



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년02월22일  
 (11) 등록번호 10-1709127  
 (24) 등록일자 2017년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07C 229/18* (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)  
*A61K 31/198* (2006.01) *C07C 229/06* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
 (52) CPC특허분류  
*C07C 229/18* (2013.01)  
*A61K 31/195* (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2015-0085346  
 (22) 출원일자 2015년06월16일  
 심사청구일자 2015년06월16일  
 (65) 공개번호 10-2016-0148371  
 (43) 공개일자 2016년12월26일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 US8471057 B2  
 KR101152898 B1  
 CN103755596 A  
 KR101152899 B1

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

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **DPP-IV 억제제의 제조를 위한 신규 중간체, 이의 제조방법 및 이를 이용한 DPP-IV 억제제의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 DPP-IV 억제제의 제조에 사용되는 신규 중간체, 이의 제조방법 및 이를 이용한 DPP-IV 억제제의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 신규 중간체를 이용하여 간단하고 경제적으로 고순도의 DPP-IV 억제제를 고수율로 제조할 수 있다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/198* (2013.01)

*C07C 229/06* (2013.01)

*C07D 487/04* (2013.01)

(72) 발명자

**안유길**

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

---

**권은정**

경기도 수원시 권선구 탑동로 37-9, 303호 (탑동)

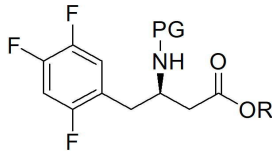
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물:

[화학식 1]



상기 식에서,

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

PG는 아민 보호기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

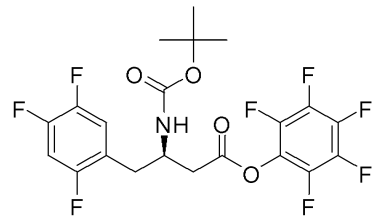
하기 화학식 1a의 (R)-펜타플루오로페닐 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트;

하기 화학식 1b의 (R)-4-니트로페닐 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트; 및

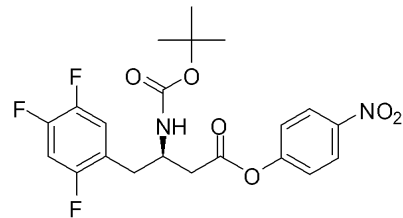
하기 화학식 1c의 (R)-피리딘-2-일 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트;

로 이루어진 군으로 선택된 것인 화합물:

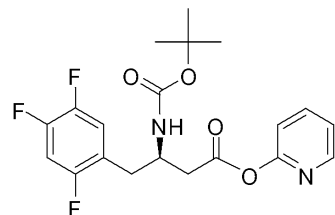
[화학식 1a]



[화학식 1b]



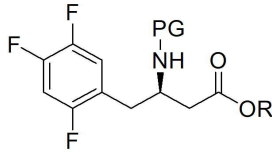
[화학식 1c]



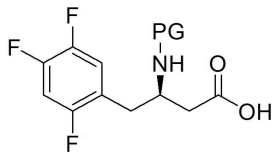
**청구항 3**

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

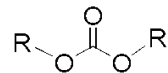
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서,

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

PG는 아민 보호기이다.

**청구항 4**

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

**청구항 5**

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

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 염기는 트리에틸아민인 제조방법.

**청구항 7**

제3항에 있어서, 2-프로판올, 아세트니트릴, 에틸아세테이트, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 톨루엔, 디클로로메탄, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭시드, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 유기용매 하에서 반응하는 것인 제조방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 유기용매는 디메틸포름아미드인 제조방법.

**청구항 9**

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

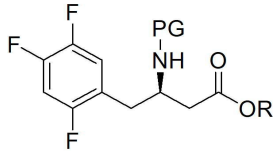
**청구항 10**

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

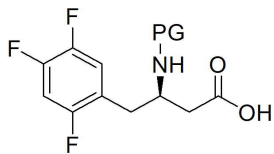
(S2) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 하기 화학식 4a 내지 4c로 표시되는 화합물 또는 이들의 염 중 어느 하나와 반응시켜 하기 화학식 5a 내지 5c로 표시되는 화합물 중 어느 하나를 제조하는 단계;

를 포함하는 DPP-IV 억제제의 제조방법:

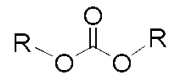
[화학식 1]



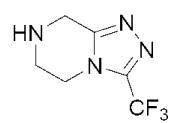
[화학식 2]



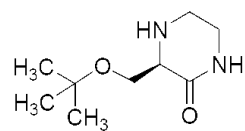
[화학식 3]



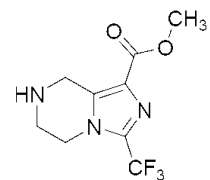
[화학식 4a]



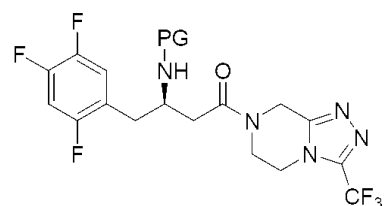
[화학식 4b]



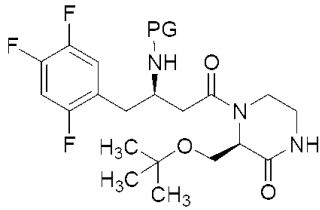
[화학식 4c]



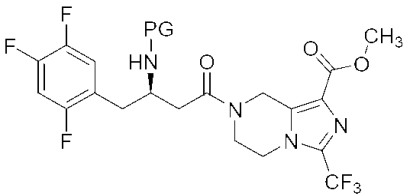
[화학식 5a]



[화학식 5b]



[화학식 5c]



상기 식에서,

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

PG는 아민 보호기이다.

**청구항 11**

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

**청구항 12**

제10항에 있어서, (S1) 단계의 화학식 2로 표시되는 화합물 및 (S2) 단계의 화학식 4a 내지 4c로 표시되는 화합물 또는 이들의 염 중 어느 하나의 몰당량비는 1:1 내지 1:3 인 제조방법.

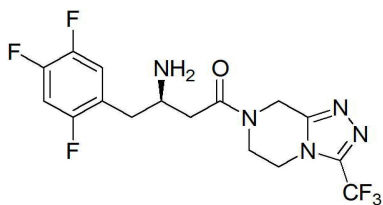
**청구항 13**

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

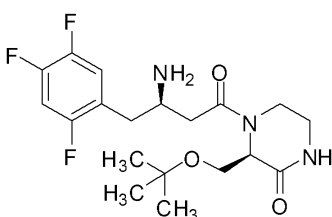
**청구항 14**

제10항에 있어서, (S3) 아민 보호기를 탈보호하여 하기 화학식 6a 내지 6c로 표시되는 화합물 중 어느 하나를 제조하는 단계를 더 포함하는 제조방법:

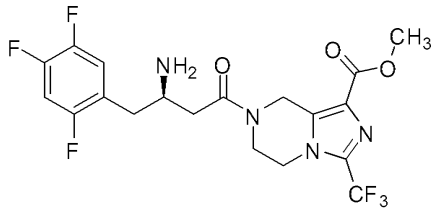
[화학식 6a]



