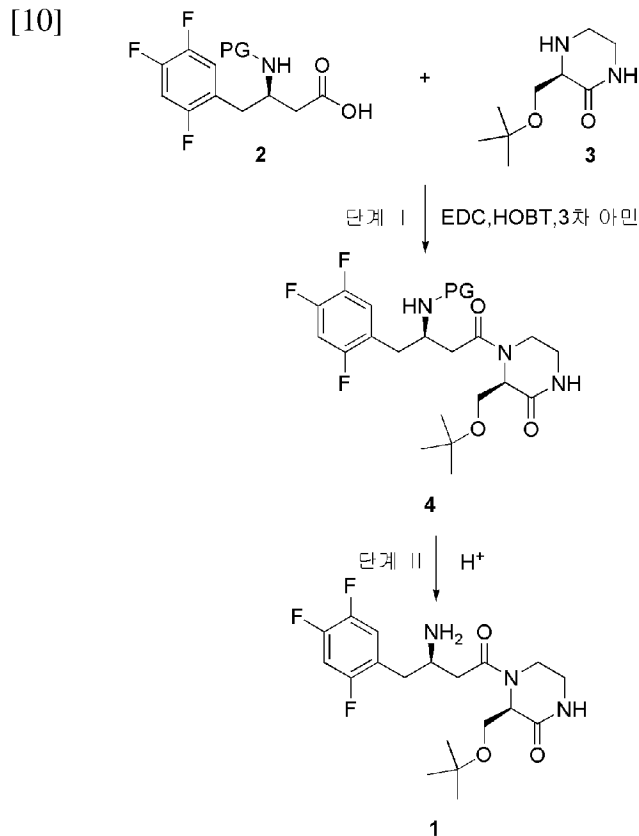


- [7]

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

[9] [반응식 A]

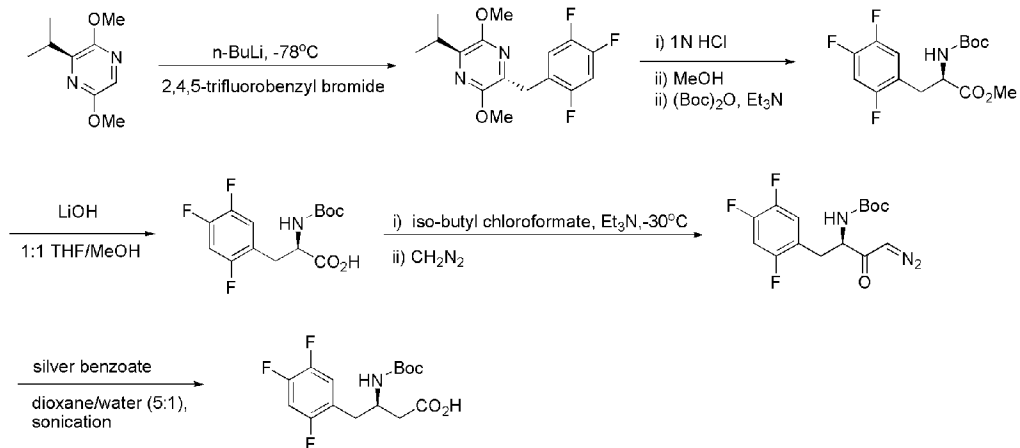


[11] (상기 식에서, PG는 보호기이다.)

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

[13] 일례로, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 반응식에 나타난 바와 같이 J. Med. Chem. 2005;141 및 Synthesis 1997;873에 기재된 공지 방법으로 제조할 수 있다.

[14]

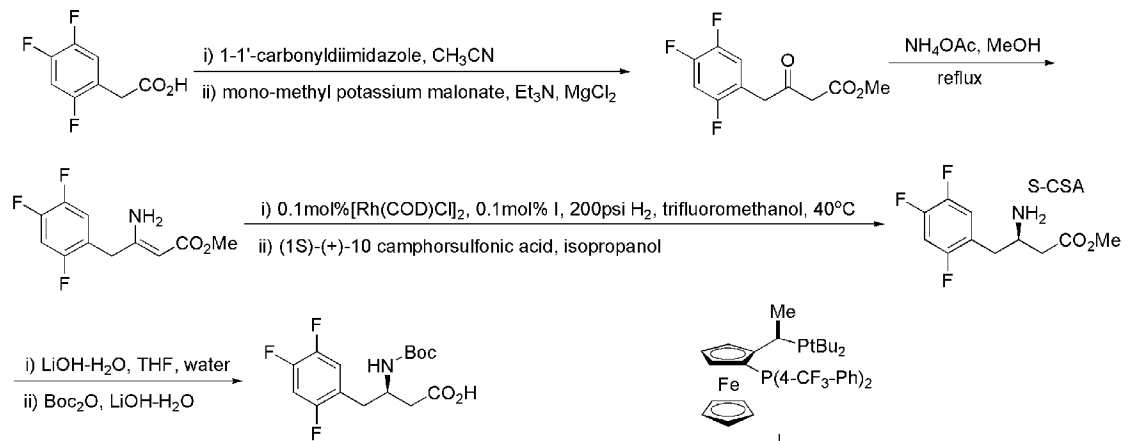


- [15] 구체적으로, (2S)-(+)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필피라진을 2,4,5-트리플루오로벤질 브로마이드와 반응시키고 산처리한 후 아민 보호반응을 통해 에스테르 화합물을 얻는다. 에스테르 화합물은 다시 가수분해 하여 3-(2,4,5-트리플루오로페닐)-2-아미노프로피온산을 수득한 후 이소부틸 클로로포메이트와 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 같은 3차 아민 및 디아조메탄을 사용하여 디아조케톤을 형성한 다음 실버 벤조에이트와 반응시켜 제조할 수 있다. 그러나 이 반응은 저온(-78 °C)에서 수행해야 하거나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

[16]

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

[18]



