



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년03월26일
(11) 등록번호 10-1962516
(24) 등록일자 2019년03월20일

| | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 C07D 487/04 (2013.01) A61K 31/4985 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-0014441</p> <p>(22) 출원일자 2016년02월04일 심사청구일자 2016년02월04일</p> <p>(65) 공개번호 10-2017-0093021</p> <p>(43) 공개일자 2017년08월14일</p> <p>(56) 선행기술조사문헌 Angewandte Chemie International Edition, 2016, 55, 10825-10829. CN102627648 A</p> | <p>(73) 특허권자 성균관대학교산학협력단 경기도 수원시 장안구 서부로 2066 (천천동, 성균관대학교내)</p> <p>(72) 발명자 송충의 경상남도 산청군 신안면 수월로491번길 37-6 배한용 대구광역시 수성구 청호로 345, 103동 501호(황금동, 태왕아너스아파트)</p> <p>(74) 대리인 남건필, 박종수, 차상윤</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 19 항

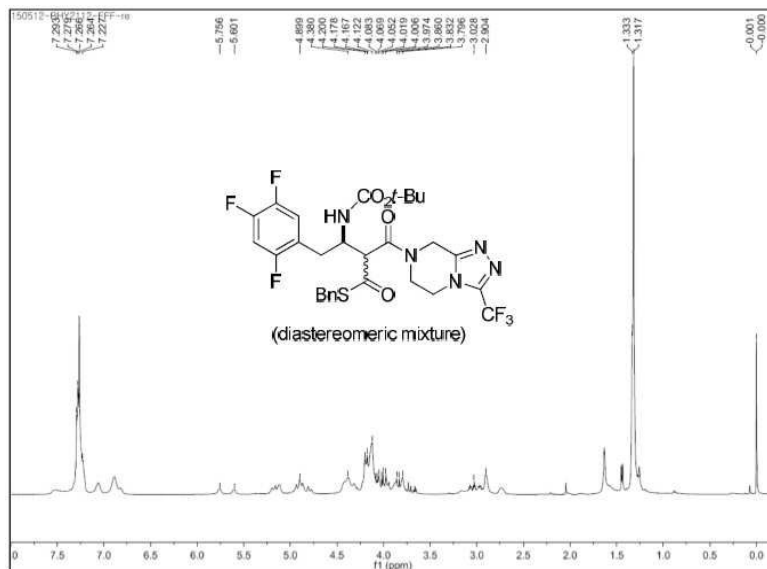
심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 시타글립틴 제조용 중간체 화합물, 이의 제조방법 및 이를 이용한 시타글립틴 화합물의 제조 방법

(57) 요약

시타글립틴 중간체 화합물이 개시된다. 이러한 시타글립틴 중간체 화합물을 이용하면, 고가의 커플링제를 전혀 사용하지 않으면서 매우 경제적이고 친환경적인 방법으로 디펩티딜 펩티다제-4 (dipeptidyl peptidase 4: DPP-4) 억제제로 사용되고 있는 시타글립틴 화합물을 제조할 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

| | |
|----------|-------------------------|
| 과제고유번호 | 2014R1A2A1A01005794 |
| 부처명 | 미래창조과학부 |
| 연구관리전문기관 | 한국연구재단 |
| 연구사업명 | 중견연구자지원사업(도약연구-도전) |
| 연구과제명 | 차세대 키랄 유기촉매반응의 개발 |
| 기 여 율 | 1/1 |
| 주관기관 | 성균관대학교 산학협력단 |
| 연구기간 | 2014.05.01 ~ 2015.04.30 |

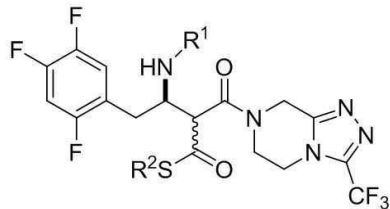
명세서

청구범위

청구항 1

시타글립틴 화합물로 변환이 가능하고, 하기 화학식 1의 분자 구조를 갖는 시타글립틴 중간체 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R1은 아민 보호기이고, R2는 알킬기, 아릴기 또는 벤질기이고,

상기 아민 보호기는 메틸옥시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질옥시 카르보닐기, t-부틸옥시카르보닐기(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기(FMOC), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 벤조일기(Bz), 아세틸기, 벤질기(Bn), p-메톡시벤질기(PMB), 3,4-디메톡시벤질기(DMPM), p-메톡시페닐기(PMP), 토실기(Ts), 트리메틸실릴에틸옥시 카르보닐기(Teoc), 벤즈하이드릴, 트리페닐메틸(Triptyl), (4-메톡시페닐)디페닐메틸(Mmt), 디메톡시트리틸(DMT) 및 디페닐포스포노일기로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 포함한다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R²는 탄소수가 1 내지 12인 알킬기, 탄소수가 6 내지 16인 아릴기 또는 탄소수가 7 내지 12인 벤질기인 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

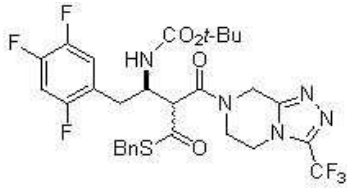
상기 알킬기 및 상기 아릴기 각각은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로젠 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상에 의해 치환된 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물.

청구항 5

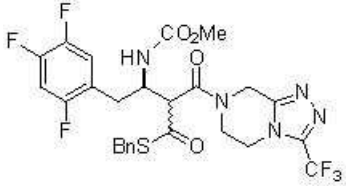
제1항에 있어서,

상기 시타글립틴 중간체 화합물은 하기 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물:

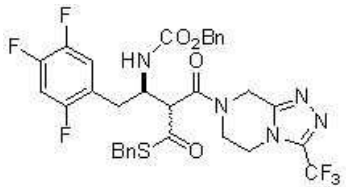
[화학식 1-1]



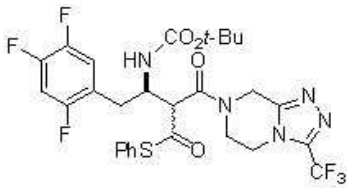
[화학식 1-2]



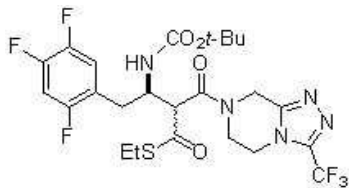
[화학식 1-3]



[화학식 1-4]



[화학식 1-5]

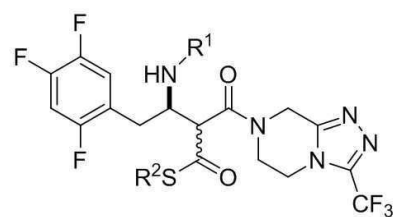


청구항 6

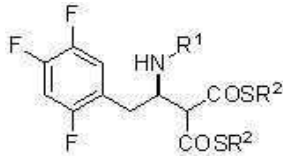
하기 화학식 1의 시타글립틴 중간체 화합물을 제조하는 방법에 있어서,

하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법:

