



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0106635
(43) 공개일자 2007년11월02일

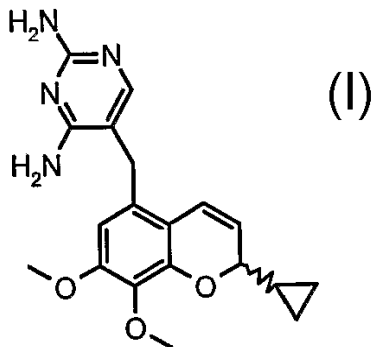
- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 405/06(2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7021394
(22) 출원일자 2007년09월18일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년09월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/001185
국제출원일자 2006년02월10일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/087143
국제공개일자 2006년08월24일</p> <p>(30) 우선권주장
00001695. 2005년02월18일 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
아르피다 아게
스위스, 체하-4153 라이나흐, 두강게르슈트라쎄 23</p> <p>(72) 발명자
슈나이더, 피터
스위스, 체하-4103 보트밍겐, 바움리아커슈트라쎄 8</p> <p>타타오위, 초우아입
프랑스, 리스하임 68170, 뤼 핵터 베를리오즈, 6</p> <p>(74) 대리인
강명구</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 2H-크로멘의 제조를 위한 신규한 방법들

(57) 요약

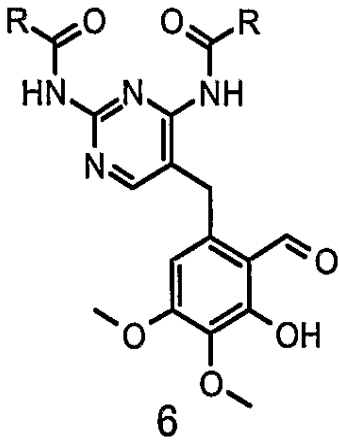
본원발명은 구조식 (I)의 화합물 (이클라프람)의 신규한 제조 방법에 관계하며, 디하이드로폴레이트 환원효소 억제제 및 이러한 방법의 유용한 중간체에 관계한다.



특허청구의 범위

청구항 1

상기 방법은 다음 구조식 6의 신규한 공통 중간체를 사용하여 출발하여,

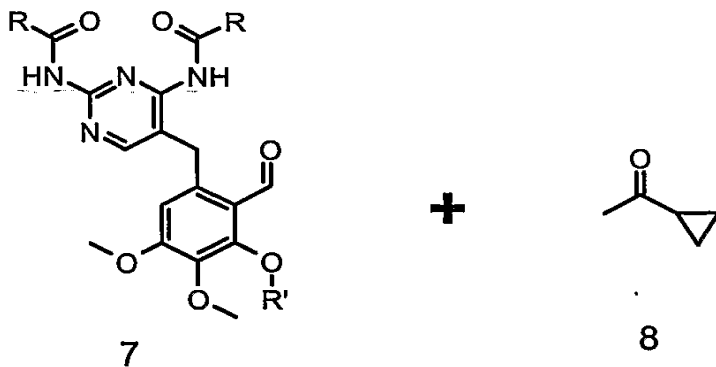


구조식 6

여기서,

R은 $-C(CH_3)_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$ 를 나타내고,

상기 구조식 6의 화합물의 페놀 그룹을 보호하여 다음 구조식 7의 화합물을 얻고,

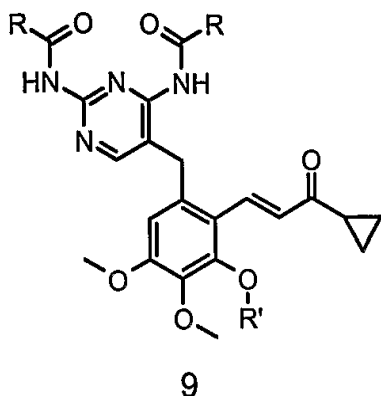


구조식 7

구조식 8

여기서 R은 상기 구조식 6에 주어진 의미를 가지며, R'은 메톡시메틸 또는 알릴을 나타내고,

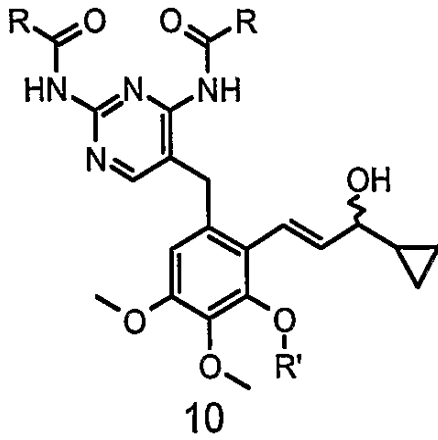
구조식 7의 화합물을 구조식 8의 케톤과 반응시켜, 다음 구조식 9의 화합물을 얻고,



9

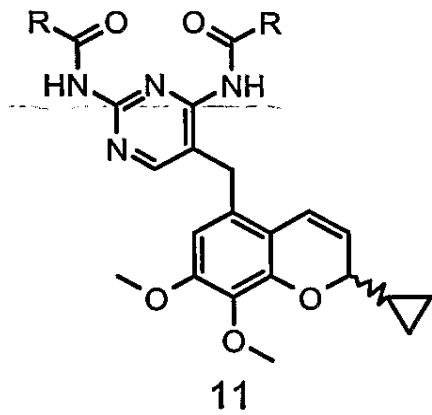
구조식 9

여기서 R 및 R'은 상기 구조식 7에 정의된 바와 같으며,
상기 구조식 9의 화합물을 다음 구조식 10의 화합물로 환원시키고,



구조식 10

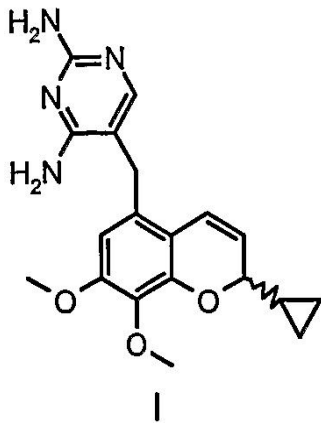
여기서 R 및 R'은 상기 구조식 7에 정의된 바와 같으며,
팔라듐 촉매 또는/및 산촉매 고리화 반응을 실시하여, 다음 구조식 11의 화합물을 얻고,



구조식 11

여기서 R은 상기 구조식 6에 정의된 바와 같으며,
상기 구조식 11의 화합물을 공지된 방식으로 탈보호하여, 다음의 목표 화합물I을 수득하는,

구조식 I의 화합물

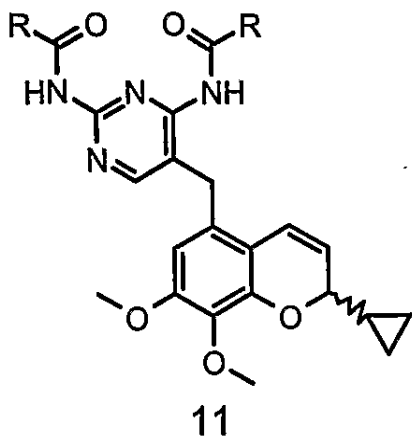


구조식 1

의 제조 방법.

청구항 2

구조식 I의 목표 화합물을 수득하기 위하여, 40℃ 내지 80℃의 온도 범위에서 강 알칼리 염기와 테트라하이드로퓨란 또는 메틸 알콜, 및 물로 구성된 용매의 혼합물에서의 다음 구조식11의 화합물의 탈보호 방법:



구조식 11

여기서,

R은 -C(CH₃)₃ 또는 -CH(CH₃)₂를 나타냄.

청구항 3

다음으로 구성된 그룹에서 선택된 신규한 중간체:

N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 2 (R = C(CH₃)₃)

N-[4-이소부틸릴아미노-5-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-이소부틸라미드 구조식 2 (R = CH(CH₃)₂)

N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-포르밀-3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 3 (R = C(CH₃)₃)

N-[5-(2-포르밀-3,4,5-트리메톡시-벤질)-4-이소부틸릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부틸라미드 구조식 3 (R = CH(CH₃)₂)

- N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-요오도-3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 5 ($R = C(CH_3)_3$)
- N-[5-(2-요오도-3,4,5-트리메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르-아미드구조식 5 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-포르밀-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 6 ($R = C(CH_3)_3$)
- N-[5-(2-포르밀-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드구조식 6 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-포르밀-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 7 ($R = C(CH_3)_3$)
- N-[5-(2-포르밀-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 구조식 7 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[5-(2-포르밀-4,5-디메톡시-3-알릴옥시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드구조식 7 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[5-[2-(3-시클로프로필-3-옥소-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식9 ($R = C(CH_3)_3$)
- N-[5-[2-(3-시클로프로필-3-옥소-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질]-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 구조식9 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[5-[2-(3-시클로프로필-3-하이드록시-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식10 ($R = C(CH_3)_3$)
- N-[5-[2-(3-시클로프로필-3-하이드록시-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질]-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 구조식10 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[5-[2-(3-시클로프로필-3-하이드록시-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-알릴옥시-벤질]-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 구조식 10 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-2H-크로멘-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 11 ($R = C(CH_3)_3$)
- N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-2H-크로멘-5-일메틸)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 구조식 11 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[5-(2-아세틸-3,4,5-트리메톡시-벤질)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 12 ($R = C(CH_3)_3$)
- N-[5-(2-아세틸-3,4,5-트리메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르-아미드구조식 12 ($R = CH(CH_3)_2$)
- N-[5-(2-아세틸-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 13 ($R = C(CH_3)_3$)
- N-[5-(2-아세틸-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 구조식 13 ($R = CH(CH_3)_2$)

N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-4-옥소-크로만-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 15 (R = C(CH₃)₃)

N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-4-옥소-크로만-5-일메틸)-4-이소부틸아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 구조식 15 (R = CH(CH₃)₂)

N-{5-[2-(3-시클로프로필-아크틸로일)-3,4,5-트리메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 17 (R : C(CH₃)₃)

N-{5-[2-(3-시클로프로필-아크틸로일)-3,4,5-트리메톡시-벤질]-4-이소부틸아미노-피리미딘-2-일}-이소부티르아미드 구조식 17 (R = CH(CH₃)₂)

N-{5-[2-(3-시클로프로필-3-요오도-프로피오닐)-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 18 (R = C(CH₃)₃)

N-{5-[2-(3-시클로프로필-3-요오도-프로피오닐)-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질]-4-이소부틸아미노-피리미딘-2-일}-이소부티르아미드 구조식 18 (R = CH(CH₃)₂)

N-[5-(2-시클로프로필-4-하이드록시-7,8-디메톡시-크로만-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 구조식 19 (R = C(CH₃)₃)

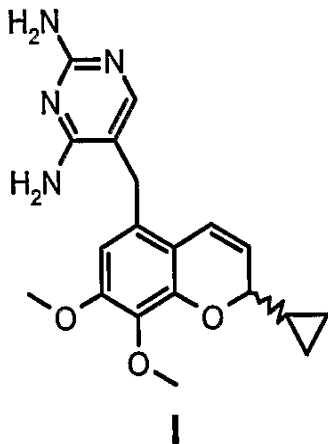
N-[5-(2-시클로프로필-4-하이드록시-7,8-디메톡시-크로만-5-일메틸)-4-이소부틸아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 구조식 19 (R = CH(CH₃)₂)

명세서

기술분야

<1> 발명의 분야

<2> 본원발명은 다음 구조식 I의 화합물 (이클라프림)의 신규한 제조 방법에 관계하며, 디하이드로폴레이트 환원효소 억제제에 관계하고 상기 방법들의 유용한 중간체에 관계한다.



