



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0104988
(43) 공개일자 2012년09월24일

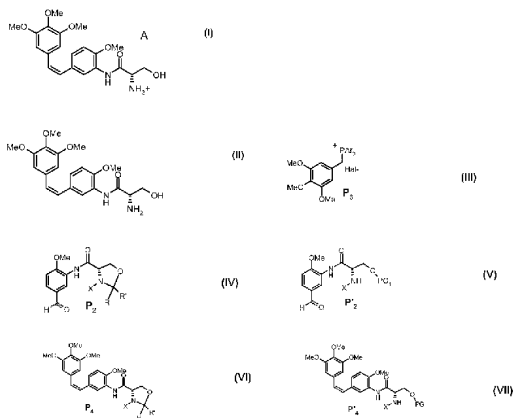
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 231/22 (2006.01) C07C 237/04 (2006.01) C07C 233/07 (2006.01) C07D 263/06 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7014273</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년12월02일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년06월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/FR2010/052592</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/067538 국제공개일자 2011년06월09일</p> <p>(30) 우선권주장 09/05837 2009년12월03일 프랑스(FR)</p>	<p>(71) 출원인 사노피 프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54</p> <p>(72) 발명자 베제, 파스칼 프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데 파트망 브레베트 사노피-아벤티스 내</p> <p>디디에, 에릭 프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데 파트망 브레베트 사노피-아벤티스 내</p> <p>트레모두스, 니콜라스 프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데 파트망 브레베트 사노피-아벤티스 내</p> <p>(74) 대리인 심미성, 양영준, 양영환</p>
---	--

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 콤프레타스타틴 유도체의 제조 방법

(57) 요약

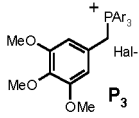
본 발명은 트리아릴(3,4,5-트리메톡시벤질)포스포늄 할라이드 P₃(III)(여기서, Ar은 페닐 또는 티에닐 중에서 선택된 아릴 기를 의미함)을 화학식 IV를 갖는 P₂ 또는 화학식 V를 갖는 P'₂와 반응시켜 각각 화학식 VI 및 VII을 갖는 화합물 P₄ 또는 P'₄를 각각 얻는 단계; 그 후에 산 및/또는 염기의 존재하에 탈보호 단계 동안에 P₄ 또는 P'₄의 화합물을 임의적인 정제 단계 후에 화학식 I 또는 II를 갖는 화합물로 수득하는 단계를 포함하는 콤프레타스타틴 유도체 I 또는 II의 제조 방법에 관한 것이다.



특허청구의 범위

청구항 1

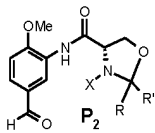
? 트리아릴(3,4,5-트리메톡시벤질)포스포늄 할라이드 P₃을 염기의 존재하에



(상기 식에서,

Ar은 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시 또는 할로젠 기에 의해 임의로 치환된, 페닐 또는 티에닐로부터 선택된 아릴기를 의미함)

- 하기 화학식의 P₂



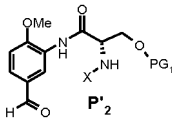
(상기 식에서,

R 및 R'는 각각 (C₁-C₄)알킬기를 나타내거나; 또는

R은 (C₁-C₄)알콕시기에 의해 임의로 치환된 페닐기를 나타내고, R'는 수소 원자를 나타내거나; 또는

R 및 R'는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 (C₃-C₇)시클로알킬기를 형성함);

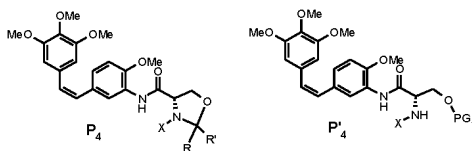
- 또는 하기 화학식의 P'₂



(상기 식에서,

PG₁은 알콜 관능기에 대한 보호기를 나타내고,

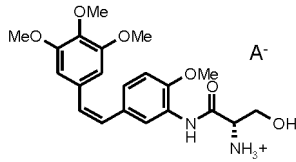
X는 boc, Fmoc 또는 CBZ를 나타냄)와 반응시켜 각각 화합물 P₄ 또는 P'₄를 얻는 단계,



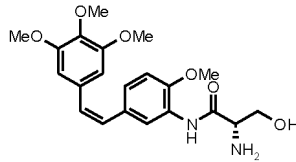
? 그 후에 산 및/또는 염기의 존재하에 탈보호 단계 동안에 화학식 P₄ 또는 P'₄의 화합물을 임의적인 정제 단계 후에 화학식 I 또는 II의 화합물로 수득하는 단계

를 포함하는, 화학식 I 또는 II의 콤프레타스타틴 유도체의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



(상기 식에서, A⁻는 산 AH와 관련된 음이온을 의미함).

청구항 2

제1항에 있어서, R 및 R'가 둘다 메틸 기를 나타내거나, 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥실 기를 형성하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X가 boc를 나타내는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, PG₁이 다음의 보호기들: THP (테트라히드로피란), MEM (메톡시에톡시메틸), boc, 트리틸 또는 아세틸 (Ac) 중 하나를 나타내는 것인 방법.