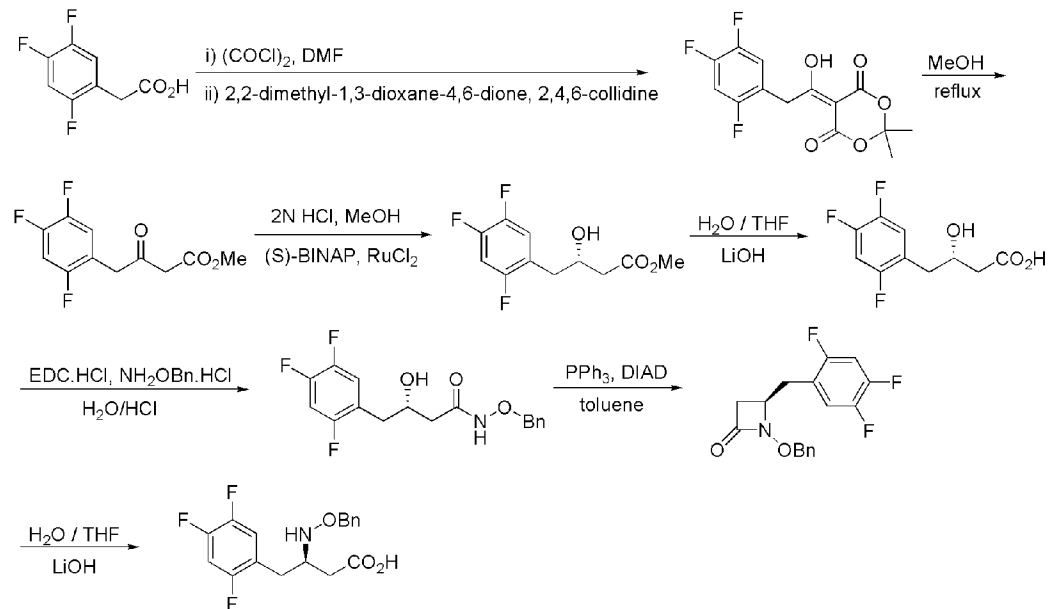
- [19] 즉, 2,4,5-트리플루오로페닐 아세트산을 1,1'-카르보닐이미다졸을 사용하여 활성화시킨 다음 모노-메틸 포타슘 말로네이트와 반응시켜 베타-케토 에스테르 화합물을 제조한다. 이를 암모늄 아세테이트와 암모늄 수용액을 사용하여 엔아민 에스테르를 제조하고, 이 에스테르 화합물을 클로로(1,5-시클로옥타디엔)로디움(I) 이합체와 키랄 페로세닐 리간드 I을

사용하여 고압의 수소반응을 통해 키랄 1차 아민을 가지는 베타-아미노 에스테르인 화합물을 제조한 뒤 이를 가수분해하여 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있다. 하지만, 고가의 금속 촉매를 사용해서 고압의 수소화 반응을 수행해야 하는 문제점을 가지고 있다.

[20]

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

[22]



[23]

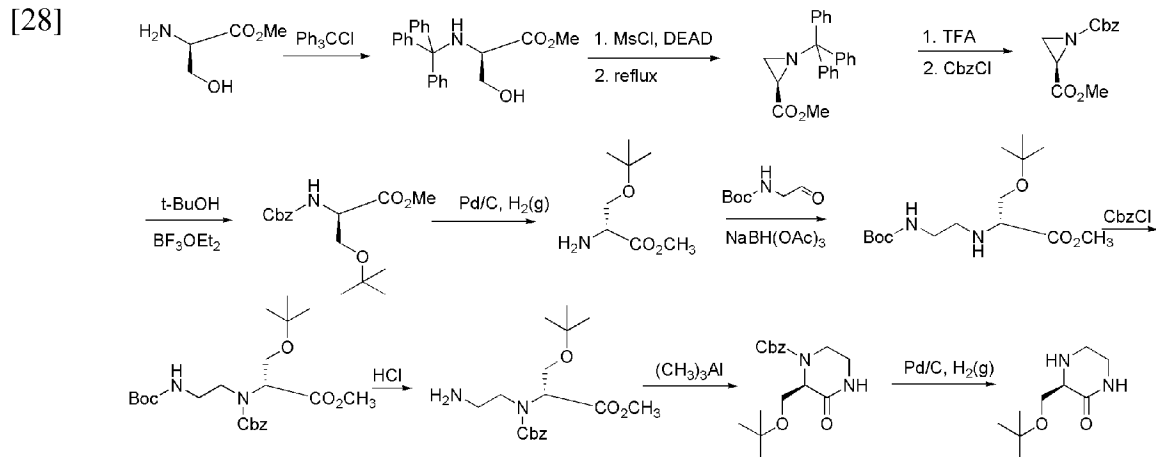
구체적으로, 2,4,5-트리플루오로페닐 아세트산을 산 활성화 시약인 옥살릴클로라이드와 2,2-디메틸-1,3-디옥산-4,6-디온과 반응시킨 뒤 생성된 물질을 메탄올에서 환류시켜 이에 상응하는 화합물을 제조한다. 이를 에난티오 선택성을 가진 환원시약 (S)-BINAP-RuCl₂과 수소반응을 통해 (S)-배위를 갖는 화합물을 제조하고, 이를 다시 가수분해한 뒤 O-벤질하이드록시아민과 커플링 반응을 하여 중간체를 제조한다. 이렇게 생성된 중간체를 트리페닐포스핀과 디이소프로필아조디카르복실레이트 존재 하에서 고리축합 반응을 시키고, 수산화 리튬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

[24]

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

[26]

[27] 또한, 화학식 3으로 표시되는 화합물은 한국특허 공개번호 2008-0094604호에 기재된 바와 같이, 하기 반응식의 방법으로 제조될 수 있다.



[29] 구체적으로, 출발물질 D-세린 메틸 에스테르 화합물은 트리틸클로라이드로 치환된 후 다시 히드록시기를 메실기로 치환시켜 환류하면 아지리딘 화합물로 변환된다.

[30] 아지리딘 화합물은 트리플루오로아세트산을 사용하여 트리틸기를 제거한 후 벤질옥시카르보닐(Cbz)로 보호시킨 뒤 t-부탄올로 반응시키고 Cbz를 탈보호화함으로써 메틸 2-아미노-3-치환된 카보네이트로 수득된다. 중간체는 환원시약(소듐시아노보로하이드라이드, 소듐트리아세톡시보로하이드라이드, 소듐보로하이드라이드 등)을 사용하여 N-부틸옥시카르보닐-2-아미노아세트알데히드와 반응시킨 화합물에 2차 아민을 벤질옥시카르보닐(Cbz)로 보호시킨 화합물로 제조하고 부틸옥시카르보닐(Boc)을 탈보호화한 화합물로 제조될 수 있다. 이렇게 생성된 화합물을 트리메틸 알루미늄(또는 디이소프로필에틸아민/에탄올, 탄산수소나트륨/메탄올 등)으로 고리화 반응시켜 Cbz를 탈보호화함으로써 화학식 3의 화합물을 얻을 수 있다.

