



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 239/28 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0132829

(43) 공개일자 2006년12월22일

(21) 출원번호 10-2006-7010002

(22) 출원일자 2006년05월23일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년05월23일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/004481

(87) 국제공개번호 WO 2005/042522

국제출원일자 2004년10월22일

국제공개일자 2005년05월12일

(30) 우선권주장 0324791.3 2003년10월24일 영국(GB)

(71) 출원인
아스트라제네카 유케이 리미티드
영국 런던 더블유1케이 1엘엔 스탠호프 게이트 15
시오노기세이야쿠가부시키가이샤
일본국 오오사카시 주우오꾸 도슈마찌 3쵸메 1방 8고

(72) 발명자
오까다, 테즈오
일본 553-002 오사카시 후쿠시마꾸 사기스 5쵸메 12-4시오노기세이야
쿠가부시키가이샤
호르베리, 존
영국 비에스10 7제트이 브리스톨 할렌 세번 로드 아블론 워크스아스트
라제네카
라판, 데이비드, 데르모트, 패트릭
영국 에스케이10 2엔에이 체셔 마클레스필드 차터 웨이아스트라제네카

(74) 대리인
장수길
김영

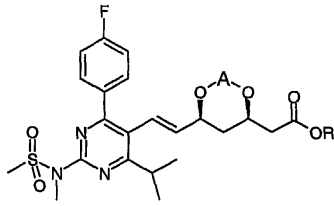
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 로수바타딘(E)-7- [4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2- [메틸(메틸술포닐)아미노] 피리미딘-5-일] (3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법 및 그의 결정질 중간체

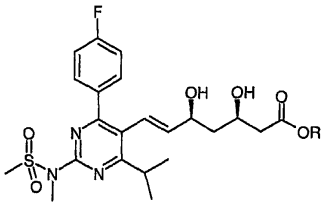
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 8 또는 10의 결정질 화합물의 단리를 통해 하기 화학식 7의 화합물로부터 HMGC_oA 리덕타제 억제제로 유용한 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

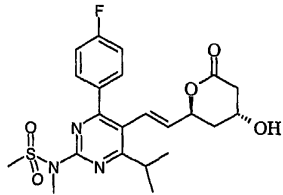
<화학식 7>



<화학식 8>



<화학식 10>



식 중,

A는 아세탈 또는 케탈 보호기이고,

R은 알킬이다.

또한, 화학식 7, 8 및 10의 결정질 중간체에 관한 것이다.

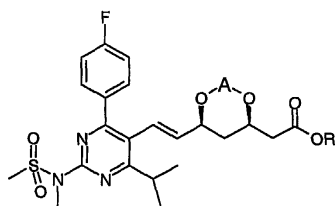
특허청구의 범위

청구항 1.

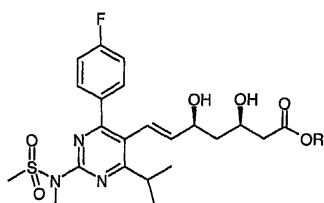
- 하기 화학식 7의 화합물 중의 아세탈 보호기의 산 가수분해 및 생성된 하기 화학식 8의 결정질 화합물의 단리;
- 화학식 8의 화합물의 임의의 재결정화;
- 화학식 8의 화합물 중의 에스테르기의 가수분해로 인한 하기 화학식 9의 디히드록시 카르복실레이트 유도체 또는 화학식 1의 화합물의 수득; 및
- 필요에 따라, 화학식 1의 화합물로의 화학식 9의 화합물의 전환

을 포함하는 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법.

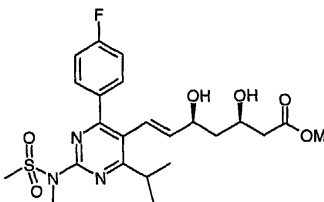
<화학식 7>



<화학식 8>



<화학식 9>



식 중,

A는 아세탈 또는 케탈 보호기이고,

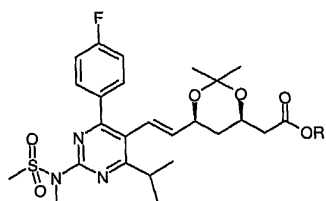
R은 (1-6C)알킬이고,

M은 수소, 또는 칼슘 이외의 금속 카운터이온이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 화학식 7의 화합물이 하기 화학식 7a의 화합물인 방법.

<화학식 7a>



청구항 3.

제1항의 단계 c) 및 d)에 청구된 화학식 8의 결정질 화합물로부터의 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸sul포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R이 메틸, 에틸, 이소-프로필, tert-부틸 또는 헥실인 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R이 에틸, 이소-프로필 또는 tert-부틸인 방법.

청구항 6.

2-췌타 = 9.5, 13.6 및 17.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 메틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트인 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 7의 결정질 화합물.

