3.5, 1.8Hz), 4.34(t, 1H, J =5.1Hz), 4.16(t, 1H, J =8.3Hz), 4.09-3.92(m, 3H), 3.84-3.73(m, 1H), 3.71(d, 1H, J =19.0Hz), 3.65(d, 1H, J =19.0Hz), 3.58(dd, 1H, J =8.2, 5.9Hz), 3.44(dq, 2H, J =6.7, 5.1Hz), 2.69-2.60(m, 2H), 2.23-2.13(m, 1H), 1.12(d, 3H, J =7.1Hz), 1.06(t, 3H, J =6.7Hz).

[0996] MS: m/z=311[M+H]$^+$

[0997] 동일한 방법으로 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 1-에탄올화물에 대하여, 분말 X선 회절법으로 회절각 2θ와 회절 강도를 측정하였다. 얻어진 스펙트럼을 도 11에 도시한다.

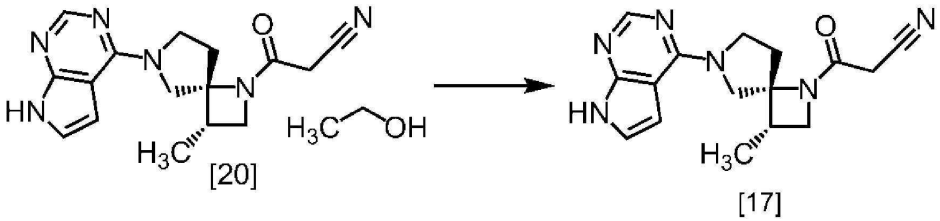
[0998] 도 11의 각 피크는 이하의 표와 같다.

표 10

회절각 [2θ (°)]	상대 강도 [%]	회절 강도 [cps]
8.2697	100.00	5765.29
10.0967	7.73	445.63
11.0161	4.77	275.16
11.9986	19.17	1105.32
12.6933	63.30	3649.39
12.9629	58.64	3380.72
13.8549	25.71	1482.08
14.8506	4.53	261.35
16.5910	10.63	613.11
17.0458	10.84	624.86
18.1156	6.92	399.14
20.0496	64.61	3724.97
22.1288	6.60	380.77
23.1059	13.68	788.68
24.0968	38.33	2209.75

[0999]

[1000] [실시예 14] 화합물 A(화합물 [17])의 정제



[20] [17]

[1001]

[1002] 질소 분위기하, 화합물 A(화합물 [17])의 1-에탄올화물 [20](4.00g, 11.2mmol) 및 1-부탄올(32mL)을 혼합하고, 110℃에서 용해시켰다. 85℃로 냉각한 후, 본법과 동일한 방법으로 미리 제조한 화합물 A(화합물 [17])의 결정(4.0mg)을 첨가하고, 85℃에서 2시간, 75℃에서 1시간, 실온에서 16시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 1-부탄올(8.0mL) 및 아세트산에틸(8.0mL)로 순차 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에

서 건조함으로써, 화합물 A(화합물 [17])(3.18g, 10.2mmol)를 수율 91.3%로 얻었다.

[1003] 동일한 방법으로 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 NMR과 MS를 측정하였다.

[1004] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.59(brs, 1H), 8.08(s, 1H), 7.11(dd, 1H, J =3.5, 2.5Hz), 6.58(dd, 1H, J =3.5, 1.8Hz), 4.16(t, 1H, J =8.3Hz), 4.09-3.93(m, 3H), 3.84-3.73(m, 1H), 3.71(d, 1H, J =19.0Hz), 3.65(d, 1H, J =19.0Hz), 3.58(dd, 1H, J =8.2, 5.9Hz), 2.69-2.59(m, 2H), 2.23-2.13(m, 1H), 1.12(d, 3H, J =7.2Hz).

[1005] MS: m/z=311[M+H]$^+$

[1006] 동일한 방법으로 합성한 화합물 A(화합물 [17])에 대하여, 단결정 X선 구조 해석을 행하였다.

[1007] (1) 단결정 제작 방법

[1008] LaPha 로보바이알 2.0mL 광구 바이알에, 10mg의 화합물 A(화합물 [17])를 넣고, 클로로포름 0.5mL를 가하여 덮개를 덮고, 화합물 A(화합물 [17])를 완전히 용해시켰다. 용매를 천천히 증발시키기 위해, 테루모 시린지 바늘로, 덮개에 설치된 격막에 구멍을 뚫고, 바이알을 실온 정치하였다. 얻어진 단결정을 구조 해석에 사용하였다.

[1009] (2) 측정기

[1010] 빔라인: SPring-8 BL32B2

[1011] 검출기: Rigaku R-AXIS V diffractometer

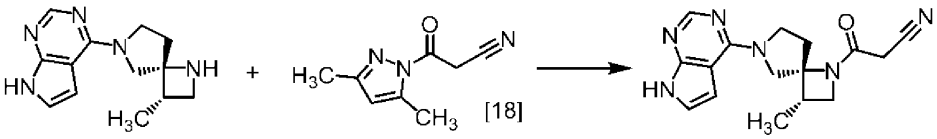
[1012] (3) 측정 방법

[1013] 0.71068Å의 방사광을 단결정에 맞추고, X선 회절 데이터를 측정하였다.

[1014] (4) 분석 방법

[1015] 얻어진 화합물 A(화합물 [17])의 클로로포름화물이 갖는 염소 원자의 X선 이상 산란 효과를 이용하는 방법에 의해, 화합물 A(화합물 [17])의 절대 입체 배치를 (3S,4R)로 결정하였다. 화합물 A(화합물 [17])의 절대 입체 배치로부터 화합물 A(화합물 [17])의 각 제조 중간체의 입체 구조를 특정하였다.

[1016] [실시예 15] 화합물 A(화합물 [17])의 제조



[1017]

[1018] 질소 분위기하, SR-MDOP [14](90.0g, 370mmol)에 아세토니트릴(900mL)을 첨가한 후, DPCN [18](63.5g, 389mmol)의 아세토니트릴(540mL) 용액을 70℃ 내지 80℃에서 적하하였다. 사용한 적하 깔때기를 아세토니트릴(90mL)로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 70℃ 내지 80℃에서 1.5시간 교반한 후, 1-부탄올(900mL)을 가하고, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 농축 잔사에 1-부탄올(900mL)을 가하고 다시 농축하였다. 농축 잔사에 1-부탄올을 가하여 전량을 2.1L로 하고, 90℃ 내지 100℃에서 용해시켰다. 이 용액을 60℃ 내지 70℃로 냉각한 후, 본법과 동일한 방법으로 미리 제조한 화합물 A의 결정(90mg)을 첨가하였다. 이 혼합액을 60℃ 내지 70℃에서 2시간 교반한 후, 30℃까지 4시간에 걸쳐서 냉각하였다. 20℃ 내지 30℃에서 1시간 교반한 후, 0℃ 내지 5℃에서 4시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 1-부탄올(180mL) 및 아세트산에틸(180mL)로 순차 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써, 화합물 A [17](104g, 335mmol)을 수율 90.5%로 얻었다.

[1019] 동일한 방법으로 합성한 화합물 A의 NMR과 MS를 측정하였다.

[1020] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.60(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.12(dd, 1H, J =3.0, 2.7Hz), 6.58(brs, 1H), 4.16(t, 1H, J =8.4Hz), 4.11-3.91(m, 3H), 3.88-3.72(m, 1H), 3.68(d, 2H, J =2.1Hz), 3.57(dd, 1H, J =8.4, 6.0Hz), 2.70-2.56(m, 2H), 2.24-2.10(m, 1H), 1.12(d, 3H, J =7.2Hz).

[1021] MS: m/z=311[M+H]$^+$

[1022] [실시예 16] 화합물 A(화합물 [17])의 정제

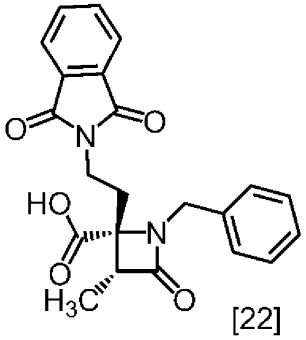
[1023] 질소 분위기하, 상기 실시예 15에서 제조한 화합물 A(화합물 [17])(100g, 322mmol) 및 1-부탄올(1.8L)을 혼합하고, 90℃ 내지 100℃에서 용해시켰다. 이 용액을 85℃ 내지 100℃에서 여과하고, 용해 용기와 여과 잔사를 1-부탄올(200mL)로 세정하고, 세정액을 여과액에 첨가하였다. 여과액을 60℃ 내지 70℃로 냉각한 후, 본법과 동일한 방법으로 미리 제조한 화합물 A의 결정(100mg)을 첨가하였다. 이 혼합액을 60℃ 내지 70℃에서 2시간 교반한 후, 30℃까지 3시간에 걸쳐서 냉각하였다. 20℃ 내지 30℃에서 1시간 교반한 후, 0℃ 내지 5℃에서 4시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 1-부탄올(200mL) 및 아세트산에틸(200mL)로 순차 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써, 화합물 A(화합물 [17])(91.7g, 295mmol)를 수율 91.7%로 얻었다. 얻어진 화합물은 분말 X선 회절 등으로 분석하여, 화합물 A인 것을 확인하였다.

[1024] 동일한 방법으로 합성한 화합물 A의 NMR과 MS를 측정하였다.

[1025] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.60(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.12(dd, 1H, J =2.7, 2.4Hz), 6.59(brs, 1H), 4.16(t, 1H, J =8.2Hz), 4.11-3.91(m, 3H), 3.86-3.72(m, 1H), 3.68(d, 2H, J =2.1Hz), 3.58(dd, 1H, J =8.1, 6.0Hz), 2.71-2.56(m, 2H), 2.27-2.09(m, 1H), 1.12(d, 3H, J =6.9Hz).

[1026] MS: m/z=311[M+H]$^+$

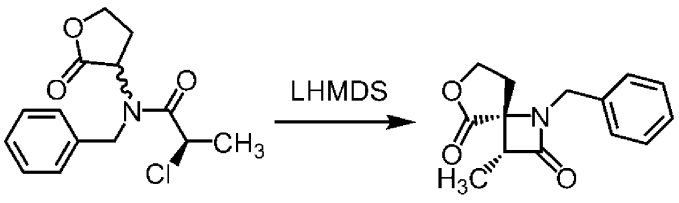
[1027] [실시예 17] RR-AOPA(화합물 [22])의 제조



[22]

[1028]

[1029] 공정 1



[6] [7]

[1030]

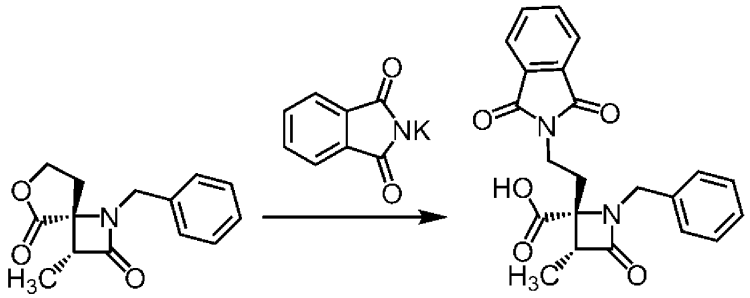
[1031] 질소 분위기하, R-CPBL [6](25.0g, 88.7mmol)의 THF(100mL) 용액에, -10℃ 내지 0℃에서 24% 리튬헥사메틸디실라지드의 THF 용액(66.3g, 93.2mmol)을 적하하고, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 이 반응 혼합액을 2M 염산(100mL)에 적하하고, 톨루엔(200mL)으로 생성물을 추출하였다. 얻어진 유기층을 5% 중조수(125mL), 물(125mL)로 순차 세정한 후, 감압하에서 농축하였다. 농축 잔사에 톨루엔(125mL)을 가하여 농축 조작을 2회 반복하여, RR-AOBL [7]의 톨루엔 용액(69.1g, 88.7mol 상당)을 얻었다. 얻어진 RR-AOBL [7]의 톨루엔 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1032] 동일한 방법으로 합성한 조 RR-AOBL [7]의 톨루엔 용액의 일부를 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1033] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 7.36-7.25(5H, m), 4.54(1H, d, J =15.7Hz), 4.35-4.30(1H, m), 4.24-4.18(1H, m), 4.13(1H, d, J =15.7Hz), 3.60(1H, q, J =7.4Hz), 2.46-2.35(2H, m), 1.10(3H, d, J =7.4Hz).

[1034] MS: m/z=246[M+H]$^+$

[1035] 공정 2



[7] [22]

[1036]

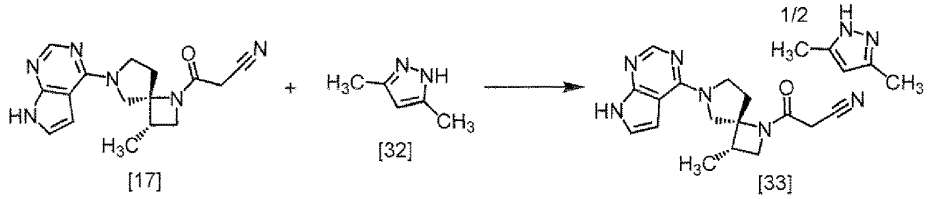
[1037] 질소 분위기하, 실온에서 조 RR-AOBL [7]의 톨루엔 용액(69.1g, 88.7mmol 상당), DMSO(100mL) 및 프탈이미드칼륨(18.1g, 97.6mmol)을 순차 첨가하고, 90℃ 내지 110℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합액을 실온 부근까지 냉각한 후, 물(100mL) 및 톨루엔(100mL)을 가하고, 생성물을 추출하였다. 얻어진 수층에 5% 황산수소칼륨 수용액(500mL)을 가하고, 아세트산에틸(150mL)로 2회 추출한 후, 감압하에서 농축하였다. 농축 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=9:1)로 정제하여, RR-AOPA [22](25.5g, 65.0mol)을 R-CPBL [6]으로부터 수율 63.7%로 얻었다.

[1038] 얻어진 RR-AOPA [22]에 대하여, NMR과 MS를 측정하였다.

[1039] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 13.45(1H, brs), 7.84-7.81(4H, m), 7.39-7.31(4H, m), 7.24(1H, t, J =7.2Hz), 4.63(1H, d, J =16.1Hz), 4.33(1H, d, J =16.1Hz), 3.64-3.57(1H, m), 3.52-3.44(1H, m), 3.36(1H, q, J =7.5Hz), 2.30-2.15(2H, m), 1.09(3H, d, J =7.5Hz).

[1040] MS: m/z=393[M+H]$^+$

[1041] [실시예 18] 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33])의 제조(종결정)



[17] [32] [33]

[1042]

[1043] 질소 분위기하, 화합물 A(화합물 [17])(70.0g, 226mmol), 3,5-디메틸피라졸 [32](21.7g, 226mmol)에 아세토니트릴(490mL)을 가하고, 80℃로 가열하여 용해하였다. 65℃에서 2시간 교반하고, 결정의 석출을 확인한 후, 서서히 실온까지 냉각하였다. 빙냉하에서 2시간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 빙냉한 아세토니트릴(140mL)로 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써, 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33])(75.3g, 210mmol)을 수율 93.1%로 얻었다.

[1044] 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)의 NMR, 원소 분석과 시차 주사 열량을 측정하였다.

[1045] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.98(brs, 0.5H), 11.59(brs, 1H), 8.08(s, 1H), 7.11(dd, 1H, J =3.5, 2.2Hz), 6.58(dd, 1H, J =3.5, 1.4Hz), 5.73(s, 0.5H), 4.16(t, 1H, J =8.3Hz), 4.09-3.93(m, 3H), 3.84-3.74(m, 1H), 3.70(d, 1H, J =19.0Hz), 3.65(d, 1H, J =19.0Hz), 3.58(dd, 1H, J =8.2, 5.9Hz), 2.70-2.58(m, 2H), 2.22-2.12(m, 1H), 2.12(s, 3H), 1.12(d, 3H, J =7.2Hz).

[1046] 원소 분석: C 61.9wt%, H 6.1wt%, N 27.2wt%(이론값 C 62.0wt%, H 6.2wt%, N 27.4wt%)

[1047] 시차 주사 열량 측정:

[1048] 시차 주사 열량 측정 장치 DSC-60A(시마즈 세이사쿠쇼사제)를 사용하여, 승온 속도 5℃/분(알루미늄제 밀폐 팬)으로 측정하였다. 측정에 의해 얻어진 DSC 곡선을 도 12에 나타내었다. DSC 곡선 상의 흡열 피크의 엔탈피는 100.26J/g이고, 흡열 온도는 173.66℃이고, 보외 개시 온도는 172.36℃였다. 얻어진 스펙트럼을 도 12에 나타낸다.

[1049] 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)에 대하여, 분말 X선 회절법으로 회절각 2Θ와 회절 강도를 측정하였다. 얻어진 스펙트럼을 도 13에 나타낸다.

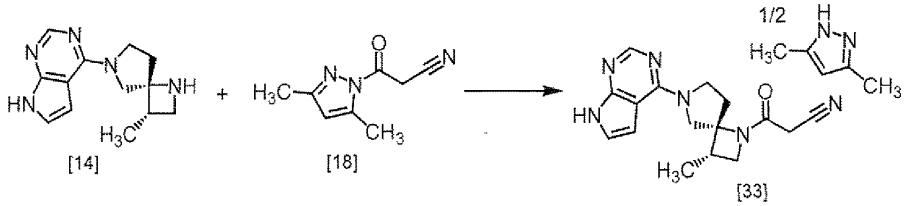
[1050] 도 13의 각 피크는 이하의 표와 같다.

표 11

회절각 [2θ (°)]	상대 강도 [%]	회절 강도 [cps]
4.5995	22.59	1219.62
6.5864	6.80	367.17
7.7159	12.60	680.20
9.2996	3.43	185.09
11.1525	4.05	218.54
12.6288	100.00	5398.64
13.2491	52.15	2815.46
13.8436	1.87	101.04
14.2405	18.90	1020.43
14.6304	8.80	475.04
15.1842	15.26	823.69
16.0529	68.62	3704.73
17.0279	6.45	348.43
17.4374	6.06	327.35
18.0485	3.67	197.88
18.6535	39.95	2156.57
19.1303	45.91	2478.47
19.3693	26.84	1449.11
19.6389	6.22	335.68
20.3423	28.14	1519.44
20.9117	45.96	2481.20
21.8334	5.48	295.84
22.8850	40.22	2171.23
23.3477	6.21	335.04
23.9286	18.49	998.22
24.4043	16.04	866.13
24.7252	29.15	1573.95

[1051]

[1052] [실시예 19] 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33])의 제조



[1053]

[1054] 질소 분위기하, SR-MDOP [14](800g, 3.29mol)에 아세토니트릴(8.0L)을 첨가한 후, DPCN [18](563g, 3.45mol)의

아세토니트릴(4.8L) 용액을 75℃에서 적하하였다. 사용한 적하 깔때기를 아세토니트릴(0.8L)로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 75℃에서 1.5시간 교반한 후, 반응 혼합액을 8.0L까지 감압 농축하였다. 65℃에서 실시예 18에서 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33])(80mg)을 첨가하고, 65℃에서 2시간 교반한 후, 빙냉하에 2시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 빙냉한 아세토니트릴(2.4L)로 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써, 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33])(1070g, 2.99mol)을 수율 90.8%로 얻었다.

[1055] 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)의 NMR, 원소 분석과 시차 주사 열량을 측정하였다.

