

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
C07C 233/16 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년05월16일
(11) 등록번호 10-0580408
(24) 등록일자 2006년05월09일

(21) 출원번호	10-2000-7004932	(65) 공개번호	10-2001-0031859
(22) 출원일자	2000년05월06일	(43) 공개일자	2001년04월16일
번역문 제출일자	2000년05월06일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/020934	(87) 국제공개번호	WO 1999/24393
국제출원일자	1998년10월13일	국제공개일자	1999년05월20일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 짐바브웨, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온, 크로아티아, 그라나다,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 60/064,738 1997년11월07일 미국(US)

(73) 특허권자 파마시아 앤드 업존 캄파니 엘엘씨
미국 미시간주 칼라마주

(72) 발명자 쾰만,브르스,에이.
미국49008미시간주칼라마주윌로우레이크드라이브#3083411

(74) 대리인 주성민
김영

심사관 : 오세주

(54) 옥사졸리디논의 제조 방법

요약

본 발명 화학식 (VIII) $X_2-CH_2-C^*H(OH)-CH_2-NH-CO-R_N$ 의 (S)-2급 알콜과 같은 여러가지 신규의 중간체 및 약학적으로 유용한 옥사졸리디논의 제조 방법에 관한 것이다.

색인어

(S)-2급, (S)-에스테르, (S)-보호된 알콜, (S)-프탈이미드 알콜, (S)-프탈이미드 에폭시드, 글리시딜 이민의 (S)-이민, (S)-중간체, (S)-옥사졸리디논 프탈아미드 중간체, (S)-3-탄소 아미노 알콜

명세서

기술분야

본 발명은 약학적으로 활성인 옥사졸리디논의 제조 방법 및 상기 제조 방법에 사용되는 여러 중간체에 관한 것이다.

배경기술

여러 5-아세트아미도메틸옥사졸리디논은 약학적으로 유용한 항균제로서 당업자들에게 잘 알려져 있다. 이 유용한 치료제를 제조하는 여러가지 방법이 당업계에 잘 알려져 있다.

미국 특허 제 5,164,510호, 제 5,182,403호 및 5,225,565호는 항균제로 유용한 5'-인돌리닐옥사졸리디논, 3-(5'-인다졸릴)옥사졸리디논, 3-(융합된-고리 치환된)페닐옥사졸리디논을 각각 기술하고 있다.

미국 특허 제 5,231,188호 및 제 5,247,090호는 항균제로서 유용한 여러가지 트리시클릭 [6.5.5] 및 [6.6.5]-융합된 고리 옥사졸리디논을 개시하고 있다.

국제 특허 공보 제 W093/09103호는 항균 활성의 약학제제로서 유용한 모노- 및 디-할로 페닐 옥사졸리디논 항균제를 개시하고 있다.

선행 기술의 옥사졸리디논 제조 방법은 방향족 카르바메이트와 비질소 함유 3-탄소 시약의 축합 반응으로 5번 위치에 히드록시메틸 치환기를 갖는 옥사졸리디논 중간체를 생성시킨다. 이어서, 히드록실기는 아세트아미도기로 치환되어 약학적으로 활성인 5-아세트아미도메틸옥사졸리디논을 생성한다. 이 본질적으로 두 단계 과정의 많은 변형이 개발되었다.

미국 특허 제 4,150,029호, 제 4,250,318호, 제 4,476,136호, 제 4,340,606호 및 제 4,461,773호는 아민($R-NHX_1$, X는 -H 또는 p-톨루엔술포닐) 및 R,S-글리시돌($C^{\#}H_2-O-C^{\#}H-CH_2-OH$, # 표시된 탄소 원자는 서로 결합하여 고리화되어 에폭시드를 형성함)으로부터 5-히드록시메틸옥사졸리디논의 합성을 개시하고 있다. 이 과정에서 생성된 에난티오머(화학식 $R-NH-CH_2-CHOH-CH_2-OH$ 로 표현됨)는 만델산염의 분별 결정에 의해 분리된다. 이어서, 에난티오머상 순수한 (enantiomerically pure) R-디올은 메톡시화 나트륨의 존재 하에서 디에틸카르보네이트와의 축합 반응에 의해 대응하는 5R-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논으로 전환된다. 이 5R-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논은 다음 단계에서 아미노화되어야 한다.

문헌[J. Med. Chem., 32, 1673 (1989), Tetrahedron 45, 1323 (1989)] 및 미국 특허 제 4,948,801호는 촉매량의 브롬화 리튬 - 트리부틸포스핀 옥시드 복합체 존재 하에서 이소시아네이트($R-N=C=O$)와 (R)-글리시딜 부티레이트를 반응시켜 대응하는 5R-부티릴옥시메틸 치환된 옥사졸리디논의 생성을 포함하는, 옥사졸리디논의 제조 방법을 개시하고 있다. 이 방법은 135 내지 145°C에서 수행된다. 이어서, 부티레이트 에스테르는 다음 단계에서 가수분해되어 대응하는 5R-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논이 생성된다. 이어서, 5R-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논은 다음 단계에서 아미노화되어야 한다.

문헌[Abstracts of Papers, 206th National Meeting of the American Chemical Society, Chicago, IL, August, 1993; American Chemical Society: Washington, DC, 1993; ORGN 089; J. Med. Chem. 39, 673 (1996); J. Med. Chem. 39, 680 (1996); 국제 특허 공보 제 W093/09103호, 제 W093/09103호, 제 W095/07271호 및 제 W093/23384호; PCT 출원 PCT/US95/12751 및 PCT/US95/10992; Abstracts of Papers, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F208; Abstracts of Papers, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F207; Abstracts of Papers, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F206; Abstracts of Papers, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents 및 Chemotherapy, San Francisco, CA, September, 1995; American Society for Microbiology: Washington, DC, 1995; Abstract No. F227]은 -78 내지 -40℃에서 카르바메이트와 n-부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬 헥사메틸디실아지드와 반응시키고, 이어서 -78℃에서 글리시딜 부티레이트와 반응시키고, 이어서 20 내지 25℃로 가온시켜, 반응중 에스테르가 절단되어 5R-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논을 생성시키는 반응을 개시하고 있다. 5R-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논은 다음 단계에서 아미노화되어야 한다.

국제 특허 공개 제 W095/07271호는 5R-메틸술폰옥시메틸 치환된 옥사졸리디논의 가아민분해를 개시하고 있다.

미국 특허 4,476,136호는 메탄 술폰일 클로라이드, 칼륨 프탈이미드, 히드라진의 순서로 각각 처리하여 5-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논을 대응하는 5(S)-아미노메틸 치환된 옥사졸리디논 (VII)으로 전환시키는 방법을 개시하고 있다.

문헌[J. Med. Chem., 32, 1673 (1989) 및 Tetrahedron 45, 1323 (1989)]은 메탄 술폰일 클로라이드 또는 토실 클로라이드, 나트륨 아지드, 트리메틸 포스포이트 또는 이산화 백금/수소, 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드 순으로 처리하여 5-히드록시메틸치환된 옥사졸리디논을 대응하는 5(S)-아세트아미도메틸 치환된 옥사졸리디논으로 전환시켜 원하는 5(S)-아세트아미도메틸 치환된 옥사졸리디논의 생성을 개시하고 있다.

미국 분할 출원 제 60/015,499호는 약학적으로 활성인 5(S)-아세트아미도메틸 옥사졸리디논 제조에 유용한 5(S)-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논 중간체의 제조 방법을 개시하고 있다. 또한, 5-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논 중간체를 아실화되어 약학적으로 활성인 5(S)-아세트아미도메틸 치환된 옥사졸리디논을 생산할 수 있는 5-아미노메틸 치환된 옥사졸리디논 중간체로 전환시키는 방법을 개시하고 있다.

문헌[J. Med. Chem., 33, 2569 (1990)]는 이소시아네이트와 라세미 글리시딜 아지드의 축합반응으로 라세미 5-아지도메틸-치환된 옥사졸리디논을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 라세미 아지도메틸-치환된 옥사졸리디논을 항생 활성을 갖는 라세미 5-아세트아미도메틸-치환된 옥사졸리디논으로 전환시키는 데에는 두가지 후속 단계가 필요하다. 본 발명은 1 단계로 이소시아네이트를 라세미체보다 더 큰 항생 활성을 보이는 아세트아미도메틸-치환된 옥사졸리디논의 (S)-에난티오머로 전환시킨다.

미국 특허 제5,332,754호는 아민, "알칼리 금속 수산화물, 알칼리 금속 알콕시물 등"과 같은 "염기의 존재 하"에서 라세미 글리시딜 아세트아미드와 카르바메이트와의 축합 반응에 의해 라세미 옥사졸리디논-CH₂-NH-Ac가 1 단계로 합성될 수 있다고 개시하고 있다(컬럼 2, 14 내지 34 행). 또한, 반응은 가열 하에서, 바람직하게는 90℃ 내지 110℃에서 수행하는 것이 바람직하다고 개시하고 있다(컬럼 4, 44 내지 56 행). 증거 자료는 이러한 조건 하에서 원하지 않는 산물로의 전위반응이 일어난다는 것을 제시한다. 이 특허는 실시예에서 이 방법의 수율 또는 기재를 제공하고 있지 않다. 실제로, 실시예는 1 단계 과정이 아니라 당업자에게 잘 알려진, 5-히드록시메틸 치환된 옥사졸리디논의 메실화, 아지드 치환, 아민의 수소화 및 아세틸화가 관련된 다단계 경로를 개시하고 있다(특히, 실시예 59 내지 63 참조). 본 발명은 원하지 않는 부산물로의 경쟁적인 전위반응을 크게 억제하는 조건 하에서 카르바메이트 (IX)와 에폭시드 (VIIIb) 사이의 접촉이 수행된다는 점에서 상이하다.

문헌[Tetrahedron Letters, 37, 7937-40 (1996)]은 S-글리시딜아세트아미드 (R² = -NHAc)의 합성 순서 및 카르바메이트와 1.1 당량의 n-부틸 리튬(THF, -78℃), 이어서 2 당량의 S-글리시딜아세트아미드와의 축합반응으로 대응하는 5S-아세트아미도메틸 치환된 옥사졸리디논을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 본 발명은 카르바메이트 (IX)와 S-글리시

딜아세트아미드 사이의 접촉이 리튬 알콕시드 염기 존재 하에서 수행되거나 카르바메이트 (IX)는 S-클로로히드린 아세트아미드 (VIII A) 또는 S-클로로아세테이트 아세트아미드 (VIII C)와 접촉되거나 이소시아네이트 (XIV)는 S-클로로히드린 아세트아미드 (VIII A)와 접촉한다는 점에서 상이하다.