[31] 그러나, 이 방법 또한 고가의 시약을 사용하고, 합성 시간이 길고, 수율도 낮은 방법으로써 상업적 대량생산에는 적합하지 못한 단점을 갖는다.

[32]

[33] 나아가, 종래 화학식 1의 제조시 사용되던 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC)도 고가의 시약이기 때문에 반응시 비용이 많이 들어 상업적 대량생산에는 적합하지 못한 문제가 있다.

[34]

[35] 이에, 본 발명자들은 저가의 시약을 이용하여 경제적이고, 수율도 향상되어 상업적 대량생산에 적합한 제조방법을 연구하던 중, 화학식 2 및 화학식 3의 화합물의 새로운 제조방법을 이용하여 경제적이고 높은 수율로 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있어 대량생산에 적용할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[36]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

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

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

[39]

과제 해결 수단

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

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

[42]

발명의 효과

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

[44]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[45] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

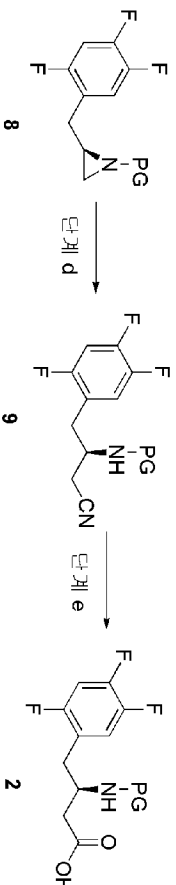
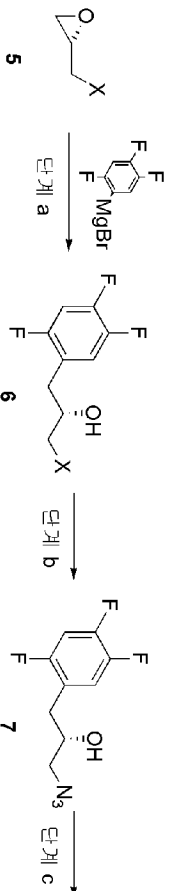
[46]

[47] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[48] 화학식 5의 화합물에 그리나드(Grinard) 시약을 이용하여 에폭시드 링을 개원하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계(단계 a); 상기 화학식 6의 화합물에 소듐아자이드를 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계(단계 b); 상기 화학식 7의 화합물에 트리페닐포스핀을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계(단계 c); 상기 화학식 8의 화합물을 시안계열 시약을 이용하여 아지리딘링을 개원하여 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계(단계 d); 및 상기 화학식 9의 화합물을 염기를 이용하여 가수분해하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계(단계 e)를 포함하는 화학식 2로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 중간체의 새로운 제조방법을 제공한다.

[49] [반응식 1]

[50]

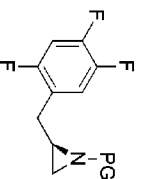


[51] (상기 반응식 1에서, X는 할로젠이고, PG는 보호기이다)

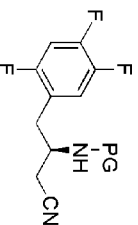
[52] 구체적으로, 상기 단계 a에서 화학식 5의 에폭시드 화합물을 요오드화구리(I) 촉매 존재 하에 2,4,5-트리플루오로페닐 마그네슘 브로마이드 시약과 반응시켜 에폭시드를 개원한 화학식 6의 화합물을 제조한다. 다음으로 상기 단계 b에서는 상기 화학식 6의 화합물을 요오드화구리(I) 촉매 존재 하에 소듐 아자이드와 반응시켜 화학식 7의 아지도 화합물을 제조한다. 다음으로, 단계 c에서 상기 화학식 7의 화합물을 트리페닐포스핀을 이용하여 아지리딘 고리화합물을 제조한 다음 아민 보호기를 도입하여 화학식 8의 화합물을 제조한다. 이때, 상기 아민 보호기는 부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc), 아세틸, 벤조일 또는 토실을 사용할 수 있다. 다음으로 단계 d에서는 상기 화학식 8의 화합물을 18-크라운-6 및 염화암모늄 하에서 시아노나트륨, 시아노칼륨 등의 시안계열 시약과 반응시켜 화학식 9의 화합물을 제조한다. 마지막으로 상기 단계 e에서는 상기 화학식 9의 화합물을 염기로 가수분해시켜 화학식 2의 화합물을 제조하며, 이때 바람직한 염기로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등을 사용할 수 있다.

[53] 또한, 본 발명은 상기 화학식 2의 화합물 제조시 중간체로 생성되는 하기 화학식 8 또는 화학식 9로 표시되는 화합물을 제공한다.

[54] 화학식 8



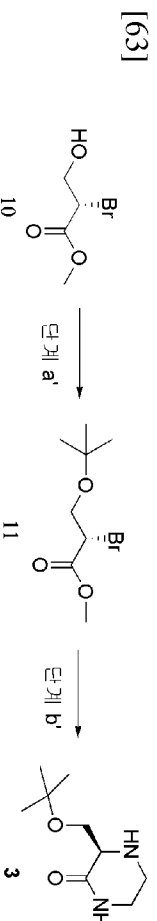
[56] 화학식 9



[58] (상기 화학식 8 및 9에서, PG는 보호기이다).

- [59] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,
 [60] 화학식 10의 화합물의 히드록시기에 t-부톡시기를 도입하여 화학식 11의
 [61] 화합물을 제조하는 단계(단계 a); 및 상기 화학식 11의 화합물을 에틸렌디아민과
 반응시켜 고리화 반응을 유도하여 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계(단계
 b)를 포함하는 화학식 3으로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 중간체의
 새로운 제조방법을 제공한다.

