(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020 년 2 월 27 일 (27.02.2020)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2020/040614 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 207/337 (2006.01) *C07C 217/76* (2006.01)
C07C 235/38 (2006.01) *C07C 213/02* (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01) *C07C 205/19* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/010799

(22) 국제출원일: 2019 년 8 월 23 일 (23.08.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2018-0099383 2018 년 8 월 24 일 (24.08.2018) KR

(71) 출원인: 대원제약주식회사 (DAE WON PHARMACEUTICAL CO., LTD) [KR/KR]; 04808 서울시 성동구 천호대로 386, Seoul (KR).

(72) 발명자: 박은정 (PARK, Eun-Jung); 05532 서울시 송파구 풍성로24길 42, 308동 906호, Seoul (KR). 이원일 (LEE, Won-Il); 16927 경기도 용인시 수지구 진산로 24, 118동 1804호, Gyeonggi-do (KR). 박상욱 (PARK, Sang-Wook); 04315 서울시 용산구 백범로90라길 28, 704호, Seoul (KR). 김보정 (KIM, Bo-Jung); 17077 경기도 용인시 기흥구 중부대로788번길 20, 311동 2002호, Gyeonggi-do (KR). 정서희 (JEONG, Seo-Hee); 14231 경기도 광명시 모세로 53, 904동 108호, Gyeonggi-do (KR). 김철우 (KIM, Churl-Woo); 05728 서울시 송파구 성내천로6길 1-13, 2동 711호, Seoul (KR). 신상윤 (SHIN, Sang-Yun); 05069 서울시 광진구 뚝섬로 569, 104동 1208호, Seoul (KR). 조민용 (CHO, Min-Yong); 07283 서울시 영등포구 문래로4길 14, 101동 507호, Seoul (KR). 손세일 (SOHN, Se-Il); 13564 경기도 성남시 분당구 탄천로 59, 509동 1104호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 안소영 (AHN, So Young); 06224 서울시 강남구 논현로 416, 3층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: PREPARATION METHOD FOR (3R,5R)-7-[2-(4-FLUROPHENYL)-5-ISOPROPYL-3-PHENYL-4-[(4-HYDROXYMETHYLPHENYLAMINO)CARBONYL]-PYRRROL-1-YL]-3,5-DIHYDROXY HEPTANOIC ACID HEMICALCIUM SALT, INTERMEDIATE USED THEREFOR, AND PREPARATION METHOD FOR INTERMEDIATE

(54) 발명의 명칭: (3R,5R)-7-[2-(4- 플루오로페닐)-5- 이소프로필-3- 페닐-4-[(4- 히드록시메틸페닐아미노) 카보닐]- 피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법, 이에 사용되는 중간체, 및 중간체의 제조방법

(57) Abstract: The present invention provides: a preparation method for a (3R,5R)-7-[2-(4-flurophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy heptanoic acid hemicalcium salt; an intermediate used therefor; and a preparation method for the intermediate. The preparation method of the present invention is performed in a convergent synthesis manner in which main structure portions of the (3R,5R)-7-[2-(4-flurophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy heptanoic acid hemicalcium salt are separately synthesized, and then coupled. Therefore, related substances can be easily controlled and the preparation time can be shortened, leading to an improvement in productivity of compounds as well as an increase in yield of a final compound.

(57) 요약서: 본 발명은 (3R,5R)-7-(2-(4- 플루오로페닐)-5- 이소프로필-3-페닐-4-((4- 히드록시 메틸 페닐 아미노) 카보닐)-피롤-1- 일)-3,5- 디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법, 이에 사용되는 중간체 및 이의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 제조방법은, (3R,5R)-7-[2-(4- 플루오로페닐)-5- 이소프로필-3- 페닐-4-[(4- 히드록시메틸페닐아미노) 카보닐]- 피롤-1- 일]-3,5- 디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 주요 구조부들 각각을 개별적으로 합성한 후 커플링 하는 수렴합성 방식으로 수행된다. 이에 따라, 유연물질을 용이하게 제어하고 제조시간을 단축시킬 수 있어 화합물의 생산성을 향상시킬 수 있고, 최종 화합물의 수율 또한 높일 수 있다.

WO 2020/040614 A1

명세서

발명의 명칭: (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법, 이에 사용되는 중간체, 및 중간체의 제조방법

기술분야

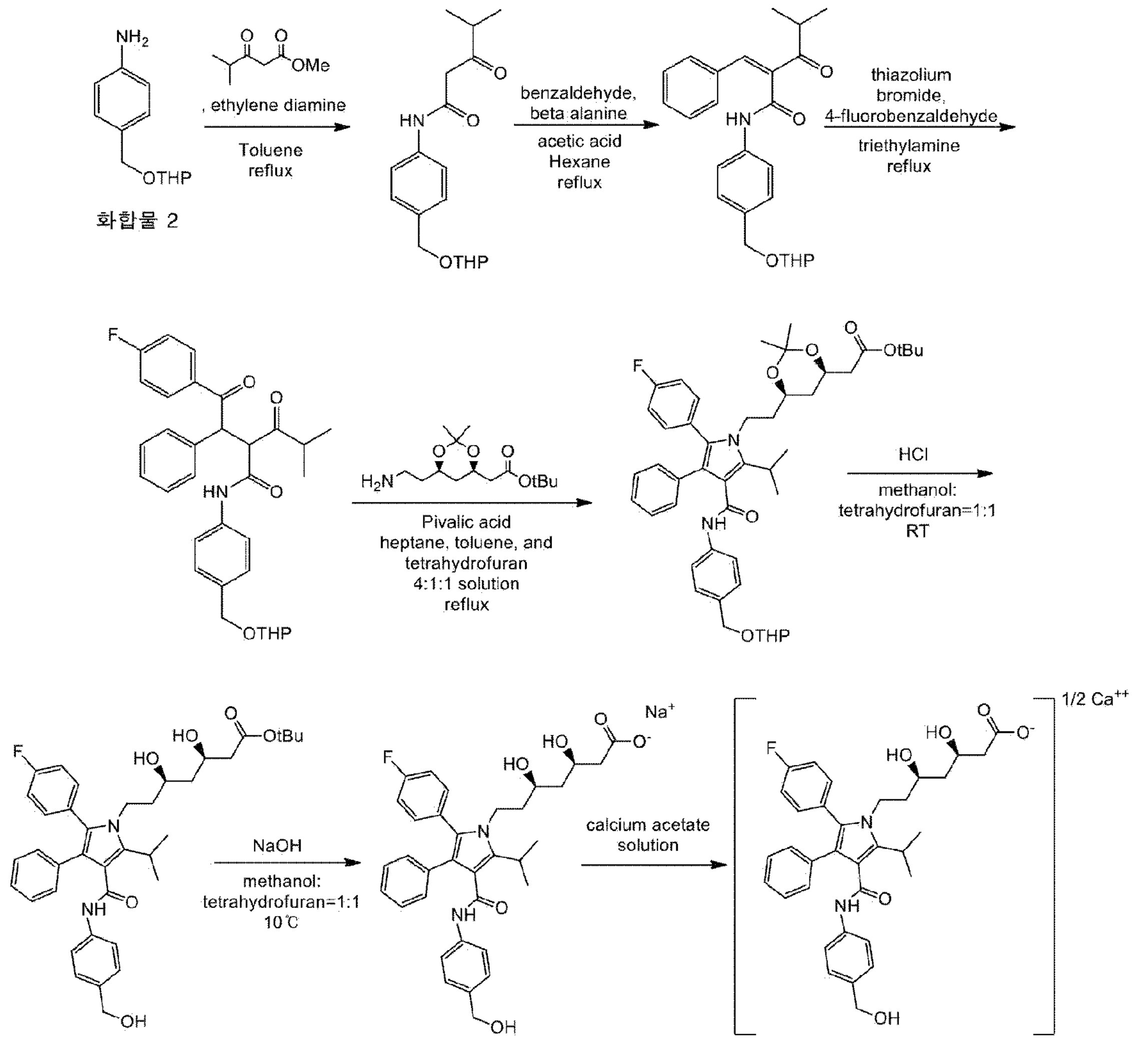
[1] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법, 이에 사용되는 중간체 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염은 3-히드록시-3-메틸글루타릴-코엔자임 A 환원효소의 저해제로 작용하여, 콜레스테롤의 세포 내에서의 합성을 저해하여 지질 강하제 또는 콜레스테롤 강하제로서 유용하다.

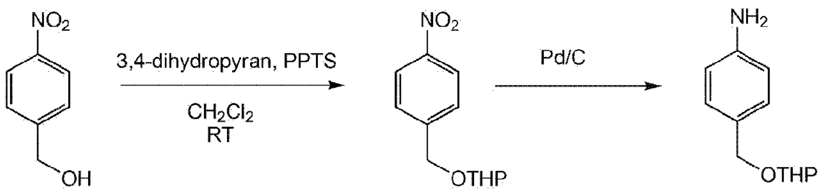
[3] 대한민국 등록특허 제10-1329113호에는 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시-헵탄산 헤미칼슘염을 제조하는 방법이 하기 반응식과 같이 기재되어 있다.

[4]



[5] 또한, 대한민국 등록특허 제10-1329113호에서는 출발물질인 화합물 2의 제조방법을 실시예 1에 기재하고 있으며, 그 방법은 [J.Med.Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309] 및 [Tetrahedron Lett., 43, 30, (2002), 5353]의 논문에 기술된 방법에 따라 제조되었다고 명시되어 있다. 그 방법은 하기 반응식과 같다.

[6]



[7] 그러나 상기 제조방법에 따르면, 주요 유연물질의 제거가 어렵고, 사용되는 디하이드로피라닐기(THP) 보호기로 인해 고체로 생성되지 않아 정제의 어려움이 있다. 또한, 치환체를 하나씩 순차적으로 합성하여 중간 단계에 문제가 발생할 시 처음부터 다시 시작해야 하여 공정시간이 많이 소요된다. 더 나아가, 고가의 시약이 될 뿐 아니라 전체 수율이 좋지 못하다. 따라서, 종래의 제조방법은 대량합성에 적합하지 않은 문제점이 있었다.

[8] 이에, 본 발명자들은 상기 종래와 같은 순차합성 방법이 아니라, 화합물의 주요 구조부들을 각각 별개로 합성한 후 커플링시키는 수렴합성 방식에 의해

효과적으로 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염을 합성할 수 있고, 보호기를 이용하여 반응 중간체를 고체로 합성할 수 있을 뿐 아니라 주요 유연물질을 쉽게 제어할 수 있는 방법을 고안하여 본 발명을 완성하였다.

[9] [선행기술문헌]

[10] [특허문헌]

[11] 대한민국 등록특허공보 제10-1329113호

[12] [비특허문헌]

[13] J.Med.Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309

[14] Tetrahedron Lett., 43, 30, (2002), 5353

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[15] 본 발명의 일 목적은 종래의 순차합성 방법의 단점들을 효과적으로 해결할 수 있는 새로운 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법을 제공하는 것이다.

[16] 본 발명의 다른 목적은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 사용되는 중간체 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[17] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법, 이의 제조에 사용되는 중간체 및 이의 제조방법을 제공한다.

[18] 이하에서는 각각에 대하여 상세히 설명한다.

[19]

[20] **(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법**

[21] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 새로운 제조방법을 제공한다.

[22] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 하기 단계들을 포함하는 제조방법에 의하여 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아

미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염을 제조할 수 있다.

[23] (1a) 하기 화학식 A-1의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 C의 화합물을 제조하는 단계;

[24] (1b) 상기 화학식 C의 화합물을 탈보호화시켜, 하기 화학식 D의 화합물을 제조하는 단계;

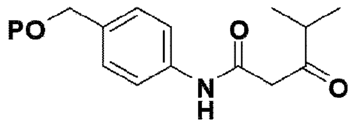
[25] (1c) 상기 화학식 D의 화합물과 하기 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-1의 화합물을 제조하는 단계;

[26] (1d) 상기 화학식 F-1의 화합물로부터 하기 화학식 G의 화합물을 제조하는 단계; 및

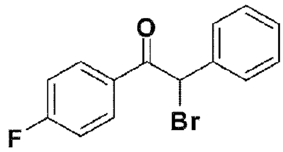
[27] (1e) 상기 화학식 G의 화합물로부터 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,

[28] (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법:

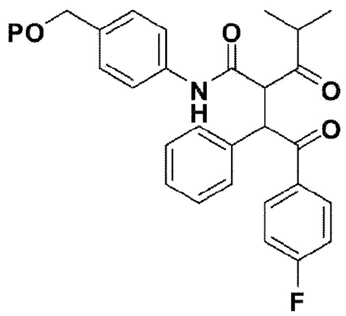
[29] [화학식 A-1]

[30] 

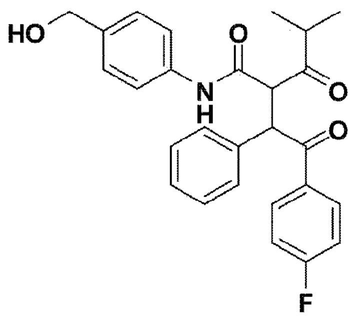
[31] [화학식 B]

[32] 

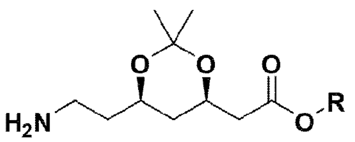
[33] [화학식 C]

[34] 

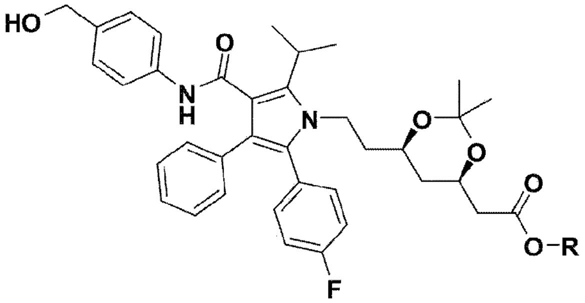
[35] [화학식 D]

[36] 

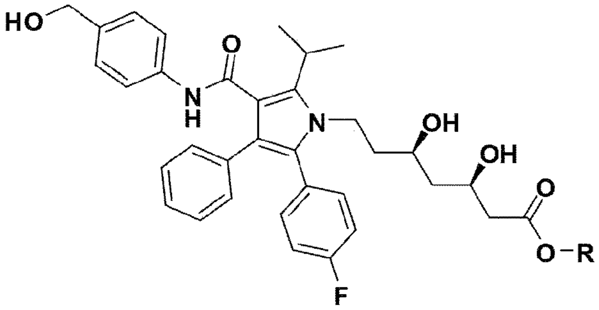
[37] [화학식 E]

[38] 

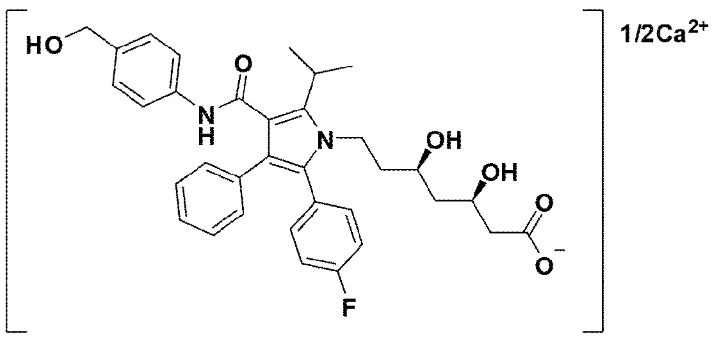
[39] [화학식 F-1]

[40] 

[41] [화학식 G]

[42] 

[43] [화학식 1]

[44] 

[45] 상기 화학식에서,

[46] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[47] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[48] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[49] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12} 아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

[50] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[51] R 은 C_1-C_6알킬이다.

[52] 구체적으로, 상기 P 는 테트라하이드로피라닐, 메톡시메틸, 메톡시에틸, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 메톡시페닐디페닐메틸,

비스(메톡시페닐)페닐메틸, 벤질, 파라-메톡시벤질, 디메톡시벤질, 벤조일 또는 tert-부톡시카보닐일 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

[53] 본 명세서에서, 「C_x-C_y」는 탄소수가 x 이상 y 이하를 갖는 작용기를 나타낸다.

[54] 본 명세서의 화학식에 표시된 X는 할로겐 원자를 나타낸다. 예를 들어, X는 F, Cl, Br 등일 수 있다.

[55] 상기 (1a) 단계는 활성 메틸렌 화합물을 알킬화시키는 단계로서, 염기 조건에서 수행될 수 있다.

[56] 본 명세서에서, 「알킬화」는 유기화합물의 수소원자를 알킬기로 치환하는 반응일 수 있다. 알킬기는 C_nH_{2n+1}로 나타낼 수 있다. 알킬화는 친핵성 반응 또는 친전자성 반응으로 수행될 수 있다.

[57] 상기 염기의 예로서는, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)언덱-7-엔(DBU), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA), 트리에탄올아민(TEA), 피리딘, 수소화나트륨 또는 포타슘 tert-부톡사이드(K[OC(CH_3)$_3$]) 등을 들 수 있고 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상을 혼합하여 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (1a) 단계는 활성 메틸렌 화합물의 알킬화 반응에 사용될 수 있는 용매 하에서 진행될 수 있으며, 상기 용매의 예로서는, 톨루엔, 자일렌, 벤젠, 메틸렌클로라이드, 부탄올, 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 프로판올, 사이클로헥사논, 디에틸에테르, 디옥산, 에탄올, 메탄올, 피리딘, 아세톤, 아세토니트릴, n,n-디메틸포름아미드, 디메틸술폭사이드 또는 이들의 수용액 등을 들 수 있고 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상을 혼합하여 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (1a) 단계는 20 내지 30 ℃의 온도조건에서 수행되거나, 또는 용매에 따라 50 내지 60 ℃에서 가열 또는 환류시켜 수행할 수 있다.

[58] 상기 (1b) 단계는 상기 화학식 C의 화합물의 히드록시 보호기를 제거하는 단계로서, 산 조건에서 수행될 수 있다.

[59] 본 명세서에서, 「보호기」는 선택적으로 특정 작용기와 반응하여 작용기를 변형시킴으로써, 반응 단계에서 작용기를 보호시키는 기(group)일 수 있다.

[60] 예를 들어, 화학식 1의 화합물의 제조 방법에서 보호기를 포함하는 화합물이 중간체가 될 수 있다.

[61] 상기 산의 예로서는, 포름산, 아세트산, 황산, 염산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 크롬산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로메탄술폰산 또는 트리플루오로아세트산(TFA) 등을 들 수 있고, 이들은 수용액으로 각각 단독으로 또는 2 이상을 혼합하여 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (1b) 단계는 히드록시 보호기의 탈보호화 반응에 사용될 수 있는 용매 하에서 진행될 수 있으며, 구체적으로 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산 또는 물 등의 조건 하에서 진행될 수 있다. 또한, 상기 (1b) 단계는 20 내지 40 ℃의

온도조건에서 수행될 수 있다.