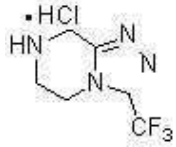
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 1 및 2에서, R¹은 아민 보호기이고, R²는 알킬기, 아릴기 또는 벤질기이고,

상기 아민 보호기는 메틸옥시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질옥시 카르보닐기, t-부틸옥시카르보닐기(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기(FMOC), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 벤조일기(Bz), 아세틸기, 벤질기(Bn), p-메톡시벤질기(PMB), 3,4-디메톡시벤질기(DMPM), p-메톡시페닐기(PMP), 토실기(Ts), 트리메틸실릴에틸옥시 카르보닐기(Teoc), 벤즈하이드릴, 트리페닐메틸(Trityl), (4-메톡시페닐)디페닐메틸(Mmt), 디메톡시트리틸(DMT) 및 디페닐포스포노일기로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 포함한다.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 2-1 내지 화학식 2-5의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법:

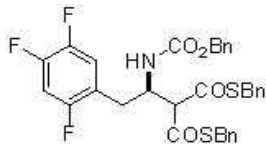
[화학식 2-1]



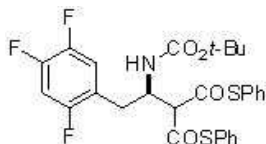
[화학식 2-2]



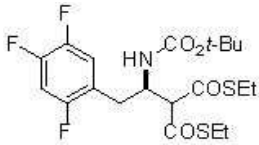
[화학식 2-3]



[화학식 2-4]



[화학식 2-5]



청구항 8

제6항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물의 반응은 유기 용매 내에서 염기(base)의 존재 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 유기 용매는 다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔 및 테트라하이드로퓨란으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 염기는 아민기가 결합된 유기염기인 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 염기는 트리에틸아민(triethylamine), 다이아이소프로필에틸아민(diisopropylethylamine) 및 이미다졸(imidazole)로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법.

청구항 12

제8항에 있어서,

상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물의 반응은 0°C 내지 100°C의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법.

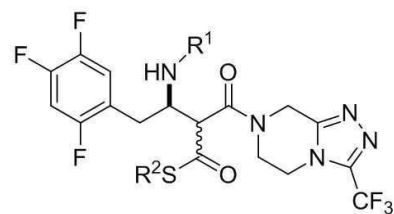
청구항 13

하기 화학식 9의 시타글립틴 화합물을 제조하는 방법에 있어서,

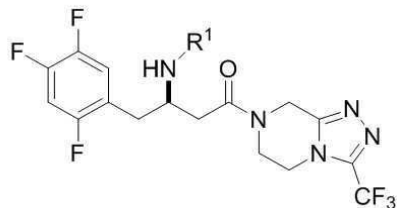
하기 화학식 1의 제1 시타글립틴 중간체 화합물을 하기 화학식 8의 제2 시타글립틴 중간체 화합물로 변환하는 단계; 및

상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물의 아민 보호기를 수소로 치환하는 단계를 포함하는, 시타글립틴 화합물의 제조방법:

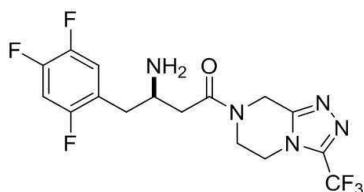
[화학식 1]



[화학식 8]



[화학식 9]



상기 화학식 1 및 8에서, R¹은 아민 보호기이고, R²는 알킬기, 아릴기, 또는 벤질기이고,

상기 아민 보호기는 메틸옥시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질옥시 카르보닐기, t-부틸옥시카르보닐기(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기(FMOC), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 벤조일기(Bz), 아세틸기, 벤질기(Bn), p-메톡시벤질기(PMB), 3,4-디메톡시벤질기(DMPM), p-메톡시페닐기(PMP), 토실기(Ts), 트리메틸실릴에틸옥시 카르보닐기(Teoc), 벤즈하이드릴, 트리페닐메틸(Triptyl), (4-메톡시페닐)디페닐메틸(Mmt), 디메톡시트리틸(DMT) 및 디페닐포스포노일기로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 포함한다.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물을 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물로 변환하는 단계는, 상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대해 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)을 수행하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 화합물의 제조방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)은 용매에 상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물, 무기 염기(inorganic base) 및 산(acid)을 첨가한 후 이를 교반하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 화합물의 제조방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 무기염기(inorganic base)는 상기 용매에 용해되어 하이드록시기(-OH)를 제공할 수 있는 금속 염기를 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 화합물의 제조방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 무기 염기는 수산화리튬(LiOH), 수산화나트륨(NaOH) 및 수산화칼륨(KOH)으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 화합물의 제조방법.

청구항 18

제15항에 있어서,

상기 산(acid)은 황산수소칼륨(KHSO₄)을 포함하는 것을 특징으로 하는 타글립틴 화합물의 제조방법.

청구항 19

제15항에 있어서,

상기 용매는 아세토나이트릴, 에틸아세테이트, 다이메틸설폭사이드, 디메틸아세트아마이드, 디메틸포름아미드, 다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 화합물의 제조방법.

청구항 20

제13항에 있어서,

상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물의 아민 보호기를 수소로 치환하는 단계는, 용매에 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물 및 산(acid)을 첨가한 후 교반하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 시타글립틴 화합물의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제로 사용되는 시타글립틴 화합물을 제조하기 위한 중간체 화합물, 이의 제조방법 및 이를 이용한 시타글립틴 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 시타글립틴(Sitagliptin)의 포스페이트 염은 혈당강하를 위한 디펩티딜 펩티다제-4(dipeptidyl peptidase 4: DPP-4) 억제제로서, 제2형 당뇨병(type 2 diabetes mellitus: T2DM)의 치료제로서 널리 사용되고 있는 의약품이다. 이 의약품은 2006년 미국 식품의약국(US FDA)로부터 승인을 받았으며, 현재 단일 제제(상품명: Januvia[®])로 사용되거나 다른 혈당 강하제와의 조합(상품명: Janumet[®])하여 사용되고 있다.

[0003] 종래 시타글립틴을 합성하는 대표적인 방법으로는, 키랄성 전이금속 촉매 등을 이용한 비대칭 수소화 반응을 통하여 베타-아미노산 골격을 제조한 후 HOBt, EDCI 등의 커플링제(coupling reagent)를 이용하여 상기 베타-아미노산 골격에 상업적으로 입수 가능한 고리형-트라이졸-이차아민을 도입하는 방법이 주로 사용되어 왔다. 하지만, 이들 커플링제들은 고가일 뿐만 아니라, 이를 이용한 방법은 생성물의 수율이 낮아 상업적 생산에 적용하기에는 많은 개선점을 필요로 하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 일 목적은 커플링제를 전혀 사용하지 않으면서도 친환경적인 방법으로 시타글립틴 화합물을 제조할 수 있는 시타글립틴 중간체 화합물을 제공하는 것이다.