[62] [반응식 2]

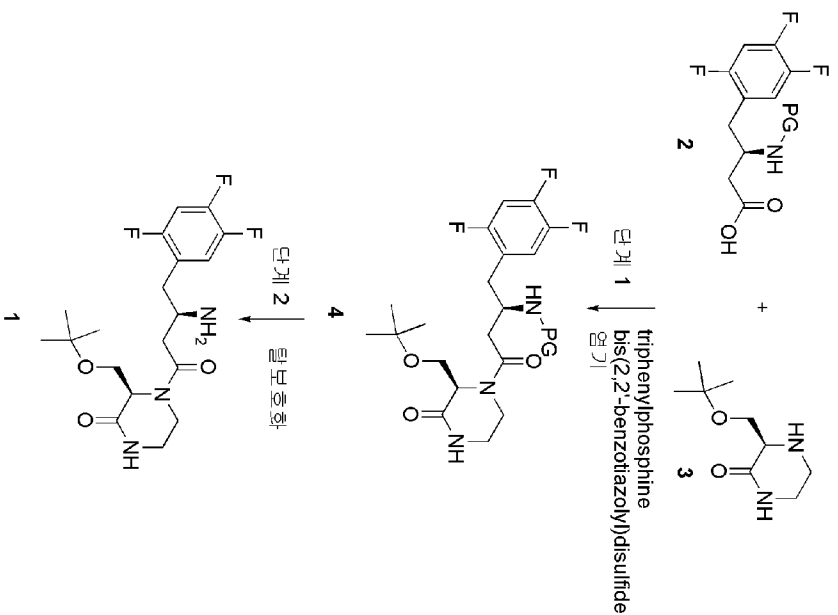


- [64] 구체적으로, 상기 단계 a'에서는 화학식 10의 화합물을 산촉매하에서
 이소부티렌 가스와 반응시켜 히드록시기에 t-부틸기가 치환된 화학식 11의
 화합물을 제조한다. 이때 상기 화학식 10의 화합물은 상업적으로 구입
 가능하거나 발명이 속하는 기술분야에서 공지된 방법으로 제조될 수 있으며,
 예를 들면, Tetrahedron Letter: Asymmetry 1994;2517에 기재된 방법으로
 L-세린으로부터 아질산나트륨과 브롬화칼륨을 이용하여 아민기를 브롬기로
 대체한 다음, 이를 티오닐클로라이드 같은 산촉매하에서 메탄올과 반응하여
 얻을 수 있다. 다음으로 상기 단계 b'에서는 상기 화학식 11의 화합물을 염기
 존재하에서 에틸렌디아민과 반응시켜 고리화를 유도하여 화학식 3의 화합물을
 제조하며, 이때 바람직한 염기로는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨,
 피리딘, 트리에틸아민 등을 사용할 수 있다.

- [65] 또한, 본 발명은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이,
 [66] 반응용매 하에서 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 트리페닐포스핀,
 [67] 비스(2,2'-벤조티아졸릴)디설파이드 및 염기를 사용하여 반응시켜 펩티드
 결합으로 연결된 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및
 [68] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 4의 화합물의 아민 보호기를 제거하여 화학식
 1의 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1로 표시되는 디펩티딜
 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법을 제공한다.

[69] [반응식 3]

[70]



[71] (상기 식에서, PG는 보호기이다)

[72]

[73]

먼저, 단계 1은 반응용매 하에서 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물을 트리페닐포스핀, 비스(2,2'-벤조티아졸릴)디설파이드 및 염기를 사용하여 반응시켜 펩티드 결합으로 연결된 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계이다.

[74]

본 발명에 있어서, 상기 반응용매는 톨루엔, 테트라히드로퓨란, 염화메틸렌, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아마이드 등을 사용할 수 있다.

[75]

본 발명에 있어서, 상기 염기는 N-메틸 몰포린, 이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 피리딘 등과 같은 3차 아민에서 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다.

[76]

본 발명에 있어서, 상기 화학식 2 또는 3의 화합물은 시판되는 것을 사용하거나, 공지된 방법 또는 상기 반응식 1 또는 2에 나타난 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[77]

본 발명에 있어서, 상기 단계 1의 반응은 -20~80℃에서 수행하는 것이 바람직하며, 상기 온도 범위를 벗어나는 경우에는 반응 진행이 어려워 수율이 저하되는 문제가 있다.

[78]

[79]

다음으로, 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 화학식 4의 화합물의 아민 보호기를 제거하여 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계이다.

[80]

상기 단계 2의 보호기 제거는 산 조건 또는 수소 반응을 통해 이루어질 수 있다.

구체적으로, 아민 보호기가 부톡시카르보닐(Boc)인 경우 트리플루오로아세트산/디클로로메탄, 에틸 아세테이트/염화수소, 디에틸에테르/염화수소, 염화수소/디클로로메탄 또는 메탄올/염화수소 등의 산 조건에서 반응시켜 보호기를 제거할 수 있고, 아민 보호기가 벤질옥시카르보닐(Cbz)인 경우는 팔라듐/카본 존재 하에서 수소 반응을 통해 보호기를 제거할 수 있다.

[81]

[82]

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

[83]

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

[84]

[85]

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

[86]

[87]

이와 같이, 본 발명에 따른 제조방법은 저가의 비스(2,2'-벤조티아졸릴)디설파이드를 사용함으로써 화학식 1의 화합물을 제조하는 데 사용되는 비용을 절감할 수 있고, 수율 또한 향상시킬 수 있어 대량생산에 유용하게 사용될 수 있다.

[88]

발명의 실시를 위한 형태

[89]

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

[90]