[62] 본 명세서에서, 「탈보호화」는 도입된 보호기를 제거하고 보호된 작용기가 회복되는 반응일 수 있다. 예를 들어, 히드록시 보호기의 탈보호화를 통하여 히드록시기를 회복할 수 있다.

[63] 상기 (1c) 단계는 상기 화학식 D의 화합물과 상기 화학식 E의 화합물을 커플링시켜 피롤 고리를 형성하는 단계이다.

[64] 본 명세서에서, 「커플링」은 유기 화합물 사이의 반응을 통하여 새로운 공유결합을 형성하는 반응일 수 있다. 예를 들어, 커플링은 1,4-디카보닐 화합물과 1차 아민이 축합 반응하여 enamine을 형성하고, 형성된 enamine이 연속적으로 카보닐기와 분자내 축합 반응함으로써 방향족성을 회복하여 피롤 고리를 형성할 수 있다.

[65] 상기 (1c) 단계는 피롤 고리화 반응에 사용될 수 있는 용매 하에서 진행될 수 있으며, 구체적으로 메탄올, 에테르, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 헵탄, 사이클로헥산 또는 헥산 등을 이용할 수 있고 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상을 혼합하여 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (1c) 단계는 20 내지 30 ℃의 온도 조건 또는 용매에 따라 80 내지 90 ℃에서 가열하여 수행될 수 있다. 상기 반응은 산 조건에서 진행될 수 있으며, 사용가능한 산은 피발산(pivalic acid) 또는 톨루엔-4-술폰산 등을 들 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

[66] 상기 (1d) 단계는 상기 화학식 F-1의 화합물에서 디올의 아세탈 보호기를 제거하는 단계로서, 산 조건에서 수행될 수 있다. 본 발명에서는 아세탈 보호기를 제거하는 단계는, 산 조건에서 아세탈이 헤미아세탈로 전환되고, 헤미아세탈이 제거됨으로써 히드록시기를 회복할 수 있다. 또한, 상기 산은 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 아세트산 또는 트리플루우오로아세트산 등을 이용할 수 있고, 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이용될 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (1d) 단계는 디올 보호기의 탈보호화 반응에 사용될 수 있는 용매 하에서 진행될 수 있으며, 구체적으로 메탄올, 테트라하이드로퓨란 또는 이들의 혼합물을 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (1d) 단계는 20 내지 30 ℃의 온도조건에서 수행될 수 있다.

[67] 상기 (1e) 단계는 상기 화학식 G의 화합물을 염기 조건 하에서 가수분해시킨 후, 이에 칼슘 이온 공급원을 가하여 최종 생성물인 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염을 제조하는 단계이다.

[68] 본 명세서에서, 「염기 조건 하 가수분해」는 염기의 존재하에 수행되는 가수분해 반응일 수 있다. 예를 들어, 가수분해 반응은 자연계의 화학반응 중에 물 분자가 작용하여 일어나는 분해 반응일 수 있다.

[69] 일 실시예에서, 상기 가수분해 반응은 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 이들의

수용액을 이용한 염기 조건 하에서 수행될 수 있다. 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이용될 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 가수분해 반응은 에스테르의 염기성 가수분해 반응에 사용될 수 있는 용매 하에서 진행될 수 있으며, 구체적으로 메탄올, 테트라하이드로퓨란 또는 물 등을 이용할 수 있고, 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이용될 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 가수분해 반응은 0 내지 30 ℃의 온도조건 하에서 수행될 수 있다.

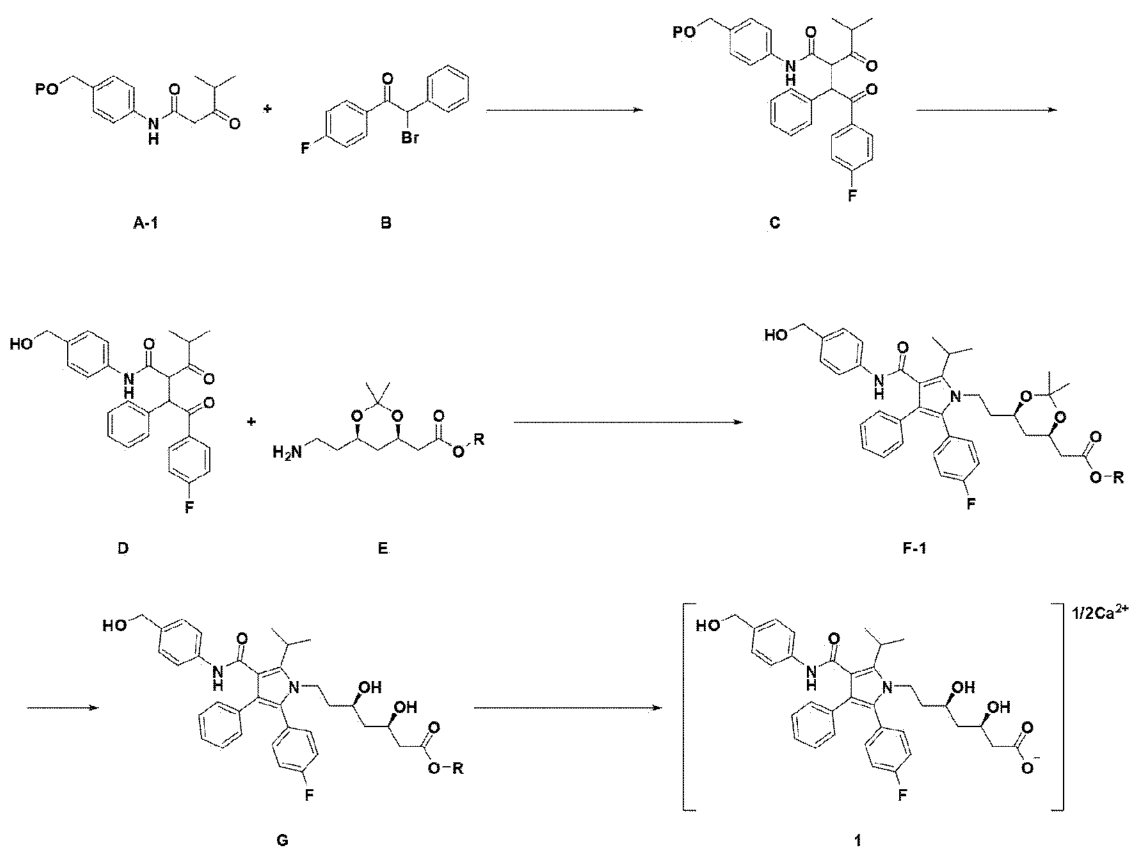
[70] 한편, 상기 헤미칼슘염 제조반응은 칼슘 이온 공급원을 사용할 수 있다. 상기 칼슘 이온 공급원의 예로서는, 칼슘 아세테이트, 칼슘 클로라이드, 칼슘 카보네이트, 트리칼슘 포스페이트, 칼슘 시트레이트, 칼슘 시트레이트 말레이트, 칼슘 락테이트, 칼슘 글루코네이트, 칼슘 하이드록사이드, 칼슘 옥살레이트, 칼슘 플루오라이드, 칼슘 설페이트 또는 이들 수용액 등을 들 수 있다. 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이용될 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

[71] 또한, 상기 헤미칼슘염 제조반응은 염의 제조반응에 사용될 수 있는 용매 하에서 진행될 수 있으며, 구체적으로 메탄올, 테트라하이드로퓨란 또는 물 등을 들 수 있고, 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상이 혼합되어 이용될 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 가수분해 반응은 20 내지 30 ℃의 온도조건에서 수행될 수 있다.

[72] 본 발명에 있어서, 상기 (1a) 내지 (1e) 단계를 포함하는 제조방법은 하기 반응식 1로 요약될 수 있다.

[73] [반응식 1]

[74]



[75] 본 발명에 있어서, 상기 (1a) 내지 (1e) 단계를 포함하는 제조방법은 P 가 $R_6R_7R_8C$- 인 경우에 이용될 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

[76] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 하기 단계들을 포함하는 제조방법에 의하여 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염을 제조할 수 있다.

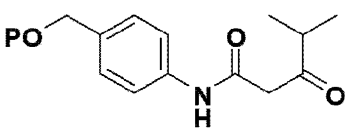
[77] (2a) 하기 화학식 A-1의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 C의 화합물을 제조하는 단계;

[78] (2b) 상기 화학식 C의 화합물과 하기 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-2의 화합물을 제조하는 단계;

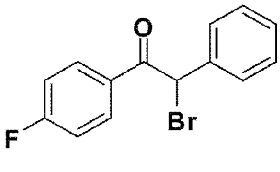
[79] (2c) 상기 화학식 F-2의 화합물을 탈보호화시켜, 하기 화학식 G의 화합물을 제조하는 단계; 및

[80] (2d) 상기 화학식 G의 화합물로부터 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계:

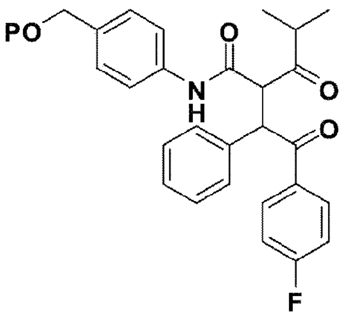
[81] [화학식 A-1]

[82]


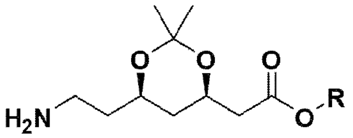
[83] [화학식 B]

[84]


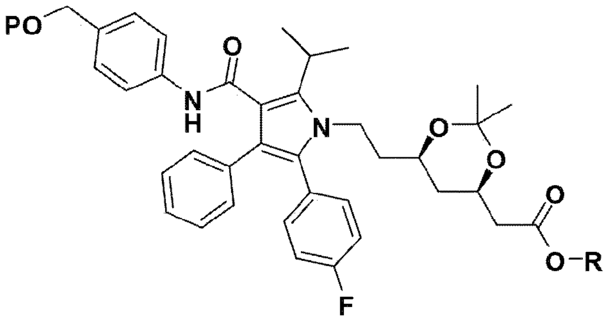
[85] [화학식 C]

[86] 

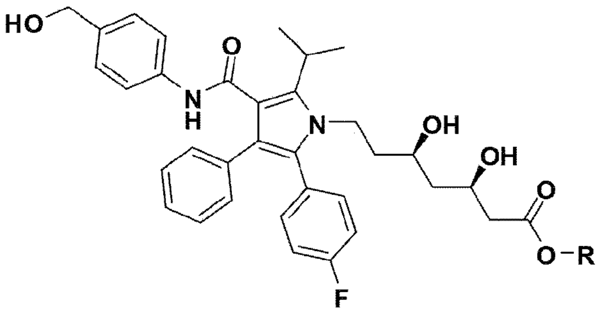
[87] [화학식 E]

[88] 

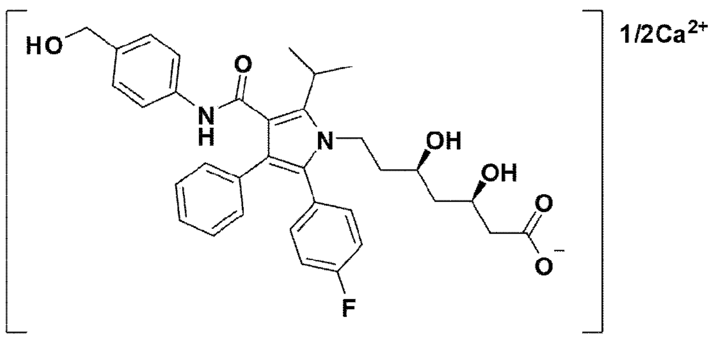
[89] [화학식 F-2]

[90] 

[91] [화학식 G]

[92] 

[93] [화학식 1]

[94] 

[95] 상기 화학식에서,

[96] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[97] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[98] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[99] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12} 아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

[100] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[101] R 은 C_1-C_6알킬이다.

[102] 구체적으로, 상기 P 는 테트라하이드로피라닐, 메톡시메틸, 메톡시에틸, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 메톡시페닐디페닐메틸, 비스(메톡시페닐)페닐메틸, 벤질, 파라-메톡시벤질, 디메톡시벤질, 벤조일 또는 tert-부톡시카보닐일 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

[103] 상기 (2a) 단계는 상기 (1a) 단계와 실질적으로 동일하다. 따라서 중복되는 상세한 설명은 생략한다.

[104] 상기 (2b) 단계는 상기 화학식 C의 화합물의 히드록시 보호기를 유지한 채로 상기 화학식 E의 화합물과 커플링시켜 피롤 고리를 형성하는 단계이다. 또한, 상기 (2b) 단계는 피롤 고리화 반응에 사용될 수 있는 용매 하에서 진행될 수 있으며, 메탄올, 에테르, 에틸아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 헵탄, 사이클로헥산 또는 헥산 등을 이용할 수 있고 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상을 혼합하여 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (2b) 단계는 20 내지 30 ℃의 온도조건 또는 용매에 따라 80 내지 90 ℃에서 가열하여 수행될 수 있다.

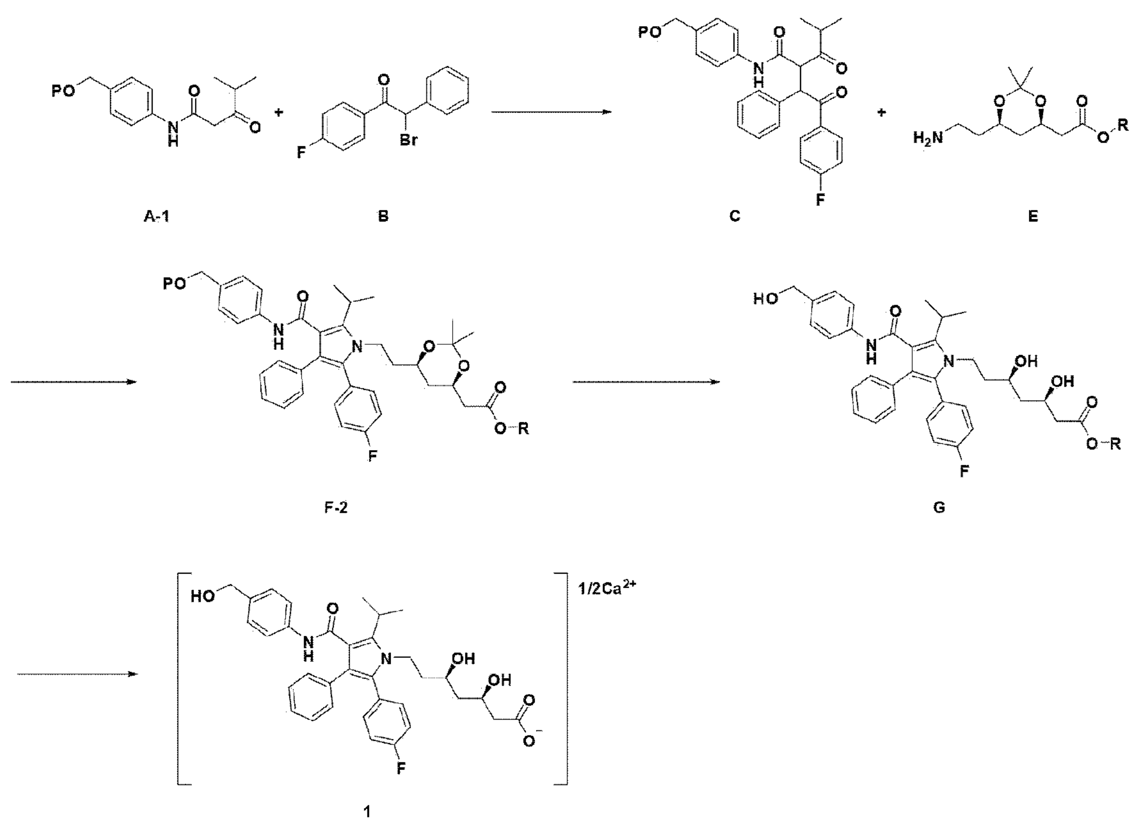
[105] 상기 (2c) 단계는 상기 화학식 F-2의 화합물에서 히드록시 보호기와 디올 보호기를 동시에 제거하는 단계로서, 산 조건에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 산은 포름산, 아세트산, 황산, 염산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 크롬산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로메탄술폰산 또는 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있고, 이들은 수용액으로 각각 단독으로 또는 2 이상을 혼합하여 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (2c) 단계는 히드록시 보호기 또는 디올 보호기의 탈보호화 반응에 사용될 수 있는 용매 하에서 진행될 수 있으며, 구체적으로 메탄올, 테트라하이드로퓨란 또는 물 등을 이용할 수 있으며 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상을 혼합하여 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 (2c) 단계는 20 내지 30 ℃에서 수행될 수 있다.

[106] 상기 (2d) 단계는 상기 (1e) 단계와 실질적으로 동일하다. 따라서 중복되는 상세한 설명은 생략한다.

[107] 본 발명에 있어서, 상기 (2a) 내지 (2d) 단계를 포함하는 제조방법은 하기 반응식 2로 요약될 수 있다.

[108] [반응식 2]

[109]



[110] 본 발명에 있어서, 상기 (2a) 내지 (2d) 단계를 포함하는 제조방법은 P 가 $R_3R_4R_5Si$- 인 경우에 이용될 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

[111] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 하기 단계들을 포함하는 제조방법에 의하여 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염을 제조할 수 있다.

