

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07C 227/32

(11) 공개번호 10-2004-0017278
(43) 공개일자 2004년02월26일

(21) 출원번호	10-2004-7000163		
(22) 출원일자	2004년01월06일		
번역문 제출일자	2004년01월06일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/007308	(87) 국제공개번호	WO 2003/004455
(86) 국제출원출원일자	2002년07월02일	(87) 국제공개일자	2003년01월16일

(30) 우선권주장 01810670.8 2001년07월06일 EP(EP)

(71) 출원인 테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 파타크 - 티크바 49131 피.오.박스 3190 바젤 스트리트 5

(72) 발명자 외르라인라인홀트
독일79618라인펠덴 - 헤르텐반호프슈트라쎄68아

바이쉬가브리엘레
독일79589빈첸바젤슈트라쎄20

키르너한스외르크
스위스체하 - 4133프라텔른바르텐베르크슈트라쎄35

비엔네발트프랑크
프랑스에프 - 68220헤겐하임뤼드하겐탈63

부르크하르트슈테판
스위스체하 - 4460겔터킨덴간자허벡42

슈튜더마르틴
스위스체하 - 4054바젤임침머호프2

(74) 대리인 김성기

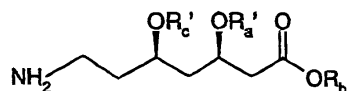
심사청구 : 없음

(54) 7-아미노 신 3,5-디히드록시 헵탄산 유도체의 제조 방법,그 중간체 및 상기 중간체의 제조 방법

요약

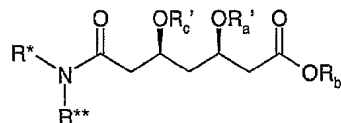
본 발명은 스타틴 유도체의 제조에 적합한 중간체의 신규 합성 방법, 특히 하기 화학식 VI의 중간체의 신규 합성 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 화학식 XVI의 중간체의 전환 단계에 의해 수행하며, 또한 상기 방법은 신규 중간체 및 이 신규 중간체 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 VI



[상기 식 중, R_a' 및 R_c' 는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나 또는 함께 가교 히드록시 보호기를 형성하며, R_b 는 카르복시 보호기이다]

화학식 XVI



[상기 식 중, R_a' 및 R_c' 는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이고, R^* 및 R^{**} 는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 아마이드 보호기이며, R_b 는 카르복시 보호기이다]

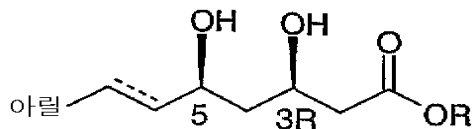
명세서

기술분야

본 발명은 3,5-디히드록시 헵탄산 유도체의 제조를 위한 신규 제조 방법과 신규 중간체 및 이 신규 중간체의 제조 방법에 관한 것이다. 디히드록시헵탄산 유도체 및 중간체는 스타틴의 유리한 합성에 사용하기에 적합하다.

배경기술

스타틴은 효소 히드록시메틸글루타릴 CoA 리덕타제(HMG-CoA-R)를 억제하는 약제의 한 부류로, 저지질혈증제 및 혈중 콜레스테롤 농도를 강하시키는 제제(저콜레스테롤지질혈증제)로서 널리 사용되고 있다. 합성에 의해 제조된 모든 HMG-CoA-R 억제제는 공통의 구조적 특징으로서 방향족 염기 구조 및 하기 화학식으로 표시되는, 이른바 스타틴 측쇄를 가지고 있다.



(상기 식 중, 아릴은 방향족, 복소환 또는 방향족-복소환의 비치환 또는 치환된 단환, 이환 또는 다환 고리계를 나타낸다). 이러한 구조 단위는 전 범위의 약 리 활성제, 예컨대 세리바스타틴(바이어 아게), 플루바스타틴(노바티스), 이타바스타틴(NK-104; 코와 컴퍼니 리미티드), BMY 22089(브리스톨-마이어스 스쿼브), 로수바스타틴(S-4522, 아스트라제네카/시오노기), 글렌바스타틴(헥스트(아벤티스)) 및 아토르바스타틴(바르너-람베르트/괴데케-파르케 다비스/화이자)에서 찾아볼 수 있다.

본 발명의 목적은 몇몇 공지된 스타틴 유도체의 신규한 효율적 합성 방법 및 신규 중간체 화합물을 제공하는 것이다.

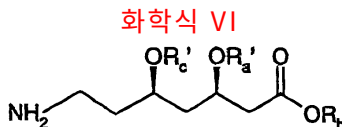
발명의 상세한 설명

발명의 개요

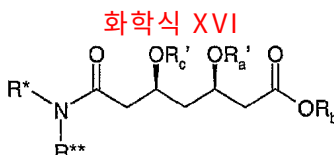
본 발명에 따른 합성에 있어서 중요한 단계들은 C-3(R)에 정확한 절대 입체화학적 구조를 초기 도입하는 단계 및 후속 위치선택적(regioselective) 사슬 연장 단계이다. 선행 기술에서의 직선적 합성 공정과는 달리, 신규한 스타틴 측쇄 형성(building) 블록의 사용은 수렴적 합성을 가능하게 한다. 본 발명은 또한 신규 중간체에 관한 것이다.

발명에 관한 상세한 설명

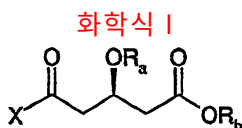
본 발명은 스타틴 유도체의 제조에 적합한 하기 화학식 VI의 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.



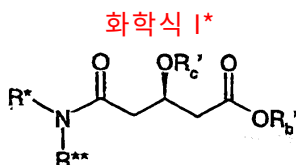
상기 식 중, R_a' 및 R_c'는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나, 또는 함께 가교(bridging) 히드록시 보호기를 형성하며, R_b는 카르복시 보호기이다. 상기 방법은 하기 화학식 XVI의 중간체의 전환 단계에 의해 수행한다.



상기 식 중, R_a' 및 R_c'는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이며, R* 및 R**는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 아마이드 보호기이고, R_b는 카르복시 보호기이다. 상기 화학식 XVI의 화합물은 하기 화학식 I의 화합물의 제조 단계를 포함하는 방법에 의해 제조한다. 중간체로서 상기 화학식 I의 화합물은 추후 스타틴 전구체, 특히 상기 이미 설명한 화학식 VI의 화합물의 제조에 전환될 수 있는 화합물인 하기 화학식 I*의 아마이드로 전환시킨다.



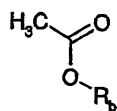
상기 식 중, X는 할로겐, 아실옥시, 활성화된 히드로카르빌옥시, 활성화된 히드로카르빌티오 또는 -N(CH₃)-OCH₃이고, R_a는 수소 또는 히드록시 보호기이며, R_b는 카르복시 보호기이다.



상기 식 중, R_c'는 수소 또는 히드록시 보호기이고, R_b'는 수소 또는 카르복시 보호기이며, R* 및 R**는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 아마이드 보호기, 바람직하게는 알킬 또는 치환된 알킬, 보다 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 또는 치환된 알킬, 예컨대 벤질, 가장 바람직하게는 벤질이다.

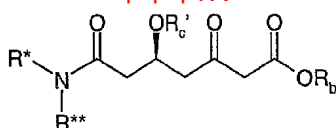
상기 화학식 I*[식 중, R_c'는 (필요한 경우, R_c'가 히드록시 보호기인 화학식 I*의 화합물로부터 보호기의 제거에 의해 얻을 수 있는) 수소이고, R_b', R* 및 R**는 화학식 I*의 화합물에 대하여 정의한 바와 같으며, 바람직하게는 라디칼 R* 및 R**의 적어도 하나는 아마이드 보호기이다]의 화합물의 전환 단계는, 강한 염기의 존재 하에 하기 화학식 XX의 화합물과의 반응에 의해 수행하여 하기 화학식 XV의 화합물을 형성시킨 후, 이 화학식 XV의 화합물을 부분 입체 이성질체 선택적으로 환원시켜서 하기 화학식 XVI의 syn-디올을 형성시키고, 이어서 그 형성된 화학식 XVI의 화합물을, 존재하는 경우, 보호기 R* 및 R**의 환원 또는 제거에 의해 상기 설명한 바와 같은 화학식 VI의 화합물로 전환시키는 과정을 수행한다:

화학식 XX



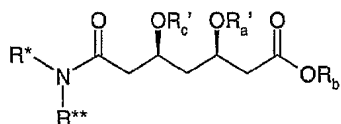
상기 식 중, R_b 는 카르복시 보호기이다.

화학식 XV



상기 식 중, R^* 및 R^{**} 는 R_c' '는 화학식 I*의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고, R_c' '는 수소이며, R_b 는 카르복시 보호기이다.

화학식 XVI

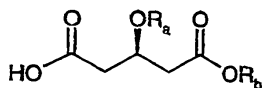


상기 식 중, R_a' 및 R_c' '는 수소이거나, 또는 후속 보호기 도입 후 R_a' ' 및 R_c' '는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나(단, 2개의 라디칼 중 적어도 하나는 그러한 한 보호기이어야 한다), 또는 R_a' '와 R_c' '는 함께 가교 히드록시 보호기를 형성하고, R^* 및 R^{**} 는 화학식 I*의 화합물에 대하여 정의한 바와 같으며, 바람직하게는 이들 중 적어도 하나는 아미드 보호기이고, R_b 는 카르복시 보호기이다.

본 발명은 또한 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

상기 목적을 위해서는 라디칼 X를 도입하는 시약을 사용하여 하기 화학식 XI의 화합물을 상응하는 화학식 I의 화합물로 전환시킨다.

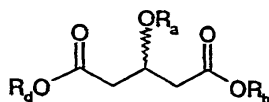
화학식 XI



상기 식 중, R_a 는 히드록시 보호기(또는, ee가 더 낮기 때문에 덜 바람직한 수소)이고, R_b 는 카르복시 보호기이다.

한편, 상기 화학식 XI의 화합물은 라디칼 R_d '의 제거와 함께 거울상 이성질체 선택성(enantioselective) 촉매를 사용하여 하기 화학식 XII의 화합물을 가수분해함으로써(바람직하게는 생물촉매(biocatalyst)를 사용하여 가수분해함으로써) 제조하는 것이 유리하며, 이렇게 하면 상응하는 화학식 XI의 화합물이 직접 얻어진다.

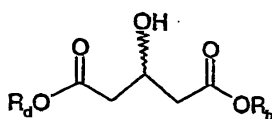
화학식 XII



상기 식 중, R_a 는 히드록시 보호기(또는, ee가 더 낮기 때문에 덜 바람직한 수소)이고, R_b 는 카르복시 보호기이며, R_d 는 히드록카르빌이다.

상기 화학식 XII의 화합물은 보호기의 도입에 적합한 상응하는 시약을 사용하는 히드록시 보호기의 도입에 의해 하기 화학식 XIII의 글루타르산 유도체를 반응시킴으로써 얻는 것이 유리하다.

화학식 XIII



상기 식 중, R_b 및 R_d 는 화학식 XII의 화합물에 대해 정의한 것과 같다.

본 발명은 또한 상기 방법의 신규한 개별 단계들, 개별 단계들의 신규 조합 및 신규 중간체 화합물에 관한 것이다.

다른 언급이 없다면, 상기 및 하기 사용된 (반응 및 반응 조건을 비롯한) 일반적인 용어는 바람직하게는 하기의 의미를 가지며, 이러한 구체적인 정의 및 반응의 설명은 전술 또는 후술하는 일반적인 용어 대신에 서로 독립적으로 사용할 수 있고, 이로써 본 발명의 바람직한 실시양태가 이루어진다.

접두사 '-저급' 또는 '저급'이란 해당 라디칼이 바람직하게는 7개 이하의 탄소 원자, 특히 4개 이하의 탄소 원자를 함유한다는 것을 나타낸다. 그러므로, 저급 알킬은 바람직하게는 C_1 - C_7 알킬, 특히 C_1 - C_4 알킬이며, 비분지형이거나 또는 가능하다면 1개 가지 이상의 분지형일 수 있다. 불포화 라디칼, 예컨대 알케닐 또는 알키닐은 2개 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 2 - 7개, 특히 3 - 7개, 특히 3개 또는 4개의 탄소 원자를 갖는다.

전술 및 후술하는 방법에서는, 명시하지 않더라도 임의의 단계에서 해당 화학식 I - XIX의 화합물에 존재하는 보호기 중 하나 이상 또는 전부를 제거할 수 있거나, 또는 반응에 참여하지 않거나 반응을 방해하는 작용기 중 하나 이상 또는 전부를 적합한 보호기(특히 히드록시 보호기 및/또는 카르복시 보호기)의 도입에 의해 보호된 기로 전환시킬 수 있다.

