



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0040671  
(43) 공개일자 2011년04월20일

(51) Int. Cl.

C07D 473/18 (2006.01) C07D 473/30 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0090327

(22) 출원일자 2010년09월15일

심사청구일자 2010년09월15일

(30) 우선권주장

1020090096875 2009년10월12일 대한민국(KR)

1020100020106 2010년03월05일 대한민국(KR)

(71) 출원인

한미홀딩스 주식회사

서울특별시 송파구 방이동 45

(72) 발명자

이재현

경기도 용인시 수지구 신봉동 L G 자이 1차 아파트 114동 1504호

박가승

경기도 용인시 수지구 신봉동 한화아파트 301동 301호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일광장특허법인, 장성구

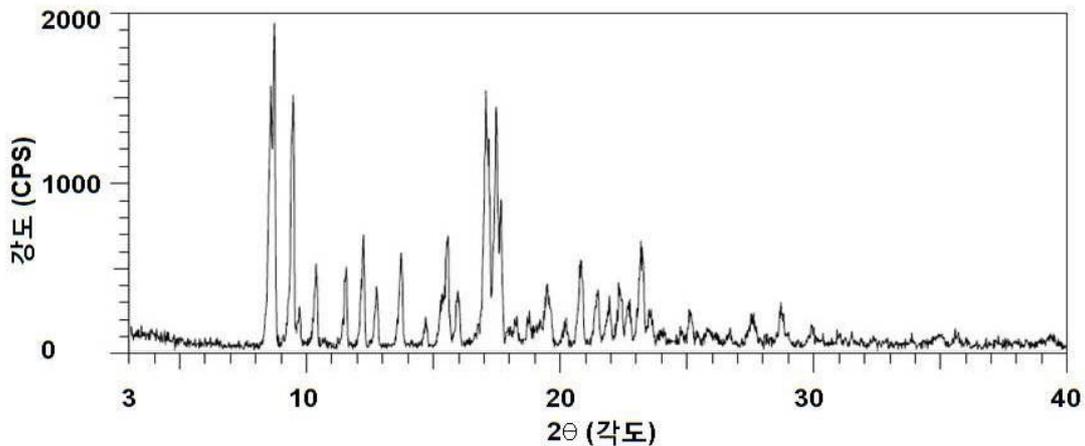
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 엔테카비르의 신규한 제조방법 및 이에 사용되는 중간체

(57) 요약

본 발명은 엔테카비르의 신규한 제조방법 및 이에 사용되는 신규 중간체에 관한 것으로서, 본 발명에 따르면 목적하는 엔테카비르를 신규한 중간체들로부터 고수율로 대량으로 용이하게 제조할 수 있다.

대표도



(72) 발명자

**김진희**

경기도 화성시 동탄면 중리 성원상떼빌 103동 100  
5호

**최태진**

경기도 성남시 분당구 이매동 진흥아파트 813동  
102호

**이지은**

서울특별시 강서구 등촌3동 동성아파트 102동 904  
호

**한정희**

대전광역시 유성구 구룡동 304-1

**방효정**

경기도 용인시 기흥구 신갈동 신미주아파트 101동  
1704호

**정선영**

대전광역시 서구 갈마동 266-56 명품빌라 102호

**장영길**

서울특별시 송파구 잠실동 44번지 레이크 팰리스  
121동 1301호

**이관순**

서울특별시 송파구 오금동 우창아파트 3동 404호

**김맹섭**

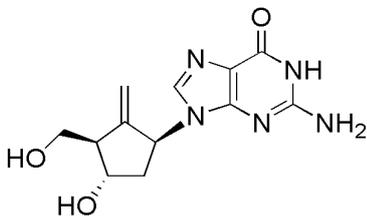
서울특별시 강동구 둔촌동 둔촌주공아파트 301동  
203호

**특허청구의 범위**

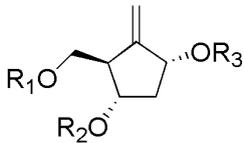
**청구항 1**

- (1) 하기 화학식 2의 알파-엑소메틸렌 화합물을 가수분해하여 하기 화학식 3의 화합물을 합성하는 단계;
- (2) 상기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 퓨린계 화합물과 미쯔노부 반응시켜 하기 화학식 5의 뉴클레오사이드 화합물을 제조하는 단계;
- (3) 상기 화학식 5의 뉴클레오사이드 화합물을 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및
- (4) 상기 화학식 6의 화합물을 가수분해 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법:

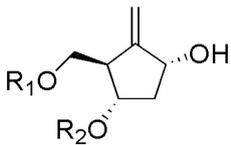
[화학식 1]



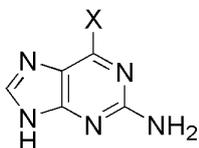
[화학식 2]



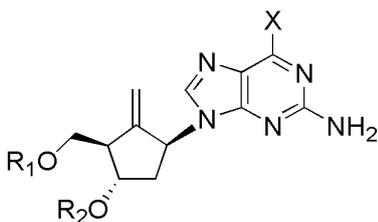
[화학식 3]



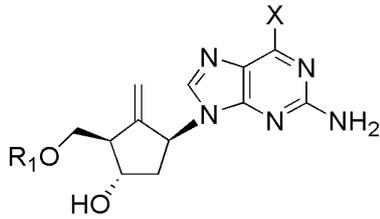
[화학식 4]



[화학식 5]



[화학식 6]



상기 식에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 하이드록시-보호 라디칼이거나, 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 함께 사이클릭 하이드록시-보호 라디칼을 형성할 수 있으며;

R<sub>3</sub>은 벤조일 또는 아릴벤조일이고;

Tf는 트리플루오로메탄술포닐이고;

X는 할로겐 또는 벤질옥시이다.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 하이드록시-보호라디칼이 페닐기로 모노, 디 또는 트리 치환된 메틸기; 알콕시기 또는 니트로기로 치환된 벤질기; 비치환되거나, 알콕시기 또는 니트로기로 치환된 벤조일기; 비치환되거나, 알킬기 및 아릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 실릴기; 알릴기; 알콕시알킬기; 및 테트라하이드로피라닐기로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 사이클릭 하이드록시-보호라디칼이 벤질리덴, 나프틸리덴, 4-페닐벤질리덴, 사이클릭아세탈, 사이클릭케탈, 사이클릭카보네이트, 사이클릭 오르토(ortho) 에스테르 및 사이클릭 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필)디실옥산디일기로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 X가 클로로 또는 벤질옥시인 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서,

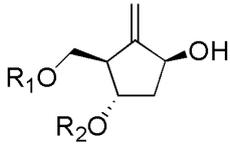
상기 단계 (2)에서의 미쯔노부 반응이 트리페닐포스핀 및 디(C<sub>1-6</sub> 알킬)아조디카르복실레이트의 존재 하에 수행되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

### 청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 2의 알파-엑소메틸렌 화합물이 하기 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물을 미쯔노부(Mitsunobu) 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법:

[화학식 7]



상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

**청구항 7**

제 6 항에 있어서,

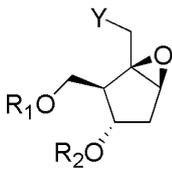
상기 미쯔노부 반응이 상기 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물을 트리페닐포스핀 및 디(C<sub>1-6</sub> 알킬)아조디카복실레이트와 반응시켜 수행되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 8**

제 6 항에 있어서,

상기 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물이 하기 화학식 8의 에폭사이드 화합물을 가수분해 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법:

[화학식 8]



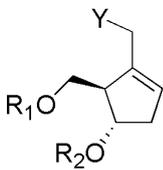
상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, Y는 알킬실릴 또는 아릴실릴이다.

**청구항 9**

제 8 항에 있어서,

상기 화학식 8의 에폭사이드 화합물이 하기 화학식 9의 사이클로알켄 화합물을 과산화물과 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법:

[화학식 9]



상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, Y는 알킬실릴 또는 아릴실릴이다.

**청구항 10**

제 9 항에 있어서,

상기 과산화물이 메타-클로로퍼옥시 벤조산, 과산화수소, t-부틸하이드로 퍼옥사이드, 오스뮴 테트록사이드, 과산화요오드산 나트륨 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 11**

제 9 항에 있어서,

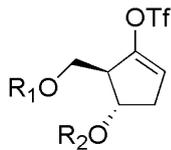
상기 화학식 9의 사이클로알켄 화합물이 결정형 고체인 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 12**

제 9 항에 있어서,

상기 화학식 9의 사이클로알켄 화합물이 하기 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물을 금속촉매의 존재 하에서 알킬실릴메틸마그네슘 클로라이드 또는 아릴실릴메틸마그네슘 클로라이드와 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법:

[화학식 10]



상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, Tf는 트리플루오로메탄술포닐이다.

**청구항 13**

제 12 항에 있어서,

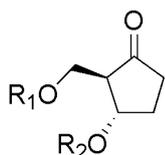
상기 금속촉매가 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀인 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 14**

제 12 항에 있어서,

상기 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물이 하기 화학식 11의 케톤 화합물을 염기의 존재 하에서 트리플화제와 반응시켜 제조되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법:

[화학식 11]



상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

**청구항 15**

제 14 항에 있어서,

상기 반응이 20 내지 -29 ℃의 온도 범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 16**

제 14 항에 있어서,

상기 염기가 리튬 헥사메틸디실라잔, 칼륨 헥사메틸디실라잔, 나트륨 헥사메틸디실라잔, 리튬 디이소프로필아미드, n-(C<sub>1-6</sub> 알킬)리튬, 리튬 테트라메틸피페리디드, 칼륨-부톡시드, 칼륨-펜톡시드, 칼륨 아밀레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 17**

제 14 항에 있어서,

상기 트리플화제가 트리할로메탄술폰산 무수물, C<sub>1-6</sub>의 알킬기 또는 C<sub>6-18</sub>의 아릴기로 N-치환된 트리플리미드, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 18**

제 14 항에 있어서,

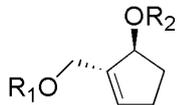
상기 화학식 11의 케톤 화합물이,

(1) 하기 화학식 12의 사이클로펜텐 화합물을 (+)-디이소피노캄페일보란 및 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 반응시킨 후, 반응물을 탄화수소계 추출용매로 추출하여 얻은 유기층을 물과 알코올의 혼합물로 세척하고, 결정화 용매로 결정화하여 하기 화학식 13의 사이클로펜탄올 화합물을 결정형 고체로 제조하는 단계; 및

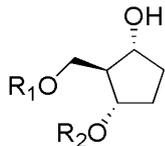
(2) 상기 화학식 13의 사이클로펜탄올 화합물을 피리딘·SO<sub>3</sub> 착체, 트리알킬아민 및 디메틸술폰폭사이드의 혼합물과 산화 반응시키는 단계

를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법:

[화학식 12]



[화학식 13]



상기 식에서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

**청구항 19**

제 18 항에 있어서,

상기 단계 (1)에서 물과 알코올의 혼합물로 세척시 물과 알코올의 중량비를 1 : 1 내지 1 : 3 범위 내에서 변화시키면서 3회 이상 세척하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 20**

제 18 항에 있어서,

상기 물과 알코올의 중량비를 1 : 1, 1 : 1.5, 1 : 2, 1 : 2.5 및 1 : 3으로 변화시키면서 5회 세척하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

**청구항 21**

제 18 항에 있어서,

상기 결정화 용매가 헥산, 헵탄, 옥탄, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법.

