

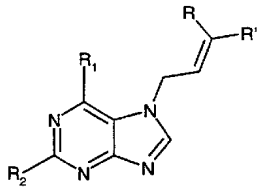


심사관 : 김경미

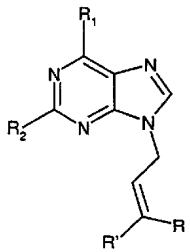
(54) 퓨린 유도체를 제조하는 방법

요약

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물을 팔라듐(0) 촉매 및 (디페닐포스피노)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub> 알칸(n은 1 내지 6의 정수이다)으로 처리하는 것을 포함하여, 화학식(I)을 재배열시켜 하기 화학식(II)의 화합물을 형성시키는 방법을 제공한다:



(I)



(II)

상기 식에서,

R 및 R'은 독립적으로 수소 및 C<sub>1-12</sub>알킬로부터 선택되고,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로, 수소, 히드록시, 할로, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴 카르보네이트, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-12</sub>알킬아미노, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴아미도, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴카르보닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴카르복시, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴카르바모일, C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>2-12</sub>알케닐, C<sub>2-12</sub>알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1-12</sub>알콕시, 아릴옥시, 아지도, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴티오, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴술포닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴실릴, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴포스포릴 및 포스페이토로부터 선택된다.

상기 방법은 팜시클로버 및 펜시클로버의 신규한 제조 방법을 제공한다.

명세서

기술분야

본 발명은 N-9 알킬화 퓨린 유도체의 신규한 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 N-7 알킬화 퓨린 유도체의 N-9 알킬화 퓨린 유도체로의 재배열 반응에 관한 것이다.

배경기술

문헌[*Nucleosides and Nucleotides*(*뉴클레오시드 및 뉴클레오티드*)(15(5), 981-994(1996))] 및 WO 95/28404호에는 항바이러스제인 9-(4-아세톡시-3-아세톡시메틸부트-1-일)-2-아미노퓨린(팜시클로버) 및 9-(4-히드록시-3-히드록

시메틸부트-1-일)구아닌(펜시클로버)의 제조 방법이 기술되어 있다. 이러한 공정에 따르면, '브로모트리에스테르' 경로로서, 2-아미노-6-클로로푸린이 염기의 존재하에서 트리에틸 3-브로모프로판-1,1,1-트리카르복실레이트와 반응하여 디에틸 2-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-9-일)에틸]-2-카르브에톡시말로네이트를 형성한다. 이러한 알킬화 반응으로부터의 미정제 단리물질을 이후 메탄올의 존재하에서 나트륨 메톡사이드로 처리하여 디메틸 2-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-9-일)에틸]말로네이트를 형성시킨다. 이 생성물은 결정화로 정제된 후, 나트륨 보로하이드라이드를 사용하여 성공적으로 환원된 후 O-아세틸화되어 9-(4-아세톡시-3-아세톡시메틸부틸)-2-아미노-6-클로로푸린을 제공한다. 팜시클로버는 나중 화합물로부터 담지된 팔라듐 촉매 상에서 수소화에 의해 직접 생성되며, 펜시클로버는 이 화합물로부터 아세톡시기의 산 가수분해에 의해 생성된다.

팜시클로버 및 펜시클로버에 대한 이러한 경로의 단점은 브로모트리에스테르시약과의 초기 알킬화 반응이 N-9와 N-7 이성질체의 혼합물을 제공한다는 것이다. 2-아미노-6-클로로푸린은 상당히 고가의 출발 물질이며, 따라서 원치않는 N-7 이성질체의 생성으로 인한 소모는 바람직하지 않다.

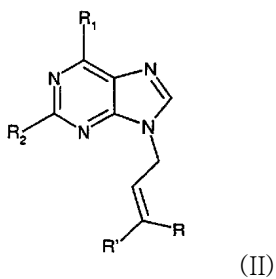
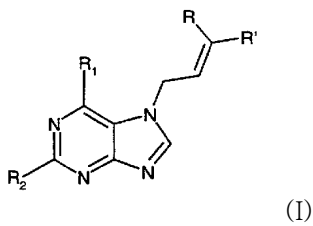
EP-A-0352953은 브로모트리에스테르 경로에 따른 푸린 유도체의 제조 방법을 기술하고 있으며, 이 방법에서는 N-9 대 N-7 생성물의 비는 2-아미노-6-클로로푸린을 유사체인 6-요오도, 6-벤질티오 또는 6-(펜아실메틸)티오 화합물로 전환시키므로써 개선된다.

