



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년03월13일
 (11) 등록번호 10-1715682
 (24) 등록일자 2017년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07C 229/36 (2006.01) C07C 13/615 (2006.01)
 C07C 25/13 (2006.01) C07D 209/52 (2006.01)
 C07D 213/63 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
 C07C 229/36 (2013.01)
 C07C 13/615 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2015-0150678
 (22) 출원일자 2015년10월29일
 심사청구일자 2015년10월29일
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2015087262 A1
 WO2014202668 A1
 WO2004052850 A2
 WO2005094323 A2

(73) 특허권자
경동제약 주식회사
 경기도 화성시 양감면 제약단지로 224-3
 (72) 발명자
이병석
 서울특별시 서초구 방배로 14, 5동 802호 (방배동, 임광아파트)
신상훈
 경기도 수원시 장안구 화산로 263, 101동 1304호 (율전동, 신일아파트)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **삭사글립틴의 제조를 위한 신규 중간체, 이의 제조방법 및 이를 이용한 삭사글립틴의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 삭사글립틴의 제조에 사용되는 신규 중간체, 이의 제조방법 및 이를 이용한 삭사글립틴의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 신규 중간체를 이용하여 간단하고 경제적으로 고순도의 삭사글립틴 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 고수율로 제조할 수 있다.

(52) CPC특허분류

C07C 25/13 (2013.01)

C07D 209/52 (2013.01)

C07D 213/63 (2013.01)

(72) 발명자

안유길

경기도 수원시 팔달구 정자천로32번길 20, 161동
1303호 (화서동, 한독.LG아파트)

권은정

경기도 수원시 권선구 탑동로 37-9, 303호 (탑동)

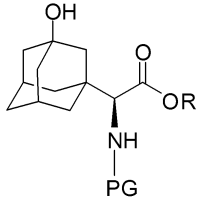
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물:

[화학식 1]



상기 식에서,

R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

PG는 아민 보호기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

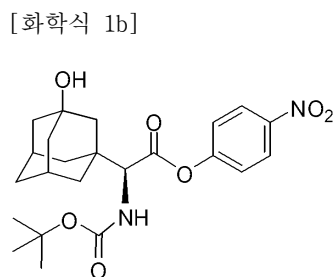
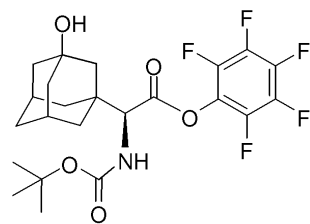
하기 화학식 1a의 펜타플루오로페닐 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트;

하기 화학식 1b의 4-니트로페닐 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트;

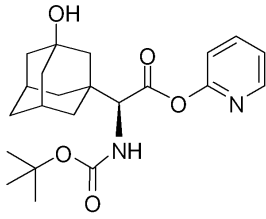
및

하기 화학식 1c의 2-피리딜 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트;

로 이루어진 군으로 선택된 것인 화합물:



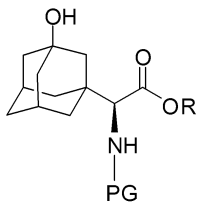
[화학식 1c]



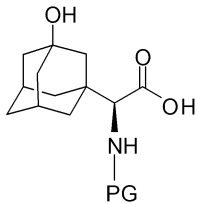
청구항 3

염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

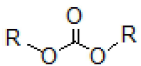
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서,

R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

PG는 아민 보호기이다.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물의 몰당량비는 1:1 내지 1:3 인 것인 제조방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 피리딘, N-메틸몰로린, 트라이소프로필아민 및 디이소프로필에틸아민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 것인 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 염기는 트리에틸아민인 제조방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 2-프로판올, 아세트니트릴, 에틸아세테이트, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 톨루엔,

디클로로메탄, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭시드, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 유기용매 하에서 반응하는 것인 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 유기용매는 에틸아세테이트인 제조방법.

청구항 9

제3항에 있어서, 상기 반응은 0 내지 80 °C에서 수행되는 것인 제조방법.

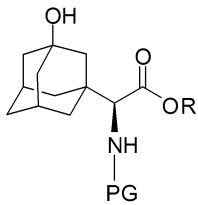
청구항 10

(S1) 제3항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 따라 염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

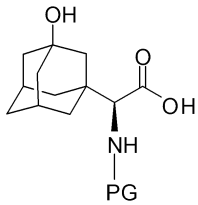
(S2) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

를 포함하는 삭사글립틴의 제조방법:

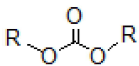
[화학식 1]



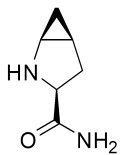
[화학식 2]



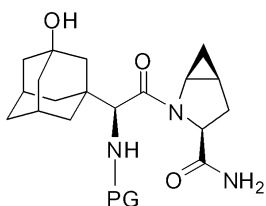
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



상기 식에서,

R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고, PG는 아민 보호기이다.

