



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

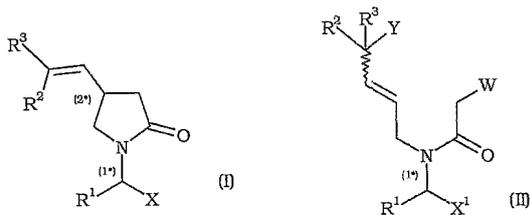
(45) 공고일자 2012년06월25일
(11) 등록번호 10-1159870
(24) 등록일자 2012년06월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/26 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7000546
(22) 출원일자(국제) 2005년05월26일
심사청구일자 2010년03월17일
(85) 번역문제출일자 2007년01월09일
(65) 공개번호 10-2007-0026794
(43) 공개일자 2007년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/005689
(87) 국제공개번호 WO 2005/121082
국제공개일자 2005년12월22일
(30) 우선권주장
04013715.0 2004년06월11일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
W02001062726 A1
전체 청구항 수 : 총 28 항
심사관 : 임혜준

(54) 발명의 명칭 분자내 알릴화에 의해 2-옥소-1-피롤리딘 유도체를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (II)의 중간체를 고리화시키는 것을 포함하여 하기 화학식(I)의 2-옥소-1-피롤리딘 유도체를 제조하는 신규한 방법에 관한 것이다:

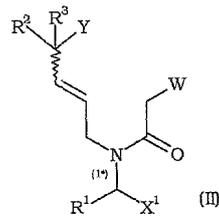
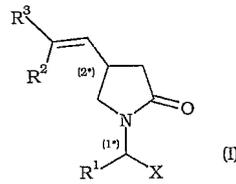


상기 식에서, 치환기는 명세서에서 정의한 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(II)의 중간체를 하나 이상의 유기 및/또는 무기 염기의 존재 하에서 고리화시키는 것을 포함하여 하기 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서,

R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며, 각각은 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 시아노, 아릴, $-COOR^7$, 할로젠, R^8COO- , R^9SO_3O- 또는 $R^{10}SO_2O-$ 이고,

R^1 은 R^a , R^b , 또는 아릴에 의해 치환되거나 비치환된 C_{2-20} 알케닐이며;

X 는 $-CONR^{11}R^{12}$, $-COOR^{13}$ 또는 $-CN$ 이며;

R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, $R^{a'}$ 및 $R^{b'}$ 로부터 선택되고,

R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 동일하거나 상이하고, 각각은 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬이고,

R^a 및 $R^{a'}$ 는 각각 독립적으로 C_{1-20} 알킬, 또는 하나 이상의 할로젠, 히드록시, 티올, 아미노, 니트로, 시아노, 티오시아나토, 카르복시, 술폰산, R^b 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 아릴옥시, 술폰아미드, 아실, 에스테르, 아미도, 아지도, 아실옥시, 에스테르옥시 및/또는 아미도옥시로 치환된 C_{1-20} 알킬이며;

R^b 및 $R^{b'}$ 는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 하나 이상의 할로젠, R^a 히드록시, 티올, 아미노, 니트로, 시아노, 티오시아나토, 카르복시, 술폰산, 아릴, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 아릴옥시, 술폰아미드, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 아실, 에스테르, 아미도, 아지도, 아실옥시, 에스테르옥시 및/또는 아미도옥시로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬이고,

Y 는 할로젠, $-OC(O)R^{14}$, $-OSO_2R^{15}$ 및 $-OCIO_3$ 로부터 선택된 이탈기이고,

R^{14} 및 R^{15} 는 할로젠, 또는 각각이 하나 이상의 할로젠, 알킬, 니트로 및/또는 3차 아미노기에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 아릴이며,

X^1 은 X에 대해 정의된 바와 같고,

W는 $-COOR^4$, $-COMe$, $-CN$, $-PO(OEt)_2$, $-SO_2$ 아릴, $-CO$ 아릴로부터 선택된 전자 끄는 기이고,

R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴알킬이고, 각각의 아릴 및 아릴알킬은 하나 이상의 할로젠, 니트로 및/또는 메톡시에 의해 치환될 수 있다.

청구항 2

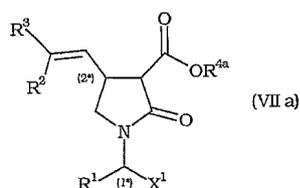
제 1항에 있어서, Y가 할로젠, $-OC(O)R^{14}$, $-OSO_2-C_6H_4-CH_3$, $-OSO_2-C_6H_4-Br$, $-OSO_2-C_6H_4-NO_2$, $-OSO_2-CH_3$, $-OSO_2-CF_3$, $-OSO_2-C_4F_9$, $-OSO_2-CH_2-CF_3$, $-OSO_2-(CH_2)_n-N^+Me_3$, $-OSO_2-F$ 및 $-OCIO_3$ 인 방법.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 염기가 상전이 촉매의 존재 또는 부재 하의 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 스파르테인, 1,5,7-트리아자비시클로(4.4.0)데크-5-엔, 비스(트리메틸실릴)아세트아미드, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 3차-부틸이미노-트리(피롤리디노)포스포란, 1,5-디아자비시클로(4.3.0)논-5-엔, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH 또는 3차-BuOK로부터 선택되는 방법.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식(VIIa)의 중간체를 가수분해시키는 것을 포함하는 방법:



상기 식에서,

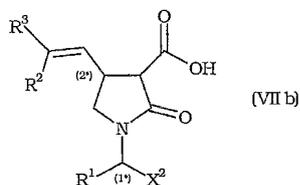
R^{4a} 는 C_{1-6} 알킬이고,

X^1 은 제 1항의 X에 대해 정의된 바와 같으며,

R^1 , R^2 및 R^3 는 제 1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 제 4항에서 정의된 바와 같은 화학식(VIIa)의 중간체를 탈카르브알콕실화시키는 것을 포함하거나, 하기 화학식(VIIb)의 중간체를 탈카르복실화시키는 것을 포함하는 방법:



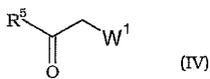
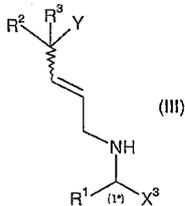
상기 식에서,

X^2 은 제 1항의 X에 대해 정의된 바와 같으며,

R^1 , R^2 및 R^3 는 제 1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(II)의 중간체가 하기 화학식(III)의 중간체를 하기 화학식(IV)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 수득되는 방법:



상기 식에서,

X^3 은 제 1항의 X에 대해 정의된 바와 같으며,

Y, R^1 , R^2 및 R^3 는 제 1항에서 정의된 바와 같으며,

R^5 는 메톡시, 에톡시, 염소, 히드록시, -ONa 또는 -OK이고,

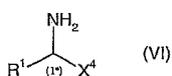
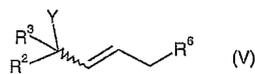
W^1 은 제 1항의 W에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 7

제 6항에 있어서, W^1 이 화학식 $-COOR^{4b}$ 의 기이고, R^{4b} 는 C_{1-6} 알킬인 방법.

