



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07C 231/02 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년02월09일 10-0681224 2007년02월05일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2004-7013246	(65) 공개번호	10-2004-0091665
(22) 출원일자	2004년08월25일	(43) 공개일자	2004년10월28일
심사청구일자	2004년08월25일		
번역문 제출일자	2004년08월25일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2003/002181	(87) 국제공개번호	WO 2003/072536
국제출원일자	2003년02월27일	국제공개일자	2003년09월04일

(30) 우선권주장 JP-P-2002-00052605 2002년02월28일 일본(JP)

(73) 특허권자 다나베 세이야꾸 가부시킴가이샤
 일본 오사카후 오사카시 줌오쿠 도쇼마찌 3쵸메 2반10고

(72) 발명자 이노우에 이사오
 일본 오사카후 도요나카시 죠꼬지끼따 3쵸메 4-21

 구로다 도루
 일본 효고쵸 아시야시 아사히가오까쵸 9-8-214

 요시오카 류조
 일본 오사카후 다카쓰끼시 고후나미 2쵸메 16-12-106

(74) 대리인 특허법인코리아나

심사관 : 강영진

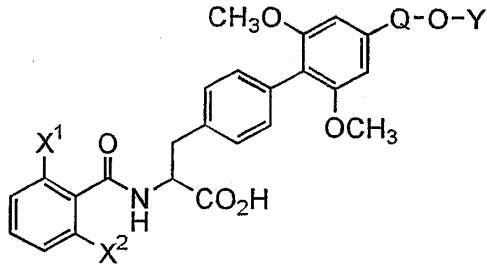
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 페닐알라닌 유도체의 제조 방법 및 이의 중간체

(57) 요약

본 발명은, α4 인테그린-매개 세포 부착에 대한 우수한 저해 효과를 나타내는 화학식 I의 신규한 페닐알라닌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법, 및 상기 방법에서 유용한 중간체를 제공한다:

[화학식 I]



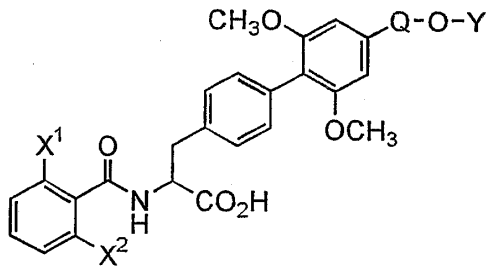
(식 중, X1 는 할로젠 원자이고, X2 는 할로젠 원자이고, Q 는 화학식 -CH2- 또는 -(CH2)2- 기이고 Y 는 저급 알킬기이다).

특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I 의 페닐알라닌 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 있어서:

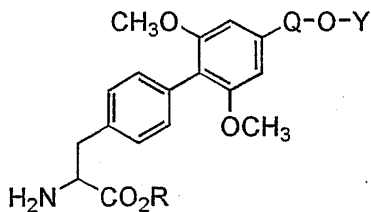
[화학식 I]



(식 중, X¹ 는 할로젠 원자이고, X² 는 할로젠 원자이고, Q 는 화학식 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂- 기이고 Y 는 C₁₋₆ 알킬기이다)

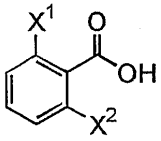
화학식 IV 의 화합물 또는 이의 염을 화학식 III 의 화합물, 이의 염 또는 반응성 유도체와 축합시켜 화학식 II 의 화합물을 수득하고, 화합물 (II) 의 보호된 카르복실기로부터 보호기를 제거한 후, 필요 시, 생성된 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 것을 포함하는 방법:

[화학식 IV]



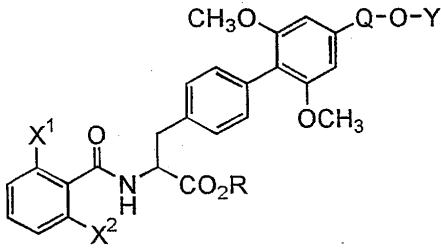
(식 중, CO₂R 은 C₂₋₇ 알콕시카르보닐기이고 다른 기호들은 상기 정의한 바와 같다),

[화학식 III]



(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다),

[화학식 II]

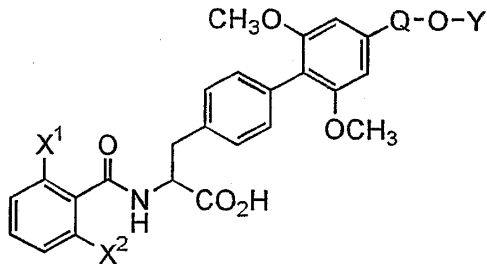


(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다).

청구항 2.

화학식 I 의 페닐알라닌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 있어서:

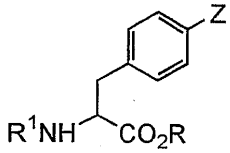
[화학식 I]



(식 중, X¹ 는 할로젠 원자이고, X² 는 할로젠 원자이고, Q 는 화학식 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂- 기이고 Y 는 C₁₋₆ 알킬기이다)

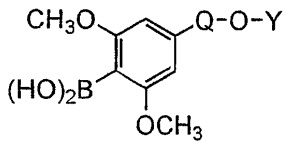
화학식 VI 의 화합물을 화학식 V 의 화합물과 커플링시키고, 보호된 아미노기로부터 보호기를 제거하고, 필요시, 생성된 화합물을 염으로 전환시켜 화학식 IV 의 화합물 또는 이의 염을 수득하고, 화학식 IV 의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III 의 화합물, 이의 염 또는 반응성 유도체를 축합시켜 화학식 II 의 화합물을 수득하고, 화합물 (II) 의 보호된 카르복실기로부터 보호기를 제거한 후, 필요시, 생성된 화합물을 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 것을 포함하는 방법:

[화학식 VI]



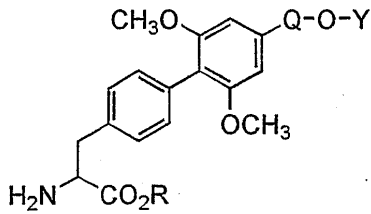
(식 중, Z 는 이탈기이고, R¹NH 는 보호된 아미노기이고 CO₂R 는 C₂-₇ 알콕시카르보닐기이다),

[화학식 V]



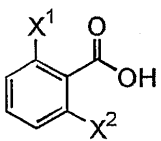
(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다),

[화학식 IV]



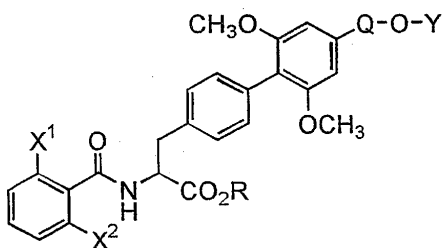
(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다),

[화학식 III]



(상기 기호들은 상기 정의한 바와 같다),

[화학식 II]



(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다).