<실시예 1>

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

2)의 제조

- [91] 단계 a: (S)-1-클로로-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올(화학식 6)의 제조
- [92] 250 mL 플라스크에 1-브로모-2,4,5-트리플루오로벤젠 84.4 g과 테트라히드로퓨란 42.1 mL을 넣고 반응액을 -15~20 °C로 냉각하였다. 질소 분위기하에서 반응액에 이소프로필마그네슘 클로라이드[2.0M 테트라히드로퓨란 용액] 20 mL를 적가하고 0~5 °C에서 2시간 교반하여 그리나드 시약을 제조하였다. 또 다른 250 mL 플라스크에 (S)-에피클로로히드린 31.6 mL과 테트라히드로퓨란 42.1 mL을 넣고 반응액을 -15 ~ -20 °C로 냉각한 후, 요오드화구리 7.6 g을 투입하였다. 질소 분위기 하에서 제조한 그리나드 시약 42.1 mL를 적가하고, 반응 온도를 -15 ~ -20 °C로 유지하면서 3시간 교반하였다. 반응액을 0~5 °C로 냉각된 2N 염산 수용액 297 mL을 적가하고 이소프로필에테르 297 mL로 추출하였다. 유층을 황산 나트륨으로 탈수 건조한 후 감압 농축하여 표제 화합물 89.8 g을 수득하였다.
- [93] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.14(m, 1H), 6.92(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.72~3.43(m, 2H), 2.95~2.74(m, 2H), 2.66(m, 1H)
- [94]
- [95] 단계 b: (S)-1-아지도-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올(화학식 7)의 제조
- [96] 2L 플라스크에 상기 단계 a에서 제조된 (S)-1-클로로-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올 89.9 g을 넣고 디메틸포름알데히드 898 mL에 녹인 후 요오드화나트륨 6.0 g, 소듐아자이드 52.0 g을 가하고 반응액을 70 °C로 승온시킨 뒤 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 실온으로 냉각시킨 후 이소프로필에테르 898 mL와 물 898 mL를 투입하고 10분간 교반하였다. 유층을 분리하여 1N 염산 수용액과 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 차례로 세척한 뒤 황산나트륨으로 탈수 건조한 후 감압 농축하여 표제화합물 75.4 g을 수득하였다.
- [97] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.13(m, 1H), 6.92(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.42~3.23(m, 2H), 2.86~2.72(m, 2H), 2.70(m, 1H)
- [98]
- [99] 단계 c: (R)-N-아민보호기 2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘(화학식 8)의 제조
- [100] <단계 c-1> (R)-t-부틸 2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘-1-카르복실레이트(화학식 8)의 제조
- [101] 1L 플라스크에 상기 단계 b에서 제조된 (S)-1-아지도-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올 18.9 g을 아세트니트릴 188 mL에 녹인 후 트리페닐포스핀 21.4 g을 투입하였다. 상온에서 1.5시간 더 교반한 후 70 °C로 승온하여 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 4-디메틸아미노피리딘 1.0 g과 디-t-부틸 디카르보네이트 17.8 g을 투입하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 과산화수소 0.91 g을 투입하고 1시간

교반한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사에 n-헥산 180 mL를 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축하여 표제화합물 20.0 g을 수득하였다.

[102] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.38(m, 1H), 6.89(m, 1H), 2.94(dd, 1H), 2.65(dd, 2H), 2.60(m, 1H), 2.37(d, 1H), 2.01(d, 1H), 1.42(s, 9H)

[103]

[104] <단계 c-2> (R)-벤질

2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘-1-카르복실레이트(화학식 8)의 제조

[105] 500 mL 플라스크에 상기 단계 b에서 제조된 (S)-1-아지도-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올 12.83 g을 아세토니트릴 130 mL에 녹인 후 트리페닐포스핀 14.56 g을 투입하였다. 상온에서 1.5시간 더 교반한 후 70 °C로 승온하여 21시간 동안 교반하였다. 반응액을 0~5 °C로 냉각시키고, 트리에틸아민 6.74 g과 벤질옥시클로로포르메이트 9.47 g을 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 과산화수소 0.63 g을 투입하고 1시간 교반한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사에 이소프로필에테르 130 mL를 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사를 관 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 15.78 g을 수득하였다.

[106] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.41~7.15(m, 6H), 6.90(m, 1H), 5.15(s, 2H), 2.90(m, 1H), 2.69(m, 2H), 2.40(d, 1H), 2.08(d, 1H)

[107]

[108] <단계 c-3> 1-((R)-2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘-1-일)에탄논(화학식 8)의 제조

[109] 500 mL 플라스크에 상기 단계 b에서 제조된 (S)-1-아지도-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올 7.97 g을 아세토니트릴 80 mL에 녹인 후 트리페닐포스핀 9.05 g을 투입하였다. 상온에서 1.5시간 더 교반한 후 70 °C로 승온하여 20시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 5.35 g과 4-디메틸아미노피리딘 0.43 g, 아세틸클로라이드 3.0 g을 투입하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 과산화수소 0.4 g을 투입하고 1시간 교반한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사에 n-헥산 40 mL를 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사를 관 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 4.74 g을 수득하였다.

[110] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.16(m, 1H), 6.95(m, 1H), 2.92(dd, 1H), 2.76(dd, 1H), 2.66(m, 1H), 2.39(d, 1H), 2.05(d, 1H), 2.04(s, 3H)

[111]

[112] <단계 c-4> (R)-2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘-1-일)페닐메탄논(화학식 8)의 제조

[113] 500 mL 플라스크에 상기 단계 b에서 제조된 (S)-1-아지도-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올 7.97 g을 아세토니트릴 80 mL에 녹인 후 트리페닐포스핀 9.05 g을 투입하였다. 상온에서 1.5시간 더 교반한 후 70 °C로 승온하여 21시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 5.35 g과 4-디메틸아미노피리딘 0.43 g, 벤조일클로라이드 5.34 g을 투입하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 과산화수소 0.4 g을 투입하고 1시간 교반한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사에 n-헥산 40 mL를 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사를 판 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 7.03 g을 수득하였다.

[114] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.0(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.21(m, 1H), 6.95(m, 1H), 3.05(dd, 1H), 2.90(dd, 1H), 2.82(m, 1H), 2.53(d, 1H), 2.28(d, 1H)

[115]

[116] <단계 c-5> (R)-(9H-플루오렌-9일)메틸

2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘-1-카르복실레이트(화학식 8)의 제조

[117] 500 mL 플라스크에 상기 단계 b에서 제조된 (S)-1-아지도-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올 7.97 g을 아세토니트릴 80 mL에 녹인 후 트리페닐포스핀 9.05 g을 투입하였다. 상온에서 1.5시간 더 교반한 후 70 °C로 승온하여 20시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 5.35 g과 4-디메틸아미노피리딘 0.43 g, 9-플루오렌일메톡시카르보닐클로라이드 12.81 g을 투입하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 과산화수소 0.4g을 투입하고 1시간 교반한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사에 n-헥산 40 mL를 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사를 판 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 10.03 g을 수득하였다.