청구항 8

제 6항에 있어서, 중간체(III)가 하기 화학식(V)의 화합물을 하기 화학식(VI)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법에 의해 수득되는 방법:



상기 식에서,

Y, R^2 및 R^3 는 제 1항에서 정의된 바와 같으며,

R^6 는 제 1항의 Y에 대해 정의된 바와 같은 이탈기이고,

X^4 는 제 1항의 X에 대해 정의된 바와 같으며,

R^1 은 제 1에서 정의된 바와 같다.

청구항 9

제 8항에 있어서, R^6 가 $-\text{OSO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ 알킬인 방법.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(I), (VIIa) 및 (VIIb)의 어느 한 화합물의 하나 이상의 상이한 부분입체이성질체를 분리시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, (1*)로 표시되는 탄소 원자가 (S)-형태로 존재하는 방법.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, (2*)로 표시되는 탄소 원자가 (S)-형태로 존재하는 방법.

청구항 13

제 5항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, (2*)로 표시되는 탄소 원자가 (S)-형태로 존재하는 화학식 (VIIb)의 화합물을 분리시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, W가 화학식 $-\text{COOR}^4$ 의 기인 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, R^4 가 C_{1-6} 알킬인 방법.

청구항 16

제 1항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 C_{1-6} 알킬인 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서, R^1 이 에틸인 방법.

청구항 18

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, X, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 가 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 인 방법.

청구항 19

제 18항에 있어서, X, X^1 , X^2 , X^3 , 및 X^4 가 $-\text{CONH}_2$ 인 방법.

청구항 20

제 1항 내지 제 19항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 가 할로젠인 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서, R^2 및 R^3 가 불소인 방법.

청구항 22

제 1항 내지 제 21항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 할로젠인 방법.

청구항 23

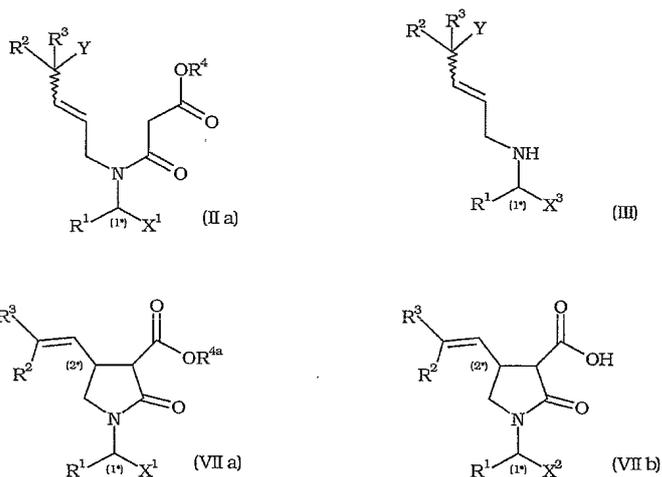
제 22항에 있어서, Y가 불소인 방법.

청구항 24

제 1항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-디플루오로비닐)-2-옥소피롤리디닐]부탄아미드인 방법.

청구항 25

하기 화학식(IIa), (III), (VIIa), (VIIb)의 합성 중간체 및 이들의 염:



상기 식에서,

X¹, X² 및 X³는 독립적으로 제 1항의 X에 대해 정의된 바와 같으며,

R¹, R², R³, R⁴ 및 Y는 제 1항에서 정의된 바와 같으며,

R^{4a}는 제 4항에서 정의된 바와 같다.

청구항 26

제 25항에 있어서, R¹이 에틸이고, X¹, X² 및 X³가 -CONH₂이고, R², R³ 및 Y가 F이고, R⁴ 및 R^{4a}가 메틸 또는 에틸인 합성 중간체.

청구항 27

제 25항 또는 제 26항에 있어서, (1*)로 표시되는 탄소 원자가 (S)-형태로 존재하는 합성 중간체.

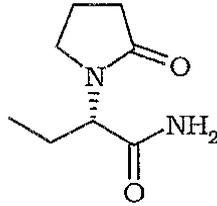
청구항 28

제 26항 또는 제 27항에 있어서, (2*)로 표시되는 탄소 원자가 (S)-형태로 존재하는 화학식(VIIb)의 합성 중간체.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 2-옥소-1-피롤리딘 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 유럽특허번호 제 0 162 036호에는 국제 일반명이 레벤티르아세탐(Levetiracetam)인 (S)- α -에틸-2-옥소-1-피롤리딘 아세트아미드가 개시되어 있다:



레벤티르아세탐

[0002] 레벤티르아세탐은 유럽특허번호 제 0 162 036호에서 중추신경계의 저산소증 및 허혈성 타입의 공격을 치료하고 예방하기 위한 보호제로서 개시되어 있다. 이러한 화합물은 또한 간질의 치료에 효과적이다.

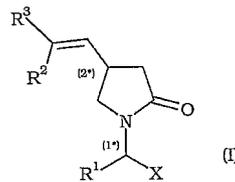
[0004] 레벤티르아세탐의 제조는 유럽특허번호 제 0 162 036호 및 영국특허번호 제2 225 322호에 기술되어 있다.

[0005] 그 외의 2-옥소-1-피롤리딘의 유도체 및 이들의 합성은 WO 01/62726호에 기술되어 있다. 이러한 특허출원은 상세하게는 (2S)-2-(2-옥소-4-(2,2-디플루오로비닐)-1-피롤리디닐)부탄산 2,2-(디메틸)에틸 에스테르의 두개의 부분입체이성질체의 합성을 기술하고 있다. 제 1단계에서, 2-아미노 부티레이트가 메틸 이타코네이트와 반응한다. 이후, 수득된 에스테르가 3차-부틸 (2S)-2-[4-히드록시메틸]2-옥소-1-피롤리디닐]부타노에이트로 변환되고, 이것이 알데히드로 산화되어 CF_2Br_2 와 반응한다(위티그(Wittig) 반응).