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, X¹ 이 염소 원자 또는 불소 원자이고, X² 가 염소 원자 또는 불소 원자이고, Y 가 C₁₋₄ 알킬기인 방법.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, Q 가 화학식 -CH₂- 의 기이고, Y 가 메틸기, 에틸기 또는 n-프로필기이고, CO₂R 가 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기 또는 t-부톡시카르보닐기인 방법.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, X¹ 이 불소 원자이고, Y 가 메틸기 또는 에틸기이고, CO₂R 이 메톡시카르보닐기 또는 에톡시카르보닐기인 방법.

청구항 6.

제 4 항에 있어서, X¹ 이 불소 원자이고, X² 가 불소 원자이고, Y 가 에틸기이고, CO₂R 가 에톡시카르보닐기인 방법.

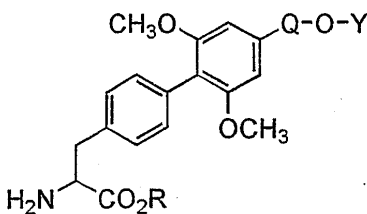
청구항 7.

제 4 항에 있어서, X¹ 이 불소 원자이고, X² 가 염소 원자이고, Y 가 에틸기이고, CO₂R 가 메톡시카르보닐기 또는 에톡시카르보닐기인 방법.

청구항 8.

화학식 IV 의 화합물 또는 이의 염:

[화학식 IV]



(식 중, Q 는 화학식 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂- 의 기이고, Y 는 C₁₋₆ 알킬기이고 CO₂R 은 C₂₋₇ 알콕시카르보닐기이다).

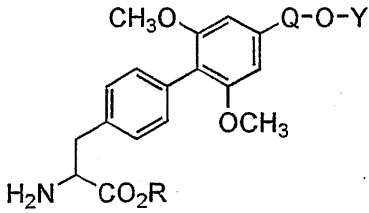
청구항 9.

제 8 항에 있어서, Q 가 화학식 $-\text{CH}_2-$ 의 기이고, Y 가 에틸기이고 CO_2R 이 에톡시카르보닐기인 화합물.

청구항 10.

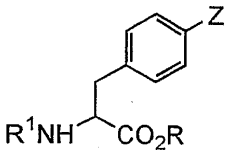
화학식 IV 의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법에 있어서, 화학식 VI 의 화합물을 화학식 V 의 화합물과 커플링시키고, 아미노 보호기를 제거한 후, 필요시, 생성된 화합물을 염으로 전환시키는 것을 포함하는 방법:

[화학식 IV]



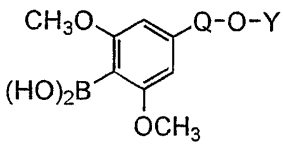
(식 중, Q 는 화학식 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2-$ 의 기이고, Y 는 C_{1-6} 알킬기이고 CO_2R 은 C_{2-7} 알콕시카르보닐기이다)

[화학식 VI]



(식 중, Z 는 이탈기이고, R^1NH 는 보호된 아미노기이고 CO_2R 은 상기 정의한 바와 같다),

[화학식 V]



(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다).

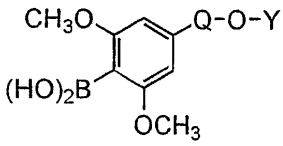
청구항 11.

제 10 항에 있어서, Q 가 화학식 $-\text{CH}_2-$ 의 기이고, Y 가 에틸기이고 CO_2R 이 에톡시카르보닐기인 방법.

청구항 12.

화학식 V 의 화합물:

[화학식 V]



(식 중, Q 는 화학식 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_2-$ 의 기이고, Y 는 C_{1-6} 알킬기이다).

청구항 13.

제 12 항에 있어서, Q 는 화학식 $-\text{CH}_2-$ 의 기이고, Y 는 에틸기인 화합물.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 페닐알라닌 유도체의 신규한 제조 방법에 대한 것이다. 본 발명은 또한 상기 방법의 중간체로서 유용한 신규 화합물에 관한 것이다.

배경기술

인테그린 (integrin) 은 면역글로불린 상과, 시알로뮤신과 (sialomucin family) 등으로 분류되는 부착 분자에 결합함으로써 각종 생체 내 기능에 관여한다. 인테그린은 알파 (α) 및 베타 (β) 서브유닛이라 하는 서브유닛으로 이루어져 있으며, 지금까지 16 개의 α 서브유닛 및 8 개의 β 서브유닛이 존재하는 것으로 확인되었다. α_4 서브유닛은 β_1 또는 β_7 서브유닛과 결합하여, $\alpha_4\beta_1$ 및 $\alpha_4\beta_7$ 인테그린을 형성하고, 이들은 각각, 이하에 집합적으로 " α_4 인테그린" 이라 한다.

α_4 인테그린은 점막의 어드레신 (addressin) 세포 부착 분자-1 (MAdCAM-1), 맥관 세포 부착 분자-1 (VCAM-1) 또는 피브로넥틴 상의 연결 단편 1 (CS-1) 에 대한 부착을 통해 각종 질병에 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한, 항- α_4 인테그린 항체에 의해 α_4 인테그린의 부착이 저해될 경우, 알레르기성 기관지염, 염증성 장 질환, 류마티스성 관절염, 실험적 자가면역 뇌척수염 등의 증상이 경감되는 것으로 알려져 있다.