미국 특허 제 3,654,298호는 소듐 에톡시드 유도된 클로로카르바메이트의 고리화에 의한 5-알콕시메틸-3-아릴치환된 옥사졸리디논의 합성을 개시하고 있다. 본 발명은 5-위치의 치환기가 아실아미노기라는 점에서 상이하다.

<발명의 요약>

본 발명은 화학식 (VIII A)의 (S)-2급 알콜, 화학식 (VIII B)의 (S)-에폭시드, 화학식 (VIII C)의 (S)-에스테르, 화학식 (IV A)의 (S)-보호된 알콜, 화학식 (IV C)의 (S)-프탈이미드 알콜, 화학식 (IV D)의 (S)-프탈이미드 에폭시드, 화학식 (IV B)의 글리시딜아민의 (S)-이민, 화학식 (XV)의 (S)-중간체 및 화학식 (XVI)의 (S)-옥사졸리디논 프탈아미드 중간체를 개시하고 있다.

또한 (1) 화학식 (I)의 비질소 애덕트를 수성 암모니아(II)와 화학식(III)의 (S)-보호된 에폭시드 존재 하에 접촉시키는 단계 및 (2) 단계 (1)의 반응 혼합물을 산과 접촉시키는 단계를 포함하는, 화학식 (V)의 (S)-3-탄소 아미노 알콜의 제조 방법이 개시되어 있다.

또한, (1) 화학식 (VI)의 프탈이미드를 DMF 또는 DMAC 내의 포타슘 프탈아미드 존재 하에 화학식 (III)의 (S)-보호된-에폭시드와 접촉시켜 화학식 (IV C)의 (S)-프탈이미드 알콜을 생성시키는 단계 및 (2) 단계 (1)의 생성물을 수성산과 접촉시키는 단계를 포함하는, 화학식 (V)의 (S)-3-탄소 아미노 알콜의 제조 방법이 개시되어 있다.

추가적으로, (1) 화학식 (V)의 (S)-3-탄소 아미노 알콜을 아실화제 및 트리(알킬)아민과 접촉시키는 단계를 포함하는, 화학식 (VIII A)의 2급 알콜의 제조 방법을 개시하고 있다.

(1) 화학식 (IX)의 카르바메이트를 리튬 양이온 및 짝산의 pKa가 약 8보다 큰 염기의 존재 하에 화학식 (VIII A)의 (S)-2급 알콜, 화학식 (VIII B)의 (S)-에폭시드 또는 화학식 (VIII C)의 (S)-에스테르로 구성된 군으로부터 선택된 산소화된 아미노 시약과 접촉시키는 단계를 포함하는, 화학식 (X)의 (S)-옥사졸리디논-CH₂-NH-COR_N의 제조 방법을 개시하고 있다.

또한, (1) 화학식 (IX)의 카르바메이트를 리튬 양이온 및 짝산의 pKa가 약 8보다 큰 염기의 존재 하에 화학식 (IV C)의 프탈이미드 알콜 또는 화학식 (IV D)의 프탈이미드 에폭시드와 접촉시키는 단계, (2) 단계 (1)의 산물을 수성산과 접촉시키는 단계 및 (3) 단계 (2)의 반응 혼합물을 화학식 O(CO-R_N)₂의 산 무수물 또는 화학식 R_N-CO-X₄의 산 할로젠화물 및 트리(알킬)아민(여기서, 알킬은 C₁ 내지 C₅임)과 접촉시키는 단계를 포함하는, 화학식 (X)의 (S)-옥사졸리디논-CH₂-NH-CO-R_N의 제조 방법을 개시하고 있다.

또한, (1) 화학식 (IX)의 카르바메이트를 리튬 양이온 및 짝산의 pKa가 약 8보다 큰 염기의 존재 하에 화학식 (IV A)의 (S)-보호된 알콜 또는 화학식 (IV B)의 (S)-3-탄소 보호된 에폭시드로 구성된 그룹으로부터 선택된 화합물과 접촉시켜 화학식 (XII)의 (S)-보호된 옥사졸리디논을 생성시키는 단계, (2) 단계 (1)의 반응 혼합물을 수성산과 접촉시켜 화학식 (XIII)의 (S)-옥사졸리디논 유리 아민을 생성시키는 단계 및 (3) 단계 (2)의 산물을 화학식 O(CO-R_N)₂의 산 무수물 또는 화학식 R_N-CO-X₄의 산 할로젠화물 (여기서, R_N은 상기에 정의된 바와 같음) 및 트리(알킬)아민(여기서, 알킬은 C₁ 내지 C₅임)으로 구성된 군으로부터 선택된 아실화제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 화학식 (X)의 (S)-R_{oxa}-고리-CH₂-NH-CO-R_N(여기서, R_{oxa}는 상기에 정의된 바와 같음)의 제조 방법을 개시하고 있다.

추가적으로, (1) 화학식 (IX)의 카르바메이트를 리튬 양이온 및 짝산의 pKa가 약 8보다 큰 염기의 존재 하에 접촉시켜 화학식 (XIII)의 (S)-옥사졸리디논 유리 아민을 생성시키는 단계 및 (2) (S)-옥사졸리디논 유리 아민(XIII)을 화학식 O(CO-R_N)₂의 산 무수물 또는 화학식 R_N-CO-X₄의 산 할로젠화물 및 트리(알킬)아민(여기서, 알킬은 C₁ 내지 C₅임)으로 구성된 군으로부터 선택된 아실화제로 아실화시키는 단계를 포함하는, 화학식 (X)의 (S)-R_{oxa}-고리-CH₂-NH-CO-R_N의 제조 방법을 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 신규의 중간체 및 상업적으로 가치있는 옥사졸리디논 항생제(X)의 유용한 제조 방법을 포함한다. 반응식 D의 한 신규의 제조 방법은 카르바메이트 (IX)를 (S)-2급 알콜 (VIII A) 또는 (S)-에폭시드 (VIII B) 또는 (S)-에스테르 (VIII C)와 반응시켜 대응하는 약학적으로 활성인 (S)-옥사졸리디논-CH₂-CO-R₁(X)의 제조에 관한 것이다. 반응식 H의 약학적으로 활성인 (S)-옥사졸리디논-CH₂-CO-R₁(X)의 두번째 제조 방법은 이소시아네이트 (XIV)를 (S)-2급 알콜 (VIII A)과 반응시켜 이후에 약학적으로 활성인 (S)-옥사졸리디논-CH₂-CO-R₁(X)으로 쉽게 전환될 수 있는 (S)-중간체 (XV)를 제조하는 것이다.

3 탄소 질소 함유 단편 (S)-2급 알콜 (VIII A), (S)-에폭시드 (VIII B) 및 (S)-에스테르 (VIII C)는 두가지 상이한 방법으로 생성될 수 있다. 이 단편은 옥사졸리디논 고리의 2개의 인접한 탄소 원자, 여기에 부착된 메틸렌 탄소 원자 및 메틸렌기에 붙은 질소 원자를 생성한다. 3 탄소 질소 함유 단편 (S)-2급 알콜 (VIII A), (S)-에폭시드 (VIII B) 및 (S)-에스테르 (VIII C)는 반응식 C의 제조 방법에 따라 생성된다.

반응식 A는 질소원으로 비질소 함유 애덕트 (I) 및 암모니아 (II)를 이용하여 (S)-X₂-에폭시드 (III)로부터 (S)-3-탄소 아미노 알콜(V)의 제조 방법을 개시하고 있다. (S)-X₂-에폭시드 (III) 및 본 발명의 다른 화합물에서, #은 (#)로 표시된 원자가 서로 결합하여 고리 (에폭시드)를 형성하는 것을 나타낸다. (S)-X₂-에폭시드 (III)의 경우, X₂는 -Cl인 것이 바람직하다. (S)-X₂-에폭시드 (III)는 당업자에게 잘 알려져 있거나 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 당업자에게 잘 알려진 화합물로부터 용이하게 제조될 수 있다. 비질소 함유 애덕트의 경우, X₀가 -φ인 것이 바람직하며, X₀가 -φ인 것이 더욱 바람직하다. 비질소 애덕트 (I), 암모니아 (II) 및 (S)-X₂-에폭시드 (III)의 반응은 실시예 1 및 14에 기술된 바와 같이 수행된다. 에난티오머상 순수한 (S)-X₂-에폭시드(III)로 반응을 시작한다면 에난티오머상 순수한 (S)-보호된 알콜 (IVA)을 얻을 수 있다는 것을 유념해야 한다. 약학적으로 유용한 (S)-옥사졸리디논-CH₂-CO-R₁ (X) 산물의 탄소 원자의 절대적 배열은 "S"이며, 따라서 에난티오머상 순수한 (S)-X₂-에폭시드 (III)로 시작하여 에난티오머상 순수한 (S)-보호된 알콜 (IVA)을 얻는 것이 바람직하다(반응식 A 참조). 반응식 및 청구의 범위에서 -C*(a)(b)-로 위첨자화된 "*"는 이 탄소 원자가 (S)-옥사졸리디논-CH₂-CO-R₁(X)의 일부가 될 때 올바른 에난티오머가 되도록, 비대칭 탄소 원자가 알맞은 에난티오머 배열 (S)-를 갖는다는 것을 의미한다. 본 발명의 제조 방법의 화학적 순서의 일부가 에난티오머상 순수한 형태가 아닌 광학적으로 불순한(라세미) 형태로 시작된다면, 얻어진 산물이 대응하는 광학적 불순한(라세미) 형태일 것이라는 것은 당업자에게 명백한 일이다.

이어서 (S)-보호된 알콜 (IVA)을 산과 접촉시켜 대응하는 (S)-3-탄소 아미노 알콜 (V)을 형성한다. 산의 성질, 세기, 양 모두 중요하지 않다. 산은 pKa가 4보다 작은 산이 바람직하다. 산이 유기산 또는 무기산이든 중요하지 않다. (S)-3-탄소 아미노 알콜은 양이온이 되고 산의 비양성자 부분은 음이온이다. 예를 들어, 혼합물이 술폰산으로 산성화되면, (S)-3-탄소 아미노 알콜(V)은 황산염으로서 얻어진다. 음이온의 성질은 중요하지 않다.

반응식 B는 질소 함유 애덕트 (VI)를 이용하지 않고 동일한 (S)-X₂-에폭시드 (III)로부터 원하는 (S)-3-탄소 아미노 알콜 (V)을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 이 방법에서는 암모니아(II)를 필요로 하지 않는다. 단계 1의 산물을 수성산과 접촉시키는 이 방법의 마지막 단계에서, 산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 또는 p-톨루엔술폰산이 바람직하다.