[화학식 6b]



[화학식 6c]



**발명의 설명**

**기술 분야**

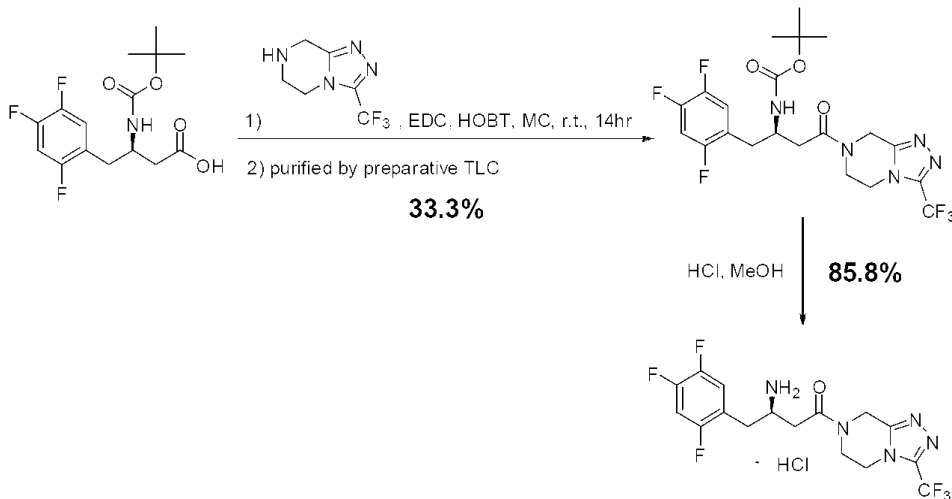
[0001] 본 발명은 디펩티딜 펩티다제 IV(Dipeptidyl Peptidase IV, 이하 'DPP-IV'라 함) 억제제의 제조를 위한 신규 중간체, 이의 제조방법 및 이를 이용한 DPP-IV 억제제의 제조방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 당뇨병에 대한 치료법 중의 하나로, 인슐린을 제외한 기타 호르몬으로 혈당을 낮출 수 있는 후보군 중에서 글루카곤 유사 펩티드-1(Glucagon Like Peptide-1, 이하 'GLP-1'이라 함)이라는 인크레틴(incretin) 호르몬을 조절하여 치료하는 치료법이 있다. 특히, 제2형 당뇨병 환자에서 GLP-1을 파괴하는 DPP-IV를 억제하면 GLP-1의 농도가 증가하여 혈당이 감소하며(Diabetes. 1998, 47(11), 1663-1670), DPP-IV의 선택적인 억제는 GLP-1의 분해를 막아 인슐린 분비 촉진 효과를 증진시킬 수 있다는 내용이 보고된 바 있다(Diabetes. 1998, 47(5), 764-769).

[0003] 제2형 당뇨병의 치료를 위한 최초의 DPP-IV 억제제인 시타글립틴(sitagliptin)은 국제공개특허공보 WO 2003/004498호에 최초로 개시되었으며, 하기 반응식 1의 경로로 시타글립틴 염산염을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0004] [반응식 1]



[0005]

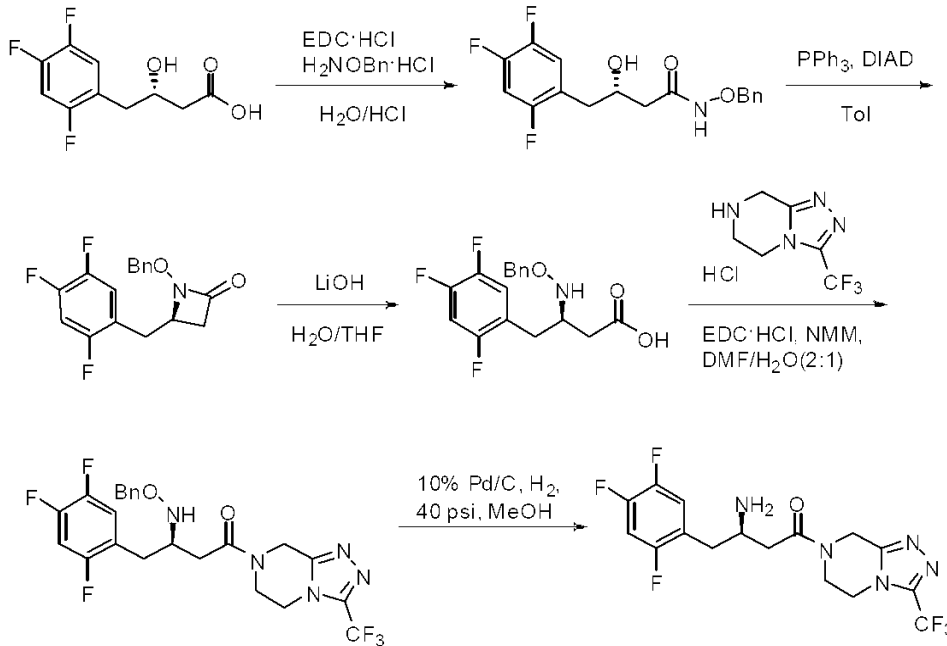
[0006] 상기 반응식 1에서는, (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산과 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸[4,3- $\alpha$ ]피라진을 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC) 및 히드록시벤조트리아졸(HOBT) 존재 하에서 디클로로메탄에서 약 14 시간 동안 반응시켜 시타글립틴의 중간체인 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,2,4-트리아졸[4,3- $\alpha$ ]피라진을 제조한 후, 메탄올 중에 포화된 염산으로 처리하여 시타글립틴 염산염을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0007] 그러나, 상기 반응에 사용된 EDC 및 HOBt는 상당히 고가의 시약이며, 추출 공정에서 층분리가 잘 되지 않는 어려움이 있을 뿐만 아니라 크로마토그래피를 통한 정제를 진행하기에 산업화의 대량 생산에는 난점이 있다. 중간

체 제조 수율 또한 33.3 %로 상당히 저조하다.

[0008] 국제공개특허공보 WO 2004/087650호에는 하기 반응식 2와 같이 (3S)-3-히드록시-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산에서 5 단계의 공정으로 시타글립틴을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0009] [반응식 2]

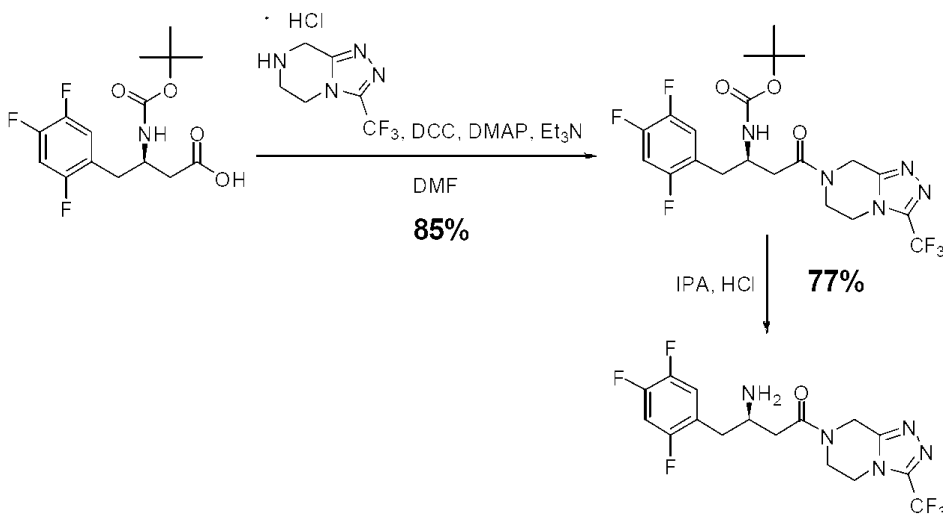


[0010]