EP-A-0352953의 방법이 팜시클로버를 제조하는 브로모트리에스테르 방법의 개선을 나타내고 있지만, N-7 이성질체의 양이 여전히 존재하며, 또한 6-클로로 치환기를 6-요오도, 6-벤질티오 또는 6-(펜아실메틸)티오로 전환시키는 추가 단계가 요구된다는 단점을 갖는다.

공동 계류중인 GB 9807114.5에는 푸린 유도체를 제조하는 방법이 기재되어 있으며, 이 방법은 2-아미노-6-클로로푸린을 팔라듐(O) 촉매 및 적합한 리간드의 존재하에서 알릴 유도체와 반응시키는 것을 포함한다. 이 반응은 푸린의 N-알킬화를 수행하며, 이는 N-9 이성질체에 유리하게 적합한 레지오선택성으로 진행되나, N-7 이성질체에 비해 N-9 이성질체를 위한 알킬화의 선택성을 최적화시키는 것이 여전히 요구되고 있다.

본 발명자들은 이러한 선택성을 크게 증진시킨 실험적 조건을 밝혀냈다. 특히, 본 발명자들은 N-7 알킬화 푸린 유도체의 N-9 알킬화 유사체로의 재배열 반응을 제공하는 방법을 밝혀냈다.

따라서, 본 발명에 따르면, 하기 화학식(I)의 화합물을 팔라듐(O) 촉매 및 (디페닐포스포노)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub> 알칸(n은 1 내지 6의 정수이다)으로 처리하는 것을 포함하여, 화학식(I)을 재배열시켜 하기 화학식(II)의 화합물을 형성시키는 방법이 제공된다:



상기 식에서,

R 및 R'은 독립적으로 수소 및 C<sub>1-12</sub>알킬로부터 선택되고,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로, 수소, 히드록시, 할로, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴 카르보네이트, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-12</sub>알킬아미노, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴아미노, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴 카르보닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴카르복시, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴카르바모일, C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>2-12</sub>알케닐, C<sub>2-12</sub>알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1-12</sub>알콕시, 아릴옥시, 아지도, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴티오, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴술폰닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴실릴, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴포스포릴 및 포스페이트로부터 선택된다.

어느 것도 H가 아닌 경우에 R, R', R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 비치환되거나, 히드록시, 할로, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴 카르보네이트, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-12</sub>알킬아미노, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴아미노, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴카르보닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴카르복시, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴카르바모일, C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>1-12</sub>알케닐, C<sub>2-12</sub>알키닐, 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1-12</sub>알콕시, 아릴옥시, 아지도, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴티오, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴술폰닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴실릴, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 아릴포스포릴 및 포스페이트로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환될 수 있다.

팔라듐(0) 촉매는 팔라듐(0) 디벤질리덴 촉매일 수 있다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 촉매는 트리스(디벤질리덴)디팔라듐(0) 촉매, 예를 들어, 트리스(디벤질리덴)디팔라듐(0) 클로로포름이다.

팔라듐 촉매(0)은 동일반응계에서 팔라듐(II) 공급원, 예를 들어 팔라듐 아세테이트로부터 형성될 수 있거나, 팔라듐(0), 예를 들어, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 또 다른 형태로서 반응에 첨가될 수 있다.

(디페닐포스핀)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>알칸 리간드는 바람직하게는 비스(디페닐포스피노)C<sub>1-6</sub>알칸, 예를 들어, 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄 또는 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판이다.

본 발명의 재배열 반응은 약 40 내지 120°C, 바람직하게는 약 60 내지 100°C, 전형적으로는 약 80°C의 온도에서 수행될 수 있다. 이 반응은 1 내지 24시간, 바람직하게는 1 내지 12시간, 전형적으로는 약 4시간 동안 수행될 수 있다.

본 발명의 재배열 반응은 불활성 용매 중에서 수행될 수 있다. 불활성 용매는 디메틸포름아미드(DMF), 디에틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 수성 디메틸포름아미드로부터 선택될 수 있다. DMF가 바람직하다.

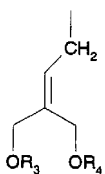
상기 반응은 불활성 분위기 하에서 수행될 수 있다. 적합한 불활성 기체가 사용될 수 있으며, 아르곤이 바람직하다. 바람직하게는, 반응은 불활성 기체의 흐름 하에서 수행된다.

R<sub>1</sub>은 바람직하게는 할로이고, 일반적으로 클로로이다.

R<sub>2</sub>는 바람직하게는 아미노기이다. 아미노기는 벤질, 아세틸 또는 슈프 염기(Schiff's base)와 같은 통상적인 보호기를 사용하여 완전히 보호받을 수 있다.