반응식 C는 (S)-3-탄소 아미노 알콜 (V)을 대응하는 (S)-2급 알콜 (VIII A), (S)-에폭시드 (VIII B) 또는 (S)-에스테르 (VIII C)로 전환시키는 방법 및 (S)-2급 알콜 (VIII A)의 대응하는 (S)-에폭시드 (VIII B) 및 (S)-에스테르 (VIII C)로의 전환 방법을 개시하고 있다. (S)-3-탄소 아미노 알콜 (V)을 대응하는 (S)-2급 알콜 (VIII A)로 전환시키기 위해, 3-탄소 아미노 알콜 (V)을 당업자에게 잘 알려진 아실화 반응 조건 하에서 아실 할로젠화물 또는 아실 무수물과 같이 적당한 아실화 시약과 반응시킨다(실시예 2 참조). 아실화 시약은 화학식 O(CO-R_N)₂(여기서, R_N은 C₁-C₅인 알킬기임)인 산 무수물 또는 화학식 R_N-CO-X₄ (여기서, X₄는 -Cl 또는 -Br임)인 산 할로젠화물 및 트리(알킬)아민(여기서, 알킬은 C₁-C₅임)으로 구성된 군으로부터 선택된 것이 바람직하다. R_N이 C₁ 알킬이고 X₄가 -Cl인 것이 더욱 바람직하다. 아실화 시약이 아실 무수물인 것이 더욱 바람직하고 아실 무수물이 아세트산 무수물인 것이 바람직하다.

별법으로, (S)-에폭시드 (VIII B)는 소듐 메톡시드 또는 탄산칼륨/메탄올과 같은 염기와 (S)-에스테르 (VIII C)의 반응에 의해 얻어질 수 있다. 또한, (S)-3-탄소 아미노 알콜(V)은 피리딘 내의 아세트산 무수물과의 반응에 의해 대응하는 (S)-에스테르 (VIII C)로 전환될 수 있다(실시예 3 참조). (S)-에폭시드 (VIII B)는 -20℃에서 THF 내의 포타슘 t-부톡시드와의 반

응에 의해 대응하는 (S)-2급 알콜 (VIII A)로부터 생성될 수 있다(실시예 11 참조). 또한, (S)-2급 알콜 (VIII A)은 상기에서 언급한 아실화 시약과 반응시켜 대응하는 (S)-에스테르 (VIII C)로 전환시킬 수 있다. (S)-에스테르 (VIII C)의 경우, R_N 이 $-CO-CH_3$ -인 것이 바람직하다.

반응식 D는 화학식 $R_{oxa}-NH-CO-O-CH_2-X_1$ (IX)의 카르바메이트를 (S)-2급 알콜 (VIII A), (S)-에폭시드 (VIII B) 또는 (S)-에스테르 (VIII C)와 반응시켜 대응하는 (S)-옥사졸리디논- CH_2-CO-R_1 (X)을 생성시키는 제조 방법을 개시하고 있다. 카르바메이트(IX)는 당업자에게 공지되어 있으며 당업자에게 공지된 방법에 의해 공지된 화합물로부터 쉽게 제조될 수 있다. X_1 은 -H인 것이 바람직하다. R_{oxa} 는 하나의 -F 및 하나의 치환된 아미노기로 치환된 페닐이다. 치환된 아미노기는 4-(벤질옥시카르보닐)-1-페페라지닐, 4-모르폴리닐 및 4-히드록시아세틸피페라지닐기를 포함한다. R_{oxa} 는 3-플루오로-4-[4-(벤질옥시카르보닐)-1-페페라지닐]페닐 또는 3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐이다. 카르바메이트 (IX) 및 삼탄소 단위 (VIII A, VIII B 또는 VIII C)는 반응물을 염기와 접촉시켜 반응시킨다. 카르바메이트 (IX)의 양성자를 제거할 정도로 강하면 염기의 성질을 중요하지 않다. 작용가능한 염기는 pKa가 약 8보다 큰 짝산을 갖는 것이다. 바람직한 염기는

1 내지 7의 탄소원자의 알콕시 화합물,

카르보네이트,

메틸, sec-부틸 및 t-부틸 카르보음이온,

알킬기가 1 내지 4의 탄소 원자인 트리(알킬)아민,

카르바메이트 (II)의 짝 염기,

DBU,

DBN,

N-메틸-페페리딘,

N-메틸 모르폴린,

2,2,2-트리클로로에톡시드 및

$Cl_3C-CH_2-O^-$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된 화합물을 포함한다. 4 또는 5 탄소 원자의 알콕시인 염기가 가장 바람직하다. 4 및 5 탄소 알콜 염기는 t-아밀레이트 또는 t-부톡시드가 바람직하다. 리튬 염(예, 염화 리튬 또는 브롬화 리튬)과 함께 나트륨 또는 칼륨 염기는 리튬 양이온 및 반응계내 (in situ) 염기를 형성하는데 사용될 수 있다. 용매의 성질은 중요하지 않다. 작용가능한 용매는 THF와 같은 시클릭 에테르, DMF 및 DMAC와 같은 아미드, 트리에틸아민, 아세트ونی트릴과 같은 아민 및 t-아밀 알콜 및 t-부틸 알콜과 같은 알콜을 포함한다. 용매의 선택은 당업자에게 공지된 바와 같이 카르바메이트 (IX) 및 3탄소단위 (VIII A, VIII B 또는 VIII C)의 용해도에 따른다.

반응식 E는 (S)-프탈이미드 알콜 (IV C) 또는 (S)-프탈이미드 에폭시드(IV D)와 카르바메이트 (IX)를 반응시켜 (S)-고리-프탈이미드 (XI)를 생성하고, 이어서 약학적으로 유용한 대응하는 (S)-옥사졸리디논- $CH_2-NH-CO-R_N$ (X) 생성물로 전환시키는 것을 개시하고 있다.

반응식 F는 카르바메이트 (IX)을 (S)-보호된 알콜 (IV A) 또는 글리시딜아민 (IV B)의 (S)-이민과 반응시켜 대응하는 (S)-옥사졸리디논 보호된 화합물 (XII)을 형성하고, 이어서 (S)-옥사졸리디논 유리 아민 (XIII)으로 전환시키고, 상기에서 기재된 바와 같이 아실화하여 약학적 유용성을 갖는 (S)-옥사졸리디논- $CH_2-NH-CO-R_N$ (X) 산물의 제조를 개시한다. 이러한 제조 방법은 반응식 D 및 E와 동일하거나 당업자에게 공지된 것이다.

반응식 G는 카르바메이트 (IX)를 (S)-3-탄소 아미노 알콜 (V)과 직접적으로 반응시켜 (S)-옥사졸리딘은 유리 아민 (XIII)을 생성한 후, 아실화시켜 (S)-옥사졸리딘은-CH₂-NH-CO-R_N (X)의 생산을 개시하고 있다. 이 제조 방법은 상기에서 기재된 방법과 동일하게 수행된다.

반응식 H는 이소시아네이트 (XIV)를 (S)-2급 알콜 (VIIIa)과 반응시켜 (S)-중간체 (XV)를 생성한 후 (S)-옥사졸리딘은-CH₂-NH-CO-R_N (X)로의 전환을 개시하고 있다(실시예 6, 8 및 9 참조).

반응식 I는 반응식 E와 유사한 반응이다. 반응식 E의 제조 방법이 카르바메이트 (IX)를 사용한 반면에 반응식 I의 제조 방법은 이소시아네이트 (XIV)를 사용한다.

(S)-옥사졸리딘은-CH₂-CO-아민 (X)은 항생 약제로 유용하다고 알려져 있다.

<정의 및 규칙>

하기의 정의 및 설명은 명세서 및 청구의 범위를 포함하는 전체 문서에 걸쳐 사용된 용어에 관한 것이다.

I. 화학식의 규칙 및 변수의 정의

명세서 및 청구의 범위의 여러 화합물 또는 분자 단편을 표시하는 화학식은 명백하게 정의된 구조 특성뿐 아니라 가변 치환기를 포함할 수 있다. 이들 가변 치환기는 문자 또는 숫자와 다음의 아래 첨자화된 문자, 예를 들어 "Z₁" or "R_i" ("i"는 정수)로 나타낸다. 이들 가변 치환기는 1가 또는 2가, 즉 하나 또는 두개의 화학 결합에 의해 화학식에 부착된 기를 나타낸다. 예를 들어, Z₁기는 화학식 CH₃-C(=Z₁)H에 부착되었을 때는 2가 치환기를 나타낸다. R_i 및 R_j기는 화학식 CH₃-CH₂-C(R_i)(R_j)-H에 부착될 경우에는 1가 치환기를 나타낸다. 화학식이 상기에서와 같이 직선형태로 도식될 때, 괄호안에 포함된 가변 치환기는 괄호 내의 가변 치환기의 바로 왼쪽의 원자에 결합된다. 두개 이상의 연속하는 가변 치환기가 괄호 안에 포함된 경우, 연속하는 가변 치환기의 각각은 괄호 안에 포함되지 않은 바로 왼쪽에 선행하는 원자에 결합된다. 따라서, 상기의 화학식에서, R_i 및 R_j는 선행하는 탄소 원자에 결합된다. 또한, 스테로이드와 같이 탄소원자 넘버링 시스템이 확립된 분자의 경우, 탄소 원자는 C_i (i는 탄소 원자 번호에 대응하는 정수)로서 나타낸다. 예를 들어, C₆는 6번 위치 또는 스테로이드 화학 분야의 기술자에 의해 전형적으로 표시되는 스테로이드 핵 내의 탄소 원자 번호를 나타낸다. 이와 같이 용어 "R₆"는 C₆ 위치에서 가변 치환기(1가 또는 2가)를 나타낸다.

직선형태로 도식된 화학식 또는 화학식의 일부는 직쇄 내의 원자를 나타낸다. 일반적으로, 기호 "-"는 사슬 내의 두 원자 사이의 결합을 나타낸다. 따라서, CH₃-O-CH₂-CH(R_i)-CH₃는 2-치환된-1-메톡시프로판 화합물을 나타낸다. 유사한 방법으로, 기호 "="는 이중 결합, 즉 CH₂=C(R_i)-O-CH₃ 및 기호 "≡"는 삼중 결합, 즉 HC≡C-CH(R_i)-CH₂-CH₃을 나타낸다. 카르보닐기는 -CO- 또는 -C(=O)- 중의 어느 한 방법으로 나타내며 전자의 경우가 간편하여 선호된다.