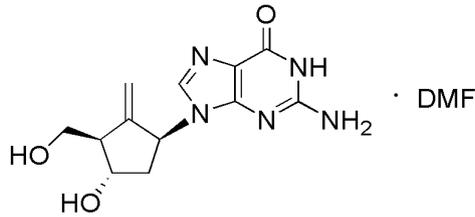
**청구항 22**

제 1 항에 있어서,

상기 가수분해 반응의 결과로 수득된 화합물을 디메틸포름아미드 용매 중에서 용해시킨 후 결정화하여 하기 화

학식 14의 엔테카비르 디메틸포름아미드 용매화물을 제조하고, 제조된 용매화물을 다시 물 중에서 용해시킨 후 재결정화하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법:

[화학식 14]

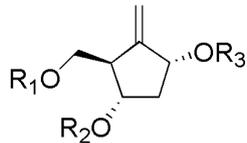


상기 식에서, DMF는 디메틸포름아미드이다.

**청구항 23**

하기 화학식 2의 알파-엑소메틸렌 화합물:

[화학식 2]

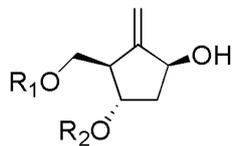


상기 식에서, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>3</sub>은 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

**청구항 24**

하기 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물:

[화학식 7]

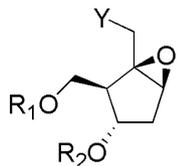


상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

**청구항 25**

하기 화학식 8의 에폭사이드 화합물:

[화학식 8]

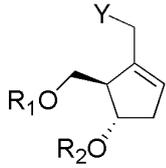


상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, Y는 알킬실릴 또는 아릴실릴이다.

**청구항 26**

하기 화학식 9의 사이클로알켄 화합물:

[화학식 9]



상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, Y는 알킬실릴 또는 아릴실릴이다.

**청구항 27**

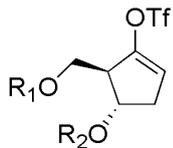
제 26 항에 있어서,

상기 사이클로알켄 화합물이 X-선 회절 분석시 10% 이상의 피크강도를 가지는 피크를 8.5, 8.6, 9.3, 9.6, 10.3, 11.4, 12.1, 12.7, 13.6, 14.6, 15.3, 15.5, 15.9, 17.0, 17.4, 17.6, 18.2, 18.7, 19.4, 19.6, 20.8, 21.4, 21.9, 22.3, 22.6, 23.2, 23.5, 25.1, 27.5 및 28.7의 회절각 ( $2\theta \pm 0.2$ )에서 나타내는 것을 특징으로 하는 사이클로알켄 화합물.

**청구항 28**

하기 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물:

[화학식 10]

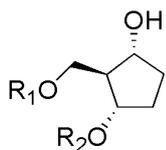


상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, Tf는 트리플루오로메탄술포닐이다.

**청구항 29**

하기 화학식 13의 결정형 사이클로펜탄올 화합물:

[화학식 13]



상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

**청구항 30**

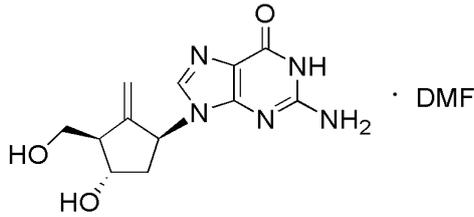
제 29 항에 있어서,

상기 결정형 사이클로펜탄올 화합물이 X-선 회절 분석시 10% 이상의 피크강도를 가지는 피크를 8.5, 8.9, 10.4, 11.8, 13.2, 13.6, 14.0, 15.7, 17.3, 17.9, 18.4, 18.9, 19.4, 20.2, 20.6, 20.9, 21.6, 22.0 및 25.2의 회절각 ( $2\theta \pm 0.2$ )에서 나타내는 것을 특징으로 하는 결정형 사이클로펜탄올 화합물.

**청구항 31**

X-선 회절 분석시 10 % 이상의 피크강도를 가지는 피크를 10.2, 14.4, 14.5, 16.6, 17.9, 18.8, 19.3, 19.8, 21.4, 21.9, 24.5, 25.5, 25.8, 26.7, 29.3 및 30.2의 회절각 ( $2\theta \pm 0.2$ )에서 나타내는, 하기 화학식 14의 결정형 엔테카비르 디메틸포름아미드 용매화물:

[화학식 14]



상기 식에서, DMF는 디메틸포름아미드이다.

### 청구항 32

엔테카비르를 디메틸포름아미드 용매 중에서 용해시킨 후 이로부터 화학식 14의 화합물을 결정화하는 단계를 포함하는, 제 31 항에 따른 결정형 엔테카비르 디메틸포름아미드 용매화물의 제조방법.

### 명세서

#### 기술분야

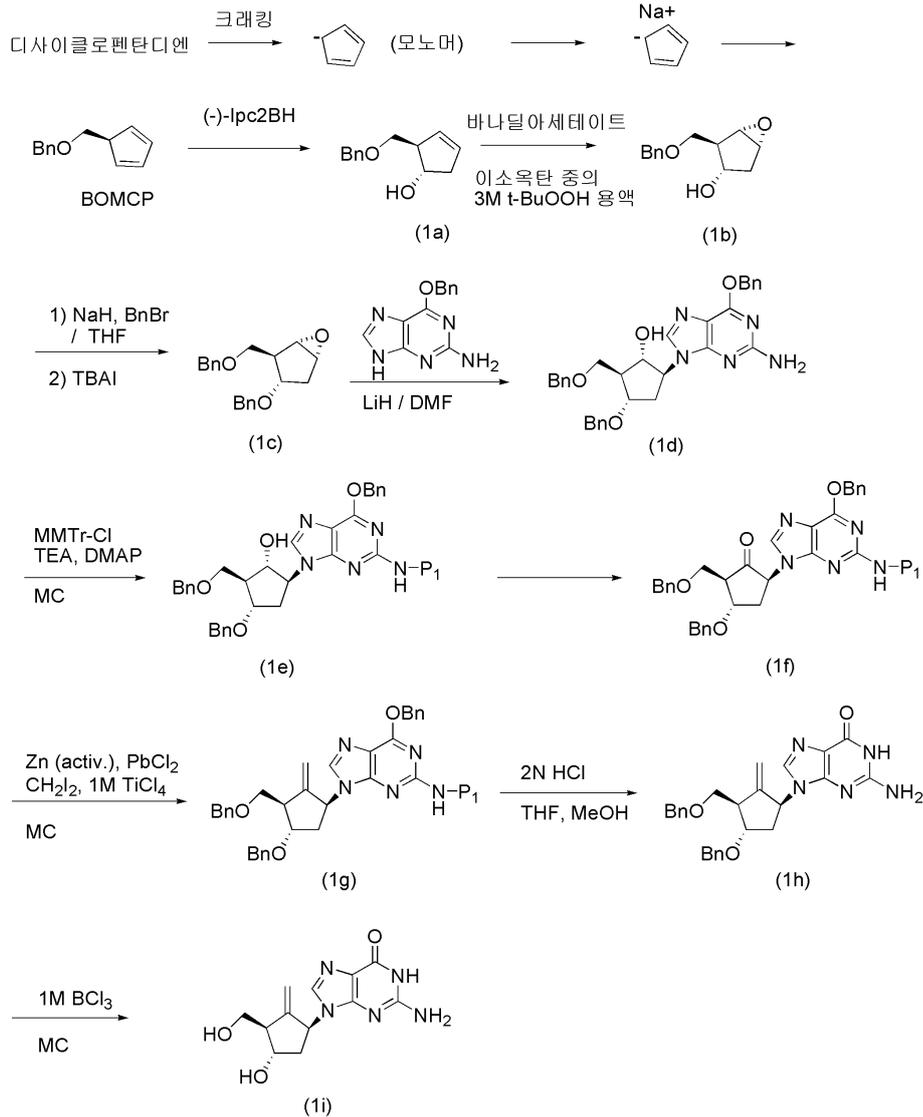
[0001] 본 발명은 엔테카비르(entecavir)의 신규한 제조방법 및 이에 사용되는 유용한 중간체에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 엔테카비르, [1-S-(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ )]-2-아미노-1,9-디하이드로-9-[4-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-2-메틸렌사이클로펜틸]-6H-퓨린-6-온은 B형 간염 바이러스 감염에 대한 치료제로 사용되고 있는 항바이러스제로서, 사이클로펜탄의 1S-위치에 퓨린, 2-위치에 엑소메틸렌, 3R-위치에 하이드록시메틸, 그리고 4S-위치에 하이드록시가 있는 입체구조를 갖는다.

[0003] 엔테카비르를 제조하는 방법이 다양하게 알려져 있는데, 그 일례로 미국특허 제5,206,244호 및 국제공개특허 제 WO 98/09964호에는 하기 반응식 1에서 도시된 바와 같이 수행하여 엔테카비르를 제조하는 방법이 개시되어 있다:

[0004] [반응식 1]



[0005]

[0006]

상기 식에서 P<sub>1</sub>은 트리틸 또는 치환된 트리틸기이고, Bn은 벤질기이고, BOMCP는 벤질옥시메틸사이클로펜타디엔이고, IpcBH는 디이소피노캄페일보란이고, DMAP는 N,N-디메틸-4-아미노피리딘이고, DMF는 디메틸포름아미드이고, MC는 메틸렌클로라이드이고, MMTr-Cl은 4-모노메톡시트리틸 클로라이드이고, TBAI는 테트라부틸암모늄 아이오다이드이고, TEA는 트리에틸아민이며, THF는 테트라히드로퓨란이다.

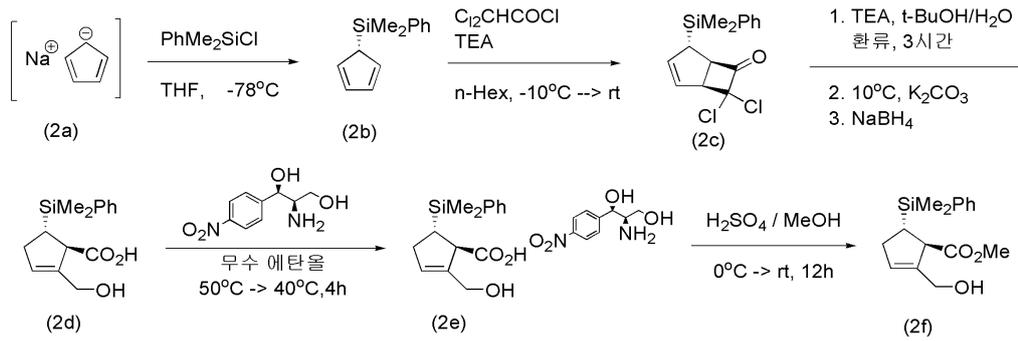
[0007]

그러나, 상기 방법은 1) 사이클로펜타디엔 모노머로부터 중간체인 화합물 (1a)의 합성시 사이클로펜타디엔 모노머가 디사이클로펜타디엔으로 전환되는 것을 방지하기 위해서는 사이클로펜타디엔 모노머를 -30 °C 이하의 온도에서 보관해야 하고, 2) 반응시 잔류하는 소듐은 위험도 및 수분에 대한 민감성이 높다는 문제가 있으며, 3) 또한 화합물 (1a)의 합성과정에서 이성질체들로의 전환을 막고 원하는 목적물을 얻기 위해서는 -70 °C 이하의 극저온에서 장시간 동안 반응을 실시하여야 하고, 4) 하이드로붕소화 반응에 (-)-디이소피노캄페일보란((-)-diisopinocampheylborane, (-)-Ipc<sub>2</sub>BH)를 사용하기 위해서는 경사여과(decantation)를 수행해야 하는 공정상의 곤란성이 있으며, 5) 중간체인 상기 (1e)의 화합물 합성과정에서 반응이 잘 진행되지 않고, 또한 6) 최종 제조된 엔테카비르를 정제하기 위해서는 MCI GELCHP-20P 수지 (Sigma-Aldrich 사제)로 컬럼 분리해야 하는 등의 문제가 있어 산업적으로 엔테카비르를 생산하는데 적용하기에는 부적합하였다.