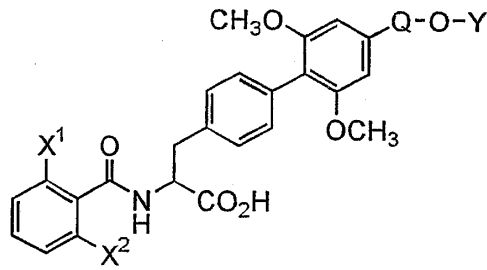
α_4 인테그린-매개 세포 부착을 저해할 수 있는 화합물들이 존재하며 이들은 α_4 인테그린-매개 세포 부착에 관련된 질환의 치료에 유용하다는 것이 보고되었다 (WO 01/12183 및 WO 99/36393 참조). 그러나, 상기 공개문헌들은 비페닐알라닌 핵의 4-위치에 저급 알콕시- C_{1-2} 알킬기를 갖는 화합물, 및 이의 제조 방법을 개시하고 있지 않다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명의 목적 중 하나는 α_4 인테그린-매개 세포 부착에 대한 우수한 저해 활성을 갖는 화학식 I 의 페닐알라닌 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 신규한 제조 방법을 제공하는 것이다:

화학식 I

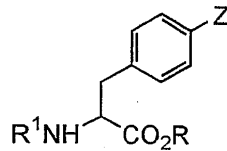


(식 중, X¹ 는 할로젠 원자이고, X² 는 할로젠 원자이고, Q 는 화학식 -CH₂- 또는 -(CH₂)₂- 기이고 Y 는 저급 알킬기이다)

따라서, 본 발명은,

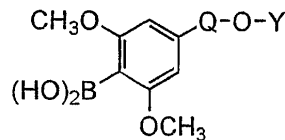
(1) 화학식 VI 의 화합물을 화학식 V 의 화합물과 커플링시키고, 보호된 아미노기로부터 보호기를 제거하고, 필요시, 생성된 화합물을 염으로 전환시켜 화학식 IV 의 화합물 또는 이의 염을 수득하는 단계:

화학식 VI



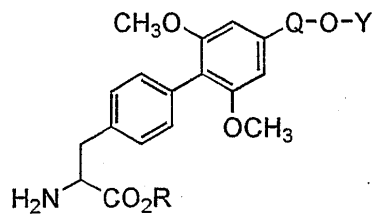
(식 중, Z 는 이탈기이고, R¹NH 는 보호된 아미노기이고 CO₂R 는 보호된 카르복실기이다)

화학식 V



(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다)

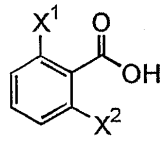
화학식 IV



(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다)

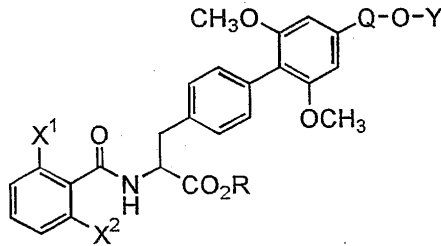
(2) 화학식 IV 의 화합물 또는 이의 염을 화학식 III 의 화합물 또는 이의 염 또는 반응성 유도체와 축합시켜 화학식 II 의 화합물을 수득하는 단계:

화학식 III



(상기 기호들은 상기 정의한 바와 같다)

화학식 II

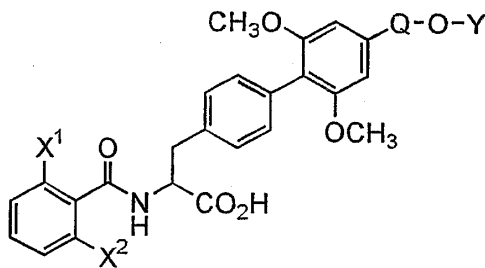


(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다),

및

(3) 화합물 (II) 의 보호된 카르복실기로부터 보호기를 제거하고, 필요시, 생성된 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 I 의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 관한 것이다:

[화학식 I]



(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다).

본 발명 수행을 위한 최적 모드

본 발명의 방법은 이하에 보다 상세히 설명될 것이다.

본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 한 염의 형태일 수 있다. 염의 예로는, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산과의 염; 유기산, 예컨대 아세트산, 타르타르산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 톨루엔설폰산 또는 메탄설폰산과의 염; 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 알루미늄과의 염; 및 염기, 예컨대 에틸아민, 구아니딘, 암모늄, 히드라진, 퀴닌 또는 신코닌과의 염이 포함된다. 반응에 사용되는 화합물이 유리 형태로 이용가능한 경우, 이는 통상의 방법으로 염으로 전환될 수 있으며, 반대의 경우도 가능하다.

(1) 단계 1:

축매 및 염기의 존재 하에 적합한 용매 중에서 화합물 (V) 와 화합물 (VI) 의 커플링 반응을 수행할 수 있다.

화합물 (VI) 의 아미노기에 대한 보호기는 통상의 조건 하에서 용이하게 제거될 수 있는 아미노 보호기로부터 선택될 수 있다. 이러한 아미노 보호기의 예로서, 치환 또는 비치환 아릴-저급 알콕시카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐기 및 p-니트로벤질옥시카르보닐기), 저급 알콕시카르보닐기 (예를 들어, t-부톡시카르보닐기), 9-플루오레닐메톡시카르보닐기 등이 포함된다. 그 중에서도, 저급 알콕시카르보닐기가 바람직하고 t-부톡시카르보닐기가 가장 바람직하다.

화합물 (VI) 의 보호된 카르복실기의 예로는 에스테르화된 카르복실기가 포함된다. 에스테르화된 카르복실기의 구체적이고 바람직한 예로는, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 알키닐기, 아릴 저급 알킬기 (예를 들어, 벤질기), 아릴기 (예를 들어, 페닐기) 등으로 에스테르화된 카르복실기가 포함된다. CO₂R 잔기의 바람직한 예는 저급 알콕시카르보닐기, 저급 알케닐옥시카르보닐기, 저급 알키닐옥시카르보닐기, 아릴 저급 알콕시카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐기), 및 아릴옥시카르보닐기 (예를 들어, 페닐옥시카르보닐기) 이다. 그 중에서도, 저급 알콕시카르보닐기가 바람직하고 에톡시카르보닐 또는 메톡시카르보닐기가 가장 바람직하다.

이탈기의 예로는 할로젠 원자 (예를 들어, 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자), 알칸술포닐옥시기 (예를 들어, 메탄술포닐기), 할로게노알칸술포닐옥시기 (예를 들어, 트리플루오로메탄술포닐옥시기) 및 아릴술포닐옥시기 (예를 들어, p-톨루엔술포닐옥시기) 가 포함된다. 그 중에서도, 할로젠 원자, 예컨대 브롬 원자 및 요오드 원자, 및 할로게노알칸술포닐옥시기, 예컨대 트리플루오로메탄술포닐옥시기가 바람직하고, 브롬 원자 및 트리플루오로메탄술포닐옥시기가 가장 바람직하다.