청구항 7.

2-췌타 = 15.9, 18.4 및 19.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 에틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트인 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 7의 결정질 화합물.

청구항 8.

2-췌타 = 7.8, 11.6 및 15.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 이소-프로필 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트인 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 7의 결정질 화합물.

청구항 9.

2-췌타 = 5.3, 7.1 및 18.9에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 n-헥실 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트인 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 7의 결정질 화합물.

청구항 10.

2-췌타 = 8.1, 11.3 및 19.9에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 에틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트인 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 8의 결정질 화합물.

청구항 11.

2-췌타 = 9.8, 17.3 및 21.1에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 이소-프로필-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트인 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 8의 결정질 화합물.

청구항 12.

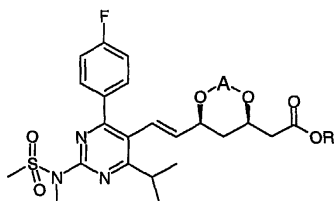
2-세타 = 18.2, 19.9 및 20.8에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 tert-부틸-(*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트인 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 8의 결정질 화합물.

청구항 13.

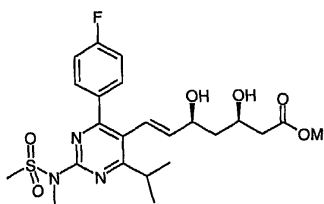
- 하기 화학식 7의 화합물 중의 아세탈 보호기의 산 가수분해 및 생성된 하기 화학식 10의 결정질 화합물의 단리;
- 화학식 10의 화합물의 임의의 재결정화;
- 화학식 10의 화합물의 가수분해로 인한 하기 화학식 9의 디히드록시 카르복실레이트 유도체 또는 화학식 1의 화합물의 수득; 및
- 필요에 따라, 화학식 1의 화합물로의 화학식 9의 화합물의 전환

을 포함하는 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법.

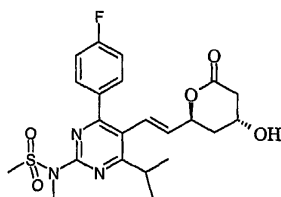
<화학식 7>



<화학식 9>



<화학식 10>



식 중,

A는 아세탈 또는 케탈 보호기이고,

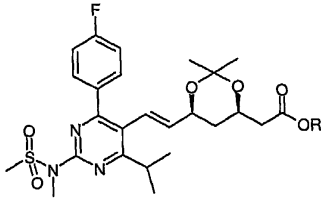
R은 (1-6C)알킬이고,

M은 수소, 또는 칼슘 이외의 금속 카운터이온이다.

청구항 14.

제13항에 있어서, 화학식 7의 화합물이 하기 화학식 7a의 화합물인 방법.

<화학식 7a>



청구항 15.

제13항의 단계 b) 및 c)에 청구된 화학식 10의 결정질 화합물로부터의 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법.

청구항 16.

2-세타 = 7.9, 11.9, 15.9, 20.3, 21.7 및 22.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산-(3,6)-락톤.

청구항 17.

용액으로부터의 제16항에 청구된 결정질 화합물의 단리 및 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 무정형 형태로의 후속적인 전환을 포함하는, 무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 형성 방법.

청구항 18.

무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 단리에 대한 가공처리 조제로서의 제16항에 청구된 화합물의 용도.

청구항 19.

폐액으로부터의 무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 회수에 대한 가공처리 조제로서의 제16항에 청구된 화합물의 용도.

청구항 20.

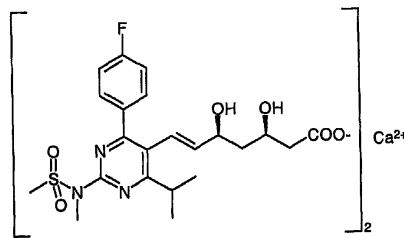
무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 제조에서 중간체로서의 제16항에 청구된 화합물의 용도.