[0008]

한편, 국제공개특허 제WO 2004/52310호 및 미국공개특허 제2005/0272932호에는 하기 중간체 (2f)로부터 엔테카비르를 제조하는 방법이 개시되어 있으며, 또한 상기 중간체 (2f)를 하기 반응식 2에서 도시된 바와 같은 공정에 따라 제조하고 있다:

[0009] [반응식 2]



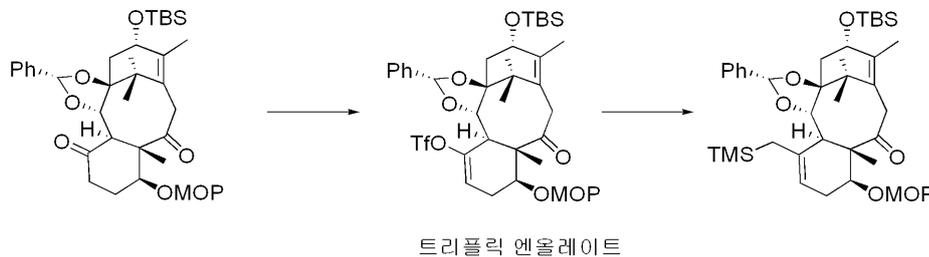
[0010]

[0011] 상기 식에서 Me는 메틸기이고, t-Bu는 t-부틸이고, Et는 에틸이고, n-Hex는 n-헥산이며, Ph는 페닐기다.

[0012] 그러나, 상기 방법 역시 중간체 (2b)를 제조하기 위해서는 사이클로펜타디엔과의 반응을 약 -70 °C 이하의 극저온에서 수행해야 하고, 또한 중간체 (2f)가 라세믹체로 얻어지기 때문에 원하는 입체화학적 구조를 분리하는데 최소한 50 % 이상의 손실이 발생하는 문제가 있다.

[0013] 한편, 트리플릭 엔올레이트 화합물을 합성하는 예가 다양하게 보고된 바 있는데, 예를 들어, 논문[J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 12980-12981]의 "Preparation of allylsilane 12"는 하기 반응식 3에 도시된 바와 같은 합성예(칼륨헥사메틸디실라잔(KHMDS)과 N-페닐트리플리미드(PhNTf<sub>2</sub>)를 사용하는 위치선택적인 반응 수행)를 개시하고 있고, 미국특허 제7,381,746 B2호는 하기 반응식 4에 도시된 바와 같은 합성예를 개시하고 있으며, 논문 [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 345-351]의 경우도 트리플릭 엔올레이트 화합물의 합성예를 개시하고 있다.

[0014] [반응식 3]



[0015]

[0016] [반응식 4]



[0017]

[0018] 상기 식에서, R은 하이드록시-보호 라디칼이고, X는 할로젠 또는 벤질옥시이고, MOP는 2-메톡시-2-프로필 에테르이고, TBS는 t-부틸디메틸실릴이고, Tf는 트리플루오로메탄술포닐이며, TMS는 트리메틸실릴이다.

[0019] 그러나, 상기 논문에 개시된 방법들은 목적하는 트리플릭 엔올레이트 화합물을 -78 °C 이하의 극저온에서 장시간 동안 반응시켜 제조하고 있고, 상기 미국특허에 개시된 방법 또한 약 -63 내지 -45 °C의 극저온에서 반응을 수행해야 한다는 어려움이 있었다. 또한, -30 °C 정도의 반응온도에서는 생성물의 합성이 진행되기에 앞서 추출물이 쉽게 분해되기 때문에, 이제까지 알려진 트리플릭 엔올레이트 화합물의 제법은 대량 생산에 부적합하다는 문제점을 갖는다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0020] 따라서, 본 발명의 목적은 엔테카비르를 고수율로 대량 제조할 수 있는 신규한 엔테카비르 제조방법 및 이에 사용되는 신규 중간체 화합물을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0021] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명은,

[0022] (1) 상기 화학식 2의 알파-엑소메틸렌 화합물을 가수분해하여 하기 화학식 3의 화합물을 합성하는 단계;

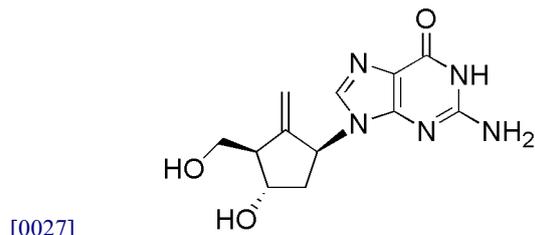
[0023] (2) 상기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 퓨린계 화합물과 미쯔노부 반응시켜 하기 화학식 5의 뉴클레오사이드 화합물을 제조하는 단계;

[0024] (3) 상기 화학식 5의 화합물을 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및

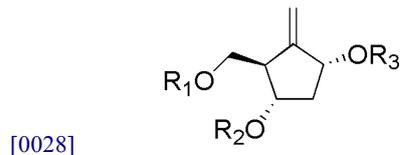
[0025] (4) 상기 화학식 6의 화합물을 가수분해 반응시키는 단계;

[0026] 를 포함하는, 하기 화학식 1의 엔테카비르의 제조방법을 제공한다:

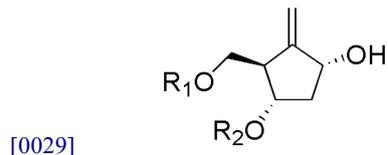
**화학식 1**



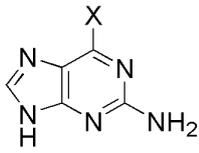
**화학식 2**



**화학식 3**

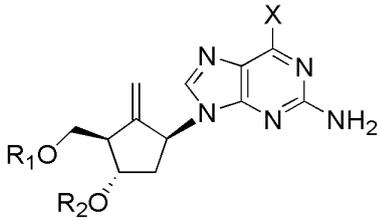


화학식 4



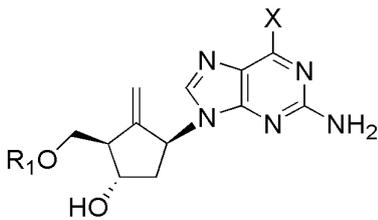
[0030]

화학식 5



[0031]

화학식 6



[0032]

[0033]

[0034] 상기 식에서,

[0035] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 하이드록시-보호 라디칼이거나, 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 함께 사이클릭 하이드록시-보호 라디칼을 형성할 수 있으며;

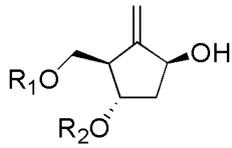
[0036] R<sub>3</sub>은 벤조일 또는 아릴벤조일이고, 바람직하게는 벤조일 또는 4-페닐벤조일이며;

[0037] Tf는 트리플루오로메탄술포닐이고;

[0038] X는 할로겐 또는 벤질옥시이다.

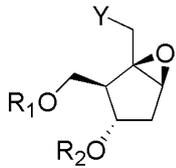
[0039] 본 발명은 또한 상기 화학식 1의 엔테카비르 또는 그 용매화물의 제조에 중간체로 사용되는 상기 화학식 2의 알파-엑소메틸렌 화합물, 및 하기 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물, 화학식 8의 에폭사이드 화합물, 화학식 9의 사이클로알켄 화합물, 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트, 및 화학식 13의 결정형 사이클로펜탄올 화합물을 제공한다:

화학식 7



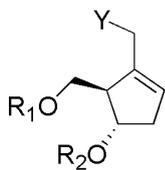
[0040]

화학식 8



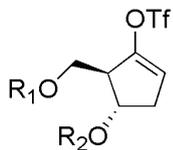
[0041]

화학식 9



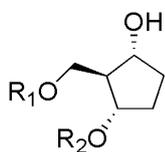
[0042]

화학식 10



[0043]

화학식 13

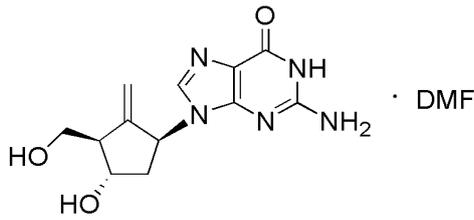


[0044]

[0045] 상기 식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 Tf는 앞서 정의한 바와 같으며, Y는 알킬실릴 또는 아릴실릴이다.

[0046] 본 발명은 또한 X-선 회절 분석시 10 % 이상의 피크강도를 가지는 피크가 10.2, 14.4, 14.5, 16.6, 17.9, 18.8, 19.3, 19.8, 21.4, 21.9, 24.5, 25.5, 25.8, 26.7, 29.3 및 30.2의 회절각 (2θ ± 0.2)에서 나타나는, 하기 화학식 14의 결정형 엔테카비르 디메틸포름아미드 용매화물 및 그 제조방법을 제공한다:

**화학식 14**



[0047]

[0048]

상기 식에서, DMF는 디메틸포름아미드이다.

**발명의 효과**

[0049]

본 발명의 방법에 따르면, 항바이러스제인 엔테카비르를 신규한 중간체들로부터 고수율로 용이하게 대량 제조할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0050]

도 1은 화학식 9의 화합물에 대한 X선 회절 분석 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2는 화학식 13의 화합물에 대한 X선 회절 분석 결과를 나타낸 그래프이다.

도 3은 화학식 14의 화합물에 대한 X선 회절 분석 결과를 나타낸 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0051]

본원에 사용되는 용어 "알킬"이란 선형 또는 분지형의 포화된 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>의 탄화수소 라디칼 사슬을 의미한다. 구체적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 헥실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0052]

본원에 사용된 용어 "알콕시"란 -OR<sub>a</sub> 기를 의미하는 것으로, 여기서 R<sub>a</sub>는 앞서 정의한 바와 같은 알킬이다. 구체적인 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시 및 t-부톡시 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0053]

본원에서 사용되는 용어 "아릴"이란 탄소수 6 내지 18의 방향족 탄화수소기를 의미하며, 나프틸, 페난트레닐 등과 같은 융합된 기 뿐만 아니라 페닐, 치환된 페닐 등과 같은 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 고리를 포함한다. 구체적인 예로는 페닐, 톨루일, 크실릴, 비페닐 및 나프틸 등을 들 수 있다.

[0054]

본원에 사용되는 용어 "하이드록시-보호 라디칼"이란, 페닐기로 모노, 디 또는 트리 치환된 메틸기(예를 들어, 벤질기, 트리틸 및 디페닐메틸 등); 알콕시기 또는 니트로기로 치환된 벤질기(예를 들어, 메톡시벤질 및 p-니트로벤질 등); 알콕시기 또는 니트로기로 치환 또는 비치환된 벤조일기(예를 들어 벤조일, 메톡시벤조일 및 p-니트로벤조일 등); 알킬기 및 아릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 실릴기(예를 들어 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 이소프로필디메틸실릴, 3급-부틸디메틸실릴, 3급-부틸디페닐실릴 및 헥실디메틸실릴 등); 알릴기; 알콕시알킬기(예를 들어, 메톡시메틸 및 (2-메톡시에톡시)메틸 등); 또는 테트라하이드로피라닐 등을 의미하며, 바람직하게는 트리틸, 벤조일 또는 3급-부틸디페닐실릴이고, 보다 바람직하게는 트리틸, 3급-부틸디페닐실릴이다.