커플링 반응은 스즈키 커플링 반응 조건 하에서 수행될 수 있으며, 예를 들어, 하기 문헌을 참조한다: (a) *Synth. Commun.* 11: 513 (1981); (b) *Pure and Appl. Chem.* 57: 1749 (1985); (c) *Chem. Rev.* 95: 2457 (1995); (d) *J. Org. Chem.* 57: 379 (1992); (e) *Acta Chemica Scandinavica* 47: 221 (1993); (f) *J. Org. Chem.*, 60: 1060 (1995); 및 (g) *Organic Letters*, 3: 3049 (2001).

촉매의 예로는 스즈키 커플링 반응에서 사용되는 것들 (예를 들어, 팔라듐 또는 니켈 촉매) 이 포함된다. 팔라듐 촉매, 예컨대 팔라듐 (II) 촉매 (예를 들어, 팔라듐 아세테이트, 팔라듐 클로라이드, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 등) 및 팔라듐 (0) 촉매 (팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 등) 이 편리하게 사용될 수 있다. 팔라듐 촉매는 촉매량으로, 구체적으로는 1-10 몰%, 바람직하게는 4-6 몰%의 양으로 사용될 수 있다.

그 분자 내에 리간드를 갖지 않는 팔라듐 (II) 촉매, 예컨대 팔라듐 아세테이트 또는 팔라듐 클로라이드가 사용될 경우, 반응을 촉진시키기 위해 포스핀 또는 포스파이트를 반응에 첨가하는 것이 바람직하다. 포스핀의 예로는 트리틸일포스핀, 트리페닐포스핀, 트리메틸포스핀, 트리에틸포스핀 등이 포함되고, 포스파이트의 예로는 트리메틸포스파이트, 트리에틸포스파이트, 트리(n-부틸)포스파이트 등이 포함된다. 포스핀 또는 포스파이트는 3-50 몰%, 바람직하게는 10-30 몰%의 양으로 사용될 수 있다.

상기 팔라듐 촉매 중에서, 팔라듐 아세테이트 및 팔라듐 클로라이드가 안정하므로 바람직하고, 팔라듐 아세테이트가 더 바람직하다.

반응에 사용될 수 있는 염기의 예로는 통상의 염기, 예를 들어, 무기 염기, 예컨대 알칼리 금속 탄산염 (탄산나트륨, 탄산칼륨 등), 알칼리 금속 탄산수소염 (탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등), 알칼리 금속 수산화물 (수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 및 유기 염기, 예컨대 알킬아민 (디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등), 피리딘 (피리딘, 디메틸아미노피리딘 등), 및 환식 아민 (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄, 모르폴린, 4-메틸모르폴린 등) 이 포함된다. 그 중에서, 알킬아민 (특히, 디이소프로필아민) 및 환식 아민 (특히, 모르폴린) 이 바람직하다. 상기 염기들은 통상적으로 1.0-3.0 몰 당량, 바람직하게는 1.5-2.0 몰 당량의 양으로 사용될 수 있다.

커플링 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 한, 임의의 용매가 이용가능하고, 예를 들어, 유기 용매, 물 또는 이의 혼합 용매가 사용될 수 있다. 바람직한 유기 용매의 예로는 아미드 (예를 들어, 디메틸포름아미드 및 N-메틸피롤리돈), 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠 및 톨루엔), 에테르 (예를 들어, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄 및 디옥산), 알콜 (예를 들어, 메탄올 및 에탄올), 및 이의 혼합물이 포함된다. 그 중에서도, 아미드, 특히 N-메틸피롤리돈이 바람직하다.

반응은 -20°C 내지 180°C 의 온도에서, 보다 바람직하게는 실온 내지 120°C에서, 가장 바람직하게는 50°C 내지 100°C 에서 수행될 수 있다.

보호된 아미노기로부터 보호기를 제거하기 위한 탈보호 방법은 제거될 보호기의 유형에 따라 선택된다. 예를 들어, 하기로부터 선택된 방법에 의해 탈보호를 수행할 수 있다:

- (1) 수소 대기 하에서의 촉매 (예를 들어, 탄소상 팔라듐) 를 사용한 환원;
- (2) 산, 예컨대 염화수소, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산 등을 사용한 처리;
- (3) 아민, 예컨대 피페리딘 등을 사용한 처리; 및
- (4) 유기 용매 (예를 들어, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 클로로포름 등, 에테르, 예컨대 디옥산, 테트라히드로푸란 등, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 등, 및 아세토니트릴 등), 물 및 이의 혼합 용매로부터 선택된 적절한 용매 중에서, 또는 용매 없이 냉각 하 내지 가열 하의 온도에서 촉매, 예컨대 일킨슨 촉매 등을 사용한 처리. 예를 들어, 보호기가 t-부톡시 카르보닐기인 경우, 적절한 용매 (예를 들어, 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트 등, 또는 알콜, 예컨대 에탄올 등) 중에서, 실온 내지 가열 하의 온도에서, 바람직하게는 50°C 내지 용매의 끓는점에서 산 처리, 구체적으로는 염산 또는 p-톨루엔술폰산을 사용한 처리에 의해 탈보호를 수행할 수 있다.

(2) 단계 2:

적절한 용매 중에서 또는 용매 없이, 염기의 존재 또는 부재 하에서 축합제를 사용하여 화합물 (IV) 또는 이의 염과 화합물 (III) 또는 이의 염의 축합을 수행할 수 있다.

축합제는 펩티드 합성을 위한 통상의 축합제, 예를 들어, 클로로비스 (2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀(BOP-C1), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP 시약), 디시클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDC) 또는 카르보닐디이미다졸로부터 선택될 수 있다. 축합제와 함께 활성화제, 예컨대 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBT) 을 사용하는 것이 바람직하다.

반응에 사용될 수 있는 염기의 예로는, 통상의 염기, 예를 들어, 유기 염기, 예컨대 알킬아민 (트리에틸아민, 디이소프로필 에틸아민 등), 피리딘 (피리딘, 디메틸아미노피리딘 등) 및 환식 아민 (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, 4-메틸모르폴린 등) 및 무기 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물 (수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 알칼리 금속 탄산염 (탄산나트륨, 탄산칼륨 등) 및 알칼리 금속 탄산수소염 (탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등) 이 포함된다.

축합 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 한 임의의 용매가 이용가능하고, 예를 들어, 에스테르 (메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등), 할로겐화 탄화수소 (디클로로메탄, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등), 방향족 탄화수소 (벤젠 및 톨루엔), 에테르 (디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등), 케톤 (아세톤, 메틸 에틸 케톤 등), 아미드 (디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 등) 또는 이의 혼합 용매가 편리하게 사용될 수 있다.