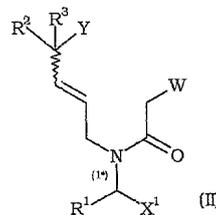
발명의 상세한 설명

[0006] 본 발명은 2-옥소-1-피롤리딘 유도체를 제조하기 위한 또 다른 방법에 관한 것이다.

[0007] 본 발명은 하기 화학식(II)의 중간체를 하나 이상의 유기 및/또는 무기 염기의 존재 하에서 고리화시키는 것을 포함하여 하기 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



[0008]



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며, 각각은 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 시아노, 아릴, $-COOR^7$, 할로젠, R^8COO- , R^9SO_3O- 또는 $R^{10}SO_2O-$ 이고,

[0012] R^1 은 R^a , R^b , 또는 아릴에 의해 치환되거나 비치환된 C_{2-20} 알케닐이며;

[0013] X는 $-CONR^{11}R^{12}$, $-COOR^{13}$ 또는 $-CN$ 이며;

- [0014] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, $R^{a'}$ 및 $R^{b'}$ 로부터 선택되고,
- [0015] R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 동일하거나 상이하고, 각각은 독립적으로, 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬이고,
- [0016] R^a 및 $R^{a'}$ 는 각각 독립적으로 C_{1-20} 알킬, 또는 하나 이상의 할로젠, 히드록시, 티올, 아미노, 니트로, 시아노, 티오시아나토, 카르복시, 술폰산, R^b , 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬술폰피닐, 아릴술폰피닐, 알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 아릴옥시, 술폰아미드, 아실, 에스테르, 아미도, 아지도, 아실옥시, 에스테르옥시 및/또는 아미도옥시로 치환된 C_{1-20} 알킬이며;
- [0017] R^b 및 $R^{b'}$ 는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 또는 하나 이상의 할로젠, R^a , 히드록시, 티올, 아미노, 니트로, 시아노, 티오시아나토, 카르복시, 술폰산, 아릴, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬술폰피닐, 아릴술폰피닐, 알킬티오, 아릴티오, 알콕시, 아릴옥시, 술폰아미드, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 아실, 에스테르, 아미도, 아지도, 아실옥시, 에스테르옥시 및/또는 아미도옥시로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬이고,
- [0018] Y는 할로젠, $-OC(O)R^{14}$, $-OSO_2R^{15}$ 및 $-OCIO_3$ 로부터 선택된 이탈기이고,
- [0019] R^{14} 및 R^{15} 는 할로젠, 또는 각각이 하나 이상의 할로젠, 알킬, 니트로 및/또는 3차 아미노기에 의해 치환되거나 비치환된 알킬, 아릴알킬, 또는 아릴이며,
- [0020] X^1 은 X에 대해 정의된 바와 같고,
- [0021] W는 $-COOR^4$, $-COMe$, $-CN$, $-PO(OEt)_2$, $-SO_2$ 아릴, $-CO$ 아릴로부터 선택된 전자 끄는 기이고,
- [0022] R^4 는 수소, C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴알킬이고, 각각의 아릴 및 아릴알킬은 하나 이상의 할로젠, 니트로 및/또는 메톡시에 의해 치환될 수 있다.
- [0023] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 선형, 분지형 또는 환형 부분 또는 이들의 조합을 갖는 포화된 일가 탄화수소 라디칼을 나타낸다.
- [0024] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소로부터 하나의 수소를 제거하여 유도된 유기 라디칼, 예를 들어 페닐, 나프틸을 포함한다.
- [0025] 본원에서 사용되는 용어 "아릴알킬"은 하나 이상의 "아릴" 부분에 의해 치환된 "알킬" 부분을 나타낸다.
- [0026] 본원에서 사용되는 용어 "알킬아릴"은 하나 이상의 "알킬" 부분에 의해 치환된 "아릴" 부분을 나타낸다.
- [0027] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 분지형, 비분지형 및 고리형 탄화수소 라디칼 또는 이들의 조합을 나타낸다.
- [0028] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로시클로알킬"은 카르보시클릭 고리 구조에 개재된 하나 이상의 O, S 및/또는 N 원자를 갖는 환형 알킬(시클로알킬)을 나타낸다. 바람직한 헤테로시클로알킬은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리노 및 피롤리디닐기를 나타낸다.
- [0029] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 카르보시클릭 고리 구조에 개재된 하나 이상의 O, S 및/또는 N을 갖는 상기 정의된 바와 같은 "아릴", 예를 들어, 피리딜, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 테트라졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이소벤조푸릴, 벤조티에닐, 피라졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 푸리닐, 카르바졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 벤즈티아졸릴 또는 벤조옥사졸릴을 나타낸다.
- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "할로젠"은 Cl, Br, F, I의 원자를 포함한다.
- [0031] 본원에서 사용되는 용어 "히드록시"는 화학식 $-OH$ 의 기를 나타낸다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 "티올"은 화학식 $-SH$ 의 기를 나타낸다.