R 및 R'는 바람직하게는 각각 CH<sub>2</sub>OR<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OR<sub>4</sub>이고, 여기에서 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 C<sub>1-12</sub>알킬, 아릴, C<sub>1-12</sub>알킬아릴, C<sub>1-12</sub>알킬실릴, 아릴실릴 및 C<sub>1-12</sub>알킬아릴실릴로부터 선택되고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 결합하여 시클릭 아세탈 또는 케탈을 형성한다.

따라서, 화학식(I)의 N-7 상의 측쇄는 하기 화학식(III)의 바람직하게는 4-알콕시-3-알콕시메틸부트-2-에닐기이다:

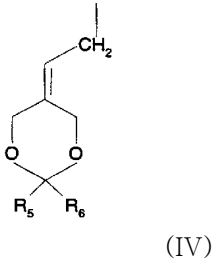


(III)

상기 식에서,

R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 벤질 및 C<sub>1-12</sub>알킬디페닐실릴, 예를 들어, t-부틸디페닐실릴로부터 선택될 수 있다.

그러나, 바람직하게는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 결합하여 하기 화학식(IV)의 6원 시클릭 아세탈 또는 케탈을 형성한다:

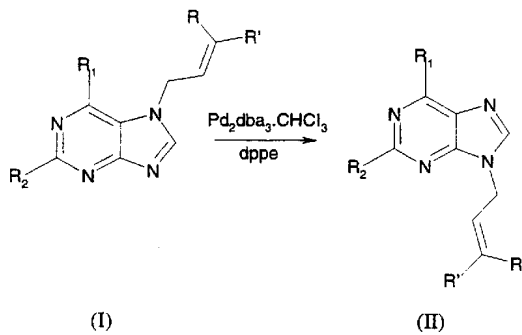


상기 식에서,

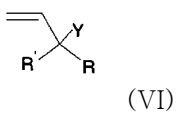
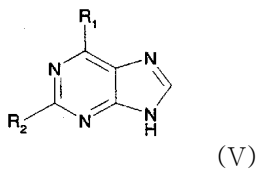
R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 H, C<sub>1-12</sub>알킬 및 아릴로부터 선택된다.

바람직하게는, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 둘다 C<sub>1-12</sub>알킬, 보다 바람직하게는 둘다 메틸이다.

따라서, 본 발명의 구체예에서, 화학식(I)의 화합물의 화학식(II)의 화합물로의 재배열 반응은 하기와 같이 진행된다:



화학식(I)의 화합물은 그 자체로 반응 혼합물에 도입될 수 있다. 다르게는, 화학식(I)의 화합물은 동일 반응계에서 하기 화학식(V)의 화합물을 디팔라듐(0) 촉매 및 (디페닐포스피노)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>알칸의 존재하에서 하기 화학식(VI)의 화합물과 반응시켜 형성될 수 있다:



상기 식에서,

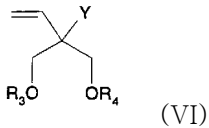
R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 화학식(I)에 대해 정의된 바와 동일하며,

Y는 이탈기이며,

R 및 R'은 화학식(I)에 대해 정의된 바와 동일하다.

바람직하게는, 화학식(V)의 화합물과 화학식(VI)의 화합물 간의 반응은 염기의 존재하에서 수행될 수 있다. 이러한 염기는 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 불화세슘, 수소화리튬, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 트리에틸아민, 디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 및 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘으로부터 선택될 수 있다. 그러나, 바람직하게는 이러한 염기는 탄산세슘이다.

하기 화학식(VI)의 여러가지 화합물이 신규한 것이며, 따라서 본 발명의 또 다른 일면에 따르면 화학식(VI)의 화합물이 제공된다:

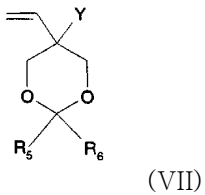


상기 식에서,

Y는 이탈기이며,

R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 결합하여 시클릭 아세탈 또는 케탈을 형성한다.

화학식(VI)의 화합물의 바람직한 군은 하기 화학식(VII)의 화합물이다:



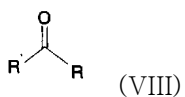
상기 식에서,

Y는 이탈기이며,

R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 H, C<sub>1-12</sub>알킬 및 아릴로부터 선택된다. 바람직하게는 R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 둘다 C<sub>1-12</sub>알킬이고, 보다 바람직하게는 둘다 메틸이다.

언급될 수 있는 화학식(VI)의 특별 화합물은 메틸 2,2-디메틸-5-에테닐-1,3-디옥산-5-카르보네이트이다.