[1056] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.99(brs, 0.5H), 11.59(brs, 1H), 8.11(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.58(d, 1H, J =3.0Hz), 5.73(s, 0.5H), 4.16(t, 1H, J =8.4Hz), 4.10-3.92(m, 3H), 3.85-3.74(m, 1H), 3.70(d, 1H, J =19.1Hz), 3.65(d, 1H, J =19.1Hz), 3.57(dd, 1H, J =7.9, 6.1Hz), 2.70-2.58(m, 2H), 2.22-2.14(m, 1H), 2.12(s, 3H), 1.12(d, 3H, J =6.9Hz).

[1057] 원소 분석: C 62.0wt%, H 6.2wt%, N 27.2wt%(이론값 C 62.0wt%, H 6.2wt%, N 27.4wt%)

[1058] 시차 주사 열량 측정:

[1059] 시차 주사 열량 측정 장치 DSC-60A(시마즈 세이사쿠쇼사제)를 사용하여, 승온 속도 5℃/분(알루미늄제 밀폐 팬)으로 측정하였다. 측정에 의해 얻어진 DSC 곡선을 도 14에 나타내었다. DSC 곡선 상의 흡열 피크의 엔탈피는 78.02J/g이고, 흡열 온도는 173.81℃이고, 보외 개시 온도는 172.02℃였다. 얻어진 스펙트럼을 도 14에 도시한다.

[1060] 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)에 대하여, 분말 X선 회절법으로 회절각 2Θ와 회절 강도를 측정하였다. 얻어진 스펙트럼을 도 15에 도시한다.

[1061] 도 15의 각 피크는 이하의 표와 같다.

표 12

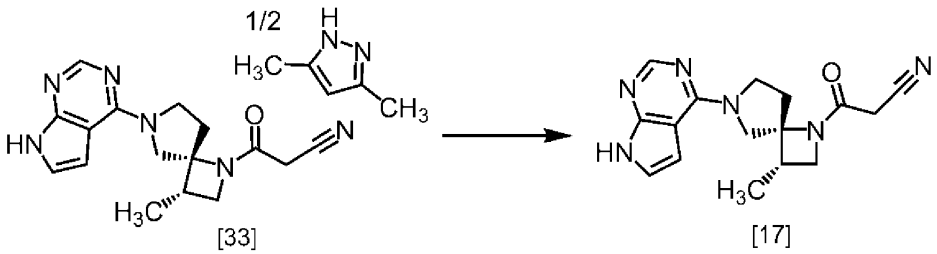
회절각 [2θ (°)]	상대 강도 [%]	회절 강도 [cps]
4.6074	12.69	341.47
6.5985	6.20	166.76
7.7215	9.57	257.49
9.3039	2.93	78.86
11.1582	2.08	56.00
12.6252	100.00	2690.94
13.2478	72.85	1960.46
13.8405	4.03	108.35
14.2414	16.75	450.87
14.6317	18.63	501.35
15.1837	27.93	751.46
16.0555	97.64	2627.45
17.0293	4.96	133.42
17.4558	4.29	115.36
18.0432	4.82	129.78
18.6385	45.15	1214.91
19.1352	29.44	792.08
19.3755	30.43	818.96
19.6628	4.02	108.11
20.3391	29.67	798.38
20.9048	35.47	954.60
21.8601	3.95	106.37
22.8816	36.84	991.38
23.3272	7.46	200.72
23.9114	23.73	638.46
24.4128	13.76	370.22
24.7091	29.29	788.13

[1062]

[1063] [실시예 20]

[1064] (A) 화합물 A(화합물 [17])의 제조(정제)

[1065]



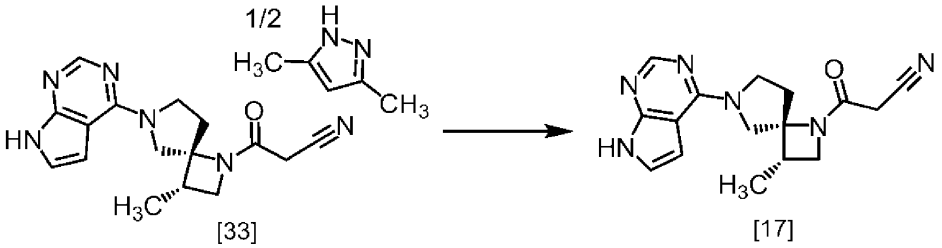
[1066] 질소 분위기하, 화합물 A(화합물 [17])의 3,5-디메틸피라졸과의 공결정(몰비 2:1)(화합물 [33])(2.00kg, 5.88mol), BHT(60g) 및 1-부탄올(16L)을 혼합하고, 110℃에서 용해시켰다. 85℃로 냉각한 후, 미리 제조한 화합물 A(화합물 [17])의 결정(200mg)을 첨가하고, 85℃에서 2시간 교반한 후, 서서히 실온까지 냉각하고, 실온에서 3시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 1-부탄올(4L) 및 아세트산에틸(4L)로 순차 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써, 화합물 A(화합물 [17])(1.63kg, 5.27mol)를 수율 94.4%로 얻었다.

[1067] 동일한 방법으로 합성한 화합물 A(화합물 [17])의 NMR과 MS를 측정하였다.

[1068] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.58(brs, 1H), 8.08(s, 1H), 7.11(dd, 1H, J =3.5, 2.3Hz), 6.58(dd, 1H, J =3.5, 1.6Hz), 4.16(t, 1H, J =8.4Hz), 4.10-3.94(m, 3H), 3.84-3.74(m, 1H), 3.70(d, 1H, J =19.0Hz), 3.65(d, 1H, J =18.7Hz), 3.58(dd, 1H, J =8.2, 5.9Hz), 2.70-2.59(m, 2H), 2.23-2.12(m, 1H), 1.12(d, 3H, J =7.2Hz).

[1069] MS: m/z=311[M+H]$^+$

[1070] (B) 화합물 A(화합물 [17])의 제조(정제)

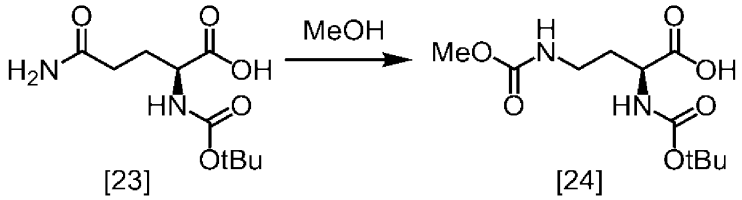


[1071]

[1072] 화합물 A를 이하의 다른 방법으로 정제하였다.

[1073] 질소 분위기하, 식 [33]의 화합물(10.0g, 27.9mmol)을 2-메틸-2-부탄올(150mL)에 110℃에서 용해하였다. 75℃에서 화합물 [17]의 종결정을 용액에 가하였다. 용액을 0℃ 내지 5℃로 냉각하였다. 고체를 2-메틸-2-부탄올(20mL), 이어서 아세트산에틸(20mL)로 세정하였다. 석출된 고체를 필터로 모으고, 얻어진 고체를 2-메틸-2-부탄올(20mL), 이어서 아세트산에틸(20mL)로 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압 건조하여, 화합물 [17](7.6g, 24mmol)을 얻었다.

[1074] [실시예 21] Boc-Dab(MeOCO)-OH(화합물 [24])의 제조



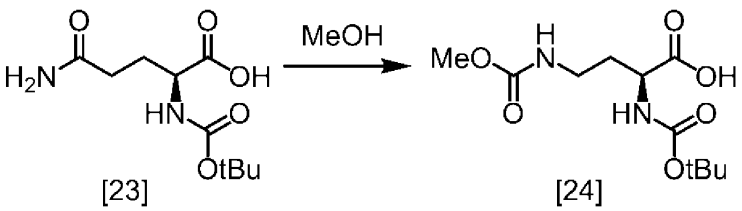
[1075]

[1076] 수산화나트륨(60.0g, 1.5mmol)을 메탄올(600mL)에 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지, 혼합물을 40℃까지 45분간 가열하였다. 얻어진 용액에 Boc-Gln-OH(화합물 [23])(62.82g, 250mmol)를 메탄올(30mL)을 사용하여 조금씩 첨가하였다. 얻어진 용액을 40℃에서 30분간 교반하였다. 브롬(15.4mL, 300mmol)을 적하하였다. 90분 교반한 후, 브롬(10.2mL, 200mmol)을 더 적하하였다. 반응 혼합물을 30분간 교반하고, 이어서 실온까지 냉각하였다.

[1077] 용매를 증류 제거하여 고체를 얻고, 이것을 물(250mL)에 용해한 후, 아세트산에틸(315mL)을 첨가하였다. 혼합물을 격렬하게 교반하고, 수상의 pH가 ~2가 되도록 염산 수용액(2M, 290mL)을 적하하였다. 상을 분리하고, 수상을 아세트산에틸(315mL)로 추출하였다. 모은 유기상을 농축하여, ~95% 순도의 조생성물 [24](71.31g)를 얻었다.

[1078] 화합물은 새로운 정제 없이 다음 공정에 사용하였다.

[1079] [실시예 22] Boc-Dab(MeOCO)-OH(화합물 [24])의 제조



[1080]

[1081] 고체 수산화나트륨(194.9g, 4.87mol)을 10 내지 20℃에서 메탄올(6L)에 조금씩 첨가하였다. 용액에 Boc-Gln-

OH [23](600g, 2.44mol)을 20 내지 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃ 내지 45℃로 가열하였다. 반응 혼합물에 차아염소산나트륨 수용액(158.4g/L, 1.26L, 199.6g, 2.68mol)을 40℃ 내지 45℃에서 1시간 걸쳐서 첨가하였다. 혼합물을 40℃ 내지 45℃에서 1시간 내지 3시간 교반하였다.

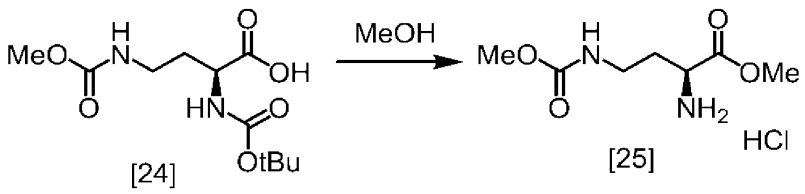
[1082] 반응 혼합물을 20℃ 내지 25℃로 냉각하고, 아황산나트륨(61.4g, 0.49mol)의 수용액(300mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반한 후, 농축하였다. 아세트산2-프로필(1.8L)을 조금씩 농축 잔사에 가하고, 혼합물을 농축 건고하였다. 농축 잔사에 물(300mL) 및 아세트산2-프로필(3L)을 가하였다. 20℃ 내지 25℃에서 염산 수용액(2M, 2.75L; pH 2.56)으로 pH를 2 내지 3으로 조절하였다. 상을 분리하고, 수상을 아세트산2-프로필(2×1.5L)로 추출하였다. 유기상을 모으고, 물(1.2L)로 세정하였다. 상을 분리하고, 유기상을 농축하여 Boc-Dab(MeOCO)-OH [24](669.4g, 2.42mol)를 96.3면적%의 HPLC 순도로 얻었다.

[1083] 화합물은 더 정제 없이 다음 공정에 사용하였다.

[1084] ^{1}H NMR(600MHz, DMSO-d_6)δ 12.47(brs, 1H), 7.15-7.05(m, 2H), 3.88(td, J =9.1, 4.7Hz, 1H), 3.50(s, 3H), 3.06-2.96(m, 2H), 1.87-1.78(m, 1H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.38(s, 9H). 화합물은 소량의 회전 이성체를 나타낸다: 6.81-6.68(m), 3.82-3.75(m), 1.34(s).

[1085] LC-MS: m/z=275[M-H]$^-$

[1086] [실시예 23] (S)-2-아미노-4-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산메틸염산염(화합물 [25])의 제조

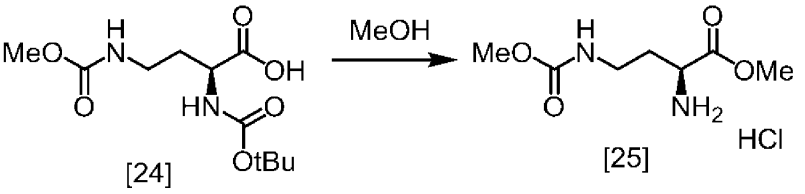


[1087]

[1088] 메탄올(3.5L)을 화합물 [24](669g, 2.42mol) 농축물에 10℃ 내지 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 15℃부터 20℃까지 냉각하였다. 염산 메탄올 용액(42.19중량%, 864g, 9.99mol)을 15℃ 내지 20℃의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃ 내지 20℃에서 교반하였다.

[1089] 질소 가스를 반응 혼합물에 30분간 버블링하고, 염화수소를 제거하였다. 반응 혼합물을 농축하여 건조하였다. 메탄올(1L)을 잔사에 첨가하고, 농축 건고하여, 화합물 [25](555.9g, 2.42mol)를 89.7면적%의 HPLC 순도로 얻었다.

[1090] [실시예 24] (S)-2-아미노-4-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산메틸염산염(화합물 [25])의 제조

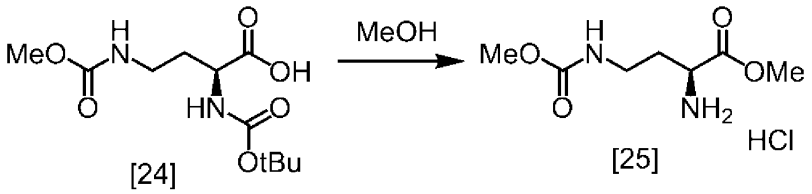


[1091]

[1092] 메탄올(285mL)을 -10℃까지 냉각하고, 염화아세틸(174mL)을 30분에 걸쳐서 적하하였다. 얻어진 염산 메탄올 용액을 0℃에서 교반하고, 메탄올(143mL)에 용해한 화합물 [24](순도 ~95%, 71.31g, 245mmol)를 첨가하였다. 1시간 교반한 후, 혼합물을 20℃로 하였다. 혼합물을 2시간 교반한 후, LC-MS 분석에 의해 화합물 [24]이 완전히 소실된 것을 확인하였다.

[1093] 반응 혼합물을 농축하였다. 톨루엔(200mL)을 첨가하고, 용액을 농축하였다. 이것을 새로운 톨루엔(200mL)으로 반복하여, 화합물 [25]를 얻었다. 화합물을 새로운 정제 없이 다음 공정에 사용하였다.

[1094] [실시예 25] (S)-2-아미노-4-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산메틸염산염(화합물 [25])의 제조

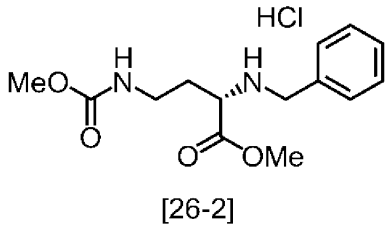


[1095]

[1096] 화합물 [24](12.4g, 40.6mmol)를 MeOH(60mL)에 용해하였다. 염화티오닐(5.9mL, 81mmol)을 15℃ 내지 20℃의 온도를 유지하면서 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 15℃ 내지 20℃에서 21시간 교반한 후, 질소 가스를 혼합물에 30분간 버블링하였다. 얻어진 혼합물을 농축하고, 건조하였다. 메탄올(40mL)을 첨가하고, 용액을 농축 건고하였다. 잔사를 톨루엔(2×50mL)으로 공비하여 화합물 [25]를 얻고, 이것을 새로운 정제 없이 다음 공정에 사용하였다.

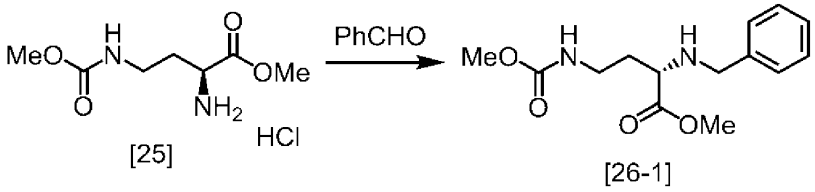
[1097] ^{1}H NMR(600MHz, DMSO-d_6) δ 8.62(brs, 3H), 7.26(t, J =5.8Hz, 1H), 4.02(t, J =6.6Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.17-3.08(m, 2H), 2.01-1.88(m, 2H).

[1098] [실시예 26] (S)-2-(벤질아미노)-4-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산메틸염산염(화합물 [26-2])의 제조



[1099]

[1100] 공정 1



[1101]

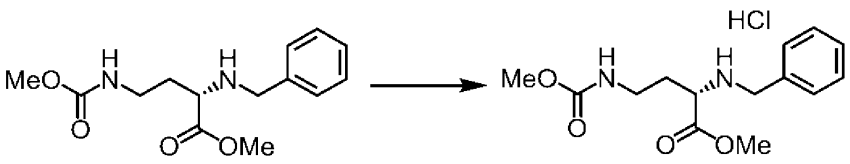
[1102] 메탄올(1.853L)을 화합물 [25](185.3g, 817.5mmol)에 첨가한 후, 트리에틸아민(136.7mL, 981.0mmol) 및 벤즈알데히드(91.4mL, 899mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 90분간 교반하고, -20℃부터 -15℃까지 냉각하였다. 혼합물에 수소화붕소나트륨(46.35g, 122.6mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 20℃ 내지 25℃로 가열하고, 반응을 21시간 계속하였다.

[1103] 반응 혼합물을 물(1.85L)로 퀜칭하고, 15분간 교반하였다. 메탄올을 40℃에서 증류 제거하고, 아세트산2-프로필(1.85L)을 잔사에 첨가하였다. 상을 분리한 후, 수성 유탁층을 아세트산2-프로필(1.85L)로 추출하였다. 유탁액을 여과하였다. 모은 유기상을 탄산수소나트륨 수용액(20%, 1.85L) 및 염수(1.85L)로 세정하였다. 유기 용액을 농축하여, 조 아민 [26-1]((S)-2-(벤질아미노)-4-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산메틸)(197.3g, 703.8mmol)을 92.7면적%의 순도로 얻었다.

[1104] ^{1}H NMR(600MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.29(m, 4H), 7.28-7.25(m, 1H), 5.49(brs, 1H), 3.82(d, J =12.9Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.61(d, J =12.9Hz, 1H), 3.43-3.36(m, 1H), 3.30(dd, J =9.0, 4.5Hz, 1H), 3.28-3.23(m, 1H), 1.95-1.87(m, 1H), 1.75-1.65(m, 1H).

[1105] ^{13}C NMR(151MHz, $CDCl_3$) δ 175.4, 157.1, 139.6, 128.6, 128.5, 127.4, 59.4, 52.4, 52.1(2C), 39.1, 32.8.

[1106] 공정 2



[26-1] [26-2]

[1107]

[1108] 조 아민 [26-1](590.4g, 2.11mol)에 아세트산2-프로필(5.9L)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 염화수소의 아세트산2-프로필 용액(17.3중량%, 1,066g, 184.5g, 5.06mol)을 적하하였다. 얻어진 현탁액을 50℃에서 15분간 교반하고, 0℃ 내지 5℃로 냉각하고, 1시간 교반하였다.

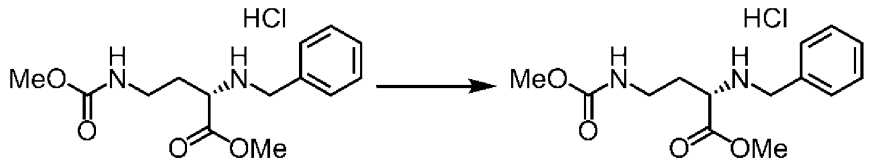
[1109] 현탁액을 여과하고, 여과 케이크를 냉각한 아세트산2-프로필(2×500mL)로 세정하고, 45℃ 내지 50℃, 감압하에서 건조하여, 조 화합물 [26-2](520.6g, 1.64mol)를 97.5면적%의 순도로 얻었다.