- [0033] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 화학식 $-CN$ 의 기를 나타낸다.
- [0034] 본원에서 사용되는 용어 "티오시아나토"는 화학식 $-SCN$ 의 기를 나타낸다.
- [0035] 본원에서 사용되는 용어 "카르복시"는 화학식 $-COOH$ 의 기를 나타낸다.
- [0036] 본원에서 사용되는 용어 "니트로"는 화학식 $-NO_2$ 의 기를 나타낸다.
- [0037] 본원에서 사용되는 용어 "아지도"는 화학식 $-N_3$ 의 기를 나타낸다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "술폰산"은 화학식 $-SO_3H$ 의 기를 나타낸다.
- [0039] 본원에서 사용되는 용어 "술폰아미드"는 화학식 $-SO_2NH_2$ 의 기를 나타내며, 하나 또는 둘 모두의 수소가 임의적으로 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 및/또는 "헤테로시클로알킬"로 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 및/또는 "헤테로시클로알킬"로 치환될 수 있다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "아실"은 화학식 R^cCO- 의 기를 나타내며, 여기서, R^c 은 "알킬", "아릴", "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로아릴" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬", "아릴", "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로아릴" 부분이다.
- [0041] 본원에서 사용되는 용어 "에스테르"는 화학식 $-COOR^d$ 의 기를 나타내며, 여기서, R^d 은 "알킬", "아릴", "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로아릴" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬", "아릴", "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로아릴" 부분이다.
- [0042] 본원에서 사용되는 "알콕시"는 $-OR^e$ 기를 포함하며, 여기서, R^e 은 "알킬" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분이다.
- [0043] 본원에서 사용되는 "아릴옥시"는 $-OR^f$ 기를 포함하며, 여기서, R^f 은 "아릴" 또는 "헤테로아릴" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "아릴" 또는 "헤테로아릴" 부분이다.
- [0044] 본원에서 사용되는 용어 "알킬티오"는 $-SR^g$ 기를 포함하며, 여기서, R^g 은 "알킬" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분이다.
- [0045] 본원에서 사용되는 "아릴티오"는 $-SR^h$ 기를 포함하며, 여기서, R^h 은 "아릴" 또는 "헤테로아릴" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "아릴" 또는 "헤테로아릴" 부분이다.
- [0046] 본원에서 사용되는 용어 "아실옥시"는 화학식 R^iCOO- 의 기를 나타내며, 여기서 R^i 은 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분이다.
- [0047] 본원에서 사용되는 용어 "알킬술폰닐"은 화학식 $-SO_2R^j$ 의 기를 나타내며, 여기서, R^j 은 "알킬" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분이다.
- [0048] 본원에서 사용되는 용어 "아릴술폰닐"은 화학식 $-SO_2R^k$ 의 기를 나타내며, 여기서, R^k 은 "아릴" 또는 "헤테로아릴" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "아릴" 또는 "헤테로아릴" 부분이다.
- [0049] 본원에서 사용되는 용어 "알킬술피닐"은 화학식 $-SO-R^l$ 의 기를 나타내며, 여기서, R^l 은 "알킬" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분이다.
- [0050] 본원에서 사용되는 용어 "아릴술피닐"은 화학식 $-SO-R^m$ 의 기를 나타내며, 여기서, R^m 은 "아릴" 또는 "헤테로아릴" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "아릴" 또는 "헤테로아릴" 부분이다.
- [0051] 본원에서 사용되는 "에스테르옥시"는 화학식 $-OCOOR^n$ 의 기를 나타내며, 여기서 R^n 은 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분, 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 또는 "헤테로시클로알킬" 부분이다.

- [0052] 본원에서 사용되는 용어 "아미노"는 수소 원자 중 하나 또는 둘 모두가 "알킬"에 의해 치환되거나 비치환될 수 있는 화학식 $-NH_2$ 의 기를 나타낸다.
- [0053] 본원에서 사용되는 용어 "아미도"는 화학식 $-CONH_2$ 의 기를 나타내며, 하나 또는 둘 모두의 수소 원자는 임의적으로 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 및/또는 "헤테로시클로알킬", 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 및/또는 "헤테로시클로알킬"로 치환될 수 있다.
- [0054] 본원에서 사용되는 용어 "아미도옥시"는 화학식 $-OCONH_2$ 의 기를 나타내며, 하나 또는 둘 모두의 수소 원자는 임의적으로 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 및/또는 "헤테로시클로알킬", 또는 상기에서 정의된 바와 같이 치환된 "알킬", "아릴", "헤테로아릴" 및/또는 "헤테로시클로알킬"로 치환될 수 있다.
- [0055] R^a , $R^{a'}$, R^b 또는 $R^{b'}$ 중 하나 초과와 치환기가 어느 한 화합물에 존재하는 경우, 이들은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0056] 본원에서 사용되는 용어 "이탈기"는 당업자들에게 알려진 동일한 의미를 가지며(Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure - Third Edition by Jerry March, John Wiley and Sons Ed., : 1985 page 179), 기재 분자의 일부이고, 기재 분자에 결합되어 있는 기를 나타내며, 기재 분자가 치환 반응(예를 들어, 친핵체와)되는 반응에서, 이탈기가 치환된다.
- [0057] 본 명세서에서 Y로 표시된 바람직한 이탈기는 할로젠, $-OC(O)R^{14}$, $-OSO_2-C_6H_4-CH_3$, $-OSO_2-C_6H_4-Br$, $-OSO_2-C_6H_4-NO_2$, $-OSO_2-CH_3$, $-OSO_2-CF_3$, $-OSO_2-C_4F_9$, $-OSO_2-CH_2-CF_3$, $-OSO_2-(CH_2)_n-N^+Me_3$, $-OSO_2-F$ 및 $-OCIO_3$ 이다.
- [0058] 본 발명에 따른 방법에서, Y는 보다 바람직하게는 할로젠이고, 매우 바람직하게는 F이다.
- [0059] 본 발명에 따른 방법에서,
- [0060] R^1 은 바람직하게는 C_{1-6} 알킬, 보다 바람직하게는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸 또는 이소부틸, 매우 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 n-프로필, 특히 에틸이고,
- [0061] R^2 및 R^3 는 바람직하게는 할로젠, 보다 바람직하게는 F이고,
- [0062] X는 바람직하게는 $-CONR^{11}R^{12}$, 보다 바람직하게는 $-CONH_2$ 이고,
- [0063] W는 바람직하게는 $-COOR^4$, $-CN$, $-PO(OEt)_2$ 이고, 보다 바람직하게는 화학식 $-COOR^4$ 의 기이고,
- [0064] R^4 는 바람직하게는 C_{1-6} 알킬, 아릴, 아릴알킬, 하나 이상의 할로젠, 니트로, 메톡시에 의해 치환된 아릴 또는 아릴알킬이고, 보다 바람직하게는 C_{1-6} 알킬이고, 매우 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.
- [0065] 고리화 단계는 일반적으로 하나 이상의 유기 및/또는 무기 염기의 존재 하에서 수행된다.
- [0066] 본 발명에 따른 바람직한 유기 염기는 TMG(1,1,3,3-테트라메틸구아니딘), 스파르테인, TBD(1,5,7-트리아자비시클로(4.4.0)데크-5-엔), BSA(비스(트리메틸실릴)아세트아미드), DBU(1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔), BTTP(3차-부틸이미노-트리(피롤리디노)포스포란), DBN(1,5-디아자비시클로(4.3.0)논-5-엔)이고, 보다 바람직하게는 DBU이다.
- [0067] 본 발명에 따른 바람직한 무기 염기는 Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaH, 3차-BuOK이고, 보다 바람직하게는 K_2CO_3 및 Cs_2CO_3 이고, 매우 바람직하게는 Cs_2CO_3 이다.
- [0068] 무기 염기는 단독으로 사용되거나 상전이 촉매의 존재 하에서 사용될 수 있다. 무기 염기는 바람직하게는 상전이 촉매의 존재 하에서 사용된다.
- [0069] 사용될 수 있는 상전이 촉매의 예로는 $BzEt_3NCl$, Bu_4NHSO_4 , Bu_4NSO_3BzMe 및 Bu_4NBr 과 같은 4차 암모늄 염이 포함되나, 이로 제한되는 것은 아니다.
- [0070] 고리화 단계는 일반적으로, 용매의 존재 하에서, 바람직하게는 비양성자성 용매의 존재하에서 수행된다. 바

람직한 용매는 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디에톡시메탄, 디메틸설폭시드, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 메틸3차부틸에테르, 디클로로메탄, 니트릴(예컨대, 아세토니트릴), 아미드(예컨대, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸포름아미드), 케톤(예컨대, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤), 또는 이들의 혼합물이다.