청구항 11

제10항에 있어서, (S1) 단계에서 제조된 화학식 1로 표시되는 화합물을 단리하지 않고 (S2) 단계를 수행하는 것인 제조방법.

청구항 12

제10항에 있어서, (S1) 단계의 화학식 2로 표시되는 화합물 및 (S2) 단계의 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 몰당량비는 1:1 내지 1:3 인 제조방법.

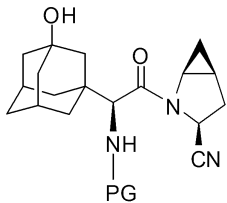
청구항 13

제10항에 있어서, (S2) 단계의 반응은 0 내지 80 °C의 온도에서 수행되는 것인 제조방법.

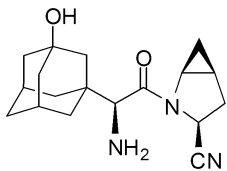
청구항 14

제10항에 있어서, (S3) 상기 화학식 5로 표시되는 화합물의 아마이드 작용기를 탈수 및 가수 분해하여 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및 (S4) 화학식 6으로 표시되는 화합물의 아민 보호기를 탈보호화하여 하기 화학식 7로 표시되는 화합물(삭사글립틴)을 제조하는 단계를 더 포함하는 제조방법:

[화학식 6]



[화학식 7]



PG는 아민 보호기이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 디펩티딜 펩티다제 IV(Dipeptidyl Peptidase IV, 이하 'DPP-IV'라 함) 억제제인 삭사글립틴의 제조를 위한 신규 중간체, 이의 제조방법 및 이를 이용한 삭사글립틴의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

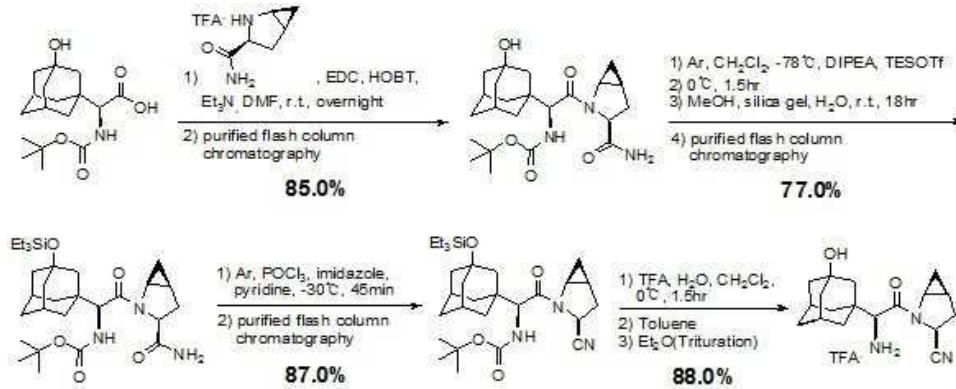
[0002] 당뇨병 치료에 대한 새로운 흐름으로 인슐린의 직접적인 투여를 제외하고 호르몬으로 혈당을 낮출 수 있는 후보군 중에서 글루카곤 유사 펩티드-1(Glucagon Like Peptide-1, 이하 'GLP-1'라 함)이라는 인크레틴(Incretin) 호르몬을 조절하는 치료법이 있다. 인크레틴은 장에서 분비된 후 지속적인 작용을 나타내지 못하고 DPP-IV라는 효소에 의해서 빠르게 비활성형으로 분해된다(반감기 2분 이내). 이에 DPP-IV의 활성을 억제 또는 저해하면 즉, 제2형 당뇨병 환자에서 GLP-1을 파괴하는 DPP-IV를 억제하면 GLP-1의 농도가 증가하여 혈당이 감소하며(Diabetes. 1998, 47(11), 1663-1670), 이러한 DPP-IV의 선택적인 억제는 GLP-1의 분해를 막아 인슐린 분비 촉진 효과를 증진시킬 수 있다는 내용(Diabetes. 1998, 47(5), 764-769)의 연구가 보고된 바 있다. 이러한 점을

이용해 개발된 약제가 DPP-IV 억제제이다.

[0003] DPP-IV 억제제에 관한 연구에서 브리스톨-마이어스스퀴브(Bristol-Myers Squibb) 사는 시클로프로필-접합 피롤리딘에 기초한 구조를 갖는 화합물인 삭사글립틴(Saxagliptin)을 개발하였다. 현재 DPP-IV 억제제의 약리기전으로 제2형 당뇨병 치료 용도인 삭사글립틴 일수화물이 ONGLYZA(등록상표)라는 상표로 시판되고 있다.