[1110] ^{1}H NMR(600MHz, DMSO-d_6) δ 10.37(brs, 1H), 9.85(brs, 1H), 7.63-7.53(m, 2H), 7.46-7.37(m, 3H), 7.26(t, J =5.9Hz, 1H), 4.20(d, J =13.0Hz, 1H), 4.13(d, J =13.1Hz, 1H), 4.06-4.00(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.52(s, 3H), 3.16(dq, J =13.6, 5.9Hz, 1H), 3.07(dq, J =13.7, 6.9Hz, 1H), 2.18(dq, J =13.5, 7.3Hz, 1H), 2.05(dq, J =14.0, 7.8Hz, 1H).

[1111] ^{13}C NMR(151MHz, DMSO-d_6) δ 168.9, 156.7, 131.5, 130.5(2C), 129.1, 128.6(2C), 56.4, 52.9, 51.4, 49.1, 36.5, 29.0.

[1112] LC-MS: m/z=281[M+H]$^{+}$

[1113] 공정 3



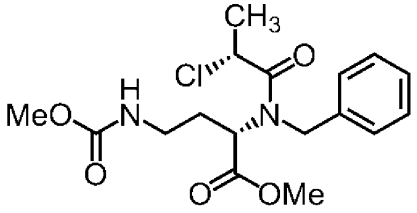
[26-2] [26-2]

[1114]

[1115] 조 염산염 [26-2](1.100kg)를 2-프로판올(14L)에 첨가하였다. 혼합물을 환류하고, 15분간 교반한 후, 0℃ 내지 5℃로 냉각하고, 1시간 교반하였다.

[1116] 고체를 여과 제거하고, 냉각한 아세트산2-프로필(2×500mL)로 세정한 후, 45℃ 내지 50℃, 감압하에 건조하여, 화합물 [26-2](1.063kg)를 99.5면적%의 HPLC 순도로 얻었다.

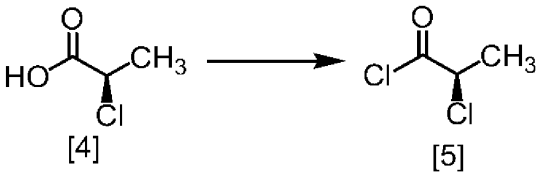
[1117] [실시예 27] (S)-2-((R)-N-벤질-2-클로로프로판아미드)-4-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산메틸(화합물 [27])의 제조



[27]

[1118]

[1119] 공정 1



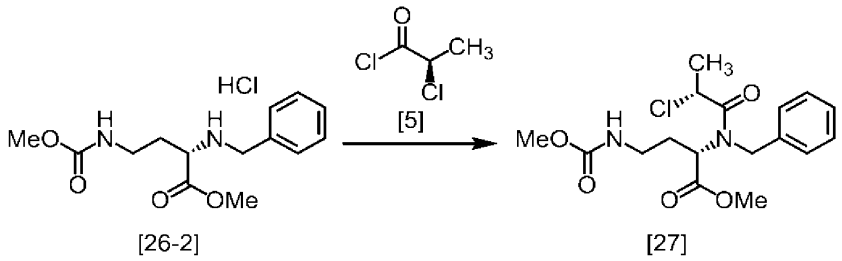
[1120]

[1121] (2R)-2-클로로프로피온산 [4](162g, 1.49mol)에 염화티오닐(119.2mL, 195.3g, 1.642mol)을 60 내지 65℃에서 45분 걸쳐서 첨가하였다. 혼합물을 85℃로 가열하고, 2시간 교반한 후, 100℃로 3시간 가열하였다.

[1122] 반응 혼합물을 상압으로 질소 가스 기류하에 증류하였다. 주된 프랙션을 105℃ 내지 110℃에서 모아, 화합물 [5](118.24g, 931.3mmol)를 액체로서, 99면적%의 HPLC 순도 및 키랄 HPLC에 의한 96.5면적%의 에난티오머 순도로 얻었다.

[1123] ^{1}H NMR(600MHz, $CDCl_3$) δ 4.66(q, J =7.0Hz, 1H), 1.82(d, J =7.1Hz, 3H).

[1124] 공정 2



[1125]

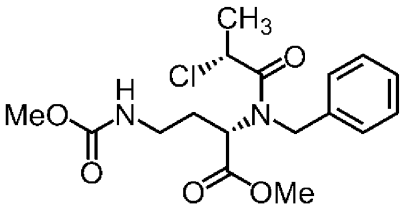
[1126] 화합물 [26-2](250.0g, 789.2mmol)의 톨루엔 현탁액(1.25L)에 탄산칼륨(327.1g, 2.367mol)의 수용액(300mL)을 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지, 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 -5℃ 내지 0℃로 냉각하고, 화합물 [5](110g, 868mmol)의 톨루엔 용액(220mL)을 반응 혼합물의 온도를 0℃ 이하로 유지하면서 적하하였다. 반응 혼합물을 -5℃ 내지 0℃에서 3시간 교반한 후, 또한 화합물 [5](20.04g, 157.8mmol)의 톨루엔 용액(40mL)을 반응 혼합물의 온도를 0℃ 이하로 유지하면서 첨가하였다.

[1127] 물(1.25L)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 15분 교반한 후, 상을 분리하고, 수상을 톨루엔(2×500mL)으로 추출하였다. 모은 유기상을 여과하고, 용매를 감압 증류 제거하여, 화합물 [27](312.79g, 843.46mmol)을 97.90면적%의 HPLC 순도로 얻었다.

[1128] ^{1}H NMR(600MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.13(m, 5H), 4.92-4.26*[m, 5H;4.86(d, J =17.0Hz), 4.80-4.62(m), 4.58-4.53(d, J =16.9Hz), 4.52(q, J =6.6Hz), 4.49-4.44(m), 4.30(t, J =6.8Hz)], 3.70*(s, 2.3H), 3.64(s, 3H), 3.55*(s, 0.7H), 3.28-3.01(m, 2H), 2.28(dq, J =13.9, 6.8Hz, 1H), 2.01-1.84(m, 1H), 1.76*(d, J =6.4Hz, 0.7H), 1.64*(d, J =6.5Hz, 2.3H). *는 회전 이성체 피크를 나타낸다.

[1129] LC-MS: m/z=371$[M+H]^+$

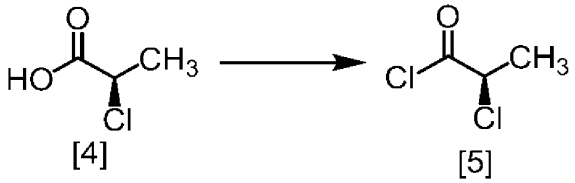
[1130] [실시예 28] (S)-2-((R)-N-벤질-2-클로로프로판아미드)-4-((메톡시카르보닐)아미노)부탄산메틸(화합물 [27])의 제조



[27]

[1131]

[1132] 공정 1

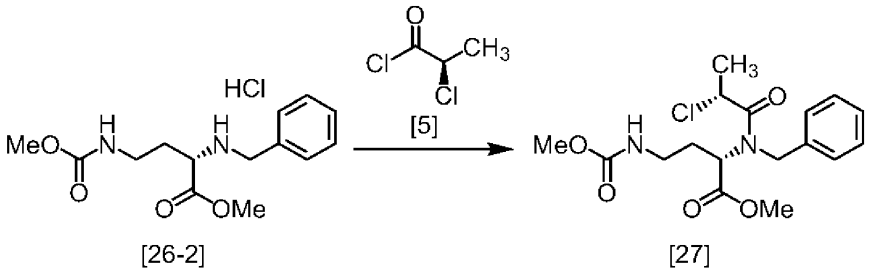


[4] [5]

[1133]

[1134] -10℃ 내지 0℃의 온도를 유지하면서, 염화옥살릴(13.0mL, 150mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(23.2mL, 300mmol)의 아세토니트릴 용액(300mL)에 15분에 걸쳐서 적하하였다. 0℃에서 45분 교반한 후, (2R)-2-클로로프로피온산 [4](11.0mL, 125mmol)를 적하하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후, -10℃로 냉각하였다.

[1135] 공정 2



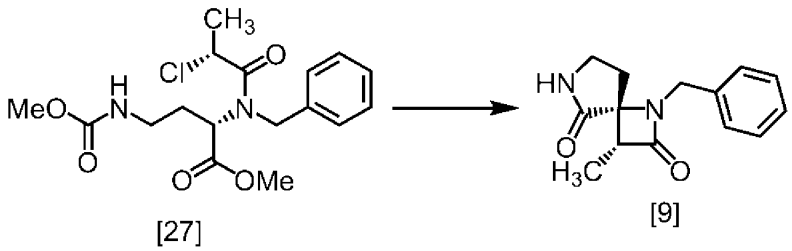
[26-2] [27]

[1136]

[1137] N,N-디이소프로필에틸아민(17.4mL, 100mmol) 및 2,6-루티딘(34.8mL, 300mmol)을 화합물 [26-2](33.35g, 100mmol)의 아세토니트릴 현탁액(85mL)에 0℃에서 첨가하였다. 내부 온도를 0℃ 이하로 유지하면서, 얻어진 용액을 공정 1에서 얻어진 산염화물 [5]를 포함하는 반응 혼합물에 10분 내지 15분에 걸쳐서 적하하였다. 혼합물을 30분간 교반하였다.

[1138] 반응 혼합물을 염산 수용액(2M, 200mL)을 적하하여 퀜칭한 후, 톨루엔(165mL) 및 아세트산에틸(165mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 10분간 격렬하게 교반하였다. 유기상을 산성 수상으로부터 분리하고, 황산나트륨으로 건조하고, 여과 농축하여 조생성물(39.5g)을 얻었다. 아세토니트릴(100mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축하였다. HPLC 분석에 의해 생성물 [27]이 97:3의 디아스테레오 이성체비로 형성된 것이 나타났다.

[1139] [실시예 29] RR-MDDO(화합물 [9])의 제조



[27] [9]

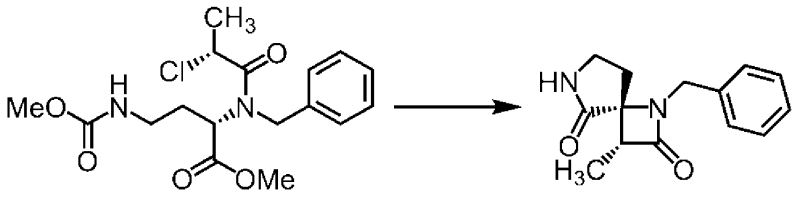
[1140]

[1141] 아세토니트릴(240mL)을 화합물 [27](24.07g, 63.1mmol, 아실화 공정으로부터의 이론 수율을 100%로서 산출)에 첨가하였다. 탄산세슘(61.7g, 189.3mmol)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 20℃ 내지 25℃에서 15시간 격렬하

게 교반하였다. MeOH(48mL)를 첨가하였다.

[1142] 현탁액을 절반의 용적까지 농축하였다. 세슘염을 여과 제거하고, 톨루엔(3×40mL)으로 세정하고, 여과액을 ~25mL로 농축하였다. Tonsil(등록 상표)(3g) 필터에이드를 첨가하여 용액을 투명화한 후, 여과 제거하였다. 얻어진 용액을 2℃ 내지 6℃에서 밤새 결정화시켰다. 석출물을 여과 제거하고, 톨루엔(3×4mL)으로 세정하였다. 생성물을 30℃에서 감압 건조하여, 화합물 [9](9.31g, 38.1mmol)를 98.85면적%의 HPLC 순도 및 키랄 HPLC에 의한 99.55면적%의 에난티오머 순도로 얻었다.

[1143] [실시예 30] RR-MDDO(화합물 [9])의 제조



[27] [9]

[1144]

[1145] 헵탄 중의 리튬2-메틸-2-부톡시드(40중량%, 401.33mL, 1.245mol)를 -10℃ 내지 -5℃의 온도를 유지하면서, 20분에 걸쳐서 아세토니트릴(535mL)에 첨가하였다. 화합물 [27](167.5g, 415.2mmol)의 아세토니트릴 용액(230mL)을 60분에 걸쳐서 적하하였다. 혼합물을 0℃ 내지 5℃에서 5시간 교반하였다.

[1146] 혼합물을 0℃ 이하로 냉각하고, 염화나트륨 수용액(포화, 330mL) 및 아세트산2-프로필(790mL)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 시트르산 수용액(50중량%, 159g)을 첨가하여 pH 5 내지 6으로 조절하였다. 20분 교반한 후, 상을 분리하고, 수상을 아세트산2-프로필(2×263mL)로 추출하였다. 모은 유기상을 감압하에 절반의 용적까지 농축하고, 염화나트륨 수용액(포화, 263mL)으로 세정하였다. 유기상을 농축하고, 톨루엔(800mL)을 첨가하였다. 용액을, 100%의 이론 수율에 기초하여, 생성물 그램당 6mL까지 농축하였다.

[1147] 얻어진 용액을 60℃로 가열한 후, 냉각하였다. 40℃에서 종결정을 첨가하고, 20℃ 내지 25℃로 냉각하였다. 이어서, 헵탄(304mL, 3mL/그램)을 교반 혼합물에 적하하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 20℃에서 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하였다. 고체를 톨루엔 및 헵탄(1:2) 혼합액(202mL)으로 세정하고, 40℃에서 감압 건조하여, 화합물 [9](70.39g, 288.1mmol)를 98.53면적%의 HPLC 순도 및 키랄 HPLC에 의한 97.93면적%의 에난티오머 순도로 얻었다.

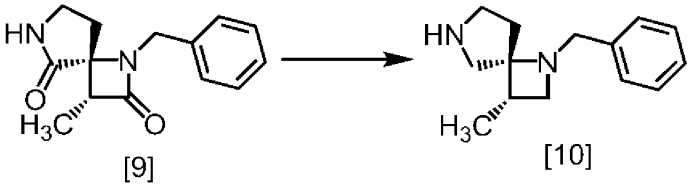
[1148] 생성물을 톨루엔(1.5mL/생성물 그램) 중, 50℃에서 1시간 교반하였다. 고체를 20℃에서 여과 취출하고, 톨루엔(2×15mL)으로 헹구고, 40℃에서 감압하에 건조하였다. 생성물 [9](64.79g, 265.2mmol)를 99.78면적%의 HPLC 순도 및 키랄 HPLC에 의한 99.56면적%의 에난티오머 순도로 얻었다.

[1149] ^{1}H NMR(600MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.26(m, 5H), 6.51(brs, 1H), 4.86(d, J =15.5Hz, 1H), 3.99(d, J =15.5Hz, 1H), 3.27(q, J =7.5Hz, 1H), 3.24-3.20(m, 1H), 3.15(ddt, J =10.0, 8.1, 2.3Hz, 1H), 2.05(ddd, J =13.3, 6.8, 2.5Hz, 1H), 2.01(dt, J =13.3, 8.6Hz, 1H), 1.29(d, J =7.5Hz, 3H).

[1150] ^{13}C NMR(151MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 169.8, 136.4, 128.8(2C), 128.3(2C), 127.8, 65.8, 55.8, 44.5, 38.3, 30.7, 9.8.

[1151] LC-MS: m/z=245$[M+H]^+$

[1152] [실시예 31] SR-MDBN(화합물 [10])의 제조



[9] [10]

[1153]

[1154] 수소화알루미늄리튬의 테트라히드로푸란/톨루엔(2.4:1) 용액(15중량%, 217.5mL, 193.55g, 765mmol)을 건조 테트라히드로푸란(374mL)에 -5℃ 내지 0℃의 온도에서 적하하였다. 10분 교반한 후, 염화트리메틸실릴(83.11g, 97.1mL, 765mmol)을 적하하고, 혼합물을 -5℃ 내지 0℃의 온도를 유지하면서 10분간 교반하였다. 이어서, 화합물 [9](74.8g, 306.2mmol)의 건조 테트라히드로푸란 용액(748mL)을 적하하였다. 30분 후, 냉각을 멈추고, 반응 혼합물을 45℃ 내지 50℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 2시간 교반한 후, 또한 수소화알루미늄리튬의 테트라히드로푸란/톨루엔(2.4:1) 용액(15중량%, 87mL, 77.4g, 306.2mmol)을 45℃ 내지 50℃에서 적하하였다. 18시간 교반한 후, 또한 수소화알루미늄리튬의 테트라히드로푸란/톨루엔(2.4:1) 용액(15중량%, 43.5mL, 38.7g, 153mmol)을 45℃ 내지 50℃에서 적하하고, 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 19시간 교반하였다.

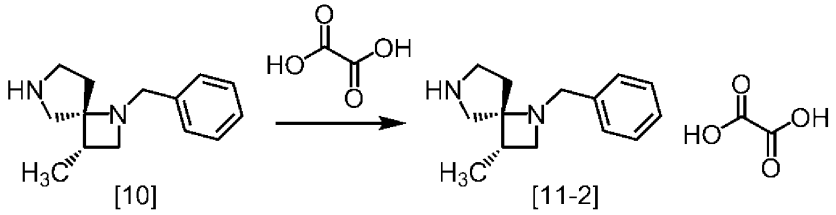
[1155] 반응 혼합물을 0℃로 냉각한 후, 물(46.5mL)을 적하하였다. 테트라히드로푸란(500mL)을 얻어진 슬러리에 첨가하였다. 이어서, 수산화나트륨 수용액(15중량%, 46.5mL, 6.98g, 174mmol)을 첨가하고, 물(139.5mL)을 현탁액에 더 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 한 후, 셀라이트(등록 상표) 필터에이드 및 황산나트륨(60g)을 첨가하였다. 교반을 15분간 계속하였다. 고체를 셀라이트(등록 상표) 필터에이드의 베드를 통하여 여과 제거하였다. 여과 케이크를 테트라히드로푸란(4×250mL)으로 세정하고, 여과액을 감압 농축하여, 생성물 [10](64.71g, 299.1mmol)을, 92.37면적%의 HPLC 순도 및 키랄 GC에 의한 99.45면적%의 에난티오머 순도로 얻었다.

[1156] ^{1}H NMR(600MHz, $CDCl_3$)δ 7.33-7.27(m, 4H), 7.23-7.19(m, 1H), 3.62(d, J =13.1Hz, 1H), 3.58(d, J =13.0Hz, 1H), 3.20(dd, J =7.5, 6.5Hz, 1H), 2.95(s, 2H), 2.82(dd, J =7.7, 6.7Hz, 2H), 2.66(dd, J =6.5, 5.5Hz, 1H), 2.39(pd, J =7.1, 5.4Hz, 1H), 2.17(dt, J =13.1, 7.5Hz, 1H), 1.76(dt, J =13.4, 6.8Hz, 1H), 1.12(d, J =7.0Hz, 3H), 1.68(brs, 1H).

[1157] ^{13}C NMR(151MHz, $CDCl_3$)δ 139.2, 128.7, 128.4, 126.9, 75.7, 57.8, 55.7, 48.9, 45.6, 35.9, 35.8, 15.6.

[1158] LC-MS: m/z=217$[M+H]^+$

[1159] [실시예 32] (3S,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄옥살산염(화합물 [11-2])의 제조



[1160]

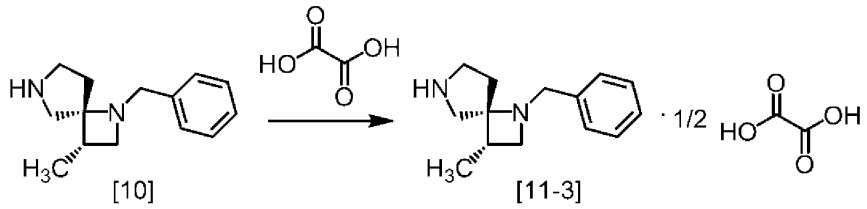
[1161] 옥살산(0.082g)의 테트라히드로푸란(1.5mL) 용액을 화합물 [10](0.180g)의 테트라히드로푸란(2.0mL) 용액에 적하하였다.