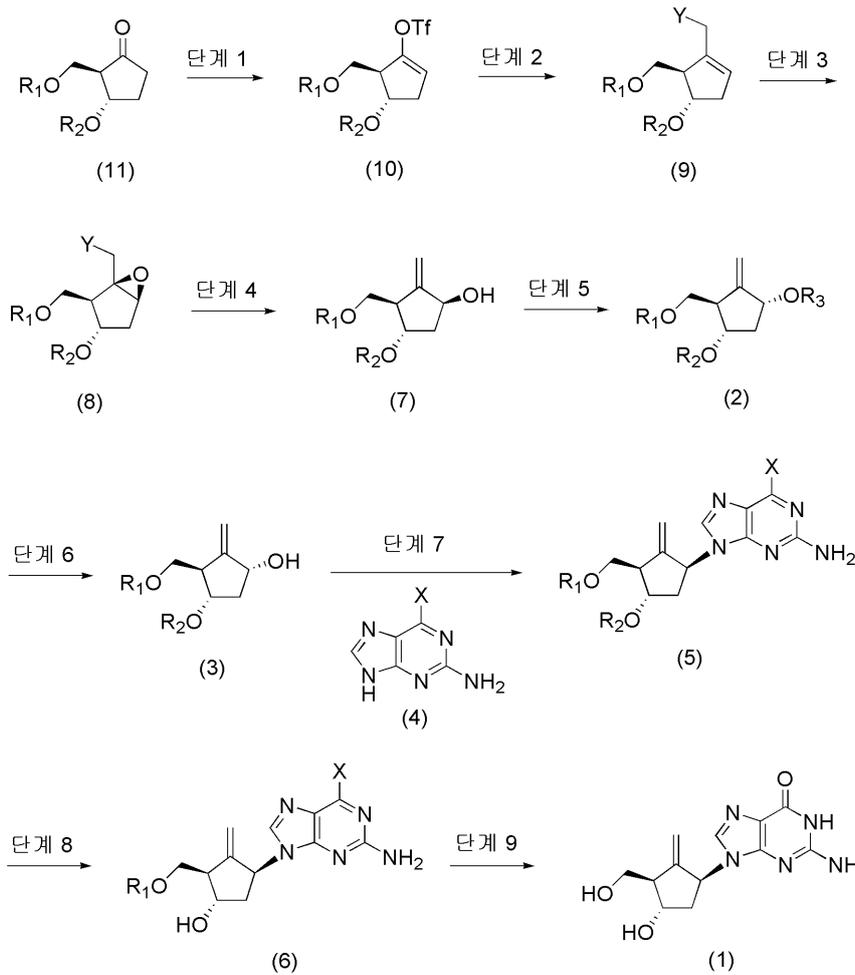
[0055]

본원에 사용되는 용어 "사이클릭 하이드록시-보호 라디칼"은 예를 들어, 벤질리덴, 나프틸리덴, 4-페닐벤질리덴, 사이클릭아세탈, 사이클릭케탈, 사이클릭카보네이트, 사이클릭 오르토(ortho) 에스테르 및 사이클릭 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필)디실록산디일 등을 의미한다.

[0056]

본 발명에 따른 화학식 1의 엔테카비르는 하기 반응식 5에 나타난 바와 같은 공정에 의해 제조할 수 있다. 그러나 하기 반응식 5는 본 발명에 따른 화학식 1의 엔테카비르를 제조하기 위한 일례일 뿐 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다:

[0057] [반응식 5]



[0058] 상기 식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Tf, X 및 Y는 상기에서 정의한 바와 같다.

[0060] 상기 반응식 5에 도시한 바와 같은 본 발명의 엔테카비르의 제조방법을 단계별로 보다 구체적으로 설명한다.

[0062] <단계 1>

[0063] 단계 1에서는, 화학식 11의 케톤 화합물을 염기의 존재 하에서 트리플화제와 반응시켜 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물을 제조한다.

[0064] 상기 염기로는 리튬 헥사메틸디실라잔(LiHMDS), 칼륨 헥사메틸디실라잔(KHMDS), 나트륨 헥사메틸디실라잔(NaHMDS), 리튬 디이소프로필아미드(LDA), n-(C<sub>1-6</sub> 알킬)리튬 (예를 들어, n-부틸리튬 등), 리튬 테트라메틸피페리디드(LiTMP), 칼륨-부톡시드, 칼륨-펜톡시드, 칼륨 아밀레이트 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 상기 염기는 화학식 11의 케톤 화합물 1몰 당량에 대하여 0.8 내지 3몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.

[0065] 상기 트리플화제로는 트리플루오로메탄술포산 무수물 등의 트리할로메탄술포산 무수물; N-페닐트리플리미드(PhNTf<sub>2</sub>) 등의 C<sub>1-6</sub>의 알킬기 또는 C<sub>6-18</sub>의 아릴기로 N-치환된 트리플리미드(triflimide); 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 상기 트리플화제는 화학식 11의 케톤 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 1.5몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.

[0066] 상기 반응은 화학식 11의 케톤 화합물과 염기를 적합한 유기 용매에 용해시킨 후 여기에 트리플화제를 첨가함으로써 수행될 수도 있고(방법 1), 또는 염기와 트리플화제의 혼합물에 화학식 11의 케톤 화합물을 적가(dropping)함으로써 수행될 수도 있다(방법 2). 이때, 상기 유기용매로는 테트라하이드로퓨란 등의 에테르류;

메틸렌클로라이드 등의 클로로알칸류; 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0067] 방법 1로 수행하는 경우 상기 반응은 -30 내지 -80 °C, 바람직하게는 -50 내지 -73 °C의 온도 범위에서 -30 °C 까지 예컨대 1 내지 2시간에 걸쳐 서서히 승온하면서 수행할 수 있고, 방법 2로 행하는 경우 상기 반응은 유기 용매 중에서 20 내지 -29 °C, 바람직하게는 0 내지 -20 °C의 온도 범위에서 예컨대 1 내지 2시간에 걸쳐 수행할 수 있다. 방법 2로 수행하는 경우 컬럼 크로마토그래피를 통한 분리공정 없이 트리플릭 엔올레이트 화합물을 -29 °C 이상의 온도에서 합성할 수 있고, 그 결과 목적하는 엔테카비르를 고수율로 대량 생산할 수 있어 보다 바람직하다.

[0068] 이러한 반응 조건의 차이에 따른 반응결과를 알아보기 위하여, 하기 표 1에 나타낸 바와 같은 조건으로 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물을 제조하고, 이로부터 단계 2를 통해 제조한 화학식 9의 사이클로알켄 화합물을 정량분석한 결과를 하기 표 1에 나타내었다. 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물의 제조시 방법 2로 수행한 경우는 방법 1로 실시한 경우에 비해 14 % 이상의 고수율로 화학식 9의 사이클로알켄 화합물을 제조할 수 있었다.

표 1

구분	화학식 11의 케톤 화합물 (g)	화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물				화학식 9의 사이클로알켄 화합물 수득 결과
		LiHMDS (eq)	PhNTf <sub>2</sub> (eq)	온도 (°C)	반응조건	
방법 1	10	2.0	1.3	-78	화학식 11의 케톤화합물+LiHMDS에 PhNTf <sub>2</sub> 첨가	8.19 g (72 %)
방법 2	10	2.0	1.3	0	LIHMDS+ PhNTf <sub>2</sub> 에 화학식 11의 케톤화합물 첨가	9.8 g (86.1 %)

[0070] <단계 2>

[0071] 단계 2에서는, 상기 단계 1에서 제조된 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물을 금속촉매의 존재 하에서 알킬실릴메틸마그네슘 클로라이드 또는 아릴실릴메틸마그네슘 클로라이드와 반응시켜 화학식 9의 사이클로알켄 화합물을 제조한다.

[0072] 상기 금속촉매로는 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀[Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] 등을 사용할 수 있으며, 상기 금속촉매는 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물 1몰 당량에 대하여 0.01 내지 0.1몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.

[0073] 상기 알킬실릴메틸마그네슘 클로라이드로는 트리메틸실릴메틸마그네슘 클로라이드 등의 (C<sub>1-6</sub> 알킬)실릴메틸마그네슘 클로라이드를 사용할 수 있으며, 상기 아릴실릴메틸마그네슘 클로라이드로는 t-부틸디페닐실릴메틸마그네슘 클로라이드 등을 사용할 수 있다. 알킬실릴메틸마그네슘 클로라이드 또는 아릴실릴메틸마그네슘 클로라이드는 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다. 이때, 알킬실릴메틸마그네슘 클로라이드 또는 아릴실릴메틸마그네슘 클로라이드는 통상적인 방법으로 마그네슘과 클로로메틸알킬실란 또는 클로로메틸아릴실란을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0074] 상기 화학식 9의 사이클로알켄 화합물의 제조 반응은 적합한 유기용매 중에서 0 내지 20 °C, 바람직하게는 5 내지 10 °C의 온도범위에서 예컨대 1 내지 3시간 동안 수행할 수 있다. 이때 상기 유기용매로는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란 등의 에테르류; 메틸렌클로라이드 등의 클로로알칸류; 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0075] 또한, 바람직하게는, 생성된 화학식 9의 사이클로알켄 화합물을 이소프로필알코올과 물의 혼합물로 결정화함으로써 화학식 9의 사이클로알켄 화합물을 결정형 고체로 얻을 수 있다.

[0076] 상기와 같은 방법에 의해 화학식 9의 사이클로알켄 화합물을 86% 이상의 수율로 제조할 수 있다.

[0077] <단계 3>

[0078] 단계 3에서는, 상기 단계 2에서 제조된 화학식 9의 사이클로알켄 화합물을 과산화물과 반응시켜 화학식 8의 에

폭사이드 화합물을 제조한다.

- [0079] 상기 과산화물로는 메타-클로로퍼옥시 벤조산, 과산화수소, t-부틸하이드로 퍼옥사이드(TBHP), 오스뮴 테트록사이드( $OsO_4$ ), 과요오드산 나트륨 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으며, 상기 과산화물은 화학식 9의 사이클로알켄 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 3몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0080] 상기 반응은 적합한 유기용매 중에서 0 내지 25 °C, 바람직하게는 10 내지 25°C의 온도범위에서 예컨대 1 내지 3시간 동안 수행할 수 있으며, 이때 유기용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, t-부탄올 등의 탄소수 1 내지 6의 알코올; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 메틸렌클로라이드 등의 클로로알칸류; 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0081] 상기와 같은 방법에 의해 화학식 8의 에폭사이드 화합물을 고체상으로 제조할 수 있다.

[0082] <단계 4>

- [0083] 단계 4에서는, 상기 단계 3에서 제조된 화학식 8의 에폭사이드 화합물을 가수분해 반응시켜 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물을 제조한다.
- [0084] 상기 가수분해 반응은 적합한 유기용매 중에서 0 내지 30 °C의 온도범위에서 수행할 수 있으며, 이때 유기용매로는 메틸렌클로라이드 등의 클로로알칸류; 메탄올 등의 탄소수 1 내지 6의 알코올; 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0085] 상기와 같은 방법에 의해 화학식 13의 사이클로펜탄올 화합물로부터는 5단계에 걸쳐 총 72%의 고수율로 제조할 수 있다.