[118] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.67(d, 2H), 7.54(dd, 2H), 7.43(t, 2H), 7.32(t, 2H), 7.21(m, 1H), 6.93(m, 1H), 4.46(d, 2H), 4.20(t, 1H), 2.85(dd, 1H), 2.68(dd, 1H), 2.54(m, 1H), 2.30(d, 1H), 2.06(d, 1H)

[119]

[120] <단계 c-6> (R)-2-(2,4,5-트리플루오로벤질)-1-토실아지리딘(화학식 8)의 제조

[121] 500 mL 플라스크에 상기 단계 b에서 제조된 (S)-1-아지도-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-올 7.97 g을 아세토니트릴 80 mL에 녹인 후 트리페닐포스핀 9.05 g을 투입하였다. 상온에서 1.5시간 더 교반한 후 70 °C로 승온하여 20시간 동안 교반하였다. 반응액을 0~5 °C로 냉각시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 5.35 g과 토실클로라이드 7.24 g을 투입하고 2시간 동안 교반한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사에 이소프로필에테르 40 mL를 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 제거하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔사를 판 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물 7.07 g을

수득하였다.

[122] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.71~7.58(m, 2H), 7.25~7.18(m, 2H), 6.80(m, 1H), 6.05(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.80(m, 1H), 2.43(m, 4H), 2.11(d, 1H), 1.42(s, 3H)

[123]

[124] 단계 d: (R)-N-아민보호기 2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘(화학식 9)의 제조

[125] <단계 d-1> (R)-t-부틸

1-시아노-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-일카바메이트(화학식 9)의 제조

[126] 250 mL 플라스크에 상기 단계 c-1에서 제조된 (R)-t-부틸 2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘-1-카르복실레이트 6.7 g을 디메틸설퍼옥사이드 67 mL에 용해시킨 후 포타슘시아나이드 3.0 g, 염화암모늄 1.4 g, 18-크라운-6 6.8 g을 차례로 투입한 후 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액에 톨루엔 100 mL와 물 100 mL를 투입하여 10분간 교반하였다. 유층을 분리하여 1N 염산 수용액과 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 차례로 세척한 뒤 황산나트륨으로 탈수 건조한 후 감압 농축하여 표제화합물 75.4g 을 수득하였다. 수층을 분리하여 황산나트륨으로 탈수 건조한 후 감압 농축하였다. 농축잔사에 n-헥산 100 mL을 투입하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 진공 건조하여 표제화합물 4.0 g을 수득하였다.

[127] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.08(m, 1H), 6.94(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.06(m, 1H), 2.88(m, 2H), 2.80~2.50(m, 2H), 1.39(s, 9H)

[128]

[129] <단계 d-2> (R)-벤질

1-시아노-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-일카바메이트(화학식 9)의 제조

[130] 250 mL 플라스크에 상기 단계 c-2에서 제조된 (R)-벤질 2-(2,4,5-트리플루오로벤질)아지리딘-1-카르복실레이트 15.78 g을 디메틸설퍼옥사이드 63.2 mL, 물 15.8 mL에 용해시킨 후 실리카겔 7.89 g을 가하였다. 반응액에 포타슘시아나이드 6.40 g을 천천히 가한 후 50 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 160 mL와 물 800 mL를 차례로 가하였다. 유층을 분리하여 물 80 mL로 2회 세척한 뒤 황산나트륨으로 탈수 건조한 후 감압 농축하였다. 농축잔사에 디이소프로필에테르 80 mL을 투입하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 감압 여과하고, 진공 건조하여 표제화합물 14.66 g을 수득하였다.

[131] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.40~7.10(m, 5H), 7.91 (m, 1H), 6.77(m, 1H), 5.00(s, 2H), 4.95(m, 1H), 4.08(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.72(dd, 1H), 2.53(dd, 1H)

[132]

[133] 단계 e:

(R)-3-아민보호기-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산(화학식 2)의

제조

[134] <단계 e-1>

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

- [135] 250 mL 플라스크에 상기 단계 d-1에서 제조된 (R)-t-부틸 1-시아노-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-일카바메이트 2.0 g을 에탄올:물=1:1 혼합용액 20 mL에 용해시킨 후 85% 수산화 칼륨 3.4 g을 가한 후 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각시킨 후 옥살산 이수화물 8.0 g을 천천히 가하였다. 반응 완료 후, 에틸 아세테이트 40 mL과 물 20 mL을 투입하고 20분간 교반하였다. 유층을 분리하여 황산 마그네슘으로 탈수 건조한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 분리한 후 감압 농축하여 표제 화합물 1.10 g을 수득하였다.

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

- [137] Mass (M+Na) : 356

[138]

[139] <단계 e-2>

(R)-3-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산(화학식 2)의 제조

- [140] 1 L 플라스크에 상기 단계 d-2에서 제조된 (R)-벤질 1-시아노-3-(2,4,5-트리플루오로페닐)프로판-2-일카바메이트 40 g에 염산 80 mL을 가하고 110 °C로 승온한 후 4시간 교반하였다. 반응액을 상온으로 냉각시킨 후 포화 탄산수소나트륨 수용액 500 mL을 천천히 적가하였다. 적가 완료 후 반응액을 감압 농축시키고 농축 잔사에 메탄올 400 mL, 탄산수소나트륨 10.7 g, N-(벤질옥시카르보닐옥시)숙신이미드 63.5 g을 차례대로 가하였다. 반응액을 12시간 교반 시킨 후 감압 농축하였다. 농축 잔사를 에틸아세테이트 200 mL로 희석시킨 후 5% 탄산수소나트륨 수용액 200 mL을 천천히 가하고 10분간 교반하였다. 층 분리 후 수층에 시트산을 가하여 반응액의 pH를 4~5로 조절하였다. 에틸아세테이트 200 mL를 가하여 10분간 교반한 후 유기층을 분리하여 황산나트륨으로 탈수 건조한 후 감압 농축하였다. 농축 잔사를 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 분리한 후 감압 농축하여 표제 화합물 30.4 g을 수득하였다.