[0004] 삭사글립틴(Saxagliptin)은 국제공개특허공보 WO 2001/068603호에 최초로 개시되었고 하기 반응식 1의 경로로 삭사글립틴 트리플루오로아세트산염을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0005] [반응식 1]

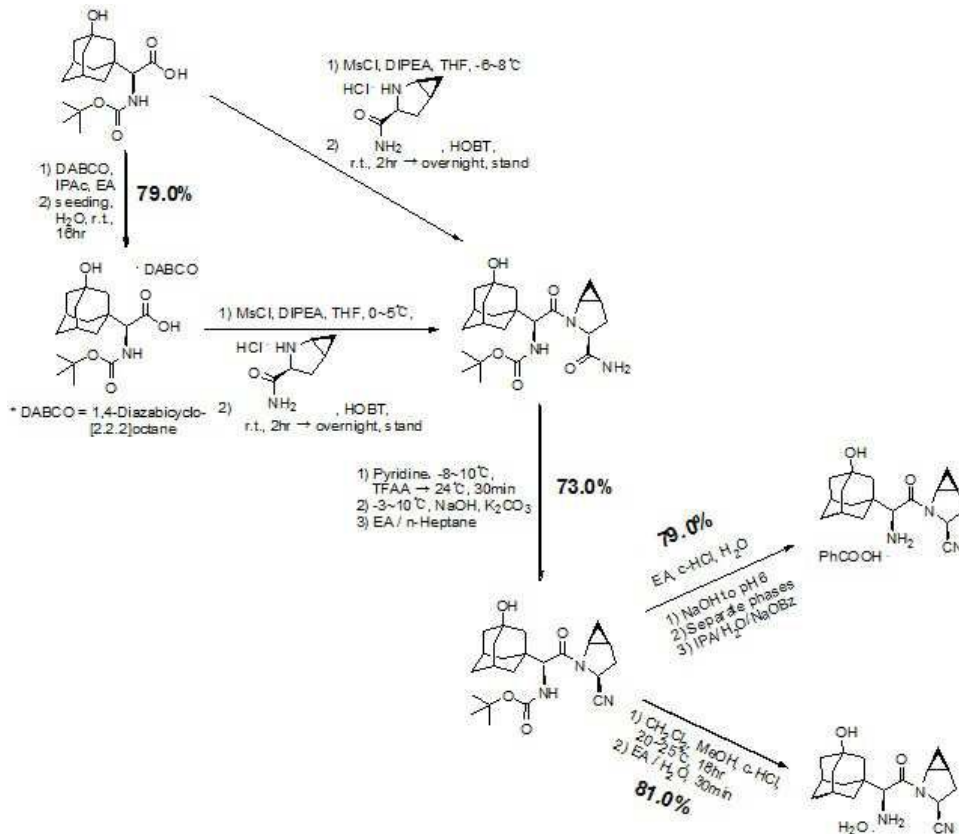


[0006] 상기 반응식 1에서는, (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세트산과 (1S,3S,5S)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산염을 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC) 및 히드록시벤조트리아졸(HOBT), 트리에틸아민 존재 하에서 N,N-디메틸포름아미드(DMF)에서 밤새 실온으로 반응시켜 t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트를 제조한 후, 알콜 작용기 부분을 트리에틸실릴 트리플레이트(TEOSf)을 사용하여 보호하고 이미다졸 및 옥시염화 인에서 탈수 반응하여 니트릴기를 형성한 후, 아민 보호기인 t-부톡시 카르보닐기와 알콜 보호기인 트리에틸실릴기를 탈보호하여 삭사글립틴 트리플루오로아세트산염을 제조하는 방법을 개시하고 있다.

[0008] 그러나, 초기 아미드 결합 반응에서 사용되는 EDC 및 HOBT는 상당히 고가의 시약이고 추출 공정에서 층분리가 잘 되지 않는 어려움이 있다. 또한, -78 °C 조건의 극저온 반응 공정을 포함하고 있으며, 대부분의 공정에서 크로마토그래피를 통한 정제를 진행하기에 산업화의 대량 생산에는 상당히 어려운 난점이 있다.

[0009] 국제공개특허공보 WO 2004/052850호에는 하기 반응식 2와 같이 삭사글립틴 벤조산염 및 일수화물을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0010] [반응식 2]



[0011]

[0012]

상기 반응식 2에는, (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세트산 또는 이의 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄염(DABCO)을 메탄술포닐클로라이드(MsCl) 및 휘니그 염기(디이소프로필에틸아민 또는 DIPEA)와 반응시키고 (1S,3S,5S)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복사미드 염산염과 히드록시벤조트리아졸(HOBT)의 존재 하에 t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트를 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0013]