그러한 보호기에 의한 작용기의 보호, 보호기의 도입에 적합한 시약, 적합한 보호기 및 보호기의 제거를 위한 반응은 해당 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 적합한 보호기의 예는 표준 문헌상 논문, 예컨대 논문 [J.F.W. McOmie, 'Protective Groups in Organic Chemistry', Plenum Press, London and New York 1973; T.W. Greene and P.G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', Third edition, Wiley, New York 1999; 'The Peptides'; Volume 3(editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; 'Methoden der organischen Chemie', Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; H.-D. Jakubke and H. Jescheit, 'Aminosäuren, Peptide, Proteine', Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982; and/or Jochen Lehmann, 'Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate', Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에서 찾아볼 수 있다.

적합한 히드록시 보호기는 특히 아실 또는 에스테르 유형의 보호기, 예를 들어 저급 알카노일, 예컨대 포르밀, 아세틸 또는 이소부티로일, 벤조일포르밀, 클로로아세틸, 디클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 메톡시아세틸, 페녹시아세틸, 페닐아세틸, p-페닐아세틸, 디페닐아세틸, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세틸, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세틸, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세틸, 클로로디페닐아세틸, 3-페닐프로피오닐, 4-아지도부티로일, 4-메틸티오메톡시부티로일, (E)-2-메틸-2-부테노일, 4-니트로-4-메틸펜타노일, 4-펜테노일, 4-옥소펜타노일, 4,4-(에틸렌디티오)펜타노일, 5-[3-비스(4-메톡시페닐)히드록시메틸페녹시]라불리닐, 피발로일, 크로토노일, 모노숙시노일, 벤조일, p-페닐벤조일, 2,4,6-트리메틸벤조일, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조일, 2-(클로로아세톡시메틸)벤조일, 2-[(2-클로로아세톡시)에틸]벤조일, 2-[(2-벤질옥시)에틸]벤조일, 2-[2-(4-메톡시벤질옥시)에틸]벤조일, 2-요오도벤조일, o-(디브로모메틸)벤조일, o-(메톡시카르보닐)벤조일, 2-클로로벤

조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로니트로벤조일, 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, 메톡시메틸카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐, 2-(페닐설폰)에톡시카르보닐, 2-(트리페닐포스포)에톡시카르보닐, 비닐옥시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, p-니트로페녹시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, o-니트로벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 단실에톡시카르보닐, 2-(4-니트로페닐)에톡시카르보닐, 2-(2,4-디니트로페닐)에톡시카르보닐, 2-시아노-1-페닐에톡시카르보닐, S-벤질티오키카르보닐, 4-에톡시-1-나프틸옥시카르보닐, 3',5'-디메톡시벤조이닐옥시카르보닐, 2-메틸티오키메톡시에톡시카르보닐, N-페닐카르바모일, 디메틸에틸포스포티오닐, 메틸디티오키카르보닐; N,N,N',N'-테트라메틸포스포디아미도일, 설폰, 메탄설폰, 벤젠설폰, 톨루엔설폰, 2-[(4-니트로페닐)에틸]설폰, 알릴설폰, 2-포르밀벤젠설폰, 니트록시, 또는 에테르 유형의 보호기, 예컨대 메틸, 치환된 메틸, 바람직하게는 저급 알콕시메틸, 특히 메톡시메틸(MOM), 메틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, p-메톡시벤질옥시메틸, p-니트로벤질옥시메틸, 구아니아콜메틸, tert-부톡시메틸, 4-펜틸옥시메틸, 실릴옥시메틸, 저급 알콕시-저급 알콕시메틸, 특히 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)-에톡시메틸 또는 멘톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, S,S-디옥시-4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일, 1-(2-플루오로페닐)

-4-메톡시피페리딘-4-일, 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오프라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일; 치환된 에틸, 예컨대 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 1-메틸-1-페녹시에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 1,1-디아니실-2,2,2-트리클로로에틸, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-페닐이소프로필, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(벤질티오)에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, tert-부틸; 알릴 또는 프로파길, 치환된 페닐 에테르, 예컨대 p-클로로페닐, p-메톡시페닐, p-니트로페닐, 2,4-디니트로페닐 또는 2,3,5,6-테트라플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 벤질, 치환된 벤질, 예컨대 p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 예를 들어 p-브로모벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2,6-디플루오로벤질, p-아지도벤질, 4-아지도-3-클로로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질 또는 p-(메틸설피닐)벤질, 2- 또는 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴, 2-퀴놀리닐메틸, 1-피레닐메틸, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수버릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아실옥시)페닐디페닐메틸, 4,4',4'-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4'-트리스(라볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4'-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 4,4'-디메톡시-3'-[N-(이미다졸릴메틸)]트리틸, 4,4'-디메톡시-3'-[N-(이미다졸릴메틸)카르바모일]트리틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 4-(17-테트라히드로벤조[a,c,g,i]플루오레닐메틸)-4',4'-디메톡시트리틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, S,S-디옥소-벤조이소티아졸릴; 실릴 에테르 유형의 보호기, 예컨대 트리-저급 알킬실릴, 예를 들어 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, tert-부틸디메틸실릴 또는 디-tert-부틸메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-히드록시스티릴)디메틸실릴, (2-히드록시스티릴)디이소프로필실릴, tert-부틸메톡시페닐실릴 또는 tert-부톡시디페닐실릴 중에서 선택된다.

또한, 한 분자가 2개의 히드록시기를 함유하는 경우의 가교 보호기(예를 들어, R_a와 R_c 또는 R_a'와 R_c'에 의해 함께 형성된 가교 히드록시 보호기) 또는 히드록시 보호기 및 카르복시기(예를 들어, 전술 및 후술하는 상응하는 화학식의 분자 내에 존재하는 R_a와 R_b 또는 R_b'와 R_b'에 의해 함께 형성된 가교 보호기)도 마찬가지로 사용할 수 있다.

가교 히드록시 보호기(특히 R_a'와 R_c'에 의해 함께 형성된 것)는 메틸렌, 에틸리덴, tert-부틸메틸리덴, 1-tert-부틸에틸리덴, 1-페닐에틸리덴, 1-(4-메톡시페닐)에틸리덴, 2,2,2-트리클로로에틸리덴, 비닐메틸리덴, 시클로펜틸리덴, 시클로헥실리덴, 시클로헵틸리덴, 벤질리덴, p-메톡시벤질리덴, 2,4-디메톡시벤질리덴, 3,4-디메톡시벤질리덴, 2-니트로벤질리덴, 4-니트로벤질리덴, 메시틸렌, 페닐-(1,2-비스(메틸레닐)), 메톡시메틸렌, 에톡시메틸렌, 디알킬실릴렌, 예컨대 tert-부틸실릴렌, 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴), 1,1,3,3-테트라-tert-부톡시디실록사닐리덴, -C(=O)-, 에틸보로닐(-(H₃C-CH₂)B-), 페닐보로닐(-(페닐)B-), o-아세트아미도페닐보로닐 또는 특히 이소프로필리덴 중에서 선택하는 것이 바람직하다.

카르복시 보호기는 특히 에스테르 형성성이고, 효소적 및/또는 화학적으로 제거 가능한 보호기, 바람직하게는 효소적 및/또는 화학적으로 제거 가능한 보호기, 예컨대 헵틸, 2-N-(모르폴리노)에틸, 콜리닐, 메톡시에톡시에틸 또는 메톡시에틸; 또는 주로 화학적으로 제거 가능한 보호기, 예를 들어 알킬, 예컨대 저급 알킬, 특히 메틸, 에틸, 치환된 저급 알킬(벤질 및 치환된 벤질 제외), 예컨대 치환된 메틸, 특히 9-플루오레닐메틸, 메톡시메틸, 메톡시에톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 벤질옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 페닐아세톡시메틸, 트리아이소프로필실릴메틸, 1,3-디티아닐-2-메틸, 디시클로프로필메틸, 아세트닐, 펜아실, p-브로모펜아실, α-메틸펜아실, p-메톡시펜아실, 데실, 카르바미도메틸, p-아조벤젠카르복사미도메틸, N-프탈이미도메틸 또는 4-피콜릴, 2-치환된 에틸, 특히 2-요오도-에틸, 2-브로모-에틸 또는 2-클로로-에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-메틸티오에

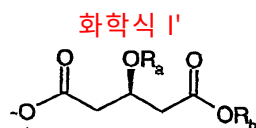
틸, 2-(p-니트로페닐설폰)에틸, 2-(p-톨루엔설폰)에틸, 2-(2'-피리딜)에틸, 2-(p-메톡시페닐)에틸, 2-(디페닐포스포노)에틸, 1-메틸-1-페닐에틸, 2-(4-아세틸-2-니트로페닐)에틸 또는 2-시아노에틸, tert-부틸, 3-메틸-3-펜틸, 2,4-디메틸-3-펜틸 또는 ω -클로로-저급 알킬, 특히 4-클로로부틸 또는 5-클로로펜틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 저급 알케닐, 특히 알릴, 메탈릴, 2-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-에닐 또는 3-부텐-1-일, 치환된 저급 알케닐, 특히 4-(트리메틸실릴)-2-부텐-1-일, 신나밀 또는 α -메틸신나밀, 저급 알킬닐, 예컨대 프로프-2-이닐, 페닐, 치환된 페닐, 특히 2,6-디알킬페닐, 예컨대 2,6-디메틸페닐, 2,6-디이소프로필페닐, 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페닐, 2,6-디-tert-부틸-4-메톡시페닐, p-(메틸티오)페닐 또는 펜타플루오로페닐, 벤질, 치환된 벤질, 특히 트리페닐메틸, 디페닐메틸, 비스(o-니트로페닐)메틸, 9-안트릴메틸, 2-(9,10-디옥소)안트릴메틸, 5-디벤조수베릴, 1-피레닐메틸, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸, 2,4,6-트리메틸벤질, p-브로모벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-메톡시벤질, 2,6-디메톡시벤질, 4-(메틸설피닐)벤질, 4-설폰벤질, 4-아지도메톡시벤질, 4-{N-[1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소시클로헥실리덴)-3-메틸부틸]아미노}벤질, 피페로닐 또는 p-폴리머-벤질, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 또는 실릴 라디칼, 예컨대 트리-저급 알킬실릴, 특히 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, tert-부틸디메틸실릴, 이소프로필디메틸실릴 또는 디-tert-부틸메틸실릴, 또는 페닐-디-저급 알킬실릴, 예컨대 페닐디메틸실릴 중에서 선택된다. 대안으로, 카르복시기는 옥사졸릴, 2-알킬-1,3-옥사졸리닐, 4-알킬-5-옥소-1,3-옥사졸리디닐 또는 2,2-비스플루오로메틸-4-알킬-5-옥소-1,3-옥사졸리디닐 라디칼의 형태로 보호될 수도 있다.

아미드 보호기는 특히 알릴, tert-부틸, N-메톡시, N-벤조일옥시, N-메틸티오, 트리페닐메틸티오, tert-부틸디메틸실릴, 트리이소프로필실릴, 4-(메톡시메톡시)페닐, 2-메톡시-1-나프틸, 9-플루오레닐, tert-부톡시카르보닐, N-벤질옥시카르보닐, N-메톡시-카르보닐 또는 N-에톡시-카르보닐, 톨루엔설폰, N-부텐-1-일, 2-메톡시카르보닐비닐, 또는 특히 알킬, 예컨대 저급 알킬, 또는 보다 특히 치환된 알킬, 특히 벤질, 저급 알콕시, 예컨대 메톡시, 저급 알카노일옥시, 예컨대 아세톡시, 저급 알킬설피닐, 예컨대 메틸설피닐, 디시클로프로필메틸, 메톡시메틸, 메틸티오메틸 및 N-벤조일옥시메틸 중에서 선택된 하나 이상의 라디칼로 치환된 벤질; 또는 비스(트리메틸실릴)메틸, 트리클로로에톡시메틸, tert-부틸디메틸실릴옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 시아노메틸, 벤질, 4-메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2-아세톡시-4-메톡시벤질, o-니트로벤질, 비스(4-메톡시페닐)페닐메틸, 비스(4-메틸설피닐페닐)메틸, 피롤리디노메틸, 디에톡시메틸, 1-메톡시-2,2-디 메틸프로필 또는 2-(4-메틸설폰)에틸이다.

보호기들의 특성은 이들 기가, 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해에 의해, 또는 대안으로 생리적 조건과 유사한 조건 하에, 예를 들어 효소에 의해 간단히 제거된다(즉, 바람직하지 않은 부반응이 일어나지 않는다)는 것이다.