- [141] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.45~7.18(m, 5H), 7.05(m, 1H), 6.83(m, 1H), 5.37(d, 1H), 5.10(s, 2H), 4.52~4.16(m, 1H), 3.01~2.85(m, 2H), 2.78~2.42(m, 2H)

- [142] Mass (M+1) : 368

[143]

- [144] <실시예 2> (R)-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 3)의 제조

- [145] 단계 a': (S)-메틸 2-브로모-3-t-부톡시프로판에이트(화학식 11)의 제조
- [146] 반응기에 염화메틸렌 686.0 L를 넣고 (S)-메틸 2-브로모-3-히드록시프로판에이트 85.0 kg를 투입한 후 30분간 교반시켰다. 황산 1.3 kg을 반응액에 천천히 가한 후 이소부티렌 가스를 반응온도 20~35 °C를 유지하며 43시간 버블링시켰다. 반응 완료 후 탄산수소나트륨 20 kg을 물 400 L에 녹인 수용액을 천천히 투입한 후 30분 교반시켰다. 유층을 분리하여 황산나트륨 50 kg을 가한 후 30분 더 교반시키고 여과시켰다. 여과액을 감압 농축시켜 표제화합물 98.7 kg을 수득하였다.
- [147] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 4.21(m, 1H), 3.83(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.64(m, 1H), 1.17(H, 9H)
- [148]
- [149] 단계 b': (R)-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 3)의 제조
- [150] 반응기에 1,4-디옥산 691.0 L를 넣고 상기 단계 a'에서 제조된 (S)-메틸 2-브로모-3-t-부톡시프로판에이트 98.7 kg를 투입하여 녹인 후 탄산수소나트륨 121.4 kg와 에틸렌디아민 55.1 L를 차례로 투입하였다. 내부온도 45~50 °C를 유지하면서 24시간 동안 교반시켰다. 반응완료 후 상온으로 냉각시키고 생성된 고체를 여과시켰다. 1,4-디옥산 100 L로 세척한 후 여과액에 초산 20.0 kg를 투입하고 1시간 동안 교반시켰다. 반응액을 여과(메탄올 100 L로 세척)한 후 감압 농축시켰다. 농축잔사에 이소프로필에테르 80 L와 물 80 L를 넣고 2회에 걸쳐 수층을 분리하였다. 수층에 염화메틸렌/이소프로판올(염화메틸렌:이소프로판올=5:1) 혼합용액 126 L를 가하여 교반시킨 후 유층을 분리하였다(5회 실시). 유층을 황산나트륨 50 kg을 가한 후 30분간 교반시키고 여과시켰다. 여과액을 감압 농축시켜 표제화합물 45.2 kg을 수득하였다.
- [151] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.41(brs, 1H), 3.76(m, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.16(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.45(brs, 1H), 1.17(s, 9H)
- [152]
- [153] <실시예 3>
(R)-4-[(R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 1) 염산염의 제조
- [154] 단계 1: t-부틸 (R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카르바메이트(화학식 4)의 제조
- [155] 2 L 플라스크에 상기 실시예 1에서 제조된 (R)-3-t-부톡시카르보닐아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산(화학식 2) 10.0 g을 톨루엔 450 mL에 녹인 후 비스(2,2'-벤조티아졸릴)디설파이드 13.0 g, 트리페닐포스핀 10.2 g을 가한 후 반응액을 0 °C로 냉각하였다. 반응액을 교반하면서 트리에틸아민 0.8 mL을 톨루엔 20 mL에 녹인 용액을 가하고 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 0 °C로 냉각한 후 상기 실시예 2에서

제조된 (R)-3-(t-부톡시메틸)피페라진-2-온(화학식 3) 5.6 g을 톨루엔 40 mL에 녹인 용액과 피리딘 2.4 mL를 천천히 가하였다. 30분 후 반응액을 상온으로 승온시키고 1시간 더 교반하였다. 포화 시트산 수용액으로 pH를 2.5가 되게 한 후 에틸 아세테이트 400 mL로 희석하였다. 소금물로 2회 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 탈수 및 농축하였다. 잔사를 관 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 838 mg을 수득하였다.

[156] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03(m, 1H), 6.88(m, 1H), 5.97(m, 1H), 5.48(m, 1H), 4.16~4.07(m, 1H), 4.02~3.91(m, 1H), 3.74(m, 2H) 3.37(m, 2H), 3.24(m, 1H), 2.92(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.59(m, 2H), 1.34(d, 9H), 1.13(s, 9H)

[157]

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

[159] 상기 단계 1에서 제조된 t-부틸 (R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카르바메이트 97 mg을 메탄올 3 mL에 녹인 후 2N-염산/디에틸 에테르 2 mL를 가하여 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 농축 및 감압 건조하여 거품성 고체로서 표제 화합물 64 mg을 수득하였다.

[160] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.37(m, 1H), 7.23(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.59~4.40(m, 1H), 3.93(m, 1H), 3.90~3.83(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.89~2.66(m, 2H), 1.18(s, 3H), 1.11(s, 6H)

[161] Mass (M+1) : 402

[162]

[163] <실시예 4>

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

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

[165] 상기 실시예 3에서 수득한 화학식 1의 염산염 화합물 60 mg에 5% 탄산수소나트륨 수용액 10 mL를 가하고 디클로로메탄/2-프로판올(4/1(v/v)) 혼합용액 10 mL를 가하여 2회 추출하여 유기층을 감압 건조하여 고체로서 표제 화합물 55 mg을 수득하였다.

[166] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.56~4.39(m, 1H), 3.96~3.81(m, 3H), 3.70(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.43~3.32(m, 1H), 2.83~2.65(m, 3H), 2.58~2.40(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 6H)

[167] Mass (M+1) : 402

[168]

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

- [170] 상기 단계 1의 화합물 55 mg을 아세톤 0.56 mL에 녹인 후, L-타르타르산 26 mg을 에탄올/물(9/1(v/v)) 0.35 mL에 녹인 용액을 천천히 가하여 30분간 교반시켰다. 여기에 2-프로판올 0.56 mL를 다시 가하고 10분간 교반시킨 후 여과하여 고체로서 표제 화합물 77 mg을 수득하였다.
- [171] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38(m, 1H), 7.22(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.59~4.40(m, 1H), 4.40(s, 2H), 3.93(m, 1H), 3.90~3.83(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.27(m, 1H), 3.07(m, 2H), 2.89~2.66(m, 2H), 1.15(s, 3H), 1.11(s, 6H)
- [172] Mass (M+1) : 402

청구범위

[청구항 1]

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 5의 화합물에 그리나드(Grignard) 시약을 이용하여 에폭시드 링을 개원하여 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계(단계 a);

