(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0089157
(43) 공개일자 2013년08월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/70 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7032795
(22) 출원일자(국제) 2011년05월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/036821
(87) 국제공개번호 WO 2011/146494
국제공개일자 2011년11월24일
(30) 우선권주장
61/345,224 2010년05월17일 미국(US)

(71) 출원인
글락소 그룹 리미티드
영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980
(72) 발명자
카드웰, 케빈, 스튜어트
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건넬스 우드 로드
크로포드, 클레어, 프랜시스
영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건넬스 우드 로드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
심미성, 장수길, 양영환

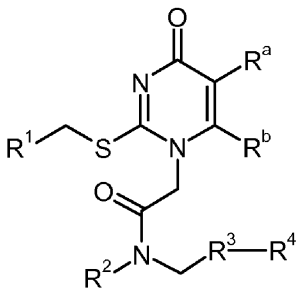
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **신규 방법**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 중간체의 제조 방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 심혈관 및 염증성 질환, 예컨대 아테롬성동맥경화증의 치료를 위해 유용하다.

<화학식 I>



(72) 발명자

데이비스, 수잔, 헬렌

영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건넬스 우드 로드

웨이드, 찰스, 에드워드

영국 에스지1 2엔와이 허트포드셔 스티브니지 건넬스 우드 로드

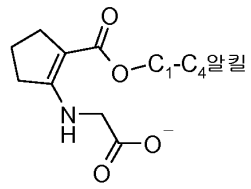
특허청구의 범위

청구항 1

하기 반응 단계:

(a) $C_{(1-4)}$알킬 2-옥소시클로펜탄카르복실레이트를 글리신의 알칼리 금속 염으로 처리하여 화학식 A의 화합물

<화학식 A>



을 형성하는 단계;

(b) 화학식 A의 화합물을

(i) 티오시아네이트 염 및

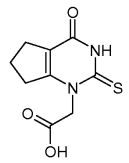
a) 가열하에서 할로알킬실란 및 양성자 공급원, 또는

b) 가열하에서 무수 산, 또는

(ii) 가열하에서 트리메틸실릴이소티오시아네이트

중 하나로 처리함으로써, 화학식 A의 화합물을 고리화하여 화학식 B의 헥사히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산

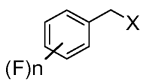
<화학식 B>



을 형성하는 단계;

(c) 알칼리 금속 염기 및/또는 알칼리 금속 탄산염의 존재 하에서, 상기 화학식 B의 화합물을 화학식 D의 벤질 유도체

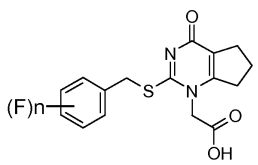
<화학식 D>



[상기 식에서, n은 0 내지 3이고, X는 이탈기이다]

인 티오-알킬화 시약으로 처리함으로써, 화학식 C의 티오-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산

<화학식 C>

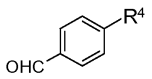


[상기 식에서, n은 0 내지 3이다]

을 형성하는 단계;

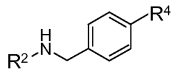
(d) 화학식 E의 알데히드

<화학식 E>



를 아민, 중금속 촉매 및 수소로 처리하여 화학식 F의 2급 아민

<화학식 F>

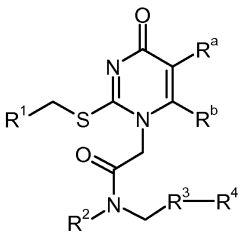


을 형성하는 단계; 및

(e) 상기 화학식 C의 화합물을 카르보닐디이미다졸 및 화학식 F의 2급 아민으로 처리하고 혼합물을 가열함으로써 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계

중 하나 이상을 수행하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

R^a 및 R^b은 이들이 부착된 피리미딘 고리 탄소 원자와 함께 시클로펜틸 고리를 형성하고;

R^1은 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로 기로 치환된 페닐이고;

R^2는 NR^5R^6으로 치환된 $C_{(1-3)}$알킬이거나; 또는

R^2는 Het-$C_{(0-2)}$알킬이고 (여기에서 Het는 N을 함유한 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리이고, N은 $C_{(1-6)}$알킬로 치환될 수도 있다);

R^3은 페닐이고;

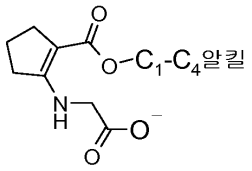
R^4는 비치환되거나 $C_{(1-6)}$알킬 또는 모노 내지 퍼플루오로-$C_{(1-4)}$알킬로 치환된 페닐이고;

R^5 및 R^6은 동일하거나 상이할 수 있고 $C_{(1-6)}$알킬이다.