청구항 5

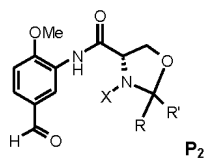
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 (C₁-C₄)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시 기에 의해 임의로 치환된, 페닐 또는 티에닐 기를 나타내는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A⁻이 Cl⁻을 의미하는 것인 방법.

청구항 7

하기 화학식 P₂의 화합물.



상기 식에서,

R 및 R'는 각각 (C₁-C₄)알킬 기를 나타내거나; 또는

R은 (C₁-C₄)알콕시 기에 의해 임의로 치환된 페닐 기를 나타내고, R'는 수소 원자를 나타내거나; 또는

R 및 R'는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 (C₃-C₇)시클로알킬 기를 형성하고;

X는 boc, Fmoc 또는 CBZ를 나타낸다.

청구항 8

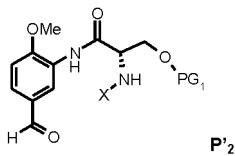
제7항에 있어서, X가 boc를 나타내는 것인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R 및 R'가 둘다 메틸 기를 나타내거나, 또는 R 및 R'가 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥실 기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 10

하기 화학식 P'₂의 화합물.



상기 식에서,

PG₁은 알콜 관능기에 대한 보호기를 나타내고, X는 boc, Fmoc 또는 CBZ를 나타낸다.

청구항 11

제10항에 있어서, PG₁이 THP (테트라하이드로피란), MEM (메톡시에톡시메틸), boc, 트리틸 또는 아세틸 (Ac)을 나타내는 것인 화합물.

청구항 12

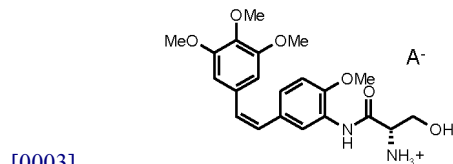
제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I 또는 II의 화합물의 제조에서 중간체로서의 제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

명세서

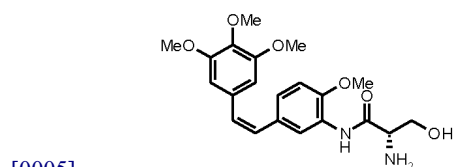
기술분야

[0001] 본 특허 출원은 하기 화학식 I 또는 II의 콤프레타스타틴 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0002] <화학식 I>



[0004] <화학식 II>



[0006] 상기 식에서,

[0007] A⁻는 산 AH와 관련된 음이온을 의미한다. 보다 구체적으로, A⁻는 Cl⁻을 의미한다.

[0008] [기술적 문제점]

[0009] 화합물 I 및 II는 항암 화합물인 콤프레타스타틴 유도체 또는 스틸벤 유도체 부류에 속한다. 이들은 출원 EP 0 731 085, EP 1 264 821, EP 1 068 870 및 EP 1 407 784에 기재되어 있다. 이들 유도체의 제조는 단계들 중 하나에서 C=C 이중 결합의 형성에 근거하고 있다. 이 단계에서, 두 개의 이성질체 Z 및 E가 형성될 수 있지만, Z

이성질체 ()만이 정말 효과적인 항암 활성을 나타낸다. 따라서 제조 방법은 높은 Z/E 비를 나타내야 한다.

[0010] 출원인 회사는 하기 기술된 중간체 P₂ 또는 P'₂의 사용에 근거한 화합물 I 및 II의 대안적인 제조 방법을 개발해 왔다. 이 방법은 세포독성 중간체가 형성되는 그 단계를 제거하는 이점을 보여준다. 따라서, 이 대안적인 방법은 독성 화합물을 포함하는 보다 소수의 단계들을 보여주고, 이는 산업적 관점에서 이를 처리하는데 보다 용이하게 만들어 준다.

배경 기술

[0011] [선행 기술]

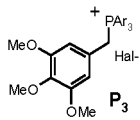
[0012] 논문 [*J. Fluor. Chem.*, 2003, 123, 101-108] 및 [*Synlett.*, 2006, 18, 2977]에서는 단계들 중 하나인 비티히 (Wittig) 반응을 이용한 콤프레타스타틴의 제조를 기재하고 있다. 비티히 반응은 또한 특허 US 7 265 136 및 국제 출원 WO 03/084919 및 WO 2009/118474에서도 고려되고 있다.