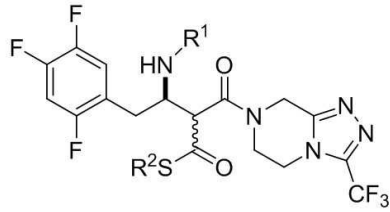
[0005] 본 발명의 다른 목적은 상기 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 시타글립틴 중간체 화합물을 이용하여 상기 시타글립틴 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 실시예에 따른 시타글립틴 중간체 화합물은 시타글립틴 화합물로 변환이 가능하고, 하기 화학식 1의 분자 구조를 갖는다.

[0008] [화학식 1]



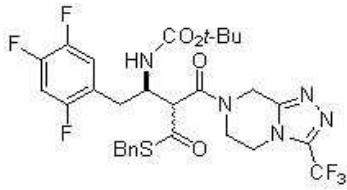
[0009] [0010] 상기 화학식 1에서, R¹은 아민 보호기이고, R²는 알킬기 또는 아릴기이다.

[0011] 일 실시예에 있어서, 상기 아민 보호기는 메틸옥시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질옥시 카르보닐기, t-부틸옥시카르보닐기(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기(FMOC), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 벤조일기(Bz), 아세틸기, 벤질기(Bn), p-메톡시벤질기(PMB), 3,4-디메톡시벤질기(DMPM), p-메톡시페닐기(PMP), 토실기(Ts), 트리메틸실릴에틸옥시 카르보닐기(Teoc), 벤즈하이드릴, 트리페닐메틸(Trityl), (4-메톡시페닐)디페닐메틸(Mmt), 디메톡시트리틸(DMT) 및 디페닐포스포노일기로 이루어진 그룹에서 선택된 적어도 하나를 포함할 수 있다.

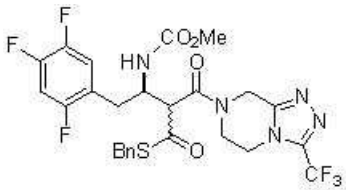
[0012] 일 실시예에 있어서, 상기 R²는 탄소수가 약 1 내지 12인 알킬기 또는 탄소수가 약 6 내지 16 인 아릴기일 수 있다. 한편, 상기 알킬기 및 상기 아릴기 각각은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1 내지 12의 아릴기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로겐 및 니트릴로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상에 의해 치환될 수 있다.

[0013] 일 실시예에 있어서, 상기 시타글립틴 중간체 화합물은 하기 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

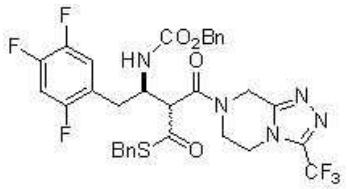
[0014] [화학식 1-1]



[0015] [0016] [화학식 1-2]

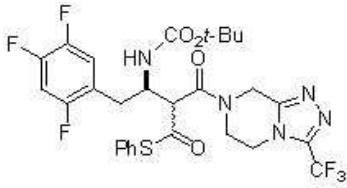


[0017] [0018] [화학식 1-3]



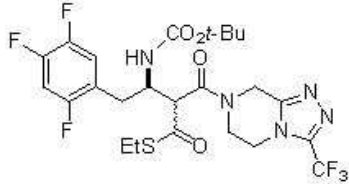
[0019]

[0020] [화학식 1-4]



[0021]

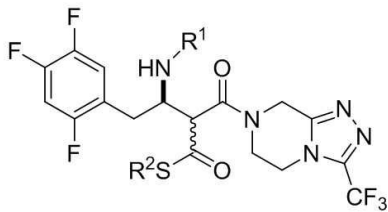
[0022] [화학식 1-5]



[0023]

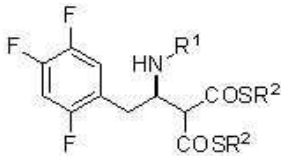
[0024] 본 발명의 실시예에 따른 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법은 하기 화학식 1의 시타글립틴 중간체 화합물을 제조할 수 있고, 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0025] [화학식 1]



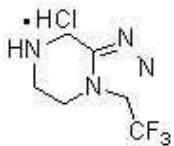
[0026]

[0027] [화학식 2]



[0028]

[0029] [화학식 3]

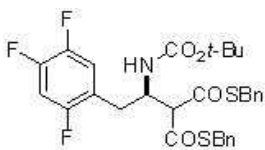


[0030]

[0031] 상기 화학식 1 및 2에서, R¹은 아민 보호기이고, R²는 알킬기 또는 아릴기이다.

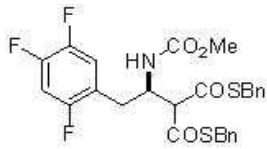
[0032] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 2-1 내지 화학식 2-5의 화합물들로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0033] [화학식 2-1]



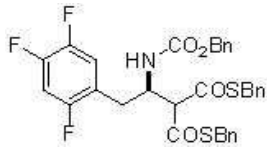
[0034]

[0035] [화학식 2-2]



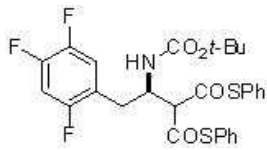
[0036]

[0037] [화학식 2-3]



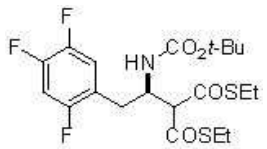
[0038]

[0039] [화학식 2-4]



[0040]

[0041] [화학식 2-5]



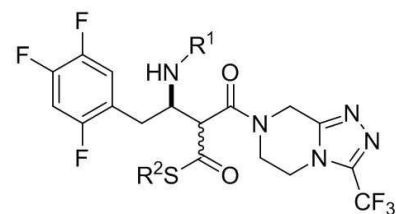
[0042]

[0043] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물의 반응은 유기 용매 내에서 염기(base)의 존재 하에서 수행될 수 있다. 이 경우, 상기 유기 용매는 다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔 및 테트라하이드로퓨란으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 그리고, 상기 염기는 아민기를 포함한 유기염기일 수 있다. 예를 들면, 상기 염기는 트리에틸아민(triethylamine), 다이이소프로필에틸아민(diisopropylethylamine) 및 이미다졸(imidazole)로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0044] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물의 반응은 0°C 내지 100°C의 온도에서 수행될 수 있다.

