

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2010년 10월 7일 (07.10.2010)

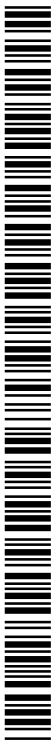
PCT

(10) 국제공개번호
WO 2010/114292 A2

- (51) 국제특허분류: C07C 213/00 (2006.01) C07D 239/10 (2006.01)
C07C 219/18 (2006.01) C07C 219/06 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2010/001948
- (22) 국제출원일: 2010년 3월 30일 (30.03.2010)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2009-0027106 2009년 3월 30일 (30.03.2009) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **동아제약 주식회사 (DONG-A PHARMACEUTICAL CO., LTD)** [KR/KR]; 서울시 동대문구 용두동 252, 130-072 Seoul (KR).
- (72) 발명자; **김**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **곽우영 (KWAK, Woo Young)** [KR/KR]; 경기도 용인시 처인구 마평동 957 푸른마을 용인자이아파트 105-306, 449-827 Gyeonggi-do (KR). **김흥재 (KIM, Heung Jae)** [KR/KR]; 경기도 성남시 분당구 서현동 96 시범우성아파트 220-1201, 463-773 Gyeonggi-do (KR). **민종필 (MIN, Jong Pil)** [KR/KR]; 경기도 용인시 기흥구 상갈동 금화마을 주공아파트 303-1002, 446-760 Gyeonggi-do (KR). **윤태현 (YOON, Tae Hyun)** [KR/KR]; 경기도 용인시 기흥구 상갈동 금화마을 주공아파트 405-1403, 446-761 Gyeonggi-do (KR). **심현주 (SHIM, Hyun Joo)** [KR/KR]; 경기도 용인시 기흥구 보정동 동아솔레시 티아파트 124-1902, 446-940 Gyeonggi-do (KR). **유무희**
- (74) 대리인: **이원희 (LEE, Won-Hee)**; 서울시 강남구 역삼동 642-16 성지하이츠 2차 8층, 135-080 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))



WO 2010/114292 A2

(54) Title: IMPROVED METHOD FOR MANUFACTURING DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV INHIBITOR AND INTERMEDIATE

(54) 발명의 명칭 : 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 및 중간체의 개량된 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to an improved method for manufacturing dipeptidyl peptidase-IV inhibitor and intermediate. The present invention allows reduction of production costs by reacting low cost reagents, improves yield and is adaptable for mass production.

(57) 요약서: 본 발명은 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 및 중간체의 개량된 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 제조방법은 반응시 저가의 시약을 사용함으로써 제조 비용을 절감할 수 있으며, 수율 또한 향상되어 대량 생산에 유용하게 사용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 및 중간체의 개량된 제조방법

기술분야

[1] 본 발명은 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 및 중간체의 개량된 제조방법에 관한 것이다.

[2]

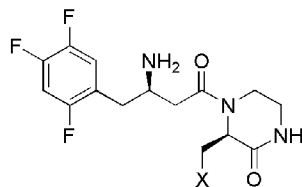
배경기술

[3] DPP-IV는 H-Xaa-Pro-Y(또는 H-Xaa-Ala-Y, 여기서 Xaa는 친지성인 임의의 아미노산이고, Pro는 프롤린, Ala는 알라닌임)의 말단 서열을 가지는 펩타이드의 N-말단 디펩타이드를 절단하는 기능을 갖는 효소로서(Heins J et al. Biophys Acta 1988;161), DP-IV, DP-4 또는 DAP-IV로 불리기도 한다. DPP-IV가 식후 혈당량 조절에 대한 인슐린 작용에 강력한 영향을 미치는 것으로 알려진 글루카곤 유사 단백질-1(Glucagon-like protein-1, 이하 GLP-1이라 한다)을 분해하는 것으로 밝혀진 후(Mentlein R et al. Eur J Biochem 1993:829-35), 제2형 당뇨병에 있어 매우 유력한 치료제로서의 가능성이 제시되었고, 이후 DPP-IV 저해제 개발을 위한 연구가 가속화되기 시작했다.

[4]

[5] DPP-IV 저해제에 관한 연구 중 머크(Merck)사는 베타-아미노산 구조를 갖는 트리아졸로피페라진 화합물, 시타글립틴(sitagliptin)을 개발하였다. 상기 화합물은 제2형 당뇨병 치료를 위한 최초의 DPP-IV 저해제로서 2006년 미국 FDA의 신약 승인을 얻어 현재 세계 각국에서 Januvia™라는 상표로 시판되고 있다. 이에 대해 한국특허 공개번호 제2008-0094604호에서는 시타글립틴의 트리아졸로피페라진 부분을 헤테로 원소를 포함한 피페라지논으로 치환할 경우 우수한 DPP-IV 저해 활성을 가진 뿐만 아니라 종래의 DPP-IV 저해제에 비해 현저히 개선된 생체이용률을 가질 수 있음을 발견하고 하기 화학식 1로 표시되는 신규한 베타-아미노기를 포함한 헤테로사이클 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 그 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 당뇨 또는 비만 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한 바 있다.

[6] 화학식 1



[7] (상기 화학식 1에 있어서, X는 OR¹, SR¹ 또는 NR¹R²이며, 이때 R¹, R²는 각각 C₁-C₅의 저급알킬이고, NR¹R²의 경우 R¹과 R²는 O의 헤테로 원소를 포함하여 5원

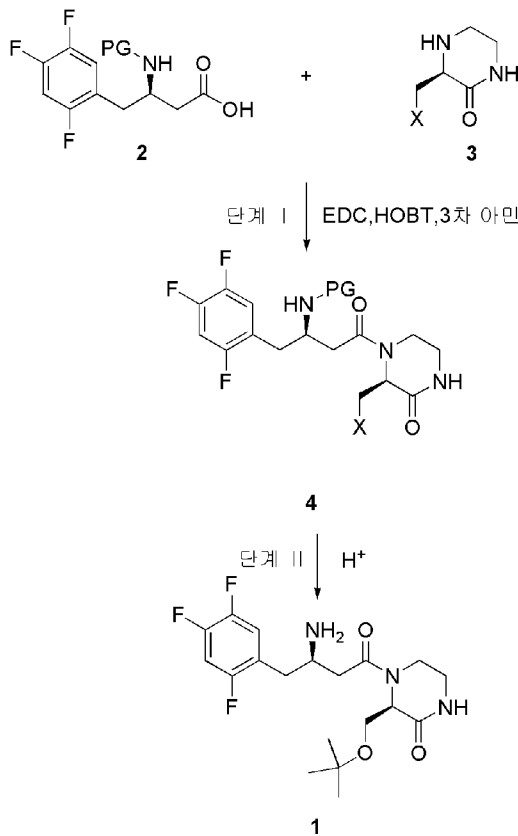
내지 7원의 고리를 이룰 수 있다)

[8]

[9] 상기 한국특허 공개번호 2008-0094604호에서는 하기 반응식 A로 표시되는 바와 같이 I) 화학식 2의 베타-아미노기를 갖는 화합물과 화학식 3의 치환된 헤테로사이클 화합물을 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC) 및 3차 아민을 사용하여 반응시켜 펩티드 결합으로 연결된 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; II) 상기 화학식 4의 화합물을 산 조건 하에서 반응시키는 단계를 포함하는 베타-아미노기를 갖는 화학식 1의 헤테로사이클 화합물의 제조방법을 개시하고 있다.