<3>

배경기술

<4> 발명의 배경

<5> 구조식 I의 화합물은 유용한 항생 성질을 가진다. 상기 화합물은 포유동물, 즉, 사람과 비-사람 모두에서 전염성 질병의 제어 또는 예방에 사용될 수 있다. 특히, 이들은 다제내성(multiresistant) 그람-양성 균주 및 예컨대, 뉴모시스티스 카리니와 같은 기회 감염균에 대하여서 조차 두드러진 항박테리아 활성을 보인다. 또한 상기 화합물은 공지된 항박테리아 활성 물질과 조합되어 투여될 수 있으며, 이들 중 일부와 시너지 효과를 보일 수 있다.

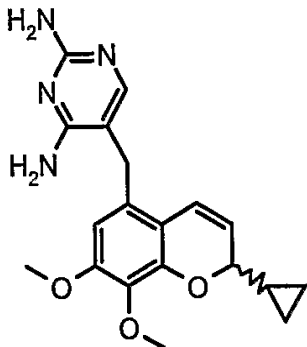
<6> 전형적인 조합 짝은 예컨대 술폰아미드 또는 그밖의 다른 효소의 억제제인데, 이들은 예를 들면, 프테리딘 유도체와 같은 염산 생합성에 관여된다.

<7> US 특허 명세서 제 5,773,446호 및 특허 출원 PCT/EP 2004/008682호에 기재된 바와 같이 화합물 I의 합성은 비교적 값비싼 출발 재료로부터 출발하며, 합성의 마지막 단계들은 제어하기 어렵다. 그러므로, 보다 높은 전체 수율 및 분리되어야 하는 중간체의 수를 감소시켜 화합물 I을 제조하는 방법에 대한 필요성이 존재한다. 목적은 모든 분리된 중간체들이 결정질이고 크로마토그래피법을 요하지 않는 방법이다. 또한 이러한 방법은 공통의 중간체 및 값싼 출발 재료로부터 구조식 I에 관계되는 화합물들을 합성할 수 있게 한다.

발명의 상세한 설명

<8> 발명의 요약

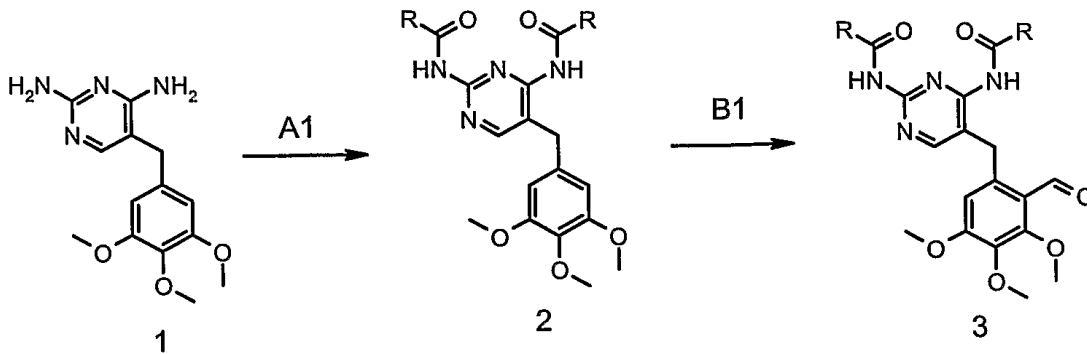
<9> 본원발명은 구조식 6 및 12의 중간체로부터 구조식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.



<10>

<11> 구조식 3의 중간체는 용이하게 입수가 가능한 출발 재료 1로부터 3 단계로 합성된다 (도식 1). 1의 디아미노 피리미딘 치환체는 R.J. Griffin 등의, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1811 (1992)에 따라 선택적으로 보호되어, 구조식 2의 화합물을 결과하는데, 이는 차례로 구조식3의 화합물로 포르밀화된다 (도식 1).

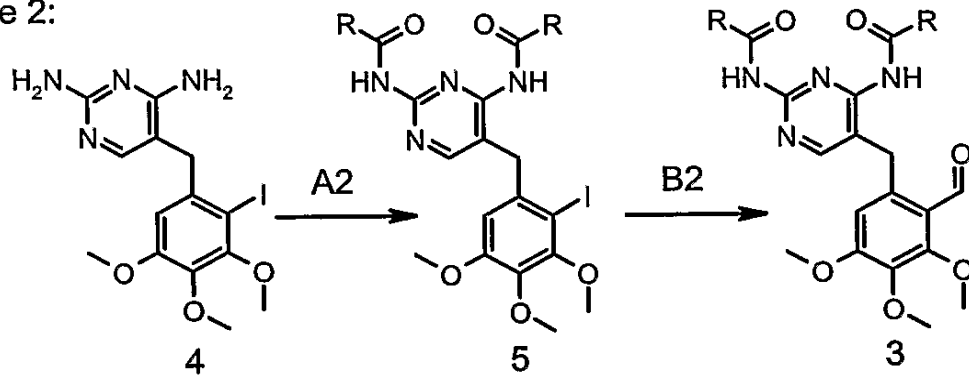
<12> 도식 1:



<13>

<14> 구조식 3의 화합물을 수득하는 또다른 경로는 도식 2에 도시되어 있다. 구조식 4의 화합물은 디아미노 피리미딘 그룹에서 구조식 5의 화합물로 보호된 후, 5의 카르보닐화에 의해 구조 3의 중간체가 된다 (도식 2).

Scheme 2:



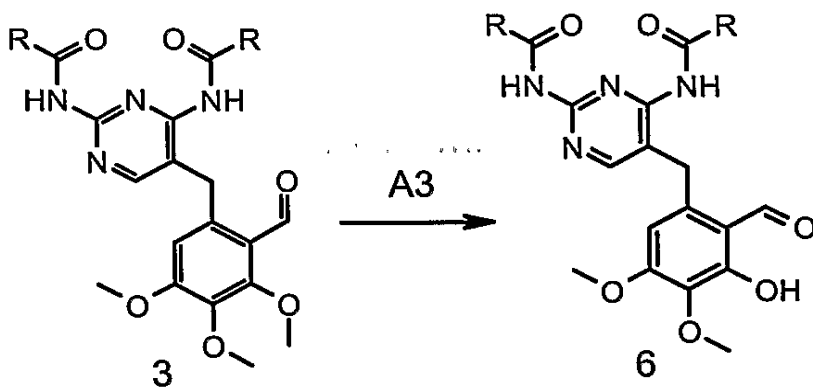
<15>

<16>

구조식 3의 화합물은 구조식 6의 핵심 중간체로의 선택적 디메틸화에 의해 변형된다 (도식 3).

<17>

도식 3:

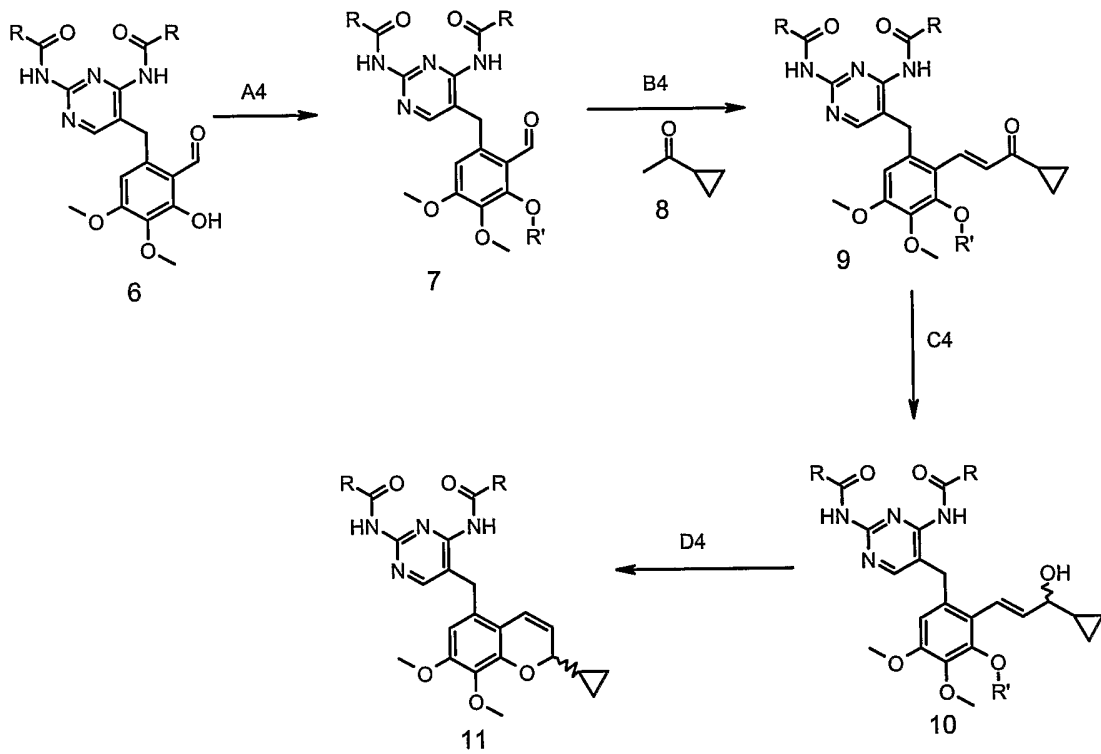


<18>

<19>

케톤 8과의 페놀 보호(7) 이후 구조 6의 화합물의 축합은 구조식 9의 화합물을 형성하였다. 보호 그룹에 의존하는 구조 10의 화합물로의 환원 및 산 또는 팔라듐 촉매 고리화반응은 도식 4에 도시된 바와 같이 구조식 11의 화합물을 가져온다.