[1162] 형성된 석출물을 여과 취출하고, 감압 건조하여 화합물 [11-2](0.204g)를 얻었다.

[1163] ^{1}H NMR(600MHz, DMSO-d_6)δ 7.33-7.27(m, 4H), 7.26-7.21(m, 1H), 3.74(d, J =13.0Hz, 1H), 3.52(d, J =13.0Hz, 1H), 3.29(d, J =12.7Hz, 1H), 3.24(ddd, J =11.4, 7.8, 5.5Hz, 1H), 3.16-3.09(m, 2H), 3.02(d, J =12.7Hz, 1H), 2.68(dd, J =6.7, 3.8Hz, 1H), 2.36-2.27(m, 1H), 2.03(ddd, J =12.9, 7.2, 5.5Hz, 1H), 1.16(d, J =7.1Hz, 3H).

[1164] ^{13}C NMR(151MHz, DMSO-d_6)δ 164.2, 137.8, 128.4, 128.2, 126.9, 73.6, 56.2, 53.7, 46.1, 43.5, 34.6, 30.2, 15.9.

[1165] [실시예 33] (3S,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄헤미옥살산염(화합물 [11-3])의 제조



[1166]

[1167] 공정 1

[1168] 화합물 [10](52.47g, 218.3mmol)을 2-프로판올(367mL)에 용해하고, 혼합물을 60℃로 가열하였다. 온도를 60℃로 유지하면서, 옥살산(9.83g, 109.1mmol)의 2-프로판올(157mL) 용액을 2시간에 걸쳐서 적하하였다. 적하 종료 후, 혼합물을 60℃에서 25분간 교반한 후, 화합물 [11-3]의 결정을 종결정으로서 첨가하였다.

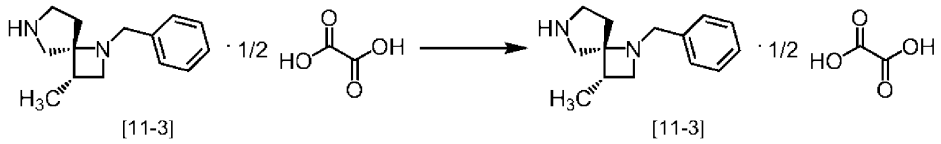
[1169] 60℃에서 35분간 더 교반한 후, 형성된 현탁액을 동일 온도에서 여과하고, 고체를 20℃ 내지 25℃에서 2-프로판올(2×25mL)로 세정하였다. 생성물을 감압하에 40℃에서 건조하여, 화합물 [11-3](48.65g, 186.14mmol)을 99.12면적%의 HPLC 순도 및 키랄 HPLC에 의한 99.6면적%의 에난티오머 순도로 얻었다.

[1170] ^{1}H NMR(600MHz, D_2O) δ 7.45-7.36(m, 5H), 3.76(d, J =12.2Hz, 1H), 3.71(d, J =12.2Hz, 1H), 3.52(d, J =13.2Hz, 1H), 3.42(t, J =7.9Hz, 1H), 3.33(ddd, J =12.5, 7.8, 5.0Hz, 1H), 3.27-3.20(m, 2H), 2.86(dd, J =7.7, 4.9Hz, 1H), 2.48(ddt, J =11.7, 9.4, 7.9Hz, 2H), 2.24(ddd, J =13.5, 6.9, 5.0Hz, 1H), 1.17(d, J =7.2Hz, 3H).

[1171] ^{13}C NMR(151MHz, D_2O) δ 176.25, 138.73, 132.28(2C), 131.62(2C), 130.73, 76.91, 58.99, 57.34, 48.48, 46.69, 37.54, 34.33, 17.38.

[1172] 공정 2A

[1173] (3S,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄헤미옥살산염(화합물 [11-3])의 슬러리 교반



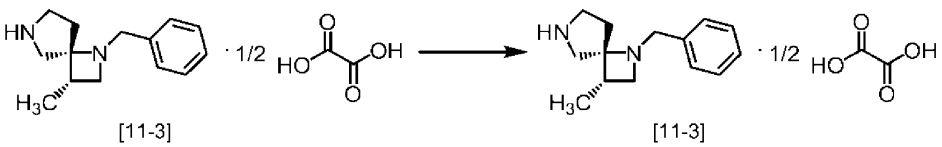
[1174]

[1175] 헤미옥살산염 [11-3](48.5g, 185.6mmol)을 물 및 2-프로판올의 혼합액(1:24, 303mL) 중, 20℃ 내지 25℃에서 5시간 교반하였다. 혼합물을 -5℃ 내지 0℃로 냉각하고, 1시간 교반하였다.

[1176] 현탁액을 0℃에서 여과하고, 냉각한 2-프로판올(2×8mL)로 세정하였다. 고체를 40℃에서 감압 건조하여, 생성물 [11-3](45.95g, 175.8mmol)을 99.50면적%의 HPLC 순도 및 키랄 GC에 의한 99.93면적%의 에난티오머 순도로 얻었다.

[1177] 공정 2B

[1178] (3S,4R)-1-벤질-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄헤미옥살산염(화합물 [11-3])의 재결정



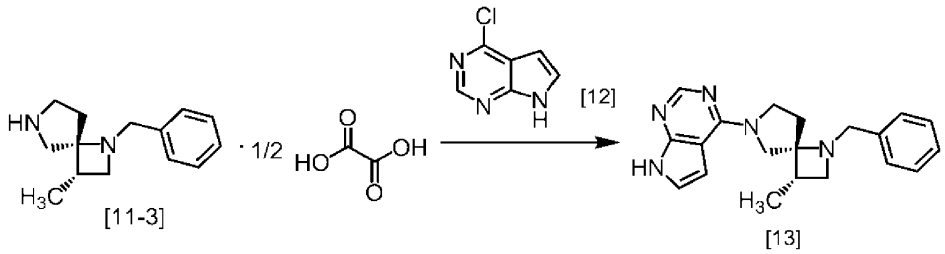
[1179]

[1180] 헤미옥살산염 [11-3](5g, 19.1mmol)을 2-프로판올(34mL) 및 물(0.75mL)의 혼합물 중에 환류 온도에서 용해시켰다. 완전히 용해한 후, 절반의 용적까지 용매 증류 제거하였다. 2-프로판올(20mL)을 첨가한 후, 용매 증류 제거하였다. 이것을 2회 반복하고, 혼합물을 2-프로판올(15mL) 중 0 내지 5℃에서 1시간 교반하였다. 생성물을 여과하고, 2-프로판올(1.5mL)로 2회 세정하였다. 고체를 40℃에서 감압 건조하여, 재결정 생성물 [11-

3](4.755g, 18.2mmol)을 얻었다.

[1181] [실시예 34]

[1182] (A) SR-MDBP(화합물 [13])의 제조

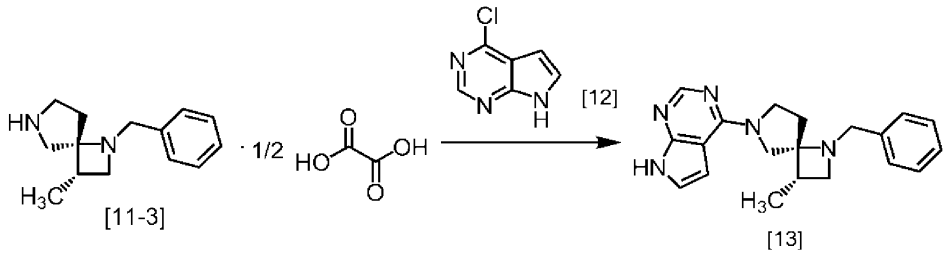


[1183]

[1184] 인산칼륨(8.12g, 38.3mmol)을 화합물 [11-3](5.00g, 19.1mmol), CPPY [12](2.95g, 19.2mmol), 물(20mL) 및 2-프로판올(25mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 4.5시간 교반하고, 30℃로 냉각하였다.

[1185] 수층을 제거하고, 얻어진 조 SR-MDBP [13]의 2-프로판올 수용액을 100% 수율로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1186] (B) SR-MDBP(화합물 [13])의 제조



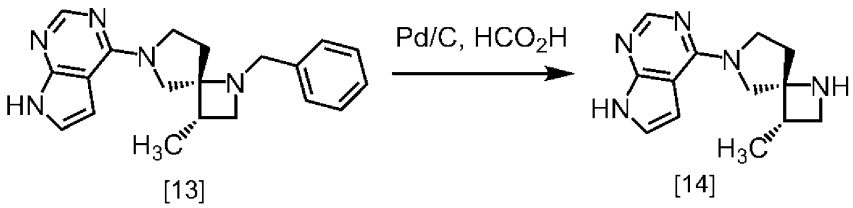
[1187]

[1188] 화합물 [13]을 이하의 다른 방법으로 제조하였다. 인산칼륨(8.12g, 38.3mmol) 및 수산화칼륨(5.01g, 40.2mmol)의 45% 수용액을 화합물 [11-3](10.0g, 38.3mmol), CPPY [12](5.91g, 38.5mmol), 물(40mL) 및 2-프로판올(50mL)의 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 18시간 교반하고, 40℃까지 냉각하였다.

[1189] 수층을 제거하고, 얻어진 조제 SR-MDBP [13]의 수성 2-프로판올 용액을 수율 100%로 가정하여 다음 공정에 사용하였다.

[1190] [실시예 35]

[1191] (A) SR-MDOP(화합물 [14])의 제조



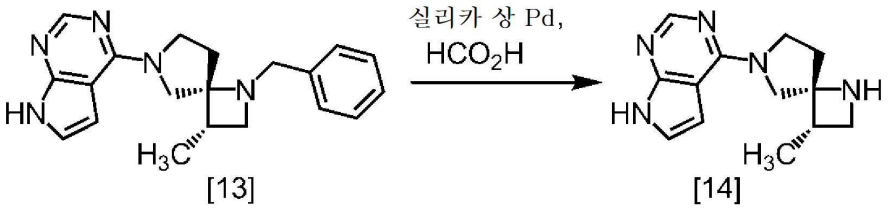
[1192]

[1193] 조 SR-MDBP [13](19.1mmol)의 2-프로판올 수용액에, 정제수(15mL), 포름산(3.61mL, 95.7mmol) 및 5% 팔라듐 탄소(0.67g, 수분 함량 53중량%)를 계속하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 15시간 교반하였다.

[1194] 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 팔라듐 탄소를 여과 제거하고, 2-프로판올 및 물의 혼합액(9:1, 12mL)으로 헹궜다. 모은 여과액에, 수산화나트륨 수용액(8M, 15mL), 염화나트륨(7.5g), 2-프로판올(15mL) 및 톨루엔(55mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 염수(20중량%, 10mL)로 세정하여 농축하였다. 잔사(25g)를 톨루엔 및 2-프로판올의 혼합액(1:1, 35mL)으로 희석하고, 여과하였다. 얻어진 용액을 50℃에서 농축하고, 잔사(~25g)를 얻었다. 톨루엔(35mL)을 첨가 후 50℃에서 농축함으로써 잔사(~25g)를 얻는 조작을 2회 반복하여, 고체가 형성되었다.

[1195] 톨루엔을 농축 슬러리(~25g)에 첨가하여, 슬러리의 총 중량을 48g으로 하였다. 슬러리를 4℃에서 16시간 유지한 후, 0℃에서 30분간 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 톨루엔(14mL)으로 세정하였다. 고체를 50℃에서 감압 건조하여, SR-MDOP [14](4.21g, 17.3mmol)를 얻었다.

[1196] (B) SR-MDOP(화합물 [14])의 제조



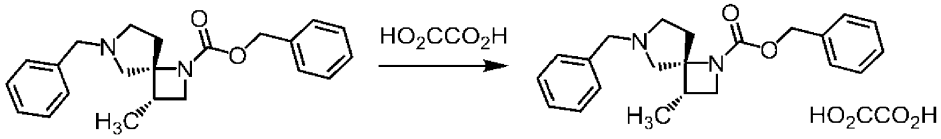
[13] [14]

[1197]

[1198] 화합물 [14]를 이하의 다른 방법으로 제조하였다. 조제 SR-MDBP [13](76.5mmol)의 수성 2-프로판올 용액에 정제수(77mL), 포름산(11.5mL, 306mmol), 이어서 팔라듐 실리카겔(Pd 함량 0.20mmol/g, 3.8g, 0.765mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 22시간 교반하였다.

[1199] 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 팔라듐 실리카겔을 여과하고, 2-프로판올 및 물의 혼합액(9:1, 60mL)으로 헹궜다. 모은 여과액에 수성 수산화나트륨(8M, 57mL), 염화나트륨(29.1g) 및 톨루엔(199mL)을 가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 포화 식염수(20중량%, 38mL)로 세정하고, 농축하였다. 잔사(70g)를 톨루엔과2-프로판올의 혼합액(1:1, 140mL)으로 희석하고, 농축하였다. 잔사(100g)를 톨루엔과 2-프로판올의 혼합액(1:1, 140mL)으로 희석하고, 여과하였다. 얻어진 용액을 농축하였다. 잔사(80g)를 톨루엔(140mL)으로 희석하고, 석출이 보일 때까지 농축하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 교반하고, 잔사 120g까지 농축하였다. 잔사를 톨루엔(140mL)으로 희석하고, 잔사 120g까지 농축하고, 톨루엔(92mL)으로 희석하였다. 슬러리를 4℃에서 4일간 유지한 후, 0℃에서 90분간 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 톨루엔(50mL)으로 세정하였다. 고체를 감압하에 50℃에서 건조하여, SR-MDOP [14](17.3g, 71.1mmol)를 얻었다.

[1200] [실시예 36] SR-ZMDB-OX(화합물 [29])의 제조



[28] [29]

[1201]

[1202] SR-ZMDB [28](10.0g, 28.5mmol)(화합물 [28]은 실시예 42 내지 50의 방법에 의해 합성하였다)의 테트라히드로푸란(40mL) 및 톨루엔(10mL)의 용액을 옥살산(2.84g, 31.4mmol)의 테트라히드로푸란(50mL) 교반 용액에 질소 분위기하에 50℃에서 적하하였다. 약 50%의 SR-ZMDB [28]을 첨가했을 때, 반응 혼합물에 화합물 [29](5mg)를 종결정으로서 첨가하고, 나머지 첨가를 완료하였다. 얻어진 혼합물을 30분간 50℃에서 교반하고, 테트라히드로푸란(20mL)으로 희석하고, 20℃로 냉각하였다. 또한 테트라히드로푸란(20mL)을 첨가하였다. 교반을 20℃에서 11시간 계속하였다.

[1203] 결정화 혼합물을 0℃에서 1시간 교반하고, 석출된 고체를 여과 취출하였다. 얻어진 고체를 냉각한 테트라히드로푸란(40mL)으로 세정하였다. 고체를 30℃에서 감압 건조하여, 화합물 [29](11.1g, 25.2mmol)를 얻었다.

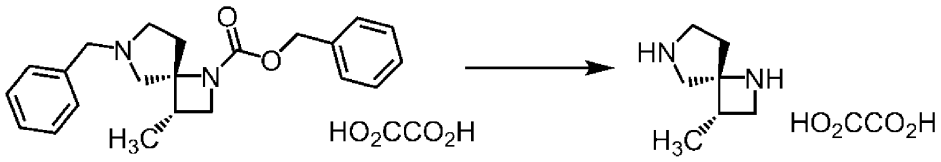
[1204] ^{1}H-NMR(D_2O, 내부 표준 d_4-TMSP) δ 7.71-7.05(m, 10H), 5.30-4.98(m, 2H), 4.56-1.98(m, 11H), 1.28-0.98(m, 3H).

[1205] ^{13}C NMR(151MHz, DMSO-d_6) δ 164.2, 154.2, 153.9, 136.6, 136.5, 133.2, 132.7, 130.0, 129.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 73.6, 73.4, 66.1, 65.6, 57.6, 55.5, 55.1, 52.6, 52.4, 51.7, 51.2, 37.3, 36.5, 35.5, 34.6, 15.2, 15.0.

[1206] 원소 분석: C 65.5중량%, H 6.3중량% 및 N 6.3중량%

[1207] 이론값: C 65.4중량%, H 6.4중량% 및 N 6.4중량%

[1208] [실시예 37] (3S,4R)-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄옥살산염(화합물 [30-1])의 제조



[29] [30-1]

[1209]

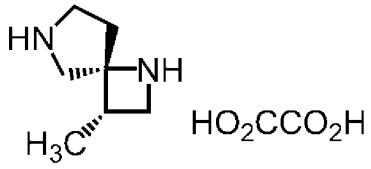
[1210] SR-ZMDB-OX [29](50mg, 0.11mmol) 및 10% 팔라듐 탄소(5mg, 수분 함량 53.4중량%)의 물(1mL) 및 2-메틸프로판-2-올(1mL) 슬러리를 수소(3bar)로 30℃에서 2시간 처리하였다.

[1211] 수소 분위기를 아르곤 분위기로 치환하고, 혼합물을 물(0.5mL)을 사용하여 셀라이트(등록 상표) 여과하였다. 모은 여과액을 농축하고, 감압 건조하여 화합물 [30-1](24mg, 0.11mmol)을 얻었다.

[1212] ^{1}H NMR(600MHz, D_2O, 내부 표준 d_4-TMSP) δ 4.17(dd, J =10.7, 8.8Hz, 1H), 3.99(dd, J =14.2, 1.4Hz, 1H), 3.73(d, J =14.2Hz, 1H), 3.65(dd, J =10.7, 6.9Hz, 1H), 3.58(ddd, J =12.7, 8.7, 4.2Hz, 1H), 3.48(ddd, J =12.2, 9.8, 7.1Hz, 1H), 3.17(dqd, J =8.8, 7.3Hz, 6.9Hz, 1H), 2.84(dddd, J =15.1, 7.2, 4.2, 1.4Hz, 1H), 2.50(dt, J =15.0, 9.3Hz, 1H), 1.29(d, J =7.3Hz, 3H).

[1213] ^{13}C NMR(151MHz, D_2O) δ 175.9, 78.0, 51.6, 51.1, 46.7, 37.8, 37.4, 16.6.

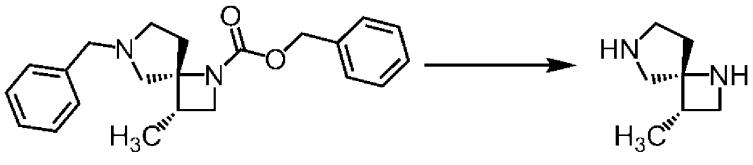
[1214] [실시예 38] (3S,4R)-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄옥살산염(화합물 [30-1])의 제조



[30-1]

[1215]

[1216] 공정 1

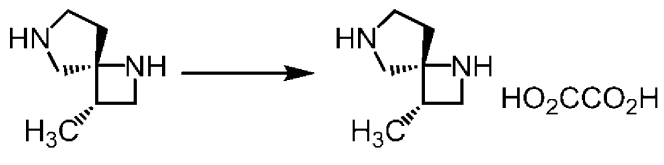


[28] [31]

[1217]

[1218] SR-ZMDB [28](350mg, 1.00mmol) 및 10% 팔라듐 탄소(35mg, 수분 함량 53.4중량%)의 에탄올(3mL) 중의 혼합물을 수소(3bar)로 50℃에서 2시간 처리하였다.