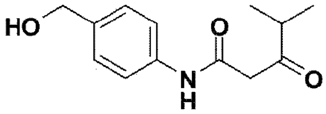
[112] (3a) 하기 화학식 A-2의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 D의 화합물을 제조하는 단계;

[113] (3b) 상기 화학식 D의 화합물과 하기 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-1의 화합물을 제조하는 단계;

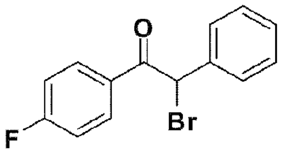
[114] (3c) 상기 화학식 F-1의 화합물로부터 하기 화학식 G의 화합물을 제조하는 단계; 및

[115] (3d) 상기 화학식 G의 화합물로부터 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계:

[116] [화학식 A-2]

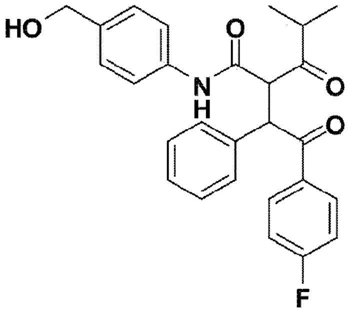
[117] 

[118] [화학식 B]

[119] 

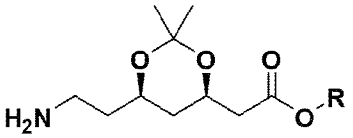
[120] [화학식 D]

[121]



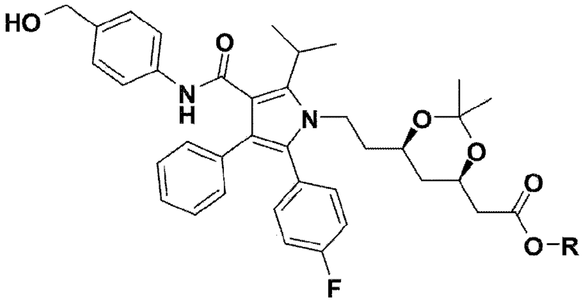
[122] [화학식 E]

[123]



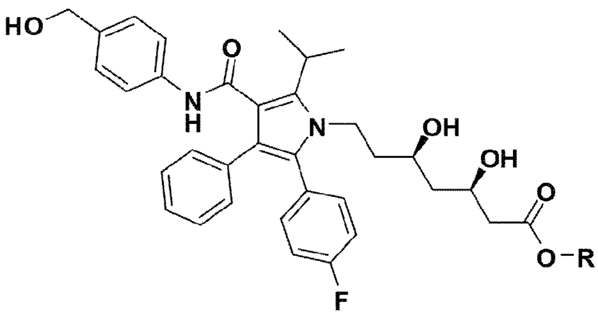
[124] [화학식 F-1]

[125]



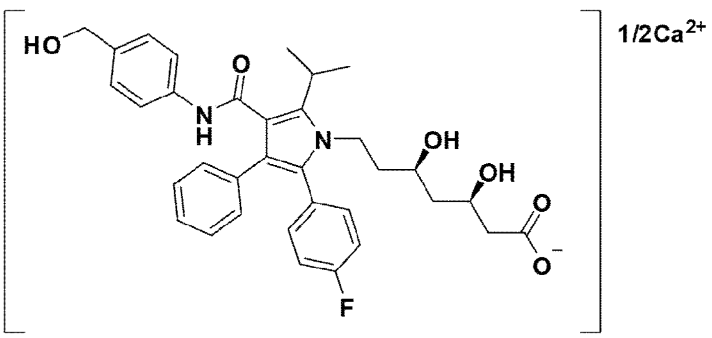
[126] [화학식 G]

[127]



[128] [화학식 1]

[129]



[130] 상기 화학식에서, R 은 C_1-C_6알킬이다.

[131] 상기 (3a) 단계는 활성 메틸렌 화합물을 알킬화시키는 단계로서, 염기 조건에서 수행될 수 있다. 이때, (3a) 단계는 상기 (1a) 단계에서 설명한 것과 실질적으로

동일하게 수행될 수 있다. 따라서, 중복되는 상세한 설명은 생략한다.

[132] 상기 (3b) 단계는 상기 화학식 D의 화합물과 상기 화학식 E의 화합물을 커플링시켜 피롤 고리를 형성하는 단계이다. 상기 (3b) 단계는 상기 (1c) 단계에서 설명한 피롤 고리화 반응과 실질적으로 동일하게 수행될 수 있다. 따라서 중복되는 상세한 설명은 생략한다.

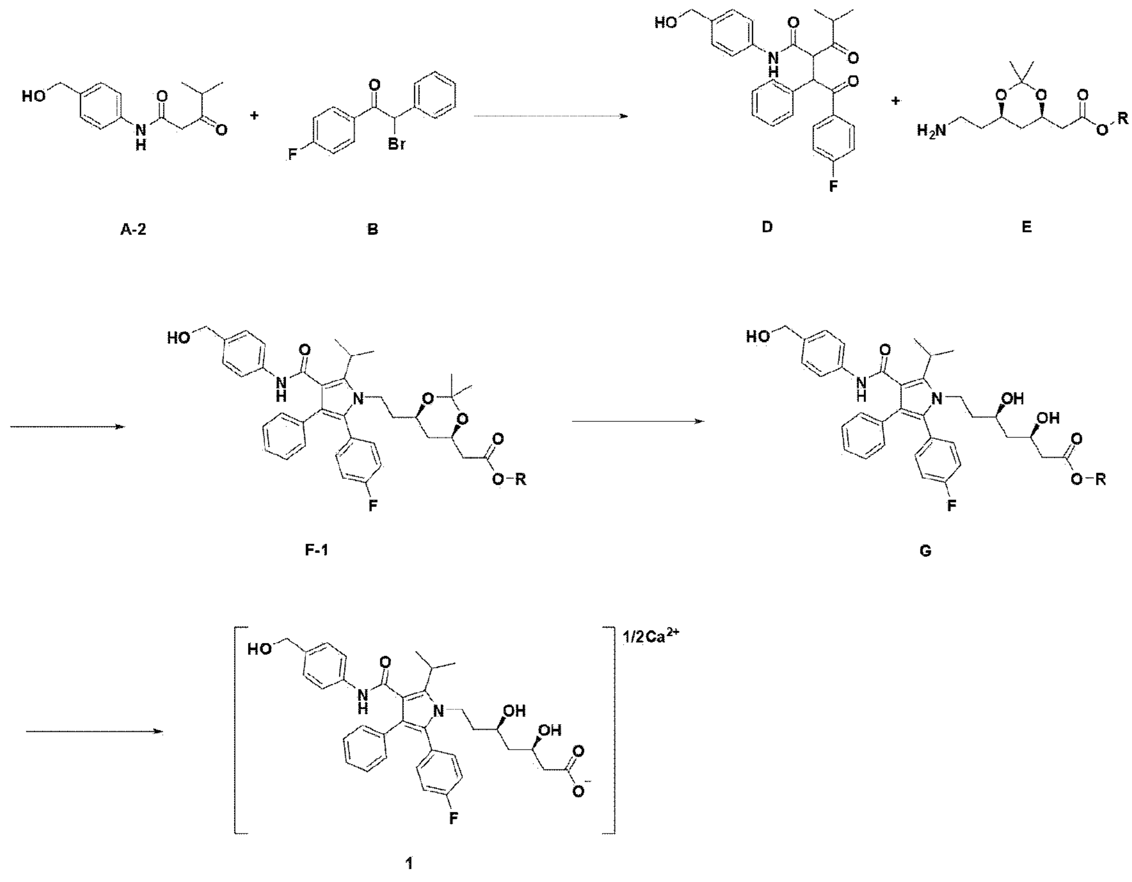
[133] 상기 (3c) 단계는 상기 화학식 F-1의 화합물에서 디올의 아세탈 보호기를 제거하는 단계로서, 산조건에서 수행될 수 있다. 이때의 상기 (3c) 단계는 상기 (1d) 단계와 실질적으로 동일하게 수행될 수 있으므로 중복되는 상세한 설명은 생략한다.

[134] 상기 (3d) 단계는 상기 화학식 G의 화합물을 염기 조건 하에서 가수분해시킨 후, 이에 칼슘 이온 공급원을 가하여 최종 생성물인 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염을 제조하는 단계이다. 상기 (3d) 단계는 상기 (1e) 단계와 실질적으로 동일하게 수행될 수 있으므로 중복되는 상세한 설명은 생략한다.

[135] 본 발명에 있어서, 상기 (3a) 내지 (3d) 단계를 포함하는 제조방법은 하기 반응식 3으로 요약될 수 있다.

[136] [반응식 3]

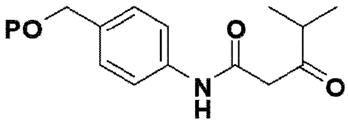
[137]



[138] <u>화학식 A의 화합물 및 이의 제조방법</u>

[139] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 중간체로 이용될 수 있는, 화학식 A-1로 표시되는 화합물을 제공한다.

[140] [화학식 A-1]

[141] 

[142] 상기 화학식에서,

[143] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[144] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[145] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[146] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12} 아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

[147] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이다.

[148] 상기 P 는 테트라하이드로피라닐, 메톡시메틸, 메톡시에틸, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 메톡시페닐디페닐메틸, 비스(메톡시페닐)페닐메틸, 벤질, 파라-메톡시벤질, 디메톡시벤질, 벤조일 또는 tert-부톡시카보닐일 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

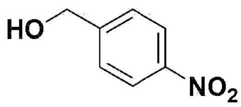
[149] 또한, 본 발명은 상기 화학식 A-1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다. 구체적으로, 하기 단계들을 포함하는 제조방법에 따라 상기 화학식 A-1로 표시되는 화합물이 제조될 수 있다.

[150] (SA-1) 하기 화학식 a-1의 화합물을 P-X와 반응시켜, 하기 화학식 a-2의 화합물을 제조하는 단계;

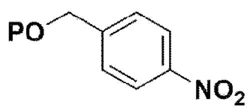
[151] (SA-2) 상기 화학식 a-2의 화합물로부터 하기 화학식 a-3의 화합물을 제조하는 단계; 및

[152] (SA-3) 상기 화학식 a-3의 화합물을 하기 화학식 a-4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 A-1의 화합물을 제조하는 단계.

[153] [화학식 a-1]

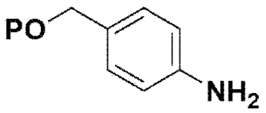
[154] 

[155] [화학식 a-2]

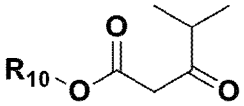
[156] 

[157] [화학식 a-3]

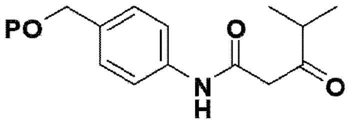
[158]



[159] [화학식 a-4]

[160] 

[161] [화학식 A-1]

[162] 

[163] 상기 화학식에서,

[164] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[165] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[166] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[167] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12} 아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

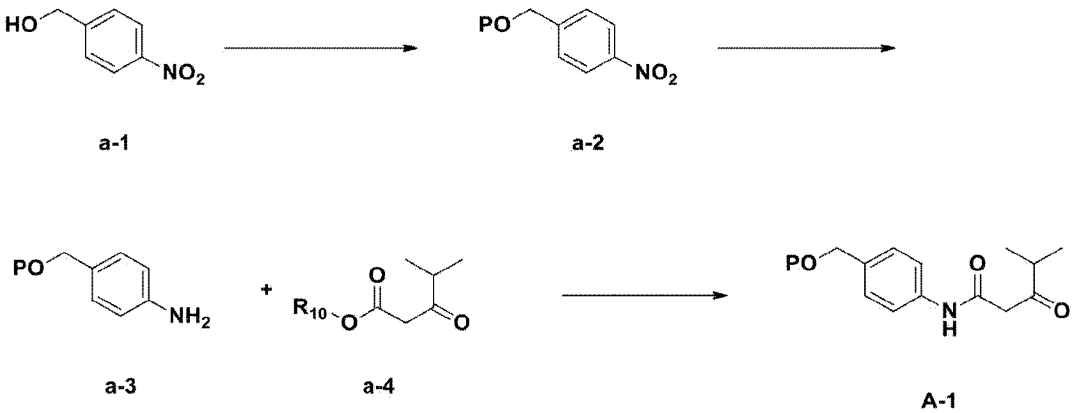
[168] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[169] R_{10}은 C_1-C_6알킬이고,

[170] X 는 할로이다.

[171] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 A-1의 화합물의 제조방법은 하기 반응식 4로 요약될 수 있다.

[172] [반응식 4]

[173] 

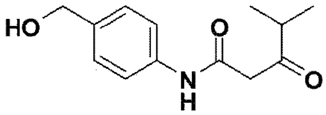
[174] 상기 반응식 4에 따르면, 출발물질로서 화학식 a-1의 화합물인 4-니트로벤질알콜을 보호기(P)로 보호하여 화학식 a-2의 화합물을 제조하고, 화학식 a-2의 화합물에 포함된 니트로 그룹을 아닐린으로 환원시켜 화학식 a-3의 화합물을 제조한 후, 화학식 a-4의 화합물과 크로스 커플링 반응을 통해 화학식 A-1의 화합물을 제조할 수 있다.

[175] 본 명세서에서, 「크로스 커플링」은 서로 다른 화합물 사이에서 일어나는

커플링 반응일 수 있다.

[176] 또한, 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 중간체로 이용될 수 있는, 화학식 A-2로 표시되는 화합물을 제공한다.

[177] [화학식 A-2]

[178] 

[179] 또한, 본 발명은 상기 화학식 A-2로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다. 구체적으로, 하기 단계들을 포함하는 제조방법에 따라 상기 화학식 A-2로 표시되는 화합물이 제조될 수 있다.

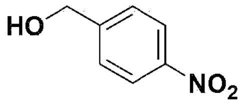
[180] (SA-1) 하기 화학식 a-1의 화합물을 P-X와 반응시켜, 하기 화학식 a-2의 화합물을 제조하는 단계;

[181] (SA-2) 상기 화학식 a-2의 화합물로부터 하기 화학식 a-3의 화합물을 제조하는 단계;

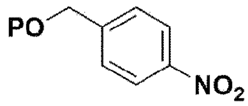
[182] (SA-3) 상기 화학식 a-3의 화합물을 하기 화학식 a-4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 A-1의 화합물을 제조하는 단계; 및

[183] (SA-4) 상기 화학식 A-1의 화합물을 탈보호화시켜 하기 화학식 A-2의 화합물을 제조하는 단계:

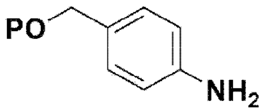
[184] [화학식 a-1]

[185] 

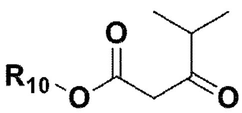
[186] [화학식 a-2]

[187] 

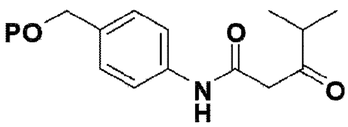
[188] [화학식 a-3]

[189] 

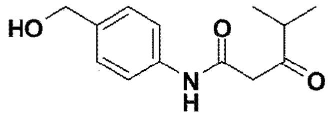
[190] [화학식 a-4]

[191] 

[192] [화학식 A-1]

[193] 

[194] [화학식 A-2]

[195] 

[196] 상기 화학식에서,

[197] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)이고,

[198] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[199] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[200] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12} 아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

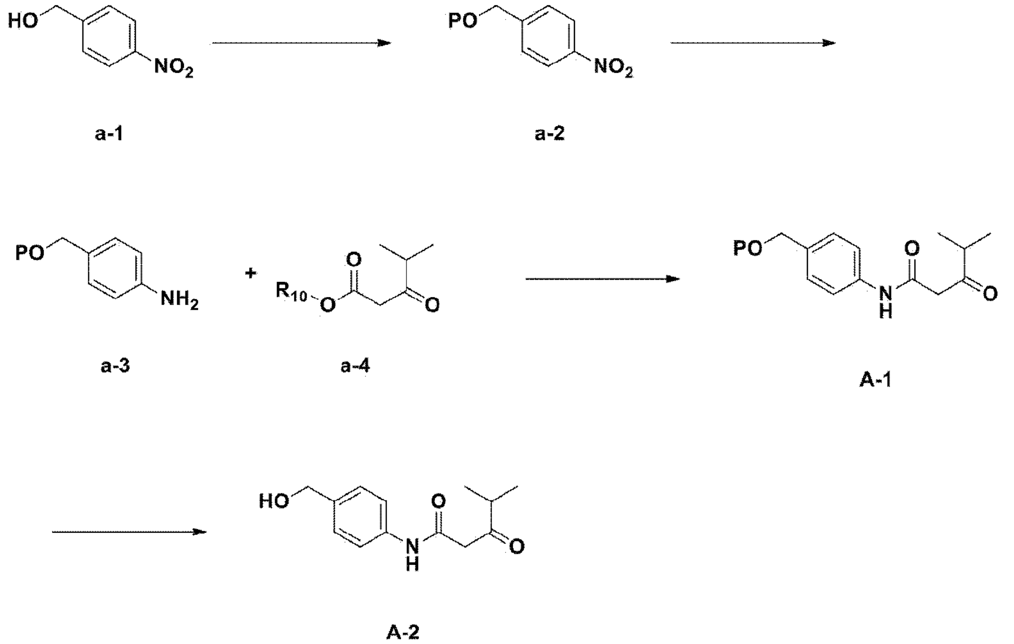
[201] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[202] R_{10}은 C_1-C_6알킬이고,

[203] X 는 할로이다.

[204] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 A-2의 화합물의 제조방법은 하기 반응식 5로 요약될 수 있다.

[205] [반응식 5]

[206] 

[207] 상기 반응식 5에 따르면, 상기 반응식 4에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 단계를 거쳐 A-1의 화합물을 제조한 후, 히드록시기의 탈보호반응을 통해 A-2의 화합물을 제조할 수 있다.

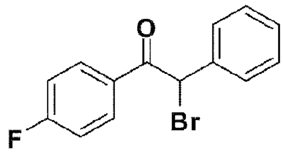
[208]

[209] <u>화학식 B의 화합물의 제조방법</u>

[210] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 중간체로 이용될 수 있는, 하기 화학식 B로 표시되는 화합물

{2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온}의 제조방법을 제공한다.

[211] [화학식 B]

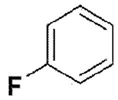
[212] 

[213] 구체적으로, 하기 단계들을 포함하는 제조방법에 따라 상기 화학식 B로 표시되는 화합물이 제조될 수 있다.

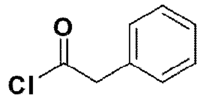
[214] (SB-1) 하기 화학식 b-1의 화합물과 하기 화학식 b-2의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 b-3의 화합물을 제조하는 단계; 및

[215] (SB-2) 상기 화학식 b-3의 화합물을 브롬화시켜 하기 화학식 B의 화합물을 제조하는 단계:

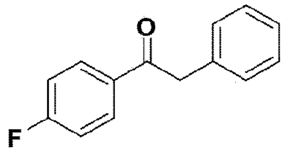
[216] [화학식 b-1]

[217] 

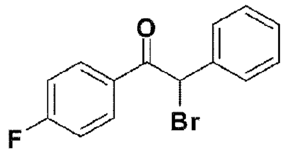
[218] [화학식 b-2]

[219] 

[220] [화학식 b-3]

[221] 

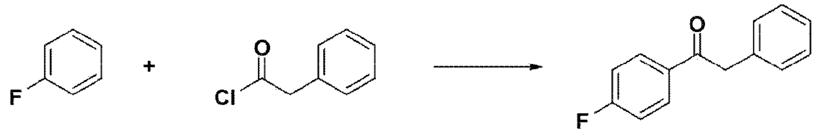
[222] [화학식 B]

[223] 

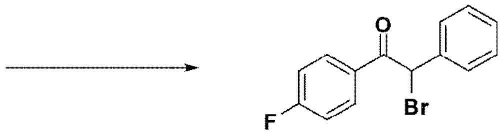
[224] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 B의 화합물의 제조방법은 하기 반응식 6로 요약될 수 있다.

