(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0129480
(43) 공개일자 2009년12월16일

(51) Int. Cl.
C07D 405/08 (2006.01) *C07D 333/54* (2006.01)
C07D 307/79 (2006.01) *C07D 209/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7021654
(22) 출원일자 2008년04월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/003202
(87) 국제공개번호 WO 2008/128750
국제공개일자 2008년10월30일
(30) 우선권주장
60/912,596 2007년04월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
인텐디스 게엠베하
독일 10589 베를린 맥스-도른-스트라쎄 10
(72) 발명자
슈와이처, 스테픈
독일 12163 베를린 그리츠너슈트라쎄 33
(74) 대리인
양영준, 양영환

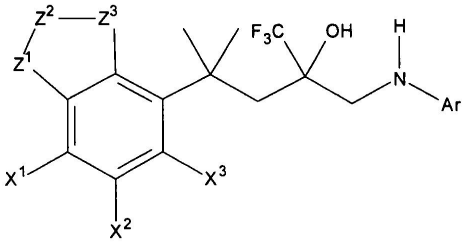
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 비스테로이드성 항염증제의 제조 방법 및 그의 중간체

(57) 요 약

본 발명은 화학식 VIII의 키랄 항염증제의 제조를 위한 신규한 키랄 합성 경로 및 중간체를 개시한다.

<화학식 VIII>



(식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, -N(-CH_3)-로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 -CH_2-기를 나타내고, Ar은 방향족 기를 나타냄)

(30) 우선권주장
EP07008931 2007년05월03일
세계지적재산권기구(WIPO)(WO)
EP07090075 2007년04월18일
세계지적재산권기구(WIPO)(WO)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 IV에 따른 화합물을 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물을 생성하고,

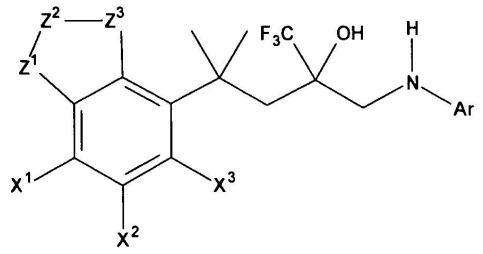
이어서 하기 화학식 I의 화합물로 환원시키고,

이어서 산화시켜 하기 화학식 V의 알데히드를 형성하고,

이어서 하기 화학식 VI의 방향족 아민과 반응시켜 하기 화학식 VII의 이민을 형성하고,

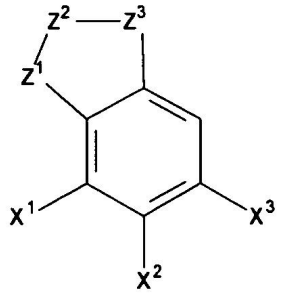
이어서 환원시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 형성하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법.

<화학식 VIII>



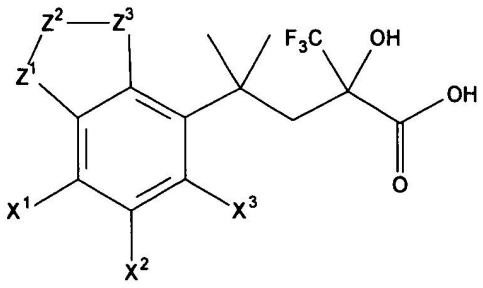
(식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, $-N(-CH_3)-$로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 $-CH_2-$기를 나타내고, Ar은 방향족 기를 나타냄)

<화학식 IV>



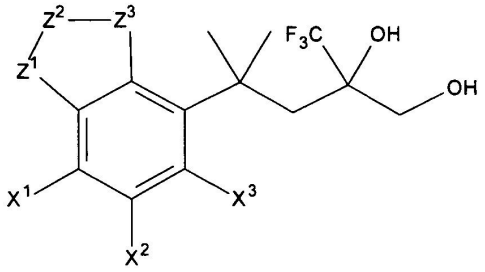
(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<화학식 II>



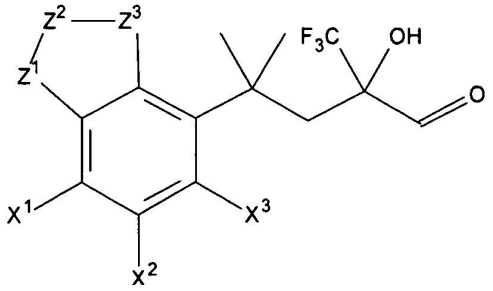
(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<화학식 I>



(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<화학식 V>



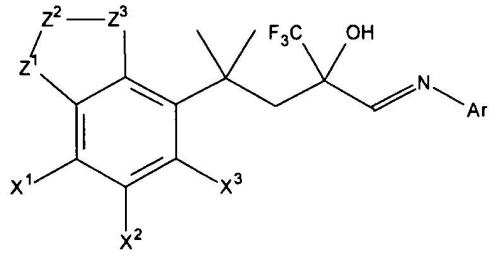
(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<화학식 VI>

H_2N-Ar

(식 중, Ar은 방향족 기임)

<화학식 VII>



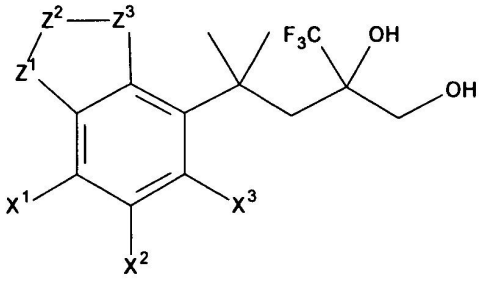
(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Ar은 상기에 기재된 바와 동일함)

청구항 2

하기 화학식 IV의 화합물을 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물을 생성하고,

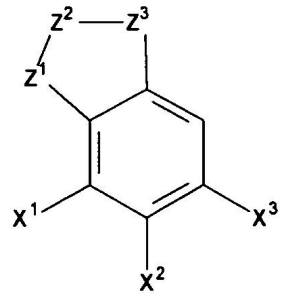
이어서 하기 화학식 I의 화합물로 환원시키는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



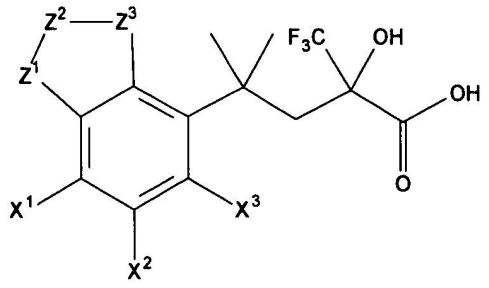
(식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, $-N(-CH_3)-$로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 $-CH_2-$기를 나타냄)

<화학식 IV>



(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<화학식 II>



(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 IV의 화합물과 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산의 반응이 $AlCl_3$의 존재하에 극성 용매 내에서 수행되는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 IV의 화합물을 할로겐화된 용매에 용해시키고, $AlCl_3$를 첨가하고, 최종적으로 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 교반된 용액에 첨가하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 IV의 화합물을 디클로로메탄에 용해시키고, $AlCl_3$를 0 내지 5℃에서 첨가하고, 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산을 교반된 용액에 첨가하고, 상온에서 4 내지 120 시간 동안 교반을 계속하는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 화학식 IV의 화합물 약 1.5 당량을 디클로로메탄에 용해시키고, $AlCl_3$ 약 2 당량을 0 내지 5℃에서 첨가하고, 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산 약 1.0 당량을 교반된 용액에 첨가하고, 상온에서 4 내지 120 시간 동안 교반을 계속하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태의 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산을 사용하여 화학식 I의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 생성하는 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 원하지 않는 거울상 이성질체로부터 알킬 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트의 효소적 가수분해에 의해 원하는 거울상 이성질체적으로 순수한 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산을 분리하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 효소적 가수분해가 수용액 내에서 수행되는 것인 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 효소가 리파아제 C1, 리파아제 C2, 리파아제 A, 리파아제 AS1, 리파아제 AN, 리파아제 PC, 리파아제 PF, 리파아제 B (CALB), 리파아제 AH, 리파아제 AK, 리파아제 AYS, 리파아제 PS, 프로테아제 K, 프로테아제 N, 프로테아제 P,

ICR-101, ICR-102, ICR-103, ICR-104, ICR-105, ICR-106, ICR-107, ICR-108, ICR-109, ICR-110, ICR-111, ICR-112, ICR-113, ICR-114, ICR-115, ICR-116, ICR-117, ICR-118, ICR-119, ICR-120, IMW-102, IMW-105,

에스테라제 BS1, 에스테라제 BS2, 에스테라제 BS3, 에스테라제 PF2, 에스테라제 PL,

듀라밀, 노보자임 868, 노보자임 525L, 노보자임 388, 뉴트라아제 0, 리오포아제,

돼지의 췌장으로부터의 리파아제 Typ II, 돼지의 간으로부터의 에스테라제, 캔디다 루고사로부터의 리파아제로부터 선택된 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IV의 화합물이 다음의 치환 패턴을 갖는 것인 방법.

