



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년05월21일
(11) 등록번호 10-0898887
(24) 등록일자 2009년05월15일

(51) Int. Cl.

C07C 57/58 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7016987
(22) 출원일자 2003년12월26일
심사청구일자 2007년06월13일
번역문제출일자 2003년12월26일
(65) 공개번호 10-2004-0012982
(43) 공개일자 2004년02월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/006644
국제출원일자 2002년06월17일
(87) 국제공개번호 WO 2003/002498
국제공개일자 2003년01월09일
(30) 우선권주장

01115355.8 2001년06월26일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌
W0199217474 A1

전체 청구항 수 : 총 8 항

(73) 특허권자

바실리어 파마슈티카 아게

스위스 체하-4005 바젤 그렌츠아허슈트라쎄 487

(72) 발명자

조우콥미란

스위스체하-4103보트밍엔에포이백5

(74) 대리인

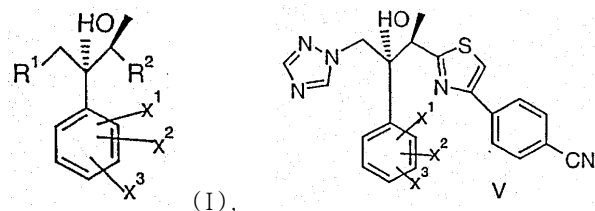
특허법인코리아나

심사관 : 이수형

(54) 중간체 할로페닐 유도체 및 아졸 유도체 제조 방법에서이의 용도

(57) 요약

하기 화학식 I 의 신규한 할로페닐 유도체, 및 이들의 제조 방법이 기술되어 있다. 이 화합물은 전신성 진균증의 치료용으로 유용한 약제인 하기 화학식 V 의 아졸 유도체 제조를 위한 중간체이다.

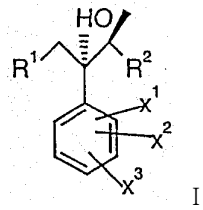


[식중, R¹ 은 할로젠, 이탈기 또는 1H-1,2,4-트리아졸-1-일이고 R² 는 에틸닐 또는 카르복시이며, X¹ 은 할로젠이고 X² 및 X³ 은 각기 독립적으로 수소 또는 할로젠이다]

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 할로페닐 유도체:



[식중, R^1 은 할로젠; 저급 알킬술포닐, 페닐술포닐 및 토실술포닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 이탈기; 또는 1H-1,2,4-트리아졸-1-일이고, R^2 는 에틸닐이며, X^1 은 할로젠이고 X^2 및 X^3 은 각기 독립적으로 수소 또는 할로젠이다]

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

비극성 유기 용매로서 테트라히드로푸란 중 유기 금속 시약으로서 디에틸아연 및 팔라듐 촉매로서 팔라듐 (II)-디클로라이드-디아세토니트릴의 존재하에서 2-클로로-1-(2,5-디플루오로페닐)-에탄온과 (R)-메탄술폰산 1-메틸-프로프-2-이닐 에스테르를 반응시키는 것을 포함하는,

제 1 항의 화학식 I의 (2R, 3S)-1-클로로-2-(2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올의 제조방법.

청구항 39

비극성 유기 용매로서 테트라히드로푸란 중 유기 금속 시약으로서 디에틸아연 및 팔라듐 촉매로서 팔라듐 (II)-디클로라이드-디아세토니트릴의 존재하에서 2-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-에탄온과 (R)-메탄술폰산 1-메틸-프로프-2-이닐 에스테르를 반응시키는 것을 포함하는,

제 1 항의 화학식 I의 (2R, 3S)-1-클로로-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올의 제조방법.

청구항 40

제 38 항 또는 제 39 항에 있어서, 상기 방법이 포스핀 리간드인 트리페닐포스핀의 존재하에서 수행되는 제조방법.

청구항 41

제 38 항에 있어서, 1,2,4-트리아졸을 디메틸술폰, 수산화 나트륨 및 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올과 반응시키고, 반응 생성물을 추가로 염산과 반응시켜 (2R, 3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움 클로라이드를 얻거나, 또는 옥살산과 반응시켜 (2R,3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움

옥살레이트를 수득하는,

A) (2R, 3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움 클로라이드 또는 B) (2R, 3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움 옥살레이트의 제조방법.

청구항 42

제 39 항에 있어서, 1,2,4-트리아졸을 디메틸술폰, 수산화 나트륨 및 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올과 반응시켜 (2R,3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-1-[1,2,4]트리아졸-1-일-펜트-4-인-2-올을 수득하는, (2R,3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-1-[1,2,4]트리아졸-1-일-펜트-4-인-2-올의 제조방법.

청구항 43

제 40 항에 있어서, 1,2,4-트리아졸을 디메틸술폰, 수산화 나트륨 및 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올과 반응시키고, 반응 생성물을 추가로 염산과 반응시켜 (2R,3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움 클로라이드를 얻거나, 또는 옥살산과 반응시켜 (2R,3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움 옥살레이트를 수득하는,

C) (2R,3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움 클로라이드, 또는 D) (2R,3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-하이드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움 옥살레이트의 제조방법.

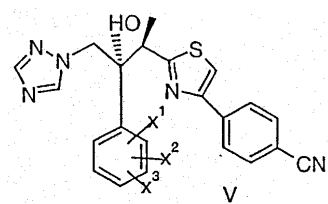
청구항 44

제 40 항에 있어서, 1,2,4-트리아졸을 디메틸술폰, 수산화 나트륨 및 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올과 반응시켜 (2R,3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-1-[1,2,4]트리아졸-1-일-펜트-4-인-2-올을 수득하는, (2R,3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-1-[1,2,4]트리아졸-1-일-펜트-4-인-2-올의 제조방법.