명세서

기술분야

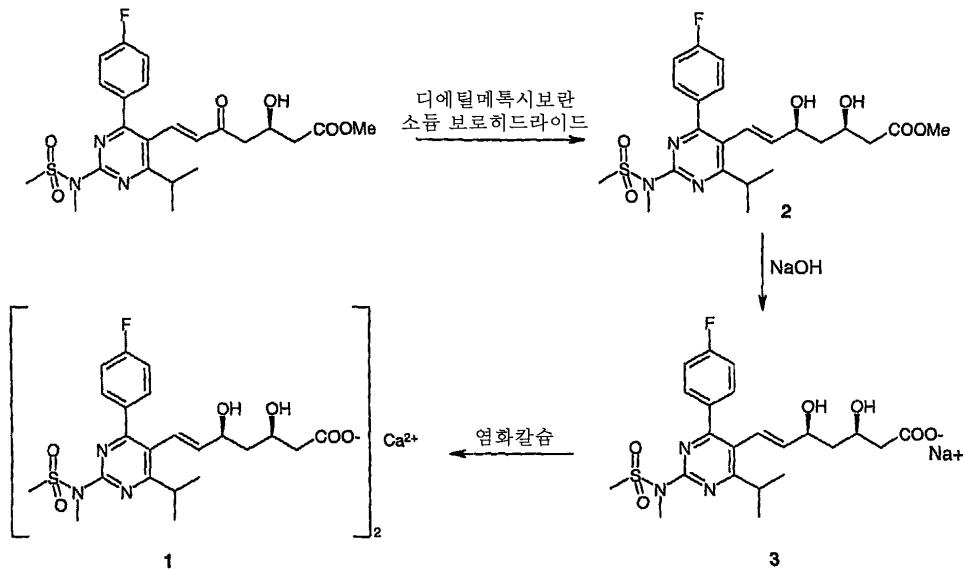
본 발명은 화학적 방법, 특히, 특별히 고콜레스테롤혈증, 고지단백혈증 및 아테롬성경화증의 치료에 유용한 제약의 제조에 유용한 하기 화학식 1의 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산 칼슘 염 (하기 도식함)의 제조를 위한 화학적 방법의 개선에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학적 방법에서 유용한 결정질 중간체에 관한 것이다.

화학식 1



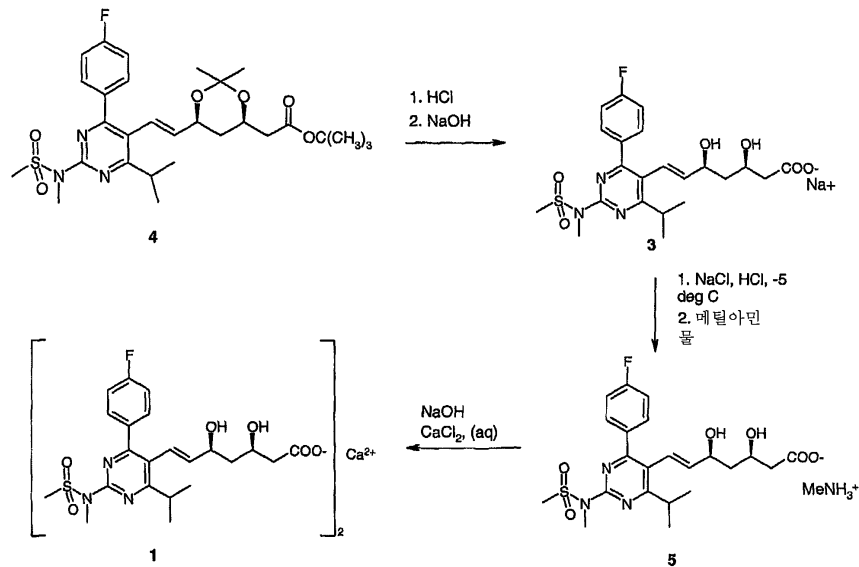
화합물 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산 (이하, '작용제(Agent)'라 칭함)의 나트륨 염 (3) 및 칼슘 염 (1)은 유럽 특허 제0521471호에 개시되어 있다. 이 특허에는 또한 하기 반응식 1에 나타내는 바와 같이 디히드록시 에스테르 (2) 및 나트륨 염 (3)을 통한 칼슘 염 (1)의 합성 방법이 기재되어 있다. 이에 따라 형성된 칼슘 염을 수집하고, 건조시키고, 필요에 따라 추가로 가공처리될 수 있다.

반응식 1



본 발명자들의 국제 특허 출원 제WO 00/49014호에는 하기 반응식 2에 나타내는 바와 같이 예시된, 화합물 tert-부틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트 (BEM) (4)로부터 또한 나트륨 염 (3)을 통해 칼슘 염으로의 다른 경로가 기재되어 있다.