청구항 2

하기 화학식 A의 화합물.

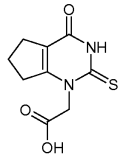
<화학식 A>



청구항 3

하기 화학식 B의 화합물.

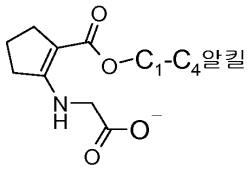
<화학식 B>



청구항 4

제1항에 정의된 단계 (a)를 포함하는, 하기 화학식 A의 화합물의 제조 방법.

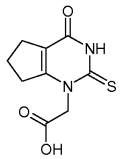
<화학식 A>



청구항 5

제1항에 정의된 단계 (a) 및 (b)를 포함하는, 하기 화학식 B의 화합물의 제조 방법.

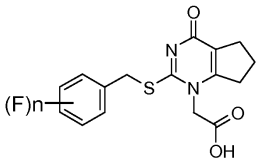
<화학식 B>



청구항 6

제1항에 정의된 단계 (a), (b) 및 (c)를 포함하는, 하기 화학식 C의 화합물의 제조 방법.

<화학식 C>



청구항 7

제1항에 정의된 단계 (a) 내지 (c)의 각각을 포함하는, 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 8

제1항에 정의된 단계 (a) 내지 (e)의 각각을 포함하는, 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 특정한 피리미디논 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] WO 01/60805 (스미스클라인 비참 피엘씨(SmithKline Beecham plc))는 피리미디논 화합물, 특히 N1에서 치환된 화합물의 새로운 부류를 개시하고 있다.

[0003] WO 01/60805에 기재된 피리미디논 화합물은 효소 지질단백질 결합된 포스포리파제 A_2 (Lp-PLA_2)의 억제제이고, 그 자체가 치료에서, 특히 급성 관상동맥 질환, 예를 들어 말초 혈관 아테롬성동맥경화증 및 뇌혈관 아테롬성동맥경화증을 포함하여 아테롬성동맥경화증에 의해 유발되는 것의 원발성 및 속발성 예방에서 사용되는 것으로 예상된다.

[0004] 이러한 피리미디논 화합물의 몇 가지 제조 방법, 특히 피리미디논 핵의 알킬화가 WO 01/60805에 개시되어 있다. 이러한 방법은 일반적으로 피리미디논 핵의 알킬화에서 나타나는 불량한 선택성에 기인하여 보통의 수율을 달성한다. 이러한 화합물의 제조는 또한 WO 03/16287에 개시되어 있다. 이러한 방법은 개선된 선택성을 달성하지만, 특히 개시된 입체선택적 단계에서 일반적으로 보통의 수율을 달성한다.

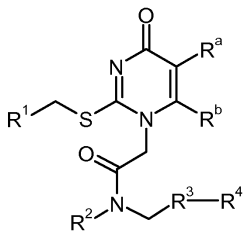
[0005] 본 발명은 WO 01/60805에 개시된 피리미디논 화합물의 일부를 제조하기 위하여 종래 개시되지 않은 특히 유리한 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0006] **발명의 요약**

[0007] 첫 번째 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공하며:

[0008] <화학식 I>

[0009] 

[0010] [상기 식에서,

[0011] R^a 및 R^b는 이들이 부착된 피리미딘 고리 탄소 원자와 함께 시클로펜틸 고리를 형성하고;

[0012] R^1은 비치환되거나 1 내지 3개의 플루오로 기로 치환된 페닐이고;

[0013] R^2는 NR^5R^6으로 치환된 $C_{(1-3)}$알킬이거나; 또는

[0014] R^2는 Het-$C_{(0-2)}$알킬이고, 여기서 Het는 N을 함유한 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 N은 $C_{(1-6)}$알킬로 치환될 수 있고;

[0015] R^3은 페닐이고;

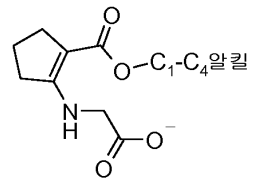
[0016] R^4는 비치환되거나 $C_{(1-6)}$알킬 또는 모노 내지 퍼플루오로-$C_{(1-4)}$알킬로 치환된 페닐이고;

[0017] R^5 및 R^6은 동일하거나 상이할 수 있고 $C_{(1-6)}$알킬이다];

[0018] 이 방법은 하기 반응 단계 중 하나 이상을 수행하는 것을 포함한다:

[0019] (a) $C_{(1-4)}$알킬 2-옥소시클로펜탄카르복실레이트를 글리신의 알칼리 금속 염으로 처리하여 화학식 A의 화합물

[0020] <화학식 A>

[0021] 

[0022] 을 형성하는 단계;

[0023] (b) 화학식 A의 화합물을 하기 (i) 또는 (ii):

[0024] (i) 티오시아네이트 염 및

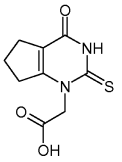
[0025] a) 가열하에서 할로알킬실란 및 양성자 공급원 (예컨대 물 또는 알콜), 또는

[0026] b) 가열하에서 무수 산, 또는

[0027] (ii) 가열하에서 트리메틸실릴이소티오시아네이트

[0028] 로 처리함으로써, 화학식 A의 화합물을 고리화하여 화학식 B의 헥사히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산

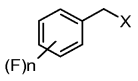
[0029] <화학식 B>

[0030] 

[0031] 을 형성하는 단계;

[0032] (c) 알칼리 금속 염기 및/또는 알칼리 금속 탄산염의 존재 하에서, 화학식 B의 화합물을 화학식 D의 벤질 유도체인 티오-알킬화 시약

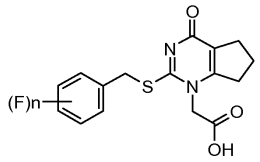
[0033] <화학식 D>

[0034] 

[0035] [상기 식에서, n은 0 내지 3이고, X는 이탈기이다]

[0036] 으로 처리함으로써, 화학식 C의 티오-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산

[0037] <화학식 C>

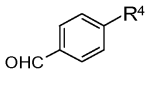
[0038] 

[0039] [상기 식에서, n은 0 내지 3이다]

[0040] 을 형성하는 단계;

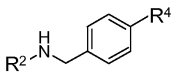
[0041] (d) 화학식 E의 알데히드

[0042] <화학식 E>

[0043] 

[0044] 를 아민, 중금속 촉매 및 수소로 처리하여 화학식 F의 2급 아민

[0045] <화학식 F>

[0046] 

[0047] 을 형성하는 단계; 및

[0048] (e) 화학식 C의 화합물을 카르보닐디이미다졸 및 화학식 F의 2급 아민으로 처리하고 혼합물을 가열함으로써 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계.

[0049] 또한, 화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여 상기 방법에서 사용되는 몇몇의 중간체 및 나타낸 상기 단계의 하나 이상을 포함하는 그러한 중간체의 제조 방법도 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0050] **발명의 상세한 설명**

[0051] 본 발명의 목적을 위하여, $C_{(1-6)}$알킬 (대안적으로, 예를 들어 $C_{(1-4)}$알킬 또는 C_1-C_4 알킬을 포함하여 (C_1-C_6)알킬로 표시될 수도 있음)은 특정한 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 가리킨다. 예를 들어, 여기에서 사용된 바와 같이, 용어 "$C_{(1-6)}$-알킬"은 1개 이상 내지 6개 이하의 탄소 원자를 가진 알킬 기를 가리킨다. 이러한 분지쇄 또는 직쇄 알킬 기의 예는, 이에 한정되지 않지만 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 및 n-헥실, 및 후자 3개의 일반 알칸의 분지화 유사체를 포함한다.

[0052] 할로는 플루오로, 브로모, 클로로 또는 아이오도를 가리킨다. 이러한 모이어티가 알킬 기 위에 있는 경우, 이러한 4개 할로 기 중 어느 하나의 1개 이상, 또는 그의 혼합물이 존재할 수도 있다.

[0053] 용어 "모노 내지 퍼플루오로-$C_{(1-4)}$알킬"이 사용될 때, 이것은 탄소의 어느 하나 또는 전부 위에서 적어도 하나의 플로오로 기로 치환된 1개 이상 내지 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 가리키고, n이 탄소의 수인 경우에 2n+1개 이하의 플루오로 기를 가질 수도 있다. 그의 예는, 이에 한정되지 않지만 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 2-(트리플루오로메틸)에틸, 및 노나플루오로-tert-부틸을 포함한다. 특히 R^4 페닐 고리 위의 4 위치에 존재할 때 트리플루오로메틸이 특히 유용한 기이다.