시클릭 (고리) 화합물 또는 분자 단편의 화학식은 직선형태로 나타낸다. 따라서, (#)로 표시된 원자는 서로 결합되어 고리를 형성한다는 규칙에 따라, 화합물 4-클로로-2-메틸피리딘은 직선형태로 N[#]=C(CH₃)-CH=CCl-CH=C[#]H로 나타낸다. 유사하게, 시클릭 분자 단편 4-(에틸)-1-피페라지닐은 -N[#]-(CH₂)₂-N(C₂H₅)-CH₂-C[#]H₂로 나타낸다.

본원에서, 특정 화합물의 견고한 시클릭 (고리) 구조는 견고한 시클릭 화합물의 각 탄소원자에 부착된 치환기의 고리 평면에 대한 방향을 정의한다. 시클릭 시스템의 일부분인 탄소원자에 부착된 두개의 치환기를 갖는 포화 화합물의 경우, -C(X₁)(X₂)- 두개의 치환기는 고리에 대해 수직 또는 수평일 수 있으며 수직/수평 사이에서 변화할 수 있다. 그러나, 고리와 서로에 대한 두 치환기의 위치는 고정되어 있다. 때때로 어떤 치환기는 평면의 위 또는 아래(수직)보다는 고리의 평면(수평)에 존재할 수 있지만, 한 치환기는 항상 다른 치환기의 위에 위치한다. 이같은 화합물을 보여주는 화학 구조식에서, 다른 치환기(X₂)의 "아래"에 있는 한 치환기(X₁)는 (α) 배열로서 정의되고, 탄소원자에 부착된 파선 또는 점선, 즉 "- - -" 또는 "... "으로 표시된다. 다른 치환기(X₁) "위"에 해당 치환기(X₂)가 부착되면 베타(β) 배열로 나타내며 탄소원자에 직선으로 부착되어 나타낸다.

가변 치환기가 2개인 경우, 변수의 정의에 있어서 원자가는 함께 또는 각각 또는 둘다 취할 수 있다. 예를 들어, $-C(=R_i)-$ 로 탄소원자에 부착된 가변의 R_i 는 2가일 수 있어 옥소 또는 케토로 정의될 수 있으며(따라서 카르보닐 $(-CO-)$ 를 형성) 또는 두개가 분리되어 부착된 1가 가변 치환기 $\alpha-R_{i-j}$ 및 $\beta-R_{i-j}$ 로서 정의될 수 있다. 한 2가 가변 치환기 R_i 가 2개의 1가 가변 치환기로 구성되었다고 정의된 경우, 2가 가변 치환기를 정의하는 데 사용되는 규칙은 " $\alpha-R_{i-j}:\beta-R_{i-j}$ "의 형태이거나 이들의 일부 변형이다. 이같은 경우, $\alpha-R_{i-j}$ 및 $\beta-R_{i-j}$ 둘다 탄소에 부착되어 $-C(R_{i-j})(\beta-R_{i-j})-$ 가 된다. 예를 들어, 2가 가변 치환기 R_6 의 경우, $-C(=R_6)-$ 는 2개의 1가 가변 치환기로 구성되었다고 정의될 때, 두개의 1가 가변 치환기는 $(\alpha-R_{6-1}:\beta-R_{6-2}, \dots, \alpha-R_{6-9}:\beta-R_{6-10}, \dots, -C(\alpha-R_{6-1}:\beta-R_{6-2})-, \dots, -C(\alpha-R_{6-9})(\beta-R_{6-10})-$ 등이 된다. 이와같이, 2가 가변 치환기 R_{11} , $-C(R_{11})-$ 경우, 두개의 1가 가변 치환기는 $(\alpha-R_{11-1}:\beta-R_{11-2})$ 이다. 각각의 α 및 β 방향이 존재하지 않는 고리 치환기의 경우(즉, 고리 내의 탄소 탄소 이중결합의 존재로) 및 고리의 일부가 아닌 탄소 원자에 결합된 치환기의 경우, 상기의 규칙이 사용되거나 α 및 β 방향은 삭제된다.

2가 가변 치환기가 두개의 별개의 1가 가변 치환기로 정의될 수 있는 것과 같이, 2개의 각각의 1가 가변 치환기는 함께 2가 가변의 치환기가 되도록 정의될 수 있다. 예를 들어, 화학식 $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$ (C_1 및 C_2 는 각각 임의로 제1 및 제2 탄소 원자로 정의됨)에서, R_i 및 R_j 는 (1) C_1 및 C_2 사이에 제2 결합 또는 (2) 옥사($-O-$)같은 2가 가변 치환기를 형성한다고 정의될 수 있고 그럼으로써 화학식은 에폭시드를 기재한다. R_i 및 R_j 가 함께 $-X-Y-$ 와 같이 더 복잡한 화학식을 형성할 경우, 그 방향은 상기 화학식의 C_1 은 X에, C_2 는 Y에 결합된다. 따라서, 규칙에 따라, "... R_i 및 R_j 가 함께 $-CH_2-CH_2-O-CO-$ 를 형성한다"는 것은 카르보닐기가 C_2 에 결합된 락톤을 의미한다. 그러나, "... R_j 및 R_i 가 함께 $CO-O-CH_2-CH_2-$ 를 형성한다"는 것은 카르보닐기가 C_1 에 결합된 락톤을 의미한다.

가변 치환기의 탄소 원자의 함량은 두가지 방법 중 한가지로 나타낸다. 첫번째 방법은 " C_1-C_4 "("1" 및 "4"는 변수의 최소 및 최대 탄소 수를 나타내는 정수)와 같이 변수의 전체 수에 접두사를 사용한다. 접두사는 공간으로 변수와 분리된다. 예를 들어, " C_1-C_4 알킬"은 1 내지 4 탄소 원자의 알킬(반대의 지시가 없으면 이성체를 포함)을 나타낸다. 이 단일 접두사가 주어질 때마다, 접두사는 정의된 변수의 전체 탄소 원자를 나타낸다. 따라서, C_2-C_4 알콕시 카르보닐은 $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$ (n 은 0, 1 또는 2)를 나타낸다. 두번째 방법으로 정의된 각 부분의 탄소 원자 함량을 괄호에 " C_i-C_j " 표시를 포함하고 이것을 정의 부분 바로 앞에 놓아서 따로 표시한다. 이러한 임의의 규칙에 따라, " C_1-C_3 "는 알콕시기의 탄소 함량만을 나타내기 때문에 (C_1-C_3) 알콕시카르보닐은 C_2-C_4 알콕시카르보닐과 같은 의미를 갖는다. 유사하게, C_2-C_6 알콕시알킬 및 (C_1-C_3) 알콕시 (C_1-C_3) 알킬은 2 내지 6개의 탄소원자를 포함하는 알콕시알킬기를 정의하지만, 전자의 정의는 전자의 정의는 단독으로 4 또는 5 탄소 원자를 포함하는 알콕시 또는 알킬 부분을 가능하게 하지만 후자의 정의는 이들 기에 3개의 탄소 원자를 제한하기 때문에 두 정의는 상이하다.

청구항이 상당히 복잡한 (시클릭) 치환기를 포함할 때, 특정 치환기의 화학 구조식을 설명하는 한 반응식에서, 어구 끝에 특정 치환기의 명명/지시를 동일 이름/지시에 대응하는 표시를 괄호로 할 것이다.

II. 정의

모든 온도는 섭씨 온도이다.

TLC는 박층 크로마토그래피를 언급한다.

HPLC는 고압 액체 크로마토그래피를 언급한다.

THF는 테트라히드로푸란을 언급한다.

* 는 탄소 원자가 (S) 배열에 있는 에난티오머 탄소를 지시한다.

#는 (#)로 표시된 원자가 서로 결합하여 고리형성을 한다는 것이다.

고리는 반응식 J에 옥사졸리디논 고리, 2,5-이치환된 옥사졸리디논으로 정의된다.

DMF는 디메틸포름아미드를 언급한다.

DMAC는 디메틸아세트아미드를 나타낸다.

크로마토그래피는(컬럼 및 플래시 크로마토그래피)는 (지지체, 용출액)으로 표현되어지는 화합물의 정제/분리를 언급한다. 적절한 분획이 회수되어 농축되어 목적하는 화합물을 얻게된다.

IR은 적외선 분광법(Infrared spectroscopy)을 나타낸다.

CMR은 C-13 자기공명 분광법(magnetic resonance spectroscopy)을 언급하며 화학 전이는 TMS로부터 ppm (δ) 다운 필드로 기록된다.

NMR은 핵(양자) 자기공명 분광법(nuclear magnetic resonance spectroscopy)을 나타내며, 화학 전이는 테트라메틸실란으로부터 ppm (δ) 다운 필드로 기록된다.

TMS는 트리메틸실릴기를 나타낸다.

$-\phi$ 은 페닐 (C_6H_5)을 나타낸다.

$[\alpha]_D^{25}$ 는 나트륨 D 선 (589A)을 갖는 평면 극성화된 빛의 회전 (특이적 광학 회전) 각도를 나타낸다.

MS는 m/e, m/z 또는 질량/전하 단위로 나타내는 질량 분광계를 나타낸다. $[M + H]^+$ 는 모체와 수소 원자 합이 양이온을 나타낸다. EI는 전자 충격을 언급한다. CI는 화학 이온화를 나타낸다. FAB는 빠른 원자 충격을 나타낸다.

약학적으로 적용가능하다는 것은 약학적/독성학적 견지에서 환자 및 조성, 조성물, 안정성, 환자 적합성 및 생체 이용률에 관하여 물리/화학적 견지에서 제조 약학자에게 적용가능한 특성 및(또는) 물질을 언급한다.

용매가 함께 사용될 때, 사용되는 용매의 비는 부피/부피(V/V)이다.

용매에 대한 고체의 용해도가 사용될 때, 용매에 대한 고체의 비는 중량/부피(wt/v)이다.

실시예

추가적인 설명없이, 당업자는 상기의 기재를 이용하여 본 발명을 완전하게 실시할 수 있다고 생각된다. 하기의 상세한 실시예는 여러 화합물을 준비하는 방법 및(또는) 본 발명의 여러 제조과정을 실시하는 방법을 기술하고 있으며 단지 예시적이며 상기의 기재에 한정을 하는 것은 아니라고 해석되어야 한다. 당업자는 제조 방법에서 반응물 및 반응 조건의 적절한 변형 및 기술을 정확하게 인지할 것이다.