[225] [반응식 6]

[226]



b-1 b-2 b-3



B

[227] 상기 반응식 6에 따르면, 출발물질로서 화학식 b-1의 화합물인 플루오로벤젠을 화학식 b-2의 화합물과 프리델-크래프트 아실화 반응시켜 화학식 b-3의 화합물을 제조한 후, 브롬화 반응을 통해 화학식 B의 화합물을 제조할 수 있다.

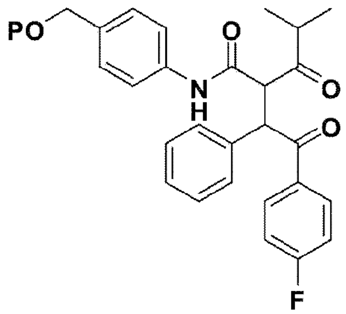
[228] 본 명세서에서, 「프리델-크래프트 아실화 반응」은 Lewis 산 조건에서 방향족 화합물 또는 방향족 화합물 유도체에 염화아실 화합물과의 친전자성 치환반응(Electrophilic Aromatic Substitution;EAS)을 통해 카보닐기가 도입되는 반응일 수 있다.

[229] 본 명세서에서, 「브롬화 반응」은 산 또는 염기 조건에서 도입하려고 하는 할로겐 화합물(Br_2)에 의해 케톤의 알파 위치에 Br기가 도입되는 반응일 수 있다.

[230] **<u>화학식 C 또는 화학식 D의 화합물 및 이들의 제조방법</u>**

[231] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 중간체로 이용될 수 있는, 화학식 C로 표시되는 화합물을 제공한다.

[232] [화학식 C]

[233] 

[234] 상기 화학식에서,

[235] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[236] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[237] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

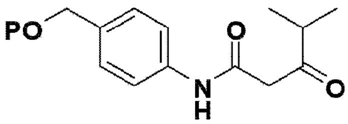
[238] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}

아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

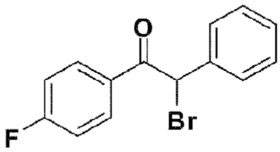
[239] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이다.

[240] 또한, 본 발명은 상기 화학식 C로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다. 구체적으로, 상기 화학식 C로 표시되는 화합물은 하기 화학식 A-1의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 C의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 따라 제조될 수 있다.

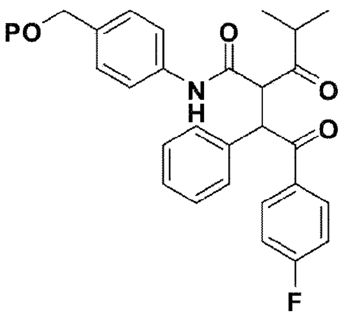
[241] [화학식 A-1]

[242] 

[243] [화학식 B]

[244] 

[245] [화학식 C]

[246] 

[247] 상기 화학식에서,

[248] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[249] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[250] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

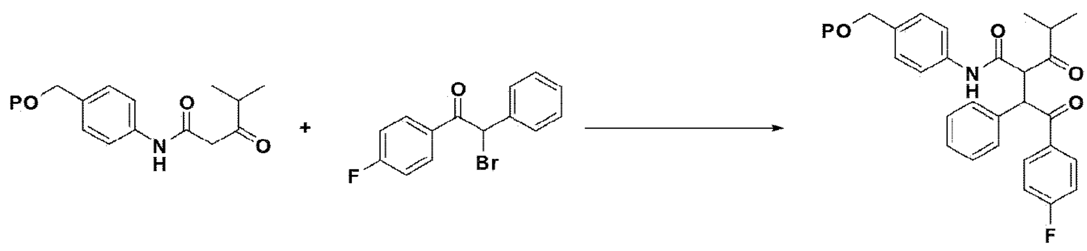
[251] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

[252] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이다.

[253] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 C의 화합물의 제조방법은 하기 반응식 7로 요약될 수 있다.

[254] [반응식 7]

[255]

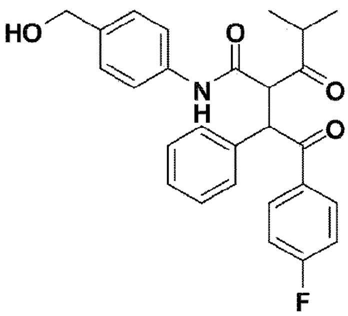


A-1 B C

[256] 상기 반응식 7에 따라, 상기 화학식 A-1의 화합물과 화학식 B의 화합물을 염기 조건에서 간단하게 커플링시킴으로써 화학식 C의 화합물을 얻을 수 있다. 이때, 상기 염기 조건을 위해서, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 1,8-디아자비사이클로(5.4.0)언덱-7-엔(DBU), N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA), 트리에탄올아민(TEA), 피리딘, 수소화나트륨, 포타슘 tert-부톡사이드($K[OC(CH_3)_3]$) 등을 이용할 수 있고, 이들은 각각 단독으로 또는 2 이상을 혼합하여 이용할 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

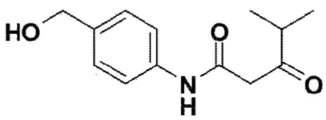
[257] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 중간체로 이용될 수 있는, 화학식 D로 표시되는 화합물을 제공한다.

[258] [화학식 D]

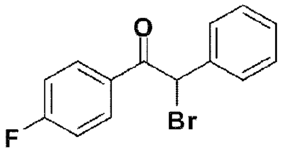
[259] 

[260] 또한, 본 발명은 상기 화학식 D로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다. 구체적으로, 상기 화학식 D로 표시되는 화합물은 하기 화학식 A-2의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 D의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 따라 제조될 수 있다.

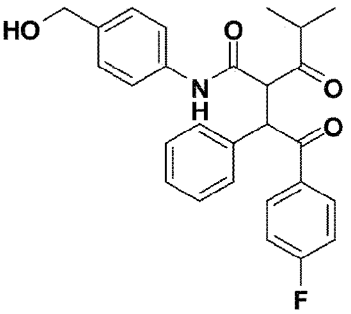
[261] [화학식 A-2]

[262] 

[263] [화학식 B]

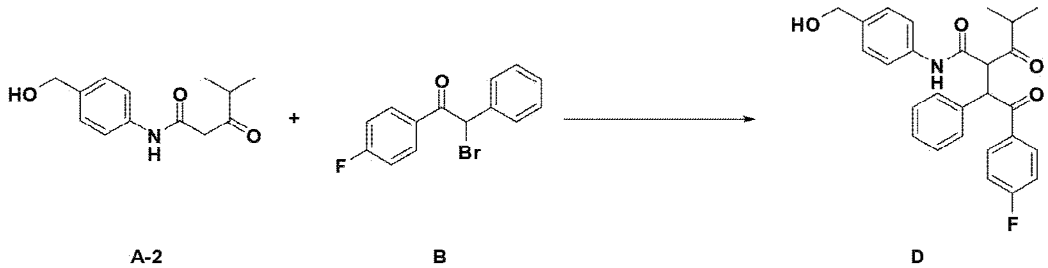
[264] 

[265] [화학식 D]

[266] 

[267] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 D의 화합물의 제조방법은 하기 반응식 8로 요약될 수 있다.

[268] [반응식 8]

[269] 

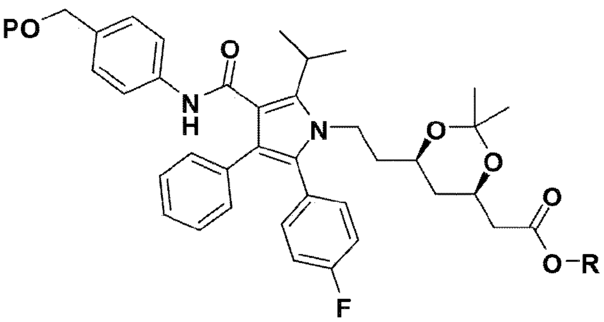
[270] 상기 반응식 8에 따르면, 상기 반응식 7에서 화학식 A-1의 화합물 대신 화학식 A-2의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 반응식 7에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 반응을 통해 화학식 D의 화합물을 제조할 수 있다.

[271]

[272] <u>**화학식 F의 화합물 및 이의 제조방법**</u>

[273] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 중간체로 이용될 수 있는, 화학식 F-2로 표시되는 화합물을 제공한다.

[274] [화학식 F-2]

[275] 

[276] 상기 화학식에서,

[277] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[278] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[279] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

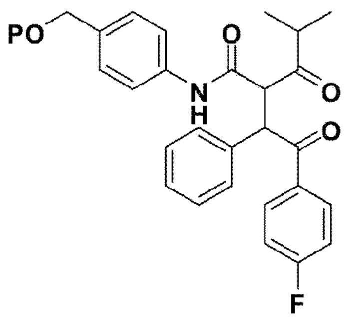
[280] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12} 아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

[281] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

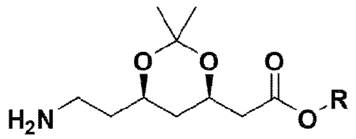
[282] R 은 C_1-C_6알킬이다.

[283] 또한, 본 발명은 상기 화학식 F-2로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다. 구체적으로, 상기 화학식 F-2로 표시되는 화합물은 하기 화학식 C의 화합물과 하기 화학식 E의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 F-2의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 따라 제조될 수 있다.

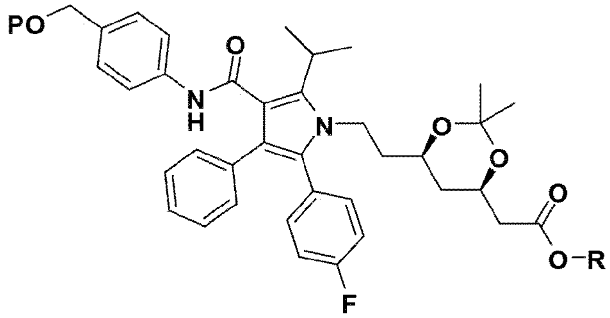
[284] [화학식 C]

[285] 

[286] [화학식 E]

[287] 

[288] [화학식 F-2]

[289] 

[290] 상기 화학식에서,

[291] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[292] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[293] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[294] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12} 아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

[295] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

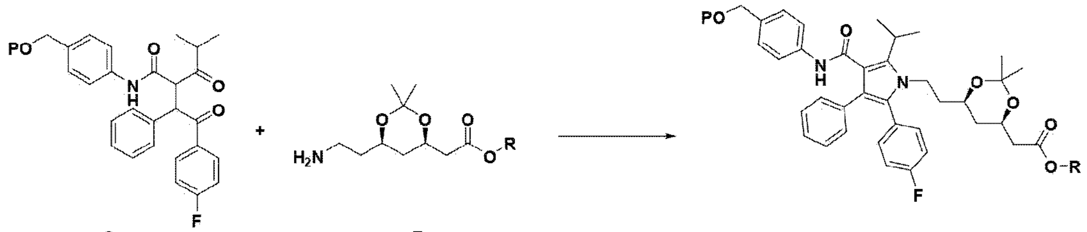
[296] R 은 C_1-C_6알킬이다.

[297] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 F-2의 화합물의 제조방법은 하기 반응식 9로

요약될 수 있다.

[298] [반응식 9]

[299]



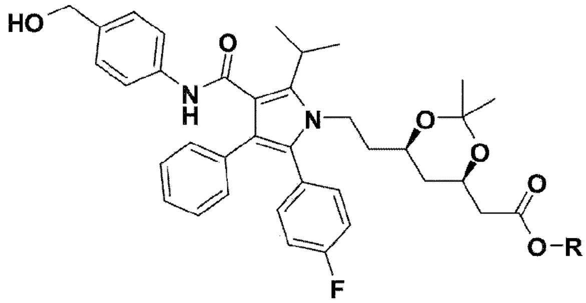
C E F-2

[300] 상기 반응식 9에 따르면, 화학식 C의 화합물과 화학식 E의 화학물이 커플링 반응으로 분자간 축합 반응이 일어나고, 연속적으로 분자내 축합 반응이 일어남으로써 피롤 고리를 포함하는 화학식 F-2의 화합물을 제조할 수 있다.

[301] 또한, 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 중간체로 이용될 수 있는, 화학식 F-1로 표시되는 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[302] [화학식 F-1]

[303]

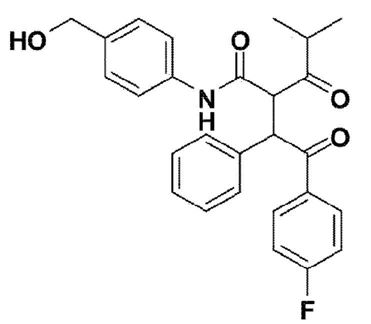


[304] 상기 화학식에서, R 은 C_1-C_6알킬이다.

[305] 구체적으로, 상기 화학식 F-1으로 표시되는 화합물은 하기 화학식 D의 화합물과 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제조방법에 따라 제조될 수 있다. 이때, 상기 단계는 에틸아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 아세톤, 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 용매와, 헥산, 펜탄, 헵탄, 물 및 석유에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 용매가 혼합된 혼합용매를 이용하여 고체상의 화학식 F-1의 화합물을 얻을 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

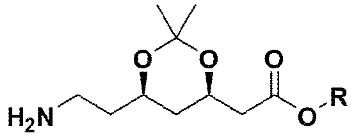
[306] [화학식 D]

[307]



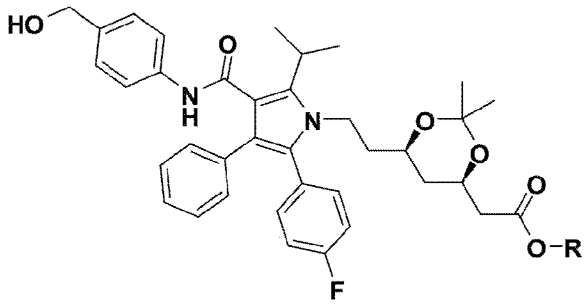
[308] [화학식 E]

[309]



[310] [화학식 F-1]

[311]



[312] 상기 화학식에서, R 은 C_1-C_6알킬이다.

[313] 상기 혼합용매(제1 용매/제2 용매)는 에틸아세테이트/헥산; 에틸아세테이트/펜탄; 에틸아세테이트/헵탄; 메틸렌클로라이드/헥산; 메틸렌클로라이드/펜탄; 메틸렌클로라이드/헵탄; 클로로포름/펜탄; 클로로포름/헵탄; 테트라하이드로퓨란/헥산; 테트라하이드로퓨란/펜탄; 테트라하이드로퓨란/헵탄; 아세톤/물; 아세톤/헥산; 아세톤/펜탄; 아세톤/헵탄; 아세톤/석유에테르; 메탄올/물; 에탄올/물; 및 이소프로판올/물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나일 수 있으며, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란/헵탄일 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

[314] 상기 화학식 F-1의 화합물은, 상기 반응식 9에서 화학식 C의 화합물 대신 화학식 D의 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 상기 반응식 9에서 설명한 것과 실질적으로 동일한 단계를 통해 제조될 수 있다.

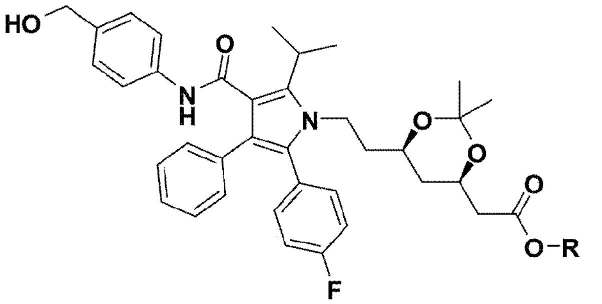
[315]

[316] <u>화학식 G의 화합물의 제조방법</u>

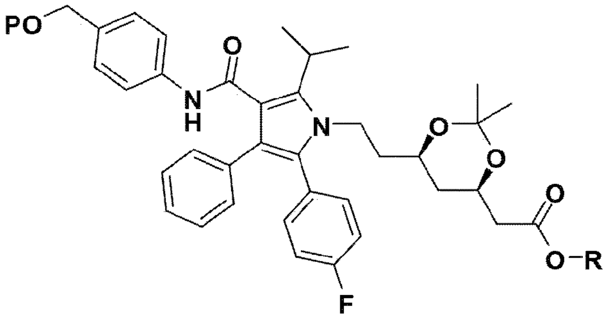
[317] 본 발명은 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조에 중간체로 이용될 수 있는, 화학식 G로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[318] 상기 방법은, 하기 화학식 F-1의 화합물 또는 하기 화학식 F-2의 화합물로부터, 하기 화학식 G의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

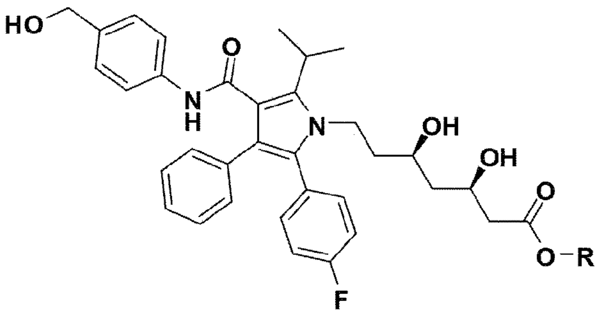
[319] [화학식 F-1]

[320] 

[321] [화학식 F-2]

[322] 

[323] [화학식 G]

[324] 

[325] 상기 화학식에서,

[326] P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

[327] R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

[328] R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[329] R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

[330] R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

[331] R 은 C_1-C_6알킬이다.

[332] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 G의 화합물의 제조방법은 상기 화학식 F-1의 화합물 또는 상기 화학식 F-2의 화합물을 이용하여 제조하되, 에틸아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 아세톤, 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 용매와, 헥산, 펜탄, 헵탄, 물 및 석유에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 용매가 혼합된 혼합용매를 이용함으로써, 상기 화학식 G의 화합물을 고체상으로 수득할 수 있다. 예를

들어, 상기 혼합용매(제1 용매/제2 용매)는 에틸아세테이트/헥산; 에틸아세테이트/펜탄; 에틸아세테이트/헵탄; 메틸렌클로라이드/헥산; 메틸렌클로라이드/펜탄; 메틸렌클로라이드/헵탄; 클로로포름/펜탄; 클로로포름/헵탄; 테트라하이드로퓨란/헥산; 테트라하이드로퓨란/펜탄; 테트라하이드로퓨란/헵탄; 아세톤/물; 아세톤/헥산; 아세톤/펜탄; 아세톤/헵탄; 아세톤/석유에테르; 메탄올/물; 에탄올/물; 및 이소프로판올/물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 조합으로 이용될 수 있다. 다만 이에 제한되지 않는다.