	Z^1	Z^2	Z^3	X^1	X^2	X^3
A	O			F		
B		O			F	
C			O			F
D	NH			F		
E			O		F	
F	S					F
G		NH		Cl		
H			NH		Cl	
I			S			Cl
J		S		CF_3		
K	S				CF_3	
L	O					CF_3
M		O		$O\text{-}CH_3$		
N			O		$O\text{-}CH_3$	
O		O	O			$O\text{-}CH_3$
P	O				F	
Q	NH					F
R		NH		NH_2		
S			NH		NH_2	
T			O			Br

청구항 12

다음의 치환 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물.

	Z^1	Z^2	Z^3	X^1	X^2	X^3	거울상 이성질체
a)	O			F			*R*
b)		O			F		*R*
c)			O			F	*R*
d)	NH			F			*R*
e)			O		F		*R*
f)	S					F	*R*
g)		NH		Cl			*R*
h)			NH		Cl		*R*
i)			S			Cl	*R*
j)		S		CF_3			*R*
k)	S				CF_3		*R*
l)	O					CF_3	*R*
m)		O		$O\text{-}CH_3$			*R*
n)			O		$O\text{-}CH_3$		*R*
o)		O	O			$O\text{-}CH_3$	*R*
p)	O				F		*R*
q)	NH					F	*R*
r)		NH		NH_2			*R*
s)			NH		NH_2		*R*
t)			O			Br	*R*
u)	O			F			*S*
v)		O			F		*S*
w)			O			F	*S*
x)	NH			F			*S*
y)			O		F		*S*
z)	S					F	*S*
aa)		NH		Cl			*S*
bb)			NH		Cl		*S*
cc)			S			Cl	*S*
dd)		S		CF_3			*S*
ee)	S				CF_3		*S*
ff)	O					CF_3	*S*
gg)		O		$O\text{-}CH_3$			*S*
hh)			O		$O\text{-}CH_3$		*S*
ii)		O	O			$O\text{-}CH_3$	*S*
jj)	O				F		*S*
kk)	NH					F	*S*
ll)		NH		NH_2			*S*
mm)			NH		NH_2		*S*
nn)			O			Br	*S*

청구항 13

제12항에 있어서, 거울상 이성질체 과량 (ee)>80%인 것을 특징으로 하는 화합물.

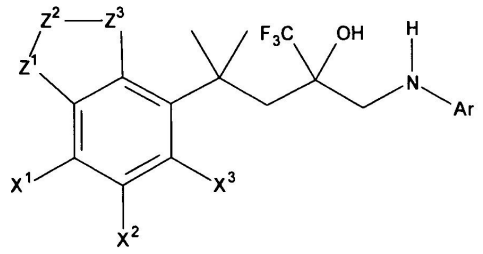
청구항 14

하기 화학식 I의 화합물을 산화시켜 하기 화학식 V의 알데히드를 형성하고,

이어서 하기 화학식 VI의 방향족 아민과 반응시켜 하기 화학식 VII의 이민을 형성하고,

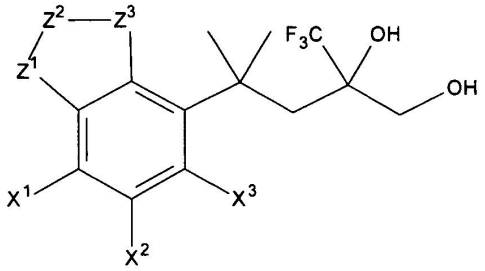
이어서 환원시켜 화학식 하기 VIII의 화합물을 형성하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법.

<화학식 VIII>



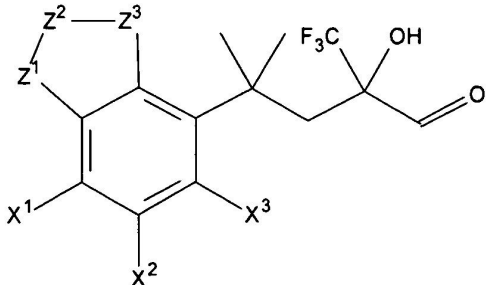
(식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, $-N(-CH_3)-$로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 $-CH_2-$기를 나타내고, Ar은 방향족 기를 나타냄)

<화학식 I>



(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<화학식 V>



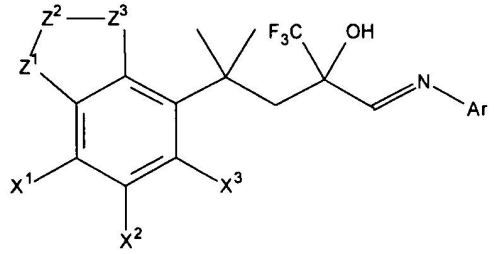
(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<화학식 VI>

$H_2N\text{-}Ar$

(식 중, Ar은 방향족 기임)

<화학식 VII>



(식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Ar은 상기에 기재된 바와 동일함)

청구항 15

제14항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 SO_3/피리딘 착물과 반응시켜 화학식 V의 알데히드를 형성하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 화학식 V의 화합물을 아세트산에 용해시키고, 화학식 VI의 아민을 상온에서 첨가하고, 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 5 내지 50 시간 동안 환류시킴으로써 화학식 VII의 이민을 생성하는 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 화학식 VI의 아민이 다음으로부터 선택된 것인 방법.

1-아미노-2-메틸-벤젠

1-아미노-4-메틸-벤젠

2-아미노-4-메틸피리딘

2-아미노-피리딘

2-아미노-피리미딘

3-아미노-퀴놀린

4-아미노-피리딘

4-아미노-피리미딘

5-아미노-이소퀴놀린

5-아미노-1-메틸-이소퀴놀린

5-아미노-2,6-디-메틸퀴놀린

5-아미노-2-메틸-인돌

5-아미노-2-메틸-이소퀴놀-1(2H)-온

5-아미노-2-메틸퀴놀린

5-아미노-6-클로로-2-메틸퀴놀린

5-아미노-6-플루오로-2-메틸퀴놀린

5-아미노-이소퀴놀-2(1H)-온

5-아미노-퀴놀린

아미노-벤젠

N-(4-아미노페닐)-피페리딘

청구항 18

제17항에 있어서, 화학식 VII의 이민을 알코올성 용액 내에서 나트륨 보로히드라이드와 반응시켜 화학식 VIII의 화합물을 생성하는 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태의 화학식 I의 화합물을 사용하여 화학식 VIII의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 생성하는 방법.