해당 기술 분야의 당업자는 본 발명의 어떤 반응 및 화합물에 어느 보호기를 사용할 수 있는지를 알 것이다. 히드록시 보호기 R_a 및 R_b 는 특히 선택적으로 도입 및 제거될 수 있는 것으로, 보다 구체적으로는 화학식 XII의 화합물의 전환 도중에 제거되지 않는 것이다. 이때에는 너무 강력한 전기음성성 치환기를 함유하지 않는 히드록시 보호기, 보다 특히 저급 알카노일, 예컨대 아세틸, 저급 알콕시-저급 알카노일, 예컨대 메톡시아세틸, 또는 치환된 메틸 유형의 보호기, 특히 저급 알콕시메틸, 보다 구체적으로 메톡시메틸(MOM), 또는 저급 알콕시-저급 알콕시메틸, 특히 2-메톡시에톡시메틸(MEM)을 사용할 것이 특별히 권장된다.

화학식 I 내의 아실옥시는 특히 하나 이상의 라디칼, 특히 1-3개의 라디칼, 바람직하게는 저급 알콕시, 할로젠, 니트로, 저급 알콕시카르보닐, 페닐, 페닐-저급 알킬, 페닐옥시, 저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 디-저급 알킬-아미노, N-페닐-저급 알킬-N-저급 알킬-아미노, N,N-디(페닐-저급 알킬)아미노, 카르바모일, 티오카르바모일, 설파모일 및 시아노 중에서 선택된 그러한 라디칼에 의해 치환되거나 비치환된 1-24개의 탄소 원자를 갖는 유기 카르복실산 또는 설폰산의 라디칼이며, 포화된 것이거나 또는 일부 또는 전부 불포화된 것이고, 바람직하게는 알칸카르복실산 또는 할로알칸-카르복실산, 특히 아릴카르복실산, 특히 벤조산의 저급 알카노일이거나, 또는 할로-저급 알칸설폰, 예컨대 트리플루오로메탄설폰의 라디칼이거나; 또는 화학식 I의 화합물의 경우에는 하기 화학식 I'의 라디칼이다:



상기 식 중, R_a 및 R_b 는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 것과 같다[화학식 I의 화합물은 (예를 들어 저급 알칸카르복실산 무수물, 예컨대 아세트산 무수물의 존재 하에, 그리고 촉매량 산의 존재 하에 화학식 I의 산(X 대신에 OH)의 반응에 의해 얻을 수 있는) 대칭 무수물이다].

활성화된 히드록시카르빌옥시 또는 히드록시카르빌티오는 바람직하게는 비치환 또는 치환된 저급 알킬옥시, (바람직하게는 6-12개의 고리 원자를 보유하는) 비치환 또는 치환된 아릴옥시 또는 비치환 또는 치환된 헤테로시클릴옥시(바람

직하게는 4-12개의 고리 원자를 보유하고, 질소, 황 및 산소 중에서 선택된 3개 이하의 헤테로 원자를 보유하는 불포화 또는 전부 또는 일부 포화된 단환 또는 이환 고리계)이며, 특히 에스테르화 카르보닐, 예컨대 저급 알콕시카르보닐, 시아노에 의해 또는 페닐카르보닐, 특히 저급 알콕시카르보닐메톡시, 예컨대 에톡시카르보닐메톡시, 시아노메톡시 또는 페닐아실옥시(Ph-CO-CH₂-O-), tert-부틸티오, N-벤조트리아졸릴옥시, N-숙신이미딜옥시, 피리딜옥시 또는 피리딜티오, 특히 2-피리딜옥시 또는 특히 2-피리딜티오, 또는 전기음성적으로 치환된 아릴옥시, 예컨대 p-니트로페닐옥시, 2,4-디니트로페닐옥시, 펜타플루오로페닐옥시 또는 2,4,5-트리클로로페닐옥시에 의해 1-위치에서 치환된 저급 알킬옥시이다.

이어서, 임의의 히드록시 보호기 R_a는, 필요한 경우, 특히 전술한 표준 문헌상 논문에서 설명한 방법들에 의해 선택적으로 제거할 수 있다.

'선택적으로'란 특히 '효소적으로'를 의미한다. 특히, 저급 알카노일, 예컨대 아세틸은, 예를 들면 인산염 완충액과 같은 적절한 완충액 중에서, 5-9, 특히 6-8의 바람직한 pH 값에서, 돼지 간 에스테라제와 같은 에스테라제에 의해 효소적으로 제거된다. 추가 가능한 효소 및 반응 조건에 대해서는 하기 가수분해를 위한 생물촉매의 정의란에서 찾아볼 수 있다. 저급 알콕시메틸, 예컨대 MOM, 또는 저급 알콕시-저급 알콕시메틸, 예컨대 MEM은 표준 화학적 방법에 의해 제거한다.

이어서, 상기 또는 하기 정의된 바와 같은 각 경우에 있어서 화학식 XVI의 화합물을 형성하기 위한 화학식 XV(식 중, R_c'가 히드록시 보호기인 경우, 이것의 제거 후)의 화합물의 부분입체 이성질체 선택성(diastereoselective) 환원은, 킬레이트 제어 방식으로 수행하는 것이 바람직하며, 여기서 킬레이트 형성제로서는 디-저급 알킬 보린산(borinic acid) 저급 알킬 에스테르, 또는 트리에틸보란 또는 디에틸보란 메톡사이드와 수소화붕소나트륨의 혼합물, 특히 디에틸 보린산 에틸 에스테르를 사용하는 것이 바람직하다. 여기서, 용매로서는 에테르, 예컨대 시클릭 에테르, 특히 테트라히드로푸란, 및/또는 알콜, 예컨대 저급 알칸올, 예를 들어 메탄올, 또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 테트라히드로푸란과 메탄올의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하며, 반응 온도는 -80-30°C, 특히 -78-40°C인 것이 바람직하다.

추가로, 균일한 금속 촉매의 존재 하에 수소를 사용하여 화학식 XV의 화합물을 화학식 XVI의 화합물로 부분입체 이성질체 선택적으로 환원시키는 것이 바람직하다. 통상적으로, 상기 환원은 유기 용매의 존재 하에서 수행한다. 균일한 금속 촉매의 바람직한 금속은 원소 주기율표의 VII족의 금속이다. 보다 바람직한 것은 루테튬 촉매이고, 루테튬 촉매 및 수소에 의한 반응의 경우 반응 온도는 압력 1~100 bar 하에 0~150°C인 것이 바람직하고, 압력 10~60 bar 하에 10~60°C인 것이 보다 바람직하다.

또한, 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염 및 불균일 백금 촉매의 존재 하에 수소를 사용하여 화학식 XV의 화합물을 화학식 XVI의 syn-디올 화합물로 부분입체 이성질체 선택적으로 환원시키는 것도 바람직하다. 바람직한 염은 알칼리 토금속염이며, 가장 바람직한 것은 마그네슘염이고, 특히 바람직한 것은 마그네슘 아세테이트이다. 통상적으로 이러한 부분입체 이성질체 선택성 환원은 0-100°C의 온도에서 1-100 bar의 압력 하에 수행한다. 상기 환원은 10-60°C의 온도에서 6-60 bar의 압력 하에 수소와 함께 마그네슘 아세테이트 및 탄소 촉매 상의 백금을 사용하여 수행하는 것이 가장 바람직하다.

본 발명의 보다 광범위한 실시양태에서는, 나트륨 시아노보로하이드라이드와 같은 대체 환원제를 사용하는 것도 가능하지만, 이 경우 부분입체 이성질체 선택성이 저하되므로 덜 바람직하다.

R_a'와 R_c'에 의해 함께 형성된 가교 보호기, 바람직하게는 전술한 바와 같은 보호기, 특히 이소프로필리덴 보호기는 특히 표준 방법, 바람직하게는 전술한 표준 문헌상 논문에 설명된 바와 같은 표준 방법에 의해 도입하며, 이소프로필리덴 보호기의 경우에는 황산구리(II), 염화아연, 또는 바람직하게는 산, 예컨대 황산 또는 특히 유기 설폰산, 예컨대 아릴설폰산(여기서, 아릴은 특히 6-10개의 고리 원자를 보유하며, 예컨대 나프틸 또는 페닐이고, 비치환된 것이거나 또는 저급 알킬, 예컨대 메틸에 의해 단독 또는 다중 치환된, 특히 최대 삼중 치환된 것이다), 바람직하게는 톨루엔설폰산의 존재 하에, 아세톤, 또는 바람직하게는 디-저급 알콕시프로판, 예컨대 디메톡시프로판과의 반응에 의해, 또는 아릴설폰산 존재 하에 저급 알킬 이소프로페닐 에테르, 예컨대 에틸 이소프로페닐 에테르와의 반응에 의해 도입한다. 여기서, 바람직한 용매로서는 비양성자성 용매, 예컨대 에테르, 보다 특히 시클릭 에테르, 특히 테트라히드로푸란, 또는 카르복실산 아마이드, 예컨대 디-저급 알킬-저급 알카노일아מיד, 예를 들어 디메틸포름아미드를 사용한다. 바람직한 반응 온도는 0-80°C, 특히 20-30°C의 범위이다.

상응하는 화학식 I의 화합물을 형성하기 위한 화학식 XI의 화합물의 제조 반응은 통상적인 조건 하에 수행하는 것이 바람직하며, 여기서, 라디칼 X를 도입하기 위한 시약으로서, 특히 산 무수물 또는 산 할라이드, 바람직하게는 무기 산 할라이드, 보다 특히 포스포러스 트리할라이드, 포스포러스 펜타할라이드 또는 티오닐 할라이드, 예컨대 포스포릴 클로라이드, 포스포릴 브로마이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 트리브로마이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 포스포러스 펜타브로마이드, 티오닐 클로라이드 또는 티오닐 브로마이드, α-탄소 원자에서 할로겐화된 저급

알칸설폰산의 대칭 무수물, 예컨대 트리플루오로메탄설폰산 무수물, 또는 산 클로라이드 또는 유기 카르복실산의 대칭 무수물, 특히 옥살릴 할라이드, 예컨대 옥살릴 클로라이드 또는 브로마이드를 사용하며, 상기 반응은 (바람직하게는 극성) 용매 또는 용매 혼합물의 부재 하에, 또는 바람직하게는 상기 용매 존재 하에, 특히 할로겐화 탄화수소, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드 중에서, 산 아미드, 특히 디-저급 알킬-저급 알칸산 아미드, 예컨대 디메틸포름아미드의 부재 또는 존재 하에, 바람직한 온도, 즉 -20°C 내지 해당 반응 혼합물의 환류 온도에서, 바람직하게는 -10 ~ 50°C에서 수행한다.

화학식 XII의 화합물내 히드로카르빌 R_d는 24개 이하, 바람직하게는 10개 이하의 탄소 원자를 보유하는, 포화되거나, 전부 또는 일부 불포화된 (1개 이상, 특히 3개 이하의 융합 고리를 보유하는) 고리형, 선형, 분지형 또는 혼합형의 고리형-선형 또는 고리형-분지형 탄화수소 라디칼, 특히 저급 알킬인 것이 바람직하며, 비치환된 것이거나 또는 특히 히드록시, 저급 알콕시, 페닐-저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 페닐-저급 알카노일옥시, 벤조일옥시, 할로겐, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 또는 할로-저급 알킬, 예컨대 트리플루오로메틸에 의해 단독 또는 다중 치환된, 바람직하게는 최대 삼중 치환된 것이다. 저급 알킬, 특히 메틸 또는 보다 특히 에틸, 또는 저급 알콕시-저급 알킬, 특히 메톡시메틸이 바람직하다. 바람직하게는, 화학식 XII의 화합물 및 화학식 XIII의 화합물에서 카르복시 보호기 R_b는 히드로카르빌기 R_d, 특히 각 경우 저급 알킬, 보다 특히 메틸 또는 에틸, 분지형 저급 알킬 또는 저급 알콕시-저급 알킬, 특히 메톡시메틸과 동일하다.

화학식 XI의 화합물의 제조는 거울상 이성질체 선택성 촉매, 특히 생물촉매의 존재 하에 히드로카르빌 라디칼 R_d를 제거하여 수행하는 것이 바람직하다.