발명의 내용

[0013] [발명의 간단한 설명]

[0014] 본 발명은,

[0015] ? 트리알릴(3,4,5-트리메톡시벤질)포스포늄 할라이드 P₃을 염기의 존재하에

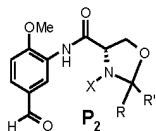


[0016]

[0017] (상기 식에서,

[0018] Ar은 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시 또는 할로젠 기에 의해 임의로 치환된, 페닐 또는 티에닐로부터 선택된 아릴 기를 의미함)

[0019] - 하기 화학식의 P₂



[0020]

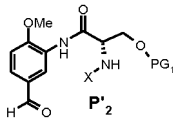
[0021] (상기 식에서,

[0022] R 및 R'는 각각 (C₁-C₄)알킬 기를 나타내거나; 또는

[0023] R은 (C₁-C₄)알콕시 기에 의해 임의로 치환된 페닐 기를 나타내고, R'는 수소 원자를 나타내거나; 또는

[0024] R 및 R'는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 (C₃-C₇)시클로알킬 기를 형성함);

[0025] - 또는 하기 화학식의 P'₂

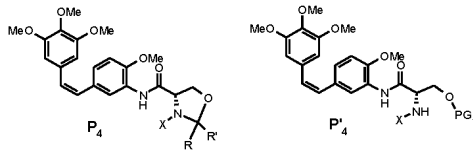


[0026]

[0027] (상기 식에서,

[0028] PG₁은 알콜 관능기에 대한 보호기를 나타내고,

[0029] X는 boc, Fmoc 또는 CBZ를 나타냄)와 반응시켜 각각 화합물 P₄ 또는 P'₄를 얻는 단계,

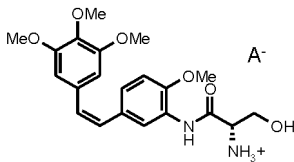


[0030]

[0031] ? 그 후에 산 및/또는 염기의 존재하에 탈보호 단계 동안에 화학식 P₄ 또는 P'₄의 화합물을 임의적인 정제 단계 후에 화학식 I 또는 II의 화합물로 수득하는 단계

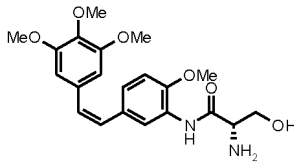
[0032] 를 포함하는, 화학식 I 또는 II의 콤프레타스타틴 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

[0033] <화학식 I>



[0034]

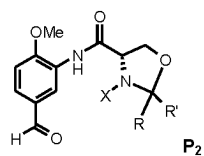
[0035] <화학식 II>



[0036]

[0037] (상기 식에서, A⁻는 산 AH와 관련된 음이온을 의미함).

[0038] 본 발명은 또한 화학식 P₂의 화합물에 관한 것이다.



[0039]

[0040] 상기 식에서,

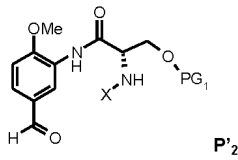
[0041] R 및 R'는 각각 (C₁-C₄)알킬 기를 나타내거나; 또는

[0042] R은 (C₁-C₄)알콕시 기에 의해 임의로 치환된 페닐 기를 나타내고, R'는 수소 원자를 나타내거나; 또는

[0043] R 및 R'는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 (C₃-C₇)시클로알킬 기를 형성하고;

[0044] X는 boc, Fmoc 또는 CBZ를 나타낸다.

[0045] 본 발명은 또한 화학식 P'₂의 화합물에 관한 것이다.



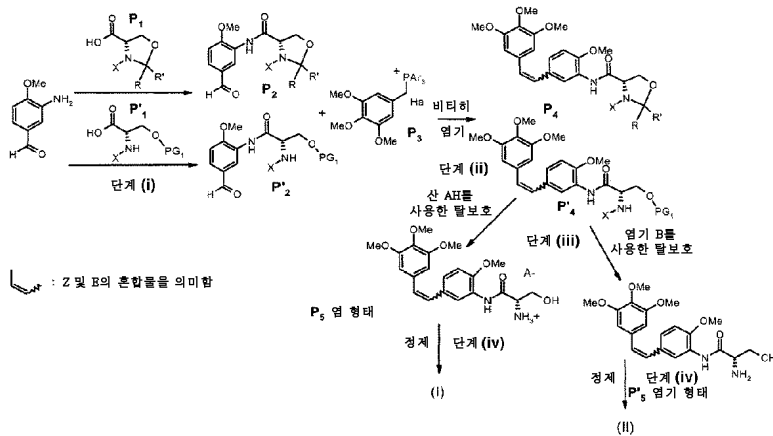
[0046] [0047] 상기 식에서,
 [0048] PG₁은 알콜 관능기에 대한 보호기를 나타내고, X는 boc, Fmoc 또는 CBZ를 나타낸다.

[0049] R 및 R'는 예를 들어 메틸 (Me) 기를 나타낼 수 있거나 또는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로헥실 기를 형성할 수 있다. X는 예를 들어 boc를 나타낼 수 있다. PG₁은 예를 들어 다음의 보호기들 중 하나를 나타낼 수 있다: THP (테트라하이드로피란), MEM (메톡시에톡시메틸), boc, 트리틸 또는 아세틸 (Ac). Ar은 (C₁-C₄)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시 기에 의해 임의로 치환된, 페닐 또는 티에닐 기를 나타낼 수 있다. A⁻는 Cl⁻을 의미할 수 있다.