제조 1 : 3-플루오로-4-모르폴리닐아닐린

3,4-디플루오로니트로벤젠 (25.196 g, 158.38 mmol)을 -14°C 에서 THF (30 ml)내의 모르폴린 (60.0 ml, 688 mmol, 4.34 당량)의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 10°C 로 가온시킨 후, 10 내지 13°C 에서 1시간 동안 유지한다. 물 (365 ml) 중의 시트르산 일수화물 (75 g, 357 mmol, 2.25 당량)의 혼합물을 첨가하면 수반되는 발열반응으로 28°C 가 된다. 상이 분리되고 수성상을 톨루엔 (95 ml)으로 세척한다. 유기상은 물 (315 ml)로 세척하고 감압 하에 농축시킨다. 톨루엔 (46 ml) 및 메탄올 (60 ml)을 첨가하고 이어서 탄소상 팔라듐 (5%, 50% 함습, 3.1603 g, 0.7426 mmol, 0.00469 당량)를 첨가하고 혼합물을 파르 셰이커(Parr shaker)내에 봉한다. 수소 압력 (40 psi)을 가하고 42분 동안 흔들면서 유지한다. 이어서 촉매를 감압 여과로 제거하고 톨루엔 (60 ml)으로 세척한다. 헵탄 (150 ml)을 여과물에 첨가하고 생성된 슬러리를 감압 하에서 농축한다. 헵탄 (300 ml)를 첨가하고 침전물을 감압 여과로 회수하고 헵탄으로 세척하고 건조하여 목적 화합물[HPLC (고정상은 4.6 x 250 mm 조르박스 RX C-8 컬럼; 이동상은 아세토니트릴 (650 ml), 트리에틸아민 (1.85 ml) 및 아세트산

(1.30 ml) 및 충분한 양의 물로 1,000 ml 제조; 유속 = 3.0 ml/분; 254 nm에서 UV 검출) RT = 1.08 분, > 99.3 면적); NMR (피리딘-D₅) 2.95-2.98, 3.80-3.83, 5.38, 6.68, 6.78 및 6.90 δ; CMR (피리딘-D₅) 52.43, 67.33, 103.31, 110.63, 121.29, 130.80, 146.23 및 157.72 δ]을 생성시킨다.

제조 2 : N-카르보메톡시-3-플루오로-4-모르폴리닐아닐린 (IX)

3,4-디플루오로니트로벤젠 (제조 1, 24.967 g, 156.94 mmol)을 -6℃에서 THF (30 ml) 내의 모르폴린 (60.0 ml, 688 mmol, 4.38 당량)의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 10℃로 2시간 동안 가온하고, 이어서 10℃에서 1/2 시간 동안 유지한다. 물 (365 ml) 중의 시트르산 일수화물 (75 g, 357 mmol, 2.27 당량)의 혼합물을 첨가하여 수반되는 발열반응으로 28℃가 된다. 상이 분리되고 수성상을 톨루엔 (95 ml)으로 세척한다. 유기상은 물 (315 ml)로 세척하고 수성 역세척물을 톨루엔 (95 ml)로 추출하여, 감압 하에 농축시킨다. 톨루엔 (76 ml) 및 메탄올 (60 ml)을 첨가하고 이어서 탄소상 팔라듐 (5%, 50% 합습, 3.1370 g, 0.7371 mmol, 0.00470 당량)를 첨가하고 혼합물을 파르 셰이커 내에 봉한다. 수소 압력 (40 psi)을 가하고 4.5 시간 동안 흔들면서 유지한다. 이어서 촉매를 감압 여과로 제거하고 톨루엔 (100 ml)으로 세척한다. 혼합물을 2℃로 냉각시키고 수성 탄산칼륨 (47%, 17.1 ml, 85 mmol, 0.54 당량) 및 물 (150 ml)의 혼합물을 첨가한다. 이어서, 메틸 클로로포르메이트 (16.4 ml, 212 mmol, 1.35 당량)를 온도 약 3 내지 3.5℃로 유지하면서 첨가한다. 생성되는 슬러리를 20 내지 25℃로 가온시키고 17 시간 동안 교반한다. 혼합물을 75℃로 가온시켜 용액을 만들고, 이어서 46℃로 냉각시키고, 헵탄 (333 ml)을 첨가한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고 침전물을 감압 여과로 회수하고 헵탄 (5℃로 냉각된 100 ml), 이어서 물 (5℃로 냉각된 230 ml)로 세척하고 건조하여 목적 화합물 [TLC (실리카겔; 메탄올/메틸렌 클로라이드, 5/95) R_f = 0.74 (한 점); NMR (CDCl₃) 3.03, 3.76, 3.86, 6.75, 6.87, 6.98, 7.27; CMR (CDCl₃) 51.18, 52.42, 67.03, 107.81, 114.56, 119.00, 133.25, 135.77, 154.07, 155.70]을 생성한다.

제조 3 : 3-플루오로-4-모르폴리닐페닐이소시아네이트 (XIV)

메틸렌 클로라이드 (100 ml) 내의 3-플루오로-4-모르폴리닐아닐린 (제조 1, 12.01 g, 61.21 mmol)의 혼합물을 p-클로로 톨루엔 (60 ml) 내의 포스젠 (톨루엔 내에 1.93 M, 63.4 ml, 122.4 mmol, 2.00 당량)의 혼합물에 온도를 약 -12 내지 3℃를 유지하면서 15분 이상 첨가한다. 이 물질을 메틸렌 클로라이드 (30 ml)로 세척한다. 이어서 수반되는 메틸렌 클로라이드, 포스젠, 톨루엔 및 염화수소 기체의 부식성 스크러버로의 증류와 함께 혼합물을 대기압 하에서 130℃로 가온한다. 혼합물을 25℃로 냉각시켜 여과한다. 침전물을 메틸렌 클로라이드 (3 x 15 ml)로 세척한다. 여과물을 감압 하에 농축한다. 헵탄 (200 ml)을 농축된 여과물에 첨가하고 생성되는 슬러리를 -32℃로 냉각한다. 생성물을 감압 여과로 회수하고 -30℃로 냉각된 헵탄으로 세척하고 질소기류로 건조하여 목적 화합물 [HPLC (고정상은

4.6 x 250 mm 조르박스 RX C-8 컬럼; 이동상은 아세토니트릴 (650 ml), 트리에틸아민 (1.85 ml) 및 아세트산 (1.30 ml) 및 충분한 양의 물로 1,000 ml를 제조; 유속 = 3.0 ml/분; 254 nm에서 UV 검출) RT = 1.08분]을 생성한다. 메탄올에 용해시켜 N-카르보메톡시-3-플루오로-4-모르폴리닐아닐린의 유도체화시 NMR (CDCl₃) 3.05, 3.86 및 6.78-6.89 δ; CMR (CDCl₃) 50.90, 66.89, 113.11, 119.15, 120.83, 124.67, 127.65, 138.06 및 155.40 δ; MS (EI), M/Z (상대 강도) 222 (37) 및 164 (100)이다.

실시예 1 : (S)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 (V)

(S)-에피클로로히드린 (III, 44.978 g, 486.1 mmol, 98.9% 에난티오머 과량, 99.3 화학 % 순도)를 벤즈알데히드 (I, 50.0 ml, 492 mmol, 1.012 당량), 에탄올 (163 ml) 및 수성 암모니아 (II, 29.8 wt%, 50 ml, 787.4 mmol, 1.62 당량)의 혼합물에 18℃에서 10 분 이상 첨가하여 발열로 22℃가 되도록 한다. 반응 혼합물을 1.5시간 이상 34℃로 발열하도록 하고, 42℃로 가온시키고, 20 내지 25℃에서 20.5 시간 동안 교반하고, 이어서 74℃로 가온시킨 후 즉시 냉각시킨다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 (S)-1-벤잘이미노-3-클로로-2-프로판올 (IVA)을 생성한다. 물 (382 ml) 및 염산 (37.7 wt %, 76.2 ml, 938 mmol, 1.93 당량)을 농축액에 첨가하고 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (150 ml)을 첨가하고 상이 분리되도록 한다. 유기상을 물 (15 ml)로 세척하고 결합된 수성상을 톨루엔 (2 X 150ml)으로 세척하고, 물 (15 ml)로 각 유기 추출물을 역추출한다. 결합된 수용성 추출물을 감압 하에서 농축시킨다. 에탄올 (200 ml)을 농축액에 첨가하고 혼합물을 감압 하에서 농축시킨다. 에탄올 (300 ml)을 농축액에 첨가하고 혼합물을 환류 온도까지 가온한다. 혼합물을 -30℃로 식히고 침전물을 감압 여과하여 회수하고, -30℃ 에탄올 (2 x 60 ml)로 세척하고 질소증기로 건조시켜 백색의 고

체[mp = 132-141℃; NMR (CD₃OD) 2.96, 3.21, 3.57-3.64 및 4.03 내지 4.09 δ; CMR (CD₃OD) 43.52, 46.91 및 68.72 δ; MS (CI, NH₃), M/Z (상대 강도) 129 (24), 127 (69), 112 (61), 110 (100); [α]²⁵_D = -22 (c = 1.00, H₂O)]를 생성한다.

실시에 2 : (S)-1-아세트아미도-2-히드록시-3-클로로프로판 (VIII A)

트리에틸아민 (10.5 ml, 75.3 mmol, 1.11 당량)을 -40℃에서 THF (80 ml) 내의 (S)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 (V, 실시예 1, 9.938 g, 68.059 mmol) 의 슬러리에 첨가하고 혼합물을 -40℃에서 5분간 교반한다. 아세트산 무수물 (6.78 ml, 71.86 mmol, 1.056 당량)을 -40℃에서 첨가하고 혼합물을 20 내지 25℃로 1.5시간 이상 가온시킨다. 침전물을 감압 여과로 제거하고 THF로 세척한다. 여과물을 마그네슘 (5.69 g)로 처리하고, 마그네슘은 감압 여과로 제거하고 THF (2 x 60 ml)로 세척한다. 이어서 여과물을 감압 하에 농축한다. 농축액을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔; 75-100% 에틸 아세테이트/시클로헥산 구배로 용출)로 정제하여 목적 화합물[NMR (CDCl₃) 2.03, 3.32, 3.50-3.57, 3.55, 3.91-4.13, 5.01 및 7.09 δ; CMR (CDCl₃) 23.00, 43.31, 46.52, 70.65 및 172.40 δ; MS (CI, NH₃), M/Z (상대 강도), 171 (41.6), 169 (100), 154 (22.4), 152 (48.1); [α]²⁵_D = -7.44 (c = 1.00, H₂O)]을 제조한다.