[1219] 공정 2



[31] [30-1]

[1220]

[1221] 수소 분위기를 아르곤 분위기로 치환하였다. 공정 1로부터의 반응 혼합물을 에탄올(0.75mL)을 사용하여 0.2㎛

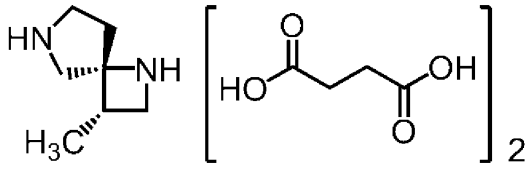
PTFE 시린지 필터로 여과하고, 교반하에 옥살산(100mg, 1.10mmol)의 에탄올(0.75mL) 용액에 적하하였다. 얻어진 혼합물을 50℃ 내지 60℃로 5분간 승온하고, 20℃에서 20시간 교반하였다.

[1222] 혼합물을 여과하고, 모은 고체를 에탄올(0.30mL)로 세정하고, 50℃에서 감압 건조하여 화합물 [30-1](205mg, 0.947mmol)을 얻었다.

[1223] ^{1}H NMR(600MHz, D_2O, 내부 표준 d_4-TMSP)δ 4.17(dd, J =10.7, 8.8Hz, 1H), 3.99(dd, J =14.2, 1.4Hz, 1H), 3.73(d, J =14.2Hz, 1H), 3.65(dd, J =10.7, 6.9Hz, 1H), 3.58(ddd, J =12.7, 8.7, 4.2Hz, 1H), 3.48(ddd, J =12.2, 9.8, 7.1Hz, 1H), 3.17(dqd, J =8.8, 7.3Hz, 6.9Hz, 1H), 2.84(dddd, J =15.1, 7.2, 4.2, 1.4Hz, 1H), 2.50(dt, J =15.0, 9.3Hz, 1H), 1.29(d, J =7.3Hz, 3H).

[1224] ^{13}C NMR(151MHz, D_2O)δ 175.9, 78.0, 51.6, 51.1, 46.7, 37.8, 37.4, 16.6.

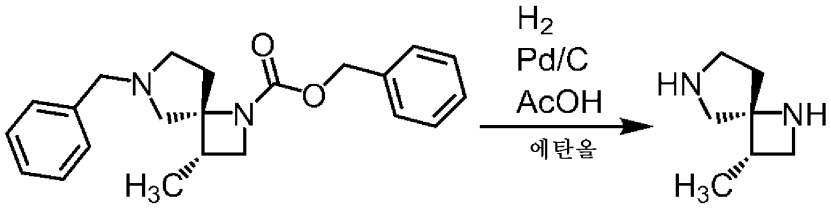
[1225] [실시예 39] (3S,4R)-3-메틸-1,6-디아자스피로[3.4]옥탄 이숙신산염(화합물 [30-2])의 제조



[30-2]

[1226]

[1227] 공정 1



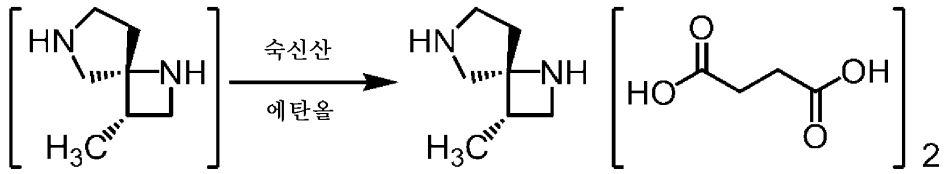
[28] [31]

[1228]

[1229] SR-ZMDB [28](5.38kg, 15.4mol)을 무수 에탄올(31.6kg)에 용해하였다. 10% 팔라듐 탄소(0.248kg)를, 이어서 빙초산(2.29kg, 38.1mol) 및 물(0.284kg)을 첨가하였다. 배출-질소 퍼지를 몇번인가 행하여 반응 장치계를 불활성화한 후, 수소 가스(2.8 내지 3.1bar)를 18시간 적용하였다.

[1230] 압을 개방하고, 반응 용기를 질소로 퍼지하였다. 촉매를 에탄올로 포화시킨 셀라이트(등록 상표) 필터에이드로 여과 분별하였다. 여과 케이크를 에탄올(10kg)로 세정하였다. 여과액을 30L부터 35L까지 감압 농축하여, 조생성물 [31]을 얻었다.

[1231] 공정 2



[31] [30-2]

[1232]

[1233] 숙신산(4.261kg, 36.08mol)을 무수 에탄올(49.7kg)에 용해하였다. 공정 1로부터의 조 생성물 [31]을 약 5% 첨가하였다. 생성물의 석출이 시작되었을 때(종결정 있음 또는 없음), 나머지 농축물을 첨가하였다. 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 1시간 교반한 후, -2℃ 내지 2℃에서 2시간 교반하였다.

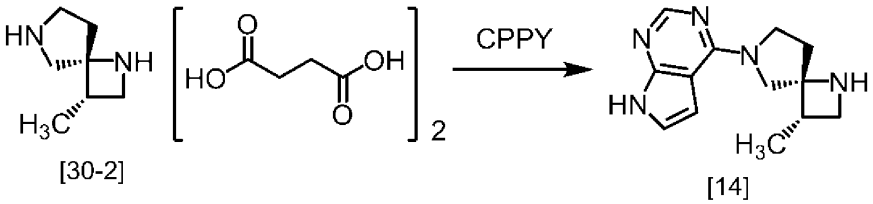
[1234] 생성물을 여과 취출하고, 냉각한 에탄올(2×13.7kg)로 세정하였다. 생성물을 감압 건조하여 화합물 [30-

2](5.143kg, 14.19mol)를 99.3면적%의 HPLC 순도로 얻었다.

[1235] ^{1}H NMR(600MHz, D_2O, 내부 표준 d_4-TMSP)δ 4.18(dd, J =10.7, 8.9Hz, 1H), 3.97(dd, J =14.3, 1.4Hz, 1H), 3.74(d, J =14.3Hz, 1H), 3.64(dd, J =10.8, 6.8Hz, 1H), 3.58(ddd, J =12.6, 8.6, 4.2Hz, 1H), 3.47(ddd, J =12.3, 9.9, 7.1Hz, 1H), 3.15(ddd, J =8.9, 7.3, 6.8Hz, 1H), 2.84(dddd, J =15.1, 7.1, 4.3, 1.4Hz, 1H), 2.56-2.47(m, 9H), 1.28(d, J =7.3Hz, 3H).

[1236] ^{13}C NMR(151MHz, D_2O)δ182.8, 78.0, 51.6, 51.1, 46.8, 37.8, 37.6, 34.3, 16.6.

[1237] [실시예 40] SR-MDOP(화합물 [14])의 제조



[30-2] [14]

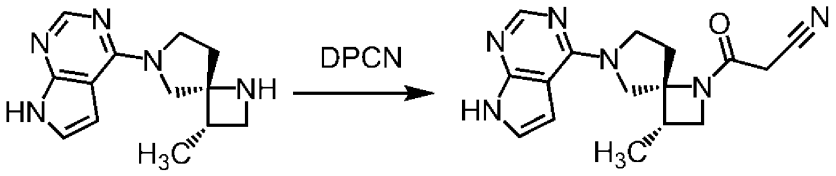
[1238]

[1239] CPPY [12](1.697kg, 11.05mol) 및 화합물 [30-2](4.000kg, 11.04mol)를 혼합하고, 용융한 2-메틸프로판-2-올(13.0kg)을 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 28℃로 승온하였다. 인산칼륨(4.92kg, 23.2mol)의 물(13.0kg) 용액을, 이어서 수산화칼륨 수용액(45중량%, 5.5kg, 44mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃ 내지 50℃에서 22시간 교반하였다.

[1240] 톨루엔(16L)을 첨가하고, 반응 혼합물의 온도를 20℃ 내지 30℃로 내렸다. 유기층을 염수(포화, 12.2kg) 및 물(4.1kg)의 혼합물로 세정하였다. 유기층을 16L 이하의 용적으로 감압 농축하였다. 2-메틸프로판-2-올(7.42kg) 및 톨루엔(8L)을 반응 용기에 첨가하고, 혼합물을 16L 이하의 용적으로 감압 농축하였다. 2-메틸프로판-2-올(9.04kg) 및 톨루엔(10L)을 잔사에 첨가하였다. 혼합물을 35℃ 내지 40℃에서 여과하고, 용액을 16L 이하의 용적으로 감압 농축하였다. 잔사를 45℃ 내지 50℃로 가열하고, 톨루엔(16L)을 첨가하였다. 혼합물을 45℃ 내지 50℃에서 1시간 교반한 후, 16L 이하의 용적으로 감압 농축하였다. 톨루엔(16L)을 슬러리에 첨가하고, 0℃ 내지 5℃에서 1시간 이상 교반하였다.

[1241] 형성된 석출물을 여과 취출하고, 여과 케이크를 톨루엔(8L) 및 헵탄(8L)으로 세정하였다. 고체를 50℃에서 20시간 감압 건조하고, SR-MDOP [14](2.445kg, 10.05mol)를 95.25%의 HPLC 순도로 얻었다.

[1242] [실시예 41] 화합물 [17]의 제조



[14] [17]

[1243]

[1244] 화합물 [14](2.38kg, 9.78mol)를 아세토니트릴(22.4kg)로 현탁시켰다. 트리에틸아민(98.8g, 0.976mol)을 첨가하고, 슬러리를 45℃ 내지 55℃로 가열하였다. DPCN [18](1.68kg, 10.3mol)의 아세토니트릴(13.4kg) 용액을 새로운 아세토니트릴(2.2kg)을 사용하여 1시간 걸쳐서 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃ 내지 55℃에서 2.5시간 교반하였다.

[1245] 에탄올(2L)을 반응 혼합물에 충전하고, 24L 이하의 용적으로 감압 농축하였다. 에탄올(24L)을 잔사에 첨가하고, 용액을 35℃ 내지 40℃로 가열하였다. 얻어진 용액을 에탄올(2L)을 사용하여 미세한 필터에 통과시켜 제진 여과하였다. 얻어진 투명 용액을 24L 이하의 용적으로 감압 농축하였다. 에탄올(24L)을 얻어진 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 24L 이하의 용적으로 감압 농축하였다. 에탄올(4L)을 슬러리에 첨가하였다. 슬러리를 19L의 용적으로 감압 농축하였다. 결정화 혼합물을 0℃ 내지 10℃에서 2시간 교반하였다.

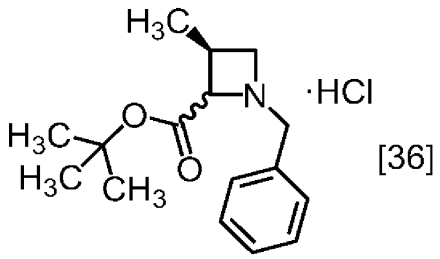
[1246] 형성된 석출물을 여과 취출하고, 여과 케이크를 에탄올(10L)로 세정하였다. 생성물을 20시간 감압 건조하여,

화합물 [17](3.11kg, 8.73mol)의 에탄올화물을 99.85%의 HPLC 순도로 얻었다.

[1247] 부탄-1-올(43.7kg)을 화합물 [17](3.10kg)의 에탄올화물에 첨가하였다. 혼합물을 90℃ 내지 95℃로 승온하고, 2시간 교반 교반하였다. 용액을 70℃ 내지 72℃로 1시간에 냉각하고, 화합물 [17](14.6g, 47.0mmol)을 종결정으로서 첨가하고, 12시간에 걸쳐서 8℃로 냉각하였다.

[1248] 형성된 석출물을 여과 취출하고, 여과 케이크를 부탄-1-올(5.2kg) 및 아세트산에틸(6L)로 세정하였다. 고체를 55℃ 내지 65℃에서 22시간 감압 건조하여, 화합물 [17](2.46kg, 7.93mol)을 99.91 면적%의 HPLC 순도로 얻었다.

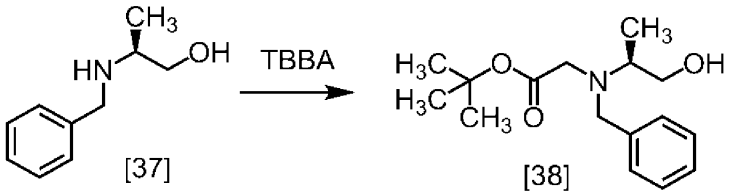
[1249] [실시예 42] S-MABB-HC(화합물 [36])의 제조



[36]

[1250]

[1251] 공정 1



[37] [38]

[1252]

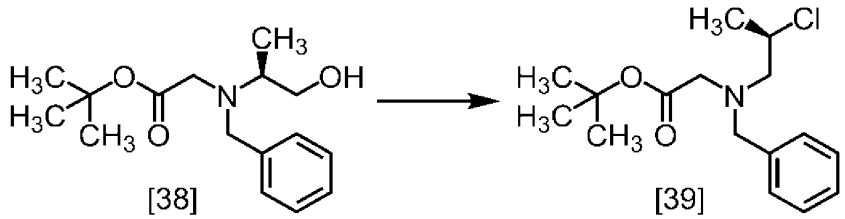
[1253] 질소 분위기하, 물(175mL)에 S-BAPO [37](35.0g, 212mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 현탁액에 톨루엔(53mL) 및 탄산칼륨(32.2g, 233mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이 용액에 TBBA(434.4g, 223mmol)를 실온에서 적하하고, 사용한 적하 깔때기를 톨루엔(17mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 65℃에서 21시간 교반한 후, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합액에 톨루엔(105mL)을 첨가하여 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 물(175mL)로 세정한 후, 수층을 배출하고, 감압하에서 유기층의 용매를 증류 제거하였다. 이 농축 잔사에 톨루엔(105mL)을 가하여 농축하는 조작을 3회 반복한 후, S-BBMO [38]의 톨루엔 용액(74.0g, 212mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 S-BBMO의 톨루엔 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1254] 동일한 방법으로 합성한 S-BBMO [38] 조 생성물을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1255] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 7.36-7.13(5H, m), 4.26(1H, dd, J =6.8, 3.9Hz), 3.72(2H, dd, J =14.2, 6.8Hz), 3.47-3.38(1H, m), 3.30-3.08(3H, m), 2.79(1H, sext, J =6.8Hz), 1.35(9H, s), 0.96(3H, d, J =6.8Hz).

[1256] MS: m/z=280[M+H]$^+$

[1257] 공정 2



[38] [39]

[1258]

[1259] 질소 분위기하, S-BBMO [38]의 톨루엔 용액(74.0g, 212mmol)에 톨루엔(200mL), 테트라히드로푸란(35mL) 및 트

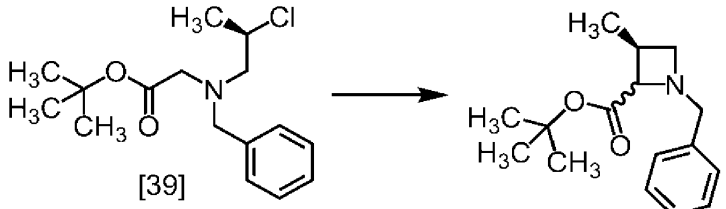
리에틸아민(25.7g, 254mmol)을 실온에서 순차 첨가하였다. 이 혼합액에 메탄술포닐클로라이드(26.7g, 233mmol)를 0℃에서 적하하고, 사용한 적하 깔때기를 톨루엔(10mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 실온에서 2시간 교반하고, 65℃에서 22시간 더 교반한 후에 실온까지 냉각하였다. 반응 혼합액에 중조수(105mL)를 가하여 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 물(105mL)로 세정한 후, 수층을 배출하고, 감압하에서 유기층의 용매를 증류 제거하였다. 이 농축 잔사에 톨루엔(105mL)을 가하여 농축하는 조작을 3회 반복한 후, R-BCAB [39]의 톨루엔 용액(75.3g, 212mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 R-BCAB의 톨루엔 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1260] 동일한 방법으로 합성한 R-BCAB 조생성물을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1261] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 7.28-7.11(5H, m), 4.24-4.11(1H, m), 3.80(2H, d, J =3.6Hz), 3.24(2H, d, J =3.6Hz), 2.98-2.78(2H, m), 1.46-1.37(12H, m).

[1262] MS: m/z=298[M+H]$^+$

[1263] 공정 3



[1264]

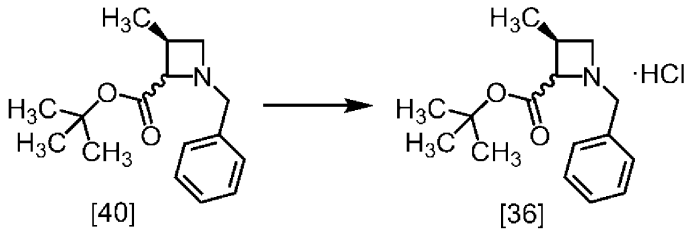
[1265] 질소 분위기하, R-BCAB [39]의 톨루엔 용액(75.3g, 212mmol)에 테트라히드로푸란(88.0mL) 및 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논(42.0mL)을 실온에서 첨가하였다. 이 용액에 리튬비스(트리메틸실릴)아미드/테트라히드로푸란 용액(195mL, 233mmol)을 0℃에서 적하하고, 사용한 적하 깔때기를 테트라히드로푸란(17.0mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 0℃에서 1시간 교반한 후, 실온까지 가온하였다. 반응 혼합액에 물(175mL) 및 톨루엔(175mL)을 가하여 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 염화암모늄 수용액(175mL) 및 물(175mL)로 순차 세정한 후, 감압하에서 유기층의 용매를 증류 제거하였다. 이 농축 잔사에 아세트산에틸(175mL)을 가하여 농축하는 조작을 3회 반복하고, S-MABB [40]의 아세트산에틸 용액(66.5g, 212mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 S-MABB의 아세트산에틸 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1266] 동일한 방법으로 합성한 S-MABB [40] 조 생성물을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1267] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 7.28-7.25(10H, m), 3.75(1H, d, J =12.7Hz), 3.68(1H, d, J =1.4Hz), 3.66(1H, d, J =6.7Hz), 3.46(2H, d, J =12.7Hz), 3.30-3.17(2H, m), 2.95(1H, dd, J =6.2, 1.2Hz), 2.77(1H, dd, J =6.1, 2.2Hz), 2.65-2.55(1H, m), 2.48-2.40(2H, m), 1.35(9H, s), 1.35(9H, s), 1.12(3H, d, J =7.2Hz), 1.09(3H, d, J =6.2Hz).

[1268] MS: m/z=262[M+H]$^+$

[1269] 공정 4



[1270]

[1271] 질소 분위기하, S-MABB [40]의 아세트산에틸 용액(66.5g, 212mmol 상당)에 아세트산에틸(175mL) 및 활성탄

(3.5g)을 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 활성탄을 여과로 제거하고, 여과 잔사를 아세트산에틸(175mL)로 세정하고, 세정액을 여과액에 첨가하였다. 이 용액에 본법과 동일한 방법으로 미리 제조한 S-MABB-HC의 결정(17.5mg)을 0℃에서 첨가한 후, 0℃에서 4M 염산/아세트산에틸 용액(53.0mL, 212mmol)을 적하하였다. 반응 혼합액을 0℃에서 17시간 교반한 후, 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 아세트산에틸(70mL)로 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써 S-MABB-HC [36](48.3g, 162mmol)을 수율 76.4%로 얻었다.

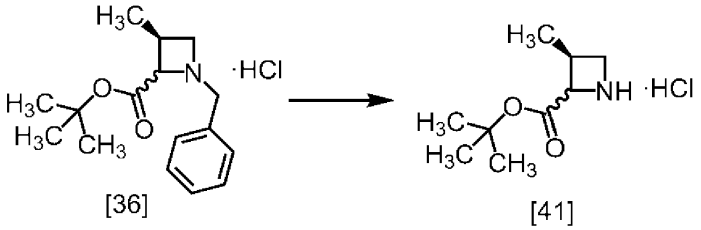
[1272] 동일한 방법으로 합성한 S-MABB-HC [36]의 NMR, MS 및 Cl 함량을 측정하였다.