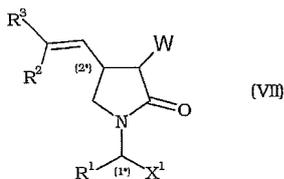
[0071] 보다 바람직한 용매는 극성 용매, 예컨대, 케톤, 아미드 및 니트릴이고, 매우 바람직하게는 메틸에틸케톤, 아세토니트릴 및 N-메틸피롤리돈이다.

[0072] 반응은 일반적으로 -40°C 내지 +80°C, 바람직하게는 -30°C 내지 +40°C, 보다 바람직하게는 -20°C 내지 +25°C의 온도에서 수행된다.

[0073] 본 발명에 따른 방법은 또한 화합물(I)의 약제학적으로 허용되는 염을 제조에도 적용될 수 있다.

[0074] 본 발명에 따른 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 화학식 (I)의 화합물이 형성될 수 있는 치료학적으로 활성인 비독성의 염기 및 산 부가염을 포함한다.

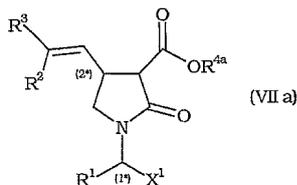
[0075] 화학식(II)의 중간체의 고리화는 일반적으로 하기 화학식(VII)의 중간체의 형성을 초래한다:



[0076]

[0077] 이러한 경우에, 상기 방법은 화합물(VII)로부터 전자 끄는 기(W)의 제거를 추가로 포함한다.

[0078] W가 화학식 -COOR^{4a}인 경우, 특히 R^{4a}가 C₁₋₆알킬인 것인 경우, 본 발명에 따른 방법은 유리하게는 하기 화학식(VIIa)의 중간체의 탈카르보알콕실화를 포함한다:



[0079]

[0080] 상기 식에서,

[0081] X¹는 X에 대해 정의된 바와 같으며,

[0082] R¹, R² 및 R³는 상기 정의된 바와 같다.

[0083] 화학식(VIIa)의 중간체에서, R^{4a}는 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0084] 중간체(VIIa)의 탈카르보알콕실화는 적합한 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0085] 탈카르보알콕실화는 예를 들어, 문헌(A.P. Krapcho et al., Tetrahedron Letters 1967, 215)에 기술된 크랍초(Krapcho) 탈카르보알콕실화 방법에 따라 중간체(VIIa)에 대해 직접 수행될 수 있거나, 화합물(VIIa)가 먼저 상응하는 산으로 가수분해된 후, 탈카르복실화된다.

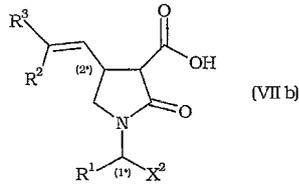
[0086] 따라서, W가 화학식 -COOR^{4a} (여기에서, R^{4a}는 C₁₋₆알킬이다)인 경우, 본 발명에 따른 방법은 유리하게는 중간체(VIIa)의 가수분해를 포함한다.

[0087] 화학식(VIIa)의 화합물의 가수분해는 일반적으로 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 물 또는 이들의 혼합물의 존재 하에서 수행된다. 바람직하게는 물과 메탄올의 혼합물 중에서 수행된다.

[0088] 상기 가수분해는 일반적으로, 염기, 예컨대 K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOH 또는 LiOH, 바람직하게는 K₂CO₃ 및 Na₂CO₃의 준

재 하에서 수행된다.

[0089] 전자 끄는 기(W)가 -COOH이거나 특히 상기 기술된 바와 같은 화합물(VIIa)의 가수분해에 의해 -COOH로 변환될 수 있는 경우, 본 발명에 따른 방법은 유리하게는 하기 화학식(VIIb)의 중간체의 탈카르복실화를 포함한다:



[0090]

[0091] 상기 식에서,

[0092] X²는 X에 대해 정의된 바와 같으며,

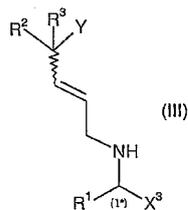
[0093] R¹, R² 및 R³는 상기 정의된 바와 같다.

[0094] 화학식(VIIb)의 중간체의 탈카르복실화는 일반적으로 용매의 존재하에서, 바람직하게는 비점이 110°C를 초과하는 용매, 예컨대, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, NMP(N-메틸-2-피롤리돈), 메틸이소부틸케톤, 보다 바람직하게는 메틸이소부틸케톤 및 NMP의 존재 하에서 수행된다.

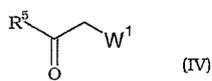
[0095] 상기 탈카르복실화는 바람직하게는 약 130°C에서(표준 압력에서) 수행된다.

[0096] 본 발명의 방법에서, 화학식(II)의 중간체는 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0097] 화학식(II)의 중간체는 바람직하게는 하기 화학식(III)의 화합물을 하기 화합물(IV)의 화합물과 반응시켜 제조된다:



[0098]



[0099]

[0100] 상기 식에서

[0101] X³는 X에 대해 정의된 바와 같으며,

[0102] Y, R¹, R² 및 R³는 상기 정의된 바와 같으며,

[0103] W¹은 W에 대해 정의된 바와 같으며,

[0104] R⁵는 메톡시, 에톡시, 염소, 히드록시, -ONa 또는 -OK이다.

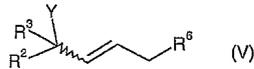
[0105] 화학식(III)의 중간체에서, X³는 바람직하게는 -CONR¹¹R¹², 보다 바람직하게는 -CONH₂이다.

[0106] 화학식(IV)의 화합물에서, W¹은 바람직하게는 화학식 -COOR^{4b}의 기이며, 여기에서 R^{4b}는 바람직하게는 C₁₋₆알킬

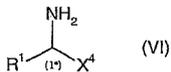
을 나타내고, 보다 바람직하게는 R^{4b}는 메틸 또는 에틸을 나타낸다.