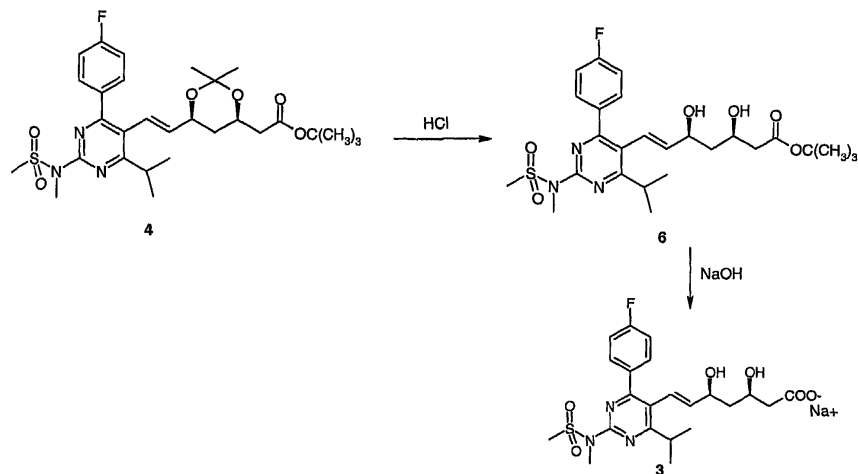
반응식 2



제WO 00/49014호에 기재된 바와 같이, BEM (4)으로부터 칼슘 염 (1)으로의 변환은 상기 반응식 2에 나타난 메틸아민 염 (5)을 통해 수행될 수 있다. 이 중간체 결정질 메틸아민 염의 단리는 (무정형) 칼슘 염의 최종 형성 전에 재결정화에 의한 정제를 가능하게 한다. 그러나, 메틸아민 염의 형성은 공정에 추가 단계를 도입시키며, 이는 제조에 일반적으로 바람직하지 않다 (예를 들어, 추가 비용 및 추가 불순물의 도입에 대한 가능성 때문임).

반응식 2에서 BEM (4)으로부터 나트륨 염 (3)으로의 변환은 하기 반응식 3에 하기 나타내는 바와 같이 2 단계로 수행된다.

반응식 3



염산으로의 처리는 아세탈을 디올 (6) (본원에서 BED로 칭함)로 가수분해하고, 이어서 수산화나트륨으로의 처리는 에스테르를 가수분해하여 모(parent) 카복실산의 나트륨 염 (3)을 수득한다. 중간체 화합물 BED (6)는 제WO 00/49014호에 기재된 방법으로 단리되지 않는다. 유사한 메틸 에스테르 (2)는 유럽 특허 제0521471호에 시럽으로 기재되어 있고, 따라서 유사성 때문에 BED (6)의 단리는 방법에 임의의 이점을 제공할 것으로 예상되지 않을 것이다.

그러나, 본 발명자들은 BED 및 다른 (1-6C)알킬 에스테르 유사체가 유리하게는 단리 및 재결정화되어 수행될 정제를 위해 중간체 염, 예컨대 메틸아민 염의 단리의 필요성을 제거할 수 있는 일반적 결정질 화합물임을 놀랍게도 밝혀냈다.

따라서, 본 발명은

a) 하기 화학식 7의 화합물 중의 아세탈 보호기의 산 가수분해 및 생성된 하기 화학식 8의 결정질 화합물의 단리;

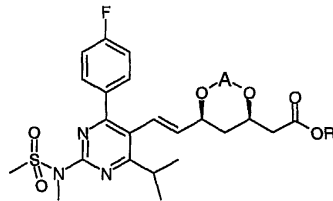
b) 화학식 8의 화합물의 임의의 재결정화;

c) 화학식 8의 화합물 중의 에스테르기의 가수분해로 인한 하기 화학식 9의 디히드록시 카르복실레이트 유도체 또는 화학식 1의 화합물의 수득; 및

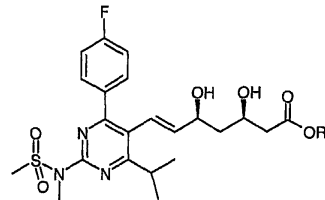
d) 필요에 따라, 화학식 1의 화합물로의 화학식 9의 화합물의 전환

을 포함하는 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법을 제공한다.

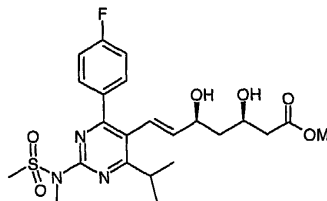
화학식 7



화학식 8



화학식 9



식 중,

A는 아세탈 또는 케탈 보호기이고,

R은 (1-6C)알킬이고,

M은 수소, 또는 칼슘 이외의 금속 카운터이온이다.

본 발명의 추가 측면에서 화학식 8의 결정질 화합물을 제공한다.

또한, 본 발명자들은 BEM (4)의 유사체인 화학식 7의 일부 화합물이 또한 결정질이고, 그 자신이 물질 품질의 개선이 필요한 경우에 재결정화될 수 있는 유용한 중간체임을 밝혀냈다. 이들 결정질 화합물은 신규하고, 각각이 독립적으로 본 발명의 추가 측면을 제공한다.