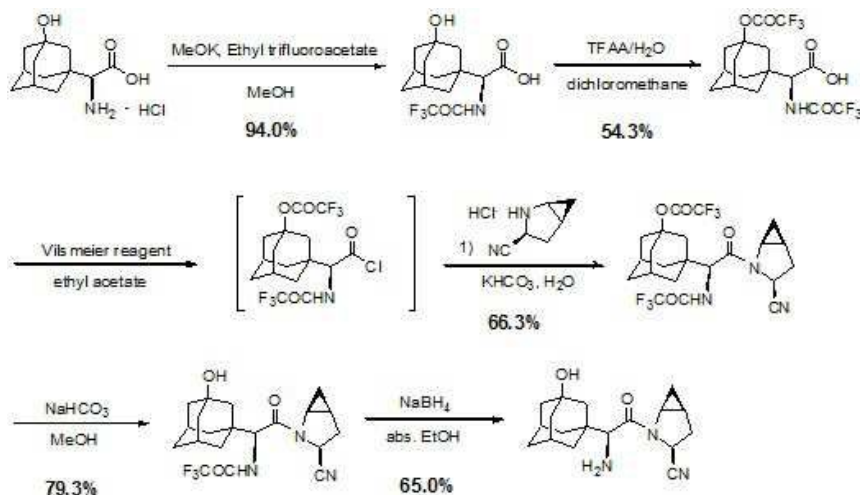
하지만, 상기 반응식 2에 사용된 HOBT는 상당히 고가의 시약이기에 생산 단가를 증가시키는 요인이며 MsCl은 수분에 민감하여 약간의 함습에도 분해되는 시약이기에 원료 보관 및 관리에 있어 난점이 있다. 뿐만 아니라 2시간 반응 후 실온에서 밤새 방치하는 공정이기에 공정의 수율이나 순도에 대한 언급이 없다.

[0014]

국제공개특허공보 WO 2005/094323호는 하기 반응식 3과 같이 삭사글립틴을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0015]

[반응식 3]



[0016]

[0017]

상기 반응식 3에는, 빌스마이어 반응(Vilsmeier reaction)을 통하여 카르복시산 부분을 카르복실 클로라이드로

합성 후 (1S,3S,5S)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴 염산염과 커플링하는 반응이 개시되어 있다.

[0018] 하지만, 수분에 상당히 취약하고 고가인 빌스마이어 반응(Vilsmeier reaction) 시약인 (클로로메틸렌)디메틸암모늄 클로라이드가 사용되어 원료 보관 및 관리에 있어 난점이 있으며 중간체 제조 수율 또한 66.3% 로 상당히 저조하다.

[0019] 이에, 본 발명자들은 상기 종래 기술의 문제점을 해결하기 위해 삭사글립틴의 신규 중간체 및 이의 제조방법을 도입하여 산업화에 적용할 수 있는 방법을 제공하려 한다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0020] (특허문헌 0001) 국제공개특허공보 WO 2001/068603호
- (특허문헌 0002) 국제공개특허공보 WO 2004/052850호
- (특허문헌 0003) 국제공개특허공보 WO 2005/094323호

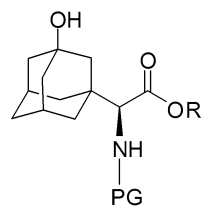
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0021] 본 발명의 목적은 삭사글립틴 제조에 사용될 수 있는 신규 중간체를 제공하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규 중간체의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규 중간체를 이용하여 삭사글립틴을 고순도 및 고수율로 얻는 제조방법을 제공하는 것이다.

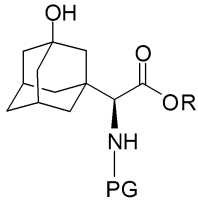
과제의 해결 수단

- [0024] 본 발명은 삭사글립틴의 제조에 사용될 수 있는 신규 중간체를 제공한다.
- [0025] 구체적으로, 본 발명의 신규 중간체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이다.
- [0026] [화학식 1]



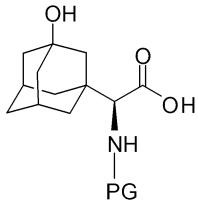
- [0027] 상기 식에서,
- [0028] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,
- [0030] PG는 아민 보호기이다.
- [0031] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.
- [0032] 구체적으로, 본 발명의 신규 중간체 화학식 1의 제조방법은, 염기 존재하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시키는 단계를 포함한다.

[0033] [화학식 1]



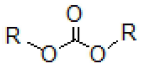
[0034]

[0035] [화학식 2]



[0036]

[0037] [화학식 3]



[0038]

[0039] 상기 식에서,

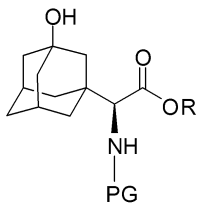
[0040] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0041] PG는 아민 보호기이다.

[0042] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 이용하여 식사글립틴을 제조하는 방법을 제공한다.