명 세 서

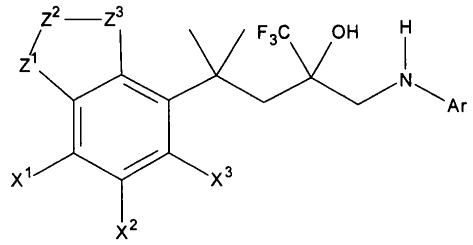
기 술 분 야

<1> 본 출원은 먼저 출원된 유럽 특허 출원 EP 제07090075.8호 (2007년 4월 18일 출원), EP 제07008931.3호 (2007년 5월 9일 출원) 및 미국 출원 제60/912,596호 (2007년 4월 18일 출원)의 우선권의 이권을 청구한다.

배 경 기 술

<2> 화학식 VIII의 화합물은 강력한 항염증제로서 개시되어 있다(예를 들면, WO 98/54159, WO 00/32584, WO 02/10143, WO 03/082827, WO 03/082280, WO 2004/063163 및 WO 2006/050998).

화학식 VIII



<3>

<4> (식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, $-N(-CH_3)-$로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 $-CH_2-$기를 나타내고, Ar은 방향족 기를 나타냄)

<5> 그러나, 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법은 꽤 많은 단계를 가짐으로써 전체 반응 연쇄의 수율이 낮게 되고, 큰 규모의 생산에는 적합하지 않다.

발명의 상세한 설명

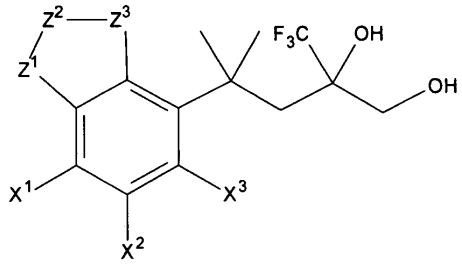
<6> **본 발명의 목적**

<7> 따라서, 본 발명의 목적은 동일하거나 더 적은 수의 단계를 거쳐 더 높은 총 수율이 얻어지는 것을 특징으로 하는, 약학적 생산에 적합한 신규 방법을 가능하게 하는 것이다. 본 발명의 목적은 본원에 기재된 방법 및 중간체에 의해 달성된다.

<8> **본 발명의 전체적 설명 및 바람직한 실시양태**

<9> 본원에 기재된 합성 경로의 필수 구성 요소는 화학식 I의 화합물이다.

화학식 I



<10>

<11> (식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, $-N(-CH_3)-$로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 $-CH_2-$기를 나타냄)

<12> 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 VIII의 화합물이 거울상 이성질체적으로 순수한 형태(거울상 이성질체 과량 ee≫80%)로 생성될 수 있는 제조 방법이다. 선행 기술의 화합물이 약제로서 사용되는 경우 대개 거울상 이성질체적으로 순수한 형태라는 것은 당업자에게 명백하다. 따라서, 화학식 VIII의 화합물을 거울상 이성질체적으로 순수한 형태로 생성할 수 있는 제조 경로를 개발하는 것이 중요하다. 이 목적은 또한 본 발명에 의해 달성된다. 본원에 기재된 방법의 출발 물질 (2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산)이 기재된 방법에서 거울상 이성질체적으로 순수한 형태로 사용되어 그 결과, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태의 최종 화합물이 생성될 수 있다.

<13> 화합물 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산은 미카미(Mikami) (Tetrahedron: Asymmetry 15 (2004) 3885-3889)에 의해 개시된 방법에 따라 생성될 수 있다. 알킬 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산 라세미체 또는 그의 유리산을 사용하여, 효소적 가수분해에 의해 거울상 이성질체를 분리하는 것 또한 가능하다.

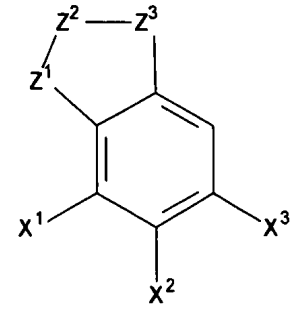
<14> 따라서, 본 발명의 목적은 원하지 않는 거울상 이성질체로부터 효소적 가수분해에 의해 원하는 거울상 이성질체적으로 순수한 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 분리하는 방법을 제공하는 것이다.

<15> 거울상 이성질체적으로 순수하거나 풍부한(enriched) (ee≫80%) 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 출발 물질로서 사용하여 거울상 이성질체적으로 순수한 화학식 VIII의 화합물을 얻는다. 거울상 이성질체적으로 순수하거나 풍부한 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 사용하여 기재된 반응을 시작하는 것의 이점은 원하지 않는 거울상 이성질체의 합성을 피하고, 다음 단계를 통한 그의 이동을 피하고, 따라서 더 뒤의 단계(또는 최종 생성물에서 조차)에서 거울상 이성질체의 분리를 피함으로써 훨씬 더 효과적으로 된다는 것이다.

<16> 화학식 I의 화합물을 통한 화학식 VIII의 화합물의 일반적인 생성 방법이 하기에 상세히 기재되어 있다. 당업자는 본 발명의 전체적인 가르침으로부터 벗어나지 않고, 반응 경로의 많은 변형이 가능하다는 것을 충분히 인식한다. 예를 들면 합성 경로의 모든 중간체를 격리시키지 않는 것이 가능하다.

<17> 본 제조 방법은 화학식 IV의 화합물을 사용하여 시작된다.

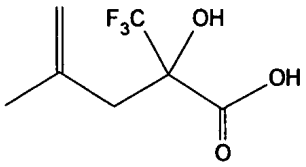
화학식 IV



<18>

<19> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

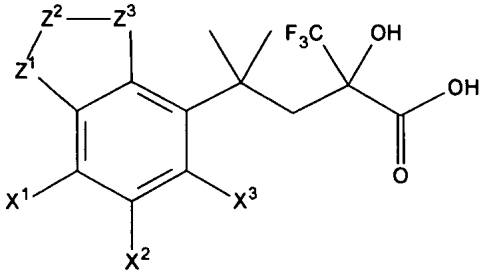
<20> 화학식 IV의 화합물을 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 생성한다.



<21>

<22> (2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산)

화학식 II



<23>

<24> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<25> 상기에 기재된 반응은 루이스 산의 존재하에 유기 용매 내에서 수행된다. 적합한 용매는, 예를 들면 극성 용매 또는 할로겐화된 용매이며, 바람직한 용매로는 디클로로메탄 및 디클로로에탄을 들 수 있다. 루이스 산은 염화알루미늄, BF_3, HF 또는 인산일 수 있다.

<26> 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물을 할로겐화된 용매 (예를 들면 CH_2Cl_2)에 용해시키고, $AlCl_3$를 첨가하고, 최종적으로 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산을 교반된 용액에 첨가한다. 보다 더 바람직한 실시양태에서, $AlCl_3$ 및 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산의 첨가를 0 내지 5℃에서 수행하고, 혼합물이 상온이 되도록 하여, 상온에서 4 내지 120 시간 동안 혼합물 교반을 계속한다.

<27> 게다가 화학식 IV의 화합물 1.5 당량, $AlCl_3$ 2 당량 및 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산 1.0 당량을 사용하는 것이 바람직하다.

<28> 상기에 기재된 반응은 거울상 이성질체적으로 순수한 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산을 사용하여 수행될 수 있다. 거울상 이성질체적으로 순수한 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산은 미카미 (상기 참조)에 의해 개시된 바와 같이 비대칭 촉매 반응하에 합성될 수 있거나, 또는 라세미체를 효소적으로 가수분해시킬 수 있다.

<29> 비대칭 가수분해는 물 내에서 수행될 수 있다. 필요한 경우, 극성 유기 용매 (예를 들면, DMSO, 저급 알코올)를 첨가하여 기질의 용해도를 증가시킬 수 있다. 본 반응 혼합물을 완충(인산염 또는 유사한 적합한 완충제)하여, 반응 혼합물의 pH를 각각의 효소에 의해 요구되는 일정한 수준으로 유지할 수 있다.