[333] 상기 화학식 G의 화합물은, 화학식 F-1 또는 F-2의 화합물이 산 조건에서 탈보호화 반응이 일어나, 히드록시기와 디올이 동시에 탈보호되는 단계를 통해 제조될 수 있다.

발명의 효과

[334] 본 발명의 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법에 따르면, 화합물의 주요 구조부들 각각을 개별적으로 합성한 후 커플링하는 수렴합성 방식으로 수행되므로, 종래 문헌에 개시된 순차합성 방식에 비해 주요 유연물질의 제어가 용이한 장점이 있다. 또한, 본 발명은, 순차합성 경로가 내재하고 있는 위험요소(합성 중간에 실패 시 처음 경로로 돌아가서 합성을 반복해야 하는 등)를 줄여 제조시간을 단축시킬 수 있다.

[335] 또한, 본 발명의 (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법에서 사용되는 신규 중간체들은 트리틸과 같은 보호기를 이용하는 경우 고체화로 정제 가능하며, 안정적으로 고수율로 합성할 수 있어서, (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 수율을 높일 수 있다.

[336]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[337] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[338] 또한, ^{1}H-NMR은 Brucker사의 AvanceII 500을 사용하여 500 MHz에서 측정하였다.

[339] **실시예 1**

[340] 이하, 구체적인 실시예들을 통하여 본 발명에 대해서 상세히 설명하기로 한다.

다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[341]

[342] **실시예 1: 4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드의 제조**

[343] 단계 1: (((4-니트로벤질)옥시)메탄트리일)트리벤젠의 제조

[344] 4-니트로벤질알코올(109 g)과 트리틸 클로라이드(198 g)을 CH_2Cl_2(1.5 L)에 녹였다. 반응용액에 트리에틸아민(TEA, 115 g)을 넣고 20 내지 30 ℃에서 4 시간 동안 교반한 후, 증류수(0.5 L)와 브라인(brine, 0.5 L)으로 세척하였다. 추출한 유기층은 감압농축한 뒤, 무수에탄올(0.25 L)을 넣고, 20 내지 30 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 0 내지 5 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 이때, 생성된 고체를 여과한 후, 무수에탄올(0.1 L)로 세척하였고, 55 내지 60 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[345] 고체 225 g (수율 80 %);

[346] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 4.28 (s, 2H).

[347] 단계 2: 4-((트리틸옥시)메틸)아닐린의 제조

[348] 단계 1에서 얻은 (((4-니트로벤질)옥시)메탄트리일)트리벤젠(203 g)과 아연 파우더(174.5 g)을 메탄올(2 L)에 넣고, 0 내지 5 ℃에서 냉각시켰다. 반응용액에 포름산 암모늄(213.5 g)을 넣고, 2 시간 동안 환류시켰다. 반응용액을 20 내지 25 ℃로 식힌 후 셀라이트(celite)로 여과하고 CH_2Cl_2(0.5 L)로 세척하여 아연을 제거하였다. 여액을 감압농축하고 CH_2Cl_2(0.8 L)를 투입한 뒤, 깨끗하게 녹을 때까지 교반하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화수용액(1 L), 증류수(0.5 L), 브라인(0.5 L)로 세척한 후, 유기층은 감압농축하였다. 생성된 고체에 이소프로판올(IPA, 0.25 L)과 에틸아세테이트(EA, 0.15 L)를 넣고, 55 내지 60 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 이어서 20 내지 30 ℃에서 1 시간, 0 내지 5℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체는 여과 후 IPA (0.2 L)로 세척하였다. 50 내지 55 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[349] 고체 149 g (수율 80 %);

[350] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (NH_2, br s, 2H), 3.85(s, 2H), MH+ 366.

[351] 단계 3: 4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드의 제조

[352] 단계 2에서 얻은 4-((트리틸옥시)메틸)아닐린(134 g)을 톨루엔(1.3 L)에 녹였다. 반응용액에 메틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트(53 g, 1 eq)와 에틸디아민(2.48 ml,

0.1 eq)을 넣었다. 이어서, 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap) 하에서 40 시간 동안 교반하면서 환류시켰다. 얻어진 반응용액을 20 ℃로 식힌 후 증류수(0.5 L)와 브라인(0.5 L)으로 세척하였다. 유기층을 감압농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[353] 오일 192 g (110 %, assume a yield 70 %).

[354]

[355] **실시예 1-1: 4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드의 제조**

[356] 단계 1: (((4-니트로벤질)옥시)메탄트리일)트리벤젠의 제조

[357] 실시예 1의 단계 1과 실질적으로 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[358] 고체 225 g (수율 80 %);

[359] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_{6}$): δ 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 4.28 (s, 2H).

[360] 단계 2: 4-((트리틸옥시)메틸)아닐린의 제조

[361] 단계 1에서 얻은 (((4-니트로벤질)옥시)메탄트리일)트리벤젠(40 g)과 아연 파우더(53.04 g)을 메탄올(0.2 L)에 넣고, 20 내지 25 ℃에서 교반시켰다. 반응용액에 염화 암모늄(27.04 g)을 넣고, 5 시간 동안 환류시켰다. 반응 용액을 여과하고 CH_2Cl_2(0.1 L)로 세척하였다. 여액을 감압농축하고 이소프로판올(0.1 L)를 투입한 뒤, 55 내지 60 ℃에서 용해하고 30 내지 40℃에서 1시간 교반 후 10 내지 15 ℃로 냉각하고 1시간 교반 뒤 여과하였다. 얻어진 고체는 여과 후 IPA(0.02 L)로 세척하였다. 50 내지 55 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[362] 고체 32.3 g (수율 87 %);

[363] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_{6}$): δ 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (NH_2, br s, 2H), 3.85(s, 2H), MH+ 366.

[364] 단계 3: 4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드의 제조

[365] 실시예 1의 단계 3과 실질적으로 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[366]

[367] **실시예 2: N-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조**

[368] 단계 1: tert-부틸디메틸((4-니트로벤질)옥시)실란의 제조

[369] 4-니트로벤질 알코올(300 mg, 1.96 mmol)을 테트라하이드로퓨란(THF, 4 ml)에 녹인 후, 실온에서 교반하였다. 반응용액에 TEA(0.82 ml, 5.88 mmol)과 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(TBDMSCl, 1 M in THF solution, 4.8 ml, 4.80 mmol)를 넣은 후 같은 온도에서 95 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응용액에 EA를 넣고 묽힌 뒤, 증류수로 여러 번 세척하였으며, 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[370] 무색 오일 520 mg (수율 99 %);

[371] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H), MH+ 268.

[372] <u>단계 2: 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)아닐린의 제조</u>

[373] 단계 1에서 얻은 tert-부틸디메틸((4-니트로벤질)옥시)실란(100 mg)을 MeOH (8 ml)에 묽힌 후, 실온에서 교반하였다. 반응용액에 아연 더스트(zinc dust, 150 mg, 2.24 mmol)와 포름산 암모늄(94 mg, 1.50 mmol)을 넣고, 1 시간 동안 환류시켰다. 이어서, 반응용액을 식히고 셀라이트로 여과하여 아연을 제거하였다. 여액은 감압농축한 후 EA로 묽혀 증류수로 여러 번 세척하였고, 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과 하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[374] 무색 오일 40 mg (수율 46 %);

[375] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.96 (NH $_2$, br s, 2H), 4.49(s, 2H), 0.87(s, 9H), 0.03(s, 6H), MH+ 238.

[376] <u>단계 3:</u>
<u>N-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조</u>

[377] 단계 2에서 얻은 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)아닐린(500 mg)을 톨루엔(10.5 ml)에 묽힌 후, 실온에서 교반하였고, 반응용액에 TEA(90 ul, 0.63 mmol)와 메틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트(0.34 ml, 2.32 mmol)를 넣고, 110 내지 12 0℃로 2.5 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응용액을 식힌 후 $NaHCO_3$ 포화수용액, 브라인 및 증류수로 세척하였고, 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과 하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[378] 연갈색 겔 668 mg (수율 91 %);

[379] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 10.03 (NH, br s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.75 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), MH+ 350.

[380]

[381] <u>**실시예 3:**</u>
<u>**N-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조**</u>

[382] <u>단계 1: 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)아닐린의 제조 (in situ)</u>

[383] 4-니트로벤질 알코올(1000 mg, 6.53 mmol)을 THF(13 ml)에 녹인 후, 실온에서 교반하였다. 반응용액에 TEA(1.9 ml, 13.6 mmol)과 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(TBDMSCl, 1 M in THF solution, 10.4 ml, 10.4 mmol)를 넣은 후 같은 온도에서 40 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응용액에 EA를 넣고 묽힌 뒤, 증류수로 여러 번 세척하였고, 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과 하였다. 여액은 감압농축한 후 MeOH(65 ml)에 묽혀 실온에서 교반하였다. 반응용액에 아연 더스트(2560 mg, 39.2 mmol)와 포름산 암모늄(1650 mg, 26.1 mmol)를 넣고, 4.5 시간 동안 환류시켰다. 이어서, 반응용액을 식히고

셀라이트로 여과하여 아연을 제거하였다. 여액은 감압농축한 후 EA로 묽혀 $NaHCO_3$ 포화수용액과 브라인으로 여러 번 세척하였으며, 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과 하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[384] 연갈색 오일 954 mg (수율 62 %);

[385] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.95 (NH_2, br s, 2H), 4.49(s, 2H), 0.87(s, 9H), 0.03(s, 6H), MH+ 238.

[386] <u>단계 2:</u>
<u>N-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조</u>

[387] 단계 1에서 얻은 4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)아닐린(500 mg)을 톨루엔(10.5 ml)에 묽힌 후, 실온에서 교반하였고, 반응용액에 TEA(90 ml, 0.63 mmol)와 메틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트(0.34 ml, 2.32 mmol)를 넣고, 110 내지 120 ℃로 2.5 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응용액을 식힌 후 $NaHCO_3$ 포화수용액, 브라인 및 증류수로 세척하였고, 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과 하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[388] 연갈색 겔 668 mg (수율 91 %);

[389] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 10.03 (NH, br s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.75 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), MH+ 350.

[390]

[391] **<u>실시예 4: N-(4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조</u>**

[392] <u>단계 1: 1-메톡시-4-(((4-니트로벤질)옥시)메틸)벤젠의 제조</u>

[393] 4-니트로벤질 알코올(1 g, 6.53 mmol)을 THF(22 ml)에 녹인 후, 실온에서 교반하였다. 반응용액에 TEA(4.6 ml, 32.65 mmol)과 p-메톡시벤질 클로라이드(PMBCl, 2.7 ml, 19.59 mmol)를 넣은 후 65 ℃에서 14 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응용액에 EA를 넣고 묽힌 뒤, $NaHCO_3$(aq)과 증류수로 여러 번 세척하였다. 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[394] 연노란색 오일 680 mg (수율 40 %);

[395] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

[396] <u>단계 2: 4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)아닐린의 제조</u>

[397] 단계 1에서 얻은 1-메톡시-4-(((4-니트로벤질)옥시)메틸)벤젠(680 mg, 2.49 mmol)을 MeOH(25 ml)에 묽힌 후, 실온에서 교반하였다. 반응용액에 아연

더스트(980 mg, 14.93 mmol)와 포름산 암모늄(630 mg, 9.95 mmol)을 넣고, 65 ℃에서 1.5 시간 동안 환류시켰다. 이어서, 반응용액을 식히고, 셀라이트로 여과하여 아연을 제거하였다. 여액은 감압농축한 후 EA로 묽힌 뒤, $NaHCO_3$ (aq)과 증류수로 여러 번 세척하였다. 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과 하였다. 여액을 감압농축한 후에 표제 화합물을 얻었다.

[398] 노란색 오일 600 mg (수율 99 %);

[399] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.04 (br s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), MH+ 244.

[400] <u>단계 3: N-(4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조</u>

[401] 단계 2에서 얻은 4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)아닐린(600 mg, 2.47 mmol)을 톨루엔(25 ml)에 묽힌 후, 실온에서 교반하였다. 반응용액에 TEA(0.1 ml, 0.81 mmol)과 메틸 4-메틸-3-옥소펜타노에이트(0.4 ml, 2.71 mmol)를 넣고, 110 ℃에서 6 시간 동안 환류시켰다. 반응용액을 식히고 EA를 넣고 묽힌 뒤, $NaHCO_3$(aq)과 증류수로 여러 번 세척하였다. 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과 하였다. 여액을 감압농축한 후에 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[402] 오렌지색 오일 620 mg (수율 70 %);

[403] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.07 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.75 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 6H), MH+ 356.

[404]

[405] **<u>실시예 5:</u>**

<u>N-(4-(((4-메톡시페닐)디페닐메톡시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조</u>

[406] <u>단계 1: ((4-메톡시페닐)((4-니트로벤질)옥시)메틸렌)디벤젠의 제조</u>

[407] 실시예 2의 단계 1에서 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 대신 메톡시페닐-디페닐메탄-1-일 클로라이드를 이용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(실온, 20 시간).

[408] 흰색 고체 (수율 68 %);

[409] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H).

[410] <u>단계 2: 4-(((4-메톡시페닐)디페닐메톡시)메틸)아닐린의 제조</u>

[411] 실시예 2의 단계 2에서 tert-부틸디메틸((4-니트로벤질)옥시)실란 대신 ((4-메톡시페닐)((4-니트로벤질)옥시)메틸렌)디벤젠을 이용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다(실온, 15.5 시간).

[412] 무색 결정 (수율 73 %);

[413] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$):δ 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.04 (NH $_2$, br s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), MH+ 396.

[414] 단계 3: N-(4-(((4-메톡시페닐)디페닐메톡시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[415] 실시예 1의 단계 3에서 4-((트리틸옥시)메틸)아닐린 대신 4-(((4-메톡시페닐)디페닐메톡시)메틸)아닐린을 이용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[416]

[417] **실시예 6: N-(4-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조**

[418] 단계 1: 4,4'-(((4-니트로벤질)옥시)(페닐)메틸렌)비스(메톡시벤젠)의 제조

[419] 실시예 2의 단계 1에서 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 대신 4,4'-(클로로(페닐)메틸렌)비스(메톡시벤젠)을 이용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(실온, 15.5 시간).

[420] 흰색 고체(수율 79 %);

[421] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$) δ 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 4.26 (s, 2H).

[422] 단계 2: 4-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)아닐린의 제조

[423] 실시예 2의 단계 2에서 tert-부틸디메틸((4-니트로벤질)옥시)실란 대신 4,4'-(((4-니트로벤질)옥시)(페닐)메틸렌)비스(메톡시벤젠)을 이용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[424] 무색 겔 (수율 84 %);

[425] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (NH $_2$, br s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), MH+ 426.

[426] 단계 3: N-(4-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[427] 실시예 1의 단계 3에서 4-((트리틸옥시)메틸)아닐린 대신 4-((비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)메틸)아닐린을 이용한 것을 제외하고는 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[428]

[429] **실시예 7:**

N-(4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[430] 단계 1: tert-부틸((4-니트로벤질)옥시)디페닐실란의 제조

[431] 본 단계에서는 TBDMS-Cl 대신 tert-부틸디페닐실릴 클로라이드(TBDPS-Cl)를 사용한 것 외에는 실시예 2의 단계 1과 동일한 방법으로 공정을 수행하여 tert-부틸((4-니트로벤질)옥시)디페닐실란을 얻었다(RT, 67 시간).

[432] 흰색 고체 (수율 81 %);

[433] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.66-7.65 (m, 3H), 7.64-7.63 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.47 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.44-7.42 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 1.06 (s, 9H).

[434] 단계 2: 4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메딜)아닐린의 제조

[435] 실시예 2의 단계 2와 동일한 방법으로 공정을 수행하여 4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메딜)아닐린을 제조하였다.

[436] 단계 3: N-(4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[437] 실시예 2의 단계 3과 동일한 방법 공정을 수행하여 N-(4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드을 제조하였다.

[438]

[439] **실시예 8: 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온의 제조**

[440] 단계 1: 1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온의 제조

[441] 플루오로벤젠(216 g, 8 eq)과 $AlCl_3$(75g, 1.2 eq)을 0 내지 5 ℃로 냉각시킨 후, 2-페닐아세틸 클로라이드(62 ml, 1 eq)을 천천히 적가한 후, 같은 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응용액에 2 N HCl(0.28 L)을 넣고, $NaHCO_3$ 포화수용액(0.11 L), 증류수(0.11 L) 및 브라인(0.11 L)로 세척하였다. 유기층을 감압농축한 뒤 IPA(0.26 L)를 넣고, 반응물을 55 내지 60℃에서 1 시간, 20 내지 30 ℃에서 1 시간, 0 내지 5 ℃에서 2 시간 동안 교반하여 고체를 생성하였다. 생성된 고체를 여과하고 IPA(0.06 L)로 세척하였으며, 50 내지 55 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[442] 고체 80 g (수율 70 %);

[443] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 8.15-8.11 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), MH+ 215.

[444] 단계 2: 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온의 제조

[445] 단계 1에서 얻은 1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온(144 g, 1 eq)을 CH_2Cl_2 (1.4 L)에 녹인 반응용액에 HBr(2.88 ml, 0.01 eq)를 적가한 후 0 내지 5 ℃로 냉각시켰다. Br_2(34.56 ml, 2 eq)를 CH_2Cl_2(0.29 L)에 묽힌 후 1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온 용액에 적가하였다. 이어서, 반응용액에 5 % Na_2SO_3(0.29 L)를 넣고 20 내지 25℃에서 1 시간 동안 교반하였다. CH_2Cl_2 층을 분리한 후 5 % Na_2SO_3(0.29 L)로 두 번 더 세척하였다. 5 % $NaHCO_3$(0.29

L)를 넣고 20 내지 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. CH_2Cl_2층을 분리한 후 5 % NaCl(0.29 L)로 세척하였다. 유기층에 $MgSO_4$(30 g)를 넣고 건조 후 여과하였다. 여과액을 감압농축한 뒤 헥산(0.4 L)을 넣고 20 내지 30 ℃에서 1 시간, 0 내지 5 ℃에서 2 시간 동안 교반하여 고체를 생성하였다. 생성된 고체를 여과하고, 헥산(0.2 L)로 세척하였으며, 25 내지 30 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[446] 고체 184 g (수율 93 %);

[447] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.18-8.14 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 5H), 7.18 (s, 1H).