[0086] <단계 5>

- [0087] 단계 5에서는, 상기 단계 4에서 제조된 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물을 트리페닐포스핀 및 디( $C_{1-6}$  알킬)아조디카복실레이트와 미쯔노부 반응시켜 화학식 2의 알파-엑소메틸렌 화합물을 제조한다.
- [0088] 상기 트리페닐포스핀은 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0089] 상기 디( $C_{1-6}$  알킬)아조디카복실레이트로는 디이소프로필아조디카복실레이트(DIAD), 디에틸아조디카복실레이트(DEAD) 및 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으며, 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0090] 상기 반응에는 벤조산, 4-페닐 벤조산, p-니트로 벤조산, p-메톡시 벤조산 등이 추가로 사용할 수 있으며, 이들은 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0091] 상기 반응은 적합한 유기용매 중에서 0 내지 25 °C, 바람직하게는 0 내지 5 °C의 온도범위에서 예컨대 30분 내지 2시간 동안 수행할 수 있으며, 이때 유기용매로는 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0092] 상기 반응은 트리페닐포스핀을 유기용매에 용해시켜 제조한 용액에 DIAD를 적가하고 교반하여 현탁액을 제조하고, 이와는 별도로, 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물과 벤조산의 혼합물에 테트라하이드로퓨란을 첨가하여 제조한 용액을 앞서 제조한 트리페닐포스핀과 DIAD의 현탁액에 적가함으로써 수행될 수도 있고, 또는 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물, 트리페닐포스핀 및 벤조산의 혼합물에 DIAD를 적가함으로써 수행될 수도 있다. 전자의 방법으로 수행할 경우 화학식 2의 화합물을 고체로서 68.6 %의 수율로 제조할 수 있고, 후자의 방법으로 수행할 경우 화학식 2의 화합물을 고체로서 70%의 수율로 제조할 수 있다. 이와 같이 후자의 방법으로 수행할 경우 수율이 높을 뿐더러 1개의 반응기를 사용하기 때문에 엔테카비르의 대량생산에 보다 유용하다.

[0093] <단계 6>

[0094] 단계 6에서는, 상기 단계 5에서 제조된 화학식 2의 화합물을 염기 용액 중에서 가수분해 반응시켜 화학식 2의

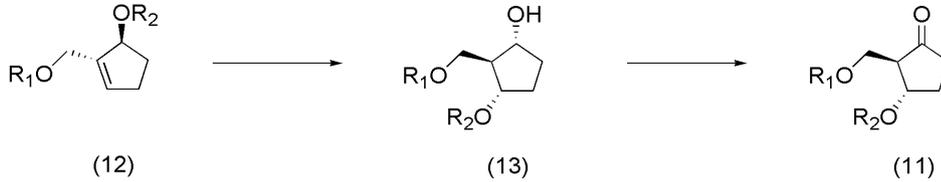
화합물에서의 벤조일기를 탈보호함으로써 화학식 3의 화합물을 제조한다.

- [0095] 상기 가수분해시 염기로는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 암모니아수 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 이때 염기는 화학식 2의 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0096] 상기 가수분해 반응은 적합한 유기용매 중에서 -5 °C 내지 상온, 바람직하게는 0 내지 5 °C의 온도범위에서 예컨대 30분 내지 5시간 동안 수행할 수 있으며, 이때 유기용매로는 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0097] <단계 7>
- [0098] 단계 7에서는, 상기 단계 6에서 제조된 화학식 3의 화합물을 화학식 4의 퓨린계 화합물과 미쯔노부 반응시켜 하기 화학식 5의 뉴클레오사이드 화합물을 제조한다.
- [0099] 상기 화학식 4의 퓨린계 화합물로는 2-아미노-6-클로로퓨린 등의 2-아미노-6-할로퓨린; 또는 6-O-벤질구아닌 등을 사용할 수 있다. 상기 퓨린계 화합물은 화학식 3의 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0100] 상기 미쯔노부 반응은 트리페닐포스핀 및 디(C<sub>1-6</sub> 알킬)아조디카르복실레이트의 존재 하에서 적합한 유기용매 중에서 0 내지 25 °C, 바람직하게는 0 내지 5 °C의 온도범위에서 30분 내지 2시간 동안 수행되는 것이 바람직하다.
- [0101] 상기 트리페닐포스핀은 화학식 3의 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0102] 상기 디(C<sub>1-6</sub> 알킬)아조디카르복실레이트로는 디이소프로필아조디카르복실레이트(DIAD), 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD) 및 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으며, 이들 화합물은 화학식 3의 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0103] 또한 상기 유기용매로는 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0104] 상기와 같은 방법에 의해 고체상의 화학식 5의 뉴클레오사이드 화합물을 64.7 %의 수율로 제조할 수 있다.
- [0105] <단계 8>
- [0106] 단계 8에서는, 상기 단계 7에서 제조된 화학식 5의 화합물을 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF)와 반응시켜 보호기 R<sub>2</sub>를 탈보호함으로써 하기 화학식 6의 화합물을 제조한다.
- [0107] 상기 테트라부틸암모늄플루오라이드는 화학식 5의 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 2몰 당량의 양으로 사용할 수 있다.
- [0108] 상기 반응은 적합한 유기용매 중에서 20 내지 30 °C, 바람직하게는 20 내지 25 °C에서 예컨대 1 내지 5시간 동안 수행할 수 있으며, 이때 유기용매로는 테트라하이드로퓨란, 메틸렌클로라이드 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0109] <단계 9>
- [0110] 단계 9에서는, 상기 단계 8에서 제조된 화학식 6의 화합물을 가수분해 반응시켜 목적하는 화학식 1의 엔테카비르 화합물을 제조한다.
- [0111] 상기 가수분해 반응은 상기 화학식 6의 화합물을 산 수용액 중에서 가열하여 보호기 R<sub>1</sub> 및 X를 탈보호함으로써 수행될 수 있다.
- [0112] 상기 산 수용액으로는 염산, 황산, 트리플루오로아세트산 등의 산을 물 중에 용해시켜 제조한 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 2N 염산 수용액을 화학식 6의 화합물의 10배 내지 20배의 중량비로 사용할 수 있다.
- [0113] 상기 반응은 60 내지 90 °C, 바람직하게는 80 내지 85 °C에서 예컨대 3 내지 6시간 동안 수행할 수 있다.

[0114] 상기 산 수용액 중에서의 탈보호화 반응 후 소듐 하이드록사이드 용액으로 pH를 6 내지 8 범위로 맞추어 중화시키는 것이 바람직하다.

[0115] 상기 본 발명의 제조방법에서 출발물질로서 사용되는 상기 화학식 11의 케톤 화합물은 공지된 방법(대한민국 특허공개 제2010-0076640호 참조)을 이용하여 제조될 수도 있고, 또는 하기 반응식 6에서와 같은 공정에 의해 제조될 수도 있다.

[0116] [반응식 6]



[0117]

[0118] 상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 앞서 정의한 바와 같다.

[0119] 상제하계는 먼저, 화학식 12의 사이클로펜텐 화합물을 (+)-디이소피노캄페일보란((+)-Ipc<sub>2</sub>BH) 및 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 반응시킨 후, 결과로 수득된 반응혼합물(화학식 13의 사이클로펜텐을 화합물과 부산물인 이소피노캄페올의 혼합물)을 헵탄, 헥산, 또는 옥탄 등의 탄화수소계 추출용매로 추출하고, 결과로 분리된 유기층을 물과 알코올(예를 들어, 메탄올 등)의 1 : 1 내지 1 : 3 중량비의 혼합물로 세척하여 부산물인 이소피노캄페올을 선택적으로 제거하고, 결정화 용매로 결정화함으로써 화학식 13의 사이클로펜텐을 화합물을 결정형 고체로 제조한다.

[0120] 이때 상기 (+)-Ipc<sub>2</sub>BH 및 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>는 각각 화학식 12의 사이클로펜텐 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 3몰 당량 및 1 내지 7몰 당량의 양으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0121] 또한, 물과 알코올의 혼합물로 세척시, 물과 알코올의 중량비를 1 : 1 내지 1 : 3의 범위 내에서 변화시키면서 2회 이상, 보다 바람직하게는 3회 이상 세척할 수 있으며, 보다 더 바람직하게는 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5 및 1:3의 중량비로 변화시키면서 5회 세척할 수 있다.

[0122] 또한 상기 결정화 용매로는 헥산, 헵탄 및 옥탄과 같은 탄화수소계 용매; 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올 등의 알코올; 물; 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0123] 상기 반응은 적합한 유기용매 중에서 0 내지 40 °C의 온도 범위에서 수행할 수 있다.

[0124] 이어서 상기 제조된 화학식 13의 사이클로펜텐을 화합물을, 종래에 사용되던 DMP(데스 마틴 페리오디난(dess martin periodinane))에 비해 저가이며 안전한 피리딘·SO<sub>3</sub> 착체, 트리알킬아민 및 디메틸술폭사이드의 혼합물과 산화 반응시킴으로써 화학식 11의 케톤 화합물을 제조한다. 제조된 화학식 11의 케톤 화합물은 특별한 정제 없이 후속 반응에 이용될 수 있다.

[0125] 상기 피리딘·SO<sub>3</sub> 착체, 트리알킬아민 및 디메틸술폭사이드는 각각 화학식 13의 사이클로펜텐을 화합물 1몰 당량에 대하여 1 내지 3몰 당량, 1 내지 4몰 당량 및 1 내지 10몰 당량의 양으로 사용하는 것이 바람직하다.

[0126] 상기 반응은 적합한 유기용매 중에서 0 °C 내지 상온의 온도 범위에서 수행할 수 있다.

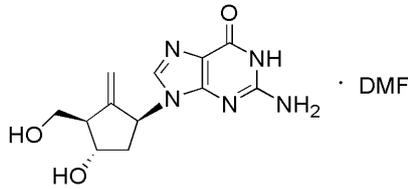
[0127] 나아가, 본 발명은 상기 엔테카비르의 제조시에 유용하게 사용되는 신규 중간체인 상기 화학식 2의 알파-엑소메틸렌 화합물, 화학식 7의 베타-엑소메틸렌 화합물, 화학식 8의 에폭사이드 화합물, 화학식 9 사이클로알켄 화합물, 화학식 10의 트리플릭 엔올레이트 화합물, 및 화학식 13의 결정형 사이클로펜텐을 화합물을 각각 제공한다.

[0128] 상기 화학식 9의 사이클로알켄 화합물은 도 1에 나타난 바와 같이 X-선 회절 분석(D8 Advance<sup>®</sup>

, Bruker사제)시 10 % 이상의 피크강도를 가지는 피크를 8.5, 8.6, 9.3, 9.6, 10.3, 11.4, 12.1, 12.7, 13.6, 14.6, 15.3, 15.5, 15.9, 17.0, 17.4, 17.6, 18.2, 18.7, 19.4, 19.6, 20.8, 21.4, 21.9, 22.3, 22.6, 23.2, 23.5, 25.1, 27.5 및 28.7의 회절각 (2θ ± 0.2)에서 나타내는 결정형 화합물이다. 또한 화학식 13의 결정형 사이클로펜텐을 화합물은 도 2에 나타난 바와 같이 X-선 회절 분석시 10 % 이상의 피크강도를 가지는 피크를 8.5, 8.9, 10.4, 11.8, 13.2, 13.6, 14.0, 15.7, 17.3, 17.9, 18.4, 18.9, 19.4, 20.2, 20.6, 20.9, 21.6, 22.0 및 25.2의 회절각 (2θ ± 0.2)에서 나타낸다.