[0011] 하지만 상기 반응식 2에서는 통상적인 보관 조건 온도가 -20 °C인 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC)가 1단계 공정과 4단계 공정의 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸[4,3- $\alpha$ ]피라진 염산염과 반응 공정에 사용되어 원료 보관 및 관리에 있어 난점이 있고, 아미노 보호기인 벤질옥시기의 탈보호를 위해 팔라듐/카본 존재 하에 수소반응 등의 상당히 고가의 금속 촉매와 폭발 위험성이 내포된 수소반응이 필요하기에 산업화에 있어서 생산단가의 증가 및 위험성의 문제점이 있다.

[0012] 국제공개특허공보 WO 2009/064476호에는 하기 반응식 3과 같이 시타글립틴을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0013] [반응식 3]



[0014]

[0015] 상기 반응식 3에는, (R)-3-(*t*-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산과 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸[4,3- $\alpha$ ]피라진 염산염을 *N,N'*-디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 트리에틸아민 존재 하에서 디메틸포름아미드에서 1일 이상 장시간 반응시켜 시타글립틴의 중간체인 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-



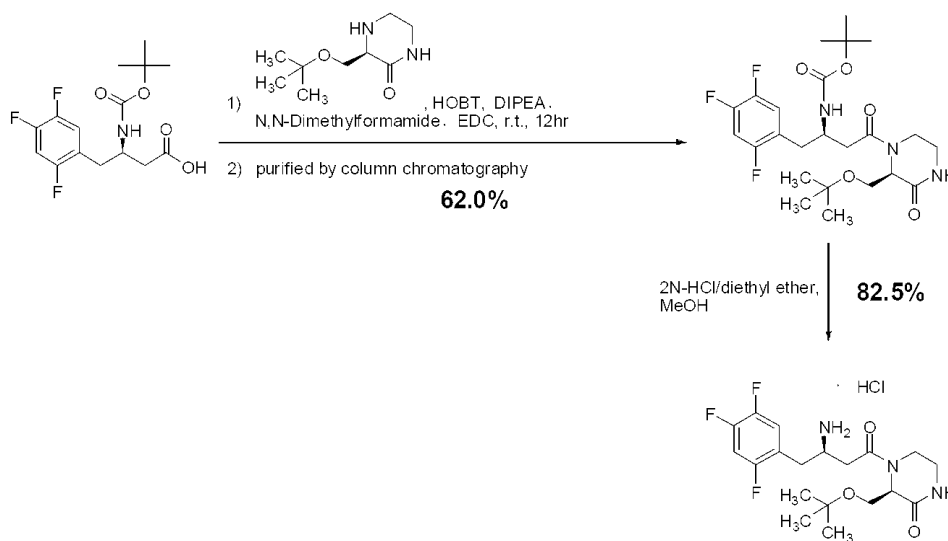
(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-1,2,4-트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진을 제조한 후, 2-프로판올 중에 염산으로 처리하여 시타글립틴을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0016] 하지만, 반응 완료 후에 DCC 및 DMAP의 사용으로 인한 부산물이 다량 생성되기에 여과 제거가 필수적으로 수반되며, 끓는점이 약 152 ℃로 높은 디메틸포름아미드를 (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산의 증량 대비 12.5 배의 부피로 과량 사용한 후 농축하여 추출공정을 진행하기에 추출 공정에서 층분리가 잘 되지 않는 문제점이 있고, 순도 또한 저하되는 단점이 있다.

[0017] 이에, 본 발명자들은 상기 종래 기술의 문제점을 해결하기 위해 시타글립틴의 신규 중간체 및 이의 제조방법을 도입하여 온화한 조건에서 간단하고 경제적인 방법으로 고수율, 고순도로 시타글립틴을 제조할 수 있고 산업화에 적용할 수 있는 방법을 발명하였다.

[0018] 또한, DPP-IV 억제제인 에보글립틴(Evogliptin)은 대한민국공개특허공보 제2008-0094604호에 최초로 개시되었으며, 하기 반응식 4의 경로로 에보글립틴을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0019] [반응식 4]

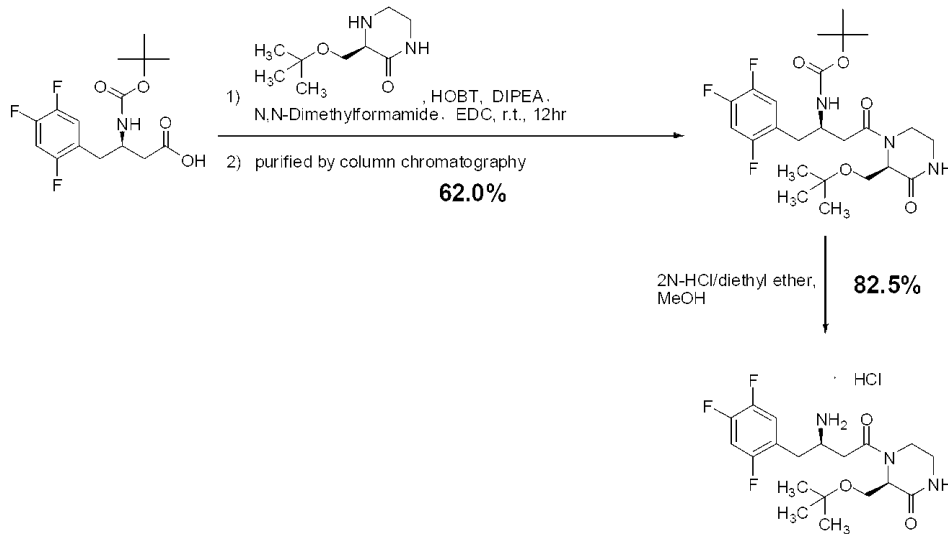


[0020] 상기 반응식 4에는, (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산과 (R)-(3-t-부톡시메틸)피페라진-2-온을 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC) 및 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT), 디이소프로필에틸아민(DIPEA)의 3차 아민 존재 하에 N,N-디메틸포름아미드에서 약 12 시간 동안 반응시켜 에보글립틴의 중간체인 t-부틸 (R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트를 제조한 후, 메탄올에 용해하여 2N-염산/디에틸에테르로 처리하여 에보글립틴 염산염을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0022] 그러나, 상기 반응에 사용된 EDC 및 HOBT는 상당히 고가의 시약이며, 추출 공정에서 층분리가 잘 되지 않는 어려움이 있을 뿐만 아니라 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제를 진행하기에 산업화를 위한 대량 생산에는 난점이 있다. 중간체 제조 수율 또한 62.0 %로 상당히 저조하다.