<30> 꽤 많은 효소가 효소적 가수분해에 사용될 수 있다. 이들에는 하위 분류 EC3.1.(특히, 카르복실릭 에스테르 가수분해효소)의 가수분해효소 (EC3. 가수분해효소)가 포함된다.

<31> 이러한 가수분해효소는 다양한 공급원으로부터 상업적으로 입수 가능하다. 예를 들면, 다음과 같다.

<32> **1. 알파머릭스 리미티드(Alphamerics Limited), 영국**

<33> 리파아제 C1, 리파아제 C2, 리파아제 A, 리파아제 AS1, 리파아제 AN, 리파아제 PC, 리파아제 PF, 리파아제 B (CALB)

<34> **2. 아마노 엔자임 인코포레이티드.(Amano Enzyme Inc.), 일본**

<35> 리파아제 AH, 리파아제 AK, 리파아제 AYS, 리파아제 PS, 프로테아제 K, 프로테아제 N, 프로테아제 P

<36> **3. 바이오케탈리틱스 인코포레이티드(Biocatalytics Incorporated.), 미국**

<37> ICR-101, ICR-102, ICR-103, ICR-104, ICR-105, ICR-106, ICR-107, ICR-108, ICR-109, ICR-110, ICR-111, ICR-112, ICR-113, ICR-114, ICR-115, ICR-116, ICR-117, ICR-118, ICR-119, ICR-120, IMW-102, IMW-105

<38> **4. 율리히 키랄 솔루션즈(Julich Chiral Solutions), 독일**

<39> 에스테라제 BS1, 에스테라제 BS2, 에스테라제 BS3, 에스테라제 PF2, 에스테라제 PL

<40> **5. 노보노디스크(NovoNordisk) / 노보자임(Novozyme) (덴마크)**

<41> 듀라밀, 노보자임 868, 노보자임 525L, 노보자임 388, 뉴트라아제 0, 리오포아제(Liopoase)

<42> **6. 시그마(Sigma), 독일**

<43> 돼지의 췌장으로부터의 리파아제 Typ II, 돼지의 간으로부터 에스테라제, 캔디다 루고사(candida rugosa)로부터의 리파아제.

<44> 당업자는 추가의 효소가 동일한 결과를 달성할 수 있다는 것을 인지한다.

<45> 효소적 가수분해는 다음과 같이 수행된다: 알킬 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트 라세미체를 출발 물질로서 사용한다. 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 C_1-C_5 알킬기일 수 있다. 알킬기는 에틸기인 것이 바람직하다. 이를 물 내에서 유화시키고, pH를 조정하고, 효소를 약 10℃ 내지 약 60℃의 온도에서 첨가한다. 온도, pH 및 반응 시간은 개개의 효소에 따라 달라질 수 있다. 반응 시간은 300 시간까지 될 수 있다. 반응 조건을 컨트롤(예를 들면, GC 컨트롤)하에서 테스트하여 최적을 찾는다.

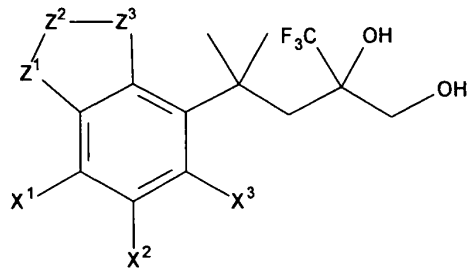
<46> 본 발명에 따른 방법의 이로운 특징은 비누화 단계가 필요 없다는 것이다. 비누화는 알킬 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트 비스를 화학식 IV의 화합물과 반응시켜 화합물 II의 알킬 에스테르를 생성하는 방법에서 필요하다.

<47> 루이스 산의 존재하에 화학식 IV의 화합물을 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 생성한다는 것은 당업자에게 놀라운 것이다.

<48> 루이스 산(즉, 프리델-크래프트 조건)의 존재하에 화학식 IV의 화합물과 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산의 반응이 알킬 에스테르와의 반응보다 높은 수율로 10배 빠르게 수행된다는 것은 훨씬 더 놀랍다.

<49> 화학식 II의 화합물은, 예를 들면 리튬 알루미늄 히드라이드 또는 리튬 보로히드라이드에 의해 화학식 I의 키 화합물(key compound)로 환원시킬 수 있다.

<50> <화학식 I>



<51>

<52> 화학식 I의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물은 본 방법의 키 화합물이고, 따라서 본 발명의 추가적인 목적이다. 화학식 I의 화합물의 바람직한 실시양태는 다음의 치환 패턴 중 하나를 갖는 것이다:

	Z^1	Z^2	Z^3	X^1	X^2	X^3	거울상 이성질체
a)	O			F			*R*
b)		O			F		*R*
c)			O			F	*R*
d)	NH			F			*R*
e)			O		F		*R*
f)	S					F	*R*
g)		NH		Cl			*R*
h)			NH		Cl		*R*
i)			S			Cl	*R*
j)		S		CF_3			*R*
k)	S				CF_3		*R*
l)	O					CF_3	*R*
m)		O		$O\text{-}CH_3$			*R*
n)			O		$O\text{-}CH_3$		*R*
o)		O	O			$O\text{-}CH_3$	*R*
p)	O				F		*R*
q)	NH					F	*R*
r)		NH		NH_2			*R*
s)			NH		NH_2		*R*
t)			O			Br	*R*
u)	O			F			*S*
v)		O			F		*S*
w)			O			F	*S*
x)	NH			F			*S*
y)			O		F		*S*
z)	S					F	*S*
aa)		NH		Cl			*S*
bb)			NH		Cl		*S*
cc)			S			Cl	*S*
dd)		S		CF_3			*S*
ee)	S				CF_3		*S*
ff)	O					CF_3	*S*
gg)		O		$O\text{-}CH_3$			*S*
hh)			O		$O\text{-}CH_3$		*S*
ii)		O	O			$O\text{-}CH_3$	*S*
jj)	O				F		*S*
kk)	NH					F	*S*
ll)		NH		NH_2			*S*
mm)			NH		NH_2		*S*
nn)			O			Br	*S*

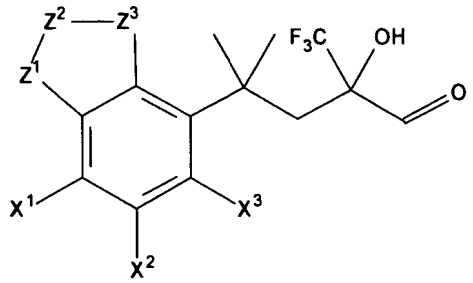
<53>

<54> 본 발명의 문맥 내에서 거울상 이성질체적으로 순수하다는 것은 거울상 이성질체 과량 (ee)>80%를 의미한다.

본 발명에 따라 ee>90%, ee>95%, ee>97% 및 심지어 ee>99%의 화합물을 합성하는 것이 가능함이 이해되어야 한다.

<55> 이어서, 화학식 I의 화합물을 산화시켜 화학식 V의 알데히드를 형성한다.

화학식 V



<56>

<57> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<58> 산화는 SO_3/피리딘 착물 또는 옥살릴클로라이드/DMSO에 의해 수행될 수 있다(스원(Swern) 산화). 당업자는 화학식 I의 알코올을 화학식 V의 알데히드로 산화시킬 수 있는 다른 가능성에 대해 인지한다.

<59> 이어서, 화학식 V의 알데히드를 화학식 VI의 방향족 아민과 반응시킨다.