[448] **<u>실시예 9:</u>**

<u>2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드의 제조</u>

[449] 실시예 1에서 얻은 4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드(52.6 g)를 아세톤(0.5 L)에 묽힌 후, K_2CO_3(31.2 g, 2 eq)를 넣고 20 내지 30 ℃에서 교반하였다. 반응용액에 실시예 8에서 얻은 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온(33.1 g, 1 eq)을 넣고, 같은 온도에서 18 시간 동안 교반 후, 3 시간 동안 환류시켰다. 반응종결 후 K_2CO_3를 여과하고 CH_2Cl_2(0.1L)로 세척하였다. 이어서, 반응용액을 증류수(0.1 L)와 브라인(0.1 L)으로 세척한 후 감압농축하였다. 농축액에 MeOH(0.15 L)를 넣고 55 내지 60 ℃에서 1 시간, 20 내지 30 ℃에서 2 시간 동안 교반하여 고체를 생성하였다. 생성된 고체를 여과하고 MeOH(20 ml)로 세척하였으며, 50 내지 55 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[450] 고체 33 g (수율 42 %);

[451] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.21 (NH, br s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.37-7.34 (m, 8H), 7.31-7.25 (m, 9H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.91 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.17(d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[452]

[453] **<u>실시예 9-1:</u>**

<u>2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드의 제조</u>

[454] 실시예 1에서 얻은 4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드(43.0 g)를 5 % 아세톤(0.25 L)에 묽힌 후, 실온에서 20 분간 교반하여 용해시켰다. K_2CO_3(19.17 g, 1.56 eq)를 넣고 10 분간 교반하였다. 반응 용액에 실시예 8에서 얻은 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온(29.98 g, 1.1 eq)을 넣고, 25 내지 35℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응종결 후 정제수(0.25 L)을 투입하여 1

시간 교반한 후 생성된 고체를 여과하였다. 정제수 및 메탄올의 혼합액으로 세척하였다. 습제 상태의 고체에 메탄올(0.41 L)를 넣고 60 내지 65 ℃에서 1 시간 동안 환류한 후, 20 내지 30 ℃로 냉각하고 1 시간 동안 교반하여 고체를 생성하였다. 생성된 고체를 여과하고 MeOH(30 ml)로 세척하였으며, 60 내지 65 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[455] 고체 42.2 g (수율 68 %);

[456] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.21 (NH, br s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 6H), 7.37-7.34 (m, 8H), 7.31-7.25 (m, 9H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.91 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.17(d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

[457]

[458] **실시예 10:**

N-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)-2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[459] 실시예 2에서 얻은 N-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드(605 mg, 1.73 mmol)를 아세톤(6.5 ml)에 묽힌 후, K_2CO_3(620 mg, 4.50 mmol)을 넣고 실온에서 교반하였다. 반응용액에, 아세톤(2 ml)에 묽힌 실시예 8에서 얻은 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온(530 mg, 1.78 mmol)을 첨가하였다. 같은 온도에서 66 시간 동안 더 교반한 뒤, 감압여과하여 K_2CO_3를 제거하였다. 여액은 감압농축한 후 EA로 묽혀 브라인으로 여러 번 세척하였고, 추출한 유기층은 Na_2SO_4를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[460] 흰색 고체 381 mg (수율 39 %);

[461] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.16 (NH, br s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16-7.14 (m, 3H), 5.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.90 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H), MH+ 562.

[462]

[463] **실시예 11:**

2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-N-(4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[464] 실시예 4에서 얻은 N-(4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드(620 mg, 1.74 mmol)를 아세톤(5.8 ml)에 묽힌 후, 실온에서 교반하였다. 반응용액에 K_2CO_3 (626 ml, 4.54 mmol)을 녹인 후, 실시예 8에서 얻은 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온(510 mg, 1.74 mmol)을 아세톤(2

ml)에 묽혀 적가하고, 실온에서 31 시간 동안 교반하였다. 이어서, EA를 넣고 묽힌 뒤, 브라인으로 여러 번 세척하였다. 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[465] 노란색 오일 630 mg (64 %);

[466] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 10.19 (br s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 3H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.43 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H), MH+ 568.

[467]

[468] **<u>실시예 12: tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-(3-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)카바모일)-5-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-페닐-1H-피롤-1-일)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트의 제조</u>**

[469] 실시예 10에서 얻은 N-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)-2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드(258 mg)를 헵탄/THF/톨루엔(6 ml/1.5 ml/1.5 ml)에 녹인 후, tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-아미노에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트(190 mg, 0.69 mmol)와 피발산(47 mg, 0.46 mmol)을 넣고 90 ℃에서 20.5 시간 동안 가열하였다. 실온에서 식힌 반응용액은 EA에 묽힌 뒤 $NaHCO_3$ 포화수용액, 브라인, 증류수로 세척하였다. 추출한 유기층은 Na_2SO_4를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[470] 노란색 고체 190 mg (수율 52 %);

[471] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 9.78 (NH, br s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08-7.07 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.21 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 15.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 15.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[472]

[473] **<u>실시예 13: tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-4-((4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)카바모일)-3-페닐-1H-피롤-1-일)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트의 제조</u>**

[474] 실시예 11에서 얻은

2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-N-(4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드(630 mg, 1.11 mmol)를 헵탄/THF/톨루엔(16 ml/4 ml/3 ml)에 묽힌 후, 실온에서 교반하였다. 반응용액에 피발산(170 mg, 1.66 mmol)을 녹였다. tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-아미노에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트(455 mg, 1.66 mmol)를 톨루엔(1 ml)에 묽힌 후, 반응용액에 적가하였다. 이어서, 반응용액은 95 ℃에서 32 시간 동안 환류시켰고, 얻어진 반응용액을 EA를 넣고 묽힌 뒤, $NaHCO_3$(aq)와 증류수, 브라인으로 여러 번 세척하였다. 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[475] 연노란색 오일 350 mg (수율 40 %);

[476] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.81 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 4H), 7.08-7.07 (m, 4H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.30 (dd, J = 15.5 Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 15.5 Hz, 3.0 Hz, 1H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34-1.32 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (q, J = 12.5 Hz, 1H), MH+ 805.

[477]

[478] **<u>실시예 14:</u>**
<u>(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조</u>

[479] <u>단계 1: tert-부틸 (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)-3,5-디하이드록시헵타노네이트의 제조</u>

[480] 실시예 12에서 얻은 tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-(3-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)카바모일)-5-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-페닐-1H-피롤-1-일)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트(170 mg)를 THF(5 ml)에 녹인 후, 1N HCl 수용액(5 ml)를 넣고 실온에서 17.5 시간 동안 교반하였다. 반응용액에 EA를 넣고 묽힌 뒤, 증류수로 여러 번 세척하였다. 추출한 유기층은 Na_2SO_4를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 뒤 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[481] 흰색 고체 79 mg (수율 58 %);

[482] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.72 (NH, br s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08-7.06 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.03 (OH, t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.66 (OH, d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.60 (OH, d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.23 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 14.8 Hz, 7.5 Hz,

1H), 2.18 (dd, J = 14.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.32-1.27 (m, 1H), MH+ 645

[483] 단계 2: (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조

[484] MeOH와 THF가 1:1(부피비)로 혼합된 혼합물 내에 단계 1에서 얻은 tert-부틸 (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)-3,5-디하이드록시헵타노네이트를 0 ℃로 냉각시키고, NaOH 펠렛을 첨가하였다. 그 후 반응용액을 주위 온도에서 교반하였다. 에스테르 가수분해 종료 시에, 용매를 제거하고 잔류물을 물에 용해시키고 수성층을 에테르로 세정하였다. 이어서, (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-4-(4-히드록시메틸-페닐아미노)카보닐)-5-이소프로필-3-페닐-피롤-1-일]-3,5-디히드록시헵탄산의 나트륨염 수용액에 아세트산칼슘(0.55 eq) 수용액 (1 M)을 적상으로 첨가하였다. 백색 침전물을 수득하고 여과하여 다량의 물로 세정하고 진공에서 건조시켜 표제 화합물을 제조하였다.

[485] 백색 고체 (수율 63.4 %);

[486] ^{1}H NMR (DMSO-d $_{6}$):δ 1.22-1.62(m, 11H), 1.98 (dd, J = 15 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.80 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.03-7.28 (m, 12H), 7.50 (d, J = 6H, 2H), 9.80 (s, 1H).

[487] MS (양이온 모드): m/z 589 (Acid+1).

[488]

[489] **실시예 15: (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조**

[490] 단계 1: 2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-N-(4-(하이드록시메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[491] 실시예 9에서 얻은 2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드(270 g)를 CH_2Cl_2(5.4 L), MeOH(1.35 L)에 녹인 후 TFA(300 ml)을 넣고 30 내지 35 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응용액을 20 ℃로 식힌 후 $NaHCO_3$ 포화수용액(3 L), 증류수(3 L)와 브라인(3 L)으로 세척하였다. 유기층을 감압농축한 뒤 톨루엔(1.08 L)를 넣었다. 55 내지 60 ℃에서 30분 간 교반한 후 헵탄(1.62 L)을 넣고 더 교반하였다. 반응용액을 55 내지 60 ℃에서 1 시간, 20 내지 30 ℃에서 1 시간, 0 내지 5 ℃에서 2 시간 동안 교반하여 고체를 생성하였다. 생성된 고체를 여과하고 헵탄(0.4 L)으로 세척하였다. 50 내지 55 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[492] 고체 157.5 g (90 %);

[493] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 10.12 (NH, br s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.16-7.12 (m, 3H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.06 (OH, t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.90 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.16(d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H), MH+ 448.

[494] <u>단계 2: tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-플루오로페닐)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트의 제조</u>

[495] 단계 1에서 얻은 2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-N-(4-(하이드록시메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드(140 g, 1 eq), tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-아미노에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트(128 g, 1.5 eq) 및 피발산(33 g, 1.03 eq)을 헵탄/톨루엔/THF(1.18 L/0.42 L/0.42 L)의 혼합 용매에 넣었다. 반응용액을 딘-스타크 트랩 하에서 밤새 환류시켜 물을 제거하였다. 반응용액을 20 ℃로 식힌 후 감압농축하였고, 농축액에 CH_2Cl_2(1.4 L)를 넣은 후 교반하였다. 증류수(0.7 L)로 CH_2Cl_2층을 2 회 세척하였다. CH_2Cl_2층을 감압농축한 뒤, IPA(1.86 L)를 넣고 깨끗하게 녹을 때까지 교반하였다. 반응용액을 60 내지 65 ℃에서 1 시간 동안 더 교반하였다. 증류수(0.56 L)를 넣고 20 내지 30 ℃로 냉각시킨 후 20 내지 30 ℃에서 2 시간, 0 내지 5℃에서 1 시간 동안 교반하여 고체를 생성하였다. 생성된 고체를 여과하고 IPA(0.14 L)와 증류수(0.14 L)로 세척하였고, 50 내지 55 ℃에서 12 시간 동안 진공건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[496] 고체 150 g (70 %);

[497] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 9.74 (NH, br s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 4H), 7.08-7.07 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.03 (OH, t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.21 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 15.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 15.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (q, J = 12.0 Hz, 1H), MH+ 685.

[498] <u>단계 3: tert-부틸 (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)-3,5-디하이드록시헵타노네이트의 제조</u>

[499] 단계 2에서 얻은 tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-(3-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)카바모일)-5-(4-플루오로페닐)-2-이소프로필-4-페닐-1H-피롤-1-일)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트(5 g)를 메탄올(37 ml)과 THF(37 ml)에 녹인 후, 1N HCl 수용액(37

ml)를 넣고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응용액에 EA를 넣고 묽힌 뒤, 증류수와 브라인으로 여러 번 세척하였다. 추출한 유기층은 Na_2SO_4를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 뒤 EA와 헥산을 넣고 재결정으로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.

[500] 백색 고체 4.6 g (수율 quantitative);

[501] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.14 (m, 9H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45-4.08 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.58 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.27-1.22 (m, 2H), MH+ 645.

[502] <u>단계 4: (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-((4-히드록시메틸 페닐 아미노)카보닐)-피롤-1-일)-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조</u>

[503] 단계 3에서 얻은 tert-부틸 (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)-3,5-디하이드록시헵타노에이트(4.19 g)를 MeOH(65 ml)와 THF(65 ml)에 녹인 후 ice bath 하에서 교반하였다. NaOH 펠렛(5 eq, 1.3 g)을 넣고 실온에서 1 시간 동안 더 교반하였다. 반응용액을 감압농축한 뒤 생성된 고체가 다 녹을 때까지 증류수(44 ml)를 넣었다. 반응용액을 감압농축한 후 고체가 깨끗하게 녹을 때까지 증류수(430 ml)를 넣었다. 1M $Ca(OAc)_2$ 수용액(3.6 ml)을 천천히 적가하며, 실온에서 15.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 감압여과한 후, 증류수로 여러 번 세척하여 여과한 고체를 오븐에서 건조시켰다.

[504] 백색 고체 2.98 g (수율 76 %);

[505] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.22 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 15.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 15.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.23-1.16 (m, 1H), MH+ (acid+1) 589.

[506]

[507] <u>**실시예 16: (3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조**</u>

[508] <u>단계 1: 2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-N-(4-(하이드록시메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조</u>

[509] 실시예 11에서 얻은

2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-N-(4-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드(18.6 mg, 0.03 mmol)에 TFA(0.2 ml, 2.62 mmol)를 적가한 후, 실온에서 44 시간 동안 교반하였다. 반응용액에 EA를 넣고 묽힌 뒤, 브라인으로 여러 번 세척하였다. 추출한 유기층은 $MgSO_4$를 넣어 건조시킨 후 감압여과하였다. 여액을 감압농축한 뒤 표제 화합물을 얻었다. LC/mass 확인 시 9 %의 수율로 얻어진 것을 확인하였다.

[510] MH+ 448.

[511] <u>단계 2: tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-플루오로페닐)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트의 제조</u>

[512] 실시예 15의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[513] 고체 150 g (70 %);

[514] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (NH, br s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 4H), 7.08-7.07 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.03 (OH, t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.21 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 15.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 15.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (q, J = 12.0 Hz, 1H), MH+ 685.

[515] <u>단계 3: tert-부틸 (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)-3,5-디하이드록시헵타노네이트의 제조</u>

[516] 실시예 15의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물을 얻었다.

[517] 백색 고체 (수율 96 %);

[518] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.14 (m, 9H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45-4.08 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.58 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.27-1.22 (m, 2H), MH+ 645.

[519] <u>단계 4: (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-((4-히드록시메틸 페닐 아미노)카보닐)-피롤-1-일)-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조</u>

[520] 실시예 15의 단계 4와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[521] 백색 고체 (수율 76 %);

[522] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.78 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.22 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 15.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 15.0 Hz, 8.0 Hz,

1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 1H)화합무, 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.23-1.16 (m, 1H), MH+ (acid+1) 589.

[523]

[524] **실시예 17:**
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조

[525] 단계 1: N-(4-(하이드록시메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[526] 실시예 1의 단계 3에서 얻은 4-메틸-3-옥소-N-(4-((트리틸옥시)메틸)페닐)펜탄아미드(350.6 g, 0.734 mol)를 THF(1 L)에 투입하였다. c-HCl(223.0 g, 2.202 mol, 3 eq)을 천천히 투입하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고 정제수(300 g), CH_2Cl_2 (500 g)을 투입하였다. 45 % KOH 수용액(166 g)을 투입하여 반응액의 pH를 12.0 ~ 12.5로 조정하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 정치하고 유기층(하층)을 분리하여 폐기하였다. 수층에 c-HCl 수용액을 투입하여 반응액의 pH를 5.0 ~ 6.0으로 조정하고 CH_2Cl_2(300 g)을 투입하여 추출하였다. CH_2Cl_2층을 정제수로 세척하고 유기층을 농축하였다. 반응액에 톨루엔을 투입하여 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과한 후 톨루엔으로 세척하여 45 내지 50 ℃에서 12 시간 진공건조시켰다.

[527] 수율 50 %;

[528] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (NH, br s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.09 (OH, t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.75 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 6H), MH+ 236.

[529] 단계 2:
2-(2-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-페닐에틸)-N-(4-(하이드록시메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드의 제조

[530] 단계 1에서 얻은 N-(4-(하이드록시메틸)페닐)-4-메틸-3-옥소펜탄아미드(200.0 g, 0.850 mol), 실시예 8에서 얻은 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-2-페닐에탄-1-온(249.2 g, 0.850 mol), K_2CO_3(352.4 g, 2.55 mol, 3 eq), KI(14.1 g, 0.085 mol, 0.1 eq)을 아세톤(3 L)에 투입하였다. 실온에서 42 시간 동안 교반하고 반응물을 농축하고 정제수(2 L), EA(3 L)를 투입하고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 정치하고 수층(하층)을 분리하여 폐기하였다. 유기층을 농축하고 톨루엔 및 헵탄으로 결정화하였다. 생성된 고체를 여과한 후 톨루엔으로 세척하여 45 내지 50℃에서 12 시간 진공 건조시켰다.

[531] 수율 : 40 %;

[532] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10.12 (NH, br s, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.16-7.12 (m, 3H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.06 (OH, t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J

= 5.5 Hz, 2H), 2.90 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 1.16(d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H), MH+ 448.

[533] <u>단계 3: tert-부틸 2-((4R,6R)-6-(2-(2-(4-플루오로메틸)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트의 제조</u>

[534] 실시예 15의 단계 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[535] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$): δ 9.74 (NH, br s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 4H), 7.08-7.07 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 5.03 (OH, t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.21 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 15.0 Hz, 5.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 15.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (q, J = 12.0 Hz, 1H), MH+ 685.

[536] <u>단계 4: tert-부틸 (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-4-((4-(하이드록시메틸)페닐)카바모일)-5-이소프로필-3-페닐-1H-피롤-1-일)-3,5-디하이드록시헵타노네이트의 제조</u>

[537] 실시예 15의 단계 3과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[538] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl $_3$): 7.24-7.14 (m, 9H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.87 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45-4.08 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.58 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.27-1.22 (m, 2H), MH+ 645

[539] <u>단계 5: (3R,5R)-7-(2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-((4-히드록시 메틸 페닐 아미노)카보닐)-피롤-1-일)-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조</u>

[540] 실시예 15의 단계 4와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

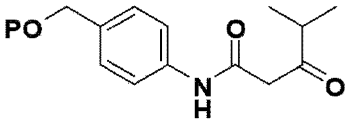
[541] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d $_6$) δ 9.78 (br s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 5.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.22 (sep, J = 7.0 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 15.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 15.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.23-1.16 (m, 1H), MH+ (acid+1) 589.