[0023] 대한민국공개특허공보 제2010-0109493호에는 하기 반응식 5와 같이 에보글립틴을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0024] [반응식 5]



[0025]

[0026]

상기 반응식 5에는, (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산과 (R)-(3-t-부톡시메틸)피페라진-2-온을 이소부틸클로로포메이트(BCF) 및 4-메틸몰로린(NMM), 디이소프로필에틸아민(DIPEA)의 염기 존재 하에 디클로로메탄에서 0 °C의 온도로 반응시켜 에보글립틴의 중간체인 t-부틸 (R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트를 제조한 후, 메탄올에 용해하여 2N-염산/디에틸에테르로 처리하여 에보글립틴 염산염을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

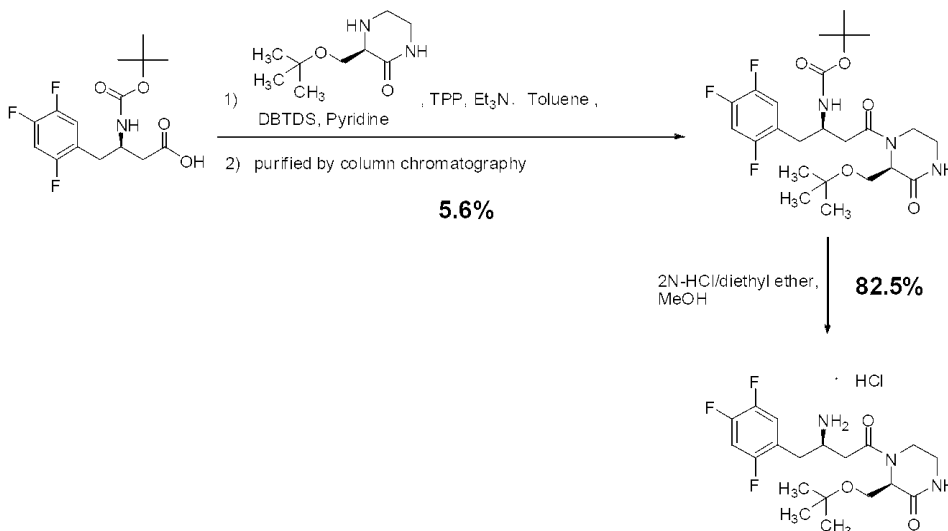
[0027]

그러나, 상기 반응에 사용된 IBCF는 함습에 분해되는 시약으로 상당히 수분에 민감하며 저온에서 냉장 보관하기에 원료 보관 및 관리에 있어 난점이 있을 뿐만 아니라 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제를 진행하기에 산업화를 위한 대량 생산에는 역시 어려운 점이 있다. 중간체 제조 수율 또한 55.7 %로 상당히 저조하다.

[0028]

대한민국공개특허공보 제2010-0109494호에는 하기 반응식 6과 같이 에보글립틴을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0029] [반응식 6]



[0030]

[0031]

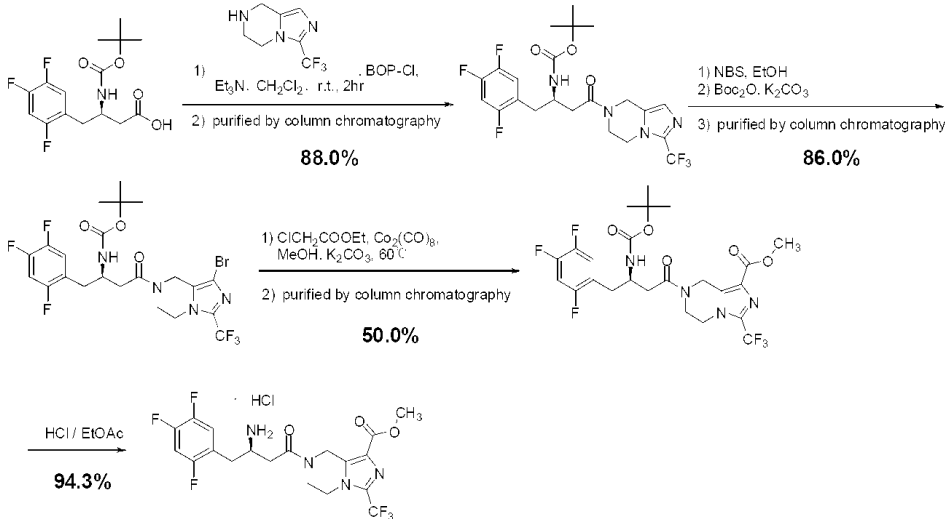
상기 반응식 6에는, (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산과 (R)-(3-t-부톡시메틸)피페라진-2-온을 비스(2,2'-벤조티아졸릴)디설파이드(DBTDS) 및 트리페닐포스핀(TPP), 트리에틸아민, 피리딘의 염기 존재 하에서 톨루엔에서 반응시켜 에보글립틴의 중간체인 t-부틸 (R)-4-[(R)-2-(t-부톡시메틸)-3-옥소피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트를 제조한 후, 메탄올에 용해하여 2N-염산/디에틸에테르로 처리하여 에보글립틴 염산염을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0032] 그러나, 상기 반응에서는 반응 완결 후 2-벤조티아졸티올(MBT)와 트리페닐포스핀 옥사이드라는 부산물이 다량 생성되기에 순도 및 수율 저하의 요인이 된다. 뿐만 아니라 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제를 진행하기에 산업화를 위한 대량 생산에는 역시 어려운 점이 있다. 또한 중간체 수득량이 컬럼 크로마토그래피 정제로 인해서 인지 5.6 %로 상당히 저조하다.

[0033] 이에, 본 발명자들은 상기 종래 기술의 문제점을 해결하기 위해 예보글립틴의 신규 중간체 및 이의 제조방법을 도입하여 산업화에 적용할 수 있는 방법을 제공하려 한다.

[0034] 추가적으로, DPP-IV 억제제인 레타글립틴(Retagliptin)은 대한민국공개특허공보 제2011-0002003호에 최초로 개시되었으며, 하기 반응식 7의 경로로 레타글립틴을 제조하는 방법이 개시되어 있다.