실시에 3 : (±)-1-아세트아미도-2-아세톡시-3-클로로프로판 (VIII C)

아세트산 무수물 (13 ml)을 피리딘 (20 ml) 내의 (±)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 ((±)-V, 실시예 5, 5.0110 g, 34.317 mmol)의 엷은 슬러리에 20 내지 50℃의 온도를 유지하면서 첨가한다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 18시간 동안 교반한 후, 물 (14 ml)을 첨가하여 발열반응으로 65℃로 만든다. 혼합물을 감압 하에 농축하고 물 (50 ml)를 첨가한다. 염산 (37.7%, 1.467 g, 15.17 mmol, 0.442 당량)으로 0℃에서 pH를 0.89로 적정한다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (4 x 50 ml)로 추출하고, 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고 감압 하에서 농축시킨다. 에틸 아세테이트 (20 ml) 및 헵탄 (20 ml)을 첨가하고 혼합물을 시딩하고, 이어서 헵탄 (40 ml)을 생성 슬러리에 첨가한다. 침전물을 감압 여과하여 회수하고 헵탄으로 세척하고 건조시켜 목적 화합물[mp = 68.0 내지 69.5℃; TLC (실리카겔; 에틸 아세테이트, 요오드판) R_f = 0.39 (한 점); NMR 2.00, 2.21, 3.52, 3.62, 3.70, 5.10 및 6.33 δ; CMR 20.93, 23.10, 40.47, 43.53, 71.95, 170.45 및 170.71 δ; MS (CI, NH₃) m/z (상대 강도) 213 (36), 211 (100), 196 (18) 및 194 (53)]을 생성한다.

실시에 4 : (S)-1-프탈이미도-3-클로로-2-프로판올 (S)-(IV C)

(S)-에피클로로히드린 (III, 98.9% 에난티오머상 순수함, 99.3% 화학적 순도, 4.9605 g, 53.61 mmol)을 DMF (32 ml)의 포타슘 프탈이미드 (VI, 5.031 g, 27.161 mmol, 0.507 당량) 및 프탈이미드 (VI, 11.836 g, 80.45 mmol, 1.5006 당량)의 슬러리에 첨가하고, 50℃에서 4.5 시간 동안 교반한다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (50 ml)에 첨가하고 물 (50 ml)를 첨가한다. 감압 여과로 고체를 제거하고 메틸렌 클로라이드 (20 ml)로 세척한다. 여과물 내에 상이 분리되면 수성상을 메틸렌 클로라이드 (50 ml)로 세척한다. 혼합된 유기층은 물 (50 ml)로 세척하고 수성상은 물 (25 ml)을 첨가한 후 메틸렌 클로라이드 (50 ml)로 역추출한다. 혼합된 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고 6℃에서 염화수소기체로 포화시킨다. 물 (100 ml)을 첨가하고 상을 분리시킨다. 수성상을 메틸렌 클로라이드 (2 x 50 ml)로 세척하고 혼합된 유기상을 황산 나트륨으로 건조한다. 유기상을 감압 하에서 농축시키고 톨루엔 (77 ml)을 첨가한다. 혼합물을 감압 하에서 실증량 31 g으로 농축하고 톨루엔 (50 ml) 및 헵탄 (75 ml)을 첨가한다. 고체를 여과하고 톨루엔/헵탄 (1/1, 20 ml)으로 세척한다. 여과물을 감압 하에 실증량 17 g으로 농축하고 헵탄 (100 ml)을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에서 실증량 15 g으로 농축한다. 헵탄 (100 ml) 및 메틸렌 클로라이드 (100 ml)를 첨가하고 혼합물을 감압 하에서 실증량으로 130 g으로 농축한다. 고체를 여과해내고 헵탄/메틸렌 클로라이드 (2/1, 3 x 15 ml)로 세척한다. 여과물을 감압 하에서 실증량 11 g으로 농축하고 톨루엔 (90 ml) 이어서 헵탄 (400 ml)을 첨가한다. 이어서, 생성되는 슬러리를 -20℃로 냉각시키고 생성물을 감압 여과로 회수하고 헵탄으로 세척하고 건조시켜 조 고체를 만든다. 조 고체의 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔; 15-45% 에틸 아세테이트/시클로헥산 구배로 용출)로 분석 시료로서 목적 화합물[NMR 3.11, 3.62, 3.68, 3.87, 3.95, 4.14-4.20, 7.70-7.76 및 7.82-7.88 δ; CMR 41.61, 47.27, 69.68, 123.53, 131.83, 134.26 및 168.65 δ; MS (CI, NH₃), M/Z (상대 강도) 259 (1.4), 257 (17), 242 (0.11), 240 (0.31), 221 (100); [α]²⁵_D = -33 (C 0.712, CHCl₃)]을 생성한다. 라세미체의 모셔 에스테르의 NMR과 비교해 볼 때, 모셔 에스테르 유도체의 NMR은 생성물이 96.2%의 에난티오머 순도를 갖는다는 것을 보여주었다.

실시에 5 : (±)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 (±)-(V)

염산 (37.5 wt %, 79 ml, 968 mmol, 5.80 당량) 및 물 (82 ml) 내의 (±)-1-프탈이미도-3-클로로-2-프로판올 (IVC, 40.018 g, 166.98 mmol)의 슬러리를 109℃에서 5 시간 동안 교반한다. 혼합물을 22℃로 냉각시키고 침전물을 감압 여과로 제거하고 물 (40 ml)로 세척한다. 여과물을 감압 하에서 실증량 26 g으로 농축하고 에탄올 (100 ml)를 첨가한다. 혼합물을 75℃로 가온시켜 용액을 만들고, 이어서 용액은 -12℃로 냉각시키고, 생성되는 침전물을 감압 여과로 회수하고 -12℃로 냉각된 에탄올로 세척하고 건조시켜 목적 화합물 [mp = 101 내지 104℃; NMR (CD₃OD) 2.96, 3.21, 3.57-3.64 및 4.03-4.09 δ; CMR (CD₃OD) 43.54, 46.95 및 68.71 δ; MS (CI, NH₃), M/Z (상대 강도) 129 (12), 127 (39), 112 (56), 110 (100)]을 생성한다.

실시예 6 : (S)-N-카르보(1'-아세트아미도-3'-클로로-2'-프로폭시)-3-플루오로-4-모르폴리닐아닐린 ((S)-XV)

아세틸 클로라이드 (0.3297 g, 4.20 mmol, 1.019 당량)를 -40℃에서 아세토니트릴 (70 ml) 내의 (S)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 (V, 실시예 1, 0.6020 g, 4.12 mmol) 및 트리에틸아민 (1.26 ml, 9.04 mmol, 2.19 당량)의 슬러리에 첨가한다.

이어서, 혼합물을 3 내지 6℃로 가온시키고 여러시간 교반하고, 22℃로 가온시키고, 3-플루오로-4-모르폴리닐페닐이소시아네이트 (XIV, 제조 3, 1.0152 g, 4.568 mmol, 1.108 당량)을 첨가한다. 혼합물을 64℃로 가온시키고, 10분간 교반하고, 이어서 감압 하에서 25 ml 가량으로 농축한다. 이어서, 3-플루오로-4-모르폴리닐페닐이소시아네이트 (XIV, 0.0907 g, 0.408 mmol, 0.09887 당량)을 첨가하고 혼합물을 65℃에서 17 시간 동안 교반한다. 펜탄올 (1.34 ml, 12.33 mmol, 2.99 당량)을 첨가하고 혼합물을 65℃에서 1.7 시간 동안 교반한다. 물 (5 ml)을 첨가하고 혼합물을 -4℃로 냉각시킨다. 물 (38 ml) 및 헵탄 (30 ml)을 첨가하고 혼합물을 15℃로 가온시키고 1시간 동안 교반한다. 생성되는 침전물을 감압 여과로 회수하고 헵탄 및 물로 세척하고 건조하여 고체를 만든다. 여과물을 감압 하에서 전체 부피 50 ml 로 농축하고 감압 여과로 침전물을 회수하고 물 (10 ml) 및 헵탄 (10 ml)로 세척하고 건조하여 갈색 고체를 만든다. 첫번째 고체 (0.9404 g) 및 두번째 고체 (0.4018 g)를 76℃에서 아세토니트릴 (15 ml)에 용해시키고, 이어서 -10℃로 냉각시키고 침전물을 감압 여과로 회수하고 -10℃로 냉각된 아세토니트릴로 세척하고 건조시켜 목적 화합물 [HPLC (고정상은 4.6 x 250 mm 조르박스 RX C-8 컬럼; 이동상은 아세토니트릴 (650 ml), 트리에틸아민 (1.85 ml) 및 아세트산 (1.30 ml) 및 충분한 양의 물로 1,000 ml 제조; 유속 = 3.0 ml/분; 254 nm에서 UV 검출) = 92.3 면적 %)]을 생성시킨다.

실시예 7 : (S)-N-카르보(1'-아세트아미도-3'-클로로-2'-프로폭시)-3-플루오로-4-모르폴리닐아닐린 ((S)-XV)

아세토니트릴 (25 ml) 내의 (S)-1-아세트아미도-3-클로로-2-프로판올 (VIIIa, 실시예 2, 1.024 g, 6.754 mmol, 1.00 당량) 및 3-플루오로-4-모르폴리닐페닐이소시아네이트 (XIV, 제조 3, 1.6756 g, 7.539 mmol, 1.12 당량)의 혼합물을 60℃에서 46 시간 동안 교반한다. 생성된 현탁액을 -13℃로 냉각시키고, 침전물을 감압 여과로 회수하고 -13℃로 냉각된 아세토니트릴 (20 ml)로 세척하고 건조시켜 목적 화합물 [NMR (DMSO-D₆) 1.83, 2.93, 3.2-3.5, 3.73, 3.78, 3.88, 4.99, 6.97, 7.20, 7.36, 8.07 및 9.80 δ; CMR (DMSO-D₆) 22.42, 39.6, 44.71, 50.77, 66.15, 71.81, 106.49, 114.23, 119.21, 134.18, 134.59, 152.57, 154.65 및 169.67 δ; MS (CI, NH₃), M/S (상대 강도) 376 (27.0), 374 (85.9), 339 (12.2), 338 (80.8) 및 223 (17.2); [α]²⁵_D = -4.08 (C = 0.930, DMF)]을 생성시킨다.