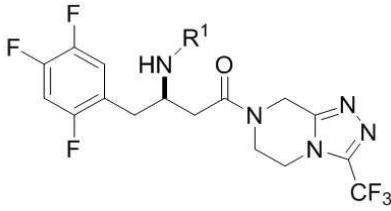
[0045] 본 발명의 실시예에 따른 시타글립틴 화합물의 제조방법은 하기 화학식 9의 시타글립틴 화합물을 제조할 수 있고, 하기 화학식 1의 제1 시타글립틴 중간체 화합물을 하기 화학식 8의 제2 시타글립틴 중간체 화합물로 변환하는 단계; 및 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물의 아민 보호기를 수소로 치환하는 단계를 포함한다.

[0046] [화학식 1]



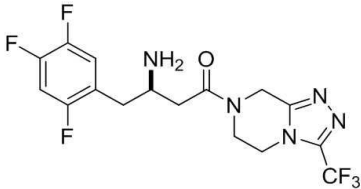
[0047]

[0048] [화학식 8]



[0049]

[0050] [화학식 9]



[0051]

[0052] 상기 화학식 1 및 8에서, R¹은 아민 보호기이고, R²는 알킬기 또는 아릴기이다.

[0053] 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 1의 제1 시타글립틴 중간체 화합물을 화학식 8의 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물로 변환하는 단계는, 상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대해 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)을 수행하는 단계를 포함할 수 있다.

[0054] 일 실시예로, 상기 화학식 1의 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)은 용매에 상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물, 무기 염기(inorganic base), 과산화 수소(H₂O₂) 및 산(acid)을 첨가한 후 이를 교반하는 단계를 포함할 수 있다. 이 경우, 상기 무기염기(inorganic base)는 상기 용매에 용해되어 하이드록시기(-OH)를 제공할 수 있는 금속 염기를 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 무기 염기는 수산화리튬(LiOH), 수산화나트륨(NaOH) 및 수산화칼륨(KOH)으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 그리고 상기 산(acid)은 황산수소칼륨(KHSO₄)을 포함할 수 있다. 또한, 상기 용매는 아세토나이트릴, 에틸아세테이트, 다이메틸설폭사이드, 디메틸아세트아마이드, 디메틸포름아미드, 다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔 및 테트라하이드로퓨란으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0055] 일 실시예에 있어서, 화학식 8의 제2 시타글립틴 중간체 화합물의 아민 보호기를 수소로 치환하는 단계는, 용매에 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물 및 산(acid)을 첨가한 후 교반하는 단계를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0056] 상술한 본 발명에 따르면, 화학식 1의 시타글립틴 중간체 화합물을 이용함으로써 고가의 커플링제를 전혀 사용하지 않으면서 매우 경제적이고 친환경적인 방법으로 디펩티딜 펩티다제-4 (dipeptidyl peptidase 4: DPP-4) 억제제로 사용되고 있는 시타글립틴 화합물을 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0057] 도 1은 실시예 1에 따라 합성된 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 ¹H NMR 스펙트럼이다.

도 2a 및 도 2b는 실시예 2에 따라 합성된 제2 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 ¹H NMR 스펙트럼 및 ¹³C NMR 스펙트럼이다.

도 3a 및 도 3b는 실시예 3에 따라 합성된 시타글립틴 화합물에 대한 ¹H NMR 스펙트럼 및 ¹³C NMR 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 이하, 본 발명의 실시예들에 대해 상세히 설명한다. 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들에 대해서만 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 개시 형

체에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

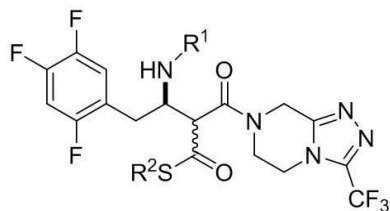
[0059] 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다.

[0060] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 구성요소 등이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 구성요소 등이 존재하지 않거나 부가될 수 없음을 의미하는 것은 아니다.

[0061] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0062] 본 발명의 실시예에 따른 시타글립틴 중간체 화합물은 하기 화학식 1의 분자 구조를 가질 수 있다.

[0063] [화학식 1]



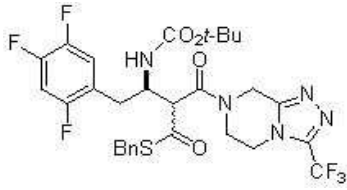
[0064] 상기 화학식 1에서, R¹은 아민 보호기일 수 있고, R²는 치환 또는 비치환된 알킬기이거나 치환 또는 비치환된 아릴기일 수 있다.

[0066] 상기 '아민 보호기'는 반응 동안 아민의 질소 원자를 보호할 수 있는 작용기를 나타내는 것으로서, 반응 동안 아민의 질소 원자를 보호할 수 있다면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 아민 보호기는 그린(Green) 및 윗츠(Wuts)의 'Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991'과 그린(Green) 및 윗츠(Wuts)의 'Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 2007'에 기재된 아민 보호기들을 포함할 수 있다. 일 실시예로, 상기 아민 보호기는 메틸옥시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질옥시카르보닐기, t-부틸옥시카르보닐기(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기(FMOC), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 벤조일기(Bz), 아세틸기, 벤질기(Bn), p-메톡시벤질기(PMB), 3,4-디메톡시벤질기(DMPM), p-메톡시페닐기(PMP), 토실기(Ts), 트리메틸실릴에틸옥시 카르보닐기(Teoc), 벤즈하이드릴, 트리페닐메틸(Trityl), (4-메톡시페닐)디페닐메틸(Mmt), 디메톡시트리틸(DMT), 디페닐포스포노일기 등으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 아민 보호기는 메틸옥시카르보닐기(MOC), 벤질옥시카르보닐기(Cbz), t-부틸옥시카르보닐기(Boc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐기(FMOC), 벤질기(Bn), 아세틸기 등으로부터 선택된 하나일 수 있다.

[0067] 일 실시예에 있어서, 상기 R²는 탄소수가 약 1 내지 12 인 알킬기 또는 탄소수가 약 6 내지 16 인 아릴기일 수 있고, 상기 알킬기 및 아릴기 각각은 탄소수 1 내지 12의 알킬기, 탄소수 1내지 12의 아릴기, 탄소수 1 내지 12의 알콕시기, 할로젠, 니트릴 등으로 치환되거나 이들에 의해 치환되지 않을 수 있다. 상기 탄소수 1 내지 12의 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있고, 상기 탄소수 1 내지 12의 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

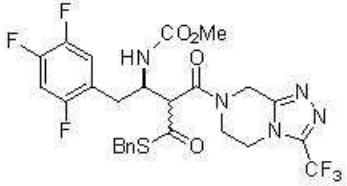
[0068] 일 실시예에 있어서, 상기 시타글립틴 중간체 화합물은 하기 화학식 1-1 내지 1-5의 화합물들 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0069] [화학식 1-1]



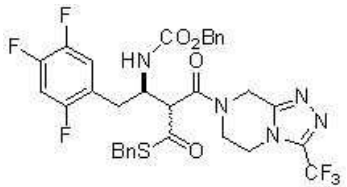
[0070]