[0035] [반응식 7]



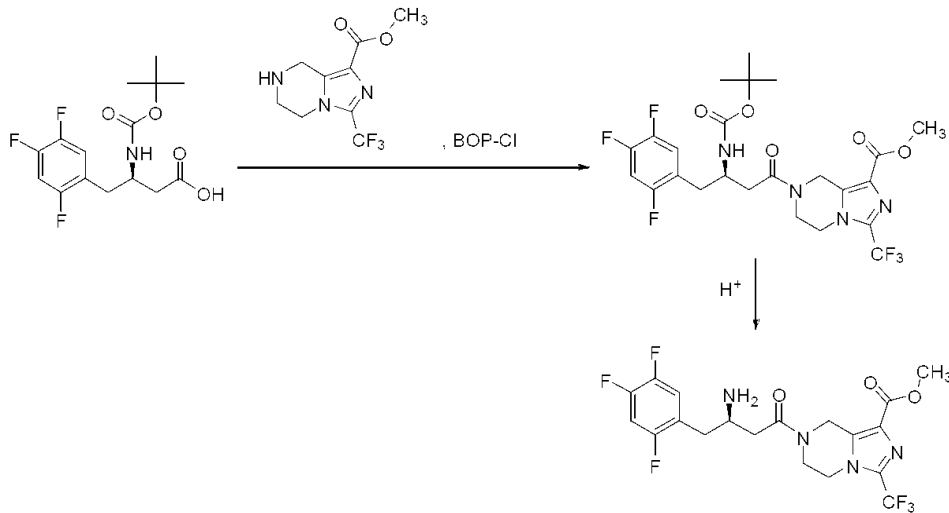
[0036]

[0037] 상기 반응식 7에서, (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산과 3-트리플루오로메틸-5,6,7,8-테트라히드로-이미다조[1,5-α]피라진의 반응 공정은, 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)염화 포스폰산(BOP-Cl) 및 트리에틸아민 존재 하에서 디클로로메탄에서 반응시켜 레타글립틴의 중간체인 (R)-[3-옥소-1-(2,4,5-트리플루오로-벤질)-3-(3-트리플루오로메틸-5,6-디히드로-8H-이미다조[1,5-α]피라진-7-일)-프로필]-카르복산 t-부틸 에스테르를 제조한 후, 브롬 치환, 메틸에스터 치환 반응을 진행하여 아민 보호기를 탈보호하고 레타글립틴 염산염을 제조한다.

[0038] 그러나, 상기 제조법은 컬럼 크로마토그래피 정제가 대부분의 공정에서 진행되기에 산업화를 위한 대량 생산에는 난점이 있고 많은 공정 단계가 필요하다. 또한, 중간체 제조에서 수율이 50.0%인 저수율 공정을 포함한다.

[0039] 추가로, 하기 반응식 8의 경로로 즉, 응축제 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)염화 포스폰산(BOP-Cl)의 존재 하에 응축 생성물을 수득하고 추가로 산의 존재 하에서 아미노 보호기를 탈보호시켜 레타글립틴을 제조하는 방법을 청구하고 있으나 실시예나 수율 등의 설명없이 명시만 되어 있다.

[0040] [반응식 8]



[0041]

[0042] 이에, 본 발명자들은 상기 종래 기술의 문제점을 해결하기 위해 레타글립틴의 신규 중간체 및 이의 제조방법을 도입하여 산업화에 적용할 수 있는 방법을 제공하려 한다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0043] (특허문헌 0001) 국제공개특허공보 WO 2003/004498호
- (특허문헌 0002) 국제공개특허공보 WO 2004/087650호
- (특허문헌 0003) 국제공개특허공보 WO 2009/064476호
- (특허문헌 0004) 대한민국공개특허공보 제2008-0094604호
- (특허문헌 0005) 대한민국공개특허공보 제2010-0109493호
- (특허문헌 0006) 대한민국공개특허공보 제2010-0109494호
- (특허문헌 0007) 대한민국공개특허공보 제2011-0002003호

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0044] 본 발명의 목적은 DPP-IV 억제제의 제조에 사용될 수 있는 신규 중간체를 제공하는 것이다.

[0045] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규 중간체의 제조방법을 제공하는 것이다.

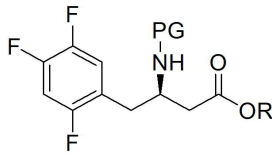
[0046] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규 중간체를 이용하여 간단하게 DPP-IV 억제제를 고순도 및 고수율로 얻는 제조방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0047] 본 발명은 DPP-IV 억제제의 제조에 사용될 수 있는 신규 중간체를 제공한다.

[0048] 구체적으로, 본 발명의 신규 중간체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이다.

[0049] [화학식 1]



[0050]

[0051] 상기 식에서,

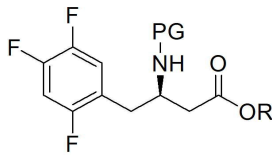
[0052] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0053] PG는 아민 보호기이다.

[0054] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

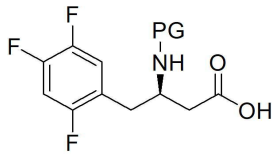
[0055] 구체적으로, 본 발명의 신규 중간체 화학식 1의 제조방법은, 염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응 단계를 포함한다.

[0056] [화학식 1]



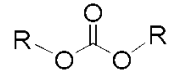
[0057]

[0058] [화학식 2]



[0059]

[0060] [화학식 3]



[0061]

[0062] 상기 식에서,

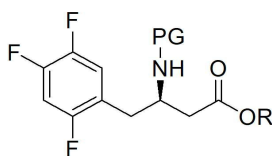
[0063] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0064] PG는 아민 보호기이다.

[0065] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 이용하여 DPP-IV 억제제를 제조하는 방법을 제공한다.

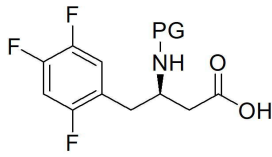
[0066] 구체적으로, (S1) 염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 제조하는 단계; 및 (S2) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 하기 화학식 4a 내지 4c로 표시되는 화합물 또는 이들의 염 중 어느 하나와 반응시켜 하기 화학식 5a 내지 5c로 표시되는 화합물 중 어느 하나를 제조하는 단계를 포함한다.

[0067] [화학식 1]



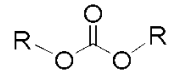
[0068]

[0069] [화학식 2]



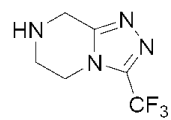
[0070]

[0071] [화학식 3]



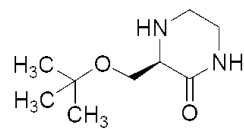
[0072]

[0073] [화학식 4a]



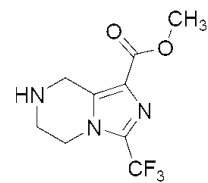
[0074]

[0075] [화학식 4b]



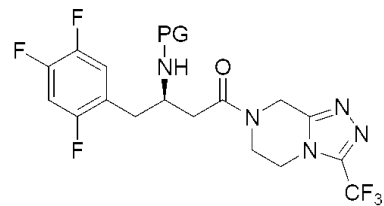
[0076]

[0077] [화학식 4c]



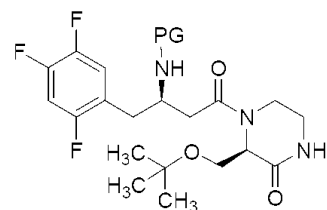
[0078]

[0079] [화학식 5a]



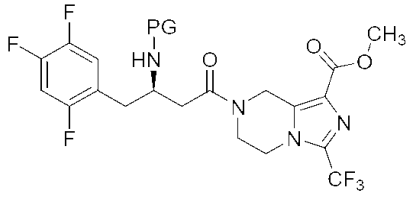
[0080]

[0081] [화학식 5b]



[0082]

[0083] [화학식 5c]



[0084]

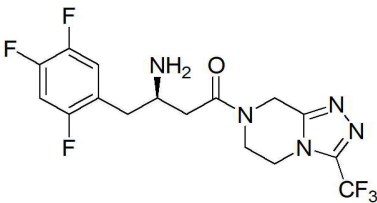
[0085] 상기 식에서,

[0086] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0087] PG는 아민 보호기이다.