여기서, 가수분해용 생물촉매로서는 하기 언급한 효소를 갖는 적합한 세포 또는 파열된 세포, 또는 특히 바람직하게는 에스테라제, 리파제 및 프로테아제와 같은 효소 자체가 있다[펩티다제 또는 아미다제에 대해서는 문헌(U.T. Bornscheuer 및 R.T. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1999, pages 65-195, ISBN 3-527-30104-6)을 참조할 수 있다]. 그러한 부류의 효소들 중 일반적인 대표 예들로는, 단지 몇 가지만 명명하면, 특히 동물 에스테라제(예, 돼지 간 에스테라제 = PLE, 돼지 췌장 에스테라제 = PPL), 미생물 또는 진균류 유래의 에스테라제(B. 섭틸리스(*B. subtilis*) 에스테라제, 피키아(*Pichia*) 에스테라제, 효모 에스테라제, 리조푸스 종(*Rhizopus sp.*) 에스테라제(RML, ROL), 페니실룸 종(*Penicillium sp.*) 에스테라제, G. 칸디덤(*G. candidum*)(GCL), H. 라누기노사(*H. lanuginosa*)(HLL), 칸디다 종(*Candida sp.*)(CAL-A, CAL-B, CCL), 아스퍼질러스 종(*Aspergillus sp.*)(ANL), 슈도모나스 종(*Pseudomonas sp.*)(PCL, PFL) 등), 및 프로테아제, 예를 들어 섭틸리신, 썬미타제, 카이모트립신, 썬몰라이신, 파파인, 아미노아실라제, 페니실린 아미다제, 트립신 등이 있다. 해당 기술 분야의 당업자는 그밖의 적절한 효소를 알 것이며, 사용할 수 있는 효소는 상기 목록에만 국한되지 않는다. 이러한 효소는 미정제 분리물의 형태 및/또는 천연 공급원 및/또는 과발현, 증폭 등을 통한 최신 클로닝 절차를 이용한 재조합 미생물로부터 정제된 형태로 입수할 수 있다. 시판되는 효소가 특히 바람직하다. 효소는 효소 자체 상태로, 또는 캐리어, 예를 들어 실리카 겔, 키셀 구어, 예컨대 셀라이트(등록상표명), 유퍼짓(등록상표명)(롬 amp; 하스, 독일 다름슈타트 소재) 등 상에 고정 또는 흡착된 상태로 존재할 수 있거나, 또는 ALTUS BIOLOGICS에서 시판하는 것과 같은 'CLECs'(가교된 효소)의 형태로 사용할 수 있으며, 해당 기술 분야의 당업자라면 당연히 알 수 있는 바와 같이, 사용 범위는 상기 목록을 넘어서 확장된다[예를 들면, 문헌(U.T. Bornscheuer 및 R.T. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1999, pages 61-64, ISBN 3-527-30104-6; K. Faber, *Biotransformation in Organic Chemistry*, Springer 1997, Third Edition, pages 345-357, ISBN 3-540-61688-8; H.J. Rehm, G. Reed, *Biotechnology*, VCH 1998, Second Edition, pages 407-411)을 참조할 수 있다]. 효소는 순수한 유기 용매, 예를 들어 액체 탄화수소, 예컨대 헥산, 톨루엔 또는 벤젠, 액체 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르 또는 테트라히드로푸란, 액체 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드, 물 또는 수성 완충액 중에, 또는 이들 용매의 혼합물 중에, 예컨대 상기 용매 중 1종 이상과 물 또는 수성 완충액의 혼합물 중에서 사용할 수 있다. 수용액은 완충된 것으로, pH 5 ~ 9가 바람직하며, 통상적인 완충 시스템을 사용할 수 있다[예를 들면, 문헌(K. Faber, *Biotransformation in Organic Chemistry*, Springer 1997, Third Edition, p. 305; 또는 U.T. Bornscheuer 및 R.T. Kazlauskas, *Hydrolase in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1999, pages 61-65)을 참조할 수 있다]. pH는 반응 중에 실질적으로 일정하게 유지하는 것이 바람직하다. 이러한 목적에 가장 적합한 것은 표준화된 산 또는 염기 용액을 보유한 자동 적정기 또는 수동 적정이다. 반응 온도는 10 ~ 50°C, 특히 25 ~ 40°C 범위가 바람직하다. 사용된 생물촉매의 양 및 시약의 농도는, 해당 기술 분야의 당업자라면 잘 알고 있는 바와 같이, 각 경우에서 선택된 기질 및 반응 조건(온도, 용매 등)에 따라 달라질 수 있다. 시판되는 효소(예를 들어, 플루카, 시그마, 노보 노르디스크, 아마노, 로쉐 등에서 시판하는 것) 또는 최근 문헌에 소개된 것[예를 들면, 문헌(H.J. Rehm, G. Reed, *Biotechnology*, VCH 1998, 2nd Edition, pages 40-42)을 참조할 수 있다]를 사용하는 것이 바람직하다. 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물의 제조를 위해서는, 특히 pH 7.0의 인산염 완충액 중의 α-카이모트립신이 특히 바람직하다.

화학식 I의 화합물로부터의 화학식 I*의 아미드의 제조는 암모니아 또는 아민의 도입을 위한 통상적 조건 및 적용 가능한 경우 아미드 보호기의 도입을 위한 통상적인 조건 하에 수행한다. 예를 들어, -NH₂ (R* = R** = H)의 도입을 위해서는 암모니아와의 반응을 바람직하게는 적절한 용매, 예컨대 에테르, 예를 들어 디-저급 알킬 에테르, 예컨대 tert-부틸 메틸 에테르 중에서, -20 ~ 30°C, 예를 들어 0°C의 바람직한 온도에서 수행한다. 치환된 알킬 라디칼(특히 R* = R** = 벤질)의 도입을 위해서는, 상응하는 아민(예, 디벤질아민)과의 반응을 3차 질소 염기, 예컨대 트리-저급 알

킬아민 또는 피리딘, 디메틸아미노피리딘 등의 존재 하에, 적절한 용매, 예컨대 할로겐화 탄화수소, 예를 들어 메틸렌 클로라이드 중에서, -20 ~ 30°C, 특히 약 0°C의 바람직한 온도에서 수행한다.

보호기의 화학식 XVI의 화합물 내로 도입은, 필요한 경우, 특히 언급한 표준 문헌상 논문에 설명된 바와 같은 표준 방법에 따라 수행한다.

화학식 I*[식 중, R^{*} 및 R^{**}은 각각 수소이고, R_b'는 카르복시 보호기이며, R_c'는 히드록시 보호기이다]의 화합물의 탈수 반응은 고온에서 적절한 탈수제, 예컨대 포스포러스(V) 옥사이드 또는 포스포릴 클로라이드 존재 하에, 또는 10°C 내지 환류 온도, 예를 들어 20 ~ 30°C의 바람직한 온도에서 비양성자성 용매, 특히 에테르, 예컨대 저급 알칸-저급 알킬 에테르, 예를 들어 tert-부틸 메틸 에테르 및/또는 산 아미드, 특히 N,N-디-저급 알킬-저급 알카노일아미드, 예컨대 디메틸포름아미드 중에서 시아누르산 클로라이드에 의해 수행한다.

화학식 VI의 화합물로 전환시키기 위한 화학식 XVI의 아미드 화합물로부터 보호기의 환원 및 제거는 적합한 환원제, 예컨대 수소화제 또는 수소를 사용하는 표준 조건 하에 수행하며, 예를 들면 초기에는 수소화물, 예컨대 보란을 사용하여 통상적인 용매, 특히 환원제, 예컨대 시클릭 에테르를 안정화시키는 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서 0 ~ 60°C, 특히 30 ~ 50°C의 바람직한 온도에서 처리하고, 후속 수소화는 전이 금속 촉매, 특히 귀금속 촉매, 예컨대 담체, 특히 탄소에 바람직하게 결합된 각 경우의 백금 또는 팔라듐의 존재 하에, 적절한 용매, 바람직하게는 알콜, 예컨대 에탄올, 특히 정상 압력 또는 고압 수소 압력 하에, 예를 들면 1~30 bar에서 처리한다(특히, R^{*} 및 R^{**}의 경우는 각각 벤질이다).

다른 언급이 없다면 할로겐은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드인 것이 바람직하고, 염소인 것이 보다 바람직하다.

용매가 전술한 것이든 후술하는 것이든 간에, 적절하고 사용 가능한 경우, 언급한 용매 중 2종 이상으로 된 혼합물을 사용하는 것도 가능하다. 해당 기술 분야의 당업자는 특정 반응의 경우 그러한 용매 또는 용매 혼합물을 무수(순수; absolute) 형태로 사용하여야 하며, 또한 필요에 따라 사용되는 반응 용기는 건조한 표면을 지녀야 함을 알 것이다.

필요한 경우, 상기 반응은 산소가 없는 상태에서, 또한, 종종 이산화탄소 및/또는 대기 수분이 없는 상태에서, 예를 들어 아르곤 또는 질소와 같은 보호 기체 하에 수행한다.

가능한 경우, 또한 출발 화합물 및 중간체 화합물은 염의 형태로 사용하거나, 또는 염의 형태로 입수하거나, 또는 통상적 방법에 따라 염으로 전환시킬 수도 있으며, 예를 들어 카르복시 화합물의 경우에는 상응하는 금속염, 예컨대 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨염 또는 칼륨염, 또는 알칼리 토금속염, 예컨대 칼슘염, 또는 질소 염기와 염, 예컨대 암모늄염, 트리-저급 알킬암모늄염, 피리디늄염 등으로 전환시킬 수 있다. 염 형성이 가능한 경우, 또한 화합물 중 어느 것이든 간에 임의로 언급하는 것은 상응하는 염도 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

이미 언급한 용매 이외에도, 또한 해당 반응에 적절하고 가능한 경우 다른 적합한 용매도 사용할 수 있다. 이러한 용매는, 예를 들어 하기 목록, 즉 물, 에스테르, 예를 들어 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예컨대 디에틸 아세테이트, 에테르, 예를 들어 지방족 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예컨대 디옥산 또는 테트라히드로푸란, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세토니트릴, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 클로로포름 또는 에틸렌 클로라이드, 산 아미드, 예컨대 디메틸포름아미드, 염기, 예를 들어 복소환 질소 염기, 예컨대 피리딘, 카르복실산, 예컨대 저급 알칸카르복실산, 예를 들어 아세트산, 카르복실산 무수물, 예를 들어 저급 알칸산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물, 고리형, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소펜탄, 또는 상기 용매들 또는 기타 용매들(예, 수용액)의 혼합물 중에서 선택할 수 있다. 또한, 이러한 용매들과 용매 혼합물들은, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의한 후처리(working-up)에도 사용할 수 있다. 전술 또는 후술하는 임의의 용매 또는 용리액을 언급하는 것은 그러한 용매 또는 용리액의 혼합물도 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

다른 화합물, 특히 화학식 XX의 화합물은 공지되어 있으며, 자체 기술 분야에 알려진 방법에 따라 제조하고/제조하거나 또는 상업적으로 구입할 수 있다.

본 발명의 바람직한 실시양태

본 발명의 바람직한 양태는 본원에 첨부된 청구의 범위에서 확인할 수 있다.

상기 및 하기에서, 본 발명의 화학식의 화합물내 라디칼은 상기 및 하기 주어진 의미(특히 특정한 반응의 변형 또는 방법에 언급된 특정한 의미)를 가지며, 반응 조건은 각 경우에 있어서 바람직한 반응 조건으로서 상기 또는 하기에 정의된 바와 같다.

스타틴 유도체의 제조 방법은 화학식 XI의 화합물로부터, 상기 및 하기 정의한 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계, 바람직하게는 화학식 I의 화합물의 그러한 제조 방법을 포함하는 것이 바람직하고, 여기서 상기 화학식 XI의 화합물은 화학식 XII의 화합물로부터 제조하는 것이 바람직하며, 상기 화학식 XII의 화합물은 화학식 XIII의 화합물로부터 제조하는 것이 바람직하다.

스타틴 유도체, 특히 화학식 VI의 스타틴 유도체의 제조 방법은, 초기에 화학식 I의 화합물을 화학식 I*의 화합물로 전환시키는 단계; 화학식 I*의 화합물을 화학식 XX의 화합물과 반응시켜 화학식 XV의 화합물을 형성시키는 단계; 화학식 XV의 화합물을 화학식 XVI의 화합물로 전환시키는 단계; 및 마지막으로 화학식 XVI의 화합물을 환원시켜 화학식 VI의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하는 것이 바람직하다.

바람직한 모든 실시양태에서는, 필요한 경우, 존재하는 보호기 중 하나 이상 또는 전부를 제거하거나, 또는 반응에 참여하지 않거나 반응을 방해하는 작용기 중 하나 이상 또는 전부를 적절한 보호기(특히 히드록시 보호기 및/또는 카르복시 보호기)의 도입에 의해 보호된 기로 전환시키며, 염 형성기가 존재하고 해당 반응이 영향을 받지 않는 경우, 또한 본 발명의 화합물도 염 형태로서 존재할 수 있다.

본 발명의 또다른 실시양태는 화학식 VI의 화합물의 제조를 위한 하기 청구의 범위 중 어느 한 이든지 간에 기재된 화합물 및 방법의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 아토르바스타틴(등록상표명)의 제조를 위한 화학식 VI의 화합물의 용도에 관한 것이다. 아토르바스타틴(등록상표명)은, 예컨대 바르너-람베르트/괴데케-파르케 다비스/화이자에서 시판한다.