반응은 -50°C 내지 50°C 의 온도에서, 바람직하게는 0°C 내지 실온에서 수행될 수 있다.

화합물 (II) 또는 이의 염과 화합물 (III) 의 반응성 유도체의 축합 반응은 적절한 용매 중에서 또는 용매 없이 염기의 존재 또는 부재 하에서 수행될 수 있다.

반응성 유도체의 예로는 산 할라이드 (산 클로라이드 등), 반응성 에스테르 (p-니트로페놀과의 에스테르 등) 및 다른 카르복실산과의 혼합 산 무수물 (이소부티르산과의 혼합 산 무수물 등) 이 포함된다.

사용될 수 있는 염기의 예로는 통상의 염기, 예를 들어, 유기 염기, 예컨대 알킬아민 (트리에틸아민, 디이소프로필 에틸아민 등), 피리딘 (피리딘, 디메틸아미노피리딘 등) 및 환식 아민 (1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, 4-메틸모르폴린 등), 및 무기 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물 (수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 알칼리 금속 탄산염 (탄산나트륨, 탄산칼륨 등) 및 알칼리 금속 탄산수소염 (탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등) 이 포함된다.

축합 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 한 임의의 용매가 이용가능하며, 예를 들어, 에스테르 (메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등), 할로겐화 탄화수소 (디클로로메탄, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등), 방향족 탄화수소 (벤젠, 톨루엔 등), 에테르 (디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등), 케톤 (아세톤, 메틸 에틸 케톤 등), 아미드 (디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 등), 물, 또는 이의 혼합 용매가 편리하게 사용될 수 있다.

상술한 반응 조건들 중에서 소위 스코튼-바우만 반응을 위한 반응 조건 하에서 본 촉합 반응을 수행하는 것이 더욱 바람직하다. 예를 들어, 바람직하게는 물 및 적절한 유기 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트 및 톨루엔) 의 이중 (bilayer) 시스템에서, 무기 염기, 예컨대 알칼리 금속 탄산수소염 (예를 들어, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨) 의 존재 하에, 화합물 (III) 의 산 할라이드 (바람직하게는, 산 클로라이드) 를 사용하여 반응을 수행한다.

반응은 -50°C 내지 50°C 의 온도에서, 바람직하게는 0°C 내지 실온에서 수행될 수 있다.

3. 단계 (3)

화합물 (II) 의 보호된 카르복실기로부터 보호기를 제거하기 위한 탈보호 방법은 제거될 보호기의 유형에 따라 선택된다. 예를 들어, 통상의 방법, 예컨대 촉매적 환원, 산 처리, 가수분해 등으로 탈보호를 수행할 수 있다. 특히, 보호된 카르복실기가 에스테르화된 카르복실기인 경우, 이는 가수분해에 의해 카르복실기로 전환될 수 있다.

가수분해는 제거될 에스테르기의 종류에 따라 다양하지만, 이는 적합한 용매 중에서 또는 용매 없이 산 또는 염기를 사용하여 수행될 수 있다. 사용될 수 있는 산의 예로는 무기산, 예컨대 염산, 질산, 황산 등, 및 유기산, 예컨대 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산 등이 포함된다. 반응에 사용될 수 있는 염기의 예로는 무기 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물 (예를 들어, 수산화리튬 및 수산화나트륨), 알칼리 금속 탄산염 (예를 들어, 탄산나트륨 및 탄산칼륨), 알칼리 금속 탄산수소염 (예를 들어, 탄산수소나트륨 및 탄산수소칼륨), 알칼리 토금속 수산화물 (예를 들어, 수산화칼슘) 등 및 유기 염기, 예컨대 알칼리 금속 알콕시드 (예를 들어, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 메톡시드 및 칼륨 에톡시드), 알칼리 토금속 알콕시드 (예를 들어, 칼슘 메톡시드 및 칼슘 에톡시드) 등이 포함된다. 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬 및 수산화나트륨이 바람직하다. 가수분해에 불리한 영향을 미치지 않는 한, 임의의 용매가 이용가능하고, 예를 들어, 물, 유기 용매 또는 이의 혼합 용매가 사용될 수 있다. 유기 용매의 예로는 에테르 (예를 들어, 디에틸 에테르, 디옥산 및 테트라히드로푸란), 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 에틸렌글리콜), 아세토니트릴 및 케톤 (예를 들어, 아세톤 및 메틸 에틸 케톤) 이 포함된다. 그 중에서도, 알콜, 예컨대 메탄올 및 에탄올 및 에테르, 예컨대 디옥산 및 테트라히드로푸란 이 바람직하다.

반응은 냉각 하의 온도 내지 용매의 끓는점에서, 바람직하게는 실온 내지 50°C 의 온도에서 수행될 수 있다.

화합물 (I) 의 약학적으로 허용가능한 염으로는 무기 염기와 염 (예를 들어, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염 등; 알칼리 토금속 염, 예컨대 마그네슘 염, 칼슘 염 등) 과의 염 및 유기 염기 (예를 들어, 암모늄 염; 저급 알킬 암모늄 염, 예컨대 메틸암모늄 염, 에틸암모늄 염 등; 피리디늄 염; 또는 염기성 아미노산과의 염, 예컨대 리신의 염 등) 이 포함된다. 화합물 (I) 은 통상의 방법으로 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다.

본 방법을 수행하기 위해 바람직하게 사용되는 화합물의 예로는, X¹ 이 염소 원자 또는 불소 원자이고, X² 가 염소 원자 또는 불소 원자이고, Y 가 탄소수 1 내지 4 인 저급 알킬기이고 CO₂R 가 저급 알콕시카르보닐기인 화합물이 포함된다.

본 방법을 수행하기 위해 보다 바람직한 화합물로는 Q 가 화학식 -CH₂- 의 기이고, Y 가 메틸기, 에틸기 또는 n-프로필기이고, CO₂R 이 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기 또는 t-부톡시카르보닐기인 화합물이 포함된다.

본 방법을 수행하기 위해 훨씬 더 바람직한 화합물로는 X¹ 이 불소 원자이고, Y 가 메틸기 또는 에틸기이고, CO₂R 이 메톡시카르보닐기 또는 에톡시카르보닐기인 화합물이 포함된다.