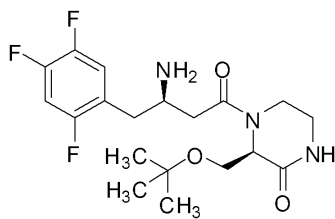
[0088] 추가적으로, 본 발명의 DPP-IV 억제제를 제조하는 방법은, (S3) 아민 보호기를 탈보호화하여 하기 화학식 6a(시타글립틴), 화학식 6b(에보글립틴) 또는 화학식 6c(레타글립틴)로 표시되는 화합물 중 어느 하나를 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0089] [화학식 6a]



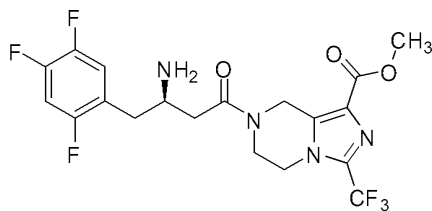
[0090]

[0091] [화학식 6b]



[0092]

[0093] [화학식 6c]



[0094]

**발명의 효과**

[0095] 본 발명의 신규 중간체를 이용하여 간단하고 경제적으로 고순도의 DPP-IV 억제제를 고수율로 제조할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0096] 본 발명은 DPP-IV 억제제의 제조에 유용하게 사용될 수 있는 신규 중간체 및 이의 제조방법을 제공한다.

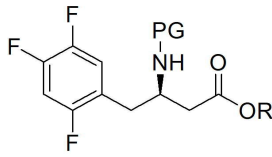
[0097] 또한, 본 발명은 상기 신규 중간체를 이용하여 DPP-IV 억제제를 제조하는 방법을 제공한다.

[0098] 이하에서 각각에 대하여 상세히 설명하기로 한다.

**신규 중간체**

[0101] 본 발명의 신규 중간체는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물이다.

[0102] [화학식 1]



[0103]

[0104] 상기 식에서,

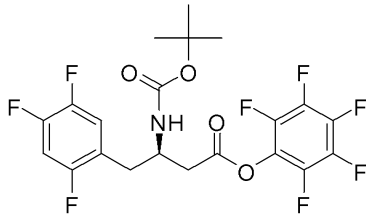
[0105] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0106] PG는 아민 보호기이다.

[0107] 본 발명에 있어서, PG는 아민 보호기로 사용될 수 있는 것이라면 어떠한 것도 적용될 수 있다. 아민 보호기의 구체적인 예로, Boc[t-부틸옥시카르보닐(t-butyloxycarbonyl)], Cbz[벤질옥시카르보닐(benzyloxycarbonyl)], Fmoc[플루오레닐메틸옥시카르보닐(flourenylmethyloxycarbonyl)], 아세틸(acetyl) 또는 벤조일(benzoyl)를 포함할 수 있다. 다만, 이에 한정되지 않는다.

[0108] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1a의 (R)-펜타플루오로페닐 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트일 수 있다.

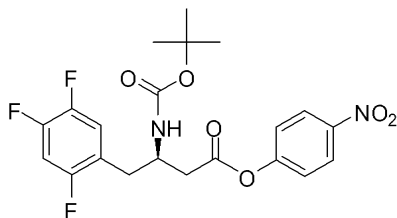
[0109] [화학식 1a]



[0110]

[0111] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1b의 (R)-4-니트로페닐 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트일 수 있다.

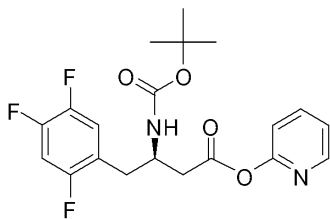
[0112] [화학식 1b]



[0113]

[0114] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면, 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화학식 1c의 (R)-피리딘-2-일 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트일 수 있다.

[0115] [화학식 1c]



[0116]

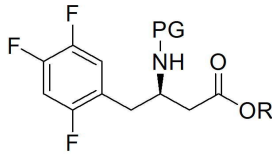
[0117] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 DPP-IV 억제제, 특히 시타글립틴, 에보글립틴 또는 레타글립틴의 제조에서 중간체로 사용될 수 있다. 본 발명의 신규 중간체를 이용하여 DPP-IV 억제제를 제조할 경우 DPP-IV 억제제를 고순도 및 고수율로 제조할 수 있는 장점이 있다.

[0119] **신규 중간체 화학식 1의 제조방법**



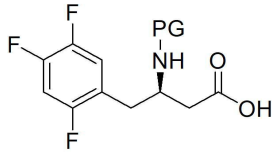
[0120] 본 발명의 신규 중간체 화학식 1의 제조방법은, 염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시키는 단계를 포함한다.

[0121] [화학식 1]



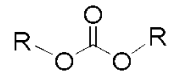
[0122]

[0123] [화학식 2]



[0124]

[0125] [화학식 3]



[0126]

[0127] 상기 식에서,

[0128] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0129] PG는 아민 보호기이다.

[0130] 상기 아민 보호기는 위에서 설명한 바와 같다.

[0131] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 3의 카르보네이트 유도체는 전자 끄는 기(Electron Withdrawing Group)를 포함한 페닐기 또는 피리딜기를 포함하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 비스(펜타플루오로페닐) 카르보네이트(bis(pentafluorophenyl) carbonate), 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트(bis(4-nitrophenyl) carbonate), 디-2-피리딜 카르보네이트(di-2-pyridyl carbonate)일 수 있다.

[0132] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 3의 카르보네이트 유도체는 상기 화학식 2의 화합물 1 몰당량 대비 1 내지 3 몰당량으로 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 1 내지 1.5몰 당량의 비율로 사용하는 것이다.

[0133] 본 발명에 있어서, 상기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 피리딘, N-메틸몰포린, 트리이소프로필아민 및 디이소프로필에틸아민으로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 트리에틸아민이다. 또한, 염기의 사용량은 상기 화학식 2의 화합물 1 몰당량 대비 1 내지 3 몰당량으로 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 1 내지 1.5 몰당량의 비율로 사용하는 것이다.

[0134] 본 발명에 있어서, 상기 반응은 유기용매에서 수행될 수 있다. 상기 유기용매는 2-프로판올, 아세트니트릴, 에틸아세테이트, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 톨루엔, 디클로로메탄, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 디메틸포름아미드이다. 또한, 유기용매의 사용량은 화학식 2의 화합물 대비 2 내지 20 부피비로 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 3 내지 10 부피비로 사용하는 것이다.