명세서

기술분야

<1> 하기 일반식의 아졸 유도체는 전신성 진균증 치료에 사용할 수 있는 중요한 약제이며 광범위한 항진균 스펙트럼을 갖는다:



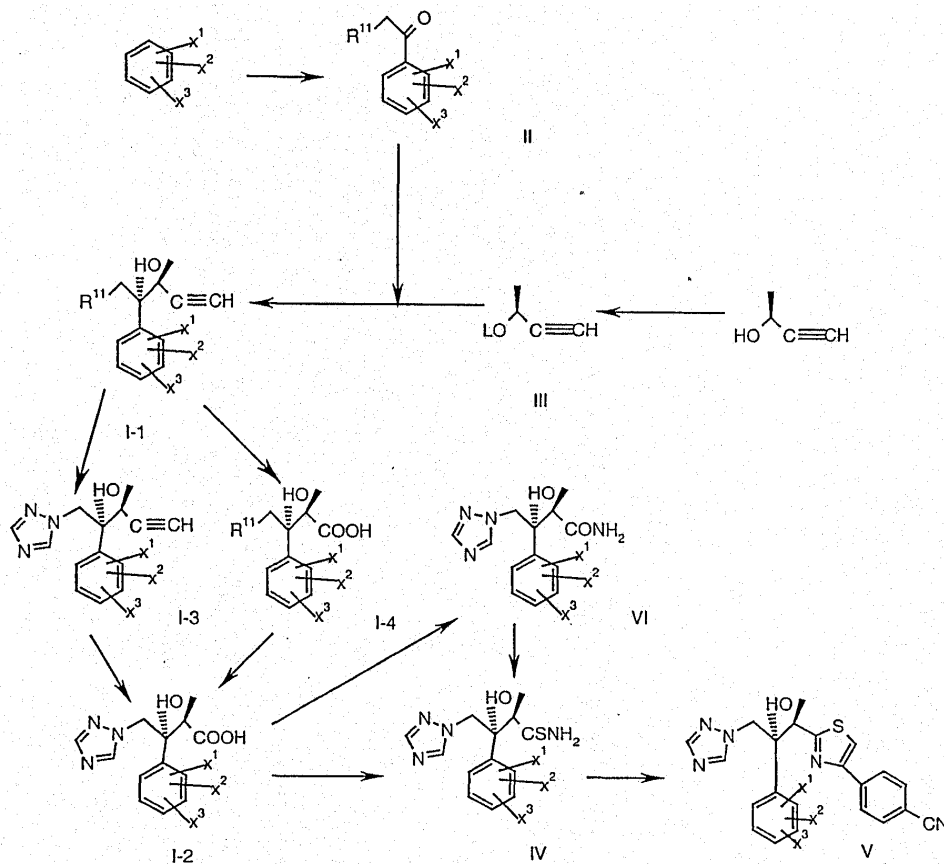
<2>

<3> [식중, X^1 은 할로겐이고 X^2 및 X^3 은 각기 독립적으로 수소 또는 할로겐이다]

<4> 그러나, 지금까지 이들 화합물은 분자의 (1R, 2R)-프로필 부분에 대하여 낮은 입체 이성질 선택성 및 낮은 전체 수율로 다단계 선형 합성에 의해서 만이 입수될 수 있었다 (EP 0667 346 A2, 남아프리카 특허 99/1763, WO 01/32652).

<5> 상술한 아졸 유도체가 상당히 줄어든 공정 단계를 사용하는 매우 간단한 방식에 의해 상당히 개선된 수율 및 부분 입체 이성질 선택성을 갖도록 제조될 수 있음을 이제 놀랍게도 알아냈다. 이러한 장점을 제공하는 공정은 하기 반응식 1 로 명시될 수 있다:

반응식 1



<6>

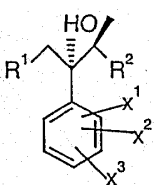
<7>

[식중, 기호는 하기의 의미를 갖는다]

<8>

따라서, 제 1 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 I 의 신규한 중간체에 관한 것이다.

화학식 I



<9>

<10>

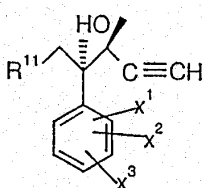
[식중, R¹ 은 할로젠, 이탈기 또는 1H-1,2,4-트리아졸-1-일이고 R² 는 에틸닐이며, X¹ 은 할로젠이고 X² 및 X³ 은 각기 독립적으로 수소 또는 할로젠이다].

<11>

상기 반응식 1 에서, 식 I-1, I-2, I-3 및 I-4는 상기 화학식 I 에 의해 포함된다.

<12>

본 발명은 무극성(apolar) 유기 용매내에서 유기금속시약 및 팔라듐 촉매의 존재하에 하기 화학식 II 의 할로페닐 유도체를 하기 화학식 III 의 알킨과 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 I-1 의 할로페닐 유도체의 부분 입체 이성질 선택적 합성에 관한 것이다.

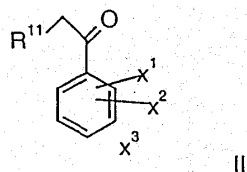


I-1

<13>

<14> [식중, R^{11} 은 할로젠 또는 이탈기이고, X^1 은 할로젠이며 X^2 및 X^3 는 각기 독립적으로 수소 또는 할로젠이다]

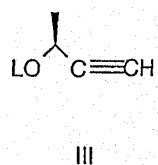
화학식 II



<15>

<16> [식중, R^{11} , X^1 , X^2 및 X^3 는 상기 정의한 바와 같다]

화학식 III



<17>

<18> [식중, L 은 이탈기이다]

<19> 공정에서 R^{11} 은 할로젠, 바람직하게는 클로로 또는 브로모, 특히 클로로이거나, 또는 저급 알킬술포닐, 페닐 술포닐 또는 저급 알킬 술포닐, 예를들어 메틸 술포닐(메실), 페닐술포닐 또는 p-톨릴술포닐(토실)을 나타내고, L은 저급 알킬술포닐, 페닐 술포닐 또는 저급 알킬 술포닐, 예를들어 메틸 술포닐(메실), 페닐술포닐 또는 p-톨릴술포닐(토실)과 같은 이탈기를 나타낸다. R^{11} 은 바람직하게는 클로로이며 L 은 바람직하게는 메실이다.