<20> 도식 4:



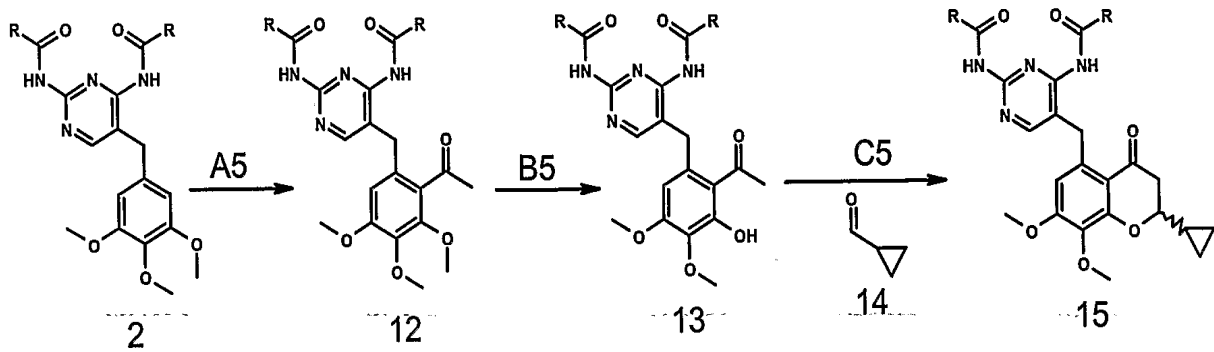
<21>

<22>

대안적으로, 구조 2의 화합물은 구조 12의 화합물로 아실화되고, 이것은 선택적으로 구조식 13의 화합물로 디메틸화되며 구조식 14의 화합물과 반응되어 구조식 15의 화합물이 수득된다 (도식 5).

<23>

도식 5:

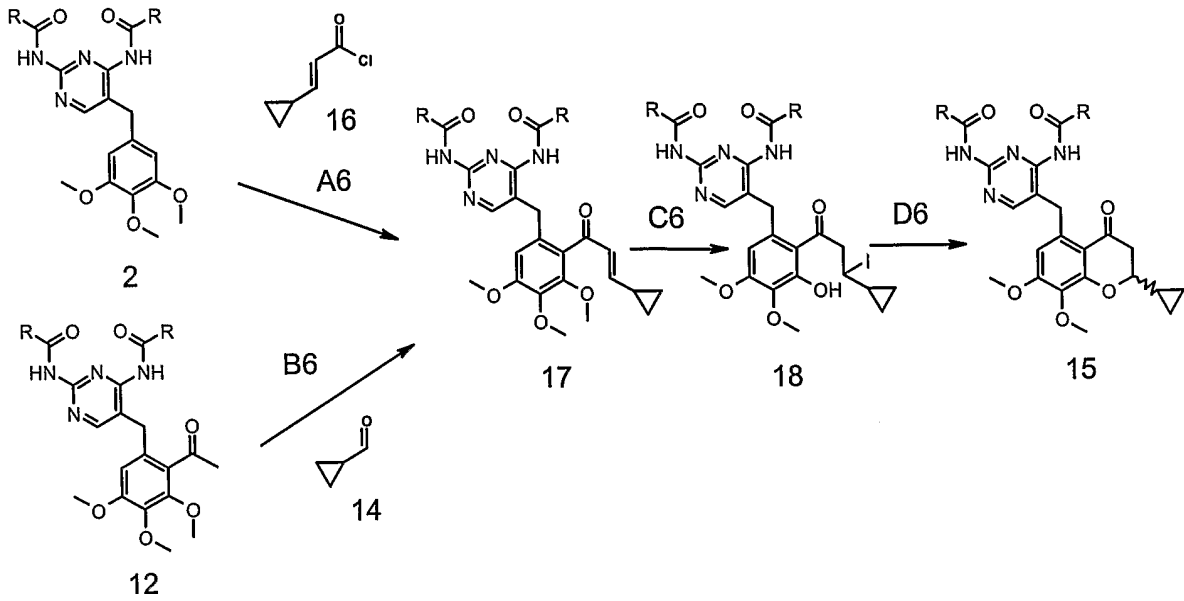


<24>

<25>

구조식 17의 화합물은 구조식 16의 화합물과 구조식 2의 화합물의 아실화에 의해 또는 구조식 12의 화합물로부터 출발하여 구조식 14의 화합물과의 반응에 의해 합성될 수 있다. 요오드화 나트륨을 사용한 처리에 의한 구조식 17의 화합물의 선택적 디메틸화는 구조식 18의 화합물을 생성하고, 후속 고리화반응은 구조식 15의 화합물을 가져온다 (도식 6).

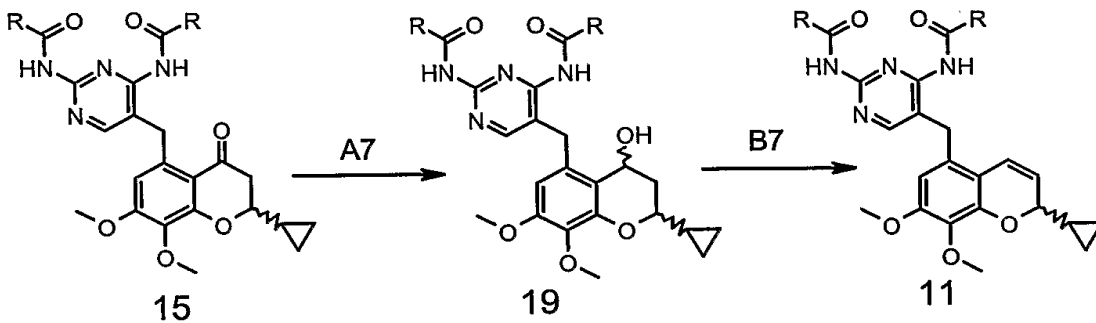
<26> 도식 6:



<27>

<28> 도식 7에 도시된 바와 같이 구조식 15의 화합물은 구조식 19의 화합물로 환원되고 구조식 11의 화합물로 변형된다.

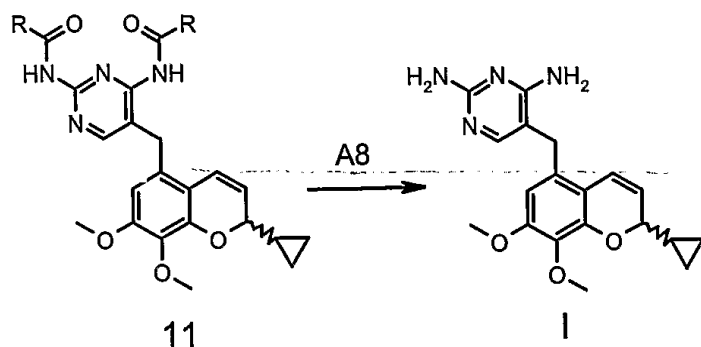
<29> 도식 7:



<30>

<31> 구조식 11의 화합물의 탈보호는 도식 8에 도시된 바와 같이 구조식 I의 목표 화합물이 된다.

<32> 도식 8:



<33>

<34> 구조식 I의 화합물은 본질적으로 염기성이며, 필요한 경우, 산을 사용하여 제약학적으로 수용가능한 염으로 변형될 수 있다. 적합한 산에는, 예컨대 염산, 말레산, 숙신산, L(+)-락트산, DL-락트산, 글리콜산, 1-하이드록시-나프탈렌-2-카르복시산, 타르타르산, 시트르산, 메탄 술폰산이다. 카르복시산이 가장 바람직하다.

<35> 발명의 상세한 설명

<36> 본원발명의 방법은 US 특허 명세서 제 5,773,446호 및 특허 출원 PCT/EP 2004/008682에 기재된 바와 같은 현행

의 구조식 I의 화합물 합성 방법에 비하여 많은 이점들 및 개선점들을 제공한다. 구조식 1, 8 및 14의 해당하는 출발 재료들은 대량으로 상업적으로 입수가 가능하며, 구조식 16의 화합물은 예컨대 Z. Ma 등의, Tetrahedron: Asymmetry 6 (6), 883 (1997)의 참고 문헌에 따라, 구조식 14의 화합물 및 말론산으로부터 제조될 수 있다. 구조식 I의 화합물을 제조하기 위하여 구조식 6의 중심 중간체는 도식 1 내지 3에 도시된 반응 연쇄를 따라 제조될 수 있다. 트리메토프림 1의 보호 A1은 톨루엔, p-크실렌과 같은 비활성의 높은 끓는점의 용매에서 산 무수물, 예컨대 무수 아세트산, 이소부틸산 무수물 또는 피발로일 에시드 무수물과 함께 또는 약 120 °C 내지 160 °C 이하의 플레인(plain) 산 무수물에서 구조식 1의 화합물을 가열함에 의하여 이루어질 수 있다. 보호된 트리메토프림 2의 도식 B1은, 예컨대 디클로로메탄, 디클로로에탄, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은 비활성 용매에서, 예컨대, 0 °C 내지 -30 °C, 바람직하게는 -10 °C에서 디클로로메틸-메틸 에테르 및 루이스 산, 예컨대, 사염화 주석을 사용하여 달성될 수 있다. 대안적으로, 구조식 3의 화합물은 또한 약 120 °C 내지 160 °C 이하에서 톨루엔, p-크실렌과 같은 비활성의 고 끓는점 용매에서 예컨대 무수 아세트산, 메틸-프로피온산 무수물 또는 피발로일 에시드 무수물과 같은 산 무수물과 함께 또는 산 무수물, 바람직하게는 메틸-프로피온산 무수물에서 화합물 4의 보호 A2를 통해 합성될 수도 있다. 구조식 4의 화합물의 카르보닐화 B2는 비활성 대기 및 용매, 예컨대 테트라하이드로퓨란에서, 촉매로서의 팔라듐 테트라키스, 일산화탄소 및 트리-부틸 주석-수소화물과 함께 60 °C 내지 80 °C에서 이루어질 수 있다. 선택적 디메틸화 A3는 40 °C 이하의 실온에서 삼염화 알루미늄, 삼염화 붕소, 삼브롬화 붕소, 이염화 망간, 이요오드화 망간, 바람직하게는 삼염화 알루미늄과 같은 루이스 산 및 친핵체, 예컨대 요오드화 나트륨, 디메틸 설파이드, 디에틸 설파이드, 테트라하이드로치오펜, 바람직하게는 요오드화 나트륨과 조합하여 비활성 용매, 예컨대 디클로로메탄, 아세토니트릴에서 이루어질 수 있다.