상기 화학식(VI)의 화합물은 하기 화학식(VIII)의 화합물을 비닐 카르바니온으로 반응시킨 후, 형성된 알콕사이드를 이탈기 Y로 전환시키므로써 제조될 수 있다:



상기 식에서,

R 및 R'은 상기 화학식(I)에 대해 정의된 바와 동일하다.

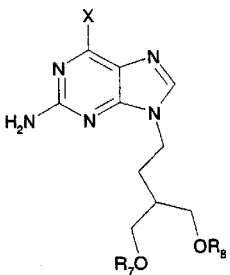
비닐 카르바니온은 비닐마그네슘 브로마이드와 같은 그리그나르드 시약일 수 있다.

비닐 카르바니온의 화학식(VIII)의 화합물로의 친핵성 첨가는 약  $-60^{\circ}\text{C}$  미만, 바람직하게는 약  $-78^{\circ}\text{C}$  미만의 온도에서 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중에서 수행될 수 있다.

이탈기 Y는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬- 또는 아릴 카르보네이트(예를 들어, 메틸 카르보네이트 또는 페닐 카르보네이트),  $\text{C}_{1-6}$ 아실옥시(예를 들어, 아세테이트 또는 트리플루오로아세테이트) 또는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬포스페이트(예를 들어, 디에틸포스페이트)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.  $\text{C}_{1-6}$ 알킬 카르보네이트는 화학식(V)의 화합물과 반응하는 경우에 휘발성의 부산물을 생성시키기 때문에 바람직하다. 이탈기는 예를 들어 화학식(VIII)의 화합물과 비닐 카르바니온 간의 반응물을 원하는 경우에  $\text{C}_{1-6}$ 알킬 클로로포르메이트, 예를 들어 메틸 클로로포르메이트로 켄칭(quenching)시키므로써 도입될 수 있다. 비닐 카르바니온과 화학식(VIII)의 화합물 간의 반응에 의해 형성된 5-비닐-5-히드록시 중간체는 이탈기 Y가 도입되기 전에 단리될 수 있다. 화학식(VI)의 화합물은 공지된 방법에 의해 분리되고 정제될 수 있다. 다르게는, 화학식(VI)의 화합물은 정제없이 미정제 오일로서 사용될 수 있다.

본 발명의 또 다른 일면에서는 하기 화학식(IX)의 화합물을 제조하는 방법으로서,  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 가 화학식(I)에 대해 정의된 바와 같고, R 및 R'이 각각 화학식(III)에 대해 정의된 바와 같이  $\text{CH}_2\text{OR}_3$  및  $\text{CH}_2\text{OR}_4$ 인 화학식(I)의 화합물을 재배열반응시켜 상기 정의된 본 발명의 방법에 따른 화학식(II)의 화합물을 형성시키고, 화학식(II)의 화합물을 수소화시키고,  $-\text{OR}_3$  및  $-\text{OR}_4$ 를 전환시켜 두개의 히드록시기를 형성시킨 후, 필요에 따라

- i) 형성된 4-히드록시-3-히드록시메틸부틸 상의 하나 또는 두개의 히드록시기를 전환시켜  $\text{R}_7$  및  $\text{R}_8$ 이  $\text{R}_9\text{CO}$ 를 나타내는 화합물을 형성시키고/형성시키거나,
- ii)  $\text{R}_1$ 을 X로,  $\text{R}_2$ 를  $\text{NH}_2$ 로 전환시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다:



(IX)

상기 식에서,

X는 H 또는 OH이고,

$\text{R}_7$  및  $\text{R}_8$ 은 독립적으로 H 및  $\text{R}_9\text{CO}$ 로부터 선택되며,  $\text{R}_9$ 는 페닐,  $\text{C}_{1-12}$ 알킬 또는 포스포릴이다.

바람직하게는,  $\text{R}_7$  및  $\text{R}_8$ 은 둘다 수소 또는 아세틸이다. X가 H이고,  $\text{R}_7$  및  $\text{R}_8$ 이 둘다 아세틸인 경우에, 화학식(IX)의 화합물은 팜시클로버이다. X가 OH이고,  $\text{R}_7$  및  $\text{R}_8$ 이 둘다 H인 경우에, 화학식(IX)의 화합물은 펜시클로버이다.

에틸리덴 부분의 수소화는 촉매, 바람직하게는 탄소상의 팔라듐과 같은 팔라듐 촉매의 존재하에서 화학식(II)의 화합물을 수소화시켜 수행될 수 있다. 또 다른 적합한 촉매는  $\text{Pd}/\text{CaCO}_3$  및  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 이다. 수소화는 알킬 에스테르, 예를 들어, 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란, 및  $\text{C}_{1-6}$ 알킬 알코올, 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서 수행될 수 있다.