[0135] 본 발명에 있어서, 상기 반응은 0 내지 100 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 0 내지 80 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 보다 바람직하게는, 20 내지 70 °C의 온도에서 수행될 수 있다.

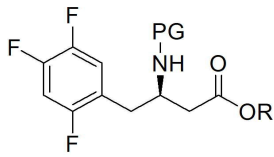
[0137] **신규 중간체를 이용한 DPP-IV 억제제의 제조방법**

[0138] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 이용하여 DPP-IV 억제제를 제조하는 방법을 제공한다.

[0139] 구체적으로, (S1) 염기 존재 하에 하기 화학식 2로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 제조하는 단계; 및 (S2) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 하기 화학식 4a 내지 4c로 표시되는 화합물 또는 이들의 염 중 어느 하나와 반응시켜 하기 화학식 5a 내지 5c로

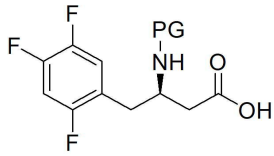
표시되는 화합물 중 어느 하나를 제조하는 단계를 포함한다.

[0140] [화학식 1]



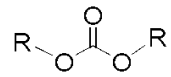
[0141]

[0142] [화학식 2]



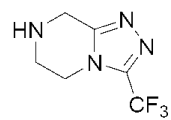
[0143]

[0144] [화학식 3]



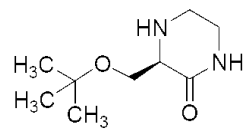
[0145]

[0146] [화학식 4a]



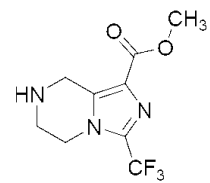
[0147]

[0148] [화학식 4b]



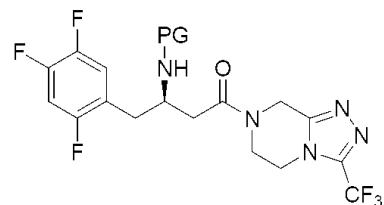
[0149]

[0150] [화학식 4c]



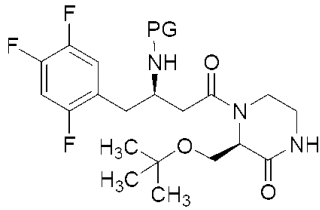
[0151]

[0152] [화학식 5a]



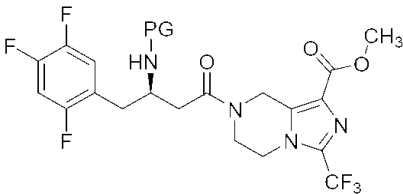
[0153]

[0154] [화학식 5b]



[0155]

[0156] [화학식 5c]



[0157]

[0158] 상기 식에서,

[0159] R은 펜타플루오로페닐(pentafluorophenyl), 4-니트로페닐(4-nitrophenyl) 또는 2-피리딜(2-pyridyl)이고,

[0160] PG는 아민 보호기이다.

[0161] 상기 아민 보호기는 위에서 설명한 바와 같다.

[0162] 본 발명에 있어서, 상기 (S1) 단계는 본 발명의 신규 중간체 제조방법에 대한 설명에서 언급한 바와 같다.

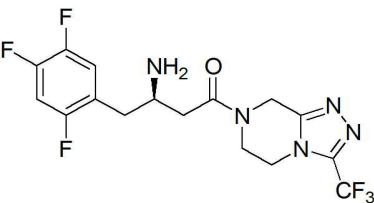
[0163] 본 발명에 있어서, 상기 (S2) 단계는 (S1) 단계에서 제조된 화학식 1로 표시되는 화합물을 단리하지 않고 곧바로 반응에 사용할 수 있다.

[0164] 본 발명에 있어서, (S2) 단계의 화학식 4a 내지 4c로 표시되는 화합물 또는 이들의 염 중 어느 하나는 (S1) 단계의 화학식 2로 표시되는 화합물 1 몰당량 대비 1 내지 3 몰당량으로 사용하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 1 내지 1.5 몰당량의 비율로 사용하는 것이다.

[0165] 본 발명에 있어서, 상기 (S2) 단계의 반응은 0 내지 100 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 0 내지 80 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 보다 바람직하게는, 20 내지 70 °C의 온도에서 수행될 수 있다.

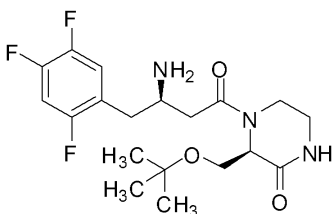
[0166] 본 발명에 있어서, (S3) 아민 보호기를 탈보호화하여 하기 화학식 6a(시타글립틴), 화학식 6b(에보글립틴) 또는 화학식 6c(레타글립틴)로 표시되는 화합물 중 어느 하나를 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0167] [화학식 6a]



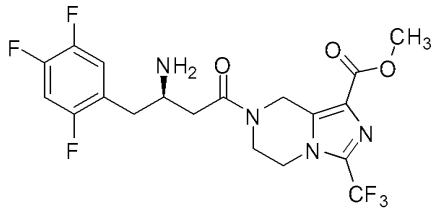
[0168]

[0169] [화학식 6b]



[0170]

[0171] [화학식 6c]



[0172]

[0173] 본 발명에 있어서, 상기 (S3) 단계는 통상적인 아민 보호기 탈보호화 반응 조건에서 수행될 수 있다.

[0174] 본 발명의 DPP-IV 억제제 제조방법은, 화학식 1로 표시되는 신규 중간체를 이용함으로써, 간단한 공정에도 불구하고 고순도 및 고수율로 DPP-IV 억제제를 제조할 수 있는 장점이 있다. 따라서, 화학식 1로 표시되는 신규 중간체는 DPP-IV 억제제, 특히 시타글립틴, 에보글립틴, 레타글립틴 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 대량생산하는데 이용될 수 있다.

[0176] 이하, 본 발명의 바람직한 방법을 실시예에서 구체적으로 상술하기로 한다. 이들 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 하나의 예시로 본 발명의 권리 범위가 이들 실시예에 국한되는 것은 아니다.

[0178] **실시예 1: (R)-펜타플루오로페닐 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트(화학식 1a)의 제조**

[0179] 디메틸포름아미드 100 ml에 (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산 33.3 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 비스(펜타플루오로페닐)카르보네이트 39.4 g(0.10 몰)을 가하고 현탁액을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응액에 2-프로판올 165 ml 및 물 330 ml를 가하고 실온에서 2 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 46.1 g(92.3 %)의 (R)-펜타플루오로페닐 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트를 얻었다.

[0180] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1.41(s, 9H), 2.95-2.96(m, 4H), 4.25-4.29(m, 1H), 4.91-4.92(m, 1H), 6.92-7.09(m, 2H)

[0181] C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>8</sub>NO<sub>4</sub>에 관한 원소 분석

[0182] 이론치 - C: 50.5, H: 3.4, N: 2.8

[0183] 실험치 - C: 50.8, H: 3.5, N: 2.8

[0184] m.p. : 129 ~ 131 °C

[0186] **실시예 2: (R)-4-니트로페닐 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트(화학식 1b)의 제조**

[0187] 디메틸포름아미드 100 ml에 (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산 33.3 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 30.4 g(0.10 몰)을 가하고 현탁액을 70 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응액에 2-프로판올 100 ml 및 물 330 ml를 가하고 실온에서 2 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 41.7 g(91.9%)의 (R)-4-니트로페닐 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트를 얻었다.