[0071] [화학식 1-2]



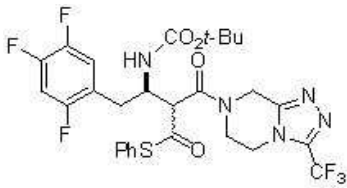
[0072]

[0073] [화학식 1-3]



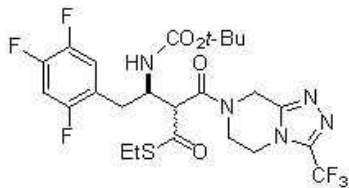
[0074]

[0075] [화학식 1-4]



[0076]

[0077] [화학식 1-5]

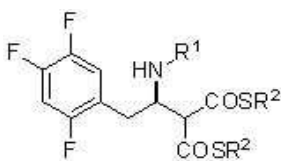


[0078]

[0079] 본 발명의 실시예에 따른 시타글립틴 중간체 화합물을 이용할 경우, 하기에서 설명되는 바와 같이 고가의 커플링제를 전혀 사용하지 않으면서도 친환경적인 방법으로 시타글립틴 화합물을 제조할 수 있다.

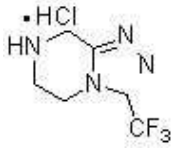
[0080] 본 발명의 실시예에 따른 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법은 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0081] [화학식 2]



[0082]

[0083] [화학식 3]

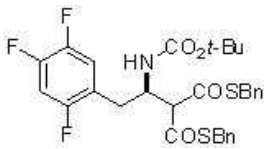


[0084]

[0085] 상기 화학식 2에서, R¹은 아민 보호기이고, R²는 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아릴기 중 하나일 수 있다. 상기 R¹ 및 R²는 앞에서 설명한 화학식 1의 R¹ 및 R²와 실질적으로 동일하므로, 이들에 대한 중복된 상세한 설명은 생략한다.

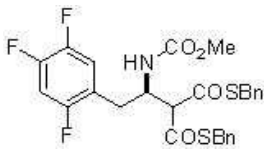
[0086] 일례로, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 화학식 2-1 내지 화학식 2-5의 화합물 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0087] [화학식 2-1]



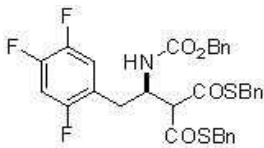
[0088]

[0089] [화학식 2-2]



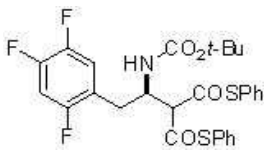
[0090]

[0091] [화학식 2-3]



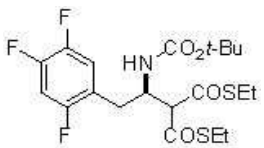
[0092]

[0093] [화학식 2-4]



[0094]

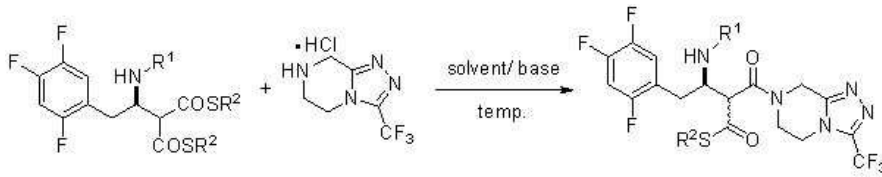
[0095] [화학식 2-5]



[0096]

[0097] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물과 상기 화학식 3의 화합물의 반응은 하기 반응식 1에 따라 유기용매 내에서 염기(base)의 존재 하에서 수행될 수 있다.

[0098] [반응식 1]



[0099]

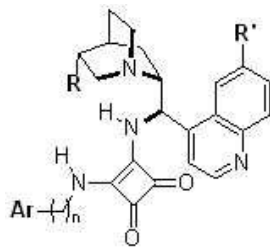
[0100] 상기 유기 용매로는 다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란 등이 사용될 수 있다. 일 예로, 상기 유기 용매로 다이클로로에탄이 사용되는 경우, 상기 반응의 수율이 향상될 수 있다.

[0101] 상기 염기로는 아민기를 포함한 유기염기가 사용될 수 있다. 예를 들면, 상기 염기로는 트리에틸아민 (triethylamine), 다이아이소프로필에틸아민(diisopropylethylamine), 이미다졸(imidazole) 등으로부터 선택된 하나 이상이 사용될 수 있다. 일 예로, 상기 염기로 트리에틸아민(triethylamine)을 사용하는 경우, 상기 반응의 수율이 향상될 수 있다. 상기 염기는 화학식3의 활성화 시켜 친핵성 치환반응을 용이하게 하는 역할을 하며, 바람직하기로는 2 당량의 염기를 사용할 수 있다.

[0102] 일 실시예에 있어서, 상기 반응식 1에 따른 반응은 반응수율을 향상시키기 위하여 약 0℃ 내지 100℃의 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들면, 상기 반응식 1에 따른 반응은 약 30℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다.

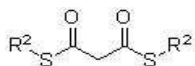
[0103] 한편, 상기 화학식 2의 화합물은, 예를 들면, 하기 화학식 4의 이작용성 키랄 촉매의 존재 하에 하기 화학식 5의 다이사이오말로네이트 화합물과 하기 화학식 6의 N-프로텍티드-이민 화합물 또는 하기 화학식 7의 N-프로텍티드-알파-아미도실폰을 반응시킴으로써 합성할 수 있다.

[0104] [화학식 4]



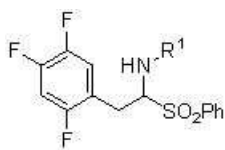
[0105]

[0106] [화학식 5]



[0107]

[0108] [화학식 6]



[0109]

[0110] [화학식 7]



[0111]

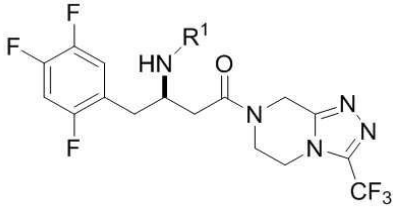
[0112] 상기 화학식 4에서, R은 에틸기(ethyl group) 또는 비닐기(vinyl group)를 포함할 수 있고, R'은 수소 혹은 메톡시기(methoxy group)를 포함할 수 있으며, Ar은 탄소수 6 내지 16의 치환 또는 비치환된 아릴기(aryl group)를 포함할 수 있다. 그리고 n은 0 또는 1일 수 있다.

[0113] 이와 같은 시타글립틴 중간체 화합물의 제조방법에 따르면, 앞에서 설명한 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있고, 이를 이용하면 HOBt (1-hydroxybenzotriazole), EDCI(1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide)

등과 같은 고가의 커플링제(coupling agent)의 사용 없이도 시타그립틴 화합물을 높은 수율로 제조할 수 있다. 이하 상기 시타그립틴 중간체 화합물을 이용한 시타그립틴 화합물의 제조방법에 대해 상술한다.