<37> 트리메토프림으로부터 출발하는 목표 화합물 I의 합성이 도식 1 내지 8에 도시되어 있다. 구조식 6을 가지는 중간체로부터 출발하여, 0 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 0 °C에서, 트리에틸아민, 수소화 나트륨, 포타슘 3차 부톡사이드, 바람직하게는 트리에틸아민 또는 포타슘 3차 부톡사이드와 같은 염기와 함께, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란과 같은 비활성 용매에서, 예컨대 클로로메틸-메틸에테르, 디-3차 부틸 메틸클로로실란, 알릴 할로겐화물, 바람직하게는 클로로메틸-메틸에테르 또는 3-브로모-1-프로펜을 사용한 페놀의 보호 A4에 의해 이루어진다. 0 °C 내지 40 °C에서, 바람직하게는 주위 온도에서, 예컨대 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 디메톡시에탄, 디메틸-포름아미드, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란 및, 수소화 나트륨, 3차 아민, 포타슘 3차 부톡사이드, 바람직하게는 포타슘 3차 부톡사이드와 같은 염기에서 아세틸 시클로프로판과 7의 축합 B4는 구조식 9의 화합물을 가져온다. 구조식 9의 화합물의 구조식 10의 화합물로의 화합물의 환원 C4는 예컨대 이소프로판올, 테트라하이드로퓨란, 디메톡시에탄에서, 바람직하게는 이소프로판올 또는 테트라하이드로퓨란에서, 알칼리 또는 금속 보로하이드라이드를 사용하여, -10 °C 내지 주위 온도 이하에서, 바람직하게는 -10 °C 내지 0 °C 이하에서 소듐 보로하이드라이드와 함께 이루어졌다. 페놀의 탈보호 후 구조식 10의 화합물의 고리화 반응 D4는 실온 내지 60°C 이하에서 보호 그룹의 성질에 따라, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 또는 아세토니트릴에서, 팔라듐 착물 또는 예컨대 트리플루오로아세트 에시드, 파라 톨루엔 술폰산, 메탄 술폰산, 염산, 암모늄 포르미에이트와 같은 산을 사용하여, 바람직하게는 팔라듐 착물 및 암모늄 포르미에이트 또는 트리플루오로아세트 에시드를 사용하여 달성되었으며, 구조식 11의 화합물을 가져온다.

<38> 아세틸 클로라이드 또는 아세트산 무수물과 같은 아실화 체제, 바람직하게는 아세트산 무수물 및 루이스 산, 예컨대 삼염화 알루미늄, 사염화 티타늄 또는 사염화 주석, 바람직하게는 사염화 주석과 같은 아실화 체제를 사용하여 비활성 용매에서, 예컨대 디클로로메탄, 디클로로에탄에서 -10 °C 내지 40 °C 이하에서, 바람직하게는 0 °C 내지 실온 이하에서 구조식 2의 화합물의 프리델-크라프트 아실화 반응 A5는 화합물 12를 가져오며, 이것은 차례로 비활성 용매에서, 예컨대 디클로로메탄, 아세토니트릴에서, 삼염화 알루미늄, 삼염화 붕소, 삼브롬화 붕소, 바람직하게는 삼염화 알루미늄과 같은 루이스 산 및 예컨대 요오드화 나트륨, 디메틸 설파이드, 테트라하이드로치오펜, 바람직하게는 요오드화 나트륨과 같은 친핵체와 조합하여 실온 내지 40 °C 이하에서 디메틸화되고 (B5), 구조식 13의 화합물을 가져온다. 염기로서 아세토니트릴 및 파이롤리딘에서, 실온 내지 50°C 이하에서, 바람직하게는 실온에서, 구조식 14의 화합물과 구조식 13의 화합물의 축합 C5는 구조식 15의 화합물을 가져온다.

<39> 비활성 용매, 예컨대 디클로로메탄, 디클로로에탄과 같은 비활성 용매에서, -10 °C 내지 40 °C, 바람직하게는 0 °C 내지 실온 이하에서, 예컨대 삼염화 알루미늄, 사염화 티타늄 또는 사염화 주석, 바람직하게는 사염화 주석과 같은 루이스 산을 가지는 프리델-크라프트 조건하에서, 구조식 16의 화합물과 구조식 2의 화합물의 아실화 반응 A6는 구조식 17의 화합물을 가져오는데, 이는 또한 실온 내지 50°C 이하, 바람직하게는 실온에서, 염기로서 테트라하이드로퓨란 및 포타슘 3차 부톡사이드에서, 구조식 14의 화합물과 12의 축합 B6에 의해서도 합성될

수 있다. 삼염화 알루미늄, 삼염화 붕소, 삼브롬화 붕소, 바람직하게는 삼염화 알루미늄과 같은 루이스 산 및 예컨대 요오드화 나트륨, 디메틸 설파이드, 테트라하이드로치오펜, 바람직하게는 요오드화 나트륨과 같은 친핵체와 조합된, 비활성 용매, 예컨대 디클로로메탄, 아세트니트릴에서, 실온 내지 40℃ 이하에서 17의 디메틸화 C6는 구조식 18의 화합물을 가져온다. 구조식 18의 화합물의 고리화 반응 D6은 실온에서 디메틸포름아미드와 같은 비활성 용매 및 염기로서 탄산 칼륨에서 달성되어, 구조식15의 화합물을 초래할 수 있다.

- <40> 구조식 15의 화합물의 구조식 19의 화합물로의 환원 A7은 0℃ 내지 주위 온도 이하에서, 바람직하게는 주위 온도에서, 예컨대 이소프로판올, 테트라하이드로퓨란, 디메톡시에탄에서, 바람직하게는 이소프로판올에서 소듐 보로하이드라이드를 사용하여 달성되었다. 실온 내지 100 ℃ 이하, 바람직하게는 80 ℃에서, 염산, 메탄 술폰산, 트리플루오로-아세트산, 바람직하게는 트리플루오로아세트익 애시드와 같은 산과 함께 톨루엔에서 구조식 19의 화합물의 물 제거 B7은 구조식 11의 화합물을 가져온다.
- <41> 구조식 11의 화합물의 탈보호 A8은, 예컨대 테트라하이드로퓨란, 메틸 알콜, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란과 같은 유기 용매와 물의 혼합물에서, 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 바람직하게는 수산화 나트륨과 같은 강염기를 사용하여, 40 ℃ 내지 80 ℃에서, 바람직하게는 50 ℃에서 이루어져서, 목표 화합물 I을 결과할 수 있다.
- <42> 구조식 2, 3, 5, 6, 7, 9 내지 13, 15, 및 17 내지 19의 화합물들은 신규하며, 또한 본원발명의 목적이다. 이들은 도식 1 내지 8에서 명시된 반응 연쇄에 따라 제조될 수 있다. 더욱이, 도식 1 내지 8에 요약된 화합물의 제조는 실시예에서 더욱 자세히 설명된다.
- <43> 이미 언급한 바와 같이, 구조식 I의 화합물 또는 이들의 제약학적 수용가능한 염들은 유용한 항박테리아 성질을 가진다. 이러한 화합물들은 박테리아성 디하이드로폴레이트 환원효소 (DHFR)를 저해함에 있어서 이들의 활성에 의하여 예컨대, *S. 오레우스*, *P. 카리니* 등과 같은 대다수의 감염성 미생물에 대해 활성을 띤다. 화합물 I의 활성은 P. G. Hartmann 등의. *Abstracts*, F2020, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Ca, Sep 27-30, 2002; American Society for Microbiology: Washington, DC, 2002 에 더욱 자세히 기재되어 있다.
- <44> 본원발명의 추가적인 목적들, 이점들 그리고 신규한 특징들은 다음의 실시예의 실험시 당해 분야의 당업자들에게 자명해질 것이며, 이러한 실시예는 본원발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- <45> 다음의 실시예들은 본원발명을 더욱 자세히 설명한다. 실시예 1 내지 11은 화합물 5의 제조를 설명하며, 실시예 12 내지 19는 구조식 6의 화합물로부터 구조식 11의 화합물의 제조를 설명한다. 실시예 20 내지 26은 실시예 27 과 28에서 설명된 바와 같이 화합물 11로 변형되는 화합물 15의 합성을 설명하며, 실시예 29와 30은 최종 구조식 I의 생성물 (이클라프림)으로의 화합물 11의 변형을 기재한다.

실시예

- <46> **실시예**
- <47> 구조식 4의 화합물은 예컨대 M. Galas 등의, *Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther.*, 17 (6), 497 (1982)에 따라 제조될 수 있다. 화합물 7은 예컨대 W.B. Wright 등의, *J.Med.Chem.*, 11(6), 1164 (1968)와 유사하게 제조될 수 있다. 구조식 27의 화합물은 예컨대 Z. Ma 등의, *Tetrahedron: Asymmetry* 6 (6), 883 (1997)에 따라 합성될 수 있다.
- <48> 모든 그밖의 다른 반응물들 그리고 용매들은 예를 들면, Fluka 사 또는 균등한 상업적 공급자들로부터 용이하게 상업적으로 구입할 수 있다. 온도는 섭씨로 주어진다.

<49> **LCMS System**

<50> **HPLC 컬럼 01** : 역상, 가드 카트리지를 가지는 *Atlantis dC₁₈ 3 μm 4.6x75 mm* 컬럼

<51> **구배 01:**

<52>

시간 분.	유동 mL	%A 물/10mM 포름산	%B 아세트니트릴
0.00	0.7	95	5
1.00	0.7	87	13

2.00	0.7	79	21
5.00	0.7	55	45
7.00	0.7	32	68
10.00	0.7	5	95
12.00	0.7	5	95
13.00	0.7	95	5

<53> HPLC 컬럼 02: 역상, Waters C18 3.5 μm 3x20 mm 컬럼

<54> 구배 02:

<55>

시간 분.	유동 mL	%A 물/10mM 포름산	%B 아세트니트릴
0.00	0.7	95	5
3.00	0.7	5	95
3.50	0.7	5	95
3.60	0.7	95	5
4.50	0.7	95	5

<56> 용매 A: 10 mM 포름산 (포름산 377 μl)을 HPLC 등급의 물에 첨가하였다 (1 L, 밀리포어 여과됨)

<57> 용매 B: 아세트니트릴 HPLC 등급 (Biosolve Ltd사)

<58> 파장: 210 nm 내지 400 nm.