[0129] 본 발명은 또한 상기 화학식 1의 화합물을 디메틸포름아미드(DMF) 용매 중에서 용해시킨 후 결정화하고, 이를 여과 및 건조하는 단계를 추가 실시함으로써 하기 화학식 14의 엔테카비르 DMF 용매화물을 제조하는 방법, 및 이에 따라 제조된 엔테카비르 DMF 용매화물을 제공한다.

[0130] [화학식 14]



[0131]

[0132] 상기 식에서 DMF는 디메틸포름아미드이다.

[0133] 이때, 생성되는 용매화물 중 DMF는 10 내지 40 중량%로 포함될 수 있으며, 이 용매화물은 질소 건조시에 보다 안정적으로 DMF 1 용매화물로 제조될 수 있다.

[0134] 또한 상기 용매화물은 도 3에 나타난 바와 같이, X-선 회절 분석에서 10 % 이상의 피크강도를 가지는 피크를 10.2, 14.4, 14.5, 16.6, 17.9, 18.8, 19.3, 19.8, 21.4, 21.9, 24.5, 25.5, 25.8, 26.7, 29.3 및 30.2의 회절각 ( $2\theta \pm 0.2$ )에서 나타낸다.

[0135] 또한 상기 제조된 용매화물을 통상의 용매화물 처리 방법, 구체적으로는 상기 제조된 엔테카비르 용매화물을 물 등의 용매 중에 용해시킨 후 냉각하면서 석출시키는 재결정화 방법에 의해 고순도의 엔테카비르를 제조할 수 있다. 즉, 상기 용매화물은 또한 엔테카비르 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있다.

[0136] 본 발명의 제조 방법에 따르면, 신규한 중간체 화합물을 이용하여 엔테카비르를 고순도로 용이하게 대량으로 제조할 수 있다.

[0137] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0138] **실시예 1-1: 트리플루오로메탄설폰산 4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-5-트리틸옥시메틸-1-사이클로펜테닐 에스테르(화학식 10의 화합물)의 제조**

[0139] 3-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-트리틸옥시메틸-사이클로펜탄은 31 g (50.7 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란 310 ml에 용해시킨 후  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켜 제조한 용액에 리튬 헥사메틸디실라잔 17.0 g(101.5 mmol)을 첨가하고  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간동안 교반하여 반응혼합물을 제조하였다. 상기 반응혼합물에 N-페닐트리피리미드(N-phenyltrifimide) 23.6 g(66 mmol)을 첨가한 후 천천히 상온으로 승온하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 것을 확인한 후 포화 중조 용액 310 ml를 첨가하였다. 결과로 수득된 반응 혼합물에 에틸아세테이트 310 ml를 넣어 추출한 후, 무수 소듐셀레이트로 건조하고, 여과하고, 감압농축하였다. 결과로 수득된 물질을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 33.5 g(88.9 %)를 얻었다.

[0140] NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 (m, 4H), 7.09-6.99 (m, 21H), 5.50 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.15 (d, 1H), 0.80 (s, 9H)

[0141] **실시예 1-2: tert-부틸-디페닐-(3-트리메틸실릴메틸-2-트리틸옥시메틸-사이클로펜텐-3-일옥시)-실란(화학식 9의 화합물)의 제조**

[0142] 상기 실시예 1-1에서 제조된 화학식 10의 화합물 33.5 g(45.1 mmol)을 디에틸에테르 335 ml에 용해시켜 제조한 용액에 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 2.6 g(2.25 mmol)을 상온에서 첨가한 후  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켜 반응혼합물을 제조하였다. 상기 제조된 반응혼합물에 1M 트리메틸실릴마그네슘 클로라이드 90.2 ml(90.2 mmol)을 적가한 후, 상온에서 1시간동안 교반하였다. 반응이 완결된 것을 확인한 후 반응혼합물을 다시  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 포화 중조 용액 335 ml를 적가하고 켄칭하였다. 결과의 반응물을 셀라이트 여과 후 에틸아세테이트로 세척하고,

무수 소듐설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압 농축하였다. 결과로 수득된 물질을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 26.99 g(87.4 %)를 얻었다.

[0143] NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.59 (dd, 4H), 7.33-7.14 (m, 21H), 5.06 (s, 1H), 4.33 (d, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.09 (d, 1H), 1.50 (d, 1H), 1.23 (d, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.01 (s, 9H)

[0144] **실시예 1-3: 3-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-1-트리메틸실라닐메틸-2-트리틸옥시메틸-6-옥사-비사이클로 [3.1.0]헥산(화학식 8의 화합물)의 제조**

[0145] 상기 실시예 1-2에서 제조한 화학식 9의 화합물 708 g(1.03 mol)을 이소프로필알코올 16 L에 용해시켜 제조한 용액을 0 °C로 냉각하고, 소듐포스페이트 2214 g(15.59 mol)을 첨가하고, 이어서 77 % 메타-클로로퍼옥시 벤조산 699 g(3.11 mol)을 첨가하여 반응혼합물을 제조하였다. 제조된 반응혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하여 목적화합물과 소듐포스페이트의 혼합 고체 724 g을 수득하였다.

[0146] NMR (300MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2 + \text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  7.65-7.22 (m, 25H), 4.74 (t, 2H), 3.44 (q, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.88 (t, 1H), 2.42-2.41 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 9H), 0.15-0.13 (m, 9H)

[0147] **실시예 1-4: 1-(S)-4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-메틸렌-3-트리틸옥시메틸사이클로펜탄올(화학식 7의 화합물)의 제조**

[0148] 상기 실시예 1-3에서 제조된 화학식 8의 화합물과 소듐포스페이트의 혼합 고체 724 g에 메탄올 10 L를 넣고 상온에서 교반하였다. 이때 반응이 완결되지 않으면 추가로 77 % 메타-클로로퍼옥시 벤조산 350 g(1.56 mol) 및 메틸렌클로라이드 5 L를 첨가하여 반응을 완결시켰다. 결과의 반응물에 20 % 소듐 바이설파이트 수용액 1.5 L와 12 % 중조 용액 1.5 L의 혼합 용액을 적가하고 켄칭하였다. 결과로 수득된 반응물을 메틸렌클로라이드 1.6 L로 2회 추출하고, 소듐 설페이트로 건조, 여과한 후 감압 농축하여 목적화합물 494 g(화학식 11의 화합물로부터 4 단계 수율: 60.5 %)을 수득하였다.

[0149] NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.84-7.58 (m, 5H), 7.33-7.18 (m, 39H), 5.40 (s, 0.2H), 5.18 (s, 1H), 5.11 (s, 0.2H), 4.99 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.02 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.88 (d, 1H), 1.00 (s, 17H)

[0150] **실시예 1-5: 1-벤조일-4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-메틸렌-3-트리틸옥시메틸-사이클로펜탄 화합물 (화학식 2의 화합물)의 제조**

[0151] 트리페닐포스핀 311 g(1.18 mol)을 테트라하이드로퓨란 4.9 L에 용해시킨 후 0 °C로 냉각하여 제조한 용액에 디이소프로필아조디카르복실레이트(DIAD) 233 ml(1.18 mol)를 적가하고, 0 °C에서 1시간 동안 교반하여 현탁액을 제조하였다. 상기 실시예 1-4에서 제조된 화학식 7의 화합물 494 g(0.79 mol)과 벤조산 145 g(1.18 mol)의 혼합물에 테트라하이드로퓨란 4.9 L를 첨가한 후, 앞서 제조한 트리페닐포스핀과 디이소프로필아조디카르복실레이트(DIAD)의 현탁액을 0 °C에서 적가하고, 동 온도에서 0.5 시간동안 교반하였다. 결과로 수득된 반응물을 감압하여 용매를 제거하고, 에틸아세테이트 4.9 L를 첨가한 후 0.5 N 소듐 하이드록사이드 수용액으로 세척하였다. 결과로 수득된 물질에 소듐설페이트를 첨가한 후 여과하고, 농축한 후, 메탄올 4.9 L를 첨가하여 결정화하였다. 생성된 고체를 여과하여 고체상의 목적화합물 369 g(68.6 %)을 수득하였다.

[0152] NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.09 (dd, 2H), 7.56 (dd, 5H), 7.33-7.20 (m, 23H), 5.60 (t, 1H), 5.26 (d, 2H), 4.11 (q, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.24-2.18(m, 1H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)

[0153] **실시예 1-6: 1-(R)-4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-메틸렌-3-트리틸옥시메틸사이클로펜탄올 화합물(화학식 3의 화합물)의 제조**

- [0154] 상기 실시예 1-5에서 제조된 화학식 2의 화합물 367 g(0.5 mol)에 1% 소듐 하이드록사이드 메탄올 용액 7.34 L와 메틸렌클로라이드 3.7 L를 첨가하고, 상온에서 5시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결된 후, 결과로 수득된 반응혼합물에 물 7.3 L를 첨가하고, 메틸렌클로라이드 7.3 L로 수층을 추출하였다. 결과로 수득된 물질에 소듐 설페이트를 첨가하고, 건조 및 여과하여 목적화합물 404 g(>100%)을 수득하였다.
- [0155] NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.65-7.60 (m, 4H), 7.39-7.17 (m, 21H), 5.35 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.30 (d, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.73 (d, 1H), 1.78(t, 2H), 1.02 (s, 9H)
- [0156] **실시예 1-7: 9-[4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-메틸렌-3-트리틸옥시메틸-사이클로펜틸]-6-클로로-9H-퓨린-2-일 아민(화학식 5의 화합물)의 제조**
- [0157] 트리페닐포스핀 13.37 g (50.88 mmol)을 테트라하이드로퓨란 240 ml에 용해시킨 후 0 °C로 냉각하여 제조한 용액에, 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD) 8.3 ml(50.88 mmol)를 첨가하고 0 °C에서 1시간 동안 교반하여 현탁액을 제조하였다. 상기 실시예 1-6에서 제조된 화학식 3의 화합물 15.93 g(25.44 mmol)과 2-아미노-6-클로로퓨린 8.64 g(50.88 mmol)의 혼합물에 테트라하이드로퓨란 160 ml를 첨가하고, 이어서 앞서 제조한 트리페닐포스핀과 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD)의 현탁액을 0 °C에서 적가한 후 동 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 에틸아세테이트 400 ml를 첨가하고, 0 °C에서 0.5 N 소듐 하이드록사이드 수용액 400 ml로 3회 세척하였다. 결과의 물질을 무수 소듐설페이트로 건조하고, 여과한 후 감압 농축하고, 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 12.8 g(64.7%)를 얻었다.
- [0158] NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.82 (s, 1H), 7.61 (d, 4H), 7.49-7.20 (m, 21H), 6.69 (br s, 2H), 5.53 (t, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.03 (s, 9H)
- [0159] **실시예 1-8: 4-(2-아미노-6-클로로-4,5-디하이드로-퓨린-9-일)-3-메틸렌-2-트리틸옥시메틸-사이클로펜탄올(화학식 6의 화합물)의 제조**
- [0160] 상기 실시예 1-7에서 제조된 화학식 5의 화합물 3.2 g(4.12 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란 32 ml에 용해시켜 제조한 용액에, 1 M 테트라부틸암모늄플루오라이드 테트라하이드로퓨란 용액 8.24 mL(8.24 mmol)을 첨가하여 제조한 반응혼합물을 상온에서 13 시간동안 교반하였다. 반응이 완결된 것을 확인한 후, 반응혼합물에 증류수 30 ml를 가하여 켄칭시켰다. 결과로 수득된 반응물을 에틸아세테이트 30 ml로 추출하고, 무수 소듐설페이트로 건조한 후 여과하고, 농축시키고, 메탄올 32 ml 중에서 교반하여 목적화합물 1.6 g(71.6%)을 수득하였다.
- [0161] NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.19 (s, 1H), 7.98-7.25 (m, 15H), 6.84 (s, 2H), 5.44 (t, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H)
- [0162] **실시예 1-9: 2-아미노-9-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-2-메틸렌-사이클로펜틸)-1,9-디하이드로-퓨린-6-온(화학식 1의 엔데카비르)의 제조**
- [0163] 상기 실시예 1-8에서 제조된 화학식 6의 화합물 1.38 g(2.56 mmol)에 아세트니트릴 30 ml와 2N 염산수용액 23.3 ml를 첨가하여 제조한 반응혼합물을 82 °C로 가열하여 12시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후, 결과의 반응혼합물을 상온으로 냉각시키고, 에틸아세테이트로 세척하여 트리틸카비놀을 제거하였다. 결과로 수득된 물질을 3 N 소듐 하이드록사이드 수용액 13.6 ml로 pH 6.8로 중화시킨 후, 90 °C에서 1시간 동안 교반하면서 용해시켜 용액을 제조하였다. 제조된 용액을 천천히 상온으로 냉각하면서 교반하고, 다시 상온에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성한 후 6 °C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하여 고체상의 목적화합물 0.554 g(73.1%)을 수득하였다.
- [0164] NMR(300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : δ 10.6(s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.53 (t, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.81 (d, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H)