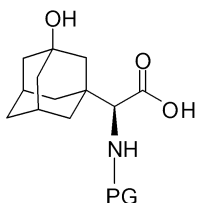
[0043] 구체적으로, (S1) 염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 제조하는 단계; 및 (S2) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0044] [화학식 1]



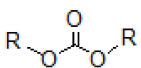
[0045]

[0046] [화학식 2]



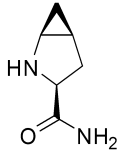
[0047]

[0048] [화학식 3]



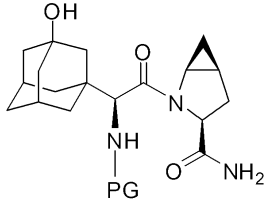
[0049]

[0050] [화학식 4]



[0051]

[0052] [화학식 5]



[0053]

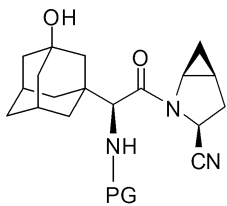
[0054] 상기 식에서,

[0055] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0056] PG는 아민 보호기이다.

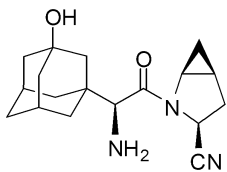
[0057] 추가적으로, 본 발명의 삭사글립틴을 제조하는 방법은, (S3) 상기 화학식 5로 표시되는 화합물의 아미드 작용기를 탈수 및 가수 분해하여 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및 (S4) 화학식 6으로 표시되는 화합물의 아민 보호기를 탈보호화하여 하기 화학식 7로 표시되는 화합물(삭사글립틴)을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0058] [화학식 6]



[0059]

[0060] [화학식 7]



[0061]

[0062] PG는 아민 보호기이다.

발명의 효과

[0063] 본 발명의 신규 중간체 및 이의 제조방법을 제공하여 간단하고 경제적으로 고순도의 삭사글립틴을 고수율로 제조할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 본 발명의 삭사글립틴의 제조에 유용하게 사용될 수 있는 신규 중간체 및 이의 제조방법을 제공한다.

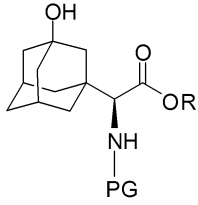
[0065] 또한, 본 발명은 상기 신규 중간체를 이용하여 삭사글립틴을 제조하는 방법을 제공한다.

[0066] 이하에서 각각에 대하여 상세히 설명하기로 한다.

[0068] **신규 중간체**

[0069] 본 발명의 신규 중간체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이다.

[0070] [화학식 1]



[0071]

[0072] 상기 식에서,

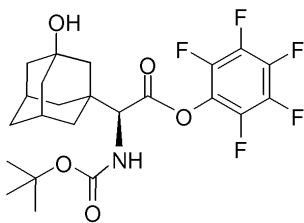
[0073] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0074] PG는 아민 보호기이다.

[0075] 본 발명에 있어서, PG는 아민 보호기로 사용될 수 있는 것이라면 어떠한 것도 적용될 수 있다. 아민 보호기의 구체적인 예로, Boc[t-부틸옥시카르보닐(t-butyloxycarbonyl)], Cbz[벤질옥시카르보닐(benzyloxycarbonyl)], Fmoc[플루오레닐메틸옥시카르보닐(flourenylmethyloxycarbonyl)], 아세틸(acetyl) 또는 벤조일(benzoyl)를 포함할 수 있다. 다만, 이에 한정되지 않는다.

[0076] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1a의 펜타플루오로페닐 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트일 수 있다.

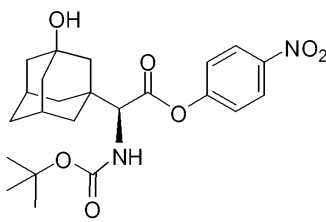
[0077] [화학식 1a]



[0078]

[0079] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1b의 4-니트로페닐 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트일 수 있다.

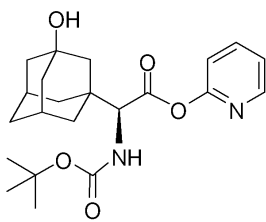
[0080] [화학식 1b]



[0081]

[0082] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면, 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1c의 2-피리딜 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트일 수 있다.

[0083] [화학식 1c]



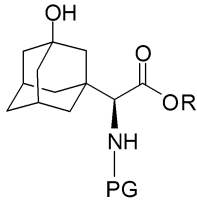
[0084]

[0085] 본 발명의 신규 중간체를 이용하여 삭사글립틴을 고순도 및 고수율로 제조할 수 있는 장점이 있다.