화합물들 중에서도 본 발명은 특히 화학식 I, I*, VI, XV 및 XVI의 화합물 그 자체, 특히 치환체가 각 실시예에 기재된 라디칼에 해당하는 것인 화합물에 관한 것이다.

실시예에서 언급한 화합물 1d, 1e, 11a, 11b, 11c, 12a, 13a, 13b 및 Bb의 화합물, 특히 각각의 화합물이 특별히 바람직하다.

본 발명은 특히 하기 실시예에서 언급하는 반응 단계 및 신규 중간체 화합물에 관한 것이다.

실시예

하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다.

사용된 약어:

셀라이트 셀라이트(등록상표명), 키셀구어(kieselguhr)를 주성분으로 하는 여과용 보조제, 미국 셀라이트 코포레이션의 상표명

TLC 박막 크로마토그래피

DMF 디메틸포름아미드

eq. 당량

h 시간(들)

휘니히 염기 N-에틸디이소프로필아민

min 분(들)

NMR 핵 자기 공명 분광분석법

PLE 돼지 간 에스테라제

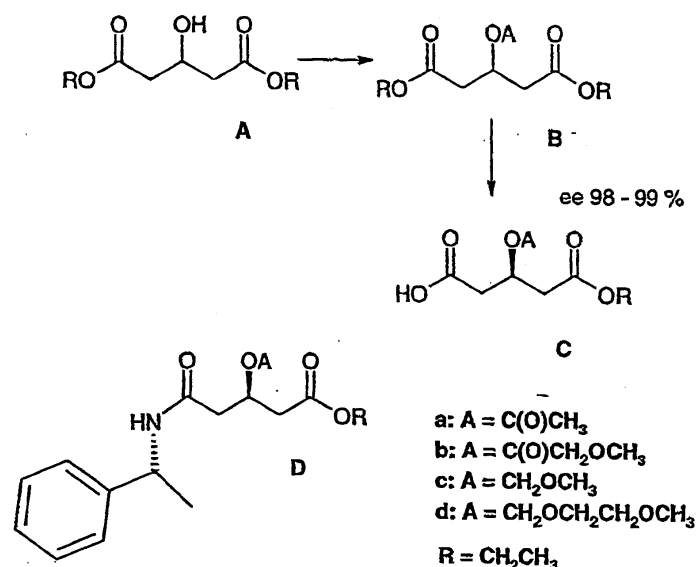
m.p. 융점(°C)

THF 테트라히드로푸란

torr 압력 단위(수은 컬럼; mm); 1 torr는 0.1333 kPa에 해당한다.

다른 언급이 없다면, 용리액 혼합물, 용매 혼합물 등의 성분들의 비는 부피부(v/v)로 나타내었다.

실시예 1 4에 대한 반응식 I



실시예 1:

a) 화학식 Ba[식 중, R = 에틸, A = 아세틸]의 전구체(디에틸-3-아세톡시글루타르산):

디에틸-3-히드록시글루타르산(플루카, 스위스 부흐스 소재) 54.0 g을 피리딘 26.5 ml 및 아세트산 무수물 27.4 ml에 실온에서 용해시키고, 이 혼합물을 모든 출발 물질이 반응할 때까지 약 12 h(시간) 동안 교반하였다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물, 1N 염산, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 분리하고 황산마그네슘으로 건조시켰다. 유기 용매를 증발시킨 후 표제 화합물인, NMR 분광분석상 순수한 아세테이트 64.3 g이 잔류하였다. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.24(t, 6H); 2.01(s, 3H); 2.69(d, 4H); 4.14(q, 4H); 5.50(quin., 1H).

b) 화학식 Ca[식 중, R = 에틸, A = 아세틸]의 화합물(모노에틸-3(R)-아세톡시글루타르산):

화학식 Ba의 디에틸-3-아세톡시글루타르산 160 g을 실온에서 증류수 570 ml에 현탁시키고, 0.1 M 인산염 완충액(pH 7) 168 ml를 첨가하였다. α-카이모트리핀(시그마, 시그마 케미, 스위스 부흐스 소재) 2.7 g을 첨가한 후, 이 혼합물을 격렬하게 교반하고, pH 측정기와 pH 유지기(stat)(메트럼) 및 0.5 N 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 7.8로 유지하였다. 수산화물 용액의 이론적 양(1.3 리터)이 소모되었을 때, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 진한 염산(농축 HCl)을 사용하여 수상을 pH 1로 조절한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 셀라이트 상에서 여과하여 유기상의 임의 혼합 상태를 제거할 수 있다. 유기상을 증발시킨 후 화학식 Ca의 세미-에스테르 131 g(97%)이 잔류하였다. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.25(t, 3H); 2.03(s, 3H); 2.71(d, 2H); 2.77(d, 2H); 4.14(q, 2H); 5.50(quin., 1H).

c) 화학식 Da[식 중, R = 에틸, A = 아세틸]의 아마이드에 의한 화학식 Ca의 모노산의 거울상 이성질체 초과량(enantiomeric excess; ee)의 측정:

화학식 Ca의 모노산 150 mg을 통상적인 펩티드 커플링 방법에 따라 DMF 1.5 ml 중의 (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 341 mg, 휘니히 염기(Hunig's base) 246 mg 및 R-페닐에틸아민(플루카, 스위스 부흐스 소재) 93 μl와 실온에서 반응시켰다. 통상적인 추출 후 화학식 Da의 아마이드 188 mg이 얻어졌다. NMR 분광분석에 의하면, 2개의 부분입체 이성질체 아세테이트 간의 이동 차이를 기초로 하여 99:1의 부분입체 이성질체 비를 나타내었으며, 따라서 R 대 S의 비는 99:1이었다. HPLC 분석(컬럼: 키라셀 OJ 25 cm x 0.46 cm(다이셀 케미컬 인더스트리즈, 리미티드, 일본 소재), n-헥산:에탄올 = 95:5, 유속 1.2 ml/분, 210 nm에서 UV 검출)에 의해 R 대 S의 비가 98.8:1.2임을 확인하였다. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.15(t, 3H); 1.35(d, 3H); 1.85 및 1.87(2 x s, 총 3H, 비 = 99:1); 2.47(m, 2H); 2.55(dd, 1H); 2.65(d, 1H); 4.01(broad q, 1H); 5.00(quin, 1H); 5.38(m, 1H); 6.51(broad d, NH); 7.20(m, 5H).

실시예 2:a) 화학식 Bb[식 중, R = 에틸, A = 메톡시아세틸]의 전구체(디에틸-3-메톡시아세톡시글루타르산):

디에틸-3-히드록시글루타르산(플루카, 스위스 부흐스 소재) 50.0 g을 0°C에서 디클로로메탄 80 mL에 용해시키고, 피리딘 20.6 mL 및 메톡시아세틸 클로라이드 22.9 mL를 첨가하고, 이 혼합물을 모든 출발 물질이 반응할 때까지 약 12 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 물, 1N 염산, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 분리하고 황산마그네슘으로 건조시켰다. 유기 용매를 증발시킨 후 암향색 시럽이 얻어졌으며, 이것을 헥산/에틸 아세테이트(2:1)를 사용하여 소량의 실리카 겔 상에서 여과하였다. 용매를 증발시킨 후 NMR 분광분석상 순수한 화학식 Bb의 메톡시아세테이트 65.0 g이 얻어졌다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.20(t, 3H); 2.65(d, 4H); 3.35(s, 3H); 3.90(s, 2H); 4.04(q, 4H); 5.55(quin., 1H).

b) 화학식 Cb[식 중, R = 에틸, A = 메톡시아세틸]의 화합물(모노에틸-3(R)-메톡시아세톡시글루타르산):

화학식 Bb의 디에틸-3-메톡시아세톡시글루타르산 40.0 g을 실온에서 증류수 150 mL에 현탁시키고, 0.1 M 인산염 완충액(pH 7) 43 mL를 첨가하였다. α -카이모트리핀(시그마, 시그마 케미, 스위스 부흐스 소재) 0.4 g을 첨가한 후, 이 혼합물을 격렬하게 교반하고, pH 측정기와 pH 유지기(메트럼) 및 0.5 N 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 7.8로 유지하였다. 18 시간 후, 카이모트리핀 0.1 g을 더 첨가하고, 수산화물 용액의 이론적 양이 소모될 때까지 교반을 계속하였다. 이어서, 이 혼합물을 에틸 아세테이트(4x)로 추출하였다. 진한 염산(농축 HCl)을 사용하여 수상을 pH 1로 조절한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 셀라이트 상에서 여과하여 유기상의 임의의 혼탁 상태를 제거할 수 있다. 유기상을 증발시킨 후 화학식 Cb의 세미-에스테르 24.8 g이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24(t, 3H); 2.74(d, 2H); 2.75(d, 2H); 3.42(s, 3H); 3.99(s, 2H); 4.14(q, 2H); 5.59(quin., 1H).

별법으로, 고정화된 카이모트리핀을 유용하게 사용할 수도 있다. 이것은 활성 손실 없이 통상적인 방법에 의해 실리카 겔(시그마 S0507, 230-400 메쉬, 평균 소공 직경 0.6 nm; 시그마 케미, 스위스 부흐스 소재) 상에 지지시킬 수 있으며, 제거가 용이하고, 반복적으로 사용할 수 있다.

c) 화학식 Db[식 중, R = 에틸, A = 메톡시아세틸]의 벤즈아미드에 의한 화학식 Cb의 모노산의 거울상 이성질체 초과량(ee)의 측정:

화학식 Cb의 모노산 200 mg을 통상적인 펩티드 커플링 방법에 의해 DMF 2.0 mL 중의 (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 392 mg, 휘니히 염기 290 μL 및 벤질아민(플루카, 스위스 부흐스 소재) 88 μL 와 실온에서 반응시켰다. 통상적인 추출 후 화학식 Db의 아마이드 178 mg이 얻어졌다. HPLC 분석(키라셀 OD 25 cm x 0.46 cm(다이셀 케미컬 인더스트리즈, 리미티드, 일본 소재), n-헥산:에탄올 = 9:1, 유속 1 mL/min (분), 210 nm에서 UV 검출)에 의하면 R 대 S의 비가 98.6:1.4인 것으로 나타났다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22(t, I = 70, 3H); 2.62(d, I = 6.5, 2H); 2.75(dd, I = 15.8, 5.3, 2H); 3.35(s, 3H); 3.91(s, 2H); 4.10(q, I = 7.0, 2H); 4.38(d, I = 5.9, 2H); 5.56-5.65(m, 1H); 6.31(t, br, NH); 7.21-7.33(m, 5H).

d) 화학식 Cb[식 중, R = 에틸, A = 메톡시아세틸]의 화합물(모노에틸-3(R)-메톡시아세톡시글루타르산)의 정제:

화학식 Cb의 모노산 500 g을 tert-부틸 메틸 에테르 2 리터에 용해시키고, 이를 가열하여 비등시켰다. tert-부틸 메틸 에테르 2 리터에 용해된 디시클로헥실아민 400 mL(1 당량)를 10분에 걸쳐 적가한 다음 n-헥산 4 리터를 적가하였다. 결정화가 자발적으로 시작되지 않는다면, 시딩(seeding)을 수행한 다음 5-10°C로 냉각시켰다. 형성된 결정체를 흡입에 의해 여과하고, 진공 하 70°C에서 건조시켰다. 수율: 694 g, 80% 백색 결정체, m.p. = 111°C. 형성된 염 3 g을 물 20 mL에 용해시키고, 이 용액에 NaCl을 첨가하며, 3N 염산 1 당량을 첨가하였다. 침전된 디시클로헥실아민 히드록로라이드를 흡입에 의해 여과하고 투명한 여과물을 tert-부틸 메틸 에테르로 반복 추출하였다. 건조 및 용매 제거 후 화학식 Cb의 모노산(92%) 1.6 g이 얻어졌다; ee $\geq$ 99.5%, c)와 유사하게 벤즈아미드를 사용하여 측정함.

실시예 3:a) 화학식 Bc[식 중, R = 에틸, A = 메톡시메틸]의 전구체(디에틸-3-메톡시메톡시글루타르산):

화학식 A의 디에틸-3-히드록시글루타르산(플루카) 97.2 g을 포름알데히드 디메틸아세탈 210 mL와 함께 디클로로메탄 350 mL 중에 0°C에서 용해시키고, 오산화 인 61.3 g을 나누어 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 격렬하게 교반한 후, 혼합물의 온도를 실온으로 상승시켰다. 전환이 완료되면(TLC로 모니터링) 이 혼합물을 경사 분리하고, 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 2 x 포화 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액을 사용하여 연속적으로 세척하였다. 유기상을 분리하고 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 무색의 유체를 얻었으며, 이것을 98-101°C/0.17 torr에서 증류시켰다. 무색 유체인 표제 화합물 104.8 g(89%)이 얻어졌다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.15(t, 3H); 2.