- [0165] 실시예 1-10: 2-아미노-9-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-2-메틸렌-사이클로펜틸)-1,9-디하이드로-퓨린-6-온 N,N-디메틸포름아미드 용매화물(화학식 14의 화합물)의 제조
- [0166] 상기 실시예 1-9에서 제조된 화합물 1 g에 N,N-디메틸포름아미드 5 ml를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 다시 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후 여과하여 흰색 고체상의 목적화합물 0.95 g(85.6 %)을 수득하였다.
- [0167] NMR(300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : δ 10.6(s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.36 (t, 1H), 5.10 (t, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.54 (t, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)
- [0168] 실시예 1-11: 고순도 2-아미노-9-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-2-메틸렌-사이클로펜틸)-1,9-디하이드로-퓨린-6-온 1 수화물(화학식 1의 화합물)의 제조
- [0169] 상기 실시예 1-10에서 제조된 화학식 14의 화합물 1.1 g에 증류수 16.5 ml를 가하고 95 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 상온으로 서서히 냉각시키며 결정을 숙성시켰다. 이를 다시 10 °C에서 1시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과하고 질소 건조하여 흰색 고체상의 목적화합물 0.9 g(96.9 %)을 99.8% 이상의 고순도로 수득하였다.
- [0170] 실시예 2-1: 3-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-트리틸옥시메틸-사이클로펜탄올(화학식 13의 화합물)의 제조
- [0171] 질소기류 하에서 2M BH<sub>3</sub>DMS 테트라하이드로퓨란 용액 210 ml(0.924 mol)와 무수 테트라하이드로퓨란 300 ml를 반응기에 넣고 5 °C로 냉각시켰다. (-)-α-피넨 155 ml(0.924 mol)를 0.5시간 동안 적가하였다. 생성된 (+)-Ipc<sub>2</sub>BH 고체를 온도 35 °C로 승온하고, 화학식 2의 화합물인 tert-부틸-디페닐-(2-트리틸옥시메틸-사이클로-2-펜테닐옥시)-실란 100 g을 가했다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 후 반응온도를 0 내지 10 °C로 유지하면서 3N 소듐 하이드록사이드 수용액 196 ml를 1시간 동안 적가하였다. 이어, 과산화수소 105 ml를 1시간 이상 적가하고 1시간 동안 교반하였다. 교반 완료 후 10 % NaHSO<sub>3</sub> 250 ml와 8 % NaHCO<sub>3</sub> 250 ml의 혼합용액을 적가하여 과량의 과산화물을 제거하였다. 반응물에 헵탄 500 ml를 가하여 추출하고, 유기층을 물과 메탄올의 혼합물로 그 중량비를 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5 및 1:3의 중량비로 변화시키면서 5회 세척하여 이소피노캄페올을 제거하였다. 유기층을 감압농축하고, 헵탄 300 ml로 결정화한 후 0 °C에서 여과하여 결정형 고체로 목적 화합물 67 g (수율 65 %)을 얻었다.
- [0172] NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.57-7.21(m, 25H), 3.91-3.81(m, 2H), 3.12(dd, 1H), 2.74(br, 1H), 2.68(t, 1H), 2.34(m, 1H), 1.77-1.72(m, 3H), 1.53-1.48(m, 1H), 1.01(s, 9H)
- [0173] m.p. : 95.6 °C-97 °C
- [0174] 실시예 2-2: 3-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-트리틸옥시메틸-사이클로펜탄올(화학식 11의 화합물)의 제조
- [0175] 상기 실시예 2-1에서 제조된 화학식 13의 화합물 60 g(97.9 mmol)을 DMSO 36 ml와 메틸렌클로라이드 300 ml와 혼합하였다. 결과로 제조된 용액을 0 °C로 냉각시킨 후 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA) 59.7 ml(0.343 mol)을 가하고, 피리딘·SO<sub>3</sub> 착체 31.2 g, 피리딘 15.9 ml, DMSO 36 ml의 혼합용액을 가한 다음 30분간 교반시키고 반응 완결을 확인하였다. 포화 염화암모늄 수용액, 2M HCl, 증조액, 소금물 각각 300 ml로 유기층을 세척한 후 무수 소듐설페이트로 건조하고 여과 및 감압 농축하여 목적 화합물 60 g (수율 99%)을 얻었다.
- [0176] NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.62-7.18(m, 25H), 4.53(q, 1H), 3.34(dd, 1H), 3.02(dd, 1H), 2.53(m, 1H), 2.32(q, 1H), 2.18(m, 1H), 1.99-1.88(m, 2H), 0.89(9H)
- [0177] 실시예 2-3: 트리플루오로메탄술폰산 4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-5-트리틸옥시메틸-1-사이클로펜테닐 에스테르(화학식 10의 화합물)의 제조
- [0178] 1M 리튬 헥사메틸디실라잔 테트라하이드로퓨란 용액 2.62 L(2.62 mol)를 반응기에 가하고 0 °C로 냉각하였다.

상기 용액에 N-페닐트리플리미드 608.4 g(1.70 mol)과 무수 테트라하이드로퓨란 2.4 L의 혼합용액을 1시간 동안 첨가하고, 이어서 상기 실시예 2-2에서 제조된 화학식 11의 화합물 800 g(1.31 mol)과 무수 테트라하이드로퓨란 2.4 L의 혼합용액을 1 내지 1.5시간 동안 첨가하고 0 °C에서 1시간 교반시켰다. 반응이 완결된 것을 확인한 후 3 % 중조 수용액 8 L를 첨가하고, 생성된 반응혼합물에 에틸아세테이트 8 L를 넣어 추출한 후, 유기층을 무수 소듐실레이트로 건조하고 여과 및 감압 농축하였다. 잔사에 헵탄 6 L와 셀라이트(Celite) 800 g을 넣고, 상온에서 2시간 교반한 후 셀라이트 여과하여 이물질을 제거하였다. 유기층을 메탄올과 물의 6:1 혼합용액(중량비) 5.6 L로 두 번 세척하고, 무수 소듐실레이트로 건조하고 여과 및 감압 농축하여 목적 화합물 892 g을 얻었다.

[0179] NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.36 (m, 4H), 7.09-6.99 (m, 21H), 5.50 (s, 1H), 4.14 (d, 1H), 2.89 (dd, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.15 (d, 1H), 0.80 (s, 9H)

[0180] **실시예 2-4: tert-부틸-디페닐-(3-트리메틸실릴메틸-2-트리틸옥시메틸-사이클로펜텐-3-일옥시)-실란(화학식 9의 화합물)의 제조**

[0181] 마그네슘 (turning) 33 g(5.22 mol)을 무수 테트라하이드로퓨란 2 L에 넣고, 1,2-디브로모에탄 8 ml를 가하고 15분간 교반시켰다. 여기에 클로로메틸트리메틸실란 364 ml(2.61 mol)과 무수 테트라하이드로퓨란 0.6 L의 혼합용액을 10분간 적가하였다. 혼합용액을 40 °C까지 가열하고 서냉시켜 트리메틸실릴메틸마그네슘 클로라이드를 제조하였다. 이 용액에 상기 실시예 2-3에서 제조된 화학식 10의 화합물 892 g과 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀 37.7 g(0.033 mmol)와 무수 테트라하이드로퓨란 4.5 L의 혼합용액을 20분간 적가하고 상온에서 1 내지 2시간 동안 교반시켰다. 반응 완결 확인 후 0 °C로 냉각시키고, 3% 중조 수용액 8 L를 첨가하였다. 혼합용액을 셀라이트(Celite) 여과한 후 에틸아세테이트 4 L로 세척하고 유기층을 분리하고 감압 농축하였다. 잔사에 헵탄 6 L와 셀라이트(Celite) 400 g을 넣고 2시간 동안 교반한 후 여과하고 헵탄 2 L로 세척하였다. 유기층을 메탄올과 물의 6:1 혼합용액(중량비) 5.6 L로 두 번 세척하고, 무수 소듐실레이트로 건조 및 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사를 이소프로필알코올과 물의 혼합물로 결정화하여 결정형 고체로 목적 화합물 786 g을 얻었다.

[0182] NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.59 (dd, 4H), 7.33-7.14 (m, 21H), 5.06 (s, 1H), 4.33 (d, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.09 (d, 1H), 1.50 (d, 1H), 1.23 (d, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.01 (s, 9H)

[0183] m.p. : 57.8 °C-59.0 °C

[0184] **실시예 2-5: 3-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-1-트리메틸실라닐메틸-2-트리틸옥시메틸-6-옥사-비사이클로[3.1.0]헥산(화학식 8의 화합물)의 제조**

[0185] 상기 실시예 2-4에서 제조된 화학식 9의 화합물 786 g(1.14 mol)을 이소프로필알코올 12 L에 용해시켜 제조한 용액을 0 °C로 냉각하고, 소듐포스페이트 2.78 kg(19.58 mol)을 첨가하고, 이어서 77 % 메타-클로로퍼옥시 벤조산 292.5 g(1.31 mol)을 첨가하고 2.5시간 동안 교반시켜 반응혼합물을 제조하였다. 생성된 고체를 여과하여 목적 화합물과 소듐포스페이트의 혼합 고체 3.25 kg을 수득하였다.