[10] [반응식 A]

[11]



[12] (상기 반응식에서, X는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

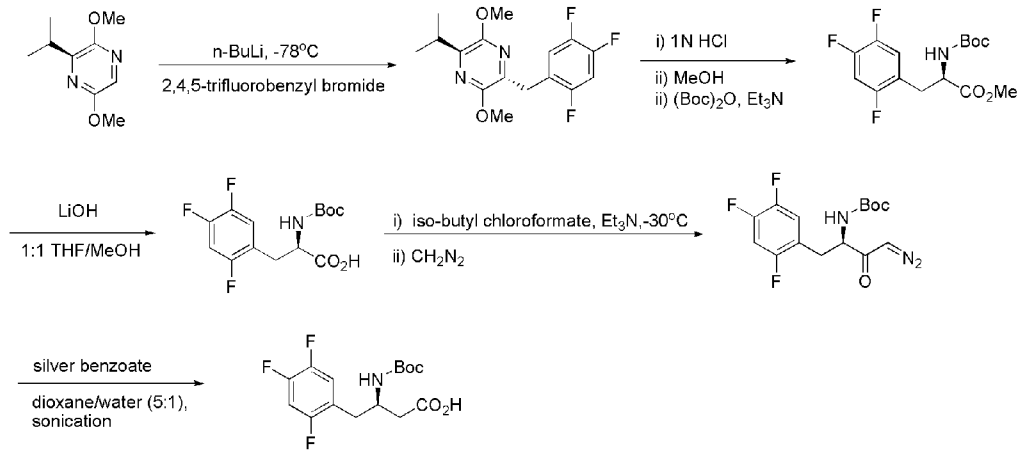
[13]

[14] 이때, 상기 반응식 A의 화학식 2의 베타-아미노기를 갖는 화합물은 상기 화학식 1로 표시되는 DPP-IV 저해제의 제조 이외에도 국제공개공보 WO03/000181, WO03/004498, WO03/082817, WO04/007468, WO04/032836, WO05/011581, WO06/097175, WO07/077508, WO07/063928, WO08/028662 WO08/087560 등에 기재된 다양한 DPP-IV 저해제의 제조를 위해 사용될 수 있으며, 다양한 방법을 통해 제조될 수 있다.

[15] 일례로, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 반응식에 나타난 바와 같이 J. Med.

Chem. 2005;141 및 Synthesis 1997;873에 기재된 공지 방법으로 제조할 수 있다.

[16]



[17]

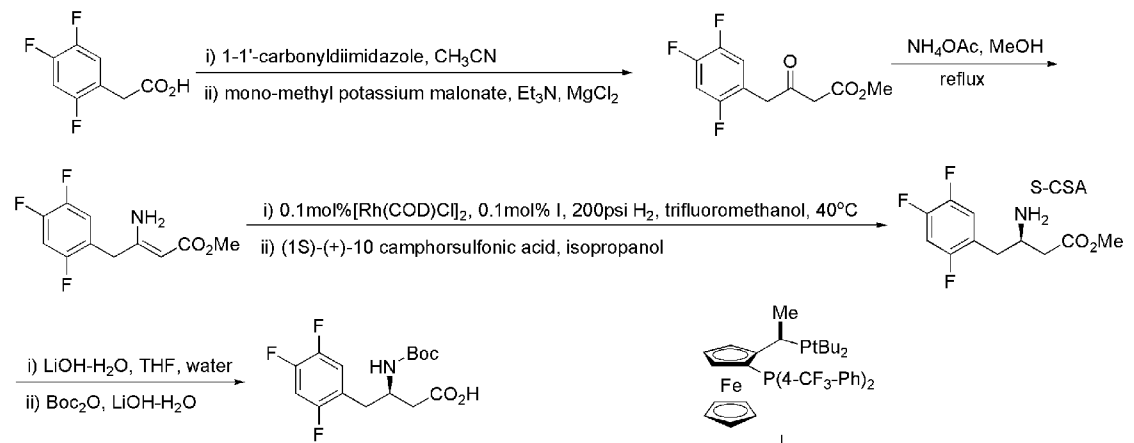
구체적으로, (2S)-(+)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필피라진을 2,4,5-트리플루오로벤질 브로마이드와 반응시키고 산처리한 후 아민 보호반응을 통해 에스테르 화합물을 얻는다. 에스테르 화합물은 다시 가수분해 하여 3-(2,4,5-트리플루오로페닐)-2-아미노프로피온산을 수득한 후 이소부틸 클로로포메이트와 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 같은 3차 아민 및 디아조메탄을 사용하여 디아조케톤을 형성한 다음 실버 벤조에이트와 반응시켜 제조할 수 있다. 그러나 이 반응은 저온(-78 °C)에서 수행해야 하거나 고가의 알파-아미노산을 구입해서 사용해야 하고, 위험성이 큰 디아조메탄 등을 사용해야 하는 문제점을 가지고 있다.

[18]

[19]

상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 다른 방법이 하기 반응식에 나타난 바와 같이 Tetrahedron:Asymmetry 2006;205 또는 유사하게 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007;2622에도 공지되어 있다.

[20]



[21]

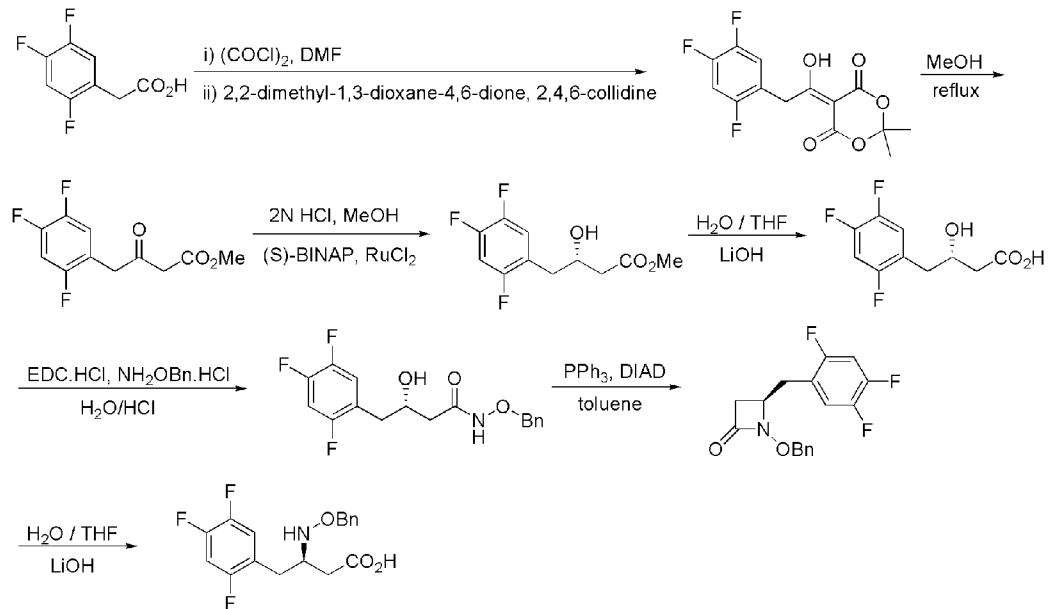
즉, 2,4,5-트리플루오로페닐 아세트산을 1,1'-카르보닐이미다졸을 사용하여 활성화시킨 다음 모노-메틸 포타슘 말로네이트와 반응시켜 베타-케토 에스테르 화합물을 제조한다. 이를 암모늄 아세테이트와 암모늄 수용액을 사용하여 엔아민 에스테르를 제조하고, 이 에스테르 화합물을

클로로(1,5-시클로옥타디엔)로디움(I) 이합체와 키랄 페로세닐 리간드 I을 사용하여 고압의 수소반응을 통해 키랄 1차 아민을 가지는 베타-아미노 에스테르인 화합물을 제조한 뒤 이를 가수분해하여 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있다. 하지만, 고가의 금속 촉매를 사용해서 고압의 수소화 반응을 수행해야 하는 문제점을 가지고 있다.

[22]

[23] 또한, 상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법은 국제공개공보 WO 04/87650에도 개시되어 있다.