<20> 화합물 II 및 화합물 III 간의 반응은 무극성 유기 용매내에서 팔라듐 촉매의 존재하에서 수행된다. 이 촉매는 바람직하게는 Pd(0) 유기 착물, Pd(II) 염 또는 그의 유기 착물이다. 이들 촉매의 예는 테트라포스피닐 팔라듐, 팔라듐 디클로라이드, 팔라듐 디아세테이트 또는 그의 유기 착물, 예를들어 디아세토니트릴 착물이다. 바람직하게는 반응은 트리페닐포스핀과 같은 포스핀 리간드의 존재하에 수행된다. 반응은 유기 금속 시약의 존재하에서, 바람직하게는 금속이 Li, Mg, Zn, Sn 및 Al 에서 선택된 과량의 디-(저급 알킬)금속 시약의 존재하에 수행된다. 바람직한 금속은 아연이며; 바람직한 시약은 디에틸아연이다. 반응을 위해 바람직한 무극성 유기 용매는 n-헥산, 톨루엔 및 테트라히드로푸란이다. 반응 온도는 바람직하게는 -40 °C 내지 +40 °C, 특히 +25 °C 내지 +30 °C 이다. 반응 생성물은 후속하여 일반적인 방식으로 수행되며 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매로 추출된다.

<21> 생성 화합물 I-1 에서 R^{11} 은 1H-1,2,4-트리아졸기로 대체되며 에틸닐기는 카르복시로 산화되며; 이들 반응 단계는 임의의 순서로 수행될 수 있으나, 1H-1,2,4-트리아졸기를 우선 도입하여 화합물 I-3 이 되도록 하고, 이어서 산화로 화합물 I-2 를 획득하는 것이 바람직하다.

<22> 1H-1,2,4-트리아졸과 화합물 I-1 및 I-4 의 반응은 극성 또는 무극성 유기 용매, 예를 들어, 디메틸 술포시드, 디메틸 포름아미드, 테트라히드로푸란 또는 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 저급 알칸올내에서 염기의 존재하에 수행된다. 염기로는 바람직하게는 알칼리 금속 히드록시드 또는 히드라이드가 사용되며, 가장 바람직하게는 수산화 나트륨이다. 온도는 40-80 °C 범위에서 수행되는 것이 유리하다. 화학식 I-3 및 I-2 의 반응 생성물은 바람직하게는 염산 또는 옥살산과 같은 산의 첨가에 의해 수용성 N-사차 염으로써 회수된다.

<23> 화합물 I-1 및 I-3 은 산화되어 에틸닐 대신 카르복시가 도입된다. 산화는 용매, 예를들어, 물, 아세트산 또는 에틸 아세테이트내에서 수행되며 바람직하게는 이산화 루테늄과 같은 촉매의 존재하에 알칼리 금속 과요오드산염 (예를 들어, 소듐(메타)과요오드산염) 또는 차아염소산염으로 처리하여 수행된다. 산화는 바람직하게는 약 40-70 °C 의 온도에서 트리알킬(C_8/C_{10})메틸암모늄 클로라이드 (ADOGEN[®] 464) 와 같은 산화용 상 전이 시약의 존재하에 수행된다.

<24> 화학식 I-2의 카르복실산은 예컨대 유기용매내에서 디티오인산 0,0-디(저급-알킬)에스테르와 암모니아 또는 핵

사메틸디실라잔과의 반응으로, 예를 들어 톨루엔중에서 0,0-디에틸디티오포스페이트와 헥사메틸디실라잔과의 반응에 의해 티오아미드 IV 로 전환된다. 바람직한 온도 범위는 60-80 °C 이다. 대안적인 티오아미드화 공정은 카르보닐디이미다졸로 카르복실산 I-2 를 산아미드 VI 로 전환시켜 대응하는 β-락톤을 수득하고, 후속하여 암모니아수로 처리하고 이어서 수득된 산아미드 VI 을 2,4-비스-(4-메톡시페닐)-1,3,2,4 -디티아디포스페탄-2,4-디톤 (라웨슨 시약)과 실온 내지 약 80 °C 의 온도에서 비활성 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란내에서 반응 시키는 것이다.

<25> 또 다른 가능한 공정은 약 30 내지 50 °C 에서 포스포르옥시클로라이드로 산 아미드 VI 을 니트릴로 탈수시키고 후속하여 니트릴을 약 70 °C 에서 물 또는 수성 (NH₄)₂S 에서 표준 방법에 의해 HSPS(OEt)₂ 와 같은 티오아미드로 변환시키는 것이다.

<26> 화합물 IV 는 바람직하게는 아세토니트릴, 에탄올 또는 메탄올과 같은 비활성 유기 용매 중 실온 내지 약 80 °C 의 온도에서 2-브로모-4'-시아노아세트페논과 최종적으로 반응시켜 원하는 목적 생성물 V 를 수득한다. 이 반응은 또한 EP 0667 346 A2, 남아프리카 특허 99/1763 및 WO 01/32652 호에도 기술되어 있다.