[0188] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1.39(s, 9H), 2.81-2.96(m, 4H), 4.32(m, 1H), 5.04(m, 1H), 6.94-8.26(m, 6H)

[0189] C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>에 관한 원소 분석

[0190] 이론치 - C: 55.8, H: 4.7, N: 6.2

[0191] 실험치 - C: 55.8, H: 4.8, N: 6.1

[0192] m.p. : 138 ~ 140 °C

- [0194] **실시예 3: (R)-피리딘-2-일 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트(화학식 1c)의 제조**
- [0195] 디메틸포름아미드 100 ml에 (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산 33.3 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 디-2-피리딜 카르보네이트 21.6 g(0.10 몰)을 가하고 현탁액을 70 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응액에 2-프로판올 33 ml 및 물 330 ml를 가하고 실온에서 2 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 37.5 g(91.4%)의 (R)-피리딘-2-일 3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노에이트를 얻었다.
- [0196]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1.38(s, 9H), 2.81-2.92(m, 4H), 4.27-4.28(m, 1H), 5.14-5.16(m, 1H), 6.90-8.41(m, 6H)
- [0197]  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ 에 관한 원소 분석
- [0198] 이론치 - C: 58.5, H: 5.2, N: 6.8
- [0199] 실험치 - C: 58.5, H: 5.3, N: 6.9
- [0200] m.p. : 134 ~ 137 °C
- [0202] **실시예 4: (R)-t-부틸 4-옥소-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진-7(8H)-일)-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트(화학식 5a)의 제조**
- [0203] 디메틸포름아미드 100 ml에 (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산 33.3 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 비스(펜타플루오로페닐)카르보네이트 43.3 g(0.11 몰)을 가하고 현탁액을 25 °C에서 3 시간 동안 교반하였다.
- [0204] TLC로 반응 완결을 확인한 후 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸[4,3- $\alpha$ ]피라진 염산 염 25.1 g(0.11 몰)을 가하고 70 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응완결을 확인한 후 반응액에 2-프로판올 165 ml 및 물 330 ml를 가하고 실온에서 2 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과한 후 165 ml의 2-프로판올을 가하고 2 시간 이상 환류 교반하였다. 서서히 10 °C 이하로 냉각한 후 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 46.1 g(91.3%)의 (R)-t-부틸 4-옥소-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진-7(8H)-일)-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트를 얻었다.
- [0205] HPLC 함량: 99.3%
- [0206]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (s, 9H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.04-4.24 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.35(m, 1H), 4.97-5.48 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.04 (m, 1H)
- [0208] **실시예 5: (R)-t-부틸 4-옥소-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진-7(8H)-일)-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트(화학식 5a)의 제조**
- [0209] 디메틸포름아미드 100 ml에 (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산 33.3 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 30.4 g(0.10 몰)을 가하고 현탁액을 70 °C에서 4 시간 동안 교반하였다.
- [0210] TLC로 반응 완결을 확인한 후 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸[4,3- $\alpha$ ]피라진 염산 염 25.1 g(0.11 몰)을 가하고 70 °C에서 8 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응완결을 확인한 후 반응액에 2-프로판올 100 ml 및 물 330 ml를 가하고 실온에서 2 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과한 후 100 ml의 2-프로판올을 가하고 2 시간 이상 환류 교반하였다. 서서히 10 °C 이하로 냉각한 후 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 46.5 g(92.0%)의 (R)-t-부틸 4-옥소-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진-7(8H)-일)-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트를 얻었다.
- [0211] HPLC 함량: 99.3%

- [0212] 여기서 spectrum data는 실시예 4와 동일함.
- [0214] **실시예 6: (R)-t-부틸 4-옥소-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진-7(8H)-일)-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트(화학식 5a)의 제조**
- [0215] 디메틸포름아미드 100 ml에 (R)-3-(t-부톡시카르보닐아미노)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노익산 33.3 g(0.10 몰)을 가하여 25 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 트리에틸아민 16.7 ml(0.12 몰)를 가하고 20 분간 교반하였다. 반응액에 디-2-피리딜 카르보네이트 21.6 g(0.10 몰)을 가하고 현탁액을 70 °C에서 2 시간 동안 교반하였다.
- [0216] TLC로 반응 완결을 확인한 후 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라히드로-[1,2,4]트리아졸[4,3- $\alpha$ ]피라진 염산염 25.1 g(0.11 몰)을 가하고 70 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인한 후 반응액에 2-프로판올 33 ml 및 물 330 ml를 가하고 실온에서 2 시간 이상 교반하였다. 생성된 고체를 상온에서 감압 여과한 후 100 ml의 2-프로판올을 가하고 2시간 이상 환류 교반하였다. 서서히 10 °C 이하로 냉각한 후 감압 여과하고 세척한 후 건조하여 45.9 g(90.9%)의 (R)-t-부틸 4-옥소-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진-7(8H)-일)-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트를 얻었다.
- [0217] HPLC 함량: 99.2%
- [0218] 여기서 spectrum data는 실시예 4와 동일함.
- [0220] **실시예 7: 7-[(3R)-3-아미노-1-옥소-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부틸]-5,6,7,8-테트라히드로-3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진(화학식 6a: 시타글립틴)의 제조**
- [0221] 실시예 4에서 제조한 50.5 g(0.10 몰)의 (R)-t-부틸 4-옥소-4-(3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로-[1,2,4]트리아졸[4,3- $\alpha$ ]피라진-7(8H)-일)-1-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-2-일카바메이트를 150 ml의 2-프로판올에 가하고 61 ml의 농염산(35.0%)을 서서히 가하여 40 °C로 유지하면서 2 시간 이상 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인한 후 실온으로 냉각하고 4N NaOH를 서서히 가하여 pH 6 ~ 7로 조절하였다. 반응액을 감압 농축하여 150 ml의 디클로로메탄을 가하고 4N NaOH를 서서히 가하여 pH 12로 조절한 후 추출하였다. 유기층을 모아서 150 ml의 정제수로 세척하고 무수 황산마그네슘을 가한 후 건조하여 감압 농축하였다. 농축된 잔사를 150 ml의 2-프로판올에서 결정화하여 7-[(3R)-3-아미노-1-옥소-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부틸]-5,6,7,8-테트라히드로-3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸로[4,3- $\alpha$ ]피라진(시타글립틴) 34.4 g(84.6%)을 얻었다.
- [0222] HPLC 함량: 99.8%
- [0223]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CH}_3\text{OD}$ , 400MHz): 1.37(s, 9H) 2.61~3.00(m, 4H) 3.92~4.30(m, 5H) 4.93(s, 1H) 4.95~5.12(m, 1H) 5.22~5.35(br, 1H) 6.83~6.95(m, 1H) 7.02~7.12(m, 1H)