염기는 반응 혼합물에 임의적으로 포함된다. 이러한 염기는 트리에틸아민, 나트륨 아세테이트, 수산화칼륨, 수산화나트륨 수용액 및 염기성 알루미늄으로부터 선택될 수 있다. 다르게는, 염기성 이온 교환 수지가 사용될 수 있다. 수소화는 승온 및

승압, 또는 다르게는 실온 및 대기압에서 수행될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, R<sub>1</sub>은 바람직하게는 클로로와 같은 할로이다. 본 발명의 중요 일면에 따르면, 염기의 존재하에서 화학식(II)의 화합물의 수소화는 푸린 고리상의 6위치에 있는 클로로 부분(H로) 및 이중 결합 둘다를 환원시킨다. 이러한 6-클로로 및 에틸리텐 기의 1 단계 환원은 팜시클로버에 대한 특히 유리한 경로를 나타낸다. 환원된 생성물은 필요에 따라 단리될 수 있다. 염기의 부재 하에서는 이중 결합만 환원된다. 이후, 6-클로로 기 및 -OR<sub>3</sub> 및 -OR<sub>4</sub>의 가수분해로 펜시클로버가 수득된다. 따라서, 염기를 사용하느냐와 사용하지 않느냐의 선택으로 팜시클로버 또는 펜시클로로가 합성된다.

-OR<sub>3</sub> 및 -OR<sub>4</sub>은 EP 141927에 기술된 바와 같은 당해 기술자들에게 공지된 적합한 방법에 의해 -OH로 전환될 수 있다. 바람직하게는 시클릭 아세탈 또는 케탈은 테트라히드로푸란/메탄올 및 염산을 사용하여 가수분해된다. R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>이 벤질인 경우에 수소화가 이용될 수 있다.

본 발명의 특히 바람직한 구체예에서는, 4-히드록시-3-히드록시메틸부트-1-일기의 두개의 히드록시기가 아실화된다. EP 182024에 기술된 바와 같은 당해 기술자들에게 공지된 편리한 아실화 방법이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 아세트산 무수물이 사용된다.

다르게 명시되지 않는 한, 상기 언급된 알킬기는 1-12개의 탄소 원자, 바람직하게는, 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 알킬기는 직쇄 또는 측쇄 또는 시클릭일 수 있다. 시클릭 알킬기는 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬기는 하나 이상의 플루오로 원자에 의해 치환될 수 있다. 알케닐 및 알키닐기도 상기와 같이 해석될 수 있다.

상기 언급된 아릴기는 바람직하게는 5 내지 10개의 탄소 원자를 포함하며, 모노 또는 비시클릭일 수 있다. 적합한 아릴기는 페닐 및 나프틸, 바람직하게는 페닐을 포함한다.

상기 언급된 헤테로아릴기는 바람직하게는 5 내지 10개의 탄소 원자를 포함하며, 모노 또는 비시클릭일 수 있으며, 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함할 수 있다.

본원 명세서에 언급된 비제한적 특허 및 특허 출원을 포함하는 모든 문헌은 각각의 문헌이 구체적으로 및 개별적으로 본원에 완전히 언급되는 식으로 본원에 인용되는 것과 같이 인용된다.

본 발명의 구체예에 대해 하기에서 설명된다.

## 실시예

### 실시예 1

#### 메틸 2,2-디메틸-5-에테닐-1,3-디옥산-5-카르보네이트의 제조

테트라히드로푸란(250ml)중의 2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-온(38.0g)을 아르곤 하에서 -60°C 미만의 온도를 유지시키면서 테트라히드로푸란(700ml) 중의 비닐마그네슘 브로마이드 1M 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 냉각시키고, 이 온도에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 메틸 클로로포르메이트(75ml)를 적가하고, 형성된 혼합물을 0.25시간 동안 -78°C에서 교반한 후, 실온으로 가온되게 하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켜 제거하였다. 에틸 아세테이트(2x500ml)를 잔류물에 첨가하고, 용매를 각각의 첨가 후에 증류시켜 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 40:60 중에서 교반시키고, 형성된 혼합물을 길이가 짧은 실리카 칼럼을 통과시켰다. 칼럼을 추가의 에틸 아세테이트/헥산 40:60(2x1.0ℓ)로 세척하고, 합친 분획을 농축시켜 오일을 얻었다. 미정제 오일을 실리카 칼럼 크로마토그래피(용리액: 헥산/에틸 아세테이트 90:10에서 헥산/에틸 아세테이트 85:15로 증가)로 정제하여 연황색 오일로서 표제 화합물(46g, 73% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>Hnmr(CDCl<sub>3</sub>): δ6.0(dd, 1H, CH); 5.3(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.05(abq, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); 3.75(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 1.45(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.4(s, 3H, CH<sub>3</sub>)