<27> 상기 화학식에서, X¹, X² 및 X³ 의 의미는 항진균제로서 화합물 V 의 치료 활성에 의해 기술되며; 바람직하게 X¹ 은 2-플루오로이고, X² 는 수소이며 X³ 는 4-플루오로 또는 5-플루오로이다.

<28> 하기 실시예에서 본 발명을 상세히 설명한다.

<29> 실시예 1

<30> 1.062 g (4.092 mmol)의 팔라듐(II)-디클로라이드 디아세토니트릴을 380 ml 의 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 2.710 g (10.23 mmol)의 트리페닐포스핀을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 황색으로 변했고, 약 5 분 후, 혼탁해졌다. 교반을 실온에서 10 분간 계속한 후 27.29 g (184.1 mmol)의 (R)-메탄술폰산 1-메틸-프로프-2-이닐에스테르 및 19.50 g (102.3 mmol)의 2-클로로-1-(2,5-디플루오로-페닐)-에탄올을 첨가하였다. 톨루엔 (1.1 M; 100 %) 중의 279.0 ml (306.9 mmol)의 디에틸아연 용액 약 30 ml 를 적가하여 36°C 까지 올라갈 수 있도록 하였다. 상기 디에틸아연 용액의 나머지를 37-38°C 에서 13 분내에 적가한 후, 냉각하여 온도를 39 °C 미만으로 유지하였다. 교반을 40 분 (온도 26 °C) 간 계속하였다. 반응 혼합물을 25 % 염산 수용액 및 800 ml 의 탈이온수 (얼음과 함께)의 혼합물 80.00 ml (614.4 mmol) 에 부었다.

<31> 반응 혼합물은 각기 400 ml 의 에틸 아세테이트로 3 회 추출하고 유기상은 각기 250 ml 의 5 % 염화 나트륨 수용액으로 2 회 세정하고, 합하며, 황산 나트륨 상에서 건조, 증발, 다시 약 100 ml 의 에틸 아세테이트에 용해, 황산 나트륨 상에서 건조 및 증발 건조시켰다. 31.45 g 의 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,5-디플루오로-페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올이 86.5 % 의 진술된 부분입체이성질체를 함유하는 황색 오일로써 수득되었다. 순도 67.4%. 수율 84.7 %.

<32> NMR (CDCl₃): 1.20 (d,3H), 2.2 (s,1H), 2.70 (bd,1H), 3.20 (q,1H), 4.20 (m,2H), 6.9-7.4 (m,3H).

<33> 출발 물질로서 사용된 2-클로로-1-(2,5-디플루오로-페닐)-에탄올을 하기 방식으로 제조하였다:

<34> 100.0 g(876.5 mmol)의 1,4-디플루오로벤젠 및 90.83 ml (1139 mmol)의 클로로아세틸 클로라이드를 10 °C 로 냉각하였다. 5 분내에 10-17 °C 에서 153.5 g (1139 mmol) 의 알루미늄 클로라이드 (99 %) 를 첨가하고 혼합물은 실온으로 가온하였다. 혼합물을 30 분 간 60 °C 까지 가열하고 이 온도에서 또 다시 70 분간 가열하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각하고 혼합물에 0.8 l 의 얼음 및 400 ml 의 농축 염산수용액을 붓고, 각기 500 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 유기 상은 200 ml 의 물로 1 회, 400 ml 의 1/2 포화된 중탄산 나트륨 수용액으로 3 회 세정하고, 황산 나트륨 상에서 건조하며, 400 ml 의 n-헥산내에서 1 시간 동안 80 °C 에서 용해시키고, 그후 4 g 의 활성탄을 첨가하고, 뜨거운 때 여과하고, 실온에서 교반하고 0 °C 로 냉각하였다; 형성된 결정은 실온에서 감압하에 건조하여 104 g (69 %) 의 2-클로로-1-(2,5-디플루오로-페닐)-에탄올을 수득하였다.

<35> NMR (CDCl₃): 4.72 (d,2H), 7.10-7.30 (m,2H), 7.60-7.70 (m,1H).

<36> 상기에서 사용된 (R)-메탄술폰산 1-메틸-프로프-2-이닐 에스테르는 하기에서와 같이 제조되었다:

<37> 190 ml 의 염화 메틸렌중의 (R)-(+)-부틴-2-올 25.30 g (353.7 mmol)을 -78 °C 로 냉각하고 99.09 ml (707.4 mmol) 의 트리에틸아민 및 41.23 ml (530.5 mmol) 의 메탄술폰클로라이드를 교반하면서, -78 °C 에서 1 시간 동

안 주의하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 200 ml 의 1/2 포화 중탄산 나트륨 수용액에 붓고, 각기 100 ml 의 염화 메틸렌으로 2 회 추출하며, 유기상은 물로 세정, 황산나트륨 상에서 건조, 여과 및 증발 시켰다. 76.2 g 의 조 생성물은 2 l 의 염화 메틸렌으로 50 g 의 실리카겔 상에서 여과하여 2 개의 제 1 분획 (2x500ml) 을 수집하였다. 용매 증발 후에 52.4 g (100%) 의 (R)-메탄술폰산 1-메틸-프로프-2-이닐 에스테르를 담황색 액체로써 수집하였다.

<38> NMR (CDCl₃): 1.66 (d,3H), 2.71 (s,1H), 3.13 (s,3H), 5.29 (q,1H).