53(m, 4H); 3.24(s, 3H); 4.05(q, 4H); 4.30(quin., 1H); 4.58(s, 2H).

b) 화학식 Cc[식 중, R = 에틸, A = 메톡시메틸]의 화합물(모노에틸-3(R)-메톡시메톡시글루타르산):

화학식 Bc의 디에틸-3-메톡시메톡시글루타르산 7.4 g을 실온에서 증류수 100 mL에 현탁시키고, 여기에 0.1 M 인산염 완충액(pH 7) 20 mL를 첨가하였다. 카이모트리핀 1.0 g을 첨가한 후, 이 혼합물을 격렬하게 교반하고 pH 측정기와 pH 유지기(메트럼) 및 0.5 N 탄산수소나트륨 용액을 사용하여 pH 7.8로 유지하였다. 탄산염 용액의 이론적 양이 소모되었을 때 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 0.5 N 염산을 사용하여 수상의 pH를 3 ~ 3.5로 조절한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 셀라이트 상에서 여과하여 유기상의 임의의 혼탁 상태를 제거할 수 있다. 포화 염화나트륨 용액으로 유기상을 세척하고 유기상을 증발시킨 후 표제 화합물인, 분광분석상 순수한 모노산 5.4 g(82%)이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24(t, 3H); 2.69(m, 4H); 3.34(s, 3H); 4.13(q, 2H); 4.38(quin., 1H); 4.68(s, 2H).

c) 벤질아미드를 사용하여 아미드에 의한 화학식 Cc의 모노산의 거울상 이성질체 초과량(ee)의 측정:

모노산 400 mg을 통상적인 펩티드 커플링 방법에 의해 DMF 2.0 mL 중의 (벤조트리아졸릴-1-일옥시)-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 760 mg, 휘니히 염기 215 μL 및 벤질아민(플루카) 0.70 mL와 0°C 내지 실온에서 반응시켰다. 통상적인 추출 후 아미드 567 mg이 얻어졌다. HPLC 분석(키라셀 OD 25 cm x 0.46 cm, n-헥산:에탄올 = 98:2, 1 mL/분)에 의해 R 대 S의 비가 98:2임을 확인하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.19(t, 3H), 2.48(dd, 2H); 2.56(dd, 1H); 3.24(s, 2H); 4.06(broad q, 1H); 4.34(m, 3H); 4.59(m, 2H); 7.00(broad s, NH); 7.20(m, 5H).

실시예 4:

a) 화학식 Bd[식 중, R = 에틸, A = 2-메톡시에톡시메틸]의 전구체(디에틸-3-(2-메톡시에틸)-옥시메톡시글루타르산):

0°C에서, 화학식 A의 디에틸-3-히드록시글루타르산(플루카) 11.23 g을 디이소프로필에틸아민 11.8 mL와 함께 40 mL의 디클로로메탄에 도입하고, 2-메톡시에톡시메틸 클로라이드(플루카) 8.6 g을 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 격렬하게 교반하고, 혼합물의 온도를 실온으로 상승시켰다. 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 2 x 1N 염산, 2 x 포화 탄산수소나트륨 용액 및 포화 염화나트륨 용액으로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 분리하고, 황산마그네슘으로 밤새 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 표제 화합물인 무색 액체 15.91 g(99%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.20(t, 3H); 2.59(m, 4H); 3.32(s, 3H); 3.49(m, 2H); 3.63(m, 2H); 4.09(q, 4H); 4.36(quin., 1H); 4.73(s, 2H).

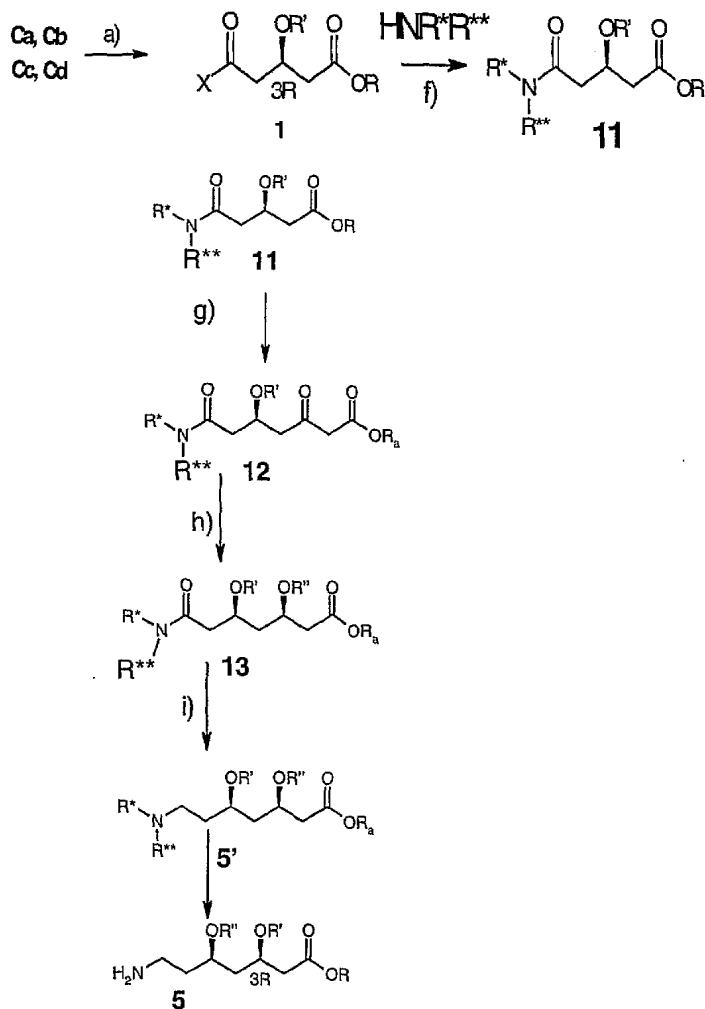
b) 화학식 Cd[식 중, R = 에틸, A = 2-메톡시에톡시메틸]의 화합물(모노에틸-3(R)-(2-메톡시에틸)-옥시메톡시글루타르산):

화학식 Bd의 디에틸-3-(2-메톡시에틸)-옥시메톡시글루타르산 7.4 g을 실온에서 증류수 30 mL에 현탁시키고, 0.1 M 인산염 완충액(pH 7) 3.3 mL를 첨가하였다. 카이모트리핀 0.1 g을 첨가한 후, 이 혼합물을 격렬하게 교반하고 pH 측정기와 pH 유지기(메트럼) 및 0.5 N 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 7.8로 유지하였다. 수산화물 용액의 이론적 양이 소모되었을 때 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 0.5 N 염산을 사용하여 수상의 pH를 3 ~ 3.5로 조절한 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 셀라이트 상에서 여과하여 유기상의 임의의 혼탁 상태를 제거할 수 있다. 포화 염화나트륨 용액으로 유기상을 세척하고 유기상을 증발시킨 후 표제 화합물인 분광분석상 순수한 모노산 1.44 g(79%)이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.25(t, 3H); 2.02(s, 3H); 2.67(m, 4H); 3.38(s, 3H); 3.55(m, 2H); 3.69(m, 2H); 4.12(q, 4H); 4.41(quin., 1H); 4.79(q, 2H).

c) 화학식 Dc[식 중, R = 에틸, A = 2-메톡시에톡시메틸]의 아미드에 의한 화학식 Cc[식 중, R = 에틸, A = 2-메톡시에톡시메틸]의 모노산의 거울상 이성질체 초과량(ee)의 측정:

화학식 Cd의 모노산 380 mg을 통상적인 펩티드 커플링 방법에 따라 DMF 3.0 mL 중의 (벤조트리아졸릴-1-일옥시)-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 682 mg, 휘니히 염기 493 μL 및 R-페닐에틸아민(플루카) 1.85 μL 와 0°C 내지 실온에서 반응시켰다. 통상적인 추출 후 아미드 403 mg이 얻어졌다. NMR 분광분석에 의하면 부분입체 이성질체 내 2개의 메톡시기 간의 이동 차이를 기초로 한 부분입체 이성질체의 비가 95:5 이상인 것으로 나타났다. HPLC 분석(키라셀 OD 25 cm x 0.46 cm, n-헥산:에탄올 = 95:5, 1 mL/분)에 의해 R 대 S의 비가 98:2임을 확인하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22(t, 3H), 1.45(d, 3H); 2.48(m, 2H); 2.62(m, 2H); 3.30(s, 약 5%); 3.38(s, 95%); 3.50(m, 4H); 4.12(1, 1H); 4.34(quint., 1H); 4.79(q, 2H); 5.11(quint., 1H); 6.54(broad d, NH), 7.34(m, 5H).

실시예 5, 6 및 7에 대한 반응식 II(라디칼은 실시예에 정의된 것과 같음):



실시예 5: 화학식 1의 글루타르산 세미할라이드

a) 화학식 1a[R = 에틸, X = Cl, R' = 아세틸]의 (3R)-아세톡시-글루타르산 클로라이드의 모노에틸 에스테르:

화학식 Ca의 (3R)-아세톡시글루타르산 모노에틸 에스테르 30.0 g을 무수 디클로로메탄 60 ml에 용해시키고, 여기에 무수 DMF 20 방울을 첨가한 다음, 0 ~ 5°C에서 이 용액을 옥살릴 클로라이드 21.9 g으로 천천히 처리하였다. 이어서, 이 혼합물을 0°C에서 약 30분간 교반한 후, 기체의 발생을 더 이상 관찰할 수 없을 때까지 실온에서 1.5 시간 동안 더 교반하였다. 용매 증발 후 NMR 분광분석상 순수한 화학식 1a의 산 클로라이드 32.6 g이 잔류하였다. (분자 증류 후에 무색 생성물을 얻을 수 있다). ¹H-NMR(CDCl₃): 1.25(t, 3H); 2.04(s, 3H); 2.66(dd, 1H); 2.70(dd, 1H); 3.30(dd, 1H); 3.34(dd, 1H); 4.16(q, 2H); 5.47(m, 1H).

b) 화학식 1b[R = 에틸, X = Br, R' = 아세틸]의 (3R)-아세톡시글루타르산 브로마이드의 모노에틸 에스테르:

화학식 Ca의 (3R)-아세톡시글루타르산 모노에틸 에스테르 5.0 g을 무수 디클로로메탄 18 ml에 용해시키고, 여기에 무수 DMF 1 방울을 첨가한 다음, 0 ~ 5°C에서 이 용액을 옥살릴 브로마이드 6.7 g으로 천천히 처리하였다. 이어서, 이 혼합물을 0°C에서 약 30 분 동안 교반한 후, 기체의 발생을 더 이상 관찰할 수 없을 때까지 실온에서 2 시간 동안 더 교반하였다. 용매 증발 후 분광분석상 순수한 화학식 1b의 산 브로마이드 6.6 g(98%)이 잔류하였다. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.21(t, 3H); 2.00(s, 3H); 2.62(dd, 1H); 3.39(dd, 1H); 3.42(dd, 1H); 4.11(q, 2H); 5.41(m, 1H).

c) 화학식 1c[R = 에틸, X = Cl, R' = 메톡시아세틸]의 (3R)-메톡시아세톡시글루타르산 클로라이드의 모노에틸 에스테르:

화학식 Cb의 모노에틸-(3R)-메톡시아세톡시글루타르산 21.0 g을 무수 디클로로메탄 100 ml에 용해시키고, 여기에 무수 DMF 40 μl를 첨가한 다음, 0 ~ 5°C에서 이 용액을 옥살릴 클로라이드 13.9 g으로 천천히 처리하였다. 그 후 이 혼합물을 약 4 시간 동안 교반한 후, 혼합물의 온도를 실온으로 상승시켰다. 그 후 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 빙냉수로 3회 추출한 다음, 유기상을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 NMR 분광분석상 순수한 화학식 1c의 산 클로라이드 20.9 g이 잔류하였다. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.20(t, 3H); 2.04(s, 3H); 2.67(m, 2H).