[24]



[25]

구체적으로, 2,4,5-트리플루오로페닐 아세트산을 산 활성화 시약인 옥살릴클로라이드와 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온과 반응시킨 뒤 생성된 물질을 메탄올에서 환류시켜 이에 상응하는 화합물을 제조한다. 이를 에난티오 선택성을 가진 환원시약 (S)-BINAP-RuCl₂과 수소반응을 통해 (S)-배위를 갖는 화합물을 제조하고, 이를 다시 가수분해한 뒤 O-벤질하이드록시아민과 커플링 반응을 하여 중간체를 제조한다. 이렇게 생성된 중간체를 트리페닐포스핀과 디이소프로필아조디카르복실레이트 존재 하에서 고리축합 반응을 시키고, 수산화 리튬 수용액으로 처리하여 (R)-배위를 가지면서 O-벤질로 아민기가 보호된 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있다. 하지만, 상기 방법은 전체적으로 긴 공정을 거쳐 제조되어야 하기에 반응 수율이 저조하고 반응을 오랜 시간 수행해야 하는 문제점이 있다.

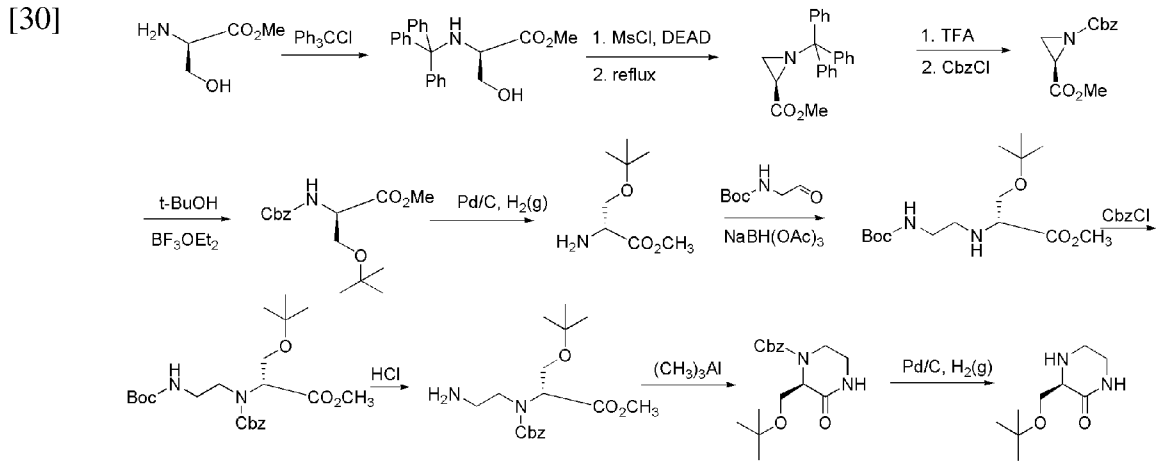
[26]

[27] 이와 같이, 상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 기존의 공지 방법은 고가의 시약을 사용하거나 합성 시간이 길고 수율도 낮은 방법으로써 상업적 대량생산에는 적합하지 못한 단점을 갖는다.

[28]

[29] 또한, 화학식 3으로 표시되는 화합물은 한국특허 공개번호 2008-0094604호에

기재된 바와 같이, 하기 반응식의 방법으로 제조될 수 있다.



- [31] (상기 식에서, X는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)
- [32] 구체적으로, 출발물질 D-세린 메틸 에스테르 화합물은 트리틸클로라이드로 치환된 후 다시 히드록시기를 메실기로 치환시켜 환류하면 아지리딘 화합물로 변환된다.
- [33] 아지리딘 화합물은 트리플루오로아세트산을 사용하여 트리틸기를 제거한 후 벤질옥시카르보닐(Cbz)로 보호시킨 뒤 HX로 반응시키고 Cbz를 탈보호화 함으로써 메틸 2-아미노-3-치환된 카보네이트로 수득된다. 중간체는 환원시약(소듐시아노보로하이드라이드, 소듐트리아세톡시보로하이드라이드, 소듐보로하이드라이드 등)을 사용하여 N-부틸옥시카르보닐-2-아미노 아세트알데히드와 반응시킨 화합물에 2차 아민을 벤질옥시카르보닐(Cbz)로 보호시킨 화합물로 제조하고 부틸옥시카르보닐(Boc)을 탈보호화한 화합물로 제조될 수 있다. 이렇게 생성된 화합물을 트리메틸 알루미늄(또는 디소프로필에틸아민/에탄올, 탄산수소나트륨/메탄올 등)으로 고리화 반응시켜 Cbz를 탈보호화함으로써 화학식 3의 화합물을 얻을 수 있다.
- [34] 그러나, 이 방법 또한 고가의 시약을 사용하고, 합성 시간이 길고, 수율도 낮은 방법으로써 상업적 대량생산에는 적합하지 못한 단점을 갖는다.
- [35]
- [36] 나아가, 종래 화학식 1의 제조시 사용되던 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC)도 고가의 시약이기 때문에 반응시 비용이 많이 들어 상업적 대량생산에는 적합하지 못한 문제가 있다.
- [37]
- [38] 이에, 본 발명자들은 저가의 시약을 이용하여 경제적이고, 수율도 향상되어 상업적 대량생산에 적합한 제조방법을 연구하던 중, 저가의 시약을 사용한 화학식 2 및 화학식 3의 화합물의 새로운 제조방법을 이용하여 경제적이고 높은 수율로 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있어 대량생산에 적용할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[39]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[40] 본 발명의 목적은 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 제조에 중간체로 유용한 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 데 있다.

[41] 본 발명의 다른 목적은 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개선된 제조방법을 제공하는 데 있다.

[42]

과제 해결 수단

[43] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 중간체의 새로운 제조방법을 제공한다.

[44] 또한, 본 발명은 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개선된 제조방법을 제공한다.

[45]

발명의 효과

[46] 본 발명에 따른 제조방법은 반응시 저가의 시약을 사용함으로써 제조 비용을 절감할 수 있으며, 수율 또한 향상되어 대량 생산에 유용하게 사용될 수 있다.

[47]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[48] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

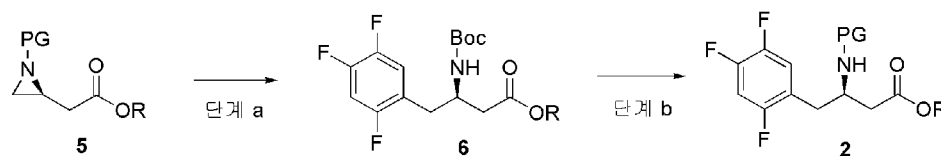
[49]

[50] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[51] 화학식 5의 화합물에 그리나드(Grignard) 시약을 이용하여 아지리딘링을 개원하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계(단계 a); 및 상기 화학식 6의 화합물을 가수분해한 후 아민 보호기를 도입하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계(단계 b)를 포함하는 화학식 2로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 중간체의 새로운 제조방법을 제공한다.

[52] [반응식 1]

[53]



[54] (상기 반응식 1에서 PG는 보호기이고, R은 C₁~C₅의 저급알킬이다)

[55] 구체적으로, 상기 단계 a에서 화학식 5의 아지리딘 화합물을 브롬화구리(I) 디메틸 설파이드 착물 존재 하에 2,4,5-트리플루오로페닐 마그네슘 브로마이드 시약과 반응시켜 화학식 6의 에스테르 화합물을 제조한다. 이때 상기 화학식 5의 화합물은 상업적으로 구입 가능하거나 발명이 속하는 기술분야에서 공지된

방법으로 제조될 수 있으며, 예를 들면, Tetrahedron Letter 1991;923, Tetrahedron Letter 1993;6513, Tetrahedron Letter 1992;6389, Tetrahedron Letter 2004;821, Tetrahedron Letter 2006;3509 등에 게재된 방법으로 N-Boc L-아스팔트산 t-부틸 에스테르를 -40°C~상온에서 이소부틸클로로포메이트로 산 작용기를 활성화한 다음 환원 시약인 소듐보로히드라이드와 반응시켜 산 작용기가 알코올기로 환원된 화합물을 제조한 뒤, 0 °C~상온에서 트리페닐포스핀과 디이소프로필아조디카르복실레이트(DIAD)로 반응시켜 얻을 수 있다.