<39> 실시에 2

<40> 887.3 mg (3.423 mmol) 의 팔라듐(II)-디클로라이드-디아세토니트릴을 325.0 ml 의 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 2.243 g (8.530 mmol) 의 트리페닐포스핀을 첨가하였다. 반응 혼합물은 황색으로 변하였고, 6 분 후 혼합해졌다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분간 교반하였고, 그후, 22.81 g (153.9 mmol) 의 (R)-메탄술폰산 1-메틸-프로프-2-이닐에스테르 및 16.30 g (85.52 mmol) 의 2-클로로-1-(2,5-디플루오로-페닐)-에탄올을 톨루엔 (1.1 M) 중의 총 233.3 ml (256.6 mmol)의 디에틸아연 용액 약 25 ml 와 함께 첨가하였다. 온도를 36 °C 까지 승온시켰다. 남아있는 디에틸아연 용액은 37-38 °C 에서 12 분 내에 적가하였고, 그후, 온도는 39 °C 초과로 상승하는 것을 방지하였다. 40 분 (온도 약 27 °C)후, 반응 혼합물을 350 ml 의 빙냉 1/2 포화 염화 나트륨 수용액에 붓고, 500 ml 의 에틸아세테이트를 첨가하였고, 혼합물은 5 분간 실온에서 교반하고, 70 ml 의 25 % 염산 수용액을 첨가하였다 (용액중의 모든것). 수성상은 250 ml 의 에틸 아세테이트로 1 회 세정하고 유기상은 150 ml 의 1/4-포화 중탄산 나트륨 수용액으로 1 회 및 50 ml 의 0.1N 염산 수용액으로 1 회 세정하였다. 유기상을 혼합하고, 황산 나트륨 상에서 건조 및 증발 건조시켰다. 24.85 g 의 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,5-디플루오로-페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올을 수득하였고, 이것은 순도 70.5 % 이며 86 % 의 언급된 부분입체이성질체를 함유하였다. 수율 83.1 %.

<41> NMR 스펙트럼은 실시에 1 에서 기술된 것과 동일하였다.

<42> 실시에 3

<43> 16.33 mg (0.0630 mmol)의 팔라듐(II)-디클로라이드-디아세토니트릴을 6.00 ml 의 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 41.29 ml (0.157 mmol) 의 트리페닐포스핀을 첨가하였다. 반응 혼합물은 황색으로 변하였고 실온에서 10 분간 교반하였다. 419.8 mg(2.833 mmol) 의 (R)-메탄술폰산 1-메틸-프로프-2-이닐에스테르 및 300.0 mg (1.574 mmol) 의 2-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-에탄올을 첨가하였고, 또한, 톨루엔 (1.1 M) 중의 4.293 ml (4.722 mmol) 의 디에틸아연 용액을 25-35 °C 에서 5 분내에 반응 혼합물의 간헐적인 냉각과 함께 적가하였다. 교반은 실온에서 45 분간 계속하였다. 반응 혼합물을 10 ml 의 빙냉수 및 5 ml 의 25 % 염산 수용액에 첨가하고, 각기 25 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 유기상은 15 ml 의 물로 1 회 세정하고, 합하며, 황산 나트륨상에서 건조하고 증발 건조 시켰다. 444 mg 의 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,4-디플루오로-페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올을 순도 78.6% 를 갖는 황색 오일로 수득하였으며, 이것은 77% 의 언급된 부분입체이성질체를 함유하였다. 수율 90.6%.

<44> NMR (CDCl₃): 1.22 (d,3H), 2.2 (6d,1H), 2.7 (vbs,1H), 3.20 (q,1H), 4.20 (dxd,2H), 6.70- 6.90 (1m,2H), 7.20-7.70 (m,1H).

<45> 실시에 4

<46> 163.3 mg (0.630 mmol)의 팔라듐(II)-디클로라이드-디아세토니트릴을 60.00 ml 의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 412.9 mg (1.570 mmol) 의 트리페닐포스핀을 첨가하였다. 반응 혼합물은 황색으로 변하였으며 10 분간 실온에서 교반하였다. 4.198 g (28.33 mmol)의 (R)-메탄술폰산 1-메틸-프로프-2-이닐에스테르 및 3.00 g (15.74 mmol) 의 2-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-에탄올을 첨가하고 뿐만 아니라 톨루엔 (1.1 M) 중의 42.93 ml (47.22 mmol) 의 디에틸아연 용액을 5 분내에 25-35 °C 에서 적가하였으며; 혼합물을 간헐적으로 냉각하고 후속하여 실온에서 40 분간 교반하였다. 50 ml 의 빙수 및 50 ml 의 25 % 염산 수용액을 부은 후, 혼합물을 각기 50 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 유기상은 50 ml 의 물로 1 회 세정하고, 합하며, 황산 나트륨 상에서 건조하고 증발 건조하였다. 수율 95.3 % 에 해당하는 5.029 g 의 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,4-디플루오로-페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올을 76 % 의 언급된 부분입체 이성질체를 함유하는 진황색 오일 (순도 73 %)로써 수득하였다.

<47> NMR 스펙트럼은 실시에 3 에서 기술된 것과 동일 하였다.

<48>

실시예 5

<49>

18.29 g (259.5 mmol) 의 1,2,4-트리아졸을 120 ml 의 디메틸술폭시드에 용해시키고, 7.061 g (173.0 mmol) 의 수산화 나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 70 °C 에서 20 분간 교반하고, 실온으로 냉각하였으며, 120 ml 의 디메틸술폭시드 중의 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,5-디플루오로-페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올 (실시예 1의 생성물) 용액 31.40 g (86.50 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 70 °C 에서 3.5 시간 동안 교반하였다.