[0050] 본 발명은 또한 화학식 I 또는 II의 화합물의 제조에서 중간체로서의 두 화합물 P₂ 및 P'₂ 중 하나의 용도에 관한 것이다.
 [0051] 본 발명은 또한 화학식 I 또는 II의 화합물의 제조에서 중간체로서의 두 화합물 P₄ 및 P'₄ 중 하나의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] [발명의 상세한 설명]
 [0053] 일반적인 반응식 1은 방법의 단계 (i) 내지 (iv)를 기술한다.
 [0054] <반응식 1>

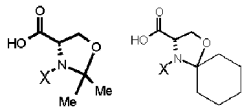


[0055] 단계 (i): 3-아미노-4-메톡시벤즈알데히드 및 화학식 P₁ 또는 화학식 P'₁의 보호된 세린의 커플링:
 [0056] ? P₁에서, R 및 R'는 각각 (C₁-C₄)알킬 기를 나타내거나; 또는
 [0057] R은 (C₁-C₄)알콕시 기, 예를 들어 메톡시에 의해 임의로 치환된 페닐 기를 나타내거나; 또는
 [0058] R 및 R'는 이들이 연결되어 있는 탄소 원자와 함께 (C₃-C₇)시클로알킬 기를 형성하고;
 [0060] ? P'₁에서,

[0061] PG₁은 알콜 관능기에 대한 보호기를 나타낸다. 이 커플링의 결론상, P₂ 또는 P'₂가 각각 얻어진다.

[0062] ? X는 boc, Fmoc 또는 CBZ를 나타낸다.

[0063] P₁은 보다 구체적으로 다음의 화합물들 중 하나일 수 있다:

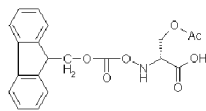


[0064] 및 구체적으로 X = boc인 화합물 (예를 들어, 문헌[*Synthesis*, 2006, 8, 1289-1294]의 화합물 8, 여기서 R = R' = Me).

[0065] P'₁은 보다 구체적으로 다음의 화합물들 중 하나일 수 있다:

[0066] X = boc, PG₁ = THP: WO 06042215의 실시예 13의 화합물 13a 참조;

[0067] X = PG₁ = boc: 문헌[*Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1971, 743, 57-68];



[0068] X = Fmoc, PG₁ = Ac: 화학식 의 상업적 화합물.

[0069] PG₁은 알콜 관능기에 대한 보호기를 의미한다. boc, Fmoc 및 CBZ는 각각 tert-부톡시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐 및 벤질옥시카르보닐 기를 의미한다. 보호기는, 화학 기의 변형에 의해 "보호" 단계 동안에 분자 상으로 도입되어 상기 화학 기에서의 원하지 않는 부반응을 막음으로써 반응의 화학선택성을 개선시킬 수 있고, 후속적인 "탈보호" 단계 동안에 방출되는 화학 물질이다. PG₁은 예를 들어 THP (테트라히드로피란), MEM (메톡시에톡시메틸), boc, 트리틸 또는 아세틸 (Ac)일 수 있다.

[0070] 커플링 (아미드화)는 산 활성화제의 존재하에 유리하게 수행된다. "산 활성화제"란 용어는 아미드 결합의 형성을 촉진시킬 목적을 위해 P₁ 또는 P'₁의 산 관능기 -COOH가 더욱 반응성이 되게 만드는 역할을 하는 화합물을 의미한다. 산 활성화제에 대해서 더 자세한 것은 알드리치 케미칼(Aldrich Chemical)에 의해 편집된 고찰 [ChemFiles, Vol. 7, No. 2, page 3] 또는 문헌[*Tetrahedron Report*, No. 672, 2004, 60, 2447-2467, "Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis"]을 참고할 수 있다. EDCI (1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드) 클로라이드), DCC (디시클로헥실카르보디이미드), TOTU (O-[에톡시카르보닐]시아노메틸렌아미노)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), HBTU (O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트) 및 N,N-카르보닐디이미다졸은 산 활성화제 또는 프로판포스폰산 무수물 (T3P)의 예이다. 산 활성화제의 존재하에, -COZ 형태 (예를 들어, 피발로일 클로라이드의 경우 Z는 -OtBu를 나타냄)의 활성화된 산 관능기를 포함하는 단리가능한 또는 비-단리가능한 중간체가 형성될 수 있다.

[0071] 커플링은, 예를 들어 염소화 용매, 예를 들어 디클로로메탄 (DCM), 에테르, 예를 들어 THF, 또는 방향족 용매, 예를 들어 톨루엔과 같은 용매 중에서 0°C 내지 20°C일 수 있는 온도에서 수행될 수 있다.

[0072] 단계 (ii): 각각 P₄ 또는 P'₄가 생성되는, P₂ 또는 P'₂와 트리아릴(3,4,5-트리메톡시벤질)포스포늄 할라이드 P₃ 사이의 비티히 반응. P₃에서, Ar은 (C₁-C₄)알킬 또는 (C₁-C₄)알콕시 기에 의해 임의로 치환된, 페닐 또는 티에닐로부터 선택된 아릴 기를 의미한다.