[0107] 본 발명의 방법에 있어서, 화학식(III)의 중간체는 예를 들어 염기 및/또는 Pd와 같은 촉매의 존재 하에서 화학식(VI)의 화합물의 알킬화에 의해서와 같이 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0108] 화학식(III)의 중간체는 바람직하게는 하기 화학식(V)의 화합물을 하기 화학식(VI)의 화합물과 반응시켜 수득된다:



[0109]



[0110]

[0111] 상기 식에서,

[0112] Y, R¹, R² 및 R³는 상기 정의된 바와 같으며, R⁶는 Y에 대해 정의된 바와 같은 이탈기이며,

[0113] X⁴는 X에 대해 정의된 바와 같다.

[0114] 화학식(V)의 화합물에서, R⁶은 바람직하게는 Cl, Br, I, -OSO₂Me, 또는 -OSO₂-C₆H₄-CH₃이고, R⁶은 보다 바람직하게는 -OSO₂-C₆H₄-CH₃이다.

[0115] 본 발명의 방법에서, 화학식(V)의 화합물은 Z(Zusammen) 또는 E(Entgegen) 이성질체의 형태, 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다.

[0116] 본 발명에 따른 방법은 화학식 (I)의 화합물의 기하 및 광학 거울상 이성질체 및 부분입체이성질체 형태와 같은 모든 입체이성질체 형태 및 이들의 혼합물 (라세미체 포함)의 제조에 관한 것이다.

[0117] 화학식 (I)의 화합물은 이의 구조내에 (1*) 및 (2*)로 표시된 두개 이상의 입체 중심을 갖는다. 이러한 입체 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있으며, R 및 S 표시는 문헌 [Pure. Appl. Chem., 45(1976) 11-30]에 기술된 규칙에 따라 사용된다.

[0118] 본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 (1*)로 표시된 입체 중심이 (S)- 또는 (R)-형태인, 보다 바람직하게는 (1*)로 표시된 입체 중심이 (S)-형태인 화학식 (I)의 화합물의 제조에 적용된다.

[0119] 본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 (2*)로 표시된 입체 중심이 (S)- 또는 (R)-형태인, 보다 바람직하게는 (2*)로 표시된 입체 중심이 (S)-형태인 화학식 (I)의 화합물의 제조에 적용된다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "(S)-형태"는 화합물의 50% 초과, 바람직하게는 90% 초과가 별표로 표시되는, S 배열을 갖는 입체 탄소 원자를 가짐을 의미한다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "(R)-형태"는 화합물의 50% 초과, 바람직하게는 90% 초과가 별표로 표시되는, R 배열을 갖는 입체 탄소 원자를 가짐을 의미한다.

[0122] 본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 (1*)로 표시된 탄소 원자가 (S)-형태인 화학식 (II)의 중간체의 고리화에 적용된다.

[0123] 놀랍게도, 화학식(II)의 중간체의 고리화 단계 동안에 뿐만 아니라, 화학식(VIIa)의 중간체의 탈카르브알콕실화 동안에 또는 중간체(VIIb)의 탈카르복실화 동안에, 그리고, 화학식(III)의 화합물과 화학식(IV)의 화합물의 반응 동안에 라세미체화가 발생되지 않은 것으로 나타났다.

[0124] 보다 바람직하게는, 화학식(VI)의 화합물내 (1*)로 표시된 탄소 원자는 본 발명의 방법에서 (S)-형태로 존재한다.

[0125] 본 발명의 방법은 임의로 상이한 부분입체이성질체의 분리 단계, 특히 화학식(I), (VIIa) 및 (VIIb)의 어느

한 화합물의 하나 이상의 상이한 부분입체이성질체의 분리 단계를 포함할 수 있다. 본 발명의 방법은 바람직하게는 적합한 방법에 의해, 바람직하게는 재결정화에 의해, 보다 바람직하게는 아세토니트릴, 아세톤, 이소프로판올, 메탄올, 물, N-메틸-2-피롤리돈 또는 이들의 혼합물과 같은 용매 중에서 중간체(VIIb)의 부분입체이성질체의 분리를 포함한다. 본 발명의 방법은 매우 바람직하게는 (2*)로 표시된 탄소 원자가 (S)-형태로 존재하는 화학식(VIIb)의 화합물의 분리 단계를 포함한다.

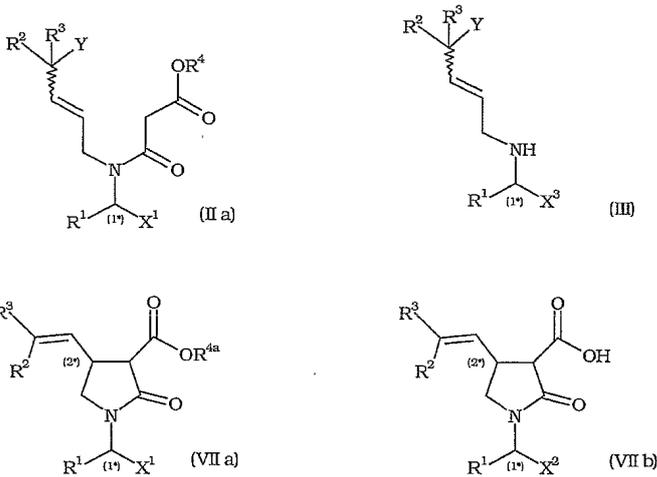
[0126] 또한, 본 발명의 방법은 화학식(V) 및 (VI)의 화합물로부터 출발하여 동일반응계에서 화학식(I)의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 용어 "동일반응계"는 일련의 반응 동안에 생성되는 어떠한 중간체도 분리시키지 않고 두개 이상의 일련의 반응을 수행하는 것으로서 정의된다.

[0127] 본 발명은 특히 (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-디플루오로비닐)-2-옥소피롤리디닐]부탄아미드의 제조에 적용된다.

[0128] 본 발명의 방법은 화학식(I)의 화합물을 높은 순도로 수득할 수 있게 한다.

[0129] 또한, 고리화 단계는 독성 또는 고가의 촉매, 특히 금속 촉매를 사용하지 않고 수행될 수 있다.

[0130] 또한, 본 발명은 화학식(IIa), (III), (VIIa), (VIIb)의 중간체 및 이들의 염을 합성하는 것에 관한 것이다.