<50>

반응 혼합물을 1 l 의 빙수 및 80 ml 의 25 % 염산 수용액에 붓고, 각기 250 ml 의 톨루엔으로 2 회 추출하고, 톨루엔 상은 50 ml 의 염산 수용액으로 1 회 추출하고, 염산 상을 합하며, 약 150 ml 의 6M 탄산 칼륨 용액으로 알칼리성이 되도록 하고, 각기 250 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 유기상은 각기 100 ml 의 물로 2 회 세정하고, 합하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 톨루엔 상은 약 12 % 염산 수용액 100 ml 로 1 회 및 40 ml 로 1 회 추출하였다. 염산상을 합하고 6M 탄산 칼륨 수용액으로 알칼리성이 되도록 하였으며, 각기 200 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 유기상은 각기 150 ml 의 물로 2 회 세정하고, 제 1 분획으로부터 에틸 아세테이트 상과 합하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 약 200 g 으로 농축하고, 불용물을 여과 제거하고, 여액은 약 130 g 으로 농축하고, 25 ml 의 30 % 에테르성 염산을 첨가하고, 1 시간 동안 실온에서 및 0 °C 에서 1 시간 동안 계속해서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 30 ml 의 에틸 아세테이트로 0 °C 에서 2 회 세정하여 87.4 % 의 언급된 부분입체이성질체를 함유하며 수율 57.9 % 에 해당하는 19.5 g 의 (2R,3S)-1-[2-(2,5 디플루오로-페닐)-2-히드록시-3-메틸-펜트-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움-클로라이드 (순도 80.6 %) 를 수득하였다.

<51>

NMR (DMSO): 0.93 (d,3H), 3.18-3.30 (m,2H), 4.6 (s,2H), 5.97 (s,1H), 6.9-7.2 (m,3H), 7.6 (s,1H), 8.3 (s,1H).

<52>

실시예 6

<53>

15.12 g (214.5 mmol) 의 1,2,4-트리아졸을 120 ml 의 디메틸술폭시드에 용해시켰다. 5.836 g (143.0 mmol) 의 수산화 나트륨을 첨가하고 교반을 70 °C 에서 20 분간 계속 하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 100 ml 의 디메틸술폭시드 중의 24.81 g (71.49 mmol) 의 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,5-디플루오로-페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올 (실시예 2로부터) 를 첨가하였다. 혼합물을 70 °C 에서 3 시간 교반하였다.

<54>

반응 혼합물을 1.5 l 의 물에 붓고, 300 ml 의 톨루엔으로 추출하며; 유리섬유/필터 페이지 상에서 분리를 수행하였다. 수성상을 300 ml 의 톨루엔으로 추출하고 유기상은 각기 500 ml 의 물로 2 회, 후속하여 200 ml 의 물 및 각기 50 ml 의 2N 염산 수용액으로 2 회 추출하였다. 수성상을 합하고, 125 ml 의 6M 탄산 칼륨 수용액으로 알칼리성이 되게하고, 각기 150 ml 의 에틸 아세테이트로 3 회 추출하고, 에틸 아세테이트 상은 각기 250 ml 의 물로 2 회 세정하고, 합하며, 황산 나트륨 상에서 건조하고 여과하였다. 5.309 g (57.19 mmol) 의 옥살산을 첨가한 후, 혼합물을 약 60 g 으로 농축시키고, 1 시간 동안 0 °C 에서 교반하고, 여과하며 20 ml 의 에틸 아세테이트 (0 °C) 및 20 ml 의 에틸 아세테이트/n-헥산 1:1 로 세정하여 98.5% 의 언급된 부분입체이성질체를 함유하는 13.12 g 의 (2R,3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-히드록시-3-메틸-펜텐-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움-옥살레이트(순도90 %) 를 수득하였으며, 이것은 45.0 % 의 수율에 해당한다.

<55>

NMR (DMSO): 실시예 5 와 동일.

<56>

실시예 7

<57>

3.174 g (45.03 mmol) 의 1,2,4-트리아졸을 22.0 ml 의 디메틸술폭시드에 용해시켰다. 1.225 g (30.02 mmol) 의 수산화 나트륨을 첨가하고 혼합물은 70 °C 에서 20 분간 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 20 ml 의 디메틸술폭시드 중에 있는 5.030 g (15.01 mmol) 의 (2R,3S)-1-클로로-2-(2,4-디플루오로-페닐)-3-메틸-펜트-4-인-2-올 용액 (실시예 4로부터)을 첨가하고 혼합물을 70 °C 에서 3 시간 동안 교반하였다.

<58>

반응 혼합물을 100 ml 의 물에 붓고, 각기 100 ml 의 톨루엔으로 2 회 추출하고, 유기상은 각기 100 ml 의 물로 세정하고 이어서 2N 염산 수용액 100 ml 로 1 회 및 각기 80 ml 로 2 회 세정하고; 염산 상을 합하며, 6M 탄산 칼륨 수용액으로 알칼리성이 되도록 하고, 각기 80 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하고, 에틸 아세테이트 상은 각기 50 ml 의 물로 2 회 세정하고, 합하고, 황산 나트륨 상에서 건조하고, 여과하며, 각기 약 20 ml 의 에틸 아세테이트로 세정하고 증발 건조시켰다. 46 % 수율에 해당하는 3.074 g 의 (2R,3S)-2-(2,4-디플루오로-페닐)-3-메틸-1-[1,2,4] 트리아졸-1-일-펜트-4-인-2-올(순도 82 %) 을 수득하였다. 이것을 25 ml 의 t-부

틸-메틸 에테르 중에서 1 시간 동안 끓이고, 0 °C 로 냉각하고, 여과하며 0 °C 에서 t-부틸-메틸 에테르로 세정하여 수율 39.8 % 에 해당하는 100 % 순도의 백색 결정으로써 생성물 1.655 g 을 수득하였다.