### 실시예 2

칼럼 크로마토그래피에 의한 정제의 대안으로서, 메틸 2,2-디메틸-5-에테닐-1,3-디옥산-5-카르보네이트를 78°C 및 0.6mmHg에서 증류시켜 정제시키는 것을 제외하고 실시예 1을 반복하였다.

**실시예 3**

반응 혼합물을 1M 칼륨 디히드로-오르토포스페이트에 붓고, 디에틸 에테르로 추출하고 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키는 것을 제외하고 실시예 1을 반복하였다.

**실시예 4**

반응 혼합물은 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 및 염수로 슬러리화시키는 것을 제외하고 실시예 1을 반복하였다. 에테르 층을 농축시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다.

**실시예 5****5-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-9-일)]에틸리덴-2,2-디메틸-1,3-디옥산의 제조**

2-아미노-6-클로로푸린 및 메틸 2,2-디메틸-5-에테닐-1,3-디옥산-5-카르보네이트를 DMF중에 현탁시키고, 15분 동안 고진공 하에서 탈기시켰다. 반응물에 탄산세슘, 1,2-비스(디페닐-포스포노)에탄 [DIPHOS] 및 팔라듐(0) 공급원으로 Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>을 첨가하였다. 반응물을 두번째로 탈기시킨 후, 아르곤의 흐름 하에서 밤새 60°C에서 교반하였다. 반응물을 용매를 증발시키고, 잔류물을 메탄올로부터 결정화시켜 후처리하여 표제 화합물(61% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>Hnmr(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ8.1(s, 1H, CH); 6.9(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5.5(t, 1H, CH); 4.6(d, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.5(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.2(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.3(s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>). mp. 157-159°C

**실시예 6****5-[2-(2-아미노푸린-9-일)에틸]-2,2-디메틸-1,3-디옥산의 제조**

에틸 아세테이트(22.5ml) 중의 2,2-디메틸-5-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-9-일)]에틸리덴-1,3-디옥산(0.45g), 탄소상의 5% 팔라듐(0.225g) 및 트리에틸아민(0.22ml)의 혼합물을 50p.s.i.에서 18시간 동안 50°C에서 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 필터를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합쳐진 여액과 세척액을 감압 하에서 농축시켜 검을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 99:1에서 97:3으로 증가되어 용리되는)에 의해 정제하여 표제 화합물(300mg, 74% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>Hnmr(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ8.6(s, 1H, CH); 8.1(s, 2H, CH); 6.5(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.1(t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.8-3.5(m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); 1.73(q, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.6(m, 1H, CH); 1.3(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.25(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**실시예 7****5-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-9-일)에틸]-2,2-디메틸-1,3-디옥산의 제조**

테트라히드로푸란(40ml) 중의 탄소상의 5% 팔라듐(1.5g)을 50p.s.i.에서 30분 동안 예비수소화시켰다. 테트라히드로푸란(80ml) 중의 2,2-디메틸-5-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-9-일)]에틸리덴-1,3-디옥산(3.0g)을 첨가하고, 테트라히드로푸란(30ml)로 세척하였다. 혼합물을 밤새 50p.s.i.에서 교반하면서 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 제거하여 무색 용액을 얻었다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 IPA로부터 재결정화시켜 표제 화합물(1.92g, 62.2% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>Hnmr(DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ8.18(s, 1H, CH); 6.91(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.08(t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.8(dd, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.5(dd, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.75(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.59(m, 1H, CH); 1.33(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.27(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

분석: 결과치 C: 50.14; H: 5.88; N: 22.34%; 이론치: C:50.08; H: 5.82; N:22.46%.

5-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-9-일)에틸]-2,2-디메틸-1,3-디옥산은 EP 141927에서 기술된 바와 같은 당해 공지된 기술을 사용하여 펜시클로버로 전환될 수 있다.