[0054] R^1의 페닐에 관하여, 플루오로로 치환된다면, 고리 위의 위치의 어느 조합에서도 페닐 고리 위에 1 내지 3개의 플루오로 기가 존재할 수도 있다. 특히 4-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3,4,5-트리플루오로페닐, 또는 2,3-디플루오로페닐 기, 더욱 특별하게는 4-플루오로페닐, 3,4,5-트리플루오로페닐 또는 2,3-디플루오로페닐 기가 유용하다.

[0055] R^2에 관하여, N을 함유하는 적절한 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리는 피롤리딘, 피페리딘 및 아제판을 포함한다.

[0056] C_{1-6} (예, C_{1-4}) 알콜은 1개 이상 내지 6개 이하의 탄소를 갖고, 1, 2 또는 3개의 -OH 기로 치환된 분지쇄 또는 직쇄 알칸을 포함한다. 그의 예는 이에 한정되지 않지만 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 n-헥실 알콜 및 그의 분지화 유사체를 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 하기 설명에 따라서 방법을 수행한다.

[0058] 단계 (a)에서, 2-옥소시클로펜탄카르복실레이트의 알킬 에스테르가 상업적으로 입수가능하다. 메틸 에스테르가 특히 유용하고 쉽게 입수가능하다. 글리신의 알칼리 금속 염은 나트륨, 칼륨 또는 리튬 염일 수도 있고, 이것

은 상업적으로 입수가능하거나 글리신 및 나트륨 에톡시드와 같은 적절한 염기로부터 동일 반응계에서 제조된다. 나트륨 염이 특히 유용하다. 저분자량 수성 알콜 (예, C_{1-4}, 예를 들어 에탄올, 메탄올 및/또는 이소프로판올), 아미드 용매 (예, N-메틸피롤리디논) 또는 카르복실산 (예, 아세트산)과 같은 극성 용매 중에서 반응을 수행한다. 반응 혼합물을 충분한, 일반적으로 짧은 시간, 예를 들어 2시간 정도 동안 예를 들어 50℃ 내지 70℃로 가열한 다음, 통상적인 수단에 의해 후처리하여 ({2-[(메틸옥시)카르보닐]-1-시클로펜텐-1-일}아미노)메틸 에스테르의 알칼리 금속 염을 수득하거나 그 자체로 용액 중에서 사용된다.

[0059] 고리화 단계 (b)에 관하여, 화학식 B의 헥사히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산을 제조하기 위해 화학식 A의 알칼리 금속 염을 하기 중 하나로 처리한다:

[0060] (i) 암모늄 티오시아네이트와 같은 티오시아네이트 염 또는 나트륨 티오시아네이트 또는 칼륨 티오시아네이트와 같은 알칼리 금속 티오시아네이트, 및 a) 적절한 용매, 예컨대 아미드 용매 (예, N-메틸피롤리디논) 또는 카르복실산 (예, 아세트산) 중에서 충분한 시간, 일반적으로 수 시간 동안 80℃ 내지 120℃의 승온에서 할로알킬실란 및 양성자 공급원, 예컨대 물 또는 알콜 (예, C_{1-4} 알콜, 예를 들어 메탄올 포함); 또는 b) 가열 (상기 (a)에서와 같이) 하에서 무수 염산 또는 메탄 술폰산과 같은 무수 산 (무기 또는 유기); 또는

[0061] (ii) 가열 (상기 (i)에서와 같이) 하에서 트리메틸실릴이소티오시아네이트.

[0062] 티오시아네이트 염을 사용한 방법이 특히 적절하다. 이러한 방법에서, 시약들이 어느 순서로 조합될 수도 있지만, 티오시아네이트 염으로의 처리에 이어서 일반적으로 할로알킬실란 및 양성자 공급원으로 또는 무수 산으로의 처리를 행할 것이다. 어떠한 고리화 방법에 의하여, 혼합물에 열을 일반적으로 수 시간 동안 적용한 후에, 냉각하고 생성물을 단리하고 통상적인 수단에 의해 정제한다.

[0063] 헥사히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산을 화학식 D의 비치환되거나 치환된 벤질 모이어티인 티오-알킬화 시약으로 처리함으로써 화학식 C의 티올 [(단계 c)]을 제조한다. 화학식 D는 Cl, Br, I 또는 $-OSO_2R$ 기 (여기에서 R은 알킬 (예, C_{1-6}), 퍼플루오로알킬 (예, 트리플루오로메틸) 또는 방향족 기 (예, 페닐)이다)로 예시되는 임의의 적절한 이탈기 (X)를 가질 수 있다. 산 (B)을 적절한 극성 용매, 예를 들어 물 및 저분자량 알콜에서 교반한 다음 유기 또는 무기 염기로 처리한다. 예를 들어, 알칼리 금속 염기, 예컨대 NaOH 또는 KOH 및/또는 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 Na_2CO_3 또는 K_2CO_3를 첨가한다. 이 혼합물을 저온, 예를 들어 20℃ 내지 50℃에서 유지하거나 가열하고, 벤질 유도체를 첨가하고, 적절한 시간 동안, 일반적으로 2시간 정도 동안 가열을 계속한다. 통상적인 수단에 의하여 생성물을 회수하고; 저분자량 유기 또는 무기 산 (예, 포름산, 황산 또는 인산)을 첨가하여 결정화를 촉진할 수도 있다.