[0073] 비티히 반응은 염기의 존재하에 용매에서 수행된다. 3,4,5-트리메톡시벤질 할라이드와 상응하는 트리아릴포스핀 PAr₃의 반응에 의해 P₃이 얻어진다. 클로라이드 또는 브로마이드를 사용하는 것이 바람직하다. P₃의 예로는 문헌[*J. Fluor. Chem.*, 2003, 123, 101-108]의 102 페이지에 기술된 트리페닐(3,4,5-트리메톡시벤질)포스포늄 클로라이드 또는 WO 02/06279의 15 내지 16 페이지에 기술된 그의 브로마이드 등가물이 있다.

[0074] 이 반응의 용매는 예를 들어 톨루엔, THF, 디메틸포름아미드 (DMF), 클로로포름, DCM, 트리플루오로톨루엔, 이들 용매의 혼합물, 또는 예를 들어 클로로포름/물 혼합물과 같은 수성 2-상 혼합물일 수 있다.

[0075] 사용되는 염기는 바람직하게는 예를 들어 NaHMDS (나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드; CAS [1070-89-9]), KHMDS (칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드; CAS [40949-94-8]), 나트륨 메톡사이드, 나트륨 아미드 또는 수산화나트륨과 같은 강 염기이다. 염기를 포스포늄 염 P₃와 함께 가져와서, 그 다음에 알데히드 P₂ 또는 P'₂를, 사전에 염기와 접촉하게 하였을 포스포늄 염 P₃ 위에 부을 수 있다. 보다 높은 수율의 P₄ 또는 P'₄를 얻을 수 있게 하는 바람직한 대안적인 형태에 따르면, 염기를 알데히드 및 포스포늄 염에 의해 형성된 혼합물 상에 전개시킨다.

[0076] 비티히 반응은 일반적으로 0°C 내지 용매의 환류 온도의 온도에서 수행될 수 있다.

[0077] 단계 (iii): P₄ 또는 P'₄의 탈보호는 하나 이상의 단계에서 보호기 X, 및 적절하다면 PG₁의 성질에 따른 조건하에 수행된다. 당해 기술분야의 숙련자는 적절하다면 이들 조건을 알아보기 위해 문헌["Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, ISBN 978-0-471-69754-1]을 볼 수 있다.

[0078] 따라서, 몇몇 보호기 (예를 들어 X = boc를 갖는 화합물 P₄)에 대해서, 탈보호는 유기 또는 무기 산 AH의 존재하에 수행될 수 있다. 이 경우, 탈보호에 의해 염 형태의 화합물 P₅가 생성된다. 다른 보호기에 대해서, 탈보호는 유기 또는 무기 염기 B의 존재하에 수행될 수 있다. 이 경우, 탈보호에 의해 염기 형태의 화합물 P'₅가 생성된다. 탈보호 반응의 온도는 바람직하게는 0°C 내지 50°C이다. 산은 예를 들어 염산염이 생성되게 하는 염산과 같은 강산일 수 있다. 염기는 예를 들어 수산화나트륨일 수 있다. 또한, 특히 두 개의 상이한 보호기 X 및 PG₁을 포함하는 P'₄의 경우 산 처리 및 염기 처리를 조합할 수 있다.

[0079] 단계 (iv): 필요하다면, Z 이성질체를 유기 합성에 공지된 임의의 정제 기법에 의해 E 이성질체로부터 분리한다. 이는 용매로서 알콜 및 케톤 또는 에스테르를 포함하는 혼합물 및 보다 구체적으로는 메틸 에틸 케톤 (MEK)/물 혼합물을 사용한, 재결정화에 의한 정제일 수 있다.

[0080] 단계 (iii), 또는 적절하다면 단계 (iv) 이후에,

[0081] - 산의 첨가에 의해 염기 형태의 콤프레타스타틴 (예를 들어 (II))을 염 형태의 콤프레타스타틴 (예를 들어 (I))으로, 또는

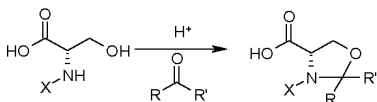
[0082] - 염기의 첨가에 의해 염 형태의 콤프레타스타틴 (예를 들어 (I))을 염기 형태의 콤프레타스타틴 (예를 들어 (II))으로

[0083] 전환시키는 것으로 이루어진 추가 단계가 선택적으로 수행될 수 있다.

[0084] 중간체 P₁ 및 P'₁

[0085] P₁은 케톤과 아민 관능기가 X로 보호된 L-세린 유도체의 반응에 의해 반응식 2에 따라 얻어진다.

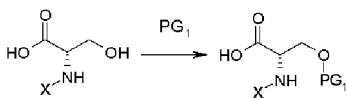
[0086] <반응식 2>



[0087]

[0088] P'₁은 아민 관능기가 X로 보호된 L-세린 유도체의 -OH 관능기의 보호에 의해 얻어진다.