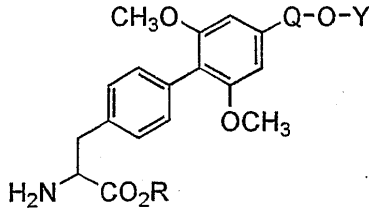
본 방법을 수행하기 위해 특히 바람직한 화합물로는 X¹ 이 불소 원자이고, X² 가 불소 원자이고, Y 가 에틸기이고, 및 CO₂R 가 에톡시카르보닐기인 화합물, 또는 X¹ 이 불소 원자이고, X² 가 염소 원자이고, Y 가 에틸기이고, CO₂R 가 메톡시카르보닐기 또는 에톡시카르보닐기인 화합물이 포함된다.

본 방법에 따라 제조될 수 있는 가장 바람직한 화합물은 (aS)-a-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피온산이다.

본 방법의 목적 화합물인 화합물 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 신규한 화합물이다. 화합물 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 α_4 인테그린-매개 세포 부착에 대한 강력한 저해 활성을 나타낼 뿐만 아니라, 경구 투여 후 우수한 생체이용가능성을 나타내며, 이는 대사 안정성, 혈청 단백질 결합 및 수용해도의 전체적인 개선을 반영한다. 따라서, 화합물 (I) 은, 류마티스성 관절염, 아토피성 피부염, 건선, 천식, 기관지염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 실험적 자가면역 뇌척수염 등을 포함하는, α_4 인테그린-매개 세포 부착에 의해 야기된 질병의 치료에 유용하다.

또한, 화학식 IV 의 화합물 또는 이의 염은 신규하며 본 발명의 방법에 있어서 중간체로서 유용하다:

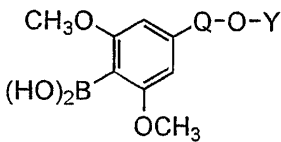
[화학식 IV]



(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다). Q 가 화학식 $-CH_2-$ 의 기이고, Y 가 에틸기이고, CO_2R 가 에톡시카르보닐기, 즉, 에틸 α -아미노-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 또는 이의 염, 특히 S-형태인 화학식 IV 의 화합물이 본 발명의 방법에 바람직하다.

뿐만 아니라, 화학식 V 의 다른 출발 화합물은 또한 신규하며 본 방법을 위한 반응에 유용하다:

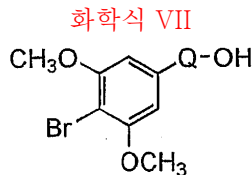
[화학식 V]



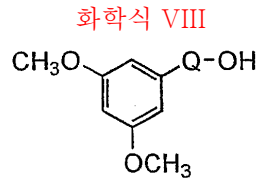
(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 같다). Q 가 화학식 $-CH_2-$ 의 기이고 Y 가 에틸기인 화합물 (V) 가 본 발명에 특히 유용하다.

화합물 (V) 는 하기의 방법에 따라 제조될 수 있다.

먼저, 화학식 VII 의 화합물의 히드록실기, 또는 화학식 VIII 의 화합물의 히드록실기를 알킬화한다:



(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 동일하다)



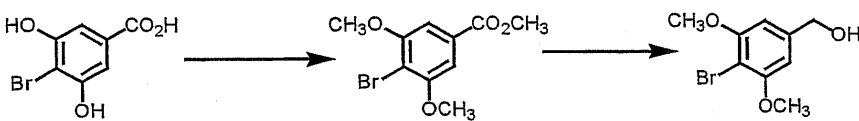
(식 중, 기호들은 상기 정의한 바와 동일하다). 이어서, 생성된 화합물을 산화리튬화 (lithiation) 한 후 트리-저급 알킬 보레이트와 반응시킨다. 생성된 화합물을 가수분해하여 화합물 (V) 를 수득한다.

염기의 존재 하에 적합한 용매 중에서 알킬화제를 사용하여 알킬화를 수행할 수 있다. 알킬화제의 예로는 디-저급 알킬 술페이트, 예컨대 디메틸 술페이트, 디에틸 술페이트 등, 및 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸 요오다이드, 에틸 요오다이드 등이 포함된다. 염기의 예로는 무기 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물 (수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 알칼리 금속 탄산염 (탄산나트륨, 탄산칼륨 등) 및 알칼리 금속 탄산수소염 (탄산수소나트륨 등), 및 유기 염기, 예컨대 알킬아민 (트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등) 및 피리딘 (피리딘, 디메틸아미노피리딘 등) 이 포함된다. 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 한, 임의의 용매가 이용가능하고, 예를 들어, 물, 아세트니트릴, 아마이드 (N,N-디메틸포름아미드 등), 에테르 (테트라히드로푸란 등), 방향족 탄화수소 (톨루엔 등), 할로겐화 탄화수소 (디클로로메탄 등), 또는 이의 혼합 용매가 사용될 수 있다. 반응은 약 0°C 내지 약 100°C 의 온도에서, 바람직하게는 실온 내지 약 70°C 에서 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 본 반응은 촉매량의 상-전이 촉매, 예컨대 트리메틸암모늄 벤질 클로라이드를 첨가함으로써 촉진될 수 있다.

화합물을 알킬 리튬으로 산화리튬화한 후 적합한 용매 중에서 트리-저급 알킬 보레이트와 반응시켜 산화리튬화 및 트리-저급 알킬 보레이트와의 반응을 수행할 수 있다. 바람직한 알킬 리튬은 메틸 리튬, n-부틸 리튬, t-부틸 리튬 등일 수 있다. 바람직한 트리-저급 알킬 보레이트는 트리메틸 보레이트, 트리에틸 보레이트 등일 수 있다. 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 한, 임의의 용매가 이용가능하고, 예를 들어, 유기 용매, 예컨대 에테르 (디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등) 및 이의 혼합 용매가 바람직하다. 본 반응은 냉각 하의 온도 (예를 들어, -100°C) 내지 실온에서 수행될 수 있다.

적합한 용매 중에서 산을 사용하여 가수분해를 수행할 수 있다. 산의 예로는 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산 및 시트르산 및 무기산, 예컨대 염산, 황산 및 질산이 포함될 수 있다. 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 한, 임의의 용매가 이용가능하고, 예를 들어, 유기 용매, 예컨대 에테르 (디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 등) 및 이의 혼합 용매가 사용될 수 있다.

에틸 (αS)-α-[[[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노]-4-히드록시벤젠 프로피오네이트 및 에틸 (αS)-α-[[[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노]-4-(트리플루오로메탄술포닐옥시)벤젠 프로피오네이트는 각각 문헌 {*J. Med. Chem.*, 33: 1620 (1990)} 및 JP-A-7-157472 에 기재되어 있다. 4-브로모-3,5-디메톡시벤질 알콜은 예를 들어, 문헌 {*J. Med. Chem.*, 20: 299 (1997)} 에 기재되어 있으며, 또한 하기의 방법에 따라 제조될 수 있다.