[0064] 단계 (d)에서, 방향족 용매 (예, 톨루엔), 케톤성 용매 (예, 메틸이소부틸케톤) 또는 알킬 아세테이트 용매 (예, 이소프로필 아세테이트)와 같은 적절한 용매 중에서 팔라듐 및 수소 기체와 같은 중금속 촉매의 존재 하에서 적절한 치환된 아민으로 알데히드를 처리함으로써 알데히드 (E)로부터 화학식 I에서 아미드 기를 형성하기 위해 필요한 2급 아민 (F)이 제조된다. 적절한 아민은 화학식 $(C_{1-3})NR^5R^6$ (여기서, R^5 및 R^6은 화학식 I에서 정의된 것과 같다) 및 화학식 Het-$C_{(0-2)}$알킬 (여기서, Het는 N을 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로시클릭 고리이고, 여기서 N은 $C_{(1-6)}$알킬로 치환될 수도 있다)의 알킬렌 디아민이다. 수소화가 완결될 때, 통상적인 수단에 의하여 생성물이 회수된다 (이것은 남겨져서 용액으로 사용될 수도 있다).

[0065] 마지막 단계인 단계 (e)는 화합물 (C)를 비양성자성 용매 중에서 카르보닐디이미다졸로 처리한 다음 혼합물을 아민 (F)과 조합하고 혼합물을 가열하는 것을 포함할 것이다. 따라서, 먼저 단계 (c)에서 제조된 티올 (C)을 방향족 용매 (예, 톨루엔), 케톤성 용매 (예, 메틸이소부틸케톤) 또는 C_{1-6} 알킬 아세테이트 용매 (예, 이소프로필 아세테이트)와 같은 적절한 비양성자성 용매 중에서 카르보닐디이미다졸로 처리하고 용액을 가열함으로써 단계 (e)를 적절하게 수행한다. 대안적으로, 티올 (C)을 임의 순서로 시약과 조합할 수도 있다. 이 단계는 이미다졸 중간체를 형성하고, 이것을 단리하는 것이 아니라 단계 (d)에서 제조된 2급 아민 (F)의 용액에 그대로 첨가한다. 통상적인 시험에 의해 반응이 완결되었음을 확인할 때까지 이 용액을 예를 들어 80℃ 내지 100℃ 또는 대략 그 정도로 가열한다. 생성물을 통상적인 수단에 의해 단리한다. 대안적인 실시양태에서, 아민 (F)과의 후속 반응을 위해 이미다졸 중간체를 단리할 수도 있다. 이러한 단계에서 카르보닐디이미다졸과 아민의 병용은 티올 (C) 중에서 잔류 티오-알킬화 시약 (예를 들어 (D))을 바람직하게 감소시키거나 제거한다 (일부 실시양태에서, 1 ppm (D) 미만까지)는 것을 발견하였다. 일부 실시양태에서, 생성물의 단리 동안에 메탄올을 용매로서

사용하고 수율 및/또는 순도를 개선할 수도 있다. 본 발명은 용매로서 메탄올의 사용을 포함하는 단리에 의해 형성되어지는 화학식 I의 화합물의 메탄올 용매화물을 포함한다.

[0066] 하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 A의 신규 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 단계 (a)를 포함하는 화학식 A의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0067] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 B의 신규 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식 B의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0068] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 단계 (a), (b) 및 (c)를 포함하는 화학식 C의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

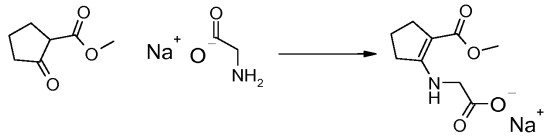
[0069] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 단계 (a) 내지 (c)를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0070] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 단계 (a) 내지 (e)를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0071] 여기에서 언급된 모든 공보들 (이에 한정되지 않지만 공개된 특허출원 및 특허 포함)은 그 전문이 참고문헌으로 포함된다.