[0087] 신규 중간체 화학식 1의 제조방법

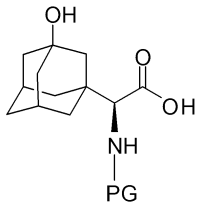
[0088] 본 발명의 신규 중간체 화학식 1의 제조방법은, 염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시키는 단계를 포함한다.

[0089] [화학식 1]



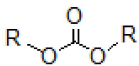
[0090]

[0091] [화학식 2]



[0092]

[0093] [화학식 3]



[0094]

[0095] 상기 식에서,

[0096] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0097] PG는 아민 보호기이다.

[0098] 상기 아민 보호기는 위에서 설명한 바와 같다.

[0099] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 3의 카르보네이트 유도체는 전자 끄는 기(Electron Withdrawing Group)를 포함한 페닐기 또는 피리딜기를 포함하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 비스(펜타플루오로페닐) 카르보네이트(bis(pentafluorophenyl) carbonate), 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트(bis(4-nitrophenyl) carbonate), 디-2-피리딜 카르보네이트(di-2-pyridyl carbonate)일 수 있다.

[0100] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 3의 카르보네이트 유도체는 상기 화학식 2의 화합물 1 몰당량 대비 1 내지 3 몰당량으로 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 1 내지 1.5몰 당량의 비율로 사용하는 것이다.

[0101] 본 발명에 있어서, 상기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 피리딘, N-메틸몰포린, 트리이소프로필아민 및 디이소프로필에틸아민으로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 트리에틸아민이다. 또한, 염기의 사용량은 상기 화학식 2의 화합물 1 몰당량 대비 1 내지 3 몰당량으로 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 1 내지 1.5 몰당량의 비율로 사용하는 것이다.

[0102] 본 발명에 있어서, 상기 반응은 촉매 존재 하에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 4-디메틸아미노피리딘을 촉매로 사용할 수 있다.

[0103] 본 발명에 있어서, 상기 반응은 유기용매에서 수행될 수 있다. 상기 유기용매는 2-프로판올, 아세트니트릴, 에틸아세테이트, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 톨루엔, 디클로로메탄, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭시드, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 에틸아세테이트와 디메틸포름아미드를 사용할 수 있고, 가장 바람직하게는 에틸아세테이트를 사용할 수 있다. 또한, 유기용매의 사용량은 화학식 2의 화합물 대비 2 내지 20 부피비로 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 3 내지 10 부피비로 사용하는 것이다.

[0104] 본 발명에 있어서, 상기 반응은 0 내지 100 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 0 내지 80 °C의 온도

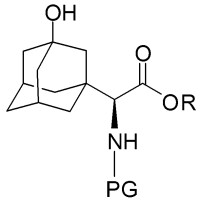
에서 수행될 수 있다. 보다 바람직하게는, 20 내지 70 °C의 온도에서 수행될 수 있다.

[0106] **신규 중간체를 이용한 삭사글리핀의 제조방법**

[0107] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 이용하여 삭사글리핀을 제조하는 방법을 제공한다.

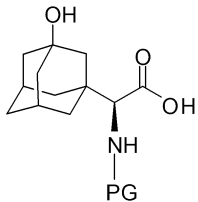
[0108] 구체적으로, (S1) 염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 제조하는 단계; 및 (S2) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

[0109] [화학식 1]



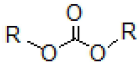
[0110]

[0111] [화학식 2]



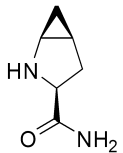
[0112]

[0113] [화학식 3]



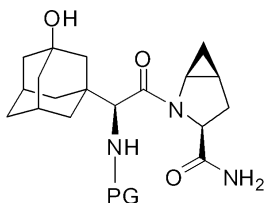
[0114]

[0115] [화학식 4]



[0116]

[0117] [화학식 5]



[0118]

[0119] 상기 식에서,

[0120] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0121] PG는 아민 보호기이다.

[0122] 상기 아민 보호기는 위에서 설명한 바와 같다.

[0123] 본 발명에 있어서, 상기 (S1) 단계는 본 발명의 신규 중간체 제조방법에 대한 설명에서 언급한 바와 같다.

[0124] 본 발명에 있어서, 상기 (S2) 단계는 (S1) 단계에서 제조된 화학식 1로 표시되는 화합물을 단리하지 않고 곧바로

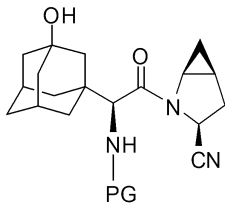
로 반응에 사용할 수 있다.

[0125] 본 발명에 있어서, (S2) 단계의 화학식 4로 표시되는 화합물 또는 이의 염은 (S1) 단계의 화학식 2로 표시되는 화합물 1 몰당량 대비 1 내지 3 몰당량으로 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 1 내지 1.5 몰당량의 비율로 사용하는 것이다.