<59> NMR (CDCl₃): 1.0 (d, 3H), 2.3 (s, 1H), 3.2 (q, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.85 (qxd, 2H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

<60> 실시예 8

<61> 500 ml 의 탈이온수 중의 소듐(메타)과요오드산염 27.51 g (128.6 mmol) 용액을 71.30 mg (0.322 mmol) 의 산화 루테튬(IV) 수화물에 5 분에 걸쳐 0 °C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물은 황색으로 변화였다. 101.3 μl (0.225 mmol) 의 ADOGEN[®] 464 을 첨가하고 35 분 내에 6-7 °C 에서 300 ml 의 아세트산 및 60 ml 의 탈이온수 중의 (2R,3S)-1-[2-(2,5-디플루오로페닐)-2-히드록시-3-메틸-펜텐-4-이닐]-1H-[1,2,4]트리아졸-4-이움-옥살레이트 용액 (실시에 6으로부터) 13.12 g (32.15 mmol) 을 첨가하고, 마지막 반응물은 적가하였다. 실온으로 가온 한 후, 혼합물을 실온에서 2 시간 30 분 동안 교반하였다.

<62> 80 ml 의 이소프로판올을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온 (pH 1.4) 에서 10 분간 계속 교반한 후, 22-26 °C 에서 4N 수산화 나트륨 수용액 약 280 ml 로 pH 를 4 로 조절하고, 600 ml 의 물로 희석하고, 각기 500 ml 의 에틸 아세테이트로 6 회 추출하고, 유기상을 합하고, 황산 나트륨 상에서 건조 및 증발시켰다. 18.9 g 의 갈색 반결정 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4] 트리아졸-1-일-부티르산을 수득하고, 이것을 100 ml 의 에틸 아세테이트에 용해시키고, 환류 조건하에 30 분간 끓이고, 얼음으로 용액을 실온으로 냉각시키고, 15 ml 의 약 30 % 에테르성 염산을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 및 0 °C 에서 30 분 동안 교반하고, 여과하며, 에테르로 세정하고 수득된 결정은 40 °C 에서 감압하에 2 시간 동안 건조 시켰다. 수율 95.1 % 에 해당하며, 99.4 % 의 언급된 부분 입체 이성질체를 함유하는 12.75 g 의 생성물을 백색 분말 (순도 80 %) 로써 수득하였다. 화합물은 m.p. 162-178 °C (분해) 를 갖는다.

<63> NMR (DMSO): 0.88 (d, 3H), 2.50 (s, 1H), 3.12 (q, 1H), 4.75 (dxd, 2H), 6.0 (vb, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.1-7.25 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.5 (s, 1H).

<64> 실시예 9

<65> 30 ml 탈이온수 중에 있는 2.499 g (11.68 mmol) 의 소듐 (메타)과요오드산염을 0 °C 에서 10 분내에 12.96 mg (0.0584 mmol) 의 산화 루테튬(IV) 수화물에 첨가하였다. 반응 혼합물은 황색으로 변화였다. 8.264 mg (0.0205 mmol) 의 ADOGEN[®] 464 을 첨가하고 후속하여 20 ml 아세트산 중에 있는 810.0 mg (2.921 mmol) 의 (2R,3S)-2-(2,4-디플루오로페닐)-3-메틸-1-[1,2,4]트리아졸-1-일-펜트-4-인-2-올 (실시에 7로부터) 용액 및 2 ml 의 탈이온수를 15 분 내에 5-8 °C 에서 적가하였다. 혼합물은 실온에서 1 시간 동안 교반하였다.

<66> 2 ml 의 이소프로판올을 반응 혼합물에 첨가한 후, pH 는 약 40 ml 의 2N 수산화 나트륨 수용액으로 4 가 되도록 조절하고, 혼합물은 100 ml 의 물로 희석하고, 각기 40 ml 의 에틸 아세테이트로 4 회 추출하고, 유기상을 합하고, 황산 나트륨 상에서 건조, 30 g 의 실리카겔 상에서 여과 및 증발건조 시켰다. 893 mg 의 (2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]-트리아졸-1-일-부티르산을 수득하였고, 이것을 20 분 동안 에틸 아세테이트 중에서 환류 조건하에 가열하고, 실온으로 냉각 및 증발시켰다. 수율 88 % 에 해당하는 99 % 의 언급된 부분입체이성질체를 함유하는 생성물 760 mg 을 수득하였다.

<67> NMR (DMSO): 0.85 (d, 3H), 3.1 (q, 1H), 4.72 (dxd, 2H), 5.8 (vb, 1H), 6.8-6.90 (m, 1H), 7.1-7.35 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

<68> 실시예 10

<69> 오일욕중에 자기 교반기가 있는 유리 압력 튜브에서 250.0 mg (0.840 mmol) 의 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-부티르산을 10.00 ml 의 톨루엔에 용해시켰다.

<70> 219.0 μl (1.050 mmol) 의 헥사메틸디실라잔 및 534.8 μl (3.360 mmol) 의 0,0-디에틸디티오포스페이트를 첨가하고 혼합물은 16 시간동안 125 °C 에서 교반하였다.

<71> 반응 혼합물을 12 ml 의 빙냉 2N 염산 수용액에 붓는다. 압력 튜브는 10 ml 의 톨루엔 및 3 ml 아세트산으로 헹구었다. 추출한 후, 유기상은 5 ml 의 빙냉 2N 염산 수용액으로 재 추출한 후, 수성상은 합하고, 10 ml

의 4N 수산화 나트륨 수용액으로 알칼리성이되게 하고, 각기 25 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하며, 유기상은 10ml 의 물로 세정하고, 합하며, 황산 나트륨 상에서 건조 및 증발건조 시켰다. 130 mg 의 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]-트리아졸-1-일-티오부티르아미드를 황색 발포체로써 수득하였으며, 이것을 약 3 ml 의 염화 메틸렌: n-헥산 1:1 에 용해, 여과, 1 ml 의 염화 메틸렌: n-헥산 1:1 로 세정하였으며 생성된 결정물을 감압하에 실온에서 건조하여 수율 24.7 % 에 해당하는 65 mg 의 생성물을 백색 결정으로써 수득하였다.