[0131]

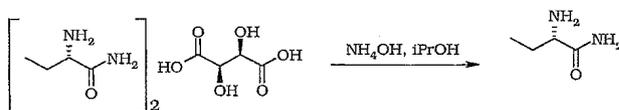
[0132] 본 발명은 바람직하게는 화학식(IIa), (III), (VIIa) 및 (VIIb)의 중간체를 합성하는 것에 관한 것이며, 여기에서 R¹은 에틸이고, X¹, X² 및 X³는 -CONH₂이고, R², R³ 및 Y는 F이고, R⁴ 및 R^{4a}는 메틸 또는 에틸이다.

[0133] 본 발명은 보다 바람직하게는, (1*)로 표시된 탄소 원자가 (S)-형태인 화학식(IIa), (III), (VIIa) 및 (VIIb)의 중간체에 관한 것이다. 매우 바람직하게는 화학식(VIIb)의 중간체에서 (2*)로 표시된 탄소 원자는 (S)-형태로 존재한다.

[0134] 하기 실시예는 단지 예시의 목적이며, 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하고자 의도하거나 해석되지 않아야 한다. 당업자들은 본 발명의 사상 및 범위를 초과하지 않으면서 하기 실시예의 일반적인 변화 및 변경이 용이하게 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

[0135] 실시예 1: (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-디플루오로비닐)-2-옥소피롤리디닐]부탄아미드의 제조

[0136] 1.1 화합물(VIa)(X⁴가 -CONH₂이고, R¹이 에틸이며, (1*)이 (S)-형태로 존재하는 화학식(VI)의 화합물)의 합성

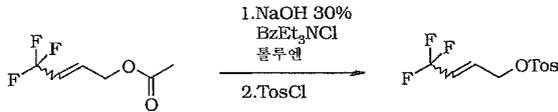


[0137]

[0138] 1800ml의 이소프로판올을 5L 반응기에 도입시켰다. 1800g의 (2S)-2-아미노부티르아미드 타르트레이트를 실온

에서 교반하면서 첨가하였다. 700ml의 25% 수산화암모늄 수용액을 서서히 첨가하면서 온도를 25℃ 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 추가의 3시간 동안 교반한 후, 반응을 1시간 동안 18℃에서 완료되게 하였다. 암모늄 타르테이트를 여과하였다. 수율: 86%.

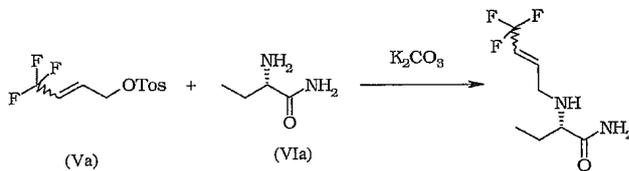
[0139] 1.2 화합물(Va)(R², R³, Y가 F이고, R⁶가 톨루일술포닐인 화학식(V)의 화합물)의 합성



[0140]

[0141] 트리플루오로부텐올 아세테이트(50g, 1당량), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(5g, 10% w/w) 및 톨루엔(350ml)을 1L 이중 자켓 반응기에 충전시켰다. 130g의 30% NaOH 용액(2.5당량)을 온도가 20℃를 초과하지 않는 방식으로 하여 첨가하였다. 반응을 이 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 토실 클로라이드(55.3g, 0.97당량)를 20분 내에 나누어 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물을 첨가(150ml, 3부피부)한 후, 층을 분리시켰다. 유기상을 물(100ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 톨루엔 상을 진공 하에서 증발시켜 화학식 (Va)의 화합물을 75% 수득하였다(수율: 80%).

[0142] 1.3 화합물(IIIa)(R¹이 에틸이고, R², R³, Y가 F이고, X³가 -CONH₂인 화학식(III)의 화합물)의 합성



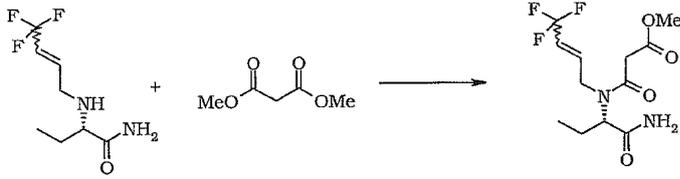
[0143]

[0144] 응축기 및 온도계가 구비된 1L 삼목 플라스크에 화합물(Va)(70g, 1당량), 화합물(VIa)(30.6g, 1.2당량), K₂CO₃(60.5g, 2당량), 이소프로판올(210ml) 및 이소프로필 아세테이트(210ml)를 충전하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고, 이 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 40℃로 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트(210ml)을 첨가하였다. 이소프로판올과 이소프로필 아세테이트의 공비 혼합물(350ml)을 진공 하에서 증류시켰다. 210ml의 추가의 이소프로필 아세테이트를 첨가하고, 400ml의 공비 혼합물을 추가로 증류시켰다. 이소프로필 아세테이트(70ml)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 염을 증류시키고, 이소프로필 아세테이트로 세척하였다. 물(250ml)을 첨가하고, 혼합물을 15℃로 냉각시켰다. 77ml의 3M 염산을 첨가하였다(pH = 2). 이 층을 분리시키고, 수성상을 이소프로필 아세테이트로 세척하였다. 이소프로필 아세테이트(210ml)를 첨가하고, 혼합물을 15℃로 냉각시켰다. 20ml의 50% NaOH 수용액을 첨가한 후(pH = 7), 25ml의 10% Na₂CO₃ 수용액을 pH 10이 되도록 첨가하였다. 수성층을 이소프로필 아세테이트로 추출하고, 용매를 증발시킨 후, 37g의 화합물(IIIa)을 수득하였다(수율: 71%).

양성자 NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.75 (s, 브로드, 1H); 6.43 (dm, J = 15.8, 1H); 6.06 (m, 0.1H, cis 이성질체); 5.85 (m, 1H); 5.71 (m, 0.1H, cis 이성질체); 5.63 (s, 브로드, 1H); 3.36 (s, 2H); 3.06 (dd, J = 6.8, J = 5.6, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.68 (m, 1H); 1.45 (s, broad, 1H); 1.00 (t, J = 7.7, 3H).