따라서, 본 발명의 추가 측면에서 2-썬타 = 9.5, 13.6 및 17.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 메틸 (*E*)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4*R*,6*S*)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 5.7, 9.5, 13.6, 17.5, 19.9 및 22.4에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 메틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 5.7, 8.7, 9.5, 13.6, 17.5, 19.0, 19.9, 20.8, 21.8 및 22.4에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 메틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 도 1에 나타내는 바와 실질적으로 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 메틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 15.9, 18.4 및 19.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 에틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 15.9, 18.4, 19.5, 23.0, 24.3 및 25.0에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 에틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 5.9, 8.0, 12.2, 15.9, 18.4, 19.5, 19.7, 23.0, 24.3 및 25.0에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 에틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 도 2에 나타내는 바와 실질적으로 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 에틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 7.8, 11.6 및 15.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 이소-프로필 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 6.9, 7.0, 7.8, 8.7, 11.6 및 15.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 이소-프로필 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 6.9, 7.0, 7.8, 8.7, 10.4, 11.6, 13.0, 14.7, 15.5 및 20.2에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 이소-프로필 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 도 3에 나타내는 바와 실질적으로 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 이소-프로필 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 5.3, 7.1 및 18.9에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 n-헥실 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 5.3, 7.1, 14.2, 14.8, 18.9 및 21.4에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 n-헥실 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 5.3, 7.1, 11.4, 14.2, 14.8, 18.9, 20.1, 20.4 및 21.4에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 n-헥실 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 도 4에 나타내는 바와 실질적으로 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 n-헥실 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 8.1, 11.3 및 19.9에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 에틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 8.1, 11.3, 12.4, 19.9, 21.0 및 22.1에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 에틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 4.3, 8.1, 11.3, 12.4, 15.1, 19.9, 21.0, 21.7, 22.1 및 23.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 에틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 도 5에 나타내는 바와 실질적으로 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 에틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 9.8, 17.3 및 21.1에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 이소-프로필-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 9.8, 12.2, 17.3, 19.6, 20.1 및 21.1에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 이소-프로필-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 9.8, 12.2, 13.6, 17.3, 18.5, 19.6, 20.1, 21.1, 22.4 및 23.3에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 이소-프로필-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 도 6에 나타내는 바와 실질적으로 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 이소-프로필-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 18.2, 19.9 및 20.8에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 tert-부틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 9.8, 18.2, 19.9, 20.6, 20.8 및 26.3에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 tert-부틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 9.8, 17.4, 18.2, 19.4, 19.9, 20.6, 20.8, 22.1, 25.1 및 26.3에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 tert-부틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 도 7에 나타내는 바와 실질적으로 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 tert-부틸-(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트를 제공한다.

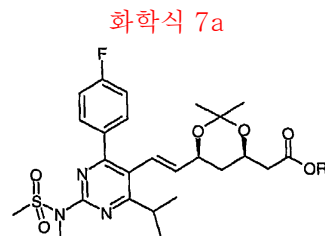
BEM (4)의 결정질 다형체를 본 발명의 추가 측면으로서 제공한다.

X선 분말 회절 스펙트럼은 시에만스(Siemans) 단일 규소 결정 (SSC) 웨이퍼 마운트 상에 결정질 형태의 샘플을 탑재하고, 현미경 슬라이드의 조력으로 샘플을 박막내로 스프레딩함으로써 측정하였다. 샘플은 (계수 통계를 개선하기 위해) 1 분당 30 회전수에서 회전시키고, 1.5406 Å의 파장을 갖는 40 kV 및 40 mA에서 운행하는 길고 미세한 초점 구리 관(copper long-fine focus tube)에 의해 생성된 X선을 조사하였다. 조준된 X선원은 V20 (20 mm 통과 길이)에서의 자동 가변 발산 슬릿 세트를 통해 통과하고, 반사방사선은 2 mm 안티스캐터 슬릿 및 0.2 mm 검출기 슬릿을 통해 지향하였다. 샘플을 쉼타-쉼타 방식에서 2° 내지 40° 2-쉼타 범위에 걸쳐 0.02° 2-쉼타 증가당 4초 동안 (연속 스캔 방식) 노출시켰다. 운행 시간은 2시간 6분 40초이었다. 기기는 검출기로서 섬광 계수기를 장착하였다. 제어 및 데이터 획득은 디프락 AT(Diffract AT) (소카빔(Socabim)) 소프트웨어로 운행하는 DECpc LPv 433sx 개인 컴퓨터에 의해 수행하였다.

X선 분말 회절 패턴의 2-쉼타 값이 다른 기계 또는 다른 샘플 간에 다소 변할 수 있어서 인용하는 값이 절대적으로 해석되지 않는다는 것으로 이해될 것이다. 또한, 피크의 상대적 강도가 시험 하의 샘플의 배향에 따라 달라져서 본원에 포함되는 XRD 추적에서의 강도가 설명에 도움이 되지만 절대적 비교에 사용될 의도는 아니라는 것으로 이해될 것이다.