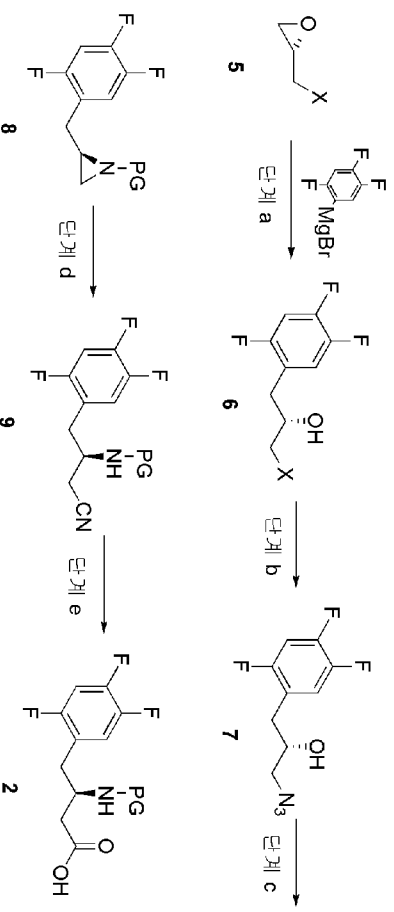
상기 화학식 6의 화합물에 소디움아자이드를 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계(단계 b);

상기 화학식 7의 화합물에 트리페닐포스핀을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계(단계 c);

상기 화학식 8의 화합물을 시안계열 시약을 이용하여 아지리딘 링을 개원하여 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계(단계 d); 및

상기 화학식 9의 화합물을 염기를 이용하여 가수분해하여 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계(단계 e)를 포함하는 방법으로 제조되는 것을 특징으로 하는 화학식 2로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 중간체의 제조방법;

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, X는 할로젠이고, PG는 보호기이다).

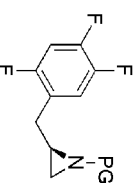
[청구항 2]

제 1항에 있어서, 상기 아민 보호기는 부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc), 아세틸, 벤조일 및 토실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제 중간체의 제조방법.

[청구항 3]

하기 화학식 8로 표시되는 제 1항의 화학식 2의 화합물 제조시 생성되는 유도체:

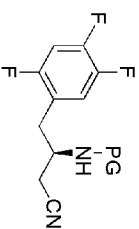
[화학식 8]



[청구항 4]

(상기 화학식 8에서, PG는 보호기이다).
 하기 화학식 9로 표시되는 제1항의 화학식 2의 화합물 제조시 생성되는 유도체:

[화학식 9]

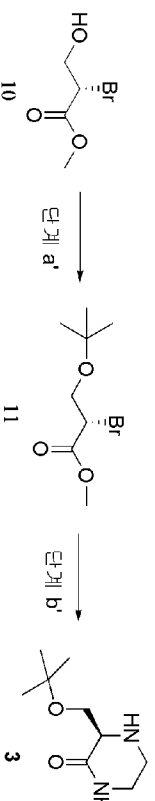


(상기 화학식 9에서, PG는 보호기이다).

[청구항 5]

하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,
 화학식 10의 화합물의 히드록시기에 t-부톡시기를 도입하여
 화학식 11의 화합물을 제조하는 단계(단계 a); 및
 상기 화학식 11의 화합물을 에틸렌디아민과 반응시켜 고리화
 반응을 유도하여 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계(단계 b)를
 포함하는 화학식 3으로 표시되는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제
 중간체의 제조방법:

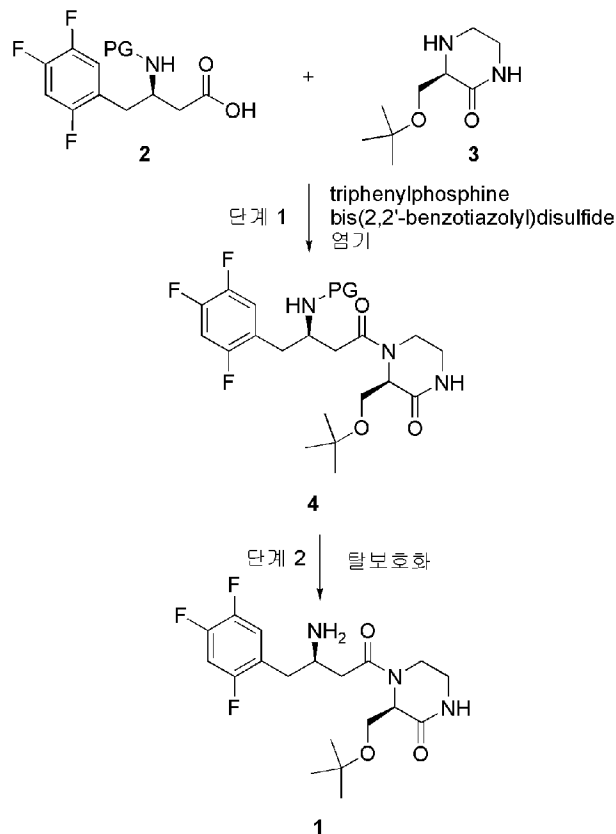
[반응식 2]



[청구항 6]

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

[반응식 3]



(상기 반응식 3에서, PG는 보호기이다.).

[청구항 7]

제6항에 있어서, 상기 반응용매는 톨루엔, 테트라히드로퓨란, 염화메틸렌, 아세토니트릴 및 N,N-디메틸포름아마이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.

[청구항 8]

제6항에 있어서, 상기 염기는 N-메틸 몰포린, 이소프로필에틸아민, 트리에틸아민 및 피리딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.

[청구항 9]

제6항에 있어서, 상기 단계 1의 반응은 -20~80 °C에서 수행하는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.

[청구항 10]

제6항에 있어서, 상기 아민 보호기는 부톡시카르보닐(Boc), 벤질옥시카르보닐(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc), 아세틸, 벤조일 및 토실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.

[청구항 11]

제6항에 있어서, 상기 단계 2는 아민 보호기가 부톡시카르보닐(Boc)인 경우 상기 화학식 4의 화합물을 트리플루오로아세트산/디클로로메탄, 에틸 아세테이트/염화수소,

디에틸에테르/염화수소, 염화수소/디클로로메탄 또는 메탄올/염화수소와 반응시켜 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.

[청구항 12]

제6항에 있어서, 상기 단계 2는 아민 보호기가 벤질옥시카르보닐(Cbz)인 경우, 상기 화학식 4의 화합물을 팔라듐/카본 존재 하에서 수소와 반응시킴으로써 보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는 디펩티딜 펩티다아제-IV 저해제의 개량된 제조방법.