[0126] 본 발명에 있어서, 상기 (S2) 단계의 반응은 0 내지 100 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 0 내지 80 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 보다 바람직하게는, 20 내지 70 °C의 온도에서 수행될 수 있다.

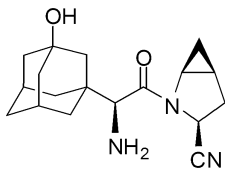
[0127] 본 발명에 있어서, (S3) 화학식 5로 표시되는 화합물의 아미드 작용기를 탈수 및 가수 분해하여 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및 (S4) 화학식 6으로 표시되는 화합물의 아민 보호기를 탈보호하여 하기 화학식 7로 표시되는 화합물(삭사글립틴)을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0128] [화학식 6]



[0129]

[0130] [화학식 7]



[0131]

[0132] 본 발명에 있어서, 상기 (S4) 단계는 통상적인 아민 보호기 탈보호화 반응 조건에서 수행될 수 있다.

[0133] 본 발명의 삭사글립틴 제조방법은, 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 이용하는 간단한 공정에도 불구하고 고순도 및 고수율로 삭사글립틴을 제조할 수 있는 장점이 있다. 따라서, 화학식 1로 표시되는 신규 중간체는 삭사글립틴의 약제학적으로 허용가능한 염을 대량생산하는데 이용될 수 있다.

[0135] 이하, 본 발명의 바람직한 방법을 실시예에서 구체적으로 상술하기로 한다. 이들 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 하나의 예시로 본 발명의 권리 범위가 이들 실시예에 국한되는 것은 아니다.

[0137] **실시예 1: 펜타플루오로페닐 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트(화학식 1a)의 제조**

[0138] 에틸아세테이트 163 ml에 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세트산 32.5 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 비스(펜타플루오로페닐)카르보네이트 43.3 g(0.11 몰)을 가하고 현탁액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 감압 농축하여 용매를 제거한 후 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출액; n-헥산:에틸아세테이트=4:1)로 정제하여 45.7 g (93.1 %)의 펜타플루오로페닐 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트를 얻었다.

[0139] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.47 (s, 9H), 1.59-2.30 (m, 14H), 5.30-5.31 (m, 1H)

[0141] **실시예 2: 4-니트로페닐 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트(화학식 1b)의 제조**

[0142] 디메틸포름아미드 98 ml에 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세트산 32.5 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰) 및 4-디메틸아미노피리딘 1.2 g(0.01 몰)을 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 비스(4-니트로페닐)카르보네이트 33.4 g(0.11 몰)을 가하고 현탁액을 70 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인한 후 반응액에 에틸아세테이트 98 ml를 가하고 물 98 ml로 세척하고 무수황산마그네슘 건조 후 감압 농축하여 용매를 제거하고 얻어진 잔

사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출액; n-헥산:에틸아세테이트=1:1)로 정제하여 40.1 g (90.0 %)의 4-니트로페닐 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트를 얻었다.

- [0143] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.46 (s, 9H), 1.58-2.29 (m, 14H), 5.26-5.28 (m, 1H), 7.32-7.33 (m, 2H), 8.26-8.27 (m, 2H)
- [0145] **실시예 3: 2-피리딜 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세테이트(화학식 1c)의 제조**
- [0146] 에틸아세테이트 163 ml에 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세트산 32.5 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 디-2-피리딜 카르보네이트 23.8 g(0.11 몰)을 가하고 현탁액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고 감압 농축하여 용매를 제거한 후 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출액; n-헥산:에틸아세테이트=4:1)로 정제하여 37.1 g (92.2 %)의 2-피리딜 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일) 아세테이트를 얻었다.
- [0147] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.45 (s, 9H), 1.51-2.26 (m, 14H), 5.48-5.50 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.23-7.24 (t, 1H), 7.79-7.81 (t, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H)
- [0149] **실시예 4: t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트(화학식 5)의 제조**
- [0150] 에틸아세테이트 163 ml에 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세트산 32.5 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 비스(펜타플루오로페닐)카르보네이트 43.3 g(0.11 몰)을 가하고 현탁액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다.
- [0151] TLC로 반응 완결을 확인한 후 (1S,3S,5S)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복사미드 염산염 17.9 g(0.11 몰)을 가하고 70 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응완결을 확인한 후, 반응액에 에틸아세테이트 98 ml를 가하고 물 163 ml로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하였다. 농축된 잔사에 에틸아세테이트 163 ml 및 n-헥산 325 ml를 가하고 실온에서 10 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 39.0 g(90.1 %)의 t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트를 얻었다.
- [0152] ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz): δ 0.85-1.26 (m, 2H), 1.44-1.66 (m, 24H), 1.88-1.90 (m, 1H), 2.12-2.20 (dd, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.66-4.67 (dd, 1H), 4.85-4.86 (dd, 1H), 5.55-5.56 (m, 1H)
- [0154] **실시예 5: t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트(화학식 5)의 제조**
- [0155] 에틸아세테이트 163 ml에 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세트산 32.5 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 27.9 ml(0.20 몰) 및 4-디메틸아미노피리딘 1.2 g(0.01 몰)을 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 비스(4-니트로페닐)카르보네이트 33.4 g(0.11 몰)을 가하고 현탁액을 70°C에서 5시간 동안 교반하였다.
- [0156] TLC로 반응 완결을 확인한 후 (1S,3S,5S)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복사미드 염산염 17.9 g(0.11 몰)을 가하고 70 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응완결을 확인한 후, 반응액에 에틸아세테이트 98 ml를 가하고 물 163 ml로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 35.5 g(81.9 %)의 t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트를 얻었다.
- [0157] 여기서 spectrum data는 실시예 4와 동일함.
- [0159] **실시예 6: t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트(화학식 5)의 제조**
- [0160] 에틸아세테이트 163 ml에 (2S)-2-((t-부톡시카르보닐)아미노)-2-(3-히드록시아다만탄-1-일)아세트산 32.5