본 발명에 따라 수득된 결정질 형태는 화학식 7 또는 8의 각 화합물의 다른 결정 및 비-결정 형태가 실질적으로 함유하고 있지 않다. 용어 "다른 결정 및 비-결정 형태가 실질적으로 함유되어 있지 않은"은 목적하는 결정 형태가 50% 미만, 바람직하게는 10% 미만, 더 바람직하게는 5% 미만의 임의의 다른 형태의 화합물을 함유한다는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

아세탈 보호기 A에 대한 적합한 값은 제EP0319847호에 기재되어 있다. A에 대한 바람직한 값은 이소-프로필리덴이어서 화학식 7의 화합물은 하기 화학식 7a의 화합물이 된다.



편리하게는, 화학식 7, 7a 및 8의 화합물에서, R은 (2-6C)알킬이다. 더 편리하게는, R은 (2-5C)알킬이다.

적합하게는 R은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, tert-부틸, 펜틸 및 n-헥실로부터 선택된다.

바람직하게는 R은 메틸, 에틸, 이소-프로필, tert-부틸 및 n-헥실로부터 선택된다.

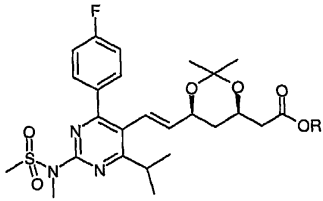
더 바람직하게는 R은 에틸, 이소-프로필 및 tert-부틸로부터 선택된다.

본 발명의 추가 측면에서,

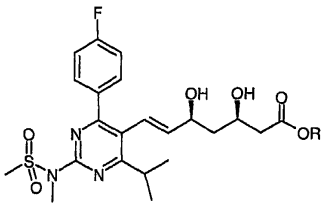
- 하기 화학식 7a의 화합물 중의 아세탈 보호기의 산 가수분해 및 생성된 하기 화학식 8의 결정질 화합물의 단리;
- 화학식 8의 화합물의 임의의 재결정화;
- 화학식 8의 화합물 중의 에스테르기의 가수분해로 인한 하기 화학식 9의 디히드록시 카르복실레이트 유도체 또는 화학식 1의 화합물의 수득; 및
- 필요에 따라, 화학식 1의 화합물로의 화학식 9의 화합물의 전환

을 포함하는 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법을 제공한다.

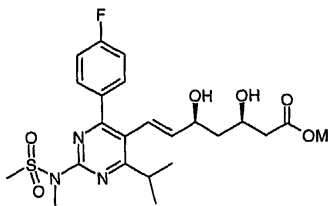
<화학식 7a>



<화학식 8>



<화학식 9>



식 중,

R은 에틸, 이소-프로필 또는 tert-부틸이고,

M은 수소, 또는 칼슘 이외의 금속 카운터이온이다.

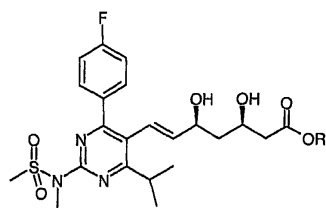
본 발명의 추가 측면에서

a) 하기 화학식 8의 결정질 화합물 중의 에스테르기의 가수분해로 인한 하기 화학식 9의 디히드록시 카르복실레이트 유도체 또는 화학식 1의 화합물의 수득; 및

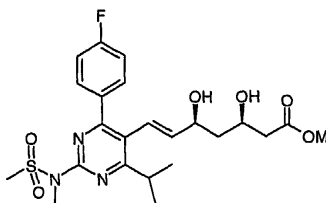
b) 필요에 따라, 화학식 1의 화합물로의 화학식 9의 화합물의 전환

을 포함하는 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법을 제공한다.

<화학식 8>



<화학식 9>



식 중,

R은 상기 정의한 바와 같고,

M은 수소, 또는 칼슘 이외의 금속 카운터이온이다.

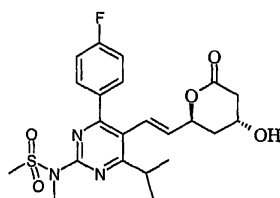
본 발명의 이 측면에서 화학식 8의 화합물은 임의의 통상적 방법, 예컨대 상기 기재되고, 참조된 방법에 의해 제조할 수 있다.

본 발명의 추가 측면에서, 무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 제조에서 중간체로서의 화학식 7a의 결정질 화합물의 용도를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서, 무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 제조에서 중간체로서의 화학식 8의 결정질 화합물의 용도를 제공한다.

화학식 7의 화합물에서 아세트알기 A의 가수분해에 대한 일부 조건하에, R기는 또한 동시에 가수분해되어 결정질 락톤 (10) [(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산-(3,6)-락톤을 형성시킬 수 있고; 또한 N-(4-(4-플루오로페닐)-5-{(E)-2-[(2S,4R)-4-히드록시-6-옥소테트라히드로-2H-피란-2-일]에테닐}-6-이소프로필피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술포나미드]로도 기재된다. 이 화합물은 이하에 "락톤"으로 기재한다.