[0089] <반응식 2'>

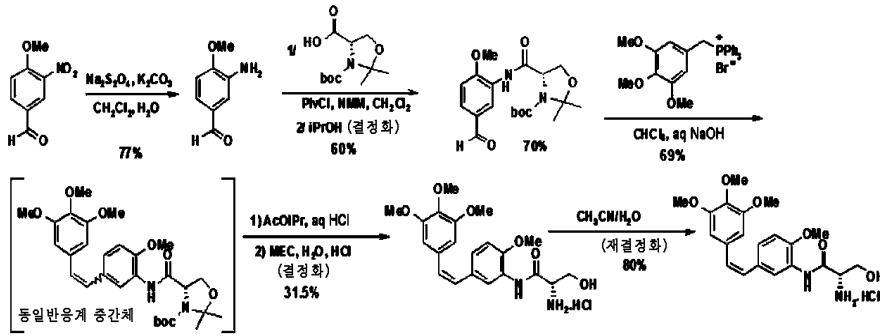


[0090]

[0091] 반응식 2 및 2'의 L-세린의 유도체는 상업적으로 이용가능하거나(예를 들어 N-boc-L-세린), 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 하나 이상의 화학 반응(예를 들어 N-boc-L-세린을 제조할 수 있게 하는 반응과 유사함)을 이용하여 쉽게 접근할 수 있다.

[0092] [실시예]

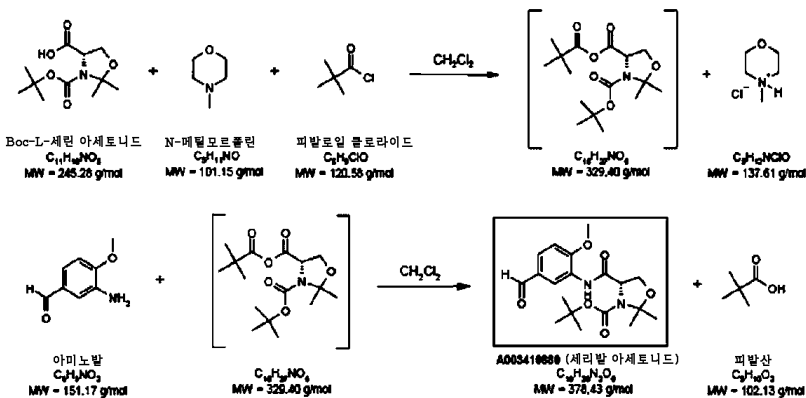
[0093] 실시예 1: 화합물 II의 염산염의 제조



[0094]

[0095] 3-아미노-4-메톡시벤즈알데히드는 문헌[Tetrahedron Letters, 1993, 34(46), 7445-1446]에 따라 상응하는 니트로 화합물의 환원에 의해 얻어졌다.

[0096] P₂의 제조 (단계 (i))



[0097]

[0098] 사용하기 전에, 반응기를 DCM과 함께 준비하여, 진공하에 건조시키고, 15 내지 30 분간 질소를 사용한 플라싱에 의해 퍼징하고, 삼각 플라스크를 아밀렌-안정화 DCM으로 행군 후, 질소하에 건조시켰다. 95 ml의 DCM 및 34.0 g의 boc-L-세린 아세트나이드를 반응기에 충전시키고, 반응기를 4 내지 10℃로 냉각하고, 온도를 4 내지 10℃로 유지하면서 14.3 g의 N-메틸모르폴린을 적하 깔대기를 사용하여 첨가하였다. 적하 깔대기를 2.5 ml의 DCM으로 행구었다. 온도를 4 내지 10℃로 유지하면서 17.1 g의 피발로일 클로라이드를 적하 깔대기를 사용하여 첨가하고, 적하 깔대기를 2.5 ml의 DCM으로 행구었다. 혼합물을 4 내지 10℃에서 2시간 동안 교반하게 유지하였다.

[0099] DCM (95 ml) 중 아미노발 (20.0 g)의 용액을 교반하면서 제조하고, 온도를 4 내지 10℃로 유지하면서 이 용액을 반응기로 전개시켰다. 후속적으로 혼합물을 1시간에 거쳐 20℃로 가열하고, 20℃에서 최소 16 h 동안 교반하게 유지하였다. 100 ml의 탈염수를 20 내지 25℃에서 반응기에 첨가하고, 혼합물을 20 분간 교반하게 두고, 침강에 의해 분리하였다. 생성물을 포함하는 하부 유기 상 및 상부 상 (우세하게 수성)을 배출하였다. 생성물을 포함하는 유기 상을 다시 반응기에 충전시켰다. 140 ml의 1.0N 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 대략 20 분간 교반하게 유지한 후, 침강에 의해 분리하도록 하였다. 생성물을 포함하는 하부 유기 상을 배출하였다. 생성물을 포함하는 유기 상을 다시 반응기에 충전시켰다. 100 ml의 탈염수를 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 대략 20 분간 교반하게 유지한 후, 침강에 의해 분리하도록 하였다. 생성물을 포함하는 하부 유기 상을 배출하였다. 생성물을 포함하는 유기 상을 다시 반응기에 충전시켰다. 100 ml의 이소프로판올을 첨가하였다.