먼저, 4-브로모-3,5-디히드록시벤조산을 메틸화하여 메틸 4-브로모-3,5-디메톡시벤조에이트를 수득한 후, 환원시켜 4-브로모-3,5-디메톡시벤질 알콜을 수득한다. 적합한 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트) 중에서, 염기의 존재 하에 디메틸 술페이트와 반응시켜 메틸화를 수행할 수 있다. 적합한 용매 (예를 들어, 테트라히드로푸란) 중에서 환원제 (예를 들어, 리튬 알루미늄 히드라이드, 나트륨 보로히드라이드 및 칼슘 보로히드라이드) 와 반응시켜 환원을 수행할 수 있다.

본 상세한 설명 및 청구범위를 통틀어, "저급 알킬" 이라는 용어는, 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 등을 의미한다. "저급 알콕시카르보닐" 이라는 용어는 탄소수 2 내지 7, 바람직하게는 탄소수 2 내지 5 의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시카르보닐, 예를 들어, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로톡시카르보닐, 이소프로톡시카르보닐, 부톡시카르보닐 등을 의미한다. "저급 알케닐" 이라는 용어는 탄소수 2 내지 7, 바람직하게는 탄소수 2 내지 4 의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 예를 들어, 비닐, 알릴, 이소프로페닐 등을 의미한다. "저급 알케닐옥시카르보닐" 이라는 용어는 탄소수 2 내지 7, 바람직하게는 탄소수 2 내지 4 의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐옥시카르보닐, 예를 들어, 비닐옥시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 이소프로페닐옥시카르보닐 등을 의미한다. "저급

알키닐"이라는 용어는 탄소수 2 내지 7, 바람직하게는 탄소수 2 내지 4 의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐, 예를 들어, 에틸닐, 2-프로피닐 등을 의미한다. "저급 알키닐옥시카르보닐"이라는 용어는 탄소수 2 내지 7, 바람직하게는 탄소수 2 내지 4 의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐옥시카르보닐, 예를 들어, 에틸닐옥시카르보닐, 2-프로피닐옥시카르보닐 등을 의미한다. 또한, "t-부톡시"는 1,1-디메틸에톡시를 의미한다.

실시예

하기의 실시예들은 본 발명에 따른 제조 방법을 추가로 설명하기 위해 제공된다. 하기 실시예에서, 일부 화합물들은 하기에 예시된 바와 같이, 명명법에 따라 상이한 화합물명으로 언급될 수 있다.

에틸 (αS)-α-아미노-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트

다른 명칭: 에틸 (2S)-2-아미노-3-[4-(4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐)페닐]프로파노에이트

에틸 (αS)-α-[[1,1-디메틸에톡시]카르보닐]아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트

다른 명칭 1: 에틸 (2S)-2-[(t-부톡시카르보닐)아미노]-3-[4-(4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐)페닐]프로파노에이트

다른 명칭 2: 에틸 N-(t-부톡시카르보닐)-4-(4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐)-L-페닐알라닌

에틸 (αS)-α-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트

다른 명칭 1: 에틸 (2S)-2-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-3-[4-(4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐)페닐]프로파노에이트

다른 명칭 2: 에틸 N-(2,6-디플루오로벤조일)-4-(4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐)-L-페닐알라닌

(αS)-α-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피온산

다른 명칭 1: (2S)-2-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-3-[4-(4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐)페닐]프로피온산

다른 명칭 2: N-(2,6-디플루오로벤조일)-4-(4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐)-L-페닐알라닌

실시예 1

(1) 질소 대기 하에서, 피리딘 (130.3 g) 및 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (170.4 g) 을 10°C 미만에서 디클로로메탄 (1.7 L) 중의 에틸 (αS)-α-[[1,1-디메틸에톡시]카르보닐]아미노]-4-히드록시벤젠프로피오네이트 (170.0 g) 의 용액에 적가하였다. 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물에 물 (850 ml) 을 적가하고 그 혼합물을 동일한 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 유기층을 10% 시트르산 수용액 및 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 에틸 (αS)-α-[[1,1-디메틸에톡시]카르보닐]아미노]-4-(트리플루오로메탄술폰닐옥시)벤젠프로피오네이트 (242.5 g) 를 오일로 수득하였다.

MS (m/z): 441 (M⁺)

(2) 질소 대기 하에서, 에틸 (αS)-α-[[1,1-디메틸에톡시]카르보닐]아미노]-4-(트리플루오로메탄술폰닐옥시)벤젠프로피오네이트 (66.2 g), 4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐붕산 (54.0 g), 트리페닐포스핀 (9.83 g) 및 N-메틸피롤리돈 (330 ml) 의 혼합물에 팔라듐 아세테이트 (1.68 g) 및 디이소프로필아민 (24.9 g) 을 첨가하고, 그 혼합물을 90°C 에서 가열하였다. 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 냉각시키고 톨루엔 및 물을 첨가하였다. 유기층을 10% 시트르산 수용액 및 포화 NaCl 수용액으로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 에틸 (αS)-α-[[1,1-디메틸에톡시]카르보닐]아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 (90.1 g) 를 오일로 수득하였다.

생성물을 에탄올 (330 ml) 에 용해시키고, p-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (28.5 g) 를 첨가한 후, 이 혼합물을 75℃ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 혼합물을 목탄 상에서 여과하고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 가열하면서 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 냉각 후, 결정질 침전을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 에틸 (αS)-α-아미노-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 p-톨루엔술포네이트 (63.4 g) 를 수득하였다.

MS (m/z) : 387 (M⁺ -p-톨루엔술폰산), M.p. 127-129℃

(3) 15℃ 이하에서 에틸 (αS)-α-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 p-톨루엔술포네이트 (29.0 g), 탄산수소나트륨 (15.2 g), 물 (290 ml) 및 에틸 아세테이트 (290 ml) 의 혼합물에 2,6-디플루오로벤조일 클로라이드 (9.6 g) 를 첨가하고 이 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트층을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 이소프로판올-물로부터 재결정화하여 에틸 (αS)-α-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 (26.4 g) 를 수득하였다.