<72> NMR (DMSO): 0.94 (d,3H), 3.60 (q,1H), 4.52 (d,1H), 4.85 (d,1H), 6.6 (s,1H), 6.9-7.25 (3m,3H), 7.60 (s,1H), 8.3 (s,1H), 9.95 및 10.1 (2s,2x1H).

<73> 이 생성물은 예컨대 남아프리카 특허 99/1763 (실시예 4h 참조)와 같이 공지 방식에 따라 (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)-티아졸-2-일]-2-(2,5-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-부탄-2-올로 전환될 수 있다.

<74> 실시예 11

<75> 10 g (27 mmol) 의 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]-트리아졸-1-일-부티르산(옥살레이트 염)을 200 ml 의 테트라히드로푸란에 용해시키고 5.8 g (35 mmol) 1,1'-카르보닐디이미다졸을 첨가한 후 3 시간 동안 60 °C 에서 교반하였다. 용매 증발 후에 반응 혼합물을 300 ml 의 0.5N-HCl 수용액에 붓고 각기 300 ml 의 에틸아세테이트로 3 회 추출하였다. 추출물은 Na₂SO₄ 상에서 건조 및 증발시켰다. 7.1 g (94% 수율)의 (3R,4R)-4-(2,5-디플루오로-페닐)-3-메틸-4-[1,2,4] 트리아졸-1-일메틸-옥세탄-2-온이 수득되었다.

<76> NMR (CDCl₃): 1.12 (d,3H), 3.98 (q,1H), 4.90 (dxd,2H), 7.05-7.20 (m,3H), 7.88 (s,1H), 8.14 (s,1H).

<77> 실시예 12

<78> 7.1g (25.4 mmol)의 (3R,4R)-4-(2,5-디플루오로페닐)-3-메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일메틸-옥세탄-2-온을 250 ml 암모니아수 (NH₄OH 25%)에 용해시키고, 64 mg (0.5 mmol) 의 디메틸아미노피리딘을 첨가한 후, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 7.55 g (100% 수율)의 조 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로-페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-부티르아미드를 수득하였다.

<79> NMR (DMSO): 0.8 (d,3H), 3.20 (q,1H), 4.62 (d,1H), 4.74 (d,1H), 6.72 (s,1H), 6.89-6.95 (m,1H), 7.04-7.2 (m,2H), 7.6 (s,2H), 8.1 (s,1H), 8.3 (s,1H).

<80> 실시예 13

<81> 5.8g(20 mmol)의 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로-페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-부티르아미드를 7.3 ml (78 mmol) 의 POCl₃ 와 함께 3 시간 동안 40°C 에서 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 과량의 POCl₃ 를 감압하에 증발시켜 10.3 g 의 조 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-부티로니트릴을 수득하였으며, 이것은 다음 단계(실시예 14) 에서 직접 사용하였다.

<82> 실시예 14

<83> 6.16 g (20 mmol) 의 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]-트리아졸-1-일-부티로니트릴을 150 ml 의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 120 ml 의 20% 암모늄 술피드 수용액을 첨가한 후, 2 상의 반응 혼합물을 60 °C 에서 4 시간 동안 진탕시켰다. 워크업을 위해 반응 혼합물을 250 ml의 물에 붓고 각기 300 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 조결정은 25 ml 의 t-부틸메틸에테르로 실온에서 1 시간동안 처리하고, 여과 및 건조시켰다. 제 1 수확물 및 제 2 수확물은 4.35 g (71%) 의 순수한 (2R,3R)-3-(2,5-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-티오부티르아미드로 수득되었다.

<84> NMR 스펙트럼은 실시예 10 에서 기술된 것과 동일하였다.

<85> 실시예 15

<86> 165 mg (0.55 mmol) 의 (2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐)-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일-부티르산을 3.3 ml 의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 120 mg (0.72 mmol) 의 1,1'-카르보닐디이미다졸을 첨가한 후, 2 시간 동안 60°C 에서 교반하였다. 반응 혼합물을 10 ml 의 0.5N HCl 수용액에 붓고, 각기 25 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출, 건조 및 증발 건조시켰다. 조 잔류물은 6 ml 의 25% 수산화 암모늄 수용액에 용

해시키고, 2mg 의 디메틸아미노피리딘을 첨가한 후, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시킨 후, 생성된 잔류물은 40 °C 에서 3 시간 동안 200 mg 의 POCl₃ 로 처리하였다. 과량의 POCl₃ 를 감압하에 증발시킨 후, 조 생성물을 물에 붓고 15 ml 의 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 유기상은 Na₂SO₄ 로 건조 및 증발시켰다. 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 (용리액 에틸 아세테이트/n-헥산 1:1)하여 95 mg (74%) 의 (2R,3R)-3-(2,4-디플루오로페닐-3-히드록시-2-메틸-4-[1,2,4]트리아졸-1-일부티로니트릴을 수득하였다.

<87> NMR (DMSO): 1.05 (d,3H), 3.1 (q,1H), 4.70 (dxd,2H), 6.60 (s,1H), 6.95-7.05 (m,1H), 7.2- 7.25 (m,1H), 7.30-7.40 (m,1H), 7.75 (s,1H), 8.40 (s,1H).

<88> 이 화합물은 상기 실시예 14 에서와 유사하게 티오아미드로 전환될 수 있다. 티오아미드는 예컨대, 남아프리카 특허 99/1763 (실시예 4h 참조) 또는 EP 0 667 346 A2 (실시예 88 참조) 에서와 같이 공지된 방식에 따라 (2R,3R)-3-[4-(4-시아노페닐)-티아졸-2-일]-2-(2,4-디플루오로페닐)-1-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-부탄-2-올로 전환될 수 있다.