[0100] 100 ml의 잔류 용량이 반응기에 존재할 때까지 대략 30 mbar의 잔류 압력하에 증류를 수행하였다(제킷 내 35±5℃). 온도를 20℃로 조절하고, 혼합물을 20℃에서 3 h 동안 교반하게 두었다. 반응기를 행구고, 케이크를 총 40 ml 용량의 이소프로판올로 두 번 세척하였다. 생성물을 40℃에서 30 mbar의 진공하에 건조시켰다. 단리된 생성물 수율: 60%.

[0101] 비티히 반응 (단계 (ii))

- [0102] 581 g의 포스포늄 염 (1.2 eq.), 전 단계로부터 얻은 350 g의 알데히드 (1.0 eq.) 및 3500 ml의 CHCl_3 를 7 l 반응기에 충전시켰다(짙은 황갈색 용액). 1110 ml의 1N NaOH 용액 (1.2 eq.)을 첨가하였다. 2-상 혼합물을 격렬하게 교반하고, 용액은 담황색으로 되었다. 대략 20 °C로 유지시켰다. 3500 ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 침강에 의해 분리하였다(수성 상의 pH 13). 3500 ml의 물을 사용하여 두 번째 세척을 수행하고, 그 후에 pH는 7이 되었다. 침강에 의한 분리를 수행하고, 노란-오렌지색 유기 상 (346.0 g의 Z 및 136.7 g의 E를 포함하는 용량 4250 ml)을 배출하였다. Z/E 비는 72/28이고, 알데히드에 대한 Z+E 수율은 96.2%이다.
- [0103] 용액을 반응기에 재도입한 후, 100 mbar의 시작 진공 및 45 mbar의 마지막 진공을 갖는 진공하에 (재킷 온도 대략 30°C) CHCl_3 를 증류하여 제거하였다. 혼합물은 시럽이 되었다. 진공을 중단하고, 50 ml의 CHCl_3 및 2500 ml의 AcOiPr을 첨가하고, 유체 용액 (5250 ml)을 얻었다. 증류를 AcOiPr의 첨가와 함께 일정한 용량에서 재개하였다. 결정 (대부분 트리페닐포스핀 옥시드)이 형성되고 여과하여 제거하였다. 목적 생성물을 포함하는 여과물은 다음 단계에서의 사용을 위해 보유하였다. Z/E 비 = 71/29. Z 수율: 68.9%.
- [0104] 산 매질에서의 탈보호 (단계 (iii))
- [0105] 전 단계로부터 얻은 용액 (3045.9 g의 용액, 즉 343.9 g의 Z 및 136.9 g의 E)을 충전시켰다. 295.2 ml의 12N HCl 용액 (4 eq. 생성물에 대해)을 첨가하였다. 2-상 혼합물이 황색에서 어두운 적색으로 변하였다. 1800 ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 침강에 의해 분리하고, 짙은 수성 상을 배출하였다. 900 ml의 물을 유기 상에 첨가하였다. 혼합물을 침강에 의해 분리하고, 수성 상을 배출하였다. 3714 g의 오렌지색 수성 상 (Z/E 비 = 67/33)을 얻었다. 2700 ml의 AcOiPr을 첨가하고, 10 내지 11의 pH가 얻어질 때까지 10N NaOH 용액을 천천히 전개시켰다. 혼합물을 침강에 의해 분리하고, 수성 상을 배출하였다. 2700 ml의 물 및 11 g의 NaCl을 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 교반한 후, 침강에 의해 분리하였다. 이 위스킹(whisking) 작업을 2700 ml의 물을 사용하여 반복하였다. 황색 유기 상 (2760 g)이 회수되었다. Z/E 비 = 68/32. 수율: 35%.
- [0106] 재결정화 (단계 (iv))
- [0107] 5.27 g의 전 단계 생성물, 50 ml의 물, 50 ml의 AcOiPr 및 1.32 ml의 30% 수산화나트륨 용액을 250 ml 3구 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 30 분간 교반하였다. 침강에 의해 분리하고 수성 상 (pH = 10)을 배출하였다. 물 (50 ml)을 사용하여 두 번의 위스킹 작업을 수행하였다. 두 번째 위스킹 작업 후, pH는 7이 되었다. 유기 상을 건조한 상태까지 증발시키고(40°C, 60 mbar의 진공), 잔류물을 오븐 (40°C)에서 건조시켰다. 고형물 (5.49 g)을 11.2 ml의 MEC에 흡수시키고, 1.00 ml의 12N HCl 용액 (밀도 = 1.18)을 용액에 첨가하였다. 소량의 생성물을 서서히 결정화되게 하였다. 0.36 ml의 물을 첨가하고, 대부분의 결정화된 생성물을 재용해시켰다. 그 후에, 2.70 ml의 MEC를 첨가하고, 결정화가 다시 일어나게 하였다. 혼합물을 주위 온도에서 5 일간 교반하였다. Z/E 비 = 93/07을 갖는 생성물을 얻었다. Z 수율: 45%.
- [0108] 실시예 1a: 화합물 (II)의 염산염의 제조
- [0109] 비티히 반응 (단계 (ii))
- [0110] 44.8 g의 포스포늄 염 (1.2 eq.), 전 단계로부터 얻은 27 g의 알데히드 (1.0 eq.) 및 270 ml의 CHCl_3 를 500 ml 반응기에 충전시켰다(짙은 황갈색 용액). 85.6 ml의 1N NaOH 용액 (1.2 eq.)을 첨가하였다. 2-상 혼합물을 격렬하게 교반하고, 용액은 담황색으로 되었다. 대략 20 °C에서 대략 4 h 동안 유지시켰다. 270 ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 침강에 의해 분리하였다(수성 상의 pH 13). 270 ml의 물을 사용하여 두 번째 세척 작업을 수행하고; 그 후에 pH는 7이 되었다. 혼합물을 침강에 의해 분리하고, 노란-오렌지색 유기 상 (중량 470.4 g, 26.7 g의 Z 및 11.2 g의 E를 포함함)을 배출하였다. Z/E 비는 70/30이고, 알데히드에 대한 Z+E 수율은 98%이고, 알데히드에 대한 Z 수율은 69.0%이다.
- [0111] 용액을 반응기로 재도입한 후, 감압 (대략 30°C에서 45 내지 100 mbar)하에 이소프로필 아세테이트로의 용매 변화를 수행하였다. 작업 마지막에, 잔류 용량을 203 ml로 조절하였다. 결정이 형성되고, 이 결정을 여과하여 제거하고, 이소프로필 아세테이트로 세척하였다. 반응 생성물을 포함하는 여과물은 다음 단계에서 그대로 사용되었다. Z/E 비 = 70/30. Z 수율: 69.0%.
- [0112] 산성 매질에서의 탈보호 (단계 (iii))
- [0113] 전 단계로부터 얻은 용액 (248.0 g의 용액, 즉 26.7 g의 Z 및 11.2 g의 E)을 500 ml의 반응기에 충전시켰다. 23.3 ml의 12N HCl 용액 (4 eq. 생성물에 대해)을 첨가하였다. 2-상 혼합물이 황색에서 어두운 적색으로 변하