g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 디-2-피리딜 카르보네이트 23.8 g(0.11 몰)을 가하고 현탁액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반하였다.

[0161] TLC로 반응 완결을 확인한 후 (1S,3S,5S)-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복사미드 염산염 17.9 g(0.11 몰)을 가하고 70 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응완결을 확인한 후, 반응액에 에틸아세테이트 98 ml를 가하고 물 163 ml로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하였다. 농축된 잔사에 에틸아세테이트 163 ml 및 n-헥산 325 ml를 가하고 실온에서 10 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 36.9 g(85.3 %)의 t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트를 얻었다.

[0162] 여기서 spectrum data는 실시예 4와 동일함.

[0164] **실시예 7: t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-시아노-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트(화학식 6)의 제조**

[0165] 에틸아세테이트 217 ml에 실시예 4에서 제조한 t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-카바모일-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트 43.3 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 5 °C 이하로 냉각한 후 반응액에 트리에틸아민 69.7 ml(0.50 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리플루오로아세트산 무수물 30.4 ml(0.30 몰)를 가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 10 °C 이하로 냉각한 후 5N NaOH를 서서히 가하여 pH 9~10으로 조절한 후 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 정제수 130 ml를 가하고 1N HCl를 서서히 가하여 pH 6~7로 조절한 후 추출하였다. 유기층을 130 ml의 정제수로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하였다. 농축된 잔사에 45 ml의 에틸아세테이트 및 220 ml n-헥산을 가하고 실온에서 10 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 38.3 g(92.3 %)의 t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-시아노-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트를 얻었다.

[0166] HPLC 함량: 99.5 %

[0167] ¹H NMR (CH₃OD, 600MHz): δ 1.06-1.07 (m, 2H), 1.43-1.80 (m, 23H), 1.88-1.90 (m, 1H), 2.36-2.38 (dd, 1H), 2.55-2.58 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 4.45-4.47 (d, 1H), 5.03-5.05 (dd, 1H), 5.32-5.33 (m, 1H)

[0169] **실시예 8: (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시-1-아다만틸)아세틸]-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴 일수화물(삭사글립틴 일수화물)의 제조**

[0170] 2-프로판올 125 ml에 실시예 7에서 제조한 t-부틸 N-[(1S)-2-[(1S,3S,5S)-3-시아노-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-2-일]-1-(3-히드록시-1-아다만틸)-2-옥소에틸]카바메이트 41.5 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 26.5 ml의 농염산(35.0 %)을 서서히 가하여 40 °C로 유지하면서 3 시간 이상 교반하였다. 반응이 완결되면 실온으로 냉각하고 6N NaOH를 서서히 가하여 pH 6~7로 조절하였다. 감압 농축하여 125 ml의 디클로로메탄을 가하고 6N NaOH를 서서히 가하여 pH 9~10으로 조절한 후 추출하였다. 유기층을 모아서 125ml의 정제수로 세척하고 무수 황산마그네슘을 가한 후 실온 교반하여 감압 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 125 ml의 에틸아세테이트 및 정제수 4 ml에서 결정화하여 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시-1-아다만틸)아세틸]-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴 일수화물(삭사글립틴 일수화물) 28.2 g(84.7 %)을 얻었다.

[0171] HPLC 함량: 99.8 %

[0172] ¹H NMR (CH₃OD, 600MHz): δ 0.92-0.94 (m, 1H), 1.05-1.09 (m, 1H), 1.48-1.82 (m, 14H), 1.92-1.96 (m, 1H), 2.30-2.33 (dd, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 5.09-5.11 (dd, 1H)