[0114] 본 발명의 실시예에 따른 시타그립틴 화합물의 제조방법은 화학식 1의 제1 시타그립틴 중간체 화합물을 하기 화학식 8의 제2 시타그립틴 중간체 화합물로 변환하는 단계; 및 상기 제2 시타그립틴 중간체 화합물의 아민 보호기를 수소로 치환하는 단계를 포함한다.

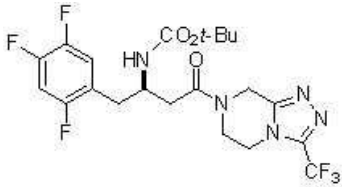
[0115] [화학식 8]



[0116]

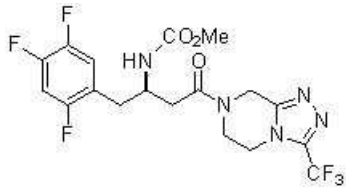
[0117] 상기 화학식 8에서, R1은 아민 보호기를 나타낸다. 상기 아민 보호기에 대해서는 앞에서 상술하였으므로 이에 대한 중복된 상세한 설명은 생략한다. 일 실시예로, 상기 화학식 8의 제2 시타그립틴 중간체 화합물은 하기 화학식 8-1 내지 8-3의 화합물들로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0118] [화학식 8-1]



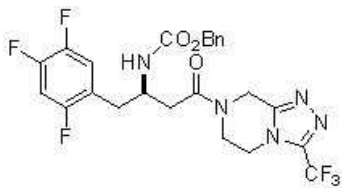
[0119]

[0120] [화학식 8-2]



[0121]

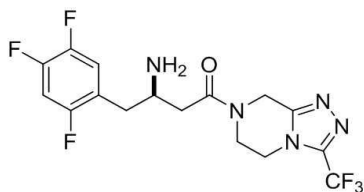
[0122] [화학식 8-3]



[0123]

[0124] 한편, 본 발명의 실시예에 따른 시타그립틴 화합물의 제조방법에 따라 제조된 시타그립틴 화합물은 하기 화학식 9의 분자 구조를 가질 수 있다.

[0125] [화학식 9]



[0126]

[0127] 일 실시예에 있어서, 상기 제1 시타그립틴 중간체 화합물을 상기 제2 시타그립틴 중간체 화합물로 변환하기 위하여, 상기 제1 시타그립틴 중간체 화합물에 대해 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)을 수행할 수

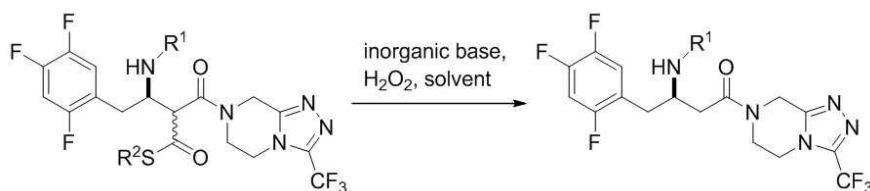
있다. 예를 들면, 상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)은 하기 반응식 2와 같이, 용매에 상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물, 무기 염기(inorganic base), 과산화수소(H₂O₂) 및 산(acid)을 첨가한 후 이를 교반함으로써 수행될 수 있다.

[0128] 일 실시예로, 상기 무기염기(inorganic base)로는 하이드록시기(-OH)를 제공할 수 있는 금속 염기를 사용할 수 있다. 예를 들면, 상기 무기 염기로는 수산화리튬(LiOH), 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼륨(KOH) 등이 사용될 수 있다. 일 예로, 상기 무기 염기로 수산화리튬(LiOH)을 사용하는 경우, 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물의 수율이 향상될 수 있다.

[0129] 일 실시예로, 상기 산(acid)은 상기 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)을 위한 양성자를 제공할 수 있다. 상기 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)을 위한 양성자를 제공할 수 있다면, 상기 산(acid)의 종류는 특별히 제한되지 않는다. 일 예로, 상기 산(acid)으로는 황산수소칼륨(KHSO₄)이 사용될 수 있다.

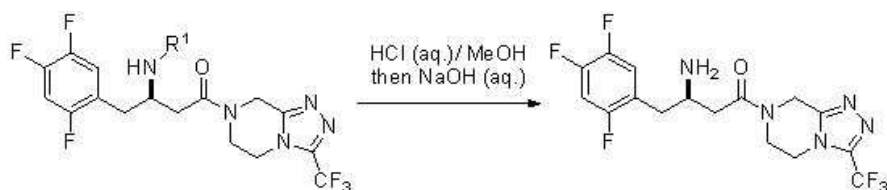
[0130] 일 실시예로, 상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)은 유기 용매 내에서 진행이 가능하다. 예를 들면, 상기 용매(solvent)로는 아세트나이트릴, 에틸아세테이트, 다이메틸 설펍사이드, 디메틸아세트아마이드, 디메틸포름아미드, 다이클로로에탄, 다이클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 테트라하이드로푸란 중에서 선택된 하나 이상이 사용될 수 있다. 일 예로, 상기 용매로 톨루엔을 사용하는 경우, 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물의 수율이 향상될 수 있다. 한편, 상기 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 탈카르복실화 반응(decarboxylation reaction)은 약 50 내지 200 °C 의 온도에서 수행될 수 있다.

[0131] [반응식 2]



[0132] 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물의 아민 보호기를 수소로 치환하는 단계는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 하기 반응식 3에 따라, 메탄올 및 염산수용액의 혼합 용액에 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물을 용해시킨 후 교반함으로써 생성된 고체생성물을 에틸아세테이트에 첨가한 후 이를 중화시킴으로써, 상기 제2 시타글립틴 중간체 화합물의 아민 보호기를 수소로 치환할 수 있다.

[0134] [반응식 3]



[0135] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니며, 본 발명은 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양하게 변경 및 수정될 수 있고, 이러한 변형 및 수정 또한 본 발명의 범위에 속하는 것으로 해석되어야 한다.

[0137] [실시예 1]

[0138] 화학식 2-1의 화합물 589 mg(1 mmol), 화학식 3의 화합물 457 mg(2 mmol) 및 트리에틸아민 3 mL를 다이클로로에탄 10 mL에 용해시킨 후 70°C에서 48 시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물과 다이클로로메탄으로 추출한 후 유기용매를 모아서 황산나트륨(Na₂SO₄)의 존재 하에서 수분을 제거하였다. 셀라이트 필터(Celite filter)를 통과해 얻은 여액을 감압하에 제거하여, 컬럼 크로마토그래피를 통해 화학식 1-1의 제1 시타글립틴 중간체 화합물을 91%의 수율로 얻을 수 있었다.