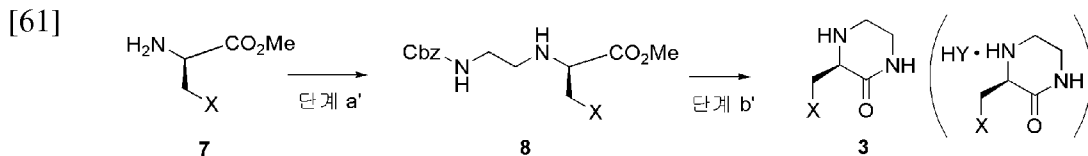
[56] 다음으로, 단계 b에서는 상기 화학식 6의 화합물을 트리플루오로아세트산, 염산, 황산 등과 같은 산 조건에서 가수분해시킨 후, 아민 보호기를 도입하여 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있다. 이때, 상기 아민 보호기는 부톡시카르보닐(Boc) 또는 벤질옥시카르보닐(Cbz)을 사용할 수 있다.

[57]

[58] 또한, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

[59] 화학식 7의 화합물을 아민기가 보호된 아미노알데히드 화합물 및 환원시약과 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계(단계 a'); 및 상기 화학식 8의 화합물에 수소 반응을 일으켜 아민 보호기를 제거하고, 고리화 반응을 유도하여 화학식 3의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계(단계 b')를 포함하는 화학식 3으로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 중간체의 새로운 제조방법을 제공한다.

[60] [반응식 2]



[62] (상기 반응식 2에서, X는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, HY는 유리산이다.)

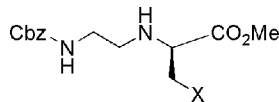
[63] 구체적으로, 상기 단계 a'에서는 화학식 7의 화합물을 아민기가 보호된 아미노알데히드 화합물 및 환원시약과 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조한다. 이때 상기 화학식 7의 화합물은 상업적으로 구입 가능하거나 발명이 속하는 기술분야에서 공지된 방법으로 제조될 수 있으며, 예를 들면, X가 t-부톡시인 경우에는 D-세린 메틸에스테르 염산염을 0 °C~상온에서 테트라히드로퓨란 용매 하에서 탄산수소나트륨 및 벤질옥시클로로포메이트와 반응시켜 아민기를 보호하고, 이를 황산 촉매 하에서 0 °C~상온에서 이소부티렌 가스와 반응시켜 중간체를 제조한 다음, 팔라듐/탄소 촉매 하에서 수소 반응을 통해 화학식 7의 화합물을 제조할 수 있다. 이때, 아민기가 보호된 아미노알데히드 화합물은 상업적으로 구입 가능한 아민기가 Cbz로 보호화된 아미노알데히드 화합물일 수 있으며, 환원시약인 소듐시아노보로히드라이드 및 염화아연 존재 하에서 화학식 7의 화합물과 반응하여 화학식 8의 화합물을 얻을 수 있다.

[64] 다음으로 상기 단계 b'에서는 상기 화학식 8의 화합물에 수소 반응을 일으켜 아민 보호기를 제거하고, 동시에 고리화를 유도하여 화학식 3의 화합물을 제조하며, 이때 상기 수소 반응은 팔라듐/탄소 하에서 수행되는 것이 바람직하다. 또한 화학식 3의 화합물은 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 이때 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 디-p-톨루오일-L-타르타르산, 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 아세트산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈록투론산, 엠본산, 글루탐산 또는 아스파르트산 등을 사용할 수 있다.

[65]

[66] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 2의 화합물 제조시 중간체로 생성되는 하기 화학식 8로 표시되는 화합물을 제공한다.

[67] 화학식 8



[68] (상기 화학식 8에서, X는 상기 화학식 1에 정의된 바와 같다.)

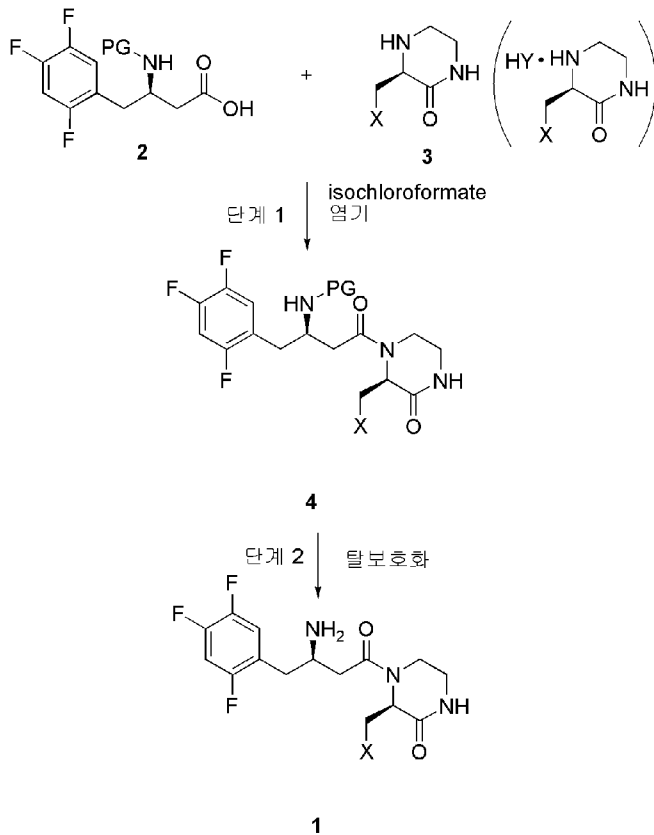
[69]

[70] 또한, 본 발명은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 반응용매 하에서 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 이소클로로포메이트 및 염기를 사용하여 반응시켜 펩티드 결합으로 연결된 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[71] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 4의 화합물의 아민 보호기를 제거하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법을 제공한다.

[72] [반응식 3]

[73]



- [74] (상기 반응식 3에서, PG는 보호기이고, X는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, HY는 상기 반응식 2에서 정의한 바와 같다.)
- [75]
- [76] 먼저, 단계 1은 반응용매 하에서 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 이소클로로포메이트 및 염기를 사용하여 반응시켜 펩티드 결합으로 연결된 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계이다.
- [77] 본 발명에 있어서, 상기 반응용매는 톨루엔, 테트라히드로퓨란, 염화메틸렌, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아마이드 등을 사용할 수 있다.
- [78] 본 발명에 있어서, 상기 염기는 N-메틸 몰포린, 이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 피리딘 등과 같은 3차 아민에서 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다.
- [79] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 2 또는 3의 화합물은 시판되는 것을 사용하거나, 공지된 방법 또는 상기 반응식 1 또는 2에 나타낸 방법을 이용하여 제조할 수 있다.
- [80] 본 발명에 있어서, 상기 단계 1의 반응은 -20 °C~ 실온에서 수행하는 것이 바람직하며, 상기 온도 범위를 벗어나는 경우에는 반응 진행이 어려워 수율이 저하되는 문제가 있다.
- [81]
- [82] 다음으로, 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 4의 화합물의 아민 보호기를 제거하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계이다.

[83] 상기 단계 2의 보호기 제거는 산 조건 또는 수소 반응을 통해 이루어질 수 있다. 구체적으로, 아민 보호기가 부톡시카르보닐(Boc)인 경우 트리플루오로아세트산/디클로로메탄, 에틸 아세테이트/염화수소, 디에틸에테르/염화수소, 염화수소/디클로로메탄 또는 메탄올/염화수소 등의 산 조건에서 반응시켜 보호기를 제거할 수 있고, 아민 보호기가 벤질옥시카르보닐(Cbz)인 경우는 팔라듐/카본 존재 하에서 수소 반응을 통해 보호기를 제거할 수 있다.