[1273] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 11.08(1H, brs), 10.94(1H, brs), 7.52-7.42(10H, m), 5.34(1H, t, J =8.4Hz), 4.90(1H, brs), 4.45-4.10(5H, m), 3.92-3.49(3H, brm), 3.10-2.73(2H, brm), 1.35(9H, s), 1.29(9H, s), 1.24(3H, d, J =6.7Hz), 1.17(3H, d, J =7.4Hz).

[1274] MS: m/z=262[M+H-HCl]$^+$

[1275] Cl 함량(이온 크로마토그래피): 11.9%(이론값: 11.9%)

[1276] [실시예 43] S-MACB-HC(화합물 [41])의 제조



[1277]

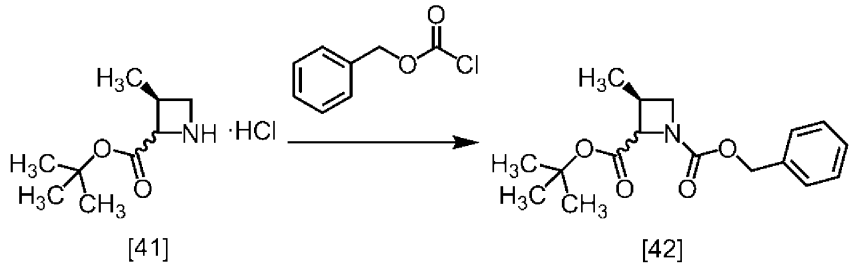
[1278] 질소 분위기하, S-MABB-HC [36](5.0g, 16.8mmol)의 메탄올(15.0mL) 용액에 5% 팔라듐 탄소(가와켄 파인 케미컬사제 PH 타입, 54.1% 함수, 1.0g)를 실온에서 첨가하였다. 반응 용기를 수소로 치환하고, 수소 가스압 0.4MPa로 실온에서 12시간 교반한 후, 반응 용기를 질소로 치환하고, 5% 팔라듐 탄소를 여과로 제거하였다. 반응 용기와 5% 팔라듐 탄소를 메탄올(10mL)로 세정하였다. 세정액을 여과액에 첨가하고, S-MACB-HC [41]의 메탄올 용액(24.8g, 16.8mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 S-MACB-HC [41]의 메탄올 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1279] 동일한 방법으로 합성한 S-MACB-HC [41] 조 생성물을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1280] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 9.60(brs, 1H), 4.97(d, 1H, J =9.2Hz), 4.61(d, 1H, J =8.4Hz), 4.01(dd, 1H, J =10.0, 8.4Hz), 3.78-3.74(m, 1H), 3.54(dd, 1H, J =9.6, 8.4Hz), 3.35(dd, 1H, J =10.0, 6.0Hz), 3.15-3.03(m, 1H), 3.00-2.88(m, 1H), 1.49(s, 9H), 1.47(s, 9H), 1.22(d, 3H, J =6.8Hz), 1.14(d, 3H, J =7.2Hz).

[1281] MS: m/z=172[M+H]$^+$(프리체)

[1282] [실시예 44] S-ZMAB(화합물 [42])의 제조



[1283]

[1284] 질소 분위기하, S-MACB-HC [41]의 메탄올 용액(24.8g, 16.8mmol 상당)에 N,N-디이소프로필에틸아민(4.8g, 36.9mmol)을 실온에서 적하하고, 사용한 적하 깔때기를 테트라히드로푸란(2.5mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 이 반응 혼합액에 클로로포름산벤질에스테르(3.0g, 17.6mmol)를 0℃에서 적하하고, 사용한 적하 깔때기를 테트라히드로푸란(2.5mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을

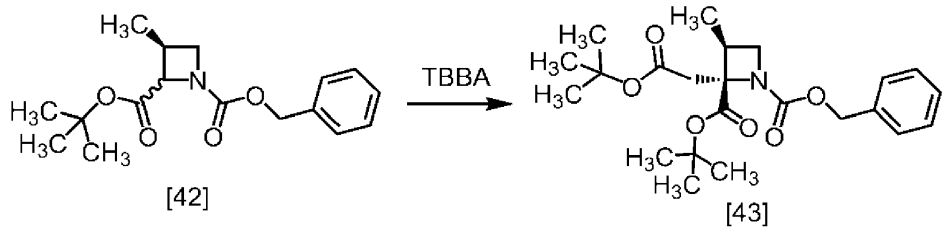
0℃에서 1시간 교반한 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 얻어진 농축 잔사에 톨루엔(25.0mL) 및 시트르산수(25.0mL)를 가하여 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 중조수(25.0mL) 및 물(25.0mL)로 순차 세정하고, 감압하에서 유기층의 용매를 증류 제거하였다. 이 농축 잔사에 톨루엔(15.0mL)을 가하여 농축하는 조작을 2회 반복하였다. 농축 종료 후, S-ZMAB [42]의 톨루엔 용액(6.9g, 16.8mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 S-ZMAB [42]의 톨루엔 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1285] 동일한 방법으로 합성한 S-ZMAB [42] 조생성물을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1286] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.38-7.28(m, 10H), 5.16-5.04(m, 4H), 4.60(d, 1H, J =9.2Hz), 4.18-4.12(m, 2H), 4.04(t, 1H, J =8.6Hz), 3.66(dd, 1H, J =7.6, 7.2Hz), 3.50(dd, 1H, J =8.0, 5.2Hz), 3.05-2.94(m, 1H), 2.60-2.50(m, 1H), 1.43(brs, 18H), 1.33(d, 3H, J =6.5Hz), 1.15(d, 3H, J =7.2Hz).

[1287] MS: m/z=328[M+Na]$^+$

[1288] [실시예 45] RS-ZMBB(화합물 [43])의 제조



[42] [43]

[1289]

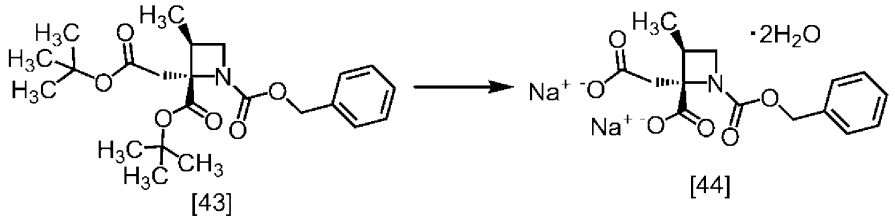
[1290] 질소 분위기하, S-ZMAB [42]의 톨루엔 용액(6.9g, 16.8mmol)에 테트라히드로푸란(15.0mL)을 실온에서 첨가하였다. 이 용액에 리튬비스(트리메틸실릴)아미드/테트라히드로푸란 용액(14.7mL, 17.6mmol)을 -70℃에서 적하하였다. 사용한 적하 깔때기를 테트라히드로푸란(2.5mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 -70℃에서 6시간 교반한 후, 테트라히드로푸란(2.5mL)으로 희석한 TBBA(3.4g, 17.6mmol)를 -70℃에서 적하하였다. 사용한 적하 깔때기를 테트라히드로푸란(2.5mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 -70℃에서 1시간 교반한 후, 실온으로 가온하고, 염화암모늄수(25mL) 및 톨루엔(25mL)을 첨가하여 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 시트르산수(25mL)로 2회, 중조수(25mL), 물(25mL)로 순차 세정한 후, 감압하에서 유기층의 용매를 증류 제거하였다. 이 농축 잔사에 아세토니트릴(15mL)을 가하고, 다시 농축하는 조작을 3회 반복하였다. 이 농축 잔사에 아세토니트릴(15mL) 및 활성탄(0.25g)을 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 활성탄을 여과로 제거하고, 반응 용기와 여과 잔사를 아세토니트릴(10mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하여 감압하에서 용매를 증류 제거하고, RS-ZMBB [43]의 아세토니트릴 용액(13.2g, 16.8mmol 상당)을 얻었다. 얻어진 RS-ZMBB [43]의 아세토니트릴 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1291] 동일한 방법으로 합성한 RS-ZMBB [43] 조생성물을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1292] ^{1}H-NMR($DMSO-d_6$) δ: 7.38-7.29(m, 5H), 5.09-4.96(m, 2H), 3.91(t, 0.4H, J =8.0Hz), 3.79(t, 0.6H, J =8.0Hz), 3.55(t, 0.4H, J =7.2Hz), 3.46(t, 0.6H, J =7.5Hz), 3.14-3.04(m, 1H), 2.83-2.72(m, 2H), 1.38(brs, 9H), 1.37(brs, 3.6H), 1.34(brs, 5.4H), 1.12-1.09(m, 3H).

[1293] MS: m/z=420[M+H]$^+$

[1294] [실시예 46] RS-ZMAA-DN · $2H_2O$(화합물 [44])의 제조



[43] [44]

[1295]

[1296] 질소 분위기하, RS-ZMBB [43]의 아세토니트릴 용액(13.2g, 16.8mmol 상당)에 아세토니트릴(15mL)을 실온에서 첨가하였다. 이 용액에 p-톨루엔술폰산 일수화물(6.4g, 33.6mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합액을 50℃에서 12시간 교반한 후, 실온까지 냉각하고, 물(7.5mL)을 적하하였다. 이 반응 혼합액을 0℃까지 냉각한 후, 4mol/L 수산화나트륨 수용액(17.6mL, 70.5mmol)을 적하하였다. 실온에서 1시간 교반한 후, 아세토니트릴(75mL)을 실온에서 적하하고, 3시간 교반하였다. 석출된 고체를 여과 취출하고, 얻어진 고체를 아세토니트릴:물=4:1 혼합 용액(10mL) 및 아세토니트릴(10mL)로 순차 세정하였다. 얻어진 습고체를 감압하에서 건조함으로써 RS-ZMAA-DN · $2H_2O$ [44](5.2g, 13.4mmol)를 수율 85.4%로 얻었다.

[1297] 동일한 방법으로 합성한 RS-ZMAA-DN · $2H_2O$ [44]의 NMR, MS, Na 함량 및 수분 함량을 측정하였다.

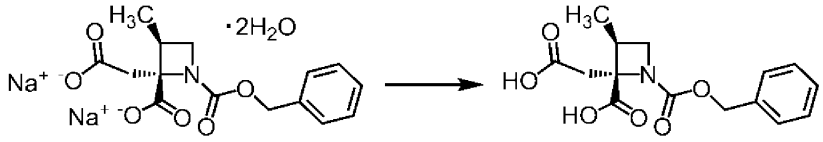
[1298] ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ: 7.32-7.22(m, 5H), 4.97(d, 1H, J =12.7Hz), 4.84(d, 1H, J =12.7Hz), 3.79(t, 1H, J =8.0Hz), 3.29(d, 1H, J =14.8Hz), 3.16-3.12(m, 1H), 2.17-2.09(m, 2H), 1.07(d, 3H, J =6.9Hz).

[1299] MS: m/z=352$[M+H]^+$(무수물)

[1300] Na 함량(이온 크로마토그래피): 13.3%(수분 함량 보정 후)(이론값; 13.1%)

[1301] 수분 함량(칼 · 피셔법): 9.8%(이론값; 9.3%)

[1302] [실시예 47] RS-ZMAA(화합물 [45])의 제조



[44] [45]

[1303]

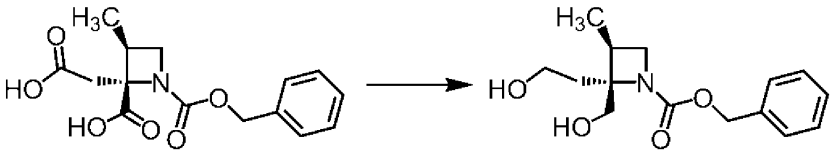
[1304] 1mol/L 염산(180mL)에 RS-ZMAA-DN · $2H_2O$ [44](30g, 77.5mmol) 및 아세토니트릴(60mL)을 가하고, 실온에서 약 15분 교반하였다. 이 반응 혼합액에 아세트산에틸(240mL)을 첨가하여 더 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 유기층을 10% 식염수(60mL)로 2회 세정하였다. 유기층에 황산마그네슘(6g)을 첨가하여 교반한 후, 황산마그네슘을 여과하고, 여과 잔사를 아세트산에틸(60mL)로 세정하였다. 여과액 및 세정액을 합하여, 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 이 농축 잔사에 테트라히드로푸란(240mL)을 가하고, 감압 농축하는 조작을 3회 반복하였다. 이 농축 잔사에 테트라히드로푸란(60mL)을 가하고, RS-ZMAA [45]의 테트라히드로푸란 용액을 얻었다. 얻어진 RS-ZMAA [45]의 테트라히드로푸란 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1305] 동일한 방법으로 합성한 RS-ZMAA [45]를 농축하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1306] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 7.35-7.28(m, 5H), 5.06-4.94(m, 2H), 3.86(dt, 1H, J =48.4, 7.9Hz), 3.50(dt, 1H, J =37.9, 7.4Hz), 3.16-3.02(brm, 1H), 2.91-2.77(brm, 2H), 1.08(d, 3H, J =6.9Hz)

[1307] MS: m/z=308$[M+H]^+$

[1308] [실시예 48] RS-ZMOO(화합물 [46])의 제조



[45] [46]

[1309]

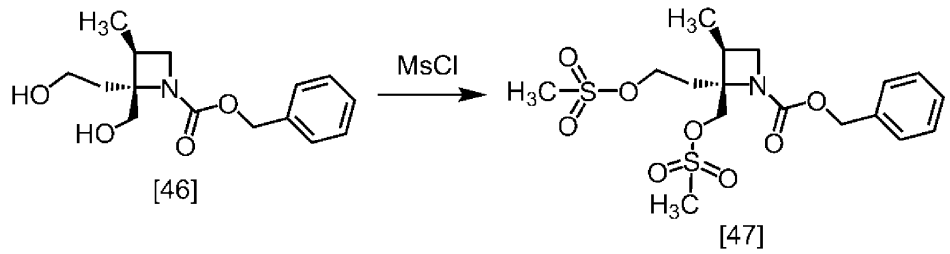
[1310] 질소 분위기하, RS-ZMAA [45]의 테트라히드로푸란 용액(25.8mmol 상당)에 테트라히드로푸란(50mL)을 가하고, 0℃ 내지 5℃에서 붕소트리플루오라이드디에틸에테르 착체(4.40g)를 적하하였다. 테트라히드로푸란(5mL)으로 적하 깔때기를 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액에, 0℃ 내지 5℃에서 1.2mol/L 보란-테트라히드로푸란 착체(43.0mL)를 적하하고, 0℃ 내지 5℃에서 약 30분간 교반한 후, 실온에서 밤새 더 교반하였다. 반응 혼합액에 1.2mol/L 보란-테트라히드로푸란 착체(21.1mL)를 0℃ 내지 5℃에서 적하하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 교반 후, 반응 혼합액에 0℃ 내지 15℃에서 물(40mL)을 적하하였다. 반응 혼합액에 0℃ 내지 15℃에서 중조(5.42g)를 첨가하고, 용기에 부착된 중조를 물(10mL)로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 실온에서 2시간 교반한 후, 톨루엔(50mL)을 가하여 더 교반하였다. 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 10% 식염수 20mL로 1회, 5% 중조수(20mL)와 10% 식염수(20mL)의 혼합 용액으로 3회, 5% 황산수소칼륨 수용액(10mL)과 10% 식염수(10mL)의 혼합 용액으로 1회, 10% 식염수(20mL)로 2회, 순차 세정하였다. 유기층에 황산마그네슘(8.9g)을 첨가하여 교반한 후, 황산마그네슘을 여과하고, 여과 잔사를 톨루엔(20mL)으로 세정하였다. 이 세정액을 여과액에 첨가한 후, 감압하에서 여과액의 용매를 증류 제거하였다. 농축 잔사에 톨루엔(80mL)을 가하고, 감압 농축하고, 톨루엔(15mL)을 가하여, RS-ZMOO [46]의 톨루엔 용액을 얻었다. 얻어진 RS-ZMOO [46]의 톨루엔 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1311] 동일한 방법으로 합성한 RS-ZMOO [46]을 농축하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1312] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.39-7.30(m, 5H), 5.10(s, 2H), 4.15-4.01(brm, 2H), 3.83-3.73(brm, 3H), 3.48(dd, 1H, J =8.3, 6.4Hz), 2.59-2.50(brm, 1H), 2.46-2.40(brm, 1H), 2.07-1.99(m, 1H), 1.14(d, 3H, J =7.2Hz)

[1313] MS: m/z=280$[M+H]^+$

[1314] [실시예 49] RS-ZMSS(화합물 [47])의 제조



[46] [47]

[1315]

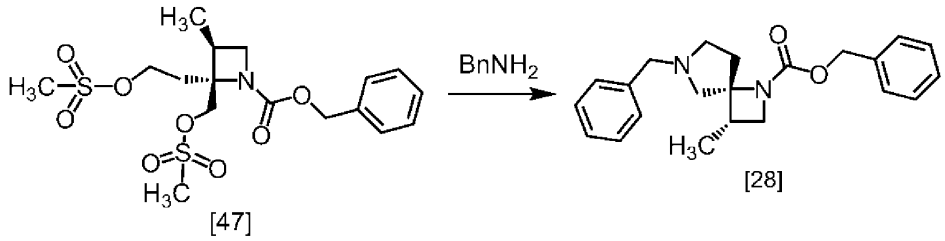
[1316] 질소 분위기하, RS-ZMOO [46]의 톨루엔 용액(23.7mmol 상당)에 톨루엔(55mL)을 가하고, 트리에틸아민(5.27g)을 -10℃ 내지 10℃에서 적하하고, 적하 깔때기를 톨루엔(1.8mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 이 반응 혼합액에, 메탄술포닐클로라이드(5.69g)를 -10℃ 내지 10℃에서 적하하고, 적하 깔때기를 톨루엔(1.8mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 합하였다. 반응 혼합액을 0℃ 내지 10℃에서 약 2시간 교반한 후, 0℃ 내지 20℃에서 물(28mL)을 적하하였다. 반응 혼합액을 0℃ 내지 20℃에서 약 30분간 교반한 후, 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 10% 식염수(18mL)로 2회 세정하였다. 얻어진 유기층에 황산마그네슘(2.75g)을 첨가하여 교반한 후, 황산마그네슘을 여과하고, 여과 잔사를 톨루엔(18mL)으로 세정하였다. 세정액을 여과액에 첨가한 후, 감압하에서 여과액의 용매를 증류 제거하였다. 이 농축 잔사에, 약 18mL가 되도록 톨루엔을 첨가하여, RS-ZMSS [47]의 톨루엔 용액을 얻었다. 얻어진 RS-ZMSS [47]의 톨루엔 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1317] 동일한 방법으로 합성한 RS-ZMSS [47]을 농축 건고하고, NMR과 MS를 측정하였다.