였다. 혼합물을 20℃에서 대략 5 h 동안 교반하게 유지하였다. 137 ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 10 분간 교반하고, 침강에 의해 분리하고, 짙은 수성 상을 배출하였다. 69 ml의 물을 유기 상에 첨가하였다. 혼합물을 침강에 의해 분리하고, 수성 상을 배출하였다. 283.6 g의 오렌지색 수성 상 (Z/E 비 = 66/34)을 얻었다. 206 ml의 AcOiPr을 첨가하고, 10 내지 11의 pH가 얻어질 때까지 10N NaOH 용액을 천천히 전개시켰다. 혼합물을 침강에 의해 분리하고, 수성 상을 배출하였다. 206 ml의 물 및 2.1 g의 NaCl을 첨가하고, 혼합물을 격렬하게 교반한 후, 침강에 의해 분리하였다. 이 작업을 두 번 반복하였다. 황색 유기 상 (35.0 g, Z/E 비 = 66/34)을 회수하고 건조시켰다. 이 잔류물을 108.3 g의 MEC에 흡수시켰다. 용액을 얻었다. 5.82 ml의 12N HCl 및 2.75 ml의 물을 연속해서 첨가하였다. 후속적으로 75 mg의 순수 Z 이성질체의 첨가에 의해 개시를 수행하였다. 혼합물을 20℃에서 24 h 동안 교반하게 유지한 후, 얻어진 슬러리를 여과하였다. 케이크를 가능한 건조하게 빼낸 후, 오븐 (50℃, 60 mbar)에서 건조시켰다. 이렇게 하여 7.15 g의 베이지색 미세 분말을 얻었다: Z 수율: 31.5%, Z/E 비 = 95.9/4.1.

[0114] 재결정화 (단계 (iv))

[0115] 488 mg의 화합물 (I) (Z/E 비 = 93.5/6.5), 0.115 ml의 물 및 268 ml의 아세토니트릴을 5 ml 등근-바닥 플라스크에 충전시켰다. 혼합물을 35℃로 가열하고, 용액이 얻어질 때까지 교반한 후, 20℃로 냉각시켰다. 3 mg의 순수 Z 이성질체의 첨가와 함께 이 온도에서 개시를 수행하였다. 혼합물을 30 분간 교반하게 유지한 후, 3.44 ml의 아세토니트릴을 대략 2 h에 걸쳐 전개시켰다. 후속적으로 혼합물을 20℃에서 18 h 동안 교반하게 유지하고 여과하였다. 수득된 케이크를 오븐 (50℃, 60 mbar)에서 건조시켰다. 이렇게 하여, 99.65/0.35의 Z/E 비, 즉 80%의 수율로 367 mg의 목적 생성물을 얻었다.