화학식 VI

<60> H_2N-Ar

<61> (식 중, Ar은 방향족 기임)

<62> 화학식 VI의 화합물은 임의의 방향족 아민일 수 있다. 화학식 VI의 화합물의 바람직한 실시양태는 다음의 목록으로부터 선택된다:

<63> 1-아미노-2-메틸-벤젠

<64> 1-아미노-4-메틸-벤젠

<65> 2-아미노-4-메틸피리딘

<66> 2-아미노-피리딘

<67> 2-아미노-피리미딘

<68> 3-아미노-퀴놀린

<69> 4-아미노-피리딘

<70> 4-아미노-피리미딘

<71> 5-아미노-이소퀴놀린

<72> 5-아미노-1-메틸-이소퀴놀린

<73> 5-아미노-2,6-디-메틸퀴놀린

<74> 5-아미노-2-메틸-인돌

<75> 5-아미노-2-메틸-이소퀴놀-1(2H)-온

<76> 5-아미노-2-메틸퀴놀린

<77> 5-아미노-6-클로로-2-메틸퀴놀린

<78> 5-아미노-6-플루오로-2-메틸퀴놀린

<79> 5-아미노-이소퀴놀-2(1H)-온

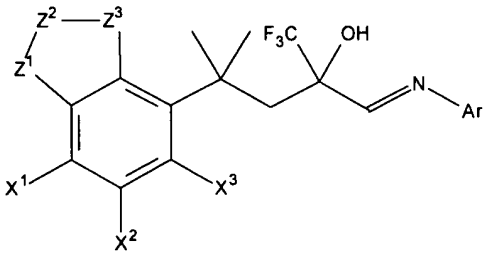
<80> 5-아미노-퀴놀린

<81> 아미노-벤젠

<82> N-(4-아미노페닐)-피페리딘.

<83> 이어서 생성된 화학식 VII의 이민을 환원시켜 화학식 VIII의 화합물을 생성한다.

화학식 VII

<84> 

<85> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Ar은 상기에 기재된 바와 동일함) 이 반응은 알코올성 용액 내(또는 THF 내)에서 나트륨 보로히드라이드에 의해 수행될 수 있고, 또한 H_2/Ni에 의해 수행될 수도 있다.

<86> 현재 합성 기술과 비교하면, 본 발명의 주요 이점은 화합물 II의 알킬 에스테르의 정제를 피한다는 것이다. 이러한 화합물 II의 알킬 에스테르(알킬 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트와 화학식 IV의 화합물의 반응 생성물)는 결정화에 의해 출발 화합물 IV로부터 분리될 것을 필요로 한다. 본 발명에 따르면, 화합물 IV의 필연적 분리는 화합물 II의 단계에서 (즉, 유리산 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산을 출발 물질로 사용함으로써) 이루어질 수 있다. 화합물 II의 단계에서 화합물 IV로부터의 분리는 산-염기-추출(화합물 II의 알킬 에스테르의 결정화에 비해 훨씬 더 효과적임)을 사용하여 이루어질 수 있다.

<87> 상기 기재된 바와 같이, 당업자는 본원에 기재된 방법의 단계로부터 다수의 변경 및 변형을 인지한다. 따라서, 청구항에 기재된 발명은 당업자에게 명백한 추가의 변경 및 변형을 포함하거나, 또는 어떤 창의적인 요구 없이 당업자에 의해 쉽게 확인될 수 있음이 명백하다.

<88> 따라서, 다음의 항목(i1-i19)은 본 발명의 대상이다:

<89> i1. 하기 화학식 IV에 따른 화합물을 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물을 생성하고,

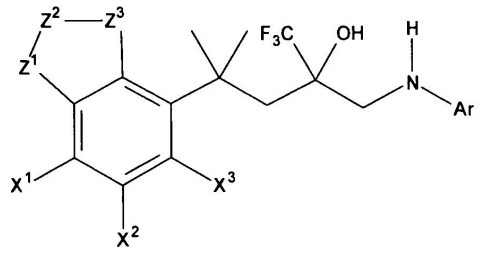
<90> 이어서 하기 화학식 I의 화합물로 환원시키고,

<91> 이어서 산화시켜 하기 화학식 V의 알데히드를 형성하고,

<92> 이어서 하기 화학식 VI의 방향족 아민과 반응시켜 하기 화학식 VII의 이민을 형성하고,

<93> 이어서 환원시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 형성하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법.

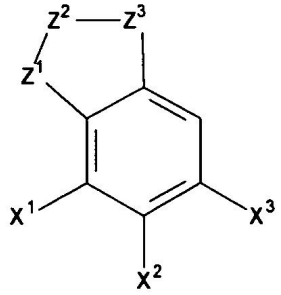
<94> <화학식 VIII>



<95>

<96> (식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, $-N(-CH_3)-$로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 $-CH_2-$기를 나타내고, Ar은 방향족 기를 나타냄)

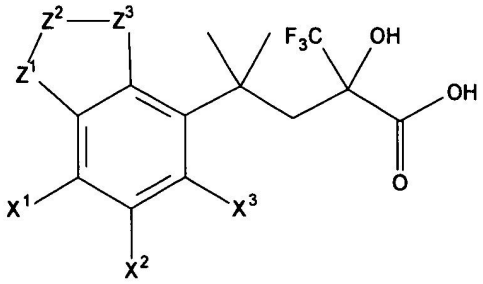
<97> <화학식 IV>



<98>

<99> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

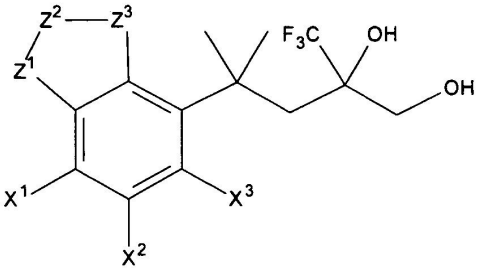
<100> <화학식 II>



<101>

<102> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

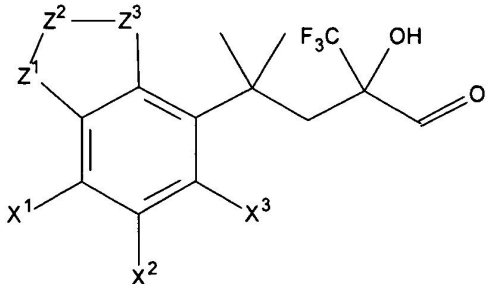
<103> <화학식 I>



<104>

<105> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<106> <화학식 V>



<107>

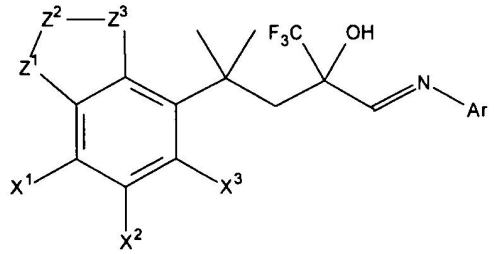
<108> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<109> <화학식 VI>

<110> H_2N-Ar

<111> (식 중, Ar은 방향족 기임)

<112> <화학식 VII>



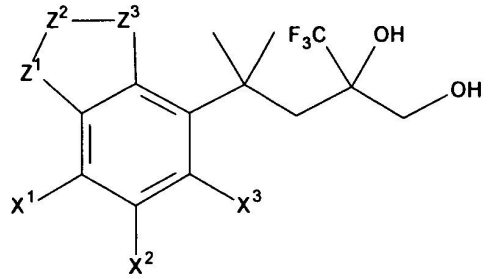
<113>

<114> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Ar은 상기에 기재된 바와 동일함)

<115> i2. 하기 화학식 IV의 화합물을 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트와 반응시켜 하기 화학식 II의 화합물을 생성하고,

<116> 이어서 하기 화학식 I의 화합물로 환원시키는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

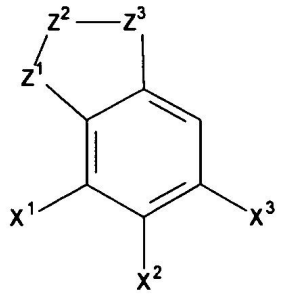
<117> <화학식 I>



<118>

<119> (식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, -N($-CH_3$)-로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 $-CH_2$-기를 나타냄)

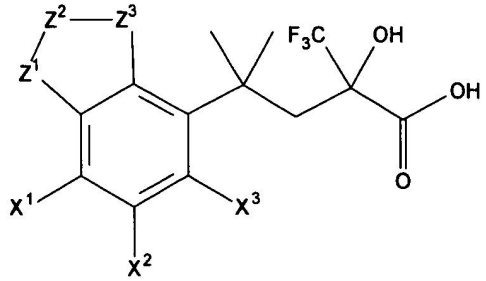
<120> <화학식 IV>



<121>

<122> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<123> <화학식 II>



<124>

<125> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<126> i3. 항목 1 또는 2에 있어서, 화학식 IV의 화합물과 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산의 반응이 $AlCl_3$의 존재하에 극성 용매 내에서 수행되는 방법.