[0139] 도 1은 실시예 1에 따라 합성된 제1 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 ¹H NMR 스펙트럼이다.

[0140] TLC (DCM/MeOH 10:1 v/v): $R_f = 0.48$; LR-MS (ESI) Calcd for $[C_{29}H_{29}F_6N_5O_4S + Na]^+$: 680.17 (100 %); Found: 680 (100 %); HR-MS (ESI) Calcd for $[C_{29}H_{29}F_6N_5O_4S + Na]^+$: 680.1742; Found: 680.1740.

[0141] **[실시예 2]**

[0142] 화학식 2-2의 화합물 373 mg(1 mmol), 화학식 3의 화합물 457 mg(2 mmol) 및 트리에틸아민 3 mL를 다이클로로에탄 10 mL에 용해시킨 후 70°C에서 48 시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물과 다이클로로메탄으로 추출한 후 유기용매를 모아서 황산나트륨(Na_2SO_4)의 존재 하에서 수분을 제거하였다. 셀라이트 필터(Celite filter)를 통과해 얻은 여액을 감압하에 제거하여, 컬럼 크로마토그래피를 통해 화학식 1-2의 제1 시타글립틴 중간체 화합물을 45%의 수율로 얻을 수 있었다.

[0143] TLC (EtOAc/hexanes 1:1 v/v): $R_f = 0.22$; HR-MS (FAB) Calcd for $[C_{26}H_{23}F_6N_5O_4S + H]^+$: 616.1453; Found: 616.1455.

[0144] **[실시예 3]**

[0145] 화학식 2-3의 화합물 449 mg(1 mmol), 화학식 3의 화합물 457 mg(2 mmol) 및 트리에틸아민 3 mL를 다이클로로에탄 10 mL에 용해시킨 후 70°C에서 48 시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물과 다이클로로메탄으로 추출한 후 유기용매를 모아서 황산나트륨(Na_2SO_4)의 존재 하에서 수분을 제거하였다. 셀라이트 필터(Celite filter)를 통과해 얻은 여액을 감압하에 제거하여, 컬럼 크로마토그래피를 통해 화학식 1-3의 제1 시타글립틴 중간체 화합물을 47%의 수율로 얻을 수 있었다.

[0146] TLC (EtOAc/hexanes 1:1 v/v): $R_f = 0.21$; HR-MS (FAB) Calcd for $[C_{32}H_{27}F_6N_5O_4S + H]^+$: 692.1766; Found: 692.1762.

[0147] **[실시예 4]**

[0148] 실시예 1에서 합성된 화학식 1-1의 제1 시타글립틴 중간체 화합물 1 mmol을 THF 10 mL에 용해시킨 후 0 °C로 냉각시켰고, 여기에 포화 수산화리튬(LiOH) 수용액 1 mL와 과산화수소(H_2O_2) 2 당량을 천천히 투입한 후 1시간 동안 교반하였다. 이후 물과 디에틸에테르(Et_2O)를 이용하여 추출한 후, 수용액 층을 모아서 0.5 M 황산수소칼륨($KHSO_4$) 용액으로 중화시켜 pH 7로 조절하였고, 이를 다이클로로메탄 용매로 추출한 후 황산나트륨(Na_2SO_4) 존재 하에서 수분을 제거하였으며, 이후 셀라이트 필터를 통과해 얻은 여액을 감압하에 제거하였다. 얻어진 생성물을 톨루엔 15 mL에 용해하였고 110 °C에서 2시간 교반하였다. 이를 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 화학식 8-1의 제2 시타글립틴 중간체 화합물을 75%의 수율로 얻을 수 있었다.

[0149] 도 2a 및 도 2b는 실시예 2에 따라 합성된 제2 시타글립틴 중간체 화합물에 대한 1H NMR 스펙트럼 및 ^{13}C NMR 스펙트럼이다.

[0150] TLC (DCM/MeOH 10:1 v/v): $R_f = 0.5$; $[a]_D^{20} = +22.2$ ($c = 0.10$ $CHCl_3$) 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.40 - 4.08 (m, 5H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 3H), 1.29 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 170.52, 170.44, 156.36 (ddd, $J = 244, 9, 2$ Hz), 151.27, 150.85, 148.71 (td, $J = 249, 14$ Hz), 146.27 (ddd, $J = 245, 12, 4$ Hz), 143.33 (t, $J = 40$ Hz), 122.21 (td, $J = 19, 5$ Hz), 118.99 (dd, $J = 19, 6$ Hz), 117.29, 104.80 (dd, $J = 29, 21$ Hz), 48.16, 43.76, 43.16, 42.15, 41.49, 41.10, 39.05, 38.43, 37.91, 37.76; LR-MS (ESI) Calcd for $[C_{21}H_{23}F_6N_5O_3 + Na]^+$: 530.16; Found: 530.

[0151] **[실시예 5]**

[0152] 실시예 4에서 합성된 화학식 8-1의 제2 시타글립틴 중간체 화합물 254 mg(0.50 mmol)을 메탄올과 6N 염산수용액을 2:1의 비율로 혼합한 혼합용액 12 mL에 용해시킨 후 상온에서 6시간 교반하였고, 이어서, 혼합용액의 용매를 제거하여 흰색 고체 생성물을 얻는다. 얻어진 고체 생성물을 에틸아세테이트 20 mL에 투입한 후 1N 수산화타트륨($NaOH$) 수용액을 이용하여 중화시켰다. 혼합 수용액을 에틸아세테이트로 추출한다. 얻어진 유기층을 물과 브

라인(brine)으로 씻어준 후 황산나트륨(Na₂SO₄)을 이용해 수분을 제거한다. 용매를 제거한 후 컬럼크로마토그래피(DCM/MeOH 10:1)를 통해 무색 액체 시타글립틴을 90%의 수율(183 mg)로 얻을 수 있었다.

[0153] 도 3a 및 도 3b 는 실시예 3 에 따라 합성된 시타글립틴 화합물에 대한 ¹H NMR 스펙트럼 및 ¹³C NMR 스펙트럼이다.

[0154] TLC (DCM/ MeOH 10:1 v/v): R_f = 0.45; [α]_D²⁰ = -22.9 (c = 1.0 CHCl₃) ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.05 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.20 - 4.82 (m, 2H), 4.44 - 3.86 (m, 4H), 3.61 (bs, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.67 - 2.47 (m, 4H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.52, 170.16, 156.17 (ddd, J = 244, 9, 2 Hz), 150.44, 149.70, 148.89 (td, J = 249, 14 Hz), 146.63 (ddd, J = 245, 12, 4 Hz), 143.68 (t, J = 40 Hz), 121.63 (td, J = 19, 5 Hz), 118.99 (dd, J = 19, 6 Hz), 117.16, 105.65 (dd, J = 29, 21 Hz), 48.60, 43.63, 43.27, 42.47, 41.66, 39.81, 39.37, 39.22, 38.05, 35.94; LR-MS (ESI) Calcd for [C₁₆H₁₅F₆N₅O + Na]⁺: 430.11; Found: 430.