[0145]

[0146] 1.4 (1*)가 (S)-형태로 존재하는 화합물(IIb)(W가 -COOR⁴이고, R¹이 에틸이고, R², R³, Y가 F이고, R⁴가 메틸이고, X가 -CONH₂인 화학식(II)의 화합물)의 합성



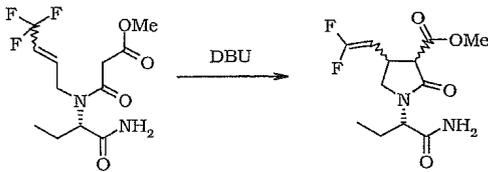
[0147]

[0148]

160g(0.76mol)의 화합물(IIIa)를 50℃에서 회전 증발기 내 1005g(870ml)의 디메틸 말로네이트 중에서 용해시켰다. 602g(520ml)의 디메틸 말로네이트를 2L 플라스크에 충전하고, 110℃로 가열하였다. 디메틸 말로네이트 중의 화합물(IIIa)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 40시간 동안 110℃에서 교반하였다. 이후, 디메틸 말로네이트를 진공 하에서 증류시키고, 화합물(IIb)을 정제하지 않고 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0149]

1.5 (1*)가 (S)-형태로 존재하는 화학식(VII)의 화합물(여기에서, W가 -COOR^{4a}이고, R¹이 에틸이고, R², R³가 F이고, R^{4a}가 메틸이고, X¹가 -CONH₂임)의 합성



[0150]

[0151]

607ml의 메틸 에틸 케톤 중의 화합물(IIb)(304g)의 용액을 실온에서 2L 플라스크 내에서 교반하면서 메틸 에틸 케톤(358ml) 중의 디아자비시클로운데센(DBU, 179g)의 용액에 서서히 첨가하였다. 1시간 후, 300ml의 1N 용액의 HCl을 첨가하나, 온도는 25℃를 초과하지 않도록 하였다(pH = 6-7). 형성된 층을 분리시키고, 용매를 증발시켰다. 이후, 미정제 화합물을 1520ml의 이소프로필 아세테이트 중에 다시 용해시키고, 유기 상을 100ml의 물로 세척하고, 증발시켜 284g의 상기 언급된 화합물을 수득하였다(수율: 99%).

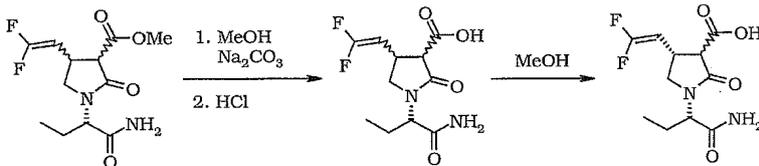
양성자 NMR

(400 MHz, CDCl₃) : δ = 6.38 (s, 브로드, 1H) ; 5.73 (s, 브로드, 1H) ; 4.49 (dd, J = 8.9, J = 7.0, 1H) ; 4.27 (ddd, J = 24.5, J = 9.3, J = 1.9, 1H) ; 3.58 (dd, J = 9.6, J = 7.7, 1H) ; 5.02 (m, 2H) ; 2.68 (dd, J = 16.8, J = 8.20, 1H) ; 2.23 (dd, J = 16.8, J = 8.2, 1H) ; 1.94 (m, 1H) ; 1.70 (m, 1H) ; 0.92 (t, J = 7.4, 3H).

[0152]

[0153]

1.6 (1*) 및 (2*)가 (S)-형태로 존재하는 화학식(VII)의 화합물(R¹이 에틸이고, R², R³가 F이고, X²가 -CONH₂인 화학식(VII)의 화합물)의 합성



[0154]

[0155]

1L 플라스크에서, 77.5g의 탄산나트륨을 680ml의 물 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 메탄올 용액 중의 단계 1.5에서 수득된 85g의 화합물을 첨가하였다. 이 혼합물을 24시간 동안 25℃에서 교반하였다. 수성상을 이소프로필 아세테이트(2 x 170ml)로 추출한 후, 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서 121ml의 진한 HCl을 첨가하여 pH가 2가 될 때까지 산성화시켰다. 이후, 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 이에 따라 수득된 고형물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 55g의 미정제 화합물(VIIb)(수율: 68%)을 수득하였다. 메탄올 중에서 재결정화시킨 후, 순수한 화합물(VIIb)를 백색 분말

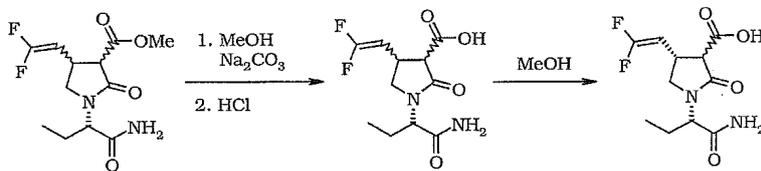
로서 분리시켰다(수율: 70%).

양성자 NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.87 (s, 브로드, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 4.78 (dd, J = 26.5, J = 7.0, 1H); 4.33 (dd, J = 10.6, J = 5.20, 1H); 3.53 (t, J = 7.0, 1H); 3.28 (m, 3H); 1.81 (m, 1H); 1.61 (m, 1H); 0.79 (t, J = 7.3, 3H).

[0156]

[0157]

1.7 (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-디플루오로비닐)-2-옥시피롤리디닐]부탄아미드의 합성



[0158]

[0159]

단계 1.6에서 수득된 141.9g의 화합물(VIIb) 및 426ml의 메틸이소부틸케톤을 1L 플라스크에 충전시켰다. 현탁액을 6시간 동안 환류 하에 가열시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 진공 하에서 농축시켜 미정제 (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-디플루오로비닐)-2-옥시피롤리디닐]부탄아미드(127g)을 수득하고, 이를 메틸3차부틸에테르 중에서 재결정화시켜 순수한 (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-디플루오로비닐)-2-옥시피롤리디닐]부탄아미드(71% 수율)를 수득하였다.

양성자 NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.68 (s, 브로드); 6.38 (s, 브로드); 5.66 (s, 브로드); 4.58 (dd, J = 10.1, J = 5.2); 4.48 (dd, J = 8.9, J = 6.7); 4.28 (ddd, J = 24.0, J = 9.6, J = 1.7); 4.18 (ddd, J = 24.0, J = 9.1, J = 1.6); 3.81 (s); 3.78 (s); 3.66 (dd, J = 9.9, J = 8.2); 3.60-3.48 (m); 3.48-3.41 (m); 3.36 (d, J = 8.5); 3.32-3.22 (m); 2.18 (m); 1.95 (m); 1.87 (s); 1.78-1.58 (m); 0.93 (t, J = 7.6).

[0160]

[0161]

다르게는, (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-디플루오로비닐)-2-옥시피롤리디닐]부탄아미드를 목탄으로 처리한 후, 메틸이소부틸케톤과 헵탄의 혼합물 중에서 결정화시키므로써 분리될 수 있다.