MS (m/z): 527 (M⁺), M.p. 87-89℃

(4) 15℃ 에서 물-테트라히드로푸란 (317 ml-159 ml) 중의 수산화나트륨 (2.9 g) 의 용액에 (αS)-α-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 (31.7 g) 를 첨가하고 이 혼합물을 동일한 온도에서 4 시간 동안 교반하였다.

1N HCl 로 중화시킨 후, 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 수성층을 냉각시키고, 결정질 침전을 여과에 의해 수집하고 에탄올-물로부터 재결정화하여 (αS)-α-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피온산 (28.8 g) 을 수득하였다.

MS (m/z) : 499 (M⁺), M.p. 154-155℃

실시예 2

(1) 질소 대기 하에서, (αS)-α-[[[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노]-4-브로모벤젠 프로피오네이트 (11.17 g), 4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐보론산 (10.80 g), 팔라듐 아세테이트 (0.34 g), 트리페닐포스핀 (1.57 g), 무수 탄산칼륨 (12.44 g), N-메틸피롤리돈 (56 ml) 및 물 (11 ml) 의 혼합물을 80℃ 에서 50 분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기층을 10% 시트르산 수용액 및 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 에틸 (αS)-α-[[[(1,1-디메틸에톡시)카르보닐]아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 (20.4 g) 를 오일로 수득하였다.

생성물을 에탄올 (100 ml) 에 용해시키고, 및 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (5.7 g) 를 첨가한 후, 이 혼합물을 75℃ 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 목탄 상에서 여과하고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 가열하면서 톨루엔에 현탁시켰다. 냉각 후, 결정질 침전을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 에틸 (αS)-α-아미노-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 p-톨루엔술포네이트 (13.80 g) 를 수득하였다.

(2) 상기 단계 (1) 에서 수득된 화합물을 실시예 (1) 의 (2) 내지 (4) 에 기재된 바와 동일한 방식으로 처리하여 (αS)-α-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피온산을 수득하였다. 생리화학적 데이터는 실시예 1 에서 수득된 것과 동일하였다.

실시예 3

물 (12.6 ml) 및 디옥산 (50 ml) 중의 에틸 (αS)-α-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피오네이트 (500 mg) 의 용액에 염산 (12.4 g) 을 첨가하고 이 혼합물을 60℃ 에서 60 시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공에서 제거하고 수성층을 냉각시켰다. 결정질 침전을 여과에 의해 수집하고 에탄올-물로부터 재결정화하여 (αS)-α-[(2,6-디플루오로벤조일)아미노]-4'-에톡시메틸-2',6'-디메톡시(1,1'-비페닐)-4-프로피온산 (426 mg) 을 수득하였다. 생리화학적 데이터는 실시예 1 에서 수득된 것과 동일하였다.

참조예 1

(1) 얼음 냉각 하에 4-브로모-3,5-디메톡시벤질알콜 (44.5 g), 트리에틸암모늄 벤질 클로라이드 (2.05 g) 및 20% 수산화 나트륨 수용액 (288 g) 의 혼합물에 디에틸 술페이트 (41.7 g) 를 첨가하고, 이 혼합물을 25-30℃ 에서 하룻밤 동안 교반 하였다. 70℃ 에서 1 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 냉각시키고 톨루엔으로 추출하였다. 톨루엔 층을 물 및 포화 NaCl 수용액으로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 4-브로모-3,5-디메톡시벤질 에틸 에테르 (49.5 g) 를 무색 오일로 수득하였다.

MS (m/z) : 276 (M⁺ + 2), 274 (M⁺)

(2) 질소 대기 하에서, -60℃ 에서 테트라히드로푸란 (4.0 L) 중의 4-브로모-3,5-디메톡시벤질 에틸 에테르 (440.0 g) 의 용액에 n-부틸 리튬 (1.6 M n-헥산 용액, 1.1 L) 을 적가하였다. 동일한 온도에서 15 분 동안 교반한 후, 트리메틸 보레이트 (249.3 g) 를 첨가하였다. 이 혼합물의 온도를 점차 상승시킨 후, 얼음-냉각 하에 1 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물 에 10% 황산 수용액 (835 g) 을 적가하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 물 및 포화 NaCl 수용 액으로 세척하였다. 황산마그네슘 상에서 건조시킨 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 가열하면서 이소프로필 에테 르에 용해시키고 냉각시켰다. 결정질 침전을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 4-에톡시메틸-2,6-디메톡시페닐보론산 (312.9 g) 을 수득하였다.

M.p. 59-61℃

참조예 2

(1) 에틸 아세테이트 (950 L) 중의 4-브로모-3,5-디히드록시벤조산 (95.0 kg) 의 현탁액에 무수 탄산칼륨 (270.8 kg) 및 디메틸 술페이트 (174.7 kg) 를 첨가하였다. 이 혼합물을 50-80℃ 에서 약 4 시간 동안 가열하고 물을 첨가하여 분획하였 다. 유기층을 물 및 포화 NaCl 수용액으로 세척하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올 내에 현탁시키고, 가열하면서 교반하고 냉각시켰다. 결정질 침전을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 메틸 4-브로모-3,5-디메톡시벤조에이트 (98.8 kg) 를 담황색 결정으로 수득하였다.

MS (m/z): 277 (M⁺ + 2), 275 (M⁺), M.p. 120-122℃

(2) 에탄올 (336 L) 중의 염화칼슘 (46.5 kg) 의 용액에 테트라히드로푸란 (672 L) 및 메틸-4-브로모-3,5-디메톡시벤조 에이트 (96.0 kg) 를 첨가하여 현탁액을 수득하였다. 실온에서 이 현탁액에 나트륨 보로히드라이드 (31.7 kg) 를 부분씩 첨 가하고, 이 혼합물을 실온 내지 45℃ 의 온도에서 약 9 시간 동안 교반하였다. HCl 수용액에 반응 혼합물을 적가하고 실온 에서 약 16 시간 동안 교반하였다. 진공에서 유기 용매를 제거하고, 잔사에 물 (1440 L) 을 첨가하고 50℃ 에서 1 시간 동 안 교반하였다. 냉각 후, 결정질 침전을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 4-브로모-3,5-디메톡시벤질 알콜 (83.3 kg) 을 무색 결정으로 수득하였다.

MS (m/z) : 249 (M⁺ + 2), 247 (M⁺), M.p. 100-102℃.

산업상 이용 가능성

본 발명의 제조 방법은 고순도의 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 고수율로 및 저렴하게 제조할 수 있게 하며, 따라서, 본 발명의 방법은 산업상 매우 유용하다.