<127> i4. 항목 1 또는 2에 있어서, 화학식 IV의 화합물을 할로겐화된 용매에 용해시키고, $AlCl_3$를 첨가하고, 최종적으로 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 교반된 용액에 첨가하는 방법.

<128> i5. 항목 1 또는 2에 있어서, 화학식 IV의 화합물을 디클로로메탄에 용해시키고, $AlCl_3$를 0 내지 5℃에서 첨가하고, 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 교반된 용액에 첨가하고, 상온에서 4 내지 120 시간 동안 교반을 계속하는 방법.

<129> i6. 항목 5에 있어서, 화학식 IV의 화합물 약 1.5 당량을 디클로로메탄에 용해시키고, $AlCl_3$ 약 2 당량을 0 내지 5℃에서 첨가하고, 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산 약 1.0 당량을 교반된 용액에 첨가하고, 상온에서 4 내지 120 시간 동안 교반을 계속하는 방법.

<130> i7. 항목 1 또는 2에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태의 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 사용하여 화학식 I의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 생성하는 방법.

<131> i8. 항목 1 또는 2에 있어서, 원하지 않는 거울상 이성질체로부터 알킬 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트의 효소적 가수분해에 의해 원하는 거울상 이성질체적으로 순수한 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 분리하는 방법.

<132> i9. 항목 8에 있어서, 효소적 가수분해가 수용액 내에서 수행되는 것인 방법.

<133> i10. 항목 8 또는 9에 있어서, 효소가 리파아제 C1, 리파아제 C2, 리파아제 A, 리파아제 AS1, 리파아제 AN, 리파아제 PC, 리파아제 PF, 리파아제 B (CALB), 리파아제 AH, 리파아제 AK, 리파아제 AYS, 리파아제 PS, 프로테아제 K, 프로테아제 N, 프로테아제 P,

<134> ICR-101, ICR-102, ICR-103, ICR-104, ICR-105, ICR-106, ICR-107, ICR-108, ICR-109, ICR-110, ICR-111, ICR-112, ICR-113, ICR-114, ICR-115, ICR-116, ICR-117, ICR-118, ICR-119, ICR-120, IMW-102, IMW-105,

<135> 에스테라제 BS1, 에스테라제 BS2, 에스테라제 BS3, 에스테라제 PF2, 에스테라제 PL,

<136> 듀라밀, 노보자임 868, 노보자임 525L, 노보자임 388, 뉴트라아제 0, 리오포아제,

<137> 돼지의 췌장으로부터의 리파아제 Typ II, 돼지의 간으로부터의 에스테라제, 캔디다 루고사로부터의 리파아제로부터 선택된 것인 방법.

<138> i11. 항목 1 내지 10 중 하나 이상에 있어서, 화학식 IV의 화합물이 다음의 치환 패턴을 갖는 것인 방법:

<139>

	Z^1	Z^2	Z^3	X^1	X^2	X^3
A	O			F		
B		O			F	
C			O			F
D	NH			F		
E			O		F	
F	S					F
G		NH		Cl		
H			NH		Cl	
I			S			Cl
J		S		CF_3		
K	S				CF_3	
L	O					CF_3
M		O		O-CH_3		
N			O		O-CH_3	
O		O	O			O-CH_3
P	O				F	
Q	NH					F
R		NH		NH_2		
S			NH		NH_2	
T			O			Br

<140> i12. 다음의 치환 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물:

	Z^1	Z^2	Z^3	X^1	X^2	X^3	거울상 이성질체
a)	O			F			*R*
b)		O			F		*R*
c)			O			F	*R*
d)	NH			F			*R*
e)			O		F		*R*
f)	S					F	*R*
g)		NH		Cl			*R*
h)			NH		Cl		*R*
i)			S			Cl	*R*
j)		S		CF_3			*R*
k)	S				CF_3		*R*
l)	O					CF_3	*R*
m)		O		$O\text{-}CH_3$			*R*
n)			O		$O\text{-}CH_3$		*R*
o)		O	O			$O\text{-}CH_3$	*R*
p)	O				F		*R*
q)	NH					F	*R*
r)		NH		NH_2			*R*
s)			NH		NH_2		*R*
t)			O			Br	*R*
u)	O			F			*S*
v)		O			F		*S*
w)			O			F	*S*
x)	NH			F			*S*
y)			O		F		*S*
z)	S					F	*S*
aa)		NH		Cl			*S*
bb)			NH		Cl		*S*
cc)			S			Cl	*S*
dd)		S		CF_3			*S*
ee)	S				CF_3		*S*
ff)	O					CF_3	*S*
gg)		O		$O\text{-}CH_3$			*S*
hh)			O		$O\text{-}CH_3$		*S*
ii)		O	O			$O\text{-}CH_3$	*S*
jj)	O				F		*S*
kk)	NH					F	*S*
ll)		NH		NH_2			*S*
mm)			NH		NH_2		*S*
nn)			O			Br	*S*

<141>

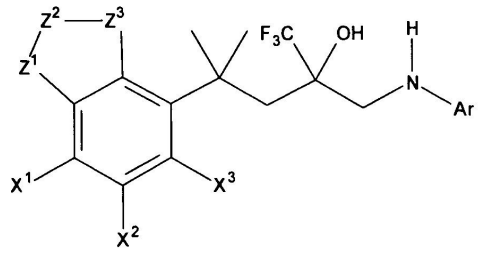
<142> i13. 항목 12에 있어서, 거울상 이성질체 과량 (ee)>80%인 것을 특징으로 하는 화합물.

<143> i14. 하기 화학식 I의 화합물을 산화시켜 하기 화학식 V의 알데히드를 형성하고,

<144> 이어서 하기 화학식 VI의 방향족 아민과 반응시켜 하기 화학식 VII의 이민을 형성하고,

<145> 이어서 환원시켜 화학식 하기 VIII의 화합물을 형성하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법.

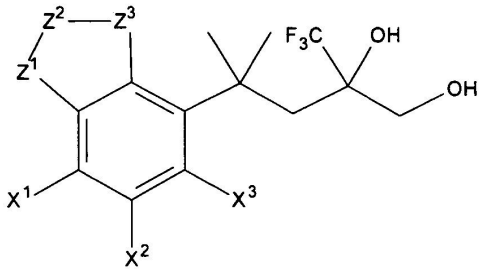
<146> <화학식 VIII>



<147>

<148> (식 중, X^1, X^2, X^3기 중 1 이상이 플루오로, 클로로, 브로모, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸, 아미노로부터 선택되고, 다른 X^1, X^2, X^3기는 수소 원자를 나타내고, Z^1, Z^2, Z^3기 중 1 이상이 -O-, -S-, -NH-, $-N(-CH_3)-$로부터 선택되고, 다른 Z^1, Z^2, Z^3기는 $-CH_2-$기를 나타내고, Ar은 방향족 기를 나타냄)

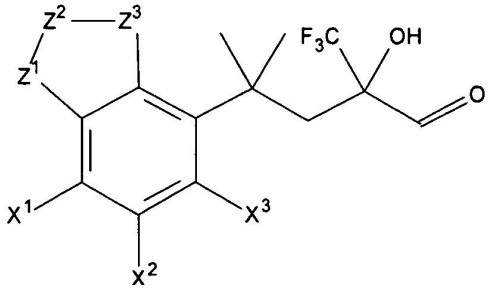
<149> <화학식 I>



<150>

<151> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

<152> <화학식 V>



<153>

<154> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 상기에 기재된 바와 동일함)

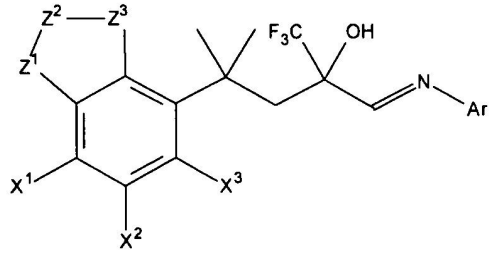
<155> <화학식 VI>



<156>

<157> (식 중, Ar은 방향족 기임)

<158> <화학식 VII>

<159> 

<160> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3 및 Ar은 상기에 기재된 바와 동일함)

<161> i15. 항목 14에 있어서, 화학식 I의 화합물을 SO_3/피리딘 착물과 반응시켜 화학식 V의 알데히드를 형성하는 방법.