[84]

[85] 상기 화학식 1로 표시되는 본 발명의 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 아세트산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈록투론산, 엠본산, 글루탐산 또는 아스파르트산 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 무기산으로는 염산, 유기산으로는 타타르산을 사용할 수 있다.

[86] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 화합물을 수혼화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[87]

[88] 본 발명에 따라 제조된 화학식 1~3의 화합물 또는 중간체들은 제조 후, 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법 및 대표적인 화합물의 원소분석 계산치와 실측치의 비교에 의해 분자구조를 확인할 수 있다.

[89]

[90] 이와 같이, 본 발명에 따른 제조방법은 저가의 시약을 사용함으로써 화학식 1의 화합물을 제조하는 데 사용되는 비용을 절감할 수 있고, 수율 또한 향상시킬 수 있어 대량생산에 유용하게 사용될 수 있다.

[91]

발명의 실시를 위한 형태

[92] 이하 실시예에 의하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명이 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[93] <실시예 1> (S)-4-t-부톡시-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-옥소부타노익 산으로부터

(R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익 산 (화학식 2)의 제조

[94] 단계 1: (S)-t-부틸 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트의 제조

[95] 50 mL 플라스크에 (S)-4-t-부톡시-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-옥소부타노익 산 2.0 g과 테트라히드로퓨란 14 mL를 넣고 반응액을 0 °C로 냉각하였다. 반응액을 교반하면서 4-메틸폴포린 1.0 mL를 적가하고, 10분 후 이소부틸클로로포메이트 1.2 mL를 적가한 후 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 규조토로 여과, 테트라히드로퓨란 14 mL로 세척한 후, 여액을 0 °C로 냉각하였다. 냉각한 여액에 소듐 보로하이드라이드 523 mg을 투입하고 반응 온도를 자연스럽게 상온으로 상승시키면서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 0 °C로 냉각하여 염화암모늄 수용액 10 mL를 적가하였다. 에틸 아세테이트 20 mL와 물 10 mL를 투입하고 10분간 교반하였다. 유층을 분리하여 황산 마그네슘으로 탈수 건조한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사를 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=2:1)로 분리한 후 감압 농축하여 표제 화합물 1.86 g을 수득하였다.

[96] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 5.19(s, 1H), 3.94(br, 1H), 3.67(s, 2H), 2.46(m, 3H), 1.43(s, 9H), 1.42(s, 9H)

[97]

[98] 단계 2: (S)-t-부틸

2-(2-t-부톡시-2-옥소에틸)아지리딘-1-카르복실레이트(화학식 5)의 제조

[99] 100 mL 플라스크에 트리페닐포스핀 2.90 g과 테트라히드로퓨란 15 mL를 넣고 반응액을 0 °C로 냉각하였다. 반응액을 교반하면서 디소프로필아조디카르복실레이트 2.17 mL를 적가하였다. 30분 후 반응액에 (S)-t-부틸 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트 1.52 g의 테트라히드로퓨란 용액 10 mL를 적가하고, 반응 온도를 자연스럽게 상온으로 상승시키면서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액에 에틸 아세테이트 40 mL와 물 40 mL를 투입하고 10분간 교반하였다. 유층을 분리하여 황산 마그네슘으로 탈수 건조한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사를 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=15:1)로 분리한 후 감압 농축하여 표제 화합물 1.04 g을 수득하였다.

[100] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.69(m, 1H), 2.61(dd, 1H), 2.31(d, 1H), 2.16(dd, 1H), 1.97(d, 1H), 1.44(d, 18H)

[101]

[102] 단계 3: (R)-t-부틸

3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트(화학식 6)의 제조

[103] 50 mL 플라스크에 1-브로모-2,4,5-트리플루오로벤젠 4.2 mL과 테트라히드로퓨란 10.8 mL를 넣고 반응액을 0 °C로 냉각하였다. 질소

분위기하에서 반응액에 이소프로필마크네슘 클로라이드[2.0M 테트라히드로퓨란 용액] 15 mL를 적가하고 30분간 교반하여 그리나드 시약을 제조하였다. 또 다른 250 mL 플라스크에 (S)-t-부틸 2-(2-t-부톡시-2-옥소에틸)아지리딘-1-카르복실레이트 1.95 g과 테트라히드로퓨란 50 mL를 넣고 반응액을 0 °C로 냉각한 후, 카피(I)브로마이드 디메틸설파이드 착물 778 mg을 투입하였다. 질소 분위기 하에서 제조한 그리나드 시약 22.7 mL를 적가하고, 반응 온도를 0 °C로 유지하면서 6시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액에 염화암모늄 수용액 50 mL를 적가하고, 에틸 아세테이트 100 mL와 물 50 mL를 투입하여 10분간 교반하였다. 유층을 분리하여 황산 마그네슘으로 탈수 건조한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사를 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:에틸 아세테이트=20:1)로 분리한 후 감압 농축하여 표제 화합물 2.62 g 수득하였다.

[104] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.02(m, 1H), 6.87(m, 1H), 5.11(br, 1H), 4.07(br, 1H), 2.82(dd, 1H), 2.77(dd, 1H), 2.45(dd, 1H), 2.35(dd, 1H), 1.44(s, 9H), 1.35(s, 9H)

[105]

[106] 단계 4: (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익 산(화학식 2)의 제조

[107] 100 mL 플라스크에 (R)-t-부틸 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트 1.31 g과 염화메틸렌 16 mL, 트리플루오로아세트산 16 mL를 넣고 반응액을 6시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 감압 농축하고 농축 잔사에 메탄올 16 mL를 투입하였다. 반응액을 0 °C로 냉각하고, 탄산수소나트륨 2.82 g, 디-t-부틸 디카르보네이트 0.77 mL를 투입한 후, 반응 온도를 자연스럽게 상온으로 상승시키면서 6시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 감압 농축한 다음 에틸 아세테이트 30 mL와 물 30 mL를 투입하여 10분간 교반하였다. 수층을 분리하여 0 °C로 냉각하고 2N 염산 수용액을 적가하여 pH가 3~4로 하였다. 수층을 염화메틸렌:메탄올=10:1 용매로 추출하고, 황산 마그네슘으로 탈수 건조한 후 감압 농축하여 표제 화합물 828 mg을 수득하였다.

[108] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.04(m, 1H), 6.89(m, 1H), 6.08(br, 1H), 5.04(br, 1H), 4.13(br, 1H), 2.88(br, 2H), 2.62(m, 2H), 1.36(s, 18H)

[109] Mass (M+Na) : 356

[110]

[111] <실시예 2> (S)-4-t-부톡시-2-(t-부톡시카르보닐)-4-옥소부타노익 산으로부터 (R)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익 산(화학식 2)의 제조

[112] 실시예 1의 단계 1~3과 동일한 방법으로 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트 64 mg을 제조하고, 실시예 1의 단계 4에 있어서, 메탄올 대신 테트라히드로퓨란/물,

다-t-부틸 디카르보네이트 대신 N-(벤질옥시카르보닐옥시)숙신이미드를 사용하여 표제화합물 40 mg을 수득하였다.

[113] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.45~7.18(m, 5H), 7.05(m, 1H), 6.83(m, 1H), 5.37(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.52~4.16(m, 1H), 3.01~2.85(m, 2H), 2.78~2.42(m, 2H)

[114] Mass (M+1) : 368

[115]

[116] <실시예 3>

(S)-4-벤질옥시-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-옥소부타노익산으로부터
(R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익 산(화학식 2)의 제조

[117] 단계 1: (S)-벤질 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트의 제조

[118] 실시예 1의 단계 1에서

(S)-4-t-부톡시-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-옥소부타노익 산 대신
(S)-4-(벤질옥시)-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-옥소부타노익 산(500 mg)을 사용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물 402 mg을 수득하였다.