[0072] **실시예**

[0073] **실시예 1 - 나트륨 ({2-[(메틸옥시)카르보닐]-1-시클로펜텐-1-일}아미노)아세테이트의 제조**

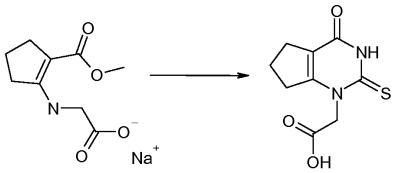


[0074]

[0075] 글리신 나트륨 염 (69.64 g, 1.02 eq) 및 산업용 메틸화 스피리트 ("IMS") (800 mL), 일정 등급의 변성 에탄올을 합하고 교반하였다. 이어서 물 (40 mL)을 슬러리에 첨가하였다. 이어서 메틸 옥소시클로펜타논 카르복실레이트 (100 g, 1.00 eq)를 첨가하고, 슬러리를 60℃±3℃로 가열하였다. 2시간 후에, 슬러리를 40분에 걸쳐 20℃±3℃로 냉각하고, 30분 동안 숙성시키고 여과하였다. 케이크를 산업용 메틸화 스피리트 (2×200 mL)로 세척하고, 액체제거한 후, 감압 하에 오븐에서 70℃에서 더욱 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (139.8 g, 89%).

[0076] ^{1}H NMR (d_4 MeOD) δ 1.80 (2H, 오중선), 2.49 (2H, t), 2.56 (2H, t), 3.63 (3H, s), 3.75 (2H, s).

[0077] **실시예 2 - (4-옥소-2-티옥소-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산의 제조**



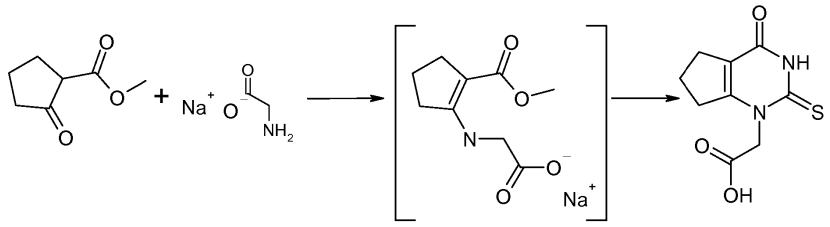
[0078]

[0079] 나트륨 ({2-[(메틸옥시)카르보닐]-1-시클로펜텐-1-일}아미노)아세테이트 (60 g) 및 나트륨 티오시아네이트 (26.6 g)를 N-메틸피롤리디논 (240 ml) 및 물 (2.94 ml) 중에서 질소 대기 하에 교반하였다. 클로로트리메틸실란 (73.8 g)을 첨가하고 혼합물을 117±3℃로 가열하였다. 이 온도에서 3시간 후에 반응 혼합물을 90℃로 냉각하고 물 (480 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 2 ℃로 냉각하고 생성물을 여과에 의해 단리하였다. 이것을 물 (2×120 ml)에 이어서 아세톤 (2×60 ml)으로 세척하고, 오븐에서 감압 하에 60℃에서 건조하여 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (50.69 g, 83%).

[0080] ^{1}H NMR (d_6 DMSO) δ 2.00 (2H, 오중선), 2.60 (2H, t), 2.87 (2H, t), 4.95 (2H, 넓은 s), 12.57 (1H, 넓은 s), 13.26 (1H, 넓은 s).

[0081] **실시예 3 - (4-옥소-2-티옥소-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산의 대안적인 제**

조 방법



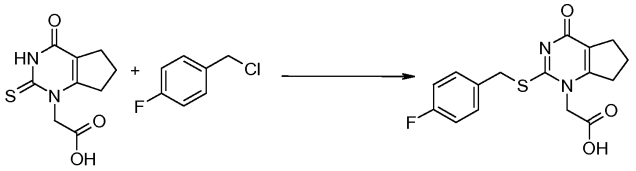
[0082]