<162> i16. 항목 15에 있어서, 화학식 V의 화합물을 아세트산에 용해시키고, 화학식 VI의 아민을 상온에서 첨가하고, 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 5 내지 50 시간 동안 환류시킴으로써 화학식 VII의 이민을 생성하는 방법.

<163> i17. 항목 15 또는 16에 있어서, 화학식 VI의 아민이 다음으로부터 선택된 것인 방법:

<164> 1-아미노-2-메틸-벤젠

<165> 1-아미노-4-메틸-벤젠

<166> 2-아미노-4-메틸피리딘

<167> 2-아미노-피리딘

<168> 2-아미노-피리미딘

<169> 3-아미노-퀴놀린

<170> 4-아미노-피리딘

<171> 4-아미노-피리미딘

<172> 5-아미노-이소퀴놀린

<173> 5-아미노-1-메틸-이소퀴놀린

<174> 5-아미노-2,6-디-메틸퀴놀린

<175> 5-아미노-2-메틸-인돌

<176> 5-아미노-2-메틸-이소퀴놀-1(2H)-온

<177> 5-아미노-2-메틸퀴놀린

<178> 5-아미노-6-클로로-2-메틸퀴놀린

<179> 5-아미노-6-플루오로-2-메틸퀴놀린

<180> 5-아미노-이소퀴놀-2(1H)-온

<181> 5-아미노-퀴놀린

<182> 아미노-벤젠

<183> N-(4-아미노페닐)-피페리딘

<184> i18. 항목 17에 있어서, 화학식 VII의 이민을 알코올성 용액 내에서 나트륨 보로히드라이드와 반응시켜 화학식 VIII의 화합물을 생성하는 방법.

<185> i19. 항목 13에 있어서, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태의 화학식 I의 화합물을 사용하여 화학식 VIII의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물을 생성하는 방법.

실 시 예

<186> 상기 기재된 방법의 단계들은 다음의 실시예에서 추가로 기재되며, 이 실시예는 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하지 않는다.

<187> **1) 에틸-2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트의 합성**

<188> 105 ml의 THF 내 Mn 0.27 몰 및 $ZnCl_2$ 0.01 몰 현탁액을 가열하여 환류시켰다. 3-브로모-2-메틸-1-프로펜 0.01 몰을 끓는 혼합물에 첨가하고, 30 분 후 90 ml의 THF 내 에틸-트리플루오로피루베이트 0.11 밀리몰 및 2-브로모-2-메틸-1-프로펜 0.18 몰 용액을 2.5 시간 이내에 반응 혼합물에 적하했다. 환류 3 시간 후, 혼합물을 상온에서 19 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 90 ml의 NH_4Cl 및 얼음 혼합물에 부었다. 30 분 동안 격렬히 교반한 후, 혼합물을 각각 110 ml의 MTBE로 4회 추출했다. 합친 유기 추출물을 30 ml의 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고 진공에서 농축했다. 잔류물을 감압하에 증류했다. 에틸-2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트를 73% 수율로 얻었다.

<189> **2) 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산의 합성**

<190> 에틸 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트를 출발 물질로서 사용했다. 27.1 g (120 밀리몰)의 에틸 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜테노에이트를 60 ml의 물 내에서 유화시키고, 수산화나트륨 용액으로 pH를 8.0으로 조정하고, 용액을 상온에서 교반했다. 6 g의 효소 (노보자임 388)를 상온에서 첨가했다. 혼합물을 GC 컨트롤 하에서 10 시간 동안 교반했다.

<191> 100 ml의 MTBE로 수용액을 2회 추출했다. 수상을 HCl 용액으로 pH 1로 산성화시키고, 규조토 및 MTBE로 처리하여 여과시켰다. 수상을 분리하고 MTBE로 3회 추출했다. 유기상을 건조한 상태로 증발시켜 약간 갈색을 띤 고체를 얻었다. 조 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산을 n-헵탄으로부터 결정화했다. *(R)*-2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산의 수율은 25%이다.

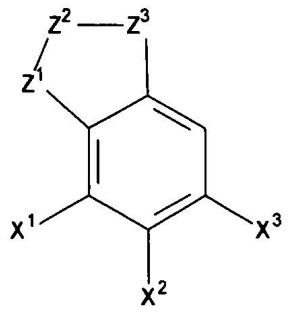
<192> 원하는 *(R)*- 또는 *(S)*-2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산에 대한 최적의 결과를 얻기 위해서는, 용매, 완충제, pH, 온도, 반응 시간을 변화시켜 개개의 효소에 맞게 반응 조건을 변경한다.

<193> **3) 4-(5-플루오로-2,3-디히드로-벤조푸란-7-일)-2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산의 합성**

<194> 21 ml의 디클로로메탄 내 5-플루오로-2,3-디히드로-벤조푸란 0.07 몰 용액을 3℃까지 냉각했다. 이 용액에 $AlCl_3$ 0.1 몰을 30 분에 걸쳐 첨가했다. 이 첨가 후에, 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산 0.05 몰을 30 분 동안 적가했다. 혼합물을 환류 조건하에 적어도 6 시간 동안 교반한다. 반응 완료 후, 용액을 얼음 (50 ml) 및 1 M의 HCl (10 ml)의 혼합물에 붓고, 적어도 1 시간 동안 교반했다. 수상을 51 ml의 에틸 아세테이트로 3회 추출했다. 합친 유기상을 물 및 포화된 염화나트륨 용액(염수)으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 생성물을 n-헵탄으로부터 재결정화할 수 있다. 표제 화합물이 매우 순수한 형태로 얻어지기 때문에, 재결정화가 필요하지 않다. 표제 화합물은 다음 단계를 시작하는데 바로 사용될 수 있다.

<195> 상기에 기재된 바와 동일한 반응이 화학식 IV의 다른 화합물을 이용하여 수행될 수 있다.

<196> <화학식 IV>

<197> 

<198> (식 중, X^1, X^2, X^3, Z^1, Z^2, Z^3는 다음의 표에 기재된 바와 동일함):

	Z^1	Z^2	Z^3	X^1	X^2	X^3
A	O			F		
B		O			F	
C			O			F
D	NH			F		
E			O		F	
F	S					F
G		NH		Cl		
H			NH		Cl	
I			S			Cl
J		S		CF_3		
K	S				CF_3	
L	O					CF_3
M		O		$O\text{-}CH_3$		
N			O		$O\text{-}CH_3$	
O		O	O			$O\text{-}CH_3$
P	O				F	
Q	NH					F
R		NH		NH_2		
S			NH		NH_2	
T			O			Br

<199>

<200> **4) [4-(5-플루오로-2,3-디히드로벤조-푸란-7-일)-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄-1,2-디올]의 합성**

<201> 77 ml의 THF 내 4-(5-플루오로-2,3-디히드로-벤조푸란-7-일)-2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산 6.6 몰 용액을 4℃까지 냉각했다. 리튬 알루미늄히드라이드 12 밀리몰을 용액에 일부분씩(portionwise) 첨가했다. 혼합물을 4℃에서 60 분 동안 교반하고, 환류하에 8-9 시간 동안 교반했다. 반응 완료 후 (TLC 컨트롤) 혼합물을 4℃까지 냉각하고 1 ml의 포화된 $NaHCO_3$ 용액으로 처리했다. 혼합물을 적어도 2 시간 동안 교반하여 그 결과, 혼합물의 색이 회색에서 흰색으로 변하게 된다. 침전된 알루미늄염을 여과하고 10 ml의 뜨거운 THF로 세척했다. 용매를 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 n-헵탄으로부터 재결정화하여 정제했다 (수율 73.7%).