<59> HPLC 장치 타입: Finnigan Surveyor LC 펌프, Finnigan Surveyor 광다이오드 어레이 검출기(PDA)

<60> MS 장치 타입: Finnigan Surveyor MSQ 플러스 (이온 트랩), 이온화 방식 ESI

<61> 약어

<62>

AcOEt	아세트산 에틸에스테르
AlCl ₃	알루미늄 트리클로라이드
CH ₃ CN	아세트니트릴
DCM	디클로로메탄
DMAP	4-디메틸아미노 피리딘
DMSO	디메틸 설펍사이드
eq.	당량
iPAc	이소프로필 아세테이트
iPrOH	이소프로필 알콜
LC-MS	MS 검출과 고압 액체 크로마토그래피
MgSO ₄	황산 마그네슘
MOM-Cl	클로로메틸-메틸에테르
mp	용융점
NaHCO ₃	탄산수소 나트륨
RT	실온
R _t (01)	체류 시간 컬럼/구배 01
R _t (02)	체류 시간 컬럼/구배 02
TBME	3차 부틸 메틸 에테르
tBuOK	칼륨 3차 부톡사이드
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로퓨란

<63> **실시예 1**

<64> 본 실시예는 N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 2 (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 A1).

<65> 피발릭 안하이드라이드 (8.74 mL, 43.10 mmol, 2.5 eq.)에서의 트리메토프림 (5 g, 17.24 mmol)의 용액을 아르곤하에서 150°C에서 2시간 동안 가열하였다. 고온의 AcOEt를 첨가하였으며, 유기층을 수성 NaHCO₃ 10%, 물 및 식염수로 행구었다. 유기층들은 이후 MgSO₄를 통과하여 건조되었으며, 여과되고, 증발되었다. 이후 이것은 TBME로부터 재결정화되어, 3.02 g의 화합물 2 (R = C(CH₃)₃)를 제공하였다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8.35 (s, 1 H), 8.21 (br s, 1 H), 7.65 (br s, 1 H), 6.30 (s, 2 H), 3.86 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.77 (s, 6 H), 1.31 (s, 9 H), 1.12 (s, 9 H).

<66> mp: 130-133°C.

<67> **실시예 2**

<68> 본 실시예는 N-[4-이소부틸아미노-5-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 2 (R = CH(CH₃)₂)의 제조를 설명한다 (단계 A1). 무수 이소부티르산 (100 g, 105 mL, 632 mmol, 3.6 eq.)에서 트리메토프림 (50 g, 172.4 mmol)의 용액을 아르곤하에서 150°C에서 2시간 동안 가열하였다. 미온의 용액을 1 L의 클로로헥산 안에 부었으며, 여기에서부터 이 용액은 서서히 결정화된다. 생성물을 여과하였으며, 시클로헥산 (2x200 mL)으로 철저히 행구어, 70 g의 화합물 2 (R = CH(CH₃)₂)를 제공하였다. ¹H-NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.42 (s, 1 H, NH); 10.15 (s, 1H, NH); 8.41 (s, 1 H, 피리미딘); 6.41 (s, 2H, PhH); 3.81 (s, 2H, CH₂); 3.70 (s, 6H, 2xOCH₃); 3.59 (s, 3H, OCH₃); 2.72-2.85 (m, 2H, CH); 1.06 (d, 6H, J=6.6Hz, 2xCH₃), 1.01 (d, 6H, J=6.6Hz, 2xCH₃). mp: 153-154°C. R_t (O2) = 1.65분.

<69> **실시예 3**

<70> 본 실시예는 N-[4-이소부틸아미노-5-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 2 (R = CH(CH₃)₂)의 제조를 설명한다 (단계 A1). 무수 이소부티르산 (62 g, 65.5 mL, 392 mmol, 2.3 eq.)에서 트리메토프림 (50 g, 172.4 mmol)의 용액은 아르곤 하에서 150°C에서 2시간 동안 가열되었으며, 기계 교반기로 교반되었다. 이 용액을 130°C로 냉각시켰으며, 200 ml의 톨루엔(맑은 용액)을 첨가한 후, 1000 ml의 TBME를 격렬하게 교반하면서 서서히 첨가하였다 (500 ml의 결정화가 시작된 후). 진한 결정 케이크를 100°C의 외부 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후 슬러리를 RT로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 마지막으로, 슬러리를 10°C로 냉각시켰으며, 2시간 동안 교반하였다. 결정들을 여과시키고, 90 ml의 TBME로 3번 행구어 잔여 이소부티르산 및 무수물을 제거하였다. 결정들을 HV/70 °C에서 8시간 동안 건조시켜, 70 g의 화합물 2를 제공하였다 (R = CH(CH₃)₂).

<71> ¹H-NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) δ: 10.42 (s, 1H, NH); 10.15 (s, 1H, NH); 8.41 (s, 1 H, 피리미딘); 6.41 (s, 2H, PhH); 3.81 (s, 2H, CH₂); 3.70 (s, 6H, 2xOCH₃); 3.59 (s, 3H, OCH₃); 2.72-2.85 (m, 2H, CH); 1.06 (d, 6H, J=6.6Hz, 2xCH₃), 1.01 (d, 6H, J=6.6Hz, 2xCH₃). mp: 153-154° C. R_t (O2) = 1.65 분.

<72> **실시예 4**

<73> 본 실시예는 N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-포르밀-3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 3 (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 B1). DCM (5 ml)에 녹인 2 (1 g, 2.18 mmol, R = C(CH₃)₃)의 용액에, 디클로로메틸 메틸 에테르 (0.58 ml, 6.54 mmol)를 첨가하였다. 염화 제2석 (0.285 mL, 2.18 mmol)을 서서히 첨가하기 전에 이 용액을 -30°C로 냉각시켰다. 이 혼합물을 -10 °C 내지 -5 °C의 온도에서 교반하였다. 0 °C에서, 반응 혼합물을 1-N K₃PO₄ 용액에 부었다. 그 후 이 혼합물 (pH 7-8)을 격렬하게 15분 동안 교반하고, AcOEt로 두번 추출하였다. 유기층들을 물과 식염수로 행구었으며, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과

하고 증발시켰다. 미가공 생성물을 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하여(AcOEt/시클로헥산 7/3), 709 mg의 화합물 **3** (R = C(CH₃)₃)을 제공하였다.

<74> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 10.23 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H). mp: 124-126 °C.

<75> **실시예 5**

<76> 본 실시예는 N-[5-(2-포르밀-3,4,5-트리메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드**3** (R = CH(CH₃)₂)의 제조를 설명한다 (단계 B1). DCM (500 mL)에 녹인 **2** (70 g, 162 mmol, R = CH(CH₃)₂)의 용액에, 디클로로메틸 메틸 에테르 (30 mL, 325 mmol)를 첨가하였다. 염화 제2석 (35 mL, 300 mmol)을 서서히 첨가하기 전에 이 용액을 -10 °C로 냉각시켰다. 이 혼합물을 -10 °C 내지 -5 °C의 온도에서 교반하였다. 먼저, 침착성의 침전물이 형성되었다 (기계적 교반기가 요구됨). -5°C에서 1시간 동안 교반한 후, 이것은 "균질" 현탁액으로 변형되었다.

<77> 얼음조를 사용하여 냉각시키는 동안 0 °C에서, 반응 혼합물을 300 mL의 1N K₃PO₄ 및 200 mL의 1 M Na/K-타르타르산 용액에 붓는다. 이후 혼합물 (4N NaOH 용액을 사용하여 pH를 7-8로 조절하였다)을 완전히 가수분해할 때까지 15분 동안 교반한 후, AcOEt (500 mL)와 함께 DCM (300 mL)로 추출하였다.

<78> 유기층을 0.1 N HCl 용액 (2x200 mL)과 식염수 (2x300 mL)로 행구었으며, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 초기 부피의 약 절반까지 농축되는 동안 생성물이 침전되었으며, 시클로헥산 (200 mL)을 첨가하여 생성물을 더욱더 침전시키고, 이 생성물은 그 후 여과되어, 50 g의 화합물 **3** (R = CH(CH₃)₂)을 제공하였다. ¹H-NMR (D₆-DMSO, 400 MHz) δ : (s, 1H, NH); 10.27 (s, 1H, NH); 10.17 (s, 1H, CHO); 8.00 (s, 1H, 피리미딘); 6.72 (s, 1H, PhH); 4.05 (s, 2H, CH₂); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 2.75-2.85 (m, 2H, CH); 1.05 (d, 6H, J=6.6Hz, 2xCH₃), 1.01 (d, 6H, J=6.6Hz, 2xCH₃). mp: 162-163° C. R_t (O2) = 1.85 분.

<79> **실시예 6**

<80> 본 실시예는 N-[5-(2-포르밀-3,4,5-트리메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드**3** (R = CH(CH₃)₂)의 제조를 설명한다 (단계 B1).

<81> 기계적 교반기를 사용하여 반응 용기에서 디클로로메틸-메틸 에테르 (4.3 mL, 46.4 mmol, 2 eq.)를 DCM (30 mL)에 용해시키고 -15 °C 내지 -20 °C로 냉각시켰다. 이러한 용액에 염화 제2석 (5 mL, 42.8 mmol, 1.8 eq.)을 15분 이내에 첨가하였다. 맑은 용액을 30분 동안 -18°C에서 교반하였다. 이후 DCM (40 mL)에서의 **2** (10 g, 23.2 mmol, 톨루엔과 TBME로부터 결정화됨)의 용액을 60분 동안 연속하여 첨가하였으며, 처음부터 황색의 고체가 분리되었고, 진한 슬러리(녹색/황색)를 결과하였다. 이후 슬러리를 -15°C에서 2시간 동안, -10°C에서 1시간 동안 그리고 -5°C에서 30분 동안 교반하였다. 그 후 40 mL의 DCM을 -5 °C에서 첨가하였으며, 용매 층의 상부에 있는 분리된 결정들을 15분 동안 격렬하게 교반하면서 제거하였다. 얼은 슬러리를 10°C에서 100 mL의 물과 35 mL의 DCM에 용해시킨 35 g의 Na₂CO₃ (하나의 결정수와 함께)의 잘 교반된 혼합물 내부로 옮겼다. 이 혼합물을 RT에서 15분 동안 교반한 후, RT에서 계속하여 교반하면서 정제를 끝마치기 위하여 반응 용기로 다시 옮겼다. RT에서 30분 동안 격렬하게 교반한 후, 상기 층들이 분리되었으며 유기상은 30 mL의 포화 NaCl, 5 ml의 포화 Na₂CO₃ 및 40 mL의 물의 혼합물로 두 번 행구었다 (몇번 흔들 것이 필요하다, 물 상은 7 내지 8의 pH를 보여야 한다). 무유빛 물 상을 50 mL의 DCM 및 30 mL의 DCM을 별도로 이용하여 행구었다.