[0155] 상술한 본 발명에 따르면, 화학식 1의 시타글립틴 중간체 화합물을 이용함으로써 고가의 커플링제를 전혀 사용하지 않으면서 매우 경제적이고 친환경적인 방법으로 디펩티딜 펩티다제-4(dipeptidyl peptidase 4: DPP-4) 억제제로 사용되고 있는 시타글립틴 화합물을 제조할 수 있다.

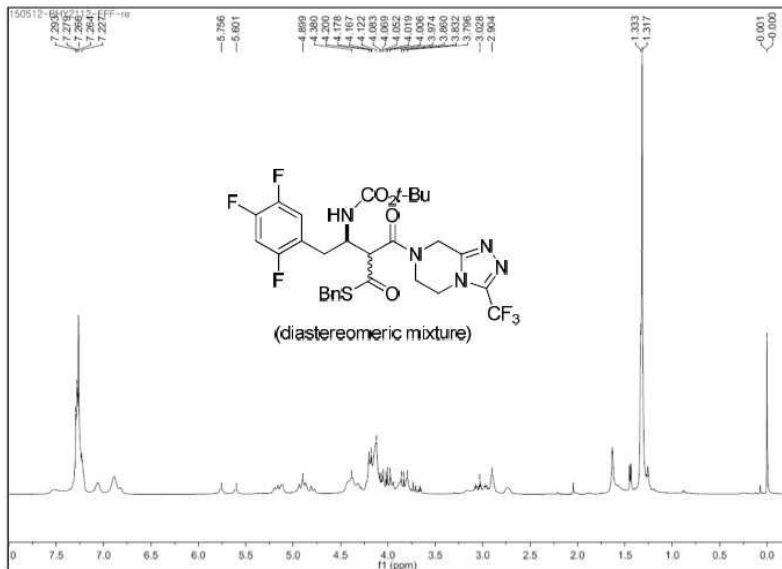
[0156] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

부호의 설명

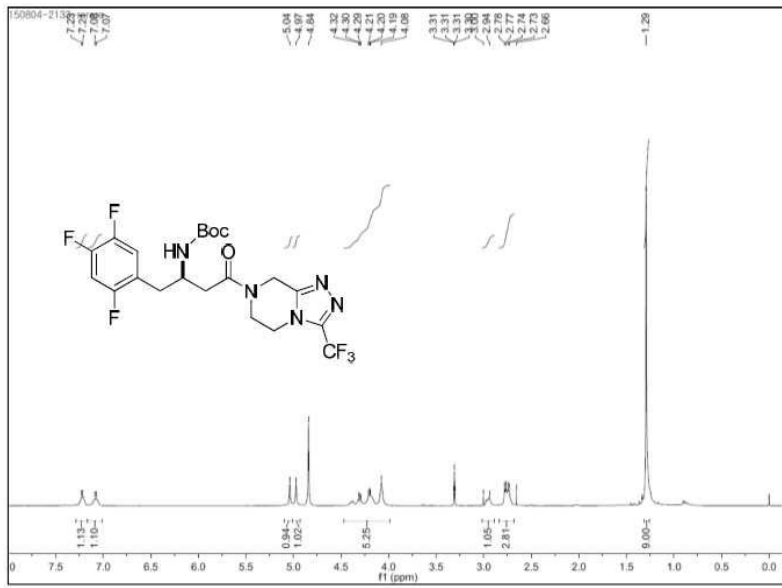
[0157] 없음

도면

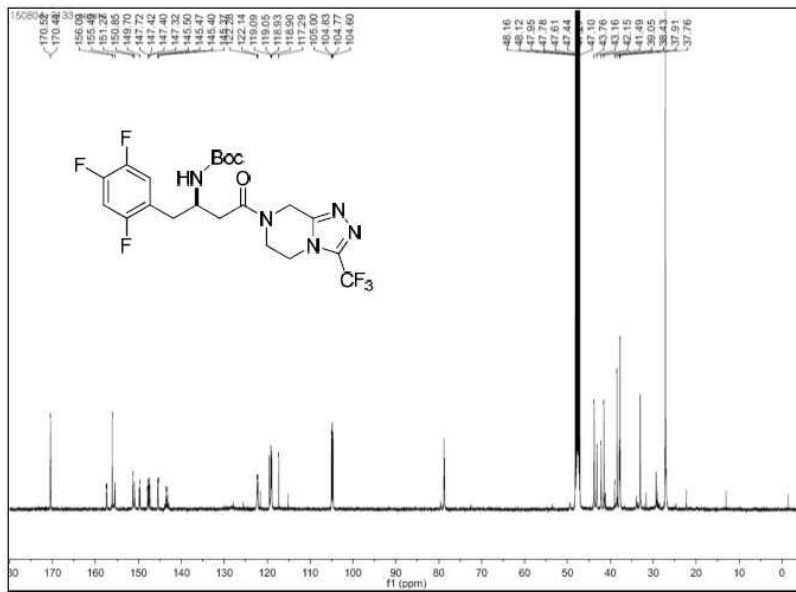
도면1



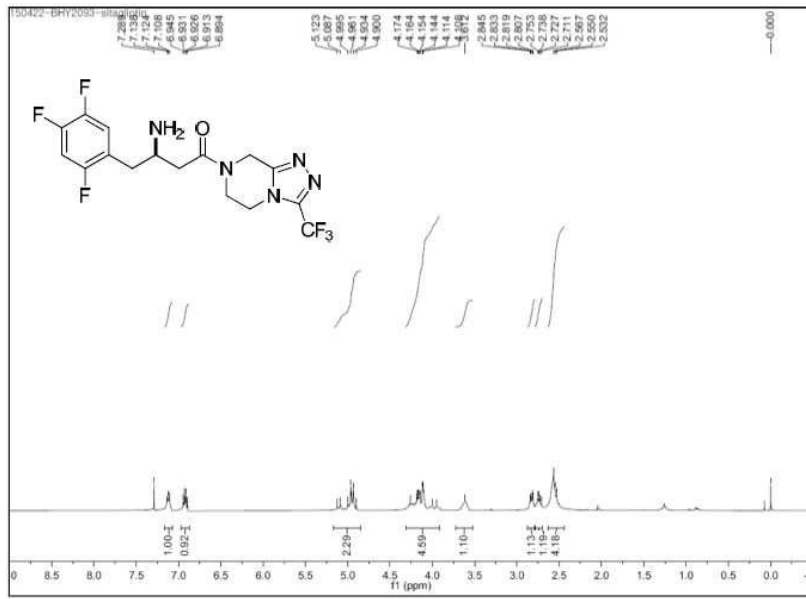
도면2a



도면2b



도면3a



도면3b