; 3.32(m, 2H); 3.36(s, 3H); 3.95(s, 2H); 4.09(q, 2H); 5.52(m, 1H).

d) 화학식 Id[R = 에틸, X = Cl, R' = 메톡시메틸]의 (3R)-메톡시메톡시글루타르산 클로라이드의 모노에틸 에스테르:

화학식 Cc의 모노산 0.40 g을 무수 디클로로메탄 2 ml에 용해시키고, 여기에 무수 DMF 3 방울을 첨가하고, 기체의 발생을 더 이상 관찰할 수 없을 때까지 0 ~ 5°C에서 이 용액을 옥살릴 클로라이드 0.18 ml로 천천히 처리하였다. 용매 증발 후 화학식 Id의 산 클로라이드 0.43 g이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.25(t, 3H); 2.67(m, 4H); 3.69(s, 3H); 4.13(q, 2H); 5.53(q, 1H); 5.54(s, 2H).

e) 화학식 Ie[R = 에틸, X = Cl, R' = 2-메톡시에틸옥시메틸]의 (3R)-(2-메톡시에틸)-옥시메톡시글루타르산 클로라이드의 모노에틸 에스테르:

화학식 Cd의 모노산 0.53 g을 무수 디클로로메탄 2 ml에 용해시키고, 여기에 무수 DMF 2 방울을 첨가하고, 기체의 발생을 더 이상 관찰할 수 없을 때까지 0 ~ 5°C에서 이 용액을 옥살릴 클로라이드 0.21 ml로 천천히 처리하였다. 용매 증발 후 화학식 Ie의 산 클로라이드 0.54 g이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.21(t, 3H); 2.55(m, 1H); 2.65(m, 1H); 3.24(m, 2H); 3.34(s, 3H); 3.50(m, 2H); 3.65(m, 2H); 4.10(q, 2H); 4.38(quint., 1H); 4.74(m, 2H).

실시예 6: 화학식 11, 12, 13 및 5'의 화합물의 제조

(i) (f) 화학식 11a[R = 에틸, R' = 아세틸, R* = H, R** = H]의 화합물의 제조

화학식 1a의 (3R)-아세톡시글루타르산 모노메틸 에스테르 모노클로라이드 50 g을 tert-부틸 메틸 에테르 500 ml에 용해시키고, 암모니아 흡수가 멈출 때까지 0°C에서 암모니아 기체로 처리하였다. 침전된 염화암모늄을 여과하였다. 용매를 증발시킨 후 NMR 분광분석상 순수한 화학식 11a의 아마이드 44.5 g(97%)이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24(t, 3H); 2.02(s, 3H); 2.60(dd, 2H); 2.72(m, 2H); 4.13(q, 2H); 5.47(m, 1H); 5.95(s, br, 2H).

(ii) (f) 화학식 11b[R = 에틸, R = 아세틸, R* = 벤질, R** = 벤질]의 화합물의 제조

0°C에서, 디벤질아민 41.7 g과 트리에틸아민 21.4 g의 혼합물을 250 ml의 메틸렌 클로라이드 중의 화학식 1a의 (3R)-아세톡시글루타르산 모노메틸 에스테르 모노클로라이드 50 g에 천천히 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 더 교반하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 0.1N HCl 100 ml 및 2 x 100 ml의 물로 세척하고, 유기상을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 NMR 분광분석상 순수한 화학식 2b의 디벤질아מיד 79.8 g(95%)이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24(t, 3H); 1.99(s, 3H); 2.72(m, 2H); 2.90(m, 2H); 4.13(q, 2H); 4.48(q, 2H); 4.55(q, 2H); 5.63(m, 1H); 7.25(m, 10H).

(iii) (f) 화학식 11c[R = 에틸, R = H, R* = 벤질, R** = 벤질]의 화합물의 제조

화학식 11b의 (3R)-아세톡시글루타르산 모노에틸 에스테르 모노(N,N-디벤질)아מיד 60 g을 2 M 에탄올성 HCl 600 ml 중에 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후 NMR 분광분석상 순수한 화학식 11c의 디벤질아מיד 53.1 g(99%)이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.24(t, 3H); 2.60(m, 2H); 2.90(m, 2H); 4.10(q, 2H); 4.43(m, 2H); 4.50(m, 1H); 4.55(m, 2H); 7.25(m, 10H).

(iv) (k) 화학식 5'a[R = tert-부틸, R'와 R' = 함께 형성한 이소프로필리덴]의 화합물의 제조

화학식 13의 화합물로부터 출발하여, 화학식 5a'의 아민은 메탄올 중에서 암모니아 및 몰리브덴-도핑된 라니(Raney) 니켈 촉매의 존재 하에 수소를 사용하여 환원시킴으로써 제조하였다[문헌(Baumann, K.L. 등, Tetrahedron Lett, 33 (17), 2283-2284(1992)을 참조할 수 있다].

(x) (g) 화학식 12a[식 중, Ra = tert-부틸, R' = H, R* = 벤질, R** = 벤질]의 화합물의 제조

-20°C에서, 부틸리튬(헥산 중의 1.6M) 500 ml를 THF 200 ml 중의 디이소프로필아민 86.0 g 중에 서서히 첨가하고, 이 반응 혼합물을 10 분 동안 더 교반하였다. 이어서, tert-부틸 아세테이트 92.8 g을 서서히 첨가하고, -20°C에서 1 시간 동안 더 교반을 지속하였다. THF 150 ml 중의 화학식 11c의 화합물 71 g의 용액을 서서히 첨가하고, 이 반응 혼합물을 -20°C에서 2 시간 동안 더 교반한 후, 서서히 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 더 교반하였다. 이어서, 4N 염산 500 ml를 서서히 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기상을 포화 염화나트륨 용액 2 x 250 ml로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 미정제 화학식 12a의 디벤질아민 85 g이 잔류하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.46(d, 9H); 2.55(m, 2H); 3.39(s, 2H); 4.42(s, 2H); 4.54(m, 2H); 4.58(s, 2H); 7.25(m, 10H).

(xi) (h) 화학식 13a[식 중, Ra = tert-부틸, R' = H, R' = H, R * = 벤질, R ** = 벤질]의 화합물의 제조

-40°C에서, THF 50 ml 중의 화학식 12a의 화합물 18.6 g의 용액을 서서히 THF 130 ml, 메탄올 70 ml 및 트리에틸 보란(THF 중의 1M) 70 ml의 혼합물에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 -70°C로 냉각하였다. 수소화붕소나트륨 2.85 g을 5 부분으로 나누어 첨가하고, -70°C에서 90 분 동안 더 교반을 지속하였다. 1M 염산 85 ml를 첨가한 후, 반응 질량을 실온으로 가열하였다. 에틸 아세테이트 100 ml 및 염화나트륨 10 g을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증발하여 제거하였다. 잔류물을 메탄올 100 ml 중에 (5X) 흡수시키고, 증발에 의해 농축하였다. 미정제 화학식 13a의 syn-디히드록시-디벤질아민 17.7 g(95%)이 잔류하였다. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.46(dd, 9H); 1.58(m, 2H); 2.32(m, 2H); 2.51(m, 2H); 4.11(m, 1H); 4.20(m, 2H); 4.35(m, 2H); 4.35(m, 2H); 4.51(q, 2H); 7.25(m, 2H).

(xii) (h에 따른 전환) 화학식 13b[식 중, Ra = tert-부틸, R'와 R' = 함께 형성한 이소프로필리덴, R * = 벤질, R ** = 벤질]의 화합물의 제조:

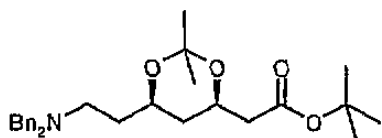
미정제 화학식 13a의 화합물 17.0 g을 2,2-디메톡시프로판 50 ml에 용해시켰다. HCl(헥산 중의 4M) 0.2 ml를 첨가한 후, 이 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 포화 탄산수소나트륨 용액 50 ml로 세척하고, 유기상을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, NMR-분광법에 의하면, 순수한 화학식 13b의 아세트아미드 18.3 g(98%)이 잔류하였다. ¹H-NMR(CDCl₃): 1.27(s, 3H); 1.36(s, 9H); 1.38(m, 2H); 1.42(s, 3H); 1.42(s, 3H); 2.33(m, 4H); 4.20(m, 1H); 4.25(dd, 2H); 4.44(m, 1H); 4.67(dd, 2H); 7.25(m, 2H).

(xiii) (i) 화학식 5a[식 중, Ra = tert-부틸, R'와 R' = 함께 형성한 이소프로필리덴]의 화합물의 제조

THF(1M) 중의 보란 30 ml를 THF 20 ml 중의 미정제 화학식 13b의 화합물의 용액에 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반을 수행하였다. 이어서, 이 용액을 40°C로 가열하고, 4 시간 동안 더 교반하였다, 포화 탄산수소나트륨 용액 20 ml를 반응 용액에 첨가하고, 이어서 에틸 아세테이트 20 ml로 추출하였다. 유기상을 물 2 × 10 ml로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 메탄올 20 ml 중에 흡수시키고, 55°C/20 bar에서 탄소상의 5% 팔라듐으로 수소화시켰다. 촉매를 여과한 후, 용매를 증발시켜서 미정제 화학식 5a의 아민 1.8 g(67%)이 잔류하였다. 분광분석 데이터는 화학식 5a의 화합물의 데이터와 (상이한 부틸 라디칼 Ra의 경우를 제외하고는) 일치하였다.

(xiv) (i) 화학식 5[식 중, Ra = tert-부틸, R'와 R' = 함께 형성한 이소프로필리덴]의 화합물의 제조

2 리터 디글림 중의 화학식 13의 화합물 1.52 g의 용액을 5 리터 반응기에 충전하였다. 이 용액에 수소화붕소나트륨 246 g을 첨가하였다. 트리메틸 실릴 클로라이드 0.78 리터를 1 시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 헥산 1 리터로 희석하였다. 형성된 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 2 리터와 헥산 2 리터의 혼합물에 서서히 부어 넣었다. 이 반응 혼합물을 가열하여 환류시키고, 2~3 시간 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2가지 상을 분리하였다. 헥산상을 물 3 리터로 4회 세척하고, 활성탄 0.1 kg과 함께 1 시간 동안 교반하였다. 여과한 후, 용매를 증발시켜서 황색 오일로서 하기 화학식 5c의 화합물 1.3 kg을 얻었고, 이어서 화학식 5c의 화합물 1.3 kg을 메탄올 2.7 리터와 물 0.3 리터가 구비되어 있고, 질소로 정화된 오토클레이브에 충전하였다.

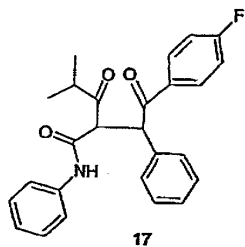


5c

Pd-C 62.5 g을 첨가하고, 오토클레이브를 수소로 3회 정화시키며, 이어서 온도 70°C 및 10 bar에서 3 시간 동안 수소화시켰다. 여과에 의해 촉매를 제거하고, 용매를 진공 하에 제거하여 탁한 잔류물을 잔류시켰다. 이 잔류물을 헤파탄 2.5 리터 중의 실리카 겔 0.2 kg의 잘 교반된 현탁액에 부어 넣었다. 이 현탁액을 30 분 후에 여과하고, 필터 케이크상을 헤파탄으로 세척하였다. 이러한 절차에 의해, 화학식 5a의 화합물을 함유하는 담황색 헤파탄 용액 3.3 kg을 얻었다.

실시예 7: 반응식 II로부터 얻은 화학식 5의 화합물의 추가 용도:

아토르바스타틴의 제조를 위해서는, 화학식 5의 화합물과 하기 화학식 17의 화합물을, 그 화합물과 화학식 H₂N-CH₂-CH₂-CH(OR₁₀)(OR₁₁)[식 중, R₁₀ 및 R₁₁은 8개 이하의 탄소 원자를 가진 알킬이거나 또는 함께 1,2-(1-메틸)에틸리덴, 1,2-에틸리덴 또는 1,3-프로필리덴을 형성함]의 화합물 간의 반응에 대해 WO 89/07598에 기재된 조건과 유사하게 반응시켰다. 이어서, 보호기를 제거하고, 필요한 경우, 락톤 고리를 개환하여 아토르바스타틴을 얻었다.



17

실시예 8: 6-디벤질카르바모일-5-히드록시-3-옥소-헥산산 tert-부틸 에스테르의 syn-선택적 수소화(반응식 II에서 화학식 12의 화합물의 용도):

6-디벤질카르바모일-5-히드록시-3-옥소-헥산산 tert-부틸 에스테르를 메탄올 3.8 리터 중에 용해시키고, 6.3 리터 스틸 오토클레이브 내로 옮겼다. Pt/C(5%) 285 g을 메탄올 200 ml로 습윤시키고, 마그네슘 아세테이트 71.25 g을 첨가하며, 오토클레이브를 질소로 3회, 그리고 수소로 3회 정화하였다. 수소화를 25 bar 및 35°C에서 18 시간 동안 수행하였다. 실온으로 냉각한 후, 압력을 방출하고, 질소로 정화하며, 촉매를 여과하고, 메탄올 1 리터로 세척하며, 대부분의 용매를 증류하여 제거하고, 잔류물을 에틸아세테이트 3 리터에 용해시키며, 물 1 리터로 2회 세척하였다. 유기상을 증발하여 건조시켰다.

생성량: syn/ant 비가 7.6/1인 황색 오일로서 화학식 13a의 화합물 932 g(98%).