실시예 8 : (S)-N-[[3-플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸아세트아미드 ((S)-X)

에탄올 (0.60 ml) 내의 소듐-t-부톡사이드 (0.0854 g, 0.889 mmol, 1.05 당량) 용액을 65℃에서 에탄올 (4.6 ml) 내의 (S)-N-카르보(1'-아세트아미도-3'-클로로-2'-프로폭시)-3-(플루오로-4-모르폴리닐아닐린 ((S)-XV), 실시예 7, 0.3176 g, 0.850 mmol)의 슬러리에 첨가하고 에탄올 (0.50 ml)으로 세척한다. 혼합물을 28 분 동안 교반하고 0℃로 냉각시킨다. 시트르산 일수화물 (0.1943 g, 0.925 mmol, 1.09 당량)을 첨가하고 생성되는 현탁액을 감압 하에서 실증량 1.30 g으로 농축한다. 물 (10 ml) 및 메틸렌 클로라이드 (10 ml)를 첨가하고, 상을 분리시키고 액상을 메틸렌 클로라이드 (2 x 10 ml)로 세척한다. 혼합된 유기상을 황산 나트륨으로 건조시키고 감압 하에서 농축하여 고체로 만든다. 고체를 70℃에서 에틸 아세테이트 (8.4 ml)에 용해시키고 용액을 50℃로 냉각시키고, 시딩하여 -28℃로 추가로 냉각시키고, 침전물을 감압 여과로 회수하고, 미리 -30℃로 냉각된 에틸 아세테이트로 세척하고 건조하여 목적 화합물 [HPLC (100.7 wt %, 99.9 면적 %; NMR (CDCl₃) 2.04, 3.04, 3.65, 3.77, 3.86, 4.02, 4.74-4.82, 6.80, 6.91, 7.06 및 7.42 δ; CMR (CDCl₃) 22.99, 41.88, 47.64, 50.96, 66.94, 72.08, 107.55, 113.98, 118.83, 132.93, 136.55, 154.55, 155.44 및 171.40 δ; MS (EI), WZ (상대 강도) 337 (16.9), 293 (74.4), 234 (37.5), 209 (100); [α]²⁵_D = -15.8 (C = 0.903, 에탄올)]을 생성한다.

실시에 9 : (S)-N-[[3-(플루오로-4-(4-모르폴리닐)페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드 (IV)

실시에 8의 일반적인 제조 과정에 따라 결정적인 변화는 없으나, 목적 화합물[NMR 2.02, 3.04, 3.65, 3.77, 3.86, 4.02, 4.74-4.82, 6.74, 6.91, 7.06 및 7.42 δ; CMR 23.02, 41.89, 47.65, 50.97, 66.87, 72.06, 107.48, 114.01, 118.76, 132.85, 136.48, 154.52, 155.38 및 171.34 δ; MS (CI, NH₃), M/Z (상대 강도) 338 (100), 294 (86.8); [α]_D²⁵ = -15.2 (C = 0.783, 에탄올)]을 얻었다.

실시에 10 : (±)-N-(2-히드록시-3-클로로)아세트아미드 (VIII A)

트리에틸아민 (36.496 g, 360.67 mmol, 1.104 당량)을 -40℃에서 THF (381 ml) 내의 (±)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 (V, 실시예 5, 47.71g, 326.74 mmol)의 슬러리에 첨가하고 -30℃ 미만을 유지하면서 아세트산 무수물 (35.007 g, 342.90 mmol, 1.049 당량)을 첨가한다. 혼합물을 30℃에서 15분간 교반하고, 이어서 20℃로 1시간 이상 가온시킨다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 침전물을 유리 매질을 통한 진공여과로 제거하고 THF (175 ml)로 세척한다. 여과물을 감압 하에서 농축하고 톨루엔 (195 ml)을 첨가한다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고 톨루엔 (250 ml)을 첨가한다. 혼합물을 감압하에 농축하고 톨루엔 (250 ml), 메탄올 (40 ml) 및 에틸 아세테이트 (10 ml)를 첨가한다. 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 시딩하여, 헵탄 (200 ml)을 -30℃에서 첨가하고 혼합물을 -33℃로 냉각시키고, 침전물을 진공여과로 회수하고 헵탄 (100 ml)으로 세척하고 건조한다. 이 고체 (44.818 g)를 톨루엔 (250 ml) 및 메탄올 (120 ml)에 용해시켜 감압 하에 농축시킨다. 혼합물을 -30℃로 냉각시키고, 시딩하고 헵탄 (180 ml)을 첨가하고, 침전물을 -30℃에서 진공여과에 의해 회수하여 헵탄 (100 ml)으로 세척하고 건조하여 고체[mp = 50.1-52.3℃; TLC (실리카겔; 메탄올/메틸렌 클로라이드 (5/95), 요오드탄) R_f = 0.23 (NMR에 의해 1.1 wt% 트리에틸암모늄 아세테이트로 확인된 하나 이상의 극점); NMR (CDCl₃) 2.03, 3.33, 3.54, 3.95, 4.73 및 6.93 δ; CMR (CDCl₃) 23.01, 43.32, 46.48, 70.72 및 172.37 δ; MS (CI, NH₃) m/z (상대 강도) 154 (34), 152 (100)]를 생성한다.

실시에 11 : (±)-글리시딜아세트아미드 (VIII B)

THF (1.0 M, 65 ml, 65 mmol, 0.95 당량) 내의 포타슘 t-부톡시드의 용액을 -40℃에서 테트라히드로퓨란 (21 ml) 내의 (±) 1-아세트아미도-3-클로로-2-프로판올 (V, 실시예 10, 10.344 g, 68.24 mmol) 용액에 첨가한다. 혼합물을 -20℃로 가온시키고 -37℃에서 15분간 교반하고 실리카겔 (18.5 g)을 첨가한다. 진공여과를 고체를 제거하고 에틸 아세테이트 (1,000 ml)로 세척한다. 여과물을 농축하고 침전물을 진공여과로 제거한다. 침전물을 농축하고 헵탄 (50 ml)을 첨가한다. 혼합물을 시딩하고, 초음파처리하고 침전물을 진공여과로 회수하고 헵탄으로 세척하고 질소 증기로 건조하여 목적 화합물 [mp = 34.6-37.3℃; TLC (실리카겔; 메탄올/메틸렌 클로라이드 (5/95), 요오드탄) R_f = 0.24; NMR 2.01, 2.59, 2.80, 3.10-3.13, 3.24-3.29, 3.7-3.9, 6.19 δ; CMR 23.07, 40.67, 45.19, 50.61 및 170.54 δ]을 생성한다.

실시에 12 : (±)-N-[3-(3-플루오로-4-모르폴리닐페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드 (X)

N-카르보메톡시-3-플루오로-4-모르폴리닐아닐린 (IX, 제2, 0.4358 g, 1.71 mmol, 1.26 당량) 및 리튬 t-부톡시드 (0.1267 g, 1.583 mmol, 1.16 당량)를 THF (1.63 ml) 내의 (±)-글리시딜아세트아미드 (VIII B, 실시예 11, 0.1571 g, 1.365 mmol)의 용액에 -78℃에서 첨가한다. 이어서, 반응 혼합물을 0 내지 11℃에서 17.5시간 동안 교반한다 이 온도에서 포인트 HPLC는 (±)-N-[[3-(3-플루오로-4-모르폴리닐페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드 (보유시간 = 0.97 분; 방법 B; 고정상: 4.6 X 250 mm 조르박스 RX C-8 컬럼; 이동상: 650 ml 아세토니트릴, 1.85 ml 트리에틸아민, 1.30 ml 아세트산, 충분한 물로 1000 ml를 제조; 유속: 3.0 ml/분; 254 nm에서 UV 검출)의 80% 수율을 보인다. 목적 화합물은 당업계에 공지된 방법에 의해 분리된다.

실시에 13 : (S)-N-[[3-(3-플루오로-4-모르폴리닐페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드 (X)

단계 A : (S)-N-(2-히드록시-3-클로로)아세트아미드 (VIII A)

실시에 10의 일반적 방법에 따라 결정적인 변화는 없으나 (S)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 (V, 실시예 1)으로 시작하여, 목적 화합물을 얻었다.

단계 B: (S)-글리시딜아세트아미드 (VIII B)

실시예 11의 일반적 방법에 따라 결정적인 변화는 없으나 (S)-N-(2-히드록시-3-클로로)아세트아미드 (VIII A, 단계 A)로 시작하여, 목적 화합물을 얻었다.

단계 C: (S)-N-[[3-(3-플루오로-4-모르폴리닐페닐)-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸]아세트아미드 (X)

실시예 12의 일반적 방법에 따라 결정적인 변화는 없으나 (S)-글리시딜아세트아미드 (VIII B, 단계 B)로 시작하여, 목적 화합물을 얻었다.

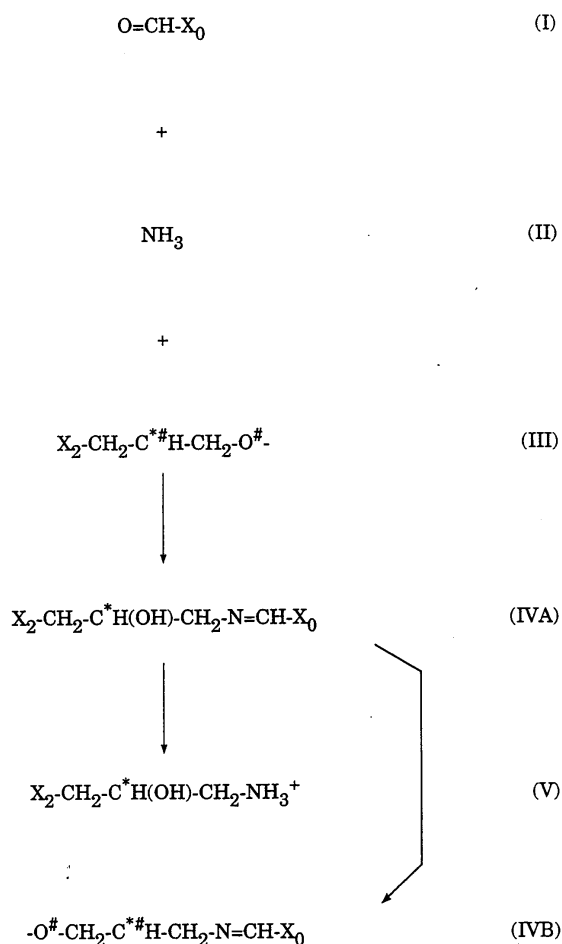
실시예 14 : (S)-1-아세트아미도-2-아세톡시-3-클로로프로판 (VIII C)

실시예 3의 일반적 방법에 따라 결정적인 변화는 없으나 (S)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 (V, 실시예 1)으로 시작하여, 목적 화합물을 얻었다.