화학식 10



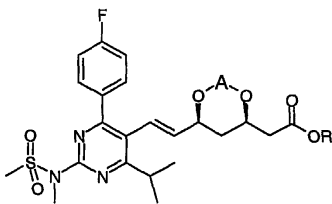
화학식 7, 예를 들어 7a의 화합물에서 화학식 10의 화합물로의 전환에 대한 적합한 조건은 예를 들어 수성 산 (예컨대 염산)의 처리 및 톨루엔 또는 MTBE (메틸 tert-부틸 에테르)의 공비 증류에 의한 물의 제거이다. 결정질 락톤 (10)은 화합물 (8) 대신에 단리되고, 이어서 수성 염기 중의 가수분해에 의해 화학식 9 또는 화학식 1의 화합물로 전환될 수 있다.

따라서, 본 발명의 추가 측면에서,

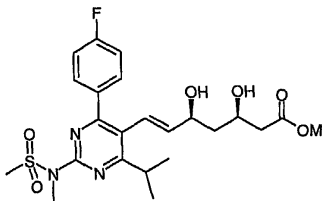
- a) 하기 화학식 7의 화합물 중의 아세탈 보호기의 산 가수분해 및 생성된 하기 화학식 10의 결정질 화합물의 단리;
- b) 화학식 10의 화합물의 임의의 재결정화;
- c) 화학식 10의 화합물의 가수분해로 인한 하기 화학식 9의 디히드록시 카르복실레이트 유도체 또는 화학식 1의 화합물의 수득; 및
- d) 필요에 따라, 화학식 1의 화합물로의 화학식 9의 화합물의 전환

을 포함하는 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법을 제공한다.

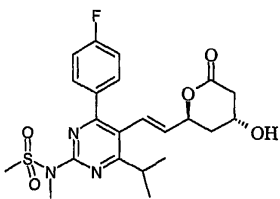
<화학식 7>



<화학식 9>



<화학식 10>



식 중,

A는 아세탈 또는 케탈 보호기이고,

R은 (1-6C)알킬이고,

M은 칼슘 이외의 금속 카운터이온이다.

바람직하게는 단계 c)는 수성 염기, 예컨대 알칼리 금속 염기, 예를 들어 수산화나트륨 (M은 Na임), 또는 수산화칼륨 (M은 K임)에서 가수분해함으로써 수행된다.

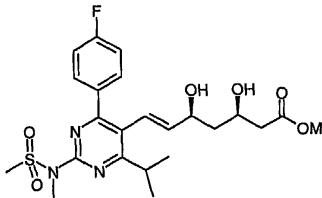
본 발명의 추가 측면에서

a) 하기 화학식 10의 결정질 화합물 중의 에스테르기의 가수분해로 인한 하기 화학식 9의 디히드록시 카르복실레이트 유도체 또는 화학식 1의 화합물의 수득; 및

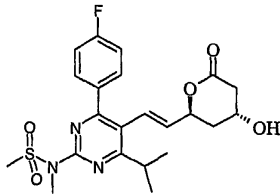
b) 필요에 따라, 화학식 1의 화합물로의 화학식 9의 화합물의 전환

을 포함하는 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘 염의 제조 방법을 제공한다.

<화학식 9>



<화학식 10>



식 중,

M은 칼슘 이외의 금속 카운터이온이다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 7.9, 15.9 및 20.3에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산-(3,6)-락톤을 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 2-세타 = 7.9, 11.9, 15.9, 20.3, 21.7 및 22.5에 피크가 있는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산-(3,6)-락톤을 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서 도 8에 나타내는 바와 실질적으로 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산-(3,6)-락톤을 제공한다.

작용제의 무정형 칼슘 염의 단리에 대해 제WO 00/49014호에 기재된 방법 또는 상이한 염 형태의 (실질적인) 수용액으로부터의 작용제의 칼슘 염의 무정형 형태의 침전에 대해 제WO 2004/014872호에 기재된 방법이 폐액, 예컨대 침전된 염을 여과해낸 후 남은 모액에서 작용제의 잔존 칼슘 염의 부분에 일반적으로 이른다는 것이 인식될 것이다. 매우 작은 부분의 이러한 잔류물 조차도 프로세스가 상업적 제조 규모로 반복적으로 수행되는 경우에 유의한 재정상 손실을 나타낼 수 있다. 이러한 잔류물에서의 임의의 저하는 또한 환경적 이점을 잠재적으로 제공하며, 폐수가 처리될 수 있기 전에 요구되는 처리량을 저하시킨다.

본 발명자들은 이 손실이 상기 폐액 (예컨대, 모액)을 처리하여 작용제의 잔류 칼슘 염이 결정질 락톤으로서 단리되고, 임의로 재-결정화되고, 이어서 재-처리되어 작용제의 목적 칼슘 염을 형성시킴으로써 극복할 수 있다는 것을 밝혀냈다. 따라서, 락톤은 작용제의 무정형 형태를 단리하기 위한 가공처리 조제로서 유용성을 가진다.