[0186] NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> + D<sub>2</sub>O) : δ 7.65-7.22 (m, 25H), 4.74 (t, 2H), 3.44 (q, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.88 (t, 1H), 2.42-2.41 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 9H), 0.15-0.13 (m, 9H)

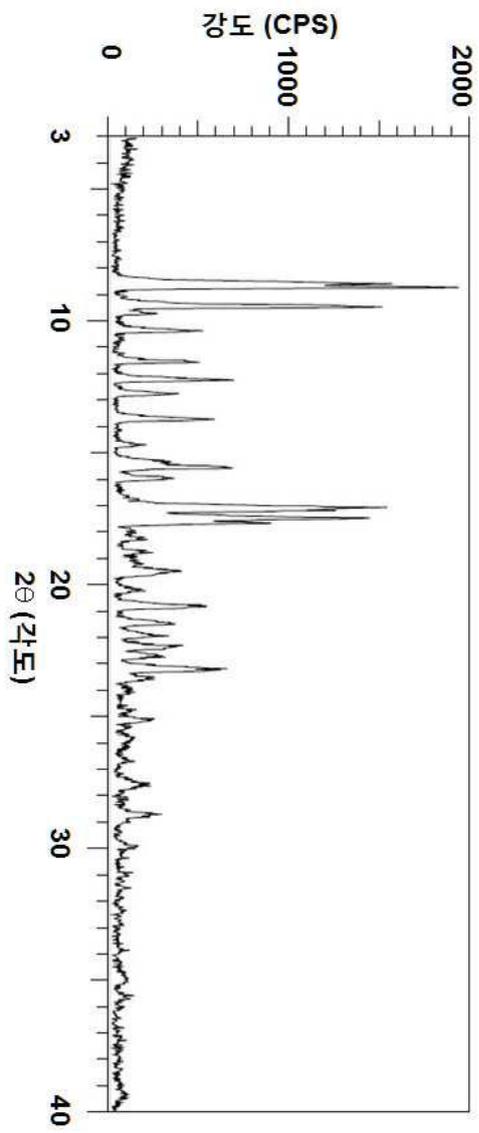
[0187] **실시예 2-6: 1-(S)-4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-메틸렌-3-트리틸옥시메틸사이클로펜탄올(화학식 7의 화합물)의 제조**

[0188] 상기 실시예 2-5에서 제조된 화학식 8의 화합물과 소듐포스페이트의 혼합 고체 3.25 kg에 메탄올 8 L와 메틸렌 클로라이드 4 L를 넣었다. 여기에 77 % 메타-클로로퍼옥시 벤조산 292.5 g을 가하고 1 내지 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 완결 후 여과하여 소듐포스페이트를 제거하고, 메틸렌클로라이드 4 L로 고체를 세척하였다. 반응물에 20 % 소듐 바이실레이트 수용액 2.4 L와 6 % 중조 용액 4.8 L의 혼합용액을 적가하고 급냉하였다. 유기층을 분리한 후, 수층을 메틸렌클로라이드 4 L로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 실레이트로 건조, 여과한 후 감압 농축하여 목적 화합물 587.3 g(화학식 3의 화합물로부터 다섯 단계에 걸친 수율 72%)을 수득하였다.

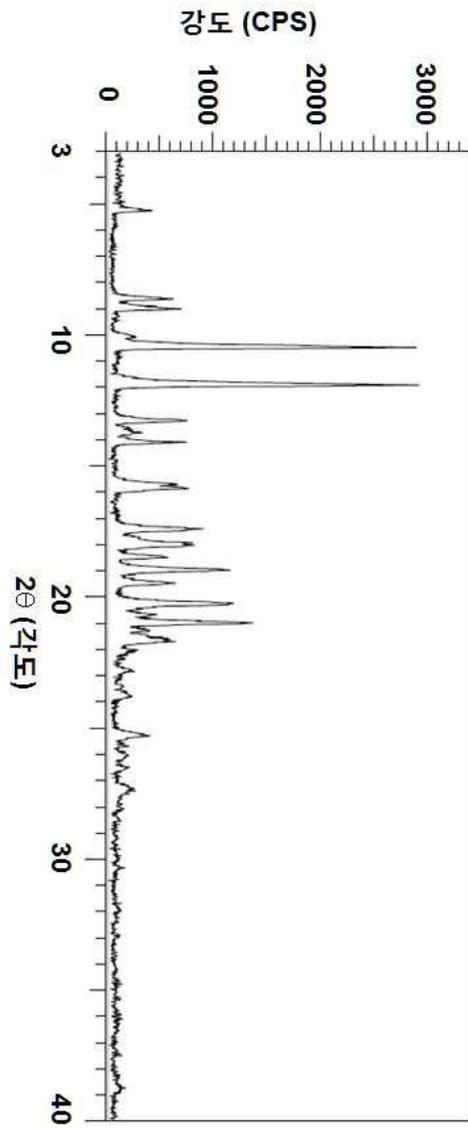
- [0189] NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.84-7.58 (m, 5H), 7.33-7.18 (m, 39H), 5.40 (s, 0.2H), 5.18 (s, 1H), 5.11 (s, 0.2H), 4.99 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.02 (m, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.88 (d, 1H), 1.00 (s, 17H)
- [0190] 실시예 2-7: 1-벤조일-4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-메틸렌-3-트리틸옥시메틸-사이클로펜탄 화합물(화학식 2의 화합물)의 제조
- [0191] 테트라하이드로퓨란 10 L에 상기 실시예 2-6에서 제조된 화학식 7의 화합물 500 g(0.8 mol), 트리페닐포스핀 314.8 g(1.2 mol) 및 벤조산 146.7 g(1.2 mol)을 가한 후 0 °C로 냉각시켰다. 반응용액에 디이소프로필아조디카복실레이트(DIAD) 242.7 ml(1.2 mol)를 적가하고 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 완결 확인 후 결과로 수득된 반응물을 감압하여 용매를 제거하고, 에틸아세테이트 5 L를 첨가한 후 0.5N 소듐 하이드록사이드 수용액 5 L로 세척하였다. 유기층에 소듐설페이트를 첨가하고 건조, 여과 및 농축한 후, 에틸아세테이트 1 L를 첨가하여 용해시킨 다음, 메탄올 4 L를 첨가하여 결정화하였다. 생성된 고체를 여과하여 고체상의 목적 화합물 408.3 g(수율 70.0 %)을 수득하였다.
- [0192] NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.09 (dd, 2H), 7.56 (dd, 5H), 7.33-7.20 (m, 23H), 5.60 (t, 1H), 5.26 (d, 2H), 4.11 (q, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.99 (s, 9H)
- [0193] m.p. : 142.3 °C-144 °C
- [0194] 실시예 2-8: 1-(R)-4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-메틸렌-3-트리틸옥시메틸사이클로펜탄을 화합물(화학식 3의 화합물)의 제조
- [0195] 반응기에 소듐 하이드록사이드 80 g(2 mol) 및 메탄올 4.0 L를 차례로 가한 후, 상온에서 상기 실시예 2-7에서 제조된 화학식 2의 화합물 400 g(0.5487 mol)과 메틸렌클로라이드 2.0 L를 첨가하고, 상온에서 5시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결된 후, 결과로 수득된 반응혼합물에 물 2 L을 가하여 세척하였다. 유기층에 소듐설페이트를 첨가하고, 건조 및 여과하여 목적 화합물 341 g(수율 99 %)을 수득하였다.
- [0196] NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.65-7.60 (m, 4H), 7.39-7.17 (m, 21H), 5.35 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.30 (d, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.73 (d, 1H), 1.78 (t, 2H), 1.02 (s, 9H)
- [0197] 실시예 2-9: 9-[4-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시)-2-메틸렌-3-트리틸옥시메틸-사이클로펜틸]-6-클로로-9H-퓨린-2-일 아민(화학식 5의 화합물)의 제조
- [0198] 트리페닐포스핀 216 g(0.823 mol)을 테트라하이드로퓨란 3.43 L에 용해시킨 후 0°C로 냉각하여 제조한 용액에, 디에틸아조디카복실레이트(DEAD) 130 ml(0.823 mol)를 첨가하고 0 °C에서 1시간 동안 교반하여 현탁액을 제조하였다. 상기 실시예 2-8에서 제조된 화학식 3의 화합물 341 g(0.5487 mol)과 2-아미노-6-클로로퓨린 140 g(0.823 mol)의 혼합물에 테트라하이드로퓨란 3.43 L를 첨가하고, 이어서 앞서 제조한 트리페닐포스핀과 디에틸아조디카복실레이트(DEAD)의 현탁액을 0 °C에서 적가한 후 동 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 에틸아세테이트 3.43 L를 첨가하고, 0 °C에서 0.5N 소듐 하이드록사이드 수용액 3.43 L로 세척하였다. 결과적으로 생성된 물질을 무수 소듐설페이트로 건조하고, 여과한 후 감압 농축하여 목적 화합물 426 g(수율 99 %)를 얻었다.
- [0199] NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.82 (s, 1H), 7.61 (d, 4H), 7.49-7.20 (m, 21H), 6.69 (br s, 2H), 5.53 (t, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.03 (s, 9H)
- [0200] 실시예 2-10: 4-(2-아미노-6-클로로-4,5-디하이드로-퓨린-9-일)-3-메틸렌-2-트리틸옥시메틸-사이클로펜탄을(화학식 6의 화합물)의 제조

- [0201] 상기 실시예 2-9에서 제조된 화학식 5의 화합물 426 g(0.5487 mol)을 무수 테트라하이드로퓨란 4 L에 용해시켜 제조한 용액에, 1M 테트라부틸암모늄플루오라이드 테트라하이드로퓨란 용액 1.1 L(1.10 mol)을 첨가한 후 상온에서 13시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 것을 확인한 후, 반응혼합물에 증류수 2.0 L를 가하고 에틸아세테이트 2.0 L로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 소듐설페이트로 건조한 후 여과 및 농축시키고, 메탄올 4.0 L 중에서 교반하여 목적 화합물 212.6 g(수율 72 %)을 수득하였다.
- [0202] NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.19 (s, 1H), 7.98-7.25 (m, 15H), 6.84 (s, 2H), 5.44 (t, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H)
- [0203] **실시예 2-11: 2-아미노-9-(4-하이드록시-3-하이드록시메틸-2-메틸렌-사이클로펜틸)-1,9-디하이드로-퓨린-6-온 (화학식 1의 엔테카비르)의 제조**
- [0204] 상기 실시예 2-10에서 제조된 화학식 6의 화합물 200 g(0.372 mol)에 아세트니트릴 3 L와 2N 염산 수용액 3 L을 첨가한 후 82℃로 가열하여 12시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결된 후 반응혼합물을 상온으로 냉각시키고, 에틸아세테이트 3 L로 세척하여 트리틸카비놀을 제거하였다. 결과적으로 수득된 물질을 3N 소듐 하이드록사이드 수용액 1.2 L를 사용하여 pH 7로 중화시킨 후, 90 ℃에서 1시간 동안 교반하면서 용해시켜 용액을 제조하였다. 제조된 용액을 천천히 상온으로 냉각하면서 교반하고, 다시 상온에서 1시간 동안 교반하여 결정을 생성한 후, 6 ℃로 냉각시켜 1시간 동안 교반하여 고체상의 목적 화합물 80.2 g(수율 73%)을 수득하였다.
- [0205] NMR(300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : δ 10.6(s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.53 (t, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.81 (d, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H)
- [0206] 이상, 본 발명을 상기 실시예를 중심으로 하여 설명하였으나 이는 예시에 지나지 아니하며, 본 발명은 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 다양한 변형 및 균등한 기타의 실시예를 이하에 첨부한 청구범위 내에서 수행할 수 있다는 사실을 이해하여야 한다.

도면  
도면1



도면2



도면3