[0083] 메틸 2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (750 g)을 질소 대기 하에서 60±3℃에서 45분에 걸쳐 N-메틸피롤리디논 (4 L) 중의 글리신, 나트륨 염 (528 g)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 에스테르를 추가 분량의 N-메틸피롤리디논 (1.3 L)으로 세척하고, 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20±3℃로 냉각하고, 나트륨 티오시아네이트 (599 g)를 첨가하였다. 클로로트리메틸실란 (2.01 kg)을 45분에 걸쳐 첨가하고, 45분에 걸쳐 123℃의 온도로 올리도록 설정된 재킷으로 반응 혼합물을 가열하였다. 이러한 가열 기간 동안에 반응 혼합물이 농후해지고 일부 휘발성물질이 증류제거되었다. 반응 혼합물의 온도를 117±3℃로 올렸다. 이 반응 온도를 3시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 90±3℃로 냉각하였다. 물 (10.5 L)을 첨가하고, 현탁액을 4시간에 걸쳐 2±3℃로 냉각하고 생성물을 여과 수집하였다. 생성물을 물로 2번 (2×2.3 L), 아세톤으로 2번 (2×1.2 L) 세척하고, 60℃에서 진공 하에 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (920 g, 77%).

^{1}H NMR (d_6 DMSO) δ 2.00 (2H, 오중선), 2.60 (2H, t), 2.87

[0084] (2H, t), 4.95 (2H, 넓은 s), 12.57 (1H, 넓은 s), 13.26 (1H, 넓은 s).

[0085] **실시예 4 - (2-{[(4-플루오로페닐)메틸]티오}-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산의 제조**



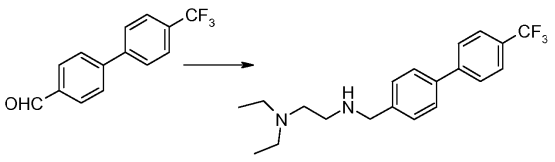
[0086]

[0087] (4-옥소-2-티옥소-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산 (30.0 g, 1.0 eq)를 물 (162 mL) 및 이소프로필 알콜 (30 mL)의 혼합물에 슬러리화하였다. KOH 용액 (50% 수성, 28.3 g, 1.90 eq)를 첨가한 다음 물로 라인 세척하고 (15 ml) 용액을 얻었다. 이어서 K_2CO_3 (2.75 g, 0.15 eq)를 넣고 용액을 40±3℃로 가열하였다. 그 후에 4-플루오로벤질 클로라이드 (18.2 g, 0.95 eq)를 첨가한 다음, 이소프로필 알콜 (18 mL)로 라인 세척하고, 반응이 완결된 것으로 생각될 때까지 반응 혼합물을 40±3℃에서 교반하였다 (~2.5 시간). 반응 혼합물을 20±3℃로 냉각하고 포름산 (3.1 g, 0.5 eq)를 첨가하여 30분 내에 생성물을 결정화하였다. 포름산의 두 번째 충전물 (10.4 g, 1.7 eq)을 1시간에 걸쳐 첨가하고 슬러리를 적어도 1시간 동안 20±3℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하여 생성물을 단리하고, 이것을 물 (48 mL) 및 이소프로필 알콜 (12 mL)의 혼합물로 2회 세척한 다음, 이소프로필 알콜 (60 mL)로 세척하고, 50℃에서 진공 하에 건조하여, 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (40.6 g, 92%).

^{1}H NMR (d_6 DMSO) δ 1.95 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.85 (2H, t), 4.4 (2H, s), 4.7

[0088] (2H, s), 7.15 (2H, dd), 7.45 (2H, dd), ~13.6 (1H, vbrs).

[0089] **실시예 5 - N,N-디에틸-N'-{[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]메틸}-1,2-에탄디아민의 제조**

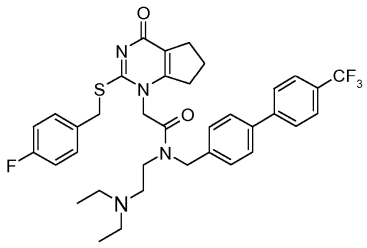


[0090]

[0091] 톨루엔 (138 kg) 중의 4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐카르브알데히드 (43.6 kg, 1.1 eq, WO 01/60805 참조),

N,N-디에틸에틸렌디아민 (21.2 kg, 1.15 당량) 및 5% 차콜상 팔라듐 (데구사(Degussa) E101 N/W, 50% 습윤 페이스트, 1.7 kg)의 혼합물을 20±3℃ 및 50 psi에서 완결때까지 수소화하였다. 반응 혼합물을 여과하고 촉매층을 톨루엔 (2×36.7 kg)으로 세척하였다. 용액을 물 (84.8 kg)로 세척하고 감압 하에 약 85 L로 농축하였다. 이 농축물을 이후 단계, 실시예 6에서 추가의 정제없이 사용하였다.