**실시예 8**

**2-아미노-9-(4-히드록시-3-히드록시메틸부트-1-일)푸린 히드로클로라이드의 제조**

테트라히드로푸란(20ml)와 메탄올(6ml)의 혼합물 중의 2,2-디메틸-5-[2-(2-아미노푸린-9-일)에틸]-1,3-디옥산(1g)의 교반된 용액에 실온에서 농축된 염산(0.32ml)을 첨가하였다. 형성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였으며, 이 시간 동안 고형물이 결정화되었다. 고형물을 여과에 의해 수거하고, 테트라히드로푸란(2ml)으로 세척하고, 공기의 흐름 하에서 건조시켜 히드로클로라이드 염으로서 목적하는 생성물(800mg, 81% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>Hnmr(DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O): 88.9(s, 1H, CH); 8.6(s, 1H, CH); 4.2(t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.5-3.3(m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); 1.8(q, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.5(m, 1H, CH).

mp 174-176°C

**실시예 9**

**9-(4-아세톡시-3-아세톡시메틸부트-1-일)-2-아미노푸린(팜시클로버)의 제조**

디클로로메탄(16ml) 중의 2-아미노-9-(4-히드록시-3-히드록시메틸부트-1-일)푸린 히드로클로라이드 (0.79g), 4-디메틸아미노피리딘(16mg) 및 트리에틸아민(1.4ml)의 교반된 현탁액에 아세트산 무수물(0.57ml)을 실온에서 첨가하였다. 형성된 혼합물을 2.25시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 메탄올(4ml)을 첨가하고, 이 용액을 0.5시간 동안 교반한 후 증발 건조시켰다. 물(20ml)을 첨가하고, 수용액을 디클로로메탄(3x20ml)으로 추출하였다. 합쳐진 추출물을 농축시켜 오일을 얻었다. 이 오일을 2-프로판올(5ml)에 용해시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 2-프로판올(5ml)로부터 재결정화시켰다. 생성물을 여과에 의해 수거하고, 2-프로판올(3ml)로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(654mg, 70%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>Hnmr(DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O): 88.6(s, 1H, CH); 8.1(s, 1H, CH); 6.5(s, 2H, NH<sub>2</sub>); 4.1(t, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.0(d, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); 2.0(s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1.9(m, 3H, CH 및 CH<sub>2</sub>).

**실시예 10**

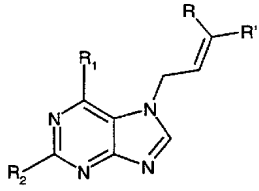
**5-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-7-일)]에틸리덴-2,2-디메틸-1,3-디옥산의 재배 열 반응**

5-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-7-일)]에틸리덴-2,2-디메틸-1,3-디옥산을 DMF 중에 현탁시키고, 15분 동안 고진공 하에서 탈기시켰다. 반응물에 Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> 및 1,2-비스(디페닐-포스피노)에탄[DIPHOS]을 첨가하였다. 반응물을 두 번째로 탈기시킨 후, 아르곤의 흐름 하에서 밤새 80°C에서 교반하였다. 5-[2-(2-아미노푸린-9-일)에틸]-2,2-디메틸-1,3-디옥산의 용액 수율은 60%였다.

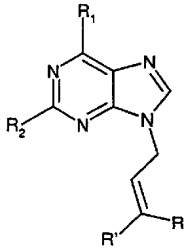
**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

하기 화학식(I)의 화합물을 팔라듐(0) 촉매 및 (디페닐포스피노)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub> 알칸(n은 1 내지 6의 정수이다)으로 처리하는 것을 포함하여, 화학식(I)을 재배열시켜 하기 화학식(II)의 화합물을 형성시키는 방법:



(I)



(II)

상기 식에서,

R 및 R'은 독립적으로 수소 및 C<sub>1-12</sub>알킬로부터 선택되고,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로, 수소, 히드록시, 할로, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴 카르보네이트, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-12</sub>알킬아미노, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴아미도, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴카르보닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴카르복시, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴카르바모일, C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>2-12</sub>알케닐, C<sub>2-12</sub>알키닐, C<sub>5-10</sub>아릴, C<sub>1-5</sub>헤테로아릴, C<sub>1-12</sub>알콕시, C<sub>5-10</sub>아릴옥시, 아지도, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴티오, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴술포닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴실릴, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴포스포릴 및 포스페이토로부터 선택되며;

R 및 R'는 H가 아닌 경우에는 비치환되거나, 히드록시, 할로, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴 카르보네이트, 아미노, 모노- 또는 디-C<sub>1-12</sub>알킬아미노, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴아미도, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴카르보닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴카르복시, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴카르바모일, C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>1-12</sub>알케닐, C<sub>2-12</sub>알키닐, C<sub>5-10</sub>아릴, C<sub>5-10</sub>헤테로아릴, C<sub>1-12</sub>알콕시, C<sub>5-10</sub>아릴옥시, 아지도, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴티오, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴술포닐, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴실릴, C<sub>1-12</sub>알킬- 또는 C<sub>5-10</sub>아릴포스포릴 및 포스페이토로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환될 수 있다.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 측매가 팔라듐(0) 디벤질리덴 측매임을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, (디페닐포스핀)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>알칸이 비스(디페닐포스피노)C<sub>1-6</sub>알칸임을 특징으로 하는 방법.