[119] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.27(m, 5H), 5.16(m, 3H), 4.00(m, 1H), 3.68(m, 2H), 2.66(m, 2H), 2.40(s, 1H), 1.41(s, 9H)

[120]

[121] 단계 2: (S)-t-부틸

2-(2-벤질옥시-2-옥소에틸)아지리딘-1-카르복실레이트(화학식 5)의 제조

[122] 실시예 1의 단계 2에서 (S)-t-부틸

3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트 대신 (S)-벤질
3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트(402 mg)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물 239 mg을 수득하였다.

[123] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.34(m, 5H), 5.13(m, 2H), 2.59(m, 2H), 2.37(m, 2H), 1.99(d, 1H), 1.43(s, 9H)

[124]

[125] 단계 3: (R)-벤질

3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트(화학식 6)의 제조

[126] 실시예 1의 단계 3에서 (S)-t-부틸

2-(2-t-부톡시-2-옥소에틸)아지리딘-1-카르복실레이트 대신 (S)-t-부틸
2-(2-벤질옥시-2-옥소에틸)아지리딘-1-카르복실레이트(100 mg)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물 58 mg을 수득하였다.

[127] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.37(m, 5H), 6.96(m, 1H), 6.86(m, 1H), 5.11(m, 3H),

4.12(m, 1H), 2.81(m, 2H) 2.56(m, 2H), 1.35(s, 9H)

[128]

[129] 단계 4: (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐) 부타노익 산(화학식 2)의 제조

[130] 25 mL 플라스크에 (R)-벤질

3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트 58 mg과 메탄올 3 mL, 10 중량% 팔라듐/탄소 20 mg을 넣고 반응액을 교반하였다.

상온에서 수소 기체를 2시간 동안 버블링 한 후, 반응액을 셀라이트(celite)를 통과시켜 여과하고, 에틸 아세테이트 15 mL로 세척한 후 여액을 감압 농축하여 표제 화합물 44 mg을 수득하였다.

[131] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.04(m, 1H), 6.89(m, 1H), 6.08(br, 1H), 5.04(br, 1H), 4.13(br, 1H), 2.88(br, 2H), 2.62(m, 2H), 1.36(s, 18H)

[132] Mass (M+Na) : 356

[133]

[134] <실시예 4> (S)-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-메톡시-4-옥소부타노익 산으로부터

(R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익 산(화학식 2)의 제조

[135] 단계 1: (S)-메틸 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트의 제조

[136] 실시예 1의 단계 1에서

(S)-4-t-부톡시-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-옥소부타노익 산 대신

(S)-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-메톡시-4-옥소부타노익 산(2.0 g)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물 1.23 g을 수득하였다.

[137] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 5.19(s, 1H), 3.97(m, 1H), 3.68(m, 5H), 2.62(m, 2H), 2.45(s, 1H), 1.42(s, 9H)

[138]

[139] 단계 2: (S)-t-부틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)아지리딘-1-카르복실레이트(화학식 5)의 제조

[140] 실시예 1의 단계 2에서 (S)-t-부틸

3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트 대신 (S)-메틸

3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-히드록시부타노에이트(1.23 g)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물 820 mg을 수득하였다.

[141] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.68(s, 3H), 2.72(m, 1H), 2.65(dd, 1H), 2.35(m, 2H), 1.98(d, 1H), 1.43(s, 9H)

[142]

[143] 단계 3: (R)-메틸

3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트(화학식 6)의 제조

- [144] 실시예 1의 단계 3에서 (S)-t-부틸 2-(2-t-부톡시-2-옥소에틸)아지리딘-1-카르복실레이트 대신 (S)-t-부틸 2-(2-메톡시-2-옥소에틸)아지리딘-1-카르복실레이트 (70 mg)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 수행하여 표제 화합물 53 mg을 수득하였다.
- [145] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 6.96(m, 1H), 6.87(m, 1H), 5.09(br, 1H), 4.10(br, 1H), 3.69(s, 3H), 2.83(m, 2H), 2.56(m, 2H), 1.36(s, 9H)

[146]

[147] 단계 4: (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐) 부타노익 산(화학식 2)의 제조

- [148] 25 mL 플라스크에 (R)-메틸 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트 53 mg과 테트라히드로퓨란 1.5 mL, 물 0.5 mL를 넣고 반응액을 0 °C로 냉각하였다. 반응액에 수산화리튬 7.32 mg을 투입하고, 반응 온도를 자연스럽게 상온으로 상승시키면서 6시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액에 에틸 아세테이트 5 mL와 물 5 mL를 투입하여 10분간 교반하였다. 수층을 분리하여 0 °C로 냉각하고 2N 염산 수용액을 적가하여 적가하여 pH가 3~4로 하였다. 수층을 염화메틸렌:메탄올=10:1 용매로 추출하고, 황산마그네슘으로 탈수 건조한 후 감압 농축하여 표제화합물 40.8 mg을 수득하였다.
- [149] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.04(m, 1H), 6.89(m, 1H), 6.08(br, 1H), 5.04(br, 1H), 4.13(br, 1H), 2.88(br, 2H), 2.62(m, 2H), 1.36(s, 18H)

[150] Mass (M+Na) : 356

[151]

[152] <실시예 5> (R)-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온 또는 그의 염(화학식 3)의 제조

[153] 단계 1: (R)-메틸 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-t-부톡시프로파노에이트의 제조

- [154] 반응기에 염화메틸렌 130 L를 넣고 (R)-메틸 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-히드록시프로판에이트 20.5 kg을 가한 후 30분간 교반시키고 황산 0.4 kg을 투입하였다. 이소부티렌 가스를 20~25 °C를 유지하며 24시간 버블링하였다. 반응 완료 후 포화 탄산수소나트륨 수용액 18 L를 천천히 투입한 후 1시간 동안 교반시키고 유층을 분리시켰다. 유층에 황산나트륨 5 kg을 가한 후 1시간 동안 교반시켜 여과, 세척한 후 여액을 감압 농축시켜 표제화합물 29.3 kg을 수득하였다.
- [155] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.36~7.30(m, 5H), 5.59(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.44(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.56(m, 1H), 1.10(s, 9H)

[156]

[157] 단계 2: (R)-메틸 2-아미노-3-t-부톡시프로파노에이트(화학식 7)의 제조

[158] 수소 반응기에 메탄올 330.0 L를 넣고 (R)-메틸 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3-t-부톡시프로파노에이트 66.0 kg을 투입한 후 질소로 퍼징시켰다. 팔라듐/탄소(10% 물 혼합물) 4.95 kg을 투입한 후 수소를 채워 압력이 5 bar를 유지시켰다. 60분간 교반시킨 후 여과, 세척하여 감압 농축시켰다. 농축 잔사에 에틸 아세테이트 132.0 L와 물 88 L를 투입하고 10분간 교반시킨 후 유층을 분리시켜(6회) 탈수 건조 한 후 감압 농축하여 표제화합물 27.5 kg을 수득하였다.