[542] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

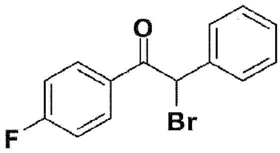
청구범위

[청구항 1] (1a) 하기 화학식 A-1의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 C의 화합물을 제조하는 단계;
(1b) 상기 화학식 C의 화합물을 탈보호화시켜, 하기 화학식 D의 화합물을 제조하는 단계;
(1c) 상기 화학식 D의 화합물과 하기 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-1의 화합물을 제조하는 단계;
(1d) 상기 화학식 F-1의 화합물을 탈보호화시켜 하기 화학식 G의 화합물을 제조하는 단계; 및
(1e) 상기 화학식 G의 화합물로부터 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법:

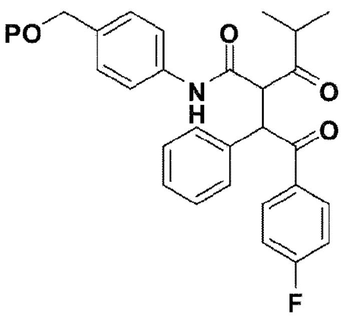
[화학식 A-1]



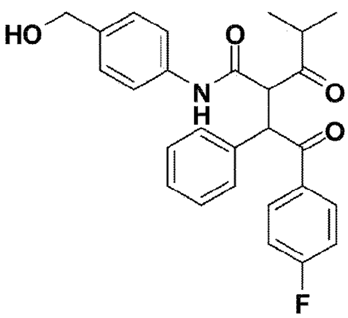
[화학식 B]



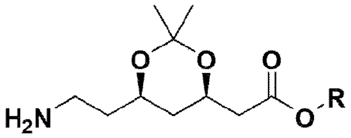
[화학식 C]



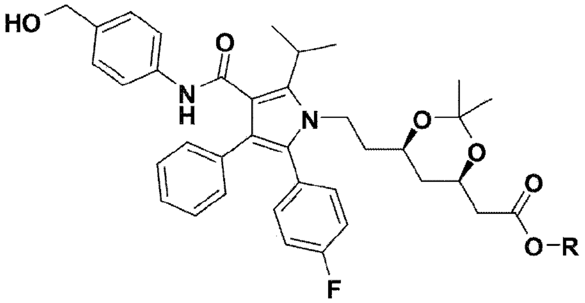
[화학식 D]



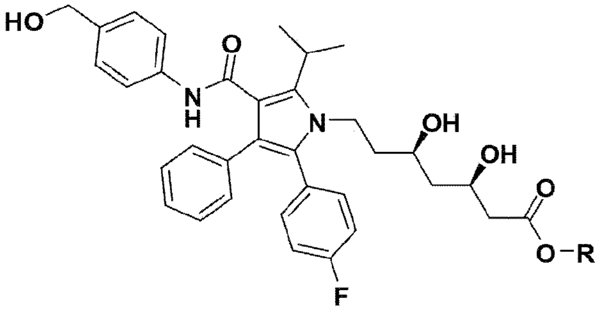
[화학식 E]



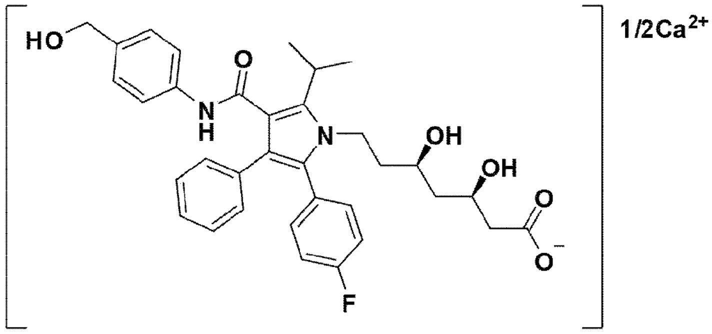
[화학식 F-1]



[화학식 G]



[화학식 1]



상기 화학식에서,

P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

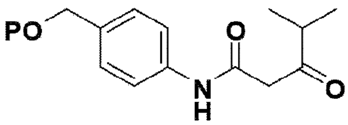
R_9은 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R 은 C_1-C_6알킬이다.

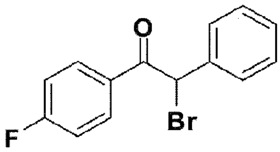
[청구항 2] 제1항에 있어서, P 는 $R_6R_7R_8C$- 인 제조방법.

[청구항 3] (2a) 하기 화학식 A-1의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 C의 화합물을 제조하는 단계;
(2b) 상기 화학식 C의 화합물과 하기 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-2의 화합물을 제조하는 단계;
(2c) 상기 화학식 F-2의 화합물을 탈보호화시켜, 하기 화학식 G의 화합물을 제조하는 단계; 및
(2d) 상기 화학식 G의 화합물로부터 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,
(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법:

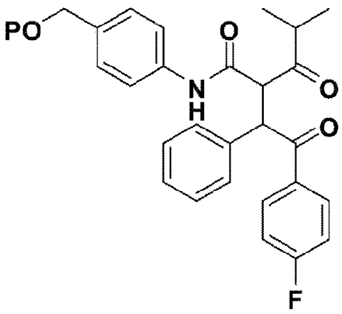
[화학식 A-1]



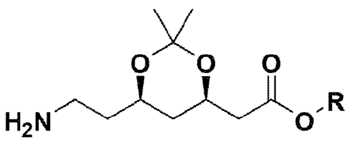
[화학식 B]



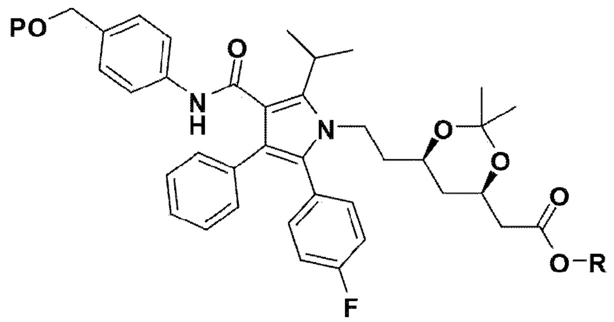
[화학식 C]



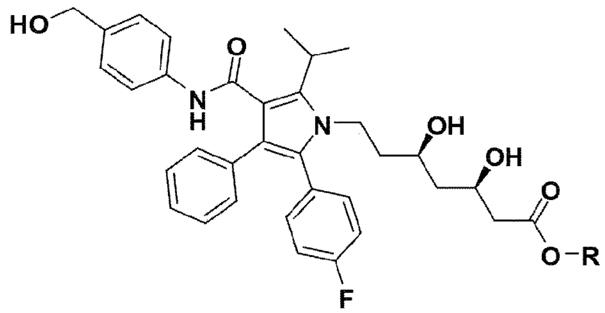
[화학식 E]



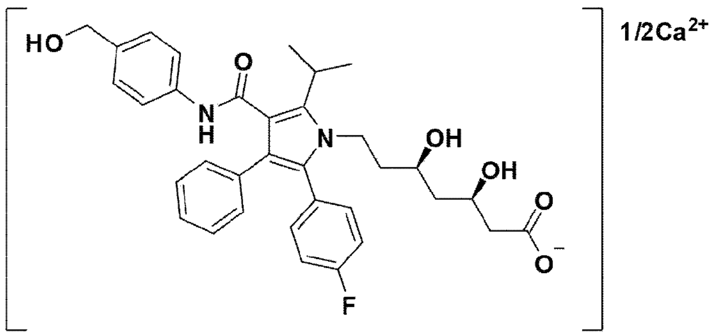
[화학식 F-2]



[화학식 G]



[화학식 1]



상기 화학식에서,

P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R 은 C_1-C_6알킬이다.

[청구항 4] 제3항에 있어서, P 는 $R_3R_4R_5$Si- 인 제조방법.

[청구항 5] (3a) 하기 화학식 A-2의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 D의 화합물을 제조하는 단계;

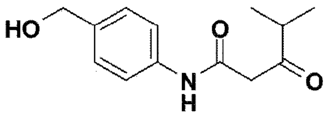
(3b) 상기 화학식 D의 화합물과 하기 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-1의 화합물을 제조하는 단계;

(3c) 상기 화학식 F-1의 화합물을 탈보호화시켜, 하기 화학식 G의 화합물을 제조하는 단계; 및

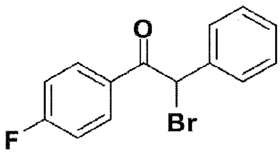
(3d) 상기 화학식 G의 화합물로부터 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,

(3R,5R)-7-[2-(4-플루오로페닐)-5-이소프로필-3-페닐-4-[(4-히드록시메틸페닐아미노)카보닐]-피롤-1-일]-3,5-디히드록시 헵탄산 헤미칼슘염의 제조방법:

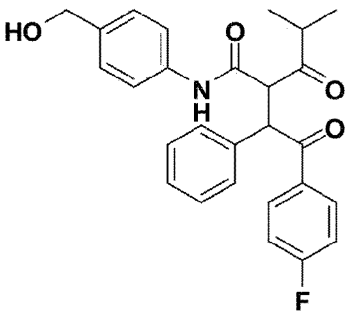
[화학식 A-2]



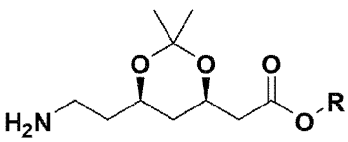
[화학식 B]



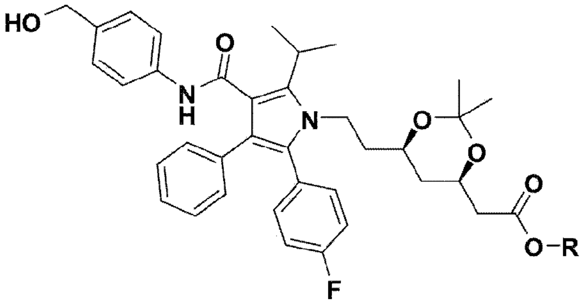
[화학식 D]



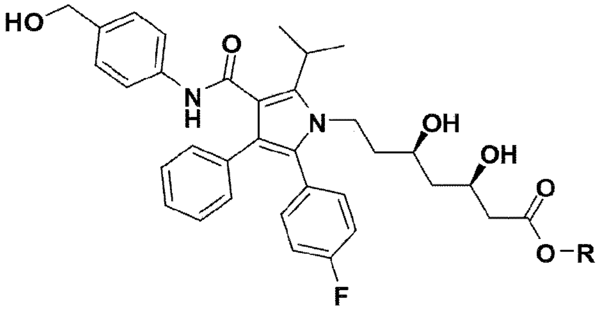
[화학식 E]



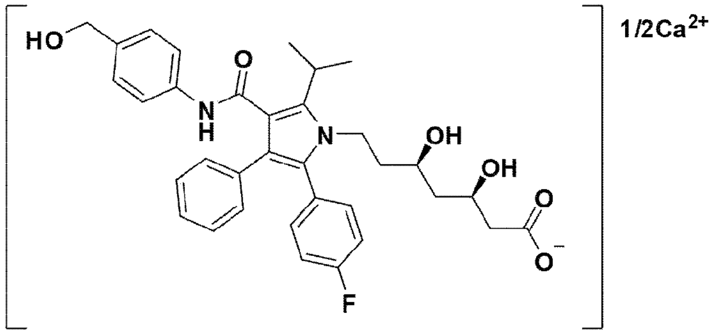
[화학식 F-1]



[화학식 G]



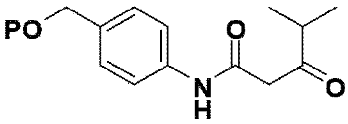
[화학식 1]



상기 화학식에서, R 은 C_1-C_6알킬이다.

[청구항 6] 하기 화학식 A-1로 표시되는 화합물:

[화학식 A-1]



상기 화학식에서,

P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

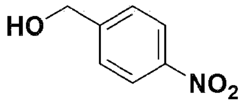
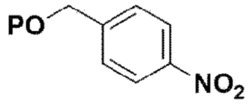
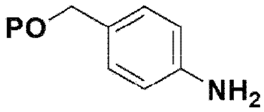
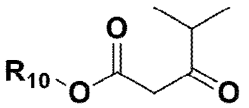
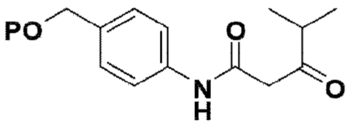
R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이다

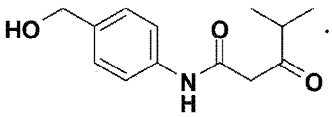
[청구항 7] 제6항에 있어서,

상기 P 는 테트라하이드로피라닐, 메톡시메틸, 메톡시에틸, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 메톡시페닐디페닐메틸, 비스(메톡시페닐)페닐메틸, 벤질, 파라-메톡시벤질, 디메톡시벤질 또는 벤조일인, 화합물.

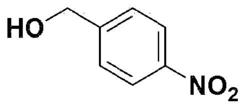
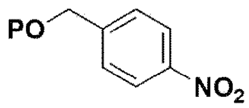
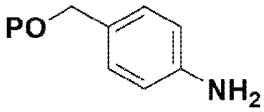
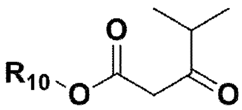
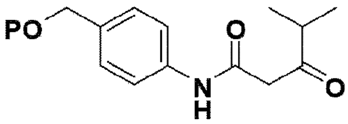
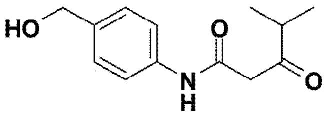
[청구항 8] (SA-1) 하기 화학식 a-1의 화합물을 P-X와 반응시켜, 하기 화학식 a-2의 화합물을 제조하는 단계;

(SA-2) 상기 화학식 a-2의 화합물로부터 하기 화학식 a-3의 화합물을

제조하는 단계;
(SA-3) 상기 화학식 a-3의 화합물을 하기 화학식 a-4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 A-1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,
화학식 A-1로 표시되는 화합물의 제조방법;
[화학식 a-1]

[화학식 a-2]

[화학식 a-3]

[화학식 a-4]

[화학식 A-1]

상기 화학식에서,
P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,
R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,
R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,
R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},
R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,
R_{10}은 C_1-C_6알킬이고,
X 는 할로이다.

[청구항 9] 하기 화학식 A-2로 표시되는 화합물:
[화학식 A-2]


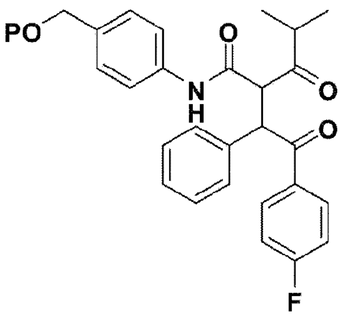
[청구항 10] (SA-1) 하기 화학식 a-1의 화합물을 P-X와 반응시켜, 하기 화학식 a-2의

화합물을 제조하는 단계;
(SA-2) 상기 화학식 a-2의 화합물로부터 하기 화학식 a-3의 화합물을 제조하는 단계;
(SA-3) 상기 화학식 a-3의 화합물을 하기 화학식 a-4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 A-1의 화합물을 제조하는 단계; 및
(SA-4) 상기 화학식 A-1의 화합물을 탈보호화시켜 하기 화학식 A-2의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,
화학식 A-2로 표시되는 화합물의 제조방법;
[화학식 a-1]

[화학식 a-2]

[화학식 a-3]

[화학식 a-4]

[화학식 A-1]

[화학식 A-2]

상기 화학식에서,
P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,
R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,
R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,
R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},
R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R_{10}은 C_1-C_6알킬이고,
X는 할로이다.

[청구항 11] 하기 화학식 C로 표시되는 화합물:

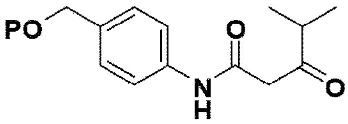
[화학식 C]



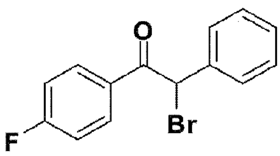
상기 화학식에서,
P는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,
R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,
R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,
R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},
R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이다.

[청구항 12] 하기 화학식 A-1의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 C의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,
화학식 C로 표시되는 화합물의 제조방법:

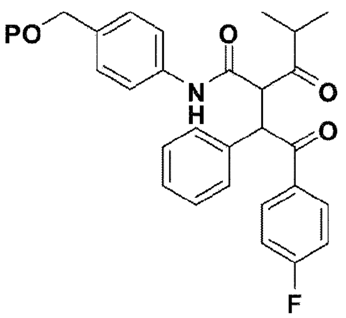
[화학식 A-1]



[화학식 B]



[화학식 C]



상기 화학식에서,

P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

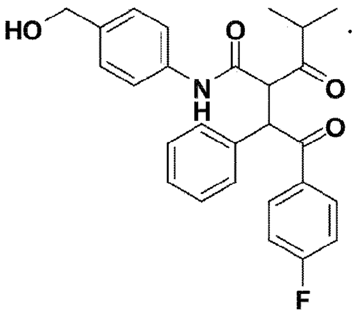
R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이다.

[청구항 13] 하기 화학식 D로 표시되는 화합물:

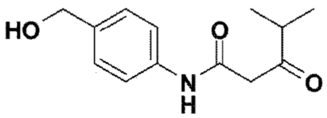
[화학식 D]



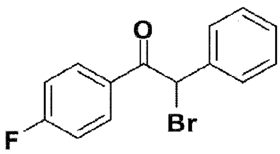
[청구항 14] 하기 화학식 A-2의 화합물과 하기 화학식 B의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 D의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,

화학식 D로 표시되는 화합물의 제조방법:

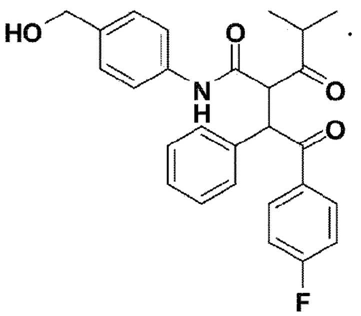
[화학식 A-2]



[화학식 B]

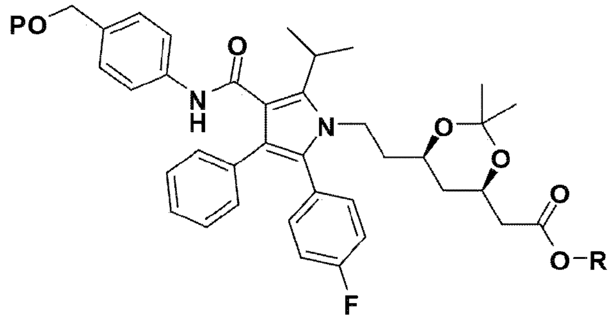


[화학식 D]



[청구항 15] 하기 화학식 F-2로 표시되는 화합물:

[화학식 F-2]



상기 화학식에서,

P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

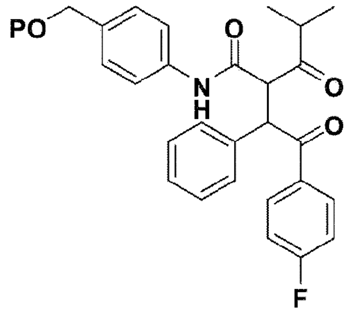
R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R 은 C_1-C_6알킬이다.