[1318] ^{1}H-NMR(DMSO-D_6) δ: 7.37-7.27(brm, 5H), 5.10-4.98(m, 2H), 4.58-4.22(brm, 4H), 3.84(dt, 1H, J =45.6, 8.1Hz), 3.48-3.33(brm, 1H), 3.17-3.10(m, 6H), 2.81-2.74(brm, 1H), 2.22-2.12(m, 2H)

[1319] MS: m/z=436[M+H]$^+$

[1320] [실시예 50] SR-ZMDB(화합물 [28])의 제조



[47] [28]

[1321]

[1322] 질소 분위기하, RS-ZMSS [47]의 톨루엔 용액(23.7mmol 상당)에 톨루엔(55mL)을 가하고, 실온에서 벤질아민(17.8g)을 적하하고, 적하 깔때기를 톨루엔(9.2mL)으로 세정하고, 세정액을 반응 혼합액에 첨가하였다. 이 반응 혼합액을 실온에서 약 1시간, 55℃ 내지 65℃에서 약 3시간, 이어서 70℃ 내지 80℃에서 약 6시간 교반하였다. 반응 혼합액을 실온까지 냉각한 후, 10% NaCl(28mL)을 적하하고, 실온에서 약 30분간 교반하였다. 반응 혼합액에 톨루엔(37mL)을 첨가한 후 교반하고, 유기층을 분취하였다. 얻어진 유기층을 10% 식염수(18mL)와 아세트산(2.84g)의 용액으로 2회, 10% 식염수(11mL)로 1회, 순차 세정하였다. 감압하에서 잔사가 절반량이 될 때까지 유기층의 용매를 증류 제거한 후, 농축 잔사에 실온에서 무수 아세트산(1.45g)을 가하여 약 3시간 교반하였다. 반응 혼합액에 황산수소칼륨(3.87g)과 물(92mL)의 용액을 실온에서 적하하고, 교반한 후, 수층을 분취하였다. 얻어진 수층을 톨루엔(18mL)으로 세정한 후, 실온에서 톨루엔(73mL)과 중조(6.56g)를 순차 첨가하여 교반하였다. 유기층을 분취하고, 얻어진 유기층을 10% 식염수(11mL)로 세정하였다. 유기층에 황산마그네슘(2.75g)을 첨가하여 교반한 후, 황산마그네슘을 여과하였다. 여과 잔사를 톨루엔(18mL)으로 세정하고, 여과액과 세정액을 합하여 감압하에서 용매를 증류 제거하였다. 농축 잔사에 톨루엔(44mL)을 가하고, SR-ZMDB [28]의 톨루엔 용액을 얻었다. SR-ZMDB [28]의 톨루엔 용액을 수율 100%로 하여 다음 공정에 사용하였다.

[1323] ^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ: 7.35-7.20(m, 10H), 5.08(d, 2H, J =23.6Hz), 3.94(q, 1H, J =7.9Hz), 3.73-3.42(brm, 2H), 3.30-3.23(m, 1H), 3.05(dd, 1H, J =19.7, 9.5Hz), 2.79(dt, 1H, J =69.6, 6.1Hz), 2.57-2.32(brm, 4H), 1.96-1.89(m, 1H), 1.09(d, 3H, J =6.9Hz)

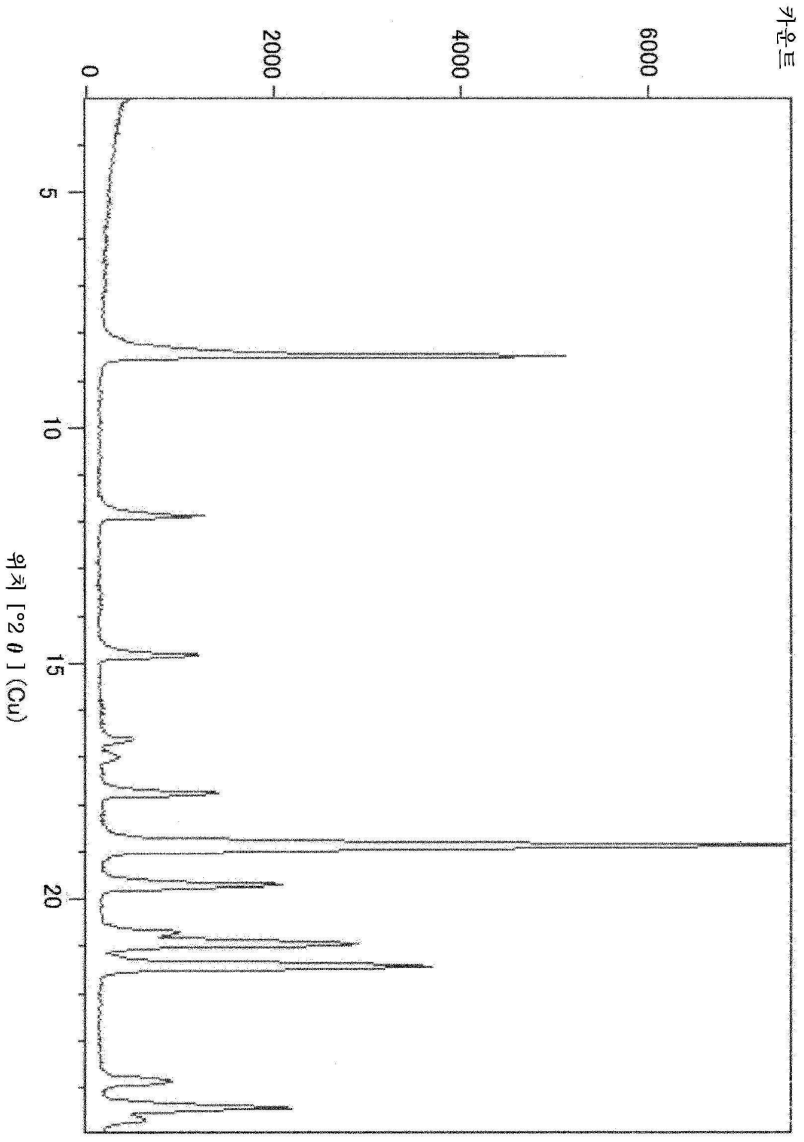
[1324] MS: m/z=351[M+H]$^+$

산업상 이용가능성

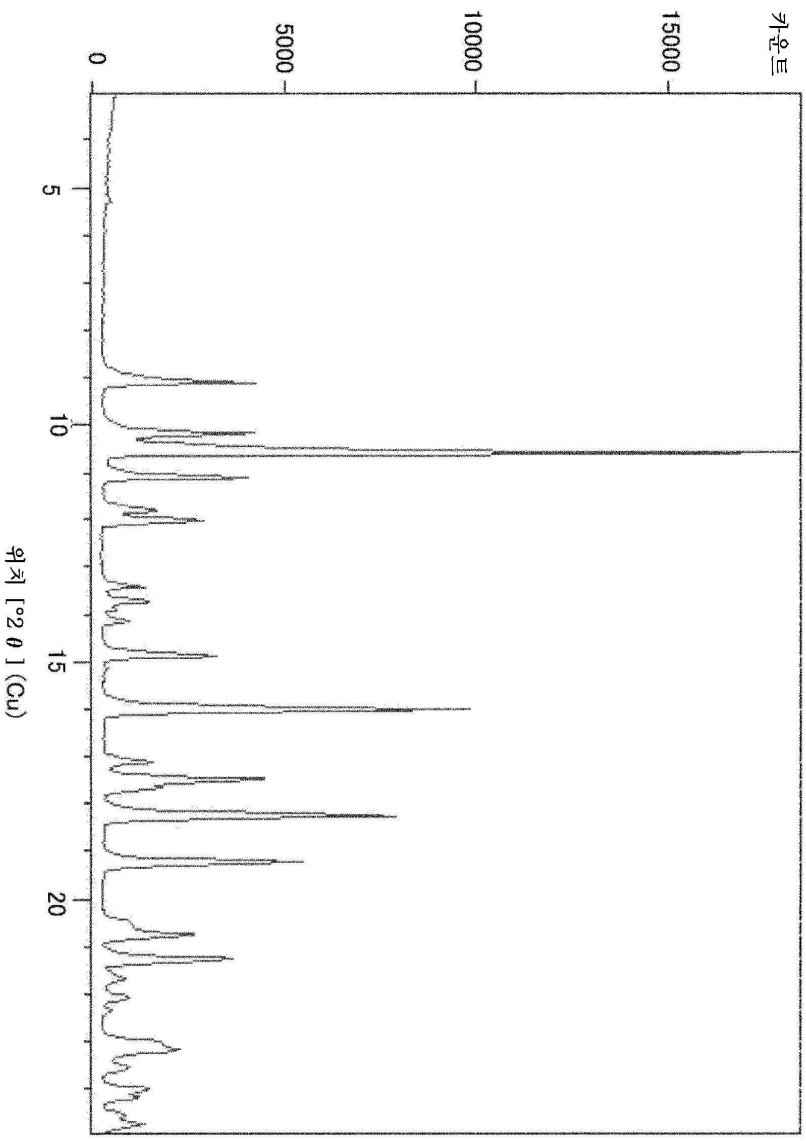
[1325] 본 발명에 관한 화합물은, 화합물 A(화합물 [17])를 제조하기 위한 합성 중간체로서 유용하다. 또한, 본 발명에 관한 제조 방법은, 화합물 A(화합물 [17])를 양호한 화학 순도 및 광학 순도로 안정적으로 제조하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명에 관한 제조 방법은, 화합물 A(화합물 [17])를 양호한 수율로 안정적으로 제조할 수 있다는 점에서 공업적인 대량 합성법으로서 유용하다. 본 발명에 관한 화합물 A(화합물 [17])의 합성 중간체의 제조 방법은, 화합물 A(화합물 [17])의 합성 중간체인 RR-MDDO 및 SR-MDBN-DSU를 양호한 화학 순도 및 광학 순도로 안정적으로 제조하는 방법을 제공한다.

도면

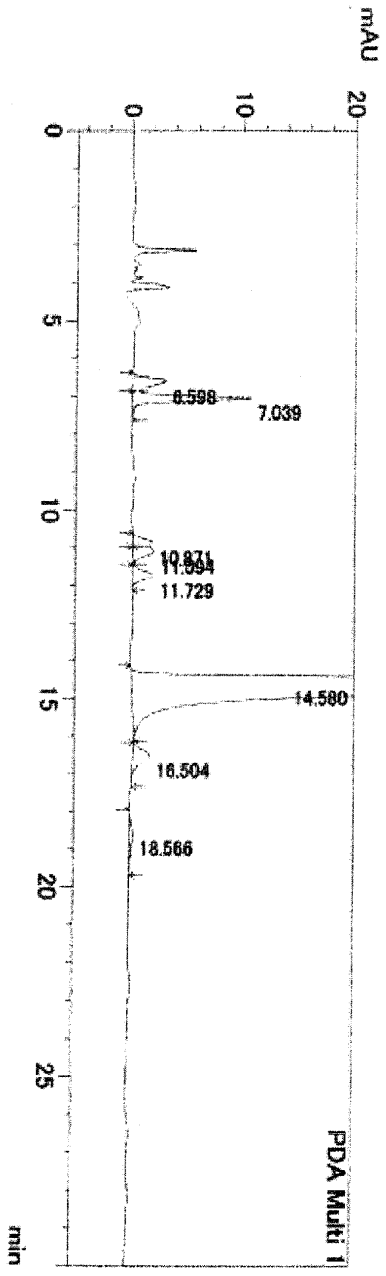
도면1



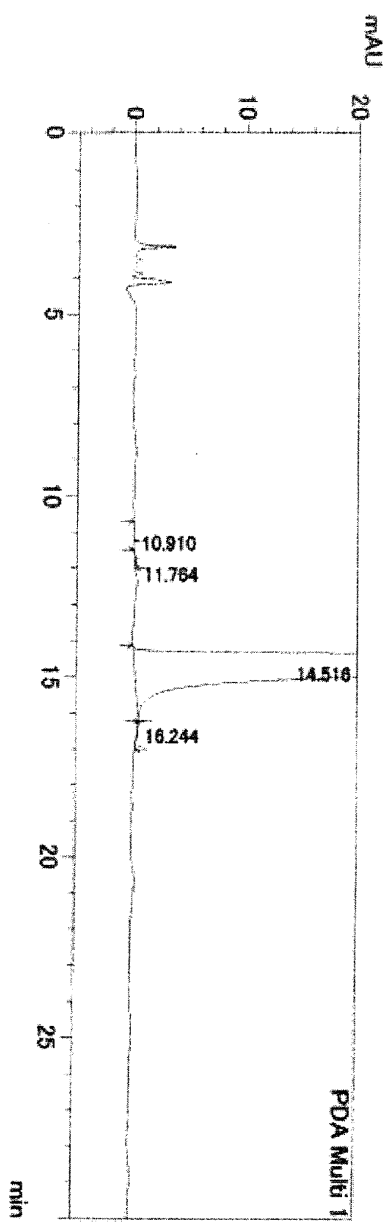
도면2



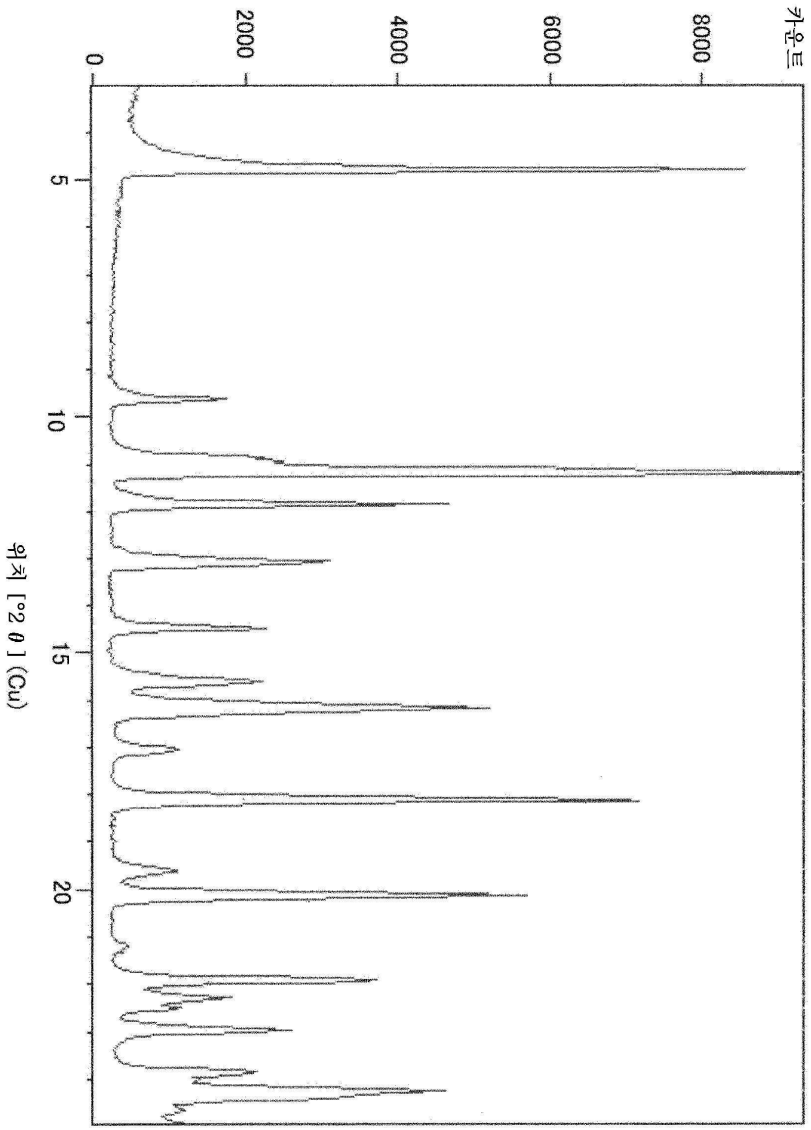
도면3


mAU
0
10
20
0
5
10
15
20
25
min
6.598
7.039
10.871
11.729
14.580
16.504
18.566
PDA Multi 1

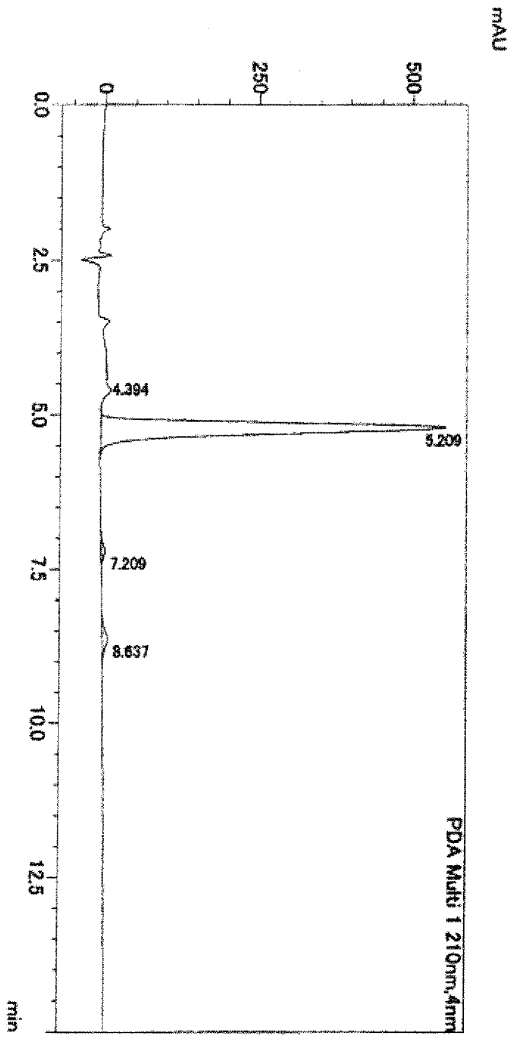
도면4


mAU
0
10
20
0
5
10
15
20
25
min
10.910
11.764
14.516
16.244
PDA Multi 1

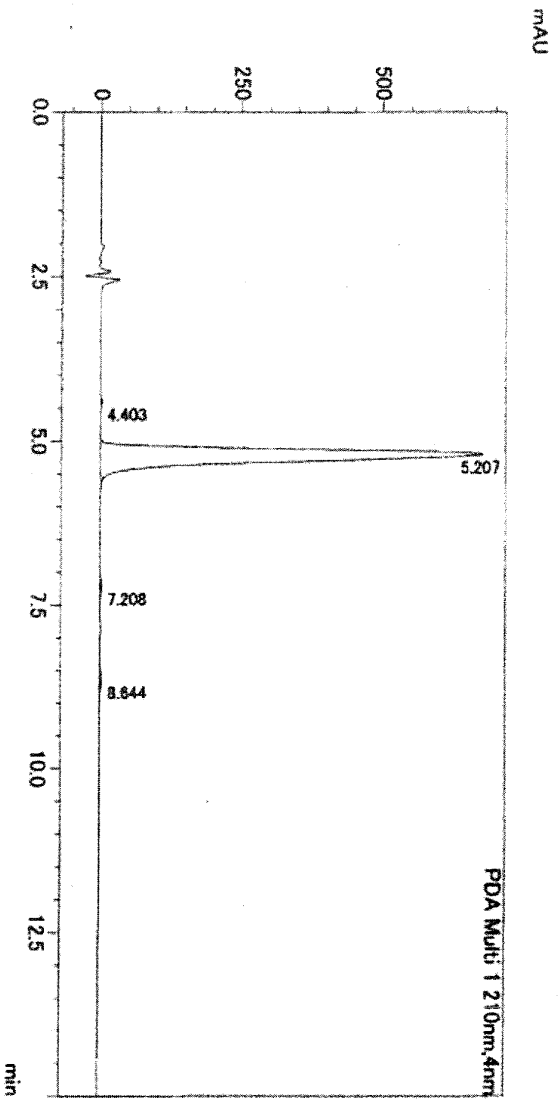
도면5



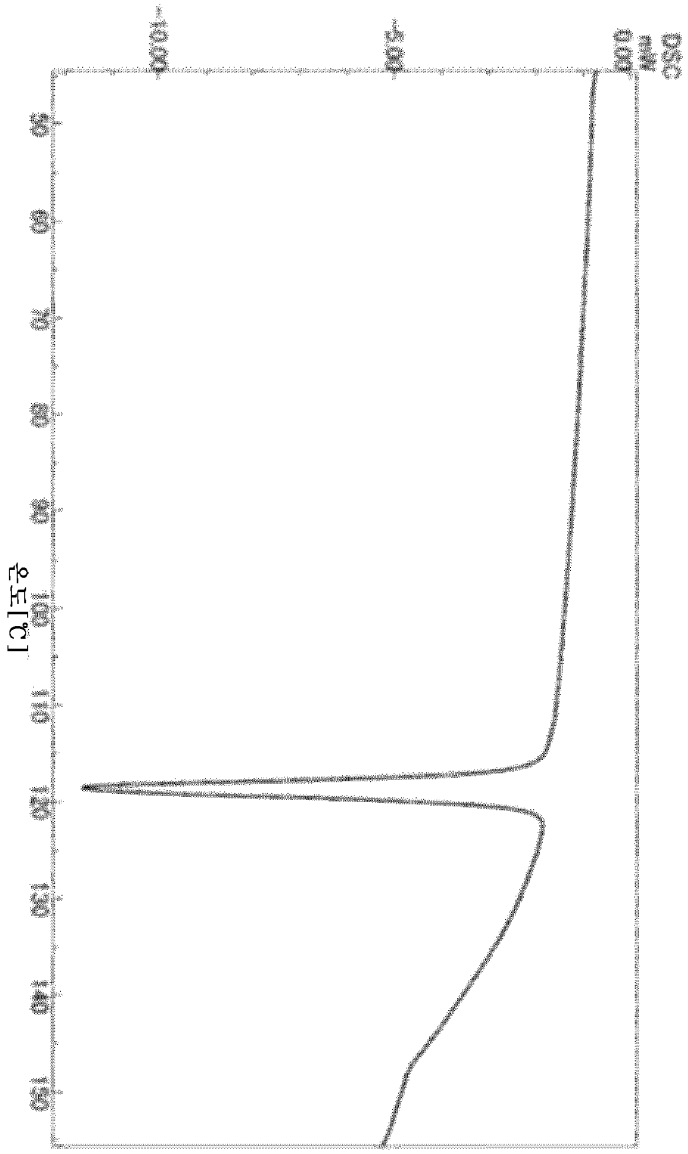
도면6


mAU
0
250
500
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
min
4.394
5.209
7.209
8.637
PDA Multi 1 210nm,4nm