<202> 실시예 3의 표에 따른 화합물을 사용하여, 유사한 수율로 추가의 유도체를 생성할 수 있다.

<203> 상기에 기재된 바와 같이 *R*- 또는 *S*-2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄산과 화학식 IV의 화합물을 혼합하여 반응을 시작하여, 다음의 화학식 I의 화합물을 거울상 이성질체적으로 순수한 형태로 생성할 수 있다:

	Z^1	Z^2	Z^3	X^1	X^2	X^3	거울상 이성질체
a)	O			F			*R*
b)		O			F		*R*
c)			O			F	*R*
d)	NH			F			*R*
e)			O		F		*R*
f)	S					F	*R*
g)		NH		Cl			*R*
h)			NH		Cl		*R*
i)			S			Cl	*R*
j)		S		CF_3			*R*
k)	S				CF_3		*R*
l)	O					CF_3	*R*
m)		O		$O\text{-}CH_3$			*R*
n)			O		$O\text{-}CH_3$		*R*
o)		O	O			$O\text{-}CH_3$	*R*
p)	O				F		*R*
q)	NH					F	*R*
r)		NH		NH_2			*R*
s)			NH		NH_2		*R*
t)			O			Br	*R*
u)	O			F			*S*
v)		O			F		*S*
w)			O			F	*S*
x)	NH			F			*S*
y)			O		F		*S*
z)	S					F	*S*
aa)		NH		Cl			*S*
bb)			NH		Cl		*S*
cc)			S			Cl	*S*
dd)		S		CF_3			*S*
ee)	S				CF_3		*S*
ff)	O					CF_3	*S*
gg)		O		$O\text{-}CH_3$			*S*
hh)			O		$O\text{-}CH_3$		*S*
ii)		O	O			$O\text{-}CH_3$	*S*
jj)	O				F		*S*
kk)	NH					F	*S*
ll)		NH		NH_2			*S*
mm)			NH		NH_2		*S*
nn)			O			Br	*S*

<204>

<205> **5) 1,1,1, 트리플루오로-4-(5-플루오로-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)-4-메틸-2-{[(2-메틸-5-퀴놀린-5-일이미노]메틸}펜탄-2-올)의 합성**

<206> 7 ml의 아세트산 내 4-(플루오로-2,3-디히드로벤조-푸란-7-일)-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜탄알] 3.84 g의 용액에 2.28 g의 5-아미노-2-메틸-퀴놀린을 25℃에서 첨가했다. 50 ml의 톨루엔을 용액에 첨가하고 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)하에 적어도 12 시간 동안 환류시켰다. 반응 완료 후 (TLC 컨트롤) 용매를 진공하에 증발시켰다. 톨루엔을 사용하여 공비증류에 의해 아세트산을 제거했다. 증발 잔류물 (수율 88.7%)을 알코올에 용해시키고 추가로 가공했다.

<207> 반응은 하기에 기재된 아민과 함께 유사한 조건하에서 유사한 결과로 수행될 수 있다:

<208> 1-아미노-2-메틸-벤젠

<209> 1-아미노-4-메틸-벤젠

<210> 2-아미노-4-메틸피리딘

<211> 2-아미노-피리딘

<212> 2-아미노-피리미딘

<213> 3-아미노-퀴놀린

<214> 4-아미노-피리딘

<215> 4-아미노-피리미딘

<216> 5-아미노-이소퀴놀린

<217> 5-아미노-1-메틸-이소퀴놀린

<218> 5-아미노-2,6-디-메틸퀴놀린

<219> 5-아미노-2-메틸-인돌

<220> 5-아미노-2-메틸-이소퀴놀-1(2H)-온

<221> 5-아미노-2-메틸퀴놀린

<222> 5-아미노-6-클로로-2-메틸퀴놀린

<223> 5-아미노-6-플루오로-2-메틸퀴놀린

<224> 5-아미노-이소퀴놀-2(1H)-온

<225> 5-아미노-퀴놀린

<226> 아미노-벤젠

<227> N-(4-아미노페닐)-피페리딘

<228> **6) 1,1,1, 트리플루오로-4-(5-플루오로-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)-4-메틸-2-{[(2-메틸-5-퀴놀리닐]메틸}펜탄-2-올)의 합성**

<229> 1,1,1 트리플루오로-4-(5-플루오로-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)-4-메틸-2-{[(2-메틸-5-퀴놀린-5-일이미노]메틸}펜탄-2-올) 10 밀리몰을 255 ml의 에탄올에 용해시켰다. 이 용액에 중탄산나트륨 5 밀리몰을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 20 분 동안 교반했다. 0-10℃의 온도로 유지하면서 10 분 동안 나트륨 보로히드라이드 34 밀리몰을 이 용액에 첨가했다. 혼합물을 6 시간 동안 교반하고, 25℃의 온도로 유지하면서 10 분에 걸쳐 또 다른 나트륨 보로히드라이드 34 밀리몰을 용액에 첨가했다. 이어서 혼합물을 상온에서 6 시간 동안 교반했다 (TLC 컨트롤). 완료 후, 25℃의 온도로 유지하면서 10 분에 걸쳐 포화된 중탄산나트륨 용액을 첨가했다. 혼합물을 60 분 동안 교반하고, 최종적으로 용매를 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 물을 이용해 희석하고, 각각 150 ml의 에틸 아세테이트를 이용해 2회 추출했다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에탄올로부터 재결정화하여 정제했다 (수율 71.2%).

<230> 본원에 기재된 방법을 사용하여, 실시예 5의 반응에서 다른 아민 (예를 들면, 실시예 5에 기재된 것)을 사용하고 화학식 I의 다른 화합물 (예를 들면, 실시예 3의 표에 기재된 것)을 사용하여 꽤 많은 화학식 VIII의 화합물을 생성할 수 있다.

<231> 선행 기술의 방법으로는 13 단계가 필요한 반면, 상기에 기재된 실시예에 따르면 6 단계로 화학식 VIII의 화합물을 합성하는 것이 가능하다. 선행 기술의 방법으로는 화학식 VIII의 화합물의 총 수율이 8.7%인 반면, 본 발명의 6 단계 합성의 총 수율은 14.3%이다.

<232> 게다가, 전체 합성 경로는 거울상 이성질체적으로 순수한 형태, 즉 화학식 VIII의 원하는 거울상 이성질체만이 생성되도록 수행될 수 있다. 이는 키랄 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산을 사용함으로써 가능하다. 선행 기술의 방법에 따르면 화합물 VIII의 거울상 이성질체의 필연적인 분리로 인해 총 수율이 5% 미만으로 떨어지는 반면, 키랄 2-히드록시-4-메틸-2-(트리플루오로메틸)펜텐산을 사용하면 총 수율이 대략 14%로 유지된다는 것을 이해하는 것이 중요하다.

<233> 기재된 단계에 따른 반응 조건은 산업 규모의 생산에 보다 더 적합하다. 잉여 화합물 (예를 들면 화합물 IV)은 재격리시켜 재순환시킬 수 있다.