[159] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 4.21(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.74~3.88(m, 2H), 1.20(s, 9H)

[160]

[161] 단계 3: (R)-메틸

2-(2-(벤질옥시카르보닐아미노)에틸아미노)-3-t-부톡시프로파노에이트(화학식 8)의 제조

[162] 제1 반응기에 메탄올 155 L(122.5kg)와 소듐시아노보로하이드라이드 5.04 kg을 넣고 10 °C이하로 냉각시킨 후 염화아연 5.47 kg을 투입하였다. 제2 반응기에 메탄올 155 L와 벤질 2-옥소에틸카바메이트 31 kg을 투입한 후 0 °C로 냉각시킨 후 (R)-메틸 2-아미노-3-t-부톡시프로파노에이트 28.1 kg을 투입하였다. 제1 반응기에서 제조한 용액을 제2 반응기에 즉시 적가한 후 상온으로 승온시켜 2시간 동안 교반시켰다. 반응 완료 후 반응액을 감압 농축시키고 에틸 아세테이트 93 L와 이소프로필에테르 186 L를 투입한 후 5분간 교반시켜 생성된 고체를 셀라이트 패드(celite pad)로 여과하고, 이소프로필에테르:에틸 아세테이트=2:1 (93 L)로 세척하였다. 7회에 걸쳐, 여과액을 포화 탄산수소나트륨 수용액 310 L로 세척한 후 소금물 310 L로 세척하였다. 유층을 황산나트륨 50.0 kg로 탈수, 여과 세척한 후 감압 농축하여 표제화합물 35.5 kg을 수득하였다.

[163] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.36~7.28 (m, 5H), 5.09(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.71~3.52(m, 3H), 3.33 (m, 4H), 1.13(s, 9H)

[164]

[165] 단계 4: (R)-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 3)의 제조

[166] 반응기에 (R)-메틸

2-(2-(벤질옥시카르보닐아미노)에틸아미노)-3-t-부톡시프로파노에이트 39.5 kg을 메탄올 276 L에 녹인 후 질소로 퍼징시킨 후 팔라듐/탄소 (10% 물 혼합물) 5.9 kg을 넣고 수소 압력을 10 bar로 유지시키면서 3시간 동안 교반시켰다. 반응액을 여과시킨 후 감압 농축시키고 다시 이소프로필에테르 30 L를 넣고 공비시켰다. 농축액에 이소프로필에테르 158 L(115 kg), 에틸 아세테이트 39 L(35 kg), 실리카겔 36.4 kg을 넣고 1시간 동안 교반시킨 후 감압 여과한 후 감압 농축시켰다. 농축 잔사에 메탄올 30 L를 넣고 공비시킨 후 반응기에 농축액과

메탄올 221 L를 투입하였다. 질소를 퍼징 후 팔라듐/탄소(10% 물 혼합물) 11.85 kg을 투입한 후 수소 압력을 15 bar로 유지시키면서 6시간 동안 교반시켰다. 반응액을 여과한 후 감압 농축시켰다. 농축액에 이소프로필에테르 80 L와 정제수 80 L를 넣고 2회에 걸쳐 수층을 분리하였다. 5회에 걸쳐, 수층에 염화메틸렌/이소프로판올=5:1 (126L)을 가하여 교반시킨 후 유층을 분리하였다. 유층을 황산나트륨 50 kg로 탈수 여과하여 표제화합물 9.7 kg을 수득하였다.

[167] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.41(brs, 1H), 3.76(m, 3H), 3.63(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.16(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.45(brs, 1H), 1.17(s, 9H)

[168]

[169] 단계 5: (R)-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온 디-p-톨루오일-L-타르타르산염(화학식 3)의 제조

[170] 반응기에 (R)-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온 100.0 g을 아세톤 500 mL에 녹인 후 디-p-톨루오일-L-타르타르산 207.4 g을 아세톤 700 mL에 녹인 용액을 천천히 가하였다. 반응액을 1시간 교반시킨 후 생성된 고체를 여과하여 표제 화합물 251.4 g을 수득하였다.

[171] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.03(brs, 1H), 7.83(d, 4H), 7.32(d, 4H), 5.67(s, 2H), 3.55-3.66(m, 3H), 3.18-3.29 (m, 3H), 3.04(m, 1H), 2.36(s, 6H), 1.10(s, 9H)

[172]

[173] <실시예 6>

(R)-4-[(R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 1) 염산염의 제조

[174] 단계 1: t-부틸

(R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카르바메이트의 제조

[175] (R)-3-t-부톡시카르보닐아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익 산(화학식 2) 1.0 g을 염화메틸렌 15 mL에 녹인 후 반응액을 0 °C로 냉각하였다. 반응액을 교반하면서 4-메틸폴포린 0.43 mL를 적가하고, 10분 후 이소부틸클로로포메이트 0.47 mL를 적가한 후 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 규조토로 여과, 염화메틸렌 5 mL로 세척한 후, 여액을 0 °C로 냉각하였다. 냉각한 여액에 (R)-(3-t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 3) 838 mg을 테트라히드로퓨란 3 mL에 녹인 용액, 디이소프로필에틸아민 1.1 mL를 가하고 1시간 동안 교반시켰다. 다음으로 에틸 아세테이트 20 ml로 희석한 후 소금물로 2회 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 탈수 및 농축하였다. 잔사를 관 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 838 mg을 수득하였다.

[176] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03(m, 1H), 6.88(m, 1H), 5.97(m, 1H), 5.48(m, 1H), 4.16~4.07(m, 1H), 4.02~3.91(m, 1H), 3.74(m, 2H) 3.37(m, 2H), 3.24(m, 1H), 2.92(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.59(m, 2H), 1.34(d, 9H), 1.13(s, 9H)

[177]

- [178] 단계 2: (R)-4-[(R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄오일]-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 1) 염산염의 제조
- [179] 상기 단계 1의 t-부틸 (R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카르바메이트 97 mg을 메탄올 3 mL에 녹인 후 2N-염산/디에틸 에테르 2 mL를 가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 농축 및 감압 건조하여 거품성 고체로서 표제 화합물 64 mg을 수득하였다.
- [180] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.37(m, 1H), 7.23(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.59~4.40(m, 1H), 3.93(m, 1H), 3.90~3.83(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.89~2.66(m, 2H), 1.18(s, 3H), 1.11(s, 6H)
- [181] Mass (M+1) : 402
- [182]
- [183] <실시예 7>
(R)-4-[(R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄오일]-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 1)의 제조
- [184] 단계 1: 벤질
(R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카르바메이트의 제조
- [185] 실시예 6의 단계 1에서 (R)-3-t-부톡시카르보닐아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄오일 산 대신 (R)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄오일 산 50.0 g을, (R)-(3-t-부톡시메틸)피페라진-2-온 대신 (R)-(3-t-부톡시메틸)피페라진-2-온 디-p-톨루오일-L-타르타르산염 85.7 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 6의 단계 1과 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물 65.7 g을 수득하였다.
- [186] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20~7.38(m, 5H), 7.04(m, 1H), 6.86(m, 1H), 6.74 및 6.61(br s, 1H), 5.79(m, 1H), 5.00(m, 2H), 4.91 및 4.69(m, 1H), 4.41 및 4.25(m, 1H), 4.16 및 3.99(m, 1H), 3.68~3.90(m, 3H), 3.21~3.38(m, 2H), 2.96~3.12(m, 2H), 2.59~2.90 (m, 2H), 1.45 및 1.11(s, 9H)
- [187]
- [188] 단계 2: (R)-4-[(R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄오일]-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 1)의 제조
- [189] 상기 단계 1의 벤질 (R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카르바메이트 65.7 g을 메탄올 409 mL에 녹인 후 팔라듐/카본 13.1 g을 에틸아세테이트 92 ml에 적신 용액을 가하고 수소 압력 15 bar 하에서 2시간 교반하였다. 반응액을 규조토로 여과한 후 감압 농축하여 표제 화합물 34.8 g을 수득하였다.
- [190] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27(m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.56~4.39(m, 1H),

3.96~3.81(m, 3H), 3.70(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.43~3.32(m, 1H), 2.83~ 2.65(m, 3H),
2.58~2.40(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 6H)

[191] Mass (M+1) : 402

[192]

[193] <실시예 8>

(R)-4-[(R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 1) 타르타르산염의 제조

[194] 단계 1: (R)-4-[(R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 1)의 제조

[195] 실시예 6에서 수득한 화학식 1의 염산염 화합물 60 mg을 5% 탄산수소나트륨 수용액 10 mL를 가하고 디클로로메탄/2-프로판올(4/1(v/v)) 혼합용액 10 mL를 가하여 2회 추출하여 유기층을 감압 건조하여 고체로서 표제 화합물 55 mg을 수득하였다.