<82> 유기층들을 MgSO₄을 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. DCM 및 TBME으로부터 미가공의 백색 결정질 생성물이 결정화되었다. 10.67 g의 미가공 재료를 사용하여, 44°C의 25 ml DCM에서 30분 동안 교반하면서 슬러리를 제조하였으며, 100 ml의 TBME를 서서히 첨가하고, 슬러리를 44°C에서 30 분 동안 교반한 후, 교반하에서 6 시간 동안 RT로 냉각시켰다. 결정들을 여과하고, 40 ml의 TBME로 행구고, 고 진공/RT에서 6시간 동안 건조시켜, 9.6 g의 화합물 **3** (R = CH(CH₃)₂)을 제공하였다.

<83> $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ : (s, 1 H, NH); 10.27 (s, 1 H, NH); 10.17 (s, 1 H, CHO); 8.00 (s, 1 H, 피리미딘); 6.72 (s, 1 H, PhH); 4.05 (s, 2H, CH_2); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 3.77 (s, 3H, OCH_3); 2.75-2.85 (m, 2H, CH); 1.05 (d, 6H, $J=6.6\text{Hz}$, $2\times\text{CH}_3$), 1.01 (d, 6H, $J=6.6\text{Hz}$, $2\times\text{CH}_3$). mp: 162-163°C. R_t (O2) = 1.85 분.

<84> **실시예 7**

<85> 본 실시예는 N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-요오도-3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **5** ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)의 제조를 설명한다 (단계 A2).

<86> 피발릭 안하이드라이드 (4.1 ml, 20.24 mmol)에 녹인 **4** (5 g, 9.2 mmol, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)의 용액에 피리딘 (1.65 ml, 20.24 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 가열하였다. HCl 0.25 N (25 mL)를 첨가하고, 혼합물은 AcOEt로 두 번 추출되었다. 유기층들을 후속적으로 물, NaHCO_3 10 %, 이후 물과 식염수로 헹구었으며, MgSO_4 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 건조해 질 때까지 증발시켰다. 최종 화합물을 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피(AcOEt/시클로헥산 1/1)에 의해 수득하여, 2.5 g의 화합물 **5** ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)를 제공하였다. UV: 238 (282) nm.

<87> **실시예 8**

<88> 본 실시예는 N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-포르밀-3,4,5-트리메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **3** ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)의 제조를 설명한다 (단계 B2).

<89> **5** (1 g, 1.71 mmol, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)를 THF (10 mL)에 용해시키고, 혼합물은 아르곤을 사용하여 가스제거되었다. 그 후 팔라듐 테트라키스를 첨가하였다 (49.4 mg, 4 mol %). 혼합물을 70°C로 가열하였으며, 일산화탄소 기체의 느린 스트림이 시작되었다. 5 mL THF에 녹인 Bu_3SnH (476 μL , 1.05 eq.)를 2.5 시간의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 70°C에서 12 시간 후, 화합물 **3** ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)이 속성 크로마토그래피에 의해 분리되었다. 분석 데이터는 실시예 4의 화합물과 견줄만 하였다.

<90> **실시예 9**

<91> 본 실시예는 N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-포르밀-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **6** ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)의 제조를 설명한다 (단계 A3).

<92> 아르곤 하에서, **3** (2 g, 4.11 mmol, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)을 DCM (10 ml)에 용해시켰다. AlCl_3 (823 mg, 6.17 mmol)를 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. AlCl_3 가 완전히 용해될 때까지 RT에서 10분 동안 교반을 계속하였다. 요오드화 나트륨 (616 mg, 4.11 mmol)을 첨가하였으며, 30분 후, 0.5 ml의 아세트니트릴이 첨가되었다. 반응은 LCMS에 의해 체크되었으며, 0.5 mL 아세트니트릴을 첨하여 반응을 완결시켰다. 반응 혼합물을 이후 1 N $\text{K}_3\text{PO}_4/\text{DCM}$ 의 2상 용액에 부었다. 2개 상들을 분리하였다. 수성층들은 AcOEt로 두 번 추출되었으며 유기층들은 물과 식염수로 헹구어진 후, MgSO_4 상에서 건조되고, 여과되고 증발되었다. 실리카 겔 상에서 AcOEt/시클로헥산 6/4 (1.2 g)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피 상에서의 정제 후 화합물 **6** ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)이 수득되었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.07 (s, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H), 1.20 (s, 9 H). mp: 110-112°C.

<93> **실시예 10**

<94> 본 실시예는 N-[5-(2-포르밀-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 **6** ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)의 제조를 설명한다 (단계 A3).

<95> 아르곤 하에서, **3** (4 g, 8.7 mmol, 1 eq., $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)이 DCM (36 ml)에 용해되었다. 삼염화 알루미늄 (3.48g, 26.1 mmol, 3 eq.) 및 요오드화 나트륨 (2 g, 13.3 mmol, 1.5 eq.)을 RT에서 상기 혼합물에 첨가하였

다. 아세트니트릴 (2.4 ml)이 첨가되기 전에 혼합물을 20분 동안 교반하였으며 그 후 40 °C까지 데웠다. 40 °C에서 3.5 시간 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, 75 mL의 DCM를 사용하여 희석시키고, 반응 혼합물을 30 ml의 얼음물에 첨가하여 급랭시킨 후, 2.5 mL의 농축된 HCl을 서서히 첨가하였으며, 이것은 황색 침전물을 용해시키는 것을 도와주었다. 유기층은 분리되고, 수성층은 DCM (75 ml)로 한번 더 추출되었다. 조합된 유기층들을 식염수(50 ml)로, 50 mL의 포화 중탄산 나트륨 (NaHCO₃) + 150 ml의 물 (2x100 mL)로 만들어진 중탄산 나트륨 용액으로 두번, 0.1 N HCl 용액(50 mL) 그리고 다시 식염수 (1x50 mL)로 행구었다. 생성된 황색 용액을 MgSO₄를 통해 건조시키고 농축시켰다. 유성 잔류물은 에틸 아세테이트 (6 mL) 및 디클로로에탄 (2.4 mL)으로부터 먼저 50 °C로 데운 후, 4 °C로 냉각시킴으로써 결정화되었다. 여과 후, 모액을 절반으로 농축시키고, 4°C에서 보관하여, 제 2 결정 크립을 제공하였다. 총 2.48 g의 화합물 **6** (R = CH(CH₃)₂)이 분리되었다.

<96> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 11.95 (br s, 1H, PhOH); 9.9 (s, CHO, 1H), 8.04 (s, 피리미딘, 1H); 6.44 (s, ArH, 1 H), 4.15 (s, CH₂, 2H), 3.93 (s, OCH₃, 3H); 3.90 (s, OCH₃, 3H); 2.7-2.8 (m, CH, 2H); 1.2-1.25 (m, CH₃, 12H).

<97> **실시예 11**

<98> 본 실시예는 N-[5-(2-포르밀-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질)-4-이소부티릴아미노-피리미딘-2-일]-이소부티르아미드 **6** (R = CH(CH₃)₂)의 제조를 설명한다 (단계 A3).

<99> 아르곤 하에서, **3** (3 g, 6.54 mmol)을 RT에서 DCM (28 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 0 °C로 30분 동안 냉각시켰다. AlCl₃ (2.07 g, 15.52 mmol, 2.3 eq.)를 냉각된 용액에 한번 첨가하였다. 용액의 색은 30분 이내에 황색에서 어두운 황색으로 변화하였으며, AlCl₃는 0°C에서 30분 동안 교반하는 동안 용해하였다. 그 후 NaI (1.5 g, 10 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고 혼합물을 30°C까지 가열하였다. 10 분 교반 후 아세트니트릴 (1.6 mL)을 서서히 첨가하였다. 30°C에서 2 시간 교반 후 0.2 mL 아세트니트릴을 추가로 첨가하였다. 30°C에서 4 시간 교반 후 반응 온도를 1시간 동안 35 °C까지 올렸으며, 이 시간 동안 결정들이 분리되었다. 슬러리를 RT로 냉각시킨 후, 2 mL의 농축된 HCl (10 °C로 냉각됨)을 함유하는 20 mL DCM과 30 mL의 물의 잘 교반된 혼합물에 부었다. 10분 동안 교반 후, 맑은 황색 혼합물을 다시 반응 용기에 붓고, 잔여물 모두가 용해될 때까지 (약 30분) 교반을 계속하였다. 유기상을 분리하고, 10 mL의 1-N HCl과 15 mL의 물의 혼합물 25 mL 및 10 mL의 포화 NaCl과 15 mL의 물의 혼합물 25 mL로 행구었으며, 물 층들은 20 mL DCM으로 2번 추출되었다. 조합된 유기 용액은 MgSO₄를 사용하여 건조되고, 여과되고, 증발되었다. 황색 결정질 잔류물 (2.62 g)을 DCM/TBME로부터 재결정화하여, 2.48 g의 화합물 **6** (R = CH(CH₃)₂)을 제공하였다.

<100> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 11.95 (hr s, 1H, PhOH); 9.9 (s, CHO, 1H), 8.04 (s, 피리미딘, 1 H); 6.44 (s, ArH, 1 H), 4.15 (s, CH₂, 2H), 3.93 (s, OCH₃, 3H); 3.90 (s, OCH₃, 3H); 2.7-2.8 (m, CH, 2H); 1.2-1.25 (m, CH₃, 12H).

<101> **실시예 12**

<102> 본 실시예는 N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-포르밀-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **7** (R = C(CH₃)₃) R' = 메톡시메틸)의 제조를 설명한다 (단계 A4).