[0092] **실시예 6 - N-[2-(디에틸아미노)에틸]-2-(2-{[(4-플루오로페닐)메틸]티오}-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)-N-{[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]메틸}아세트아미드의 제조**

[0093] 

[0094] 6a. 질소 하에서 메틸이소부틸케톤 (255 kg) 중의 카르보닐디이미다졸 (30.9 kg, 1.2 당량)의 교반 슬러리를 70±3℃로 가열하였다. (2-{[(4-플루오로페닐)메틸]티오}-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산 (53.0 kg)을 소량씩 첨가하고 출발 물질이 남아있지 않을 때까지 혼합물을 70±3℃에서 교반하였다.

[0095] 6b. 6a로부터의 이미다졸리드 중간체의 현탁액을 메틸이소부틸케톤 (43 kg)으로 세척하면서 용액 N,N-디에틸-N'-{[4'-(트리플루오로메틸)-4-비페닐릴]메틸}-1,2-에탄디아민에 첨가하였다(실시예 5 참조). 표제 화합물로의 완전한 전환이 달성될 때까지 혼합물을 92±3℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 약 240 L로 농축한 다음 메탄올 (105 kg)의 첨가 전에 40 내지 45 ℃로 냉각하였다. 용액을 20 내지 25 ℃로 냉각하여 슬러리를 얻고, 이어서 50℃로 가열하고 30분 동안 유지하였다. 슬러리를 0.3℃/분으로 2±3℃으로 냉각하고 추가로 30분 동안 유지하였다. 생성물을 여과에 의해 단리하고 냉 메탄올 (5±3℃, 2×168 kg)으로 세척하고 감압 하에 47±3℃에서 건조하여 회백색 고체로서 표제 화합물, 중간체 등급을 수득하였다 (메탄올에 대해 미보정시 97.4 kg; 메탄올에 대해 보정시 90.9 kg, 86%).

[0096] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 약 1.9:1 회전이성질체 혼합물) δ 0.99 (6H, t), 2.10 (2H, m), 2.50 (4H, q), 2.58/2.62 (2H, 2 x t), 2.70/2.82 (2H, 2 x t), 2.86 (2H, t), 3.28/3.58 (2H, 2 x t), 4.45/4.52 (2H, 2 x s), 4.68/4.70 (2H, 2 x s), 4.61/4.93 (2H, s), 6.95 (2H, m), 7.31 (2H, d), 7.31/7.37 (2H, 2 x m), 7.48/7.52 (2H, d), 7.65 (2H, m), 7.72 (2H, m).

[0097] **실시예 7 - (2-{[(4-플루오로페닐)메틸]티오}-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산)의 대안적인 제조 방법.**

[0098] (4-옥소-2-티옥소-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-1-일)아세트산 (20.0 g, 1.0 eq)을 물 (112 mL)과 이소프로필 알콜 (20 mL)의 혼합물에서 슬러리화하였다. NaOH 용액 (50.9% 수성, 13.82 g, 1.99 eq)를 첨가하고 물로 라인 세척 (10 mL)하여 용액을 얻었다. 이어서, Na_2CO_3 (1.50 g, 0.16 eq)를 넣고 용액을 40±3℃로 가열하였다. 그 후에 4-플루오로벤질 클로라이드 (13.4 g, 1.05 eq)를 첨가한 다음 이소프로필 알콜 (12 mL)을 라인 세척하고 반응이 완결된 것으로 생각될 때까지 (~2.5 시간) 반응 혼합물을 40±3℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 20±3℃로 냉각하고 포름산 (2.4 g, 0.6 eq)을 첨가하여 30분 이내에 생성물을 결정화하였다. 포름산의 두 번째 충전물 (6.9 g, 1.7 eq)을 1시간에 걸쳐 첨가하고, 슬러리를 적어도 1시간 동안 20±3℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하여 생성물을 단리하고, 이것을 물 (32 mL) 및 이소프로필 알콜 (8 mL)의 혼합물로 2번 세척한 다음 이소프로필 알콜 (40 mL)로 세척하고 진공하에 50℃에서 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (28.6 g, 97% 수율).

[0099] ^{1}H NMR (d_6 DMSO) δ 1.95 (2H, m), 2.57 (2H, t), 2.85 (2H, t), 4.4 (2H, s), 4.7 (2H, s), 7.15 (2H, dd), 7.45 (2H, dd), ~13.6 (1H, vbrs).

[0100] 상기 실시예들은 본 발명을 예증하기 위한 것이며 본 발명을 제한하지 않는다. 본 발명자들에게 귀속되는 것은 하기 청구의 범위를 참조하여 결정될 수도 있다.