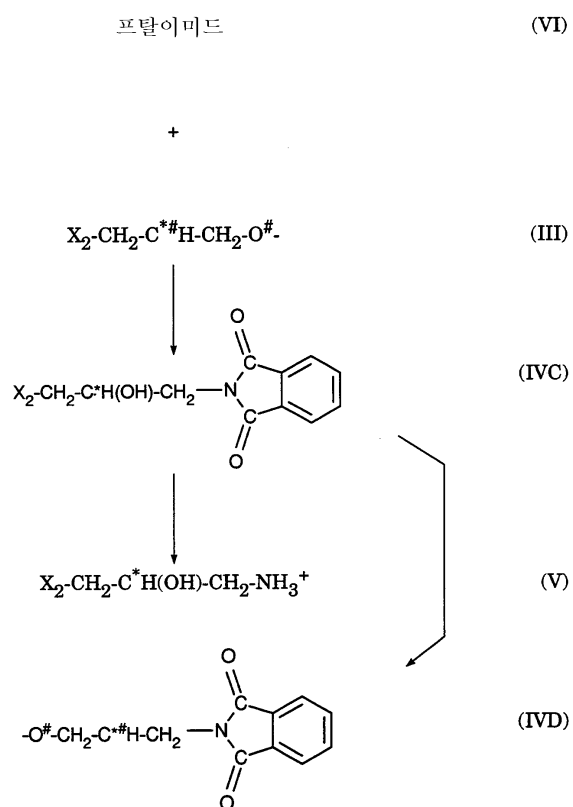
실시예 15 : (S)-1-아미노-3-클로로-2-프로판올 염산염 (S)-(V)

실시예 5의 일반적 방법에 따라 결정적인 변화는 없으나 (S)-1-프탈이미도-3-클로로-2-프로판올 (S)-(IV C, 실시예 4)로 시작하여, 목적 화합물을 얻었다.

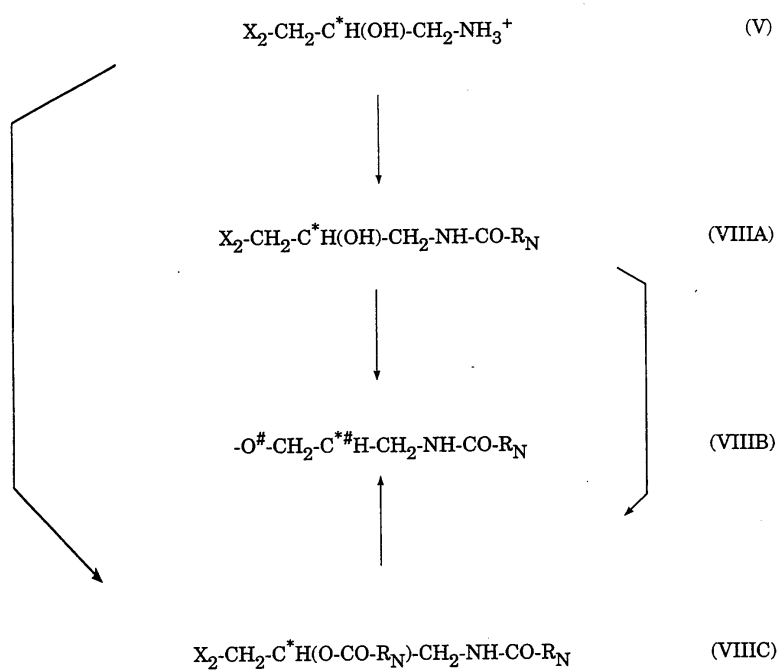
반응식 A



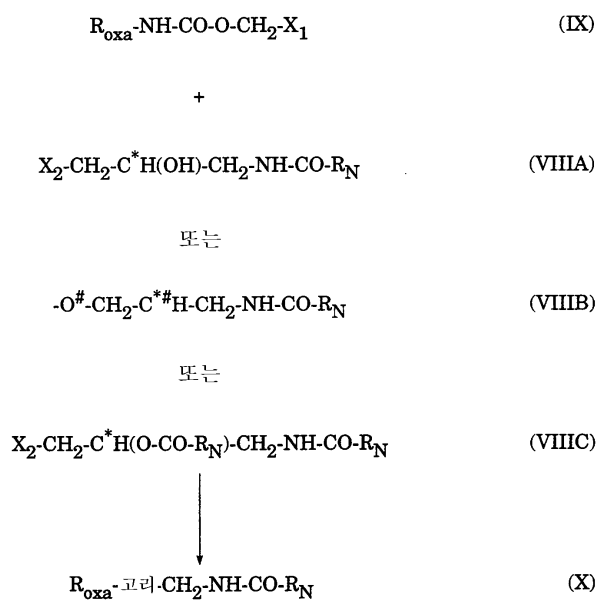
반응식 B



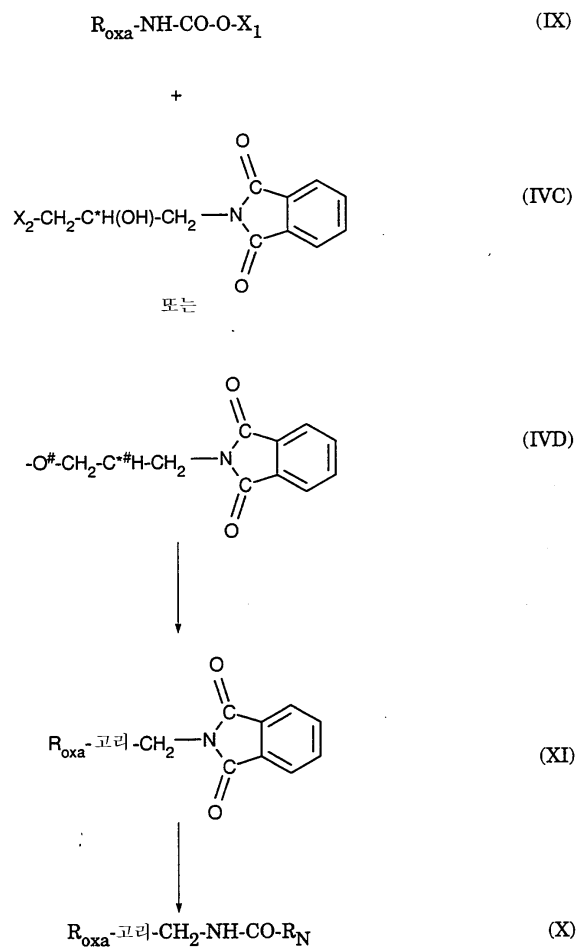
반응식 C



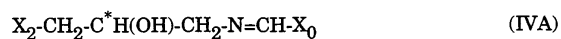
반응식 D



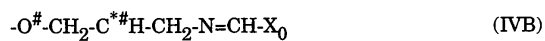
반응식 E



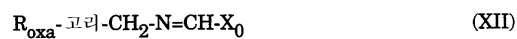
반응식 F



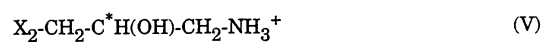
또는



+



반응식 G



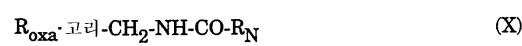
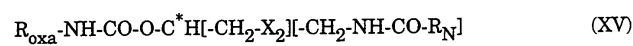
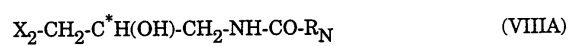
+



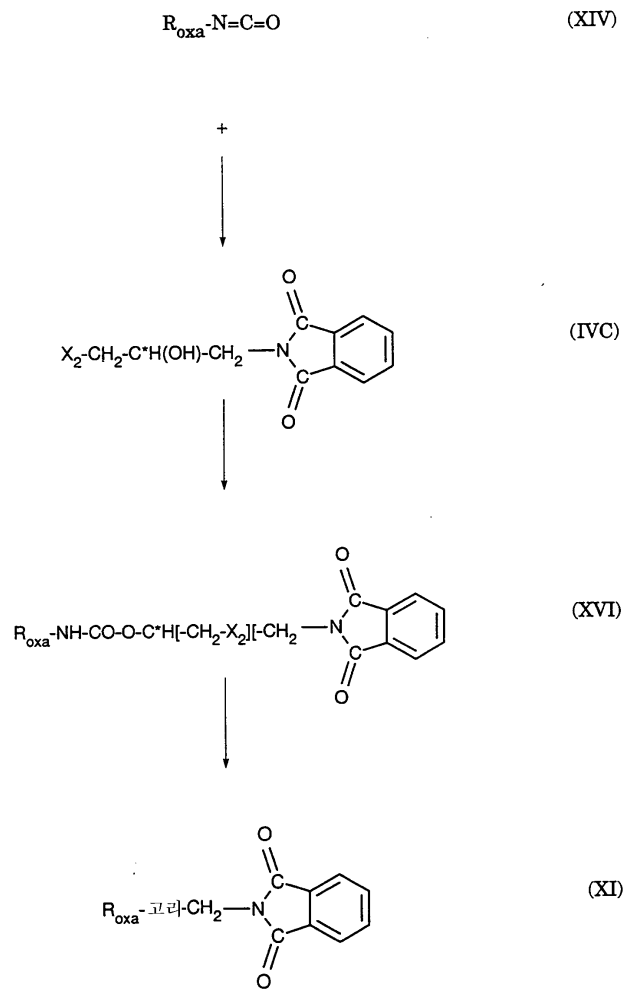
반응식 H



+

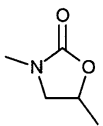


반응식 I



반응식 J

고리는



을 의미한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

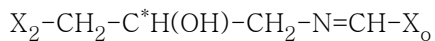
청구항 4.

삭제

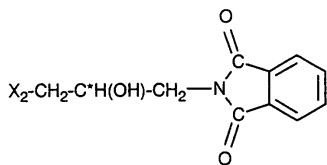
청구항 5.

하기 화학식 (IVA)의 (S)-보호된 알콜 및 하기 화학식 (IVC)의 (S)-프탈이미드 알콜로부터 선택된 화합물.

<화학식 IVA>



<화학식 IVC>



상기 식에서, X_o 은 페닐, o-히드록시페닐, o-메톡시페닐 또는 p-메톡시페닐이고, X_2 는 Cl, Br, p-톨루엔술포닐 또는 m-니트로페닐술포닐이다.

청구항 6.

제5항에 있어서, X_o 이 페닐 또는 o-히드록시페닐이고, X_2 가 Cl인 화합물.

청구항 7.

제5항에 있어서, (S)-1-벤잘이미노-3-클로로-2-프로판올 또는 (S)-1-프탈이미도-3-클로로-2-프로판올인 화합물.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.
삭제

청구항 23.
삭제

청구항 24.
삭제

청구항 25.
삭제

청구항 26.
삭제

청구항 27.
삭제

청구항 28.
삭제

청구항 29.
삭제

청구항 30.
삭제

청구항 31.
삭제

청구항 32.
삭제

청구항 33.
삭제

청구항 34.
삭제

청구항 35.
삭제

청구항 36.
삭제

청구항 37.
삭제

청구항 38.
삭제

청구항 39.
삭제