<103> 아르곤 하에서, **6** (200 mg, 0.424 mmol, R = C(CH₃)₃)을 DCM (2 mL)에 용해시켰다. 트리에틸아민 (59.6 μL, 1 eq.)을 0 °C에서 혼합물에 첨가하였다. MOM-Cl (32.2 μL, 1 eq.)을 서서히 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후 1 당량의 트리에틸아민과 1 당량의 MOM-Cl을 첨가하여, 반응을 완결하였다. 0.25 N의 HCl을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 추출하였다. 유기층들을 물과 식염수로 행군 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 화합물 **7** (R = C(CH₃)₃, R' = 메톡시메틸)을 직접 다음 반응에서 사용하였다. UV: 234 (283) nm.

<104> **실시예 13**

<105> 본 실시예는 N-[4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-5-(2-포르밀-4,5-디메톡시-3-알릴옥시-벤질)-피리미딘-2-일]-

2,2-디메틸-프로피온아미드 **7** ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{알릴}$)의 제조를 설명한다 (단계 A4).

<106> DMF (800 mL)에 녹인 **6** (166.9 g, 0.35 mol, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{알릴}$)의 용액을 0°C로 냉각시키고, *t*BuOK (47 g, 0.42 mol)를 첨가하였다. 이 용액에 알릴 브로마이드 (41 mL, 0.49 mol)를 서서히 첨가하였으며, 0°C에서 3시간 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 감압(20 mbar) 및 60°C에서 증류시켰다. 잔류물을 DCM (850 mL)으로 희석시켰으며, 유기상을 HCl 1 N (250 mL), 포화 중탄산 나트륨 (500 mL) 및 물 (500 mL)로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고 여과시키고 증발시켜, 175 g의 결정질 **7** ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{알릴}$)을 제공하였다.

<107> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 10.34 (s, 1 H), 9.37 (broad, NH), 8.64 (broad, NH), 8.32 (s, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.02 (m, 1 H), 5.31 (m, 2 H), 4.70 (m, 2 H), 4.12 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 2.91 (broad, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 1.22 (d, J= 7.2 Hz, 6 H), 1.17 (d, J= 7.2 Hz, 6 H)

<108> **실시예 14**

<109> 본 실시예는 N-{5-[2-(3-시클로프로필-3-옥소-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 **9** ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{메톡시메틸}$)의 제조를 설명한다 (단계 B4). 아르곤 하에서, **7** (140 mg, 0.27 mmol, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{메톡시메틸}$)을 THF (1 mL)에 용해시켰다. 두 번째 플라스크에서, 아세틸시클로프로판 **8**의 엔올산염이 제조되었으며(28 μl, 1.1 eq.), *t*BuOK (34 mg, 1.1 eq.)를 1 mL의 THF에 용해시키고 3분 후 엔올산 염을 RT에서 **7**($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{메톡시메틸}$)의 용액에 방울방울 첨가하였다. 5분 후, 엔올산염 **8**의 또다른 균등물을 반응을 완결시키기 위하여 첨가되었다. 1시간 후, 0.25 N HCl을 반응 혼합물에 첨가하였으며 혼합물을 AcOEt로 두 번 추출하였다. 유기층들을 물과 식염수로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미가공의 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피로 정제하여 (AcOEt/시클로헥산 5/5 → AcOEt/시클로헥산 7/3) 0.133 g의 화합물 **9** ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{메톡시메틸}$)를 제공하였다.

<110> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.22 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.44 (d, J= 16.4 Hz, 1 H), 6.78 (d, J= 16.4 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 1.98-2.04 (m, 1 H), 1.22 (s, 9 H), 1.19 (s, 9 H), 1.01 (quint, J= 3.6 Hz, 2 H), 0.82-0.86 (m, 2 H).

<111> **실시예 15**

<112> 본 실시예는 N-{5-[2-(3-시클로프로필-3-옥소-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-알릴옥시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 **9** ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{알릴}$)의 제조를 설명한다 (단계 B4). 아르곤 하에서, **7** (424 mg, 0.877 mmol, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{알릴}$)을 THF/DMF (6 mL, 2:1)에 용해시켰다. 두번째 플라스크에서, 아세틸시클로프로판 **8**의 엔올산염을 제조하였으며 (109 μl, 1.1 eq.), *t*BuOK (131 mg, 1.1 eq.)을 2 mL THF에 녹이고 3분 후 엔올산염을 RT에서 **7**($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{알릴}$)의 용액에 방울방울 첨가하였고, 반응을 완결시키기 위하여 또다른 동일한 **8**의 엔올산염을 첨가하였다. 3일 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고 상기 혼합물을 탄산 수소 나트륨 5%로 세 번 행구어 낸 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미가공 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피(AcOEt/톨루엔 1/1)로 정제되어, 0.340 g의 화합물 **9** ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{알릴}$)를 제공하였다. TBME로부터 화합물이 결정화되어, 0.210 g의 결정들을 제공하였다.

<113> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.80 (broad, 2 NH), 8.08 (s, 1 H), 7.45 (d, J= 16.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, J= 16.2 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.06 (m, 1 H), 5.30 (m, 2 H), 4.53 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.13 (broad, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.04 (m, 1 H), 1.22 (d, J= 2.0 Hz, 6 H), 1.20 (d, J= 2.5 Hz, 6 H), 1.06 (m, 2H), 0.91 (m, 2 H).

<114> **실시예 16**

<115> 본 실시예는 N-{5-[2-(3-시클로프로필-3-하이드록시-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐-아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 **10** ($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 메톡시메틸)의 제조를 설명한다 (단계 C4). 아르곤 하에서, **9** (418 mg, 0.718 mmol, $R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 메톡시메틸)를 iPrOH (5 mL)에 용해시켰다. $NaBH_4$ (54 mg, 1.436 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 2시간 후, 반응이 중단되었다. 물을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이것을 AcOEt으로 두 번 추출하였다. 유기층들을 물과 식염수로 행군 후, $MgSO_4$ 을 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미가공의 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피(AcOEt/시클로헥산 8/2)로 정제되어, 0.29 g의 화합물 **10** ($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 메톡시메틸)을 제공하였다.

<116> 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.72 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 6.46 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 6.05 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.78 (s, 5 H), 3.70 (s, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H), 1.05 (s, 9 H), 0.37-0.56 (m, 2 H), 0.20-0.26 (m, 2 H).

<117> **실시예 17**

<118> 본 실시예는 N-{5-[2-(3-시클로프로필-3-하이드록시-프로펜일)-4,5-디메톡시-3-메톡시메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐-아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 **10** ($R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ 알릴)의 제조를 설명한다 (단계 C4).

<119> 아르곤 하에서, **9** (100 mg, 0.181 mmol, $R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ 알릴)를 iPrOH (2 mL)에 용해시켰다. $NaBH_4$ (13 mg, 0.363 mmol)를 실온에서 첨가하였다. RT에서 2시간 후 반응은 4°C에서 16시간 동안 유지되었다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 그것을 AcOEt로 2번 추출하였다. 유기층들을 $MgSO_4$ 를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켜, 0.11 g의 화합물 **10** ($R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ 알릴)을 제공하였다. 미가공 재료는 정제 단계 없이 바로 다음 반응 단계를 위하여 사용되었다.

<120> LC-MS (구배 01): $R_t = 8.43$ $[M+H]^+ = 553$

<121> **실시예 18**

<122> 본 실시예는 N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-2H-크로멘-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **11** ($R = C(CH_3)_3$)의 제조를 설명한다 (단계 D4).

<123> 아르곤 하에서, **10** (180 mg, 0.308 mmol, $R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 메톡시메틸)을 DCM (2 mL)에 용해시켰다. TFA (24 μ L, 0.308 mmol)를 첨가하였으며, RT에서 30분 후 2 당량의 TFA를 첨가하였다. 5분 후 $NaHCO_3$ 10% (10 mL)를 첨가하고, 혼합물은 AcOEt로 추출되었다. 유기층들을 물과 식염수로 행군 후, $MgSO_4$ 를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미가공의 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피(AcOEt/시클로헥산 4/6 \rightarrow AcOEt/시클로헥산 5/5)로 정제하여, 0.1 g의 화합물 **11** ($R = C(CH_3)_3$)을 제공하였다.

<124> 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.19 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 6.38 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 5.67 (dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1 H), 4.19 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 3.4$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H), 0.43-0.61 (m, 3 H), 0.26-0.34 (m, 2 H).

<125> **실시예 19**

<126> 본 실시예는 N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-2H-크로멘-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **11** ($R = CH(CH_3)_2$)의 제조를 설명한다 (단계 D4). 아르곤 하에서, **10** (110 mg, 0.18 mmol, $R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ 알릴)을 아세토니트릴 (2 mL)에 용해시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (46 mg, DMSO, EtOH, 디에틸 에테르로 행구었음) 및 암모늄 포르미에이트 (57 mg)를 첨가하였으며, 슬러리를 2시간 동안 70°C까지 가열하였다. RT로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 희석시키고 물로 행구었

다. 유기층을 물과 식염수로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켜, 정제하지 않고 다음 반응 단계에서 사용되었던 오일을 제공하였다.

<127> LC-MS (구배 01): R_t = 7.33 [M+H]⁺ = 495

<128> **실시예 20**

<129> 본 실시예는 N-[5-(2-아세틸-3,4,5-트리메톡시-벤질)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **12** (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 A5).

<130> 아르곤 하에서, **2** (2 g, 4.37 mmol, R = C(CH₃)₃)를 DCM (5 ml)에 용해시켰다. 무수 아세트산을 첨가한 후 (2.06 ml, 5 eq.), 0°C에서 SnCl₄ (2.55 ml, 5 eq.)를 첨가하였다. RT에서 교반을 계속하였으며, 4시간 후 pH = 9가 될 때까지 NaHCO₃ 10 %로 반응을 처리하고, 혼합물을 AcOEt로 두 번 추출하였다. 유기층들을 물과 식염수로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미가공의 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피(AcOEt/시클로헥산 6/4 to 7/3)로 정제하여, 1.4 g의 화합물 **12** (R = C(CH₃)₃)를 제공하였다.

<131> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.28 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H), 1.18 (s, 9 H).

<132> mp: 94-98 °C.

<133> **실시예 21**

<134> 본 실시예는 N-[5-(2-아세틸-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **13** (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 B5).