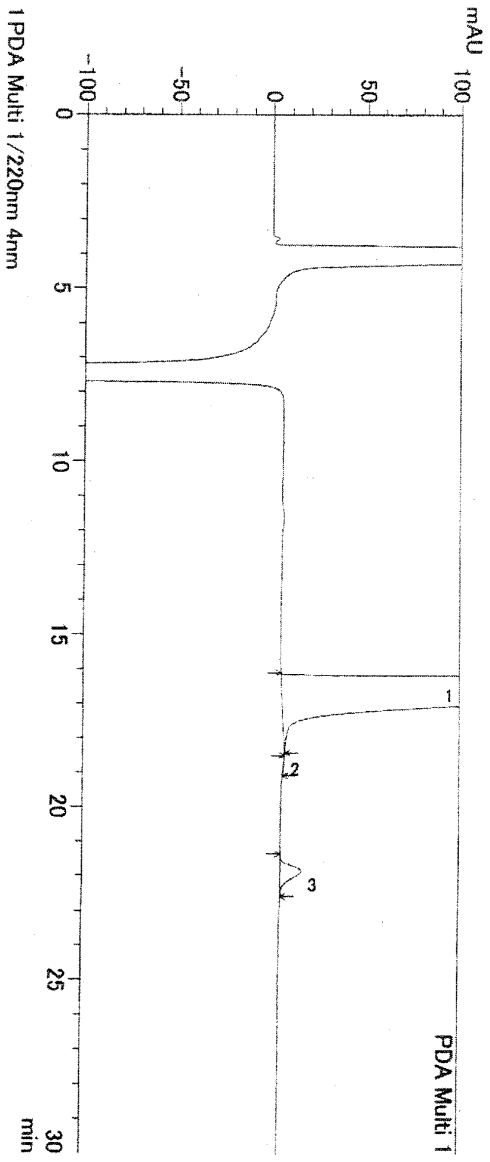
도면7


mAU
0
250
500
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
min
4.403
5.207
7.208
8.644
PDA Multi 1 210nm,4nm

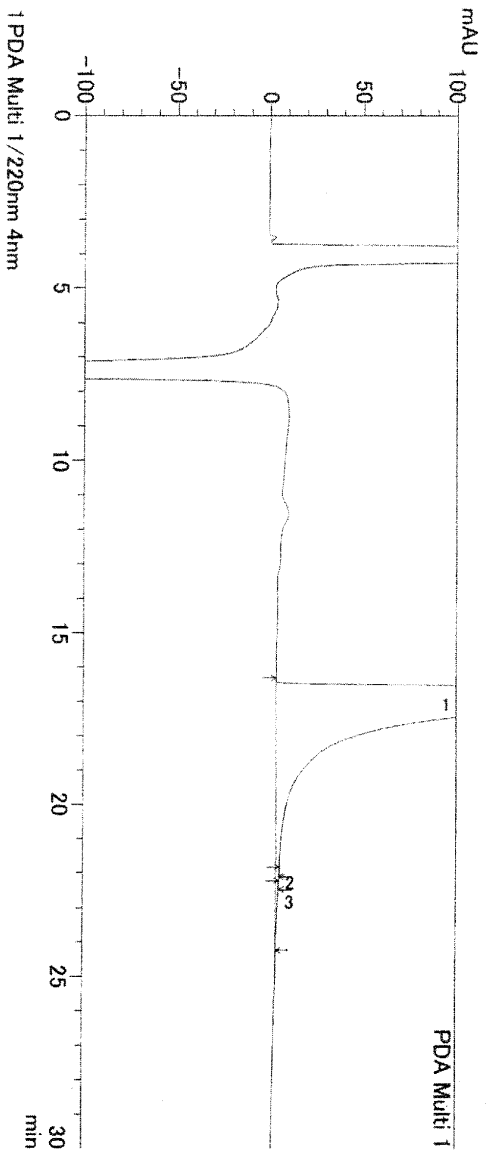
도면8



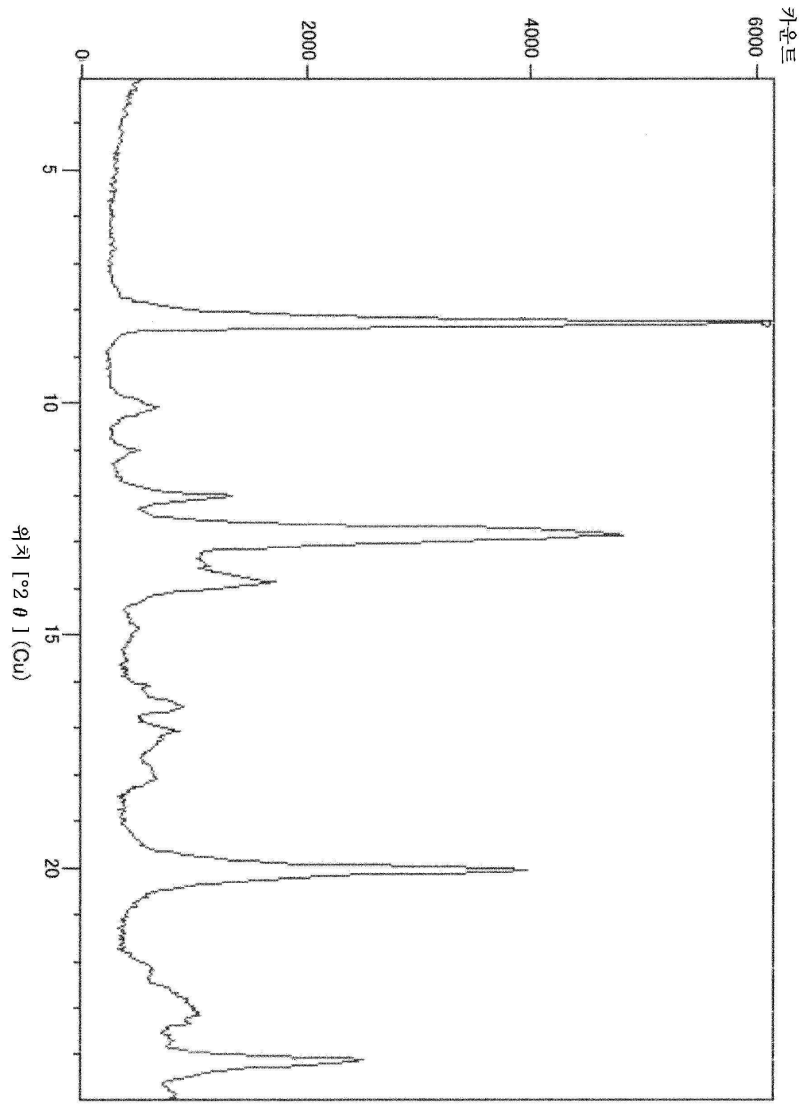
도면9


mAU
-100
-50
0
50
100
1 PDA Multi 1/220nm 4nm
0
5
10
15
20
25
30
min
1
2
3
PDA Multi 1

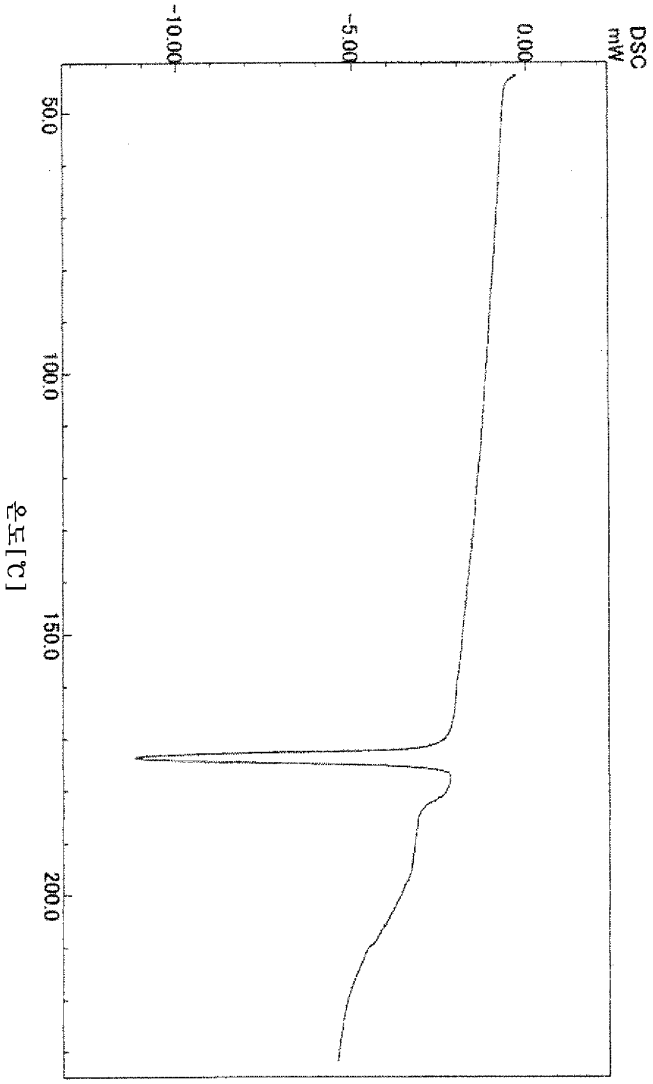
도면10


mAU
100
50
0
-50
-100
0
5
10
15
20
25
30
min
1
2
3
PDA Multi 1
1 PDA Multi 1/220nm 4nm

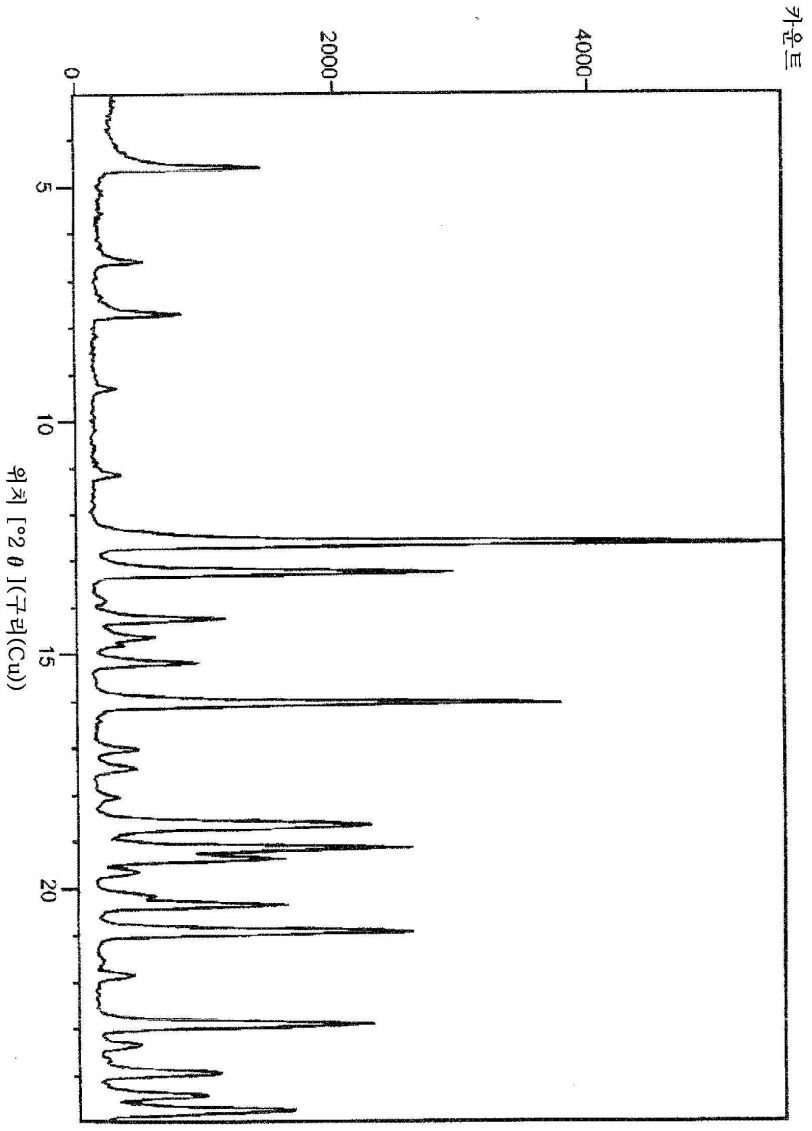
도면11



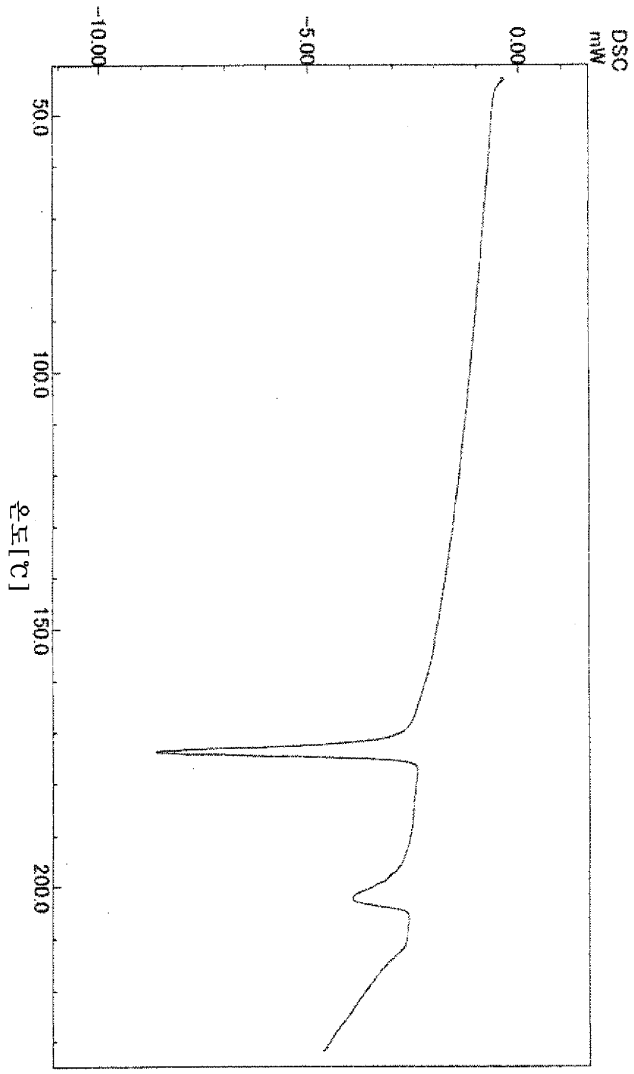
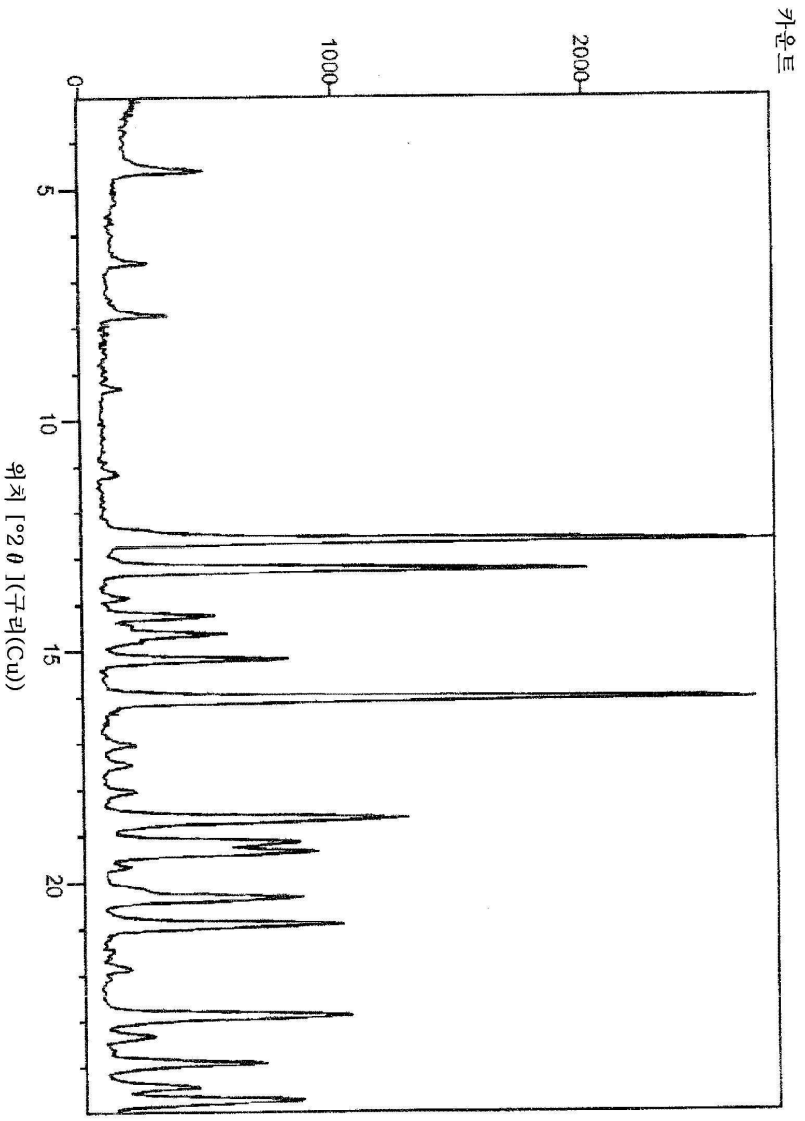
도면12



도면13



도면14



도면15