## 청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 재배열 반응이 약 40 내지 120°C의 온도에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 5.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 재배열 반응이 불활성 분위기 하에 불활성 용매 중에서 수행됨을 특징으로 하는 방법.

**청구항 6.**

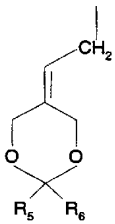
제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R<sub>1</sub>가 클로로이고, R<sub>2</sub>가 아미노기임을 특징으로 하는 방법.

**청구항 7.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, R 및 R'가 각각 CH<sub>2</sub>OR<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OR<sub>4</sub>이고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 C<sub>1-12</sub>알킬, C<sub>5-10</sub>아릴, C<sub>1-12</sub>알킬C<sub>5-10</sub>아릴, C<sub>1-12</sub>알킬실릴, C<sub>5-10</sub>아릴실릴 및 C<sub>1-12</sub>알킬C<sub>5-10</sub>아릴실릴로부터 선택되거나, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 함께 결합하여 시클릭 아세탈 또는 케탈을 형성함을 특징으로 하는 방법.

**청구항 8.**

제 7 항에 있어서, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 함께 결합하여 하기 화학식(IV)의 6원 시클릭 아세탈 또는 케탈을 형성함을 특징으로 하는 방법:



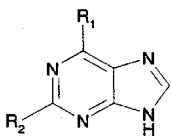
(IV)

상기 식에서,

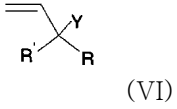
R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 H, C<sub>1-12</sub>알킬 및 C<sub>5-10</sub>아릴로부터 선택된다.

**청구항 9.**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 동일 반응계에서 하기 화학식(V)의 화합물을 디팔라듐(O) 촉매 및 (디페닐포스피노)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>알칸의 존재하에서 하기 화학식(VI)의 화합물과 반응시켜 형성됨을 특징으로 하는 방법:



(V)



상기 식에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1항에서 정의된 바와 동일하며,

Y는 이탈기이며,

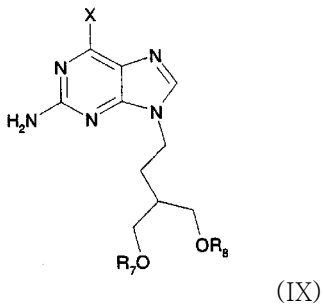
R 및 R'은 제 1항에서 정의된 바와 동일하다.

### 청구항 10.

하기 화학식(IX)의 화합물을 제조하는 방법으로서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 제 1 항에서 정의된 바와 같고, R 및 R'이 제 7 항에서 정의된 바와 같이 CH<sub>2</sub>OR<sub>3</sub> 및 CH<sub>2</sub>OR<sub>4</sub>인 화학식(I)의 화합물을 재배열반응시켜 제 1 항 또는 제 2 항에 따른 화학식(II)의 화합물을 형성시키고, 화학식(II)의 화합물을 수소화시키고, -OR<sub>3</sub> 및 -OR<sub>4</sub>를 전환시켜 두개의 히드록시 기를 형성시킨 후, 필요에 따라

i) 형성된 4-히드록시-3-히드록시메틸부틸 상의 하나 또는 두개의 히드록시 기를 전환시켜 R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>이 R<sub>9</sub>CO를 나타내는 화합물을 형성시키고/형성시키거나,

ii) R<sub>1</sub>을 X로, R<sub>2</sub>를 NH<sub>2</sub>로 전환시키는 것을 포함하는 방법:



상기 식에서,

X는 H 또는 OH이고,

R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 독립적으로 H 및 R<sub>9</sub>CO로부터 선택되며, R<sub>9</sub>는 페닐, C<sub>1-12</sub>알킬 또는 포스포릴이다.

### 청구항 11.

제 10 항에 있어서, 화학식(IX)의 화합물이 9-(4-아세톡시-3-아세톡시메틸부트-1-일)-2-아미노푸린(팜시클로버) 또는 9-(4-히드록시-3-히드록시메틸부트-1-일)구아닌(펜시클로버)임을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 12.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물이 5-[2-(2-아미노-6-클로로푸린-9-일)]에틸리덴-2,2-디메틸-1,3-디옥산임을 특징으로 하는 방법.