<135> 아르곤 하에서, **12** (2.34 g, 4.68 mmol, R = C(CH₃)₃)를 DCM (20 ml)에 용해시켰다. 0 °C에서, AlCl₃ (1.872 g, 14.04 mmol)를 첨가하고 용해가 완료될 때까지 교반을 계속하였다. 이후 요오드화 나트륨을 첨가한 후 (702 mg, 4.68 mmol), 30 분 후 3 ml의 CH₃CN를 첨가하였다. 출발 재료 (LCMS)가 완전히 사라질 때까지 반응은 교반되었다. AcOEt 및 HCl 0.1 N을 반응 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 AcOEt로 두 번 추출했다. 유기층들을 물과 식염수로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미가공 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피 (AcOEt/시클로헥산 8/2)로 정제하여, 1.5 g의 화합물 **13** (R = C(CH₃)₃)을 제공하였다.

<136> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.42 (s, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 3.92 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H), 1.19 (s, 9 H).

<137> **실시예 22**

<138> 본 실시예는 N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-4-옥소-크로만-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **15** (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 C5). **13** (432 mg, 0.889 mmol, R = C(CH₃)₃)을 CH₃CN (10 mL)에 용해시켰다. 파이롤리딘 (81 μl, 0.978 mmol) 및 시클로프로필카르복시알데히드 **14** (73 μl, 0.978 mmol)를 첨가하고, 반응을 RT에서 밤새도록 교반하였다. AcOEt 및 NaHCO₃ 10 %를 첨가하였다. 유기층들을 HCl 0.5 N, 물 그리고 식염수로 행균 후, 건조해 질 때까지 MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미가공의 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피 (AcOEt/시클로헥산 7/3)로 정제하여, 0.24 g의 화합물 **15** (R = C(CH₃)₃)를 제공하였다.

<139> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.70 (br s, 1 H), 8.37 (br s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), AB 시스템 (δ_A 4.20, δ_B 4.07, J_{AB} = 15.6 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 2.61-2.76 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H), 1.29 (s, 9 H), 0.59-0.74 (m, 2 H), 0.50-0.57 (m, 1 H), 0.28-0.38 (m, 1 H).

<140> **실시예 23**

<141> 본 실시예는 N-{5-[2-(3-시클로프로필-아크릴로일)-3,4,5-트리메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 **17** (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 A6).

<142> 아르곤 하에서, **2** (0.5 g, 1.09 mmol, R = C(CH₃)₃)를 DCM (5 ml)에 용해시키고 화합물 **16**을 첨가한 후(0.71 g, 5 eq.), 0°C에서 SnCl₄ (0.63 ml, 5 eq.)을 첨가하였다. RT에서 교반을 계속하였으며, 4 시간 후 반응을 pH = 9 가 될 때까지 NaHCO₃ 10 %으로 처리하고, 혼합물을 AcOEt로 두번 추출하였다. 유기층들을 물과 식염수로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 증발시켰다. 미가공의 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피 (AcOEt/시클로헥산 6/4 내지 7/3)로 정제하여, 화합물 **17** (R = C(CH₃)₃)을 제공하였다.

<143> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.58-0.61 (m, 2 H), 0.93-0.98 (m, 2 H), 1.16 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.51-1.60 (m, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.78 (s, 6 H), 6.02 (dd, J₁= 15.2 Hz, J₂= 10 Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.38 (d, J= 15.2 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.35 (brs, 1H).

<144> **실시예 24**

<145> 본 실시예는 N-{5-[2-(3-시클로프로필-아크릴로일)-3,4,5-트리메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 **17** (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 B6).

<146> **12** (500 mg, 1 mmol, R = C(CH₃)₃)를 THF (10 ml)에 용해시켰다. tBuOK (168.3 mg, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 10 분 동안 교반하였다. 시클로프로필카르복스알데히드 **14** (82 μl, 1.1 mmol)를 첨가하고 반응을 RT에서 30분 동안 교반하였다. AcOEt 와 HCl 0.1 N의 첨가 후, 유기층들을 물과 식염수로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 건조해 질 때까지 증발시켰다. 미가공 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피 (AcOEt/시클로헥산 6/4)로 정제하여, 실시예 23에 주어진 NMR과 동일한 NMR을 가지는 0.45 g의 화합물 **17** (R = C(CH₃)₃)을 제공하였다.

<147> **실시예 25**

<148> 본 실시예는 N-{5-[2-(3-시클로프로필-3-요오도-프로피오닐)-3-하이드록시-4,5-디메톡시-벤질]-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 **18** (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 C6).

<149> **17** (152 mg, 0.275 mmol, R = C(CH₃)₃)을 DCM (2 ml)에 용해시켰다. 요오드화 나트륨 (103 mg, 0.6875 mmol)을 첨가하고, 삼염화 알루미늄 (55 mg, 0.413 mmol)을 첨가하기 전에 혼합물을 5분 동안 교반하였다. RT에서 30분 동안 교반을 계속한 후, 0.5 ml의 CH₃CN을 첨가하였다. 2시간 후 AcOEt를 첨가하고 유기층을 물과 식염수로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 건조해 질 때까지 증발시켰다. 미가공의 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피 (AcOEt/시클로헥산 7/3)로 정제하여, 0.11 g의 화합물 **18** (R = C(CH₃)₃)을 제공하였다.

<150> ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.6 (br s, 1 H), 8.46 (br s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 6.70 (td, J= 6.4 Hz, 1 H), 6.49 (d, J= 16 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.17 (t, J=7 Hz, 2 H), 2.33 (quint, J= 6.9 Hz, 2 H), 1.95 (quint, J= 7.1 Hz, 2 H), 1.30 (s, 9H), 1.18 (s, 9 H).

<151> **실시예 26**

<152> 본 실시예는 N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-4-옥소-크로만-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **15** (R = C(CH₃)₃)의 제조를 설명한다 (단계 D6).

<153> **18** (300 mg, 0.45 mmol, R = C(CH₃)₃)을 DMF (5 ml)에 용해시켰다. K₂CO₃ (124 mg, 0.9 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하였다. AcOEt의 첨가 후 유기층을 물과 식염수로 행균 후, MgSO₄를 통해 건조시키고, 여과시키고 건조해 질 때까지 증발시켰다. 미가공의 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피 (AcOEt/시클로헥산 7/3)로 정제하여 실시예 22와 동일한 NMR을 가지

는 0.075 g의 화합물 **15** ($R = C(CH_3)_3$)를 제공하였다.

<154> **실시예 27**

<155> 본 실시예는 N-[5-(2-시클로프로필-4-하이드록시-7,8-디메톡시-크로만-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **19** ($R = C(CH_3)_3$)의 제조를 설명한다 (단계 A7).

<156> 0 °C에서 $NaBH_4$ (11.6 mg, 1.5 eq.)를 2 ml의 iPrOH에 녹인 **15** (110 mg, 0.205 mmol, $R = C(CH_3)_3$)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 AcOEt로 두 번 추출하였다. 유기층들을 식염수로 행구고, $MgSO_4$ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 건조해 질 때까지 증발시켰다. 미가공 재료를 실리카 겔 상에서 속성 크로마토그래피 (AcOEt/시클로헥산 8/2 내지 AcOEt 100%)로 정제하여, 0.073 g의 화합물 **19** ($R = C(CH_3)_3$)를 제공하였다.

<157> 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 8.44 (br s, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 4.92 (brs, 1 H), AB 시스템 (δ_A 4.02, δ_B 3.91, $J_{AB} = 16$ Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.40 (*td*, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1 H), 2.35-2.41 (m, 1 H), 2.1-2.19 (m, 1 H), 1.24 (s, 9 H), 1.13 (s, 9 H), 0.54-0.61 (m, 2 H), 0.43-0.48 (m, 1 H), 0.27- 0.32 (m, 1 H).

<158> **실시예 28**

<159> 본 실시예는 N-[5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-2H-크로멘-5-일메틸)-4-(2,2-디메틸-프로피오닐아미노)-피리미딘-2-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드 **11** ($R = C(CH_3)_3$)의 제조를 설명한다 (단계 B7).

<160> TFA (36 μ l, 5 eq.)를 톨루엔 (2 ml)에 녹인 **19** (50 mg, 92.6 μ mol, $R = C(CH_3)_3$)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80°C에서 가열하였다. 그 후 혼합물을 $NaHCO_3$ 10 %로 행구고, AcOEt로 두 번 추출하였다. 유기층들을 물, 식염수로 행군 후, $MgSO_4$ 를 통해 건조시키고, 여과시키고 건조해 질 때까지 증발시켜, 정제하지 않고 더욱 사용되는 미가공물 **11** ($R = C(CH_3)_3$)을 제공하였다.

<161> **실시예 29**

<162> 본 실시예는 5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-2H-크로멘-5-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민 I의 제조를 설명한다 (단계 A8).

<163> 아르곤 하에서, **11** (100 mg, 0.192 mmol, $R = C(CH_3)_3$)을 메탄올 (1 ml)에 용해시켰다. 소듐 메톡사이드 (42 mg, 0.766 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 가열하였다. 10 시간 후, 메탄올을 감압하여 제거하고, 황색 고체를 물에서 가루로 뿜었다. 백색 침전물을 걸러내고, 물로 행구고, 고 진공하에서 건조시켜, 0.062 g의 화합물 I을 제공하였다.

<164> 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7.06 (s, 1 H), 6.45 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.22 (br s, 2 H), 5.70-5.73 (m, 3 H), 4.25 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.52 (br s, 2 H), 1.09-1.18 (m, 1 H), 1.21 (s, 9 H), 0.29-0.53 (m, 4 H).

<165> **실시예 30**

<166> 본 실시예는 5-(2-시클로프로필-7,8-디메톡시-2H-크로멘-5-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민 I의 제조를 설명한다 (단계 A8)

<167> 아르곤 하에서, **11** (실시예 19로부터의 미가공 재료, $R = CH(CH_3)_2$)을 THF (2 ml)에 용해시켰다. 수산화 나트륨 (0.6 ml, 4 N)을 첨가하고 반응 혼합물을 58 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/15% iPrOH로 희석시키고 유기층을 식염수로 2번 행군 후, $MgSO_4$ 를 통해 건조시키고, 여과시키고, 건조해 질때까지 증발시켜, 미가공물 I 오일을 제공하였다. 분석 데이터는 실시예 29의 데이터에 견줄만 하다.

<168> LC-MS (구배 01): $R_t = 4.80$ [M+H] $^+$ = 355

산업상 이용 가능성

<169>

본원발명은 구조식 (I)의 화합물 (이클라프림)의 신규한 제조 방법에 관계하며, 디하이드로폴레이트 환원효소 억제제 및 이러한 방법의 유용한 중간체에 관계한다.