[196] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.27(m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.56~4.39(m, 1H), 3.96~3.81(m, 3H), 3.70(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.43~3.32(m, 1H), 2.83~ 2.65(m, 3H), 2.58~2.40(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 6H)

[197] Mass (M+1) : 402

[198]

[199] 단계 2: (R)-4-[(R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 1) 타르타르산염의 제조

[200] 상기 단계 1 또는 실시예 7의 화합물 55 mg을 아세톤 0.56 mL에 녹인 후, L-타르타르산 26 mg을 에탄올/물(9/1(v/v)) 0.35 mL에 녹인 용액을 천천히 가하여 30분간 교반시켰다. 여기에 2-프로판올 0.56 mL를 다시 가하고 10분간 교반시킨 후 여과하여 고체로서 표제 화합물 77 mg을 수득하였다.

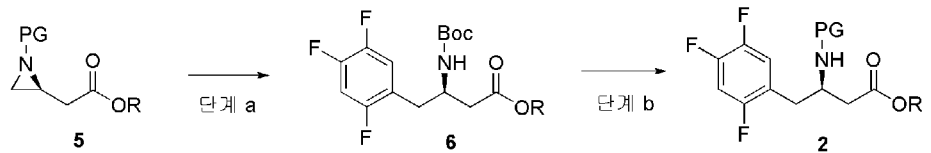
[201] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.38(m, 1H), 7.22(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.59~4.40(m, 1H), 4.40(s, 2H), 3.93(m, 1H), 3.90~3.83(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.89~2.66(m, 2H), 1.15(s, 3H), 1.11(s, 6H)

[202] Mass (M+1) : 402

청구범위

[청구항 1] 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 5의 화합물에 그리나드(Grignard) 시약을 이용하여 아지리딘링을 개원하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계(단계 a); 및 상기 화학식 6의 화합물을 가수분해한 후 아민 보호기를 도입하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계(단계 b)를 포함하는 화학식 2로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 중간체의 제조방법:

[반응식 1]

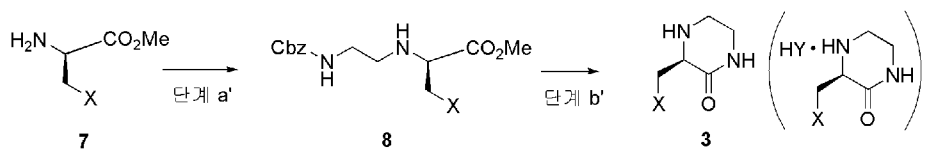


(상기 반응식 1에서 PG는 보호기이고, R은 C₁~C₅의 저급알킬이다).

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 아민 보호기는 부톡시카르보닐(Boc) 또는 벤질옥시카르보닐(Cbz)인 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 중간체의 제조방법.

[청구항 3] 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 화학식 7의 화합물을 아민기가 보호된 아미노알데히드 화합물 및 환원시약과 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계(단계 a'); 및 상기 화학식 8의 화합물에 수소 반응을 일으켜 아민 보호기를 제거하고, 고리화 반응을 유도하여 화학식 3의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계(단계 b')를 포함하는 화학식 3으로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 중간체의 제조방법:

[반응식 2]

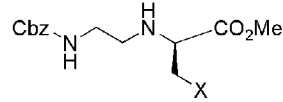


(상기 반응식 2에서, X는 OR¹, SR¹ 또는 NR¹R²이며, 이때 R¹, R²는 각각 C₁-C₅의 저급알킬이고, NR¹R²의 경우 R¹과 R²는 O의 헤테로 원소를 포함하여 5원 내지 7원의 고리를 이룰 수 있으며, HY는 유리산이다).

[청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 수소 반응은 팔라듐/탄소를 이용하는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 중간체의 제조방법.

[청구항 5] 하기 화학식 8로 표시되는 제3항의 화학식 3의 화합물 제조시 생성되는 중간체:

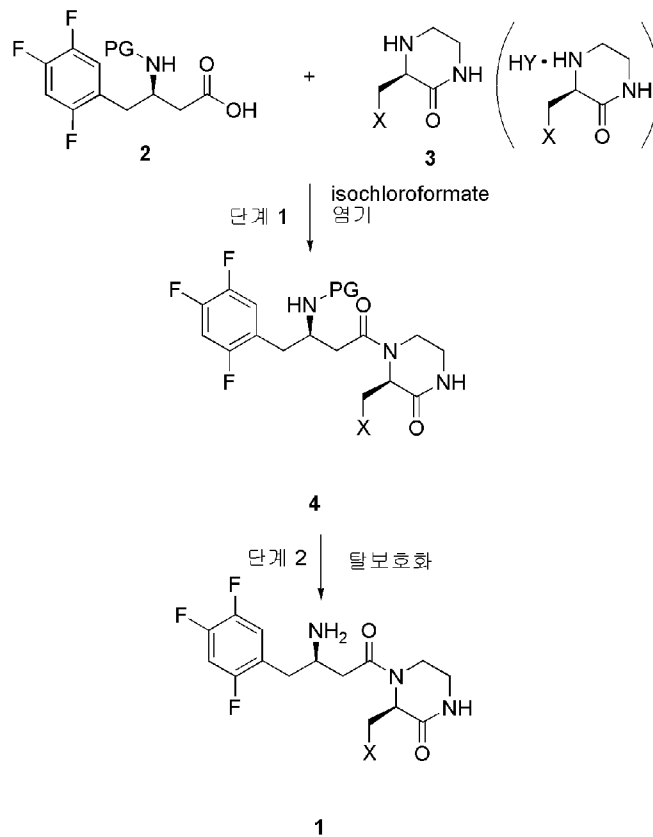
[화학식 8]



[청구항 6]

(상기 화학식 8에서, X는 제3항의 반응식 2에서 정의한 바와 같다).
 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 반응용매 하에서 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 이소클로로포메이트 및 염기를 사용하여 반응시켜 펩티드 결합으로 연결된 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및
 상기 단계 1에서 제조된 화학식 4의 화합물의 아민 보호기를 제거하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법:

[반응식 3]



[청구항 7]

(상기 반응식 3에서, PG는 보호기이고, X 및 HY는 제3항의 반응식 2에서 정의한 바와 같다).
 제6항에 있어서, 상기 반응용매는 톨루엔, 테트라히드로푸란, 염화메틸렌, 아세토니트릴 및 N,N-디메틸포름아마이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.

- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 염기는 N-메틸 몰포린, 이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 및 피리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.
- [청구항 9] 제6항에 있어서, 상기 단계 1의 반응은 -20 °C~상온에서 수행하는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.
- [청구항 10] 제6항에 있어서, 상기 아민 보호기는 부톡시카르보닐(Boc) 또는 벤질옥시카르보닐(Cbz)인 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.
- [청구항 11] 제6항에 있어서, 상기 단계 2는 아민 보호기가 부톡시카르보닐(Boc)인 경우 상기 화학식 4의 화합물을 트리플루오로아세트산/디클로로메탄, 에틸 아세테이트/염화수소, 디에틸에테르/염화수소, 염화수소/디클로로메탄 또는 메탄올/염화수소와 반응시켜 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.
- [청구항 12] 제6항에 있어서, 상기 단계 2는 아민 보호기가 벤질옥시카르보닐(Cbz)인 경우, 상기 화학식 4의 화합물을 팔라듐/카본 존재 하에서 수소와 반응시킴으로써 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.