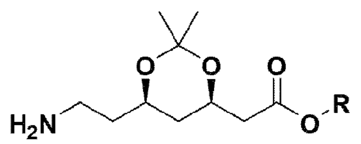
[청구항 16] 하기 화학식 C의 화합물과 하기 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-2의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는,

화학식 F-2로 표시되는 화합물의 제조방법:

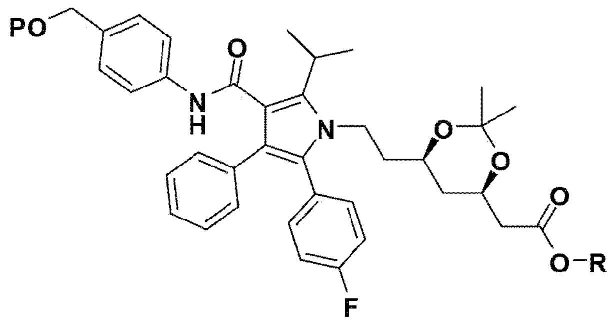
[화학식 C]



[화학식 E]



[화학식 F-2]



상기 화학식에서,

P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

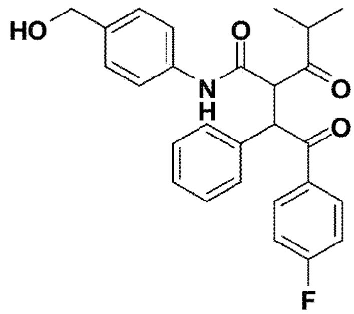
R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R 은 C_1-C_6알킬이다.

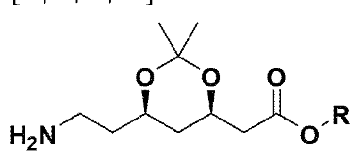
[청구항 17] 하기 화학식 D의 화합물과 화학식 E의 화합물을 반응시켜, 하기 화학식 F-1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하고,

상기 단계는 에틸아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 아세톤, 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 용매와, 헥산, 펜탄, 헵탄, 물 및 석유에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 용매가 혼합된 혼합용매를 이용하여 고체상의 화학식 F-1의 화합물을 얻는, 화학식 F-1으로 표시되는 화합물의 제조방법;

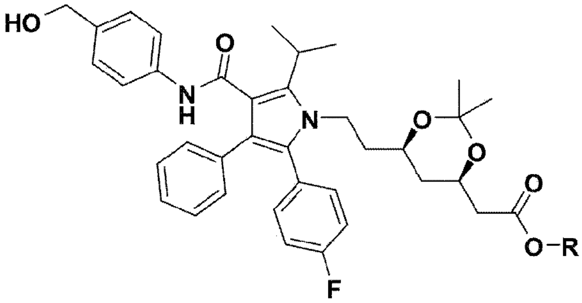
[화학식 D]



[화학식 E]



[화학식 F-1]

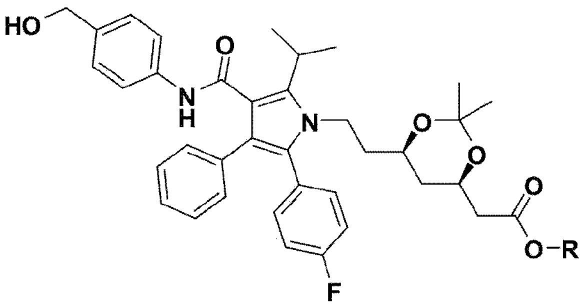


상기 화학식에서, R 은 C_1-C_6알킬이다.

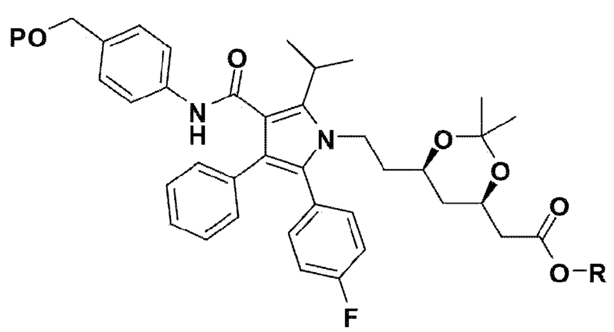
[청구항 18] 제17항에 있어서,
상기 혼합용매(제1 용매/제2 용매)는 에틸아세테이트/헥산; 에틸아세테이트/펜탄; 에틸아세테이트/헵탄; 메틸렌클로라이드/헥산; 메틸렌클로라이드/펜탄; 메틸렌클로라이드/헵탄; 클로로포름/펜탄; 클로로포름/헵탄; 테트라하이드로퓨란/헥산; 테트라하이드로퓨란/펜탄; 테트라하이드로퓨란/헵탄; 아세톤/물; 아세톤/헥산; 아세톤/펜탄; 아세톤/헵탄; 아세톤/석유에테르; 메탄올/물; 에탄올/물; 및 이소프로판올/물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인,
화학식 F-1으로 표시되는 화합물의 제조방법

[청구항 19] 하기 화학식 F-1의 화합물 또는 하기 화학식 F-2의 화합물로부터, 하기 화학식 G의 화합물을 제조하는 단계를 포함하고,
상기 단계는 에틸아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 아세톤, 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올으로 이루어진 군으로부터 선택된 제1 용매와, 헥산, 펜탄, 헵탄, 물 및 석유에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 용매가 혼합된 혼합용매를 이용하여 고체상의 화학식 G의 화합물을 얻는,
화학식 G로 표시되는 화합물의 제조방법;

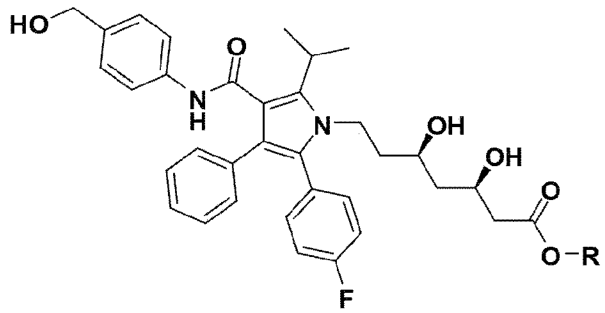
[화학식 F-1]



[화학식 F-2]



[화학식 G]



상기 화학식에서,

P 는 R_1-O-R_2-, $R_3R_4R_5$Si-, $R_6R_7R_8$C- 또는 R_9-C(=O)-이고,

R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬이거나, 서로 결합하여 5원 내지 7원 고리를 형성하고,

R_3, R_4 및 R_5는 각각 독립적으로 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R_6, R_7 및 R_8은 각각 독립적으로 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시 또는 C_6-C_{12}아릴이고{상기 C_6-C_{12}아릴의 하나 이상의 H는 C_1-C_6알콕시로 치환될 수 있음},

R_9는 C_1-C_6알킬 또는 C_6-C_{12}아릴이고,

R 은 C_1-C_6알킬이다.

[청구항 20] 제19항에 있어서,

상기 혼합용매(제1 용매/제2 용매)는 에틸아세테이트/헥산; 에틸아세테이트/펜탄; 에틸아세테이트/헵탄; 메틸렌클로라이드/헥산; 메틸렌클로라이드/펜탄; 메틸렌클로라이드/헵탄; 클로로포름/펜탄; 클로로포름/헵탄; 테트라하이드로퓨란/헥산; 테트라하이드로퓨란/펜탄; 테트라하이드로퓨란/헵탄; 아세톤/물; 아세톤/헥산; 아세톤/펜탄; 아세톤/헵탄; 아세톤/석유에테르; 메탄올/물; 에탄올/물; 및 이소프로판올/물로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인, 화학식 G로 표시되는 화합물의 제조방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/KR2019/010799

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 207/337(2006.01)i, C07C 235/38(2006.01)i, C07C 231/02(2006.01)i, C07C 217/76(2006.01)i, C07C 213/02(2006.01)i, C07C 205/19(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 207/337; C07D 207/33; C07D 207/335; C07D 207/34; C07D 401/14; C07D 405/06; C07C 235/38; C07C 231/02; C07C 217/76; C07C 213/02; C07C 205/19

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: hemi-calcium salt, intermediate, manufacturing method

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007-054790 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 18 May 2007 See claim 1; pages 3, 4; formula 1; examples 1-6.	6-11,13-20
Y		1-5,12
Y	CN 106397296 A (ALPHA PHARMACEUTICAL CO., LTD. JIANGSU PROVINCE) 15 February 2017 See paragraph [0008].	1-5,12
A	KR 10-2016-0117843 A (DAE WON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 11 October 2016 See the entire document.	1-20
A	EP 0247633 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 02 December 1987 See the entire document.	1-20
A	EP 0680963 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 08 November 1995 See the entire document.	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 NOVEMBER 2019 (27.11.2019)	**02 DECEMBER 2019 (02.12.2019)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2007-054790 A1	18/05/2007	AU 2006-313430 A1	18/05/2007
		AU 2006-313430 B2	06/09/2012
		AU 2006-313497 A1	18/05/2007
		AU 2006-313498 A1	18/05/2007
		AU 2006-313498 B2	06/09/2012
		BR PI0618379 A2	30/08/2011
		BR PI0618380 A2	30/08/2011
		BR PI0618381 A2	30/08/2011
		CA 2627588 A1	18/05/2007
		CA 2627594 A1	18/05/2007
		CA 2627599 A1	18/05/2007
		CN 101304744 A	12/11/2008
		CN 101304967 A	12/11/2008
		CN 101304967 B	05/10/2011
		CN 101304968 A	12/11/2008
		CN 102526029 A	04/07/2012
		EP 1948165 A1	30/07/2008
		EP 1948598 A1	30/07/2008
		EP 1948598 B1	09/01/2013
		EP 1948599 A1	30/07/2008
		JP 2009-514848 A	09/04/2009
		JP 2009-514849 A	09/04/2009
		JP 2009-514851 A	09/04/2009
		JP 5023068 B2	12/09/2012
		KR 10-1329112 B1	14/11/2013
		KR 10-1329113 B1	14/11/2013
		KR 10-2008-0065668 A	14/07/2008
		KR 10-2008-0065669 A	14/07/2008
		KR 10-2008-0069231 A	25/07/2008
		MY 147450 A	14/12/2012
		NZ 567738 A	26/08/2011
		RU 2008122455 A	20/12/2009
		SG 166829 A1	29/12/2010
		US 2008-0248035 A1	09/10/2008
		US 2008-0287690 A1	20/11/2008
		US 2009-0118520 A1	07/05/2009
		US 2011-0250197 A1	13/10/2011
		US 2012-0029208 A1	02/02/2012
		US 7671216 B2	02/03/2010
		US 7956198 B2	07/06/2011
		US 8026377 B2	27/09/2011
		WO 2007-054789 A1	18/05/2007
		WO 2007-054896 A1	18/05/2007
		ZA 200804664 B	29/04/2009
		ZA 200804665 B	29/07/2009
		ZA 200804666 B	27/01/2010
CN106397296 A	15/02/2017	CN 106397296 B	19/03/2019

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2016-0117843 A	11/10/2016	CN 107438595 A	05/12/2017
		KR 10-2013157 B1	23/08/2019
		WO 2016-159666 A2	06/10/2016
		WO 2016-159666 A3	26/01/2017
EP 0247633 A1	02/12/1987	AT 60602 T	15/02/1991
		AU 601981 B2	27/09/1990
		AU 7315987 A	03/12/1987
		CA 1268768 A	08/05/1990
		CA 1268768 A1	08/05/1990
		CA 1268768 C	08/05/1990
		DE 19775019 I2	15/01/2004
		DK 171588 B1	10/02/1997
		DK 271287 A	01/12/1987
		EP 0247633 B1	30/01/1991
		ES 2019899 B3	16/07/1991
		ES 2019899 T4	16/07/2006
		FI 872365 A0	27/05/1987
		FI 88617 B	26/02/1993
		FI 88617 C	10/06/1993
		GR 3001415 T3	25/09/1992
		HK 119493 A	12/11/1993
		IE 60014 B1	18/05/1994
		IE 871197 L	30/11/1987
		JP 07-057751 B2	21/06/1995
		JP 62-289577 A	16/12/1987
		KR 10-1994-0001006 B1	08/02/1994
		LU 90147 I2	10/12/1997
		MX 9203095 A	01/07/1992
		NL 970034 I1	03/11/1997
		NL 970034 I2	01/04/1998
		NO 168645 B	09/12/1991
		NO 168645 C	18/03/1992
		NO 872259 A	01/12/1987
		NZ 220409 A	27/10/1989
		PH 24661 A	07/09/1990
		PH 26330 A	29/04/1992
		PT 84975 A	01/06/1987
		PT 84975 B	08/02/1990
		SA 99200199 A	03/12/2005
		US 4681893 A	21/07/1987
		ZA 8703438 B	28/12/1988
EP 0680963 A1	08/11/1995	AT 209203 T	15/12/2001
		DE 69523978 T2	06/06/2002
		DK 0680963 T3	13/05/2002
		EP 0680963 B1	21/11/2001
		ES 2168318 T3	16/06/2002
		JP 07-304735 A	21/11/1995
		JP 3316661 B2	19/08/2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2019/010799

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		PT 680963 E	31/05/2002
		SI 680963 T1	30/04/2002
		US 5385929 A	31/01/1995

국제조사보고서

국제출원번호 **PCT/KR2019/010799**

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 207/337(2006.01)i, C07C 235/38(2006.01)i, C07C 231/02(2006.01)i, C07C 217/76(2006.01)i, C07C 213/02(2006.01)i, C07C 205/19(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 207/337; C07D 207/33; C07D 207/335; C07D 207/34; C07D 401/14; C07D 405/06; C07C 235/38; C07C 231/02; C07C 217/76; C07C 213/02; C07C 205/19

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드:헤미칼슘염(hemi-calcium salt), 중간체(intermediate), 제조방법(manufacturing method)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2007-054790 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 2007.05.18 청구항 1; 페이지 3, 4; 도식 1; 실시예 1-6 참조.	6-11,13-20
Y		1-5,12
Y	CN 106397296 A (ALPHA PHARMACEUTICAL CO., LTD. JIANGSU PROVINCE) 2017.02.15 단락 [0008] 참조.	1-5,12
A	KR 10-2016-0117843 A (대원제약주식회사) 2016.10.11 전체 문헌 참조.	1-20
A	EP 0247633 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 1987.12.02 전체 문헌 참조.	1-20
A	EP 0680963 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 1995.11.08 전체 문헌 참조.	1-20

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2019년 11월 27일 (27.11.2019)	2019년 12월 02일 (02.12.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
박제현
전화번호 +82-42-481-3349

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2007-054790 A1	2007/05/18	AU 2006-313430 A1	2007/05/18
		AU 2006-313430 B2	2012/09/06
		AU 2006-313497 A1	2007/05/18
		AU 2006-313498 A1	2007/05/18
		AU 2006-313498 B2	2012/09/06
		BR PI0618379 A2	2011/08/30
		BR PI0618380 A2	2011/08/30
		BR PI0618381 A2	2011/08/30
		CA 2627588 A1	2007/05/18
		CA 2627594 A1	2007/05/18
		CA 2627599 A1	2007/05/18
		CN 101304744 A	2008/11/12
		CN 101304967 A	2008/11/12
		CN 101304967 B	2011/10/05
		CN 101304968 A	2008/11/12
		CN 102526029 A	2012/07/04
		EP 1948165 A1	2008/07/30
		EP 1948598 A1	2008/07/30
		EP 1948598 B1	2013/01/09
		EP 1948599 A1	2008/07/30
		JP 2009-514848 A	2009/04/09
		JP 2009-514849 A	2009/04/09
		JP 2009-514851 A	2009/04/09
		JP 5023068 B2	2012/09/12
		KR 10-1329112 B1	2013/11/14
		KR 10-1329113 B1	2013/11/14
		KR 10-2008-0065668 A	2008/07/14
		KR 10-2008-0065669 A	2008/07/14
		KR 10-2008-0069231 A	2008/07/25
		MY 147450 A	2012/12/14
		NZ 567738 A	2011/08/26
		RU 2008122455 A	2009/12/20
		SG 166829 A1	2010/12/29
		US 2008-0248035 A1	2008/10/09
		US 2008-0287690 A1	2008/11/20
		US 2009-0118520 A1	2009/05/07
		US 2011-0250197 A1	2011/10/13
		US 2012-0029208 A1	2012/02/02
		US 7671216 B2	2010/03/02
		US 7956198 B2	2011/06/07
		US 8026377 B2	2011/09/27
		WO 2007-054789 A1	2007/05/18
		WO 2007-054896 A1	2007/05/18
		ZA 200804664 B	2009/04/29
		ZA 200804665 B	2009/07/29
		ZA 200804666 B	2010/01/27
CN106397296 A	2017/02/15	CN 106397296 B	2019/03/19

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2019/010799

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2016-0117843 A	2016/10/11	CN 107438595 A	2017/12/05
		KR 10-2013157 B1	2019/08/23
		WO 2016-159666 A2	2016/10/06
		WO 2016-159666 A3	2017/01/26
EP 0247633 A1	1987/12/02	AT 60602 T	1991/02/15
		AU 601981 B2	1990/09/27
		AU 7315987 A	1987/12/03
		CA 1268768 A	1990/05/08
		CA 1268768 A1	1990/05/08
		CA 1268768 C	1990/05/08
		DE 19775019 I2	2004/01/15
		DK 171588 B1	1997/02/10
		DK 271287 A	1987/12/01
		EP 0247633 B1	1991/01/30
		ES 2019899 B3	1991/07/16
		ES 2019899 T4	2006/07/16
		FI 872365 A0	1987/05/27
		FI 88617 B	1993/02/26
		FI 88617 C	1993/06/10
		GR 3001415 T3	1992/09/25
		HK 119493 A	1993/11/12
		IE 60014 B1	1994/05/18
		IE 871197 L	1987/11/30
		JP 07-057751 B2	1995/06/21
		JP 62-289577 A	1987/12/16
		KR 10-1994-0001006 B1	1994/02/08
		LU 90147 I2	1997/12/10
		MX 9203095 A	1992/07/01
		NL 970034 I1	1997/11/03
		NL 970034 I2	1998/04/01
		NO 168645 B	1991/12/09
		NO 168645 C	1992/03/18
		NO 872259 A	1987/12/01
		NZ 220409 A	1989/10/27
		PH 24661 A	1990/09/07
		PH 26330 A	1992/04/29
		PT 84975 A	1987/06/01
		PT 84975 B	1990/02/08
		SA 99200199 A	2005/12/03
		US 4681893 A	1987/07/21
		ZA 8703438 B	1988/12/28
EP 0680963 A1	1995/11/08	AT 209203 T	2001/12/15
		DE 69523978 T2	2002/06/06
		DK 0680963 T3	2002/05/13
		EP 0680963 B1	2001/11/21
		ES 2168318 T3	2002/06/16
		JP 07-304735 A	1995/11/21
		JP 3316661 B2	2002/08/19

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2019/010799

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		PT 680963 E	2002/05/31
		SI 680963 T1	2002/04/30
		US 5385929 A	1995/01/31