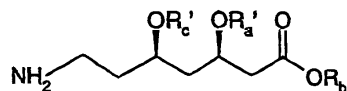
(57) 청구의 범위

청구항 1.

스타틴 유도체의 제조에 적합한 하기 화학식 VI의 중간체의 제조 방법으로서,

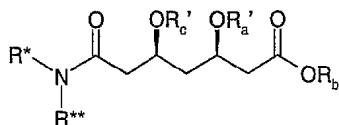
상기 방법은 하기 화학식 XVI의 중간체의 전환 단계에 의해 수행하며, 화학식 XVI의 화합물은 하기 화학식 I의 화합물의 제조 단계를 포함하는 방법에 의해 제조하고, 화학식 I의 화합물은 라디칼 X를 도입하는 시약을 사용하여 하기 화학식 XI의 화합물을 상응하는 화학식 I의 화합물로 전환시킴으로써 제조하는 것인 방법:

화학식 VI



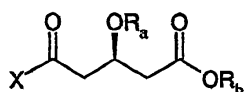
[상기 식 중, R_a' 및 R_c'는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나 또는 함께 가교(bridging) 히드록시 보호기를 형성하며, R_b는 카르복시 보호기이다]

화학식 XVI



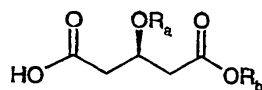
[상기 식 중, R_a' 및 R_c'는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호 기이며, R^{*} 및 R^{**}는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 아마이드 보호기이고, R_b는 카르복시 보호기이다]

화학식 I



[상기 식 중, X는 할로겐, 아실옥시, 활성화된 히드록시, 활성화된 히드록시카르비티오 또는 -N(CH₃)-OCH₃ 이고, R_a는 수소 또는 히드록시 보호기이며, R_b는 카르복시 보호기이다]

화학식 XI

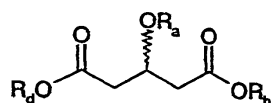


[상기 식 중, R_a는 히드록시 보호기이고, R_b는 카르복시 보호기이다]

청구항 2.

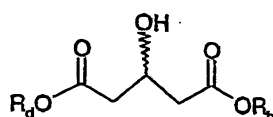
제1항에 있어서, 화학식 XI의 화합물은 라디칼 R_d의 제거와 함께 거울상 이성질체 선택성 촉매에 의해 하기 화학식 XII의 화합물을 가수분해하여 상응하는 화학식 XI의 화합물을 직접 얻음으로써 제조하며, 한편 화학식 XII의 화합물은 보호기의 도입에 적합한 상응하는 시약을 사용하는 히드록시 보호기의 도입에 의해 하기 화학식 XIII의 글루타르산 유도체를 반응시킴으로써 얻는 것인 방법:

화학식 XII



[상기 식 중, R_a는 히드록시 보호기이고, R_b는 카르복시 보호기이며, R_d는 히드로카르빌이고, R_b와 R_d는 동일한 것이 바람직하다]

화학식 XIII



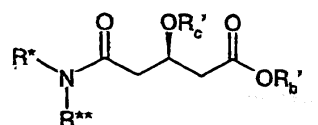
[상기 식 중, R_b 및 R_d는 화학식 XII의 화합물에 대해 정의한 바와 같다]

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 방법은 화학식 I(식 중, X가 할로겐, 아실옥시, 활성화된 히드로카르빌옥시, 활성화된 히드로카르빌티오 또는 -N(CH₃)-OCH₃이고, R_a가 수소 또는 히드록시 보호기이며, R_b가 카르복시 보호기이다)의 화합물을, 상기 제1항에 이미 기재된 화학식 XVI의 화합물로 추후 전환될 수 있는 화합물인 하기 화학식 I*의 아미드로 전환시키는 단계를 포함하고; 화학식 I*[식 중, R_c'는 (필요한 경우, R_c'가 히드록시 보호기인 화학식 I*의 화합물로부터, 보호기의 제거에 의해 얻을 수 있는) 수소이고, R_b', R^{*} 및 R^{**}는 화학식 I*의 화합물에 대하여 정의한 바와 같으며, 바람직하게는 라디칼 R^{*} 및 R^{**} 중 적어도 하나는 아미드 보호기이다]의 화합물의 전환은, 강한 염기의 존재 하에 하기 화학식 XV의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 XV의 화합물을 형성시킴으로써 수행하고, 이어서 화학식 XV의 화합물은 부분입체 이성질체 선택적으로 환원시킴으로써 하기 화학식 XVI의 syn-디올을 형성시키고, 이어서 형성된 화학식 XVI의 화합물은 존재하는 경우 보호기 R^{*} 및 R^{**}의 환원 및 제거에 의해 하기 화학식 VI의 화합물로 전환시키며,

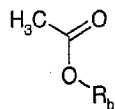
전술한 방법에서는, 명시하지 않더라도 임의의 단계에서, 필요하다면 해당 화학식 I*, I, VI, XI, XIII, XV, XVI 및/또는 XX의 화합물 내에 존재하는 보호기 중 하나 이상 또는 전부를 제거하거나, 또는 반응에 참여하지 않거나 반응을 방해하는 작용기 중 하나 이상 또는 전부를 적합한 보호기(특히 히드록시 보호기 및/또는 카르복시 보호기)의 도입에 의해 보호된 기로 전환시키며, 염 형성기가 존재하고 해당 반응이 영향을 받지 않는 경우 화학식 I*, I, VI, XI, XIII, XV, XVI 및/또는 XX의 화합물도 염 형태로 존재할 수 있는 것인 방법:

화학식 I*



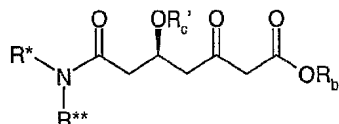
[상기 식 중, R_c '는 수소 또는 히드록시 보호기이고, R_b '는 수소 또는 카르복시 보호기이며, R^* 및 R^{**} 는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 아마이드 보호기, 바람직하게는 알킬 또는 치환된 알킬이다]

화학식 XX



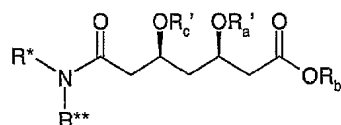
[상기 식 중, R_b 는 카르복시 보호기이다]

화학식 XV



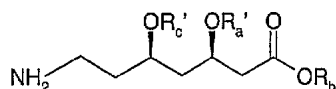
[상기 식 중, R^* 및 R^{**} 는 화학식 I*의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고, R_c '는 수소이며, R_b 는 카르복시 보호기이다]

화학식 XVI



[상기 식 중, R_a ' 및 R_c '는 수소이거나, 또는 후속 보호기 도입 후 R_a ' 및 R_c '는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나(단, 2개의 라디칼 중 적어도 하나는 상기한 보호기이어야 한다), 또는 R_a '와 R_c '는 함께 가교 히드록시 보호기를 형성하며, R^* 및 R^{**} 는 화학식 I*의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고, 바람직하게는 이들 중 적어도 하나는 아마이드 보호기이며, R_b 는 카르복시 보호기이다]

화학식 VI



[상기 식 중, R_a ' 및 R_c '는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나, 또는 함께 가교 히드록시 보호기를 형성하며, R_b 는 카르복시 보호기이다]

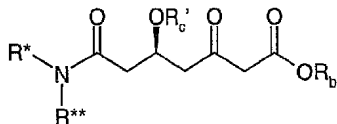
청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 XV의 화합물을

- a) 트리에틸보란 또는 디에틸보란 메톡사이드와 수소화붕소나트륨과의 혼합물로 부분 입체 이성질체 선택적으로 환원 반응시키거나, 또는
- b) 상기 반응을 균일한 금속 촉매의 존재 하에 수소와의 균일한 환원 반응으로서 수행하거나, 또는
- c) 상기 반응을 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 특히 알칼리 토금속염, 보다 특히 마그네슘 아세테이트와 함께 비균일한 백금 촉매의 존재 하에 수소와의 비균일한 환원 반응으로서 수행함으로써,

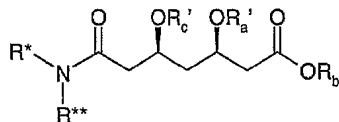
하기 화학식 XVI의 syn-디올 화합물을 형성시키는 것을 포함하는 방법:

화학식 XV



[상기 식 중, R * 및 R ** 는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 아미드 보호기이고, R _c '는 수소이며, R _b 는 카르복시 보호기이고, 바람직하게는 R * 및 R ** 는 벤질이며, R _c '는 수소이고, R _b 는 tert-부틸이다]

화학식 XVI

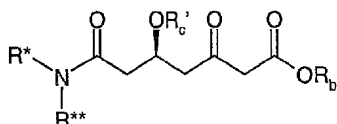


[상기 식 중, R * 및 R ** 는 벤질이고, R _c '는 수소이며, R _b 는 tert-부틸이고, R _a '는 수소이다]

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화학식 XV의 화합물을 탄소상의 비균일한 백금 촉매 및 마그네슘 아세테이트의 존재 하에 수소로 부분입체 이성질체 선택적으로 환원시키는 것을 포함하는 방법:

화학식 XV

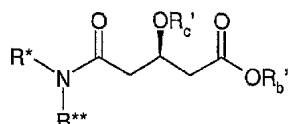


[상기 식 중, R * 및 R ** 는 화학식 I*의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고, R _c '는 수소이며, R _b 는 카르복시 보호기이고, 바람직하게는 R * 및 R ** 는 벤질이고, R _c '는 수소이며, R _b 는 tert-부틸이다]

청구항 6.

하기 화학식 I*의 화합물:

화학식 I*



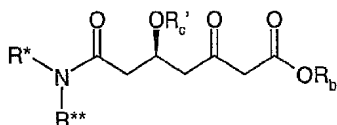
[상기 식 중, R _c '는 수소 또는 히드록시 보호기이고, R _b '는 수소 또는 카르복시 보호기이며, R * 및 R ** 는 각각 서로 독립적으로 다른 수소 또는 페닐 저급 알킬이다]

청구항 7.

제6항에 있어서, R _c '가 수소 또는 저급 알카노일, 특히 아세틸 또는 저급 알 코시-저급 알카노일, 특히 메톡시아세틸이고; R _b '가 저급 알킬, 특히 에틸이며; R * 및 R ** 가 모두 수소이거나 모두 벤질인 화학식 I*의 화합물.

청구항 8.

화학식 XV의 화합물:



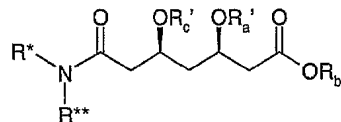
[상기 식 중, R * 및 R ** 는 화학식 I*의 화합물에 대하여 정의한 바와 같고, R _c '는 히드록시 보호기 또는 수소이고, R _b 는 카르복시 보호기이다]

청구항 9.

제8항에 있어서, R^{*} 및 R^{**}가 각각 수소이거나, 특히 모두 벤질이며, R_c'가 저급 알카노일, 예컨대 아세틸 또는 저급 알콕시-저급 알카노일, 예컨대 메톡시아세틸이거나, 또는 특히 수소이고, R_b가 저급 알킬, 특히 tert-부틸인 화학식 XV의 화합물.

청구항 10.

하기 화학식 XVI의 화합물:



[상기 식 중, R_a' 및 R_c'는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나, 또는 R_a'와 R_c'는 함께 가교 히드록시 보호기를 형성하며, R^{*} 및 R^{**}는 수소 또는 페닐 저급 알킬이고, R_b는 카르복시 보호기이다]

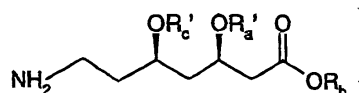
청구항 11.

제10항에 있어서, R_a' 및 R_c'가 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알카노일, 특히 아세틸 또는 저급 알콕시-저급 알카노일, 특히 메톡시아세틸이거나, 또는 R_a'와 R_c'가 함께 이소프로필리덴 보호기를 형성하며; R^{*} 및 R^{**}가 수소이거나 또는 특히 모두 벤질이고; R_b가 저급 알킬, 특히 tert-부틸기인 화학식 XVI의 화합물.

청구항 12.

하기 화학식 VI의 화합물을 제조하기 위한 제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물 및 방법의 용도:

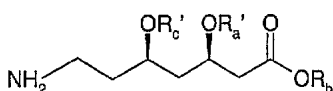
화학식 VI



[상기 식 중, R_a' 및 R_c'는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나 또는 함께 가교 히드록시 보호기를 형성하며, R_b는 카르복시 보호기이다]

청구항 13.

아토르바스타틴을 제조하기 위한 하기 화학식 VI의 화합물의 용도:



[상기 식 중, R_a' 및 R_c'는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 히드록시 보호기이거나, 또는 함께 가교 히드록시 보호기를 형성하며, R_b는 카르복시 보호기이다]