따라서, 본 발명의 추가 측면에서, 용액으로부터의 결정질 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산-(3,6)-락톤의 단리 및 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 무정형 형태로의 차후 전환을 포함하는, 무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 형성 방법을 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서, 무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염을 단리하기 위한 가공처리 조제로서의 락톤 (상기 정의된 바와 같음)의 용도를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서, 폐액으로부터 무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염을 회수하기 위한, 가공처리 조제로서의 락톤 (상기 정의된 바와 같음)의 용도를 제공한다.

본 발명의 추가 측면에서, 무정형 비스[(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산] 칼슘 염의 제조에서 중간체로서의 락톤 (상기 정의된 바와 같음)의 용도를 제공한다..

MTBE는 폐액, 예컨대 모액으로부터 결정질 락톤을 단리하기 위해 사용할 수 있다. MTBE는 또한 락톤에 대해 적합한 재결정화 용매이다.

본 발명의 방법에 의해 형성된 화학식 I의 화합물의 유용성을 제EPA 521471호에 기재된 것을 비롯한 표준 시험 및 임상 연구에 의해 입증할 수 있다.

본 발명의 추가 측면은 상기 기재한 본 발명의 방법에 의해 수득한 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 추가 측면은 상기 기재한 본 발명의 방법에 의해 수득가능한 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 추가 특징에 따라, 본 발명의 방법에 의해 형성된 유효량의 화학식 I의 화합물을 온혈 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, HMG CoA 리덕타제의 억제가 유익한 질환 상태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 질환 상태에 사용하기 위한 의약 제조에서의 본 발명의 방법에 의해 형성된 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 HMG CoA 리덕타제가 관련된 질환의 치료가 필요한 온혈 동물, 특히 인간에게 통상적 제약 조성물의 형태로 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면에서, 본 발명의 방법에 의해 형성된 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 담체와 혼합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

이러한 조성물은 치료할 질환 상태에 대한 표준 방식으로, 예를 들어 경구, 국소, 비경구, 협측, 비강, 질내 또는 직장 투여 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이들 목적을 위해, 화학식 I의 화합물은 당업계에 공지된 수단으로 예를 들어, 정제, 캡슐, 수성 또는 유성 용액, 현탁액, 에멀전, 크림, 연고, 젤, 비강 스프레이, 좌제, 미분 분말 또는 흡입용 에어로졸 형태 및 비경구용 (정맥내, 근내 또는 주입을 포함)으로 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액 또는 멸균 에멀전 형태로 제제화될 수 있다. 투여의 바람직한 경로는 경구이다. 화학식 I의 화합물은 예를 들어 제EPA 521471호에 제시된 범위 중의 일일 투여량으로 인간에게 투여할 수 있다. 일일 투여량은 필요에 따라 나누어서 투여될 수 있으며, 투여되는 정량 및 투여 경로는 치료될 환자의 체중, 연령 및 성별, 및 당업계에 공지된 기준에 따라 치료될 특정 질환의 상태에 따라 변할 수 있다.

본 발명의 추가 특징에 따라, 상기 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 혼합하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

본 발명을 이제 하기 실시예에 의해 설명할 것이다. ^1H NMR은 전계 강도 400MHz에서 운행하는 브루커(Bruker) DPX400을 사용하여 분석하였고, 달리 나타내지 않는 한 중수소클로로포름(*deuteriochloroform*) 중에서 운행하였다. 화학적 이동은 테트라메틸실란에 상대적으로 백만분율로 나타낸다. 피크 다중도는 s = 일중향, d = 이중향, sept = 칠중향, q = 사중향, t = 삼중향, dd = 이중향의 이중향, dt = 삼중향의 이중향, m = 다중향과 같이 나타낸다.

화학식 7 및 8의 결정질 화합물, 및 결정질 락톤은 당업계에 공지된 다른 방법에 의해 추가로 특성화될 수 있다는 것도 인식될 것이다.

화학식 7의 화합물의 일반적 합성 방법:

R= 이소-프로필인 경우의 실시예: 이소-프로필 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트

소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (80.47 mL, 테트라히드로푸란 (THF) 중의 1.0M)를 THF (477.1 mL) 중의 디페닐 [4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일메틸] 포스핀 옥시드 (40.43 g, 75 mmol)의 냉각 용액에 -65℃에서 30분에 걸쳐 온도를 -65℃로 유지하며 적가하였다. 톨루엔 (21.68 g) 중의 이소프로필-2-[4-(4R,6S)-6-포르밀-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일]아세테이트를 용액에 35분에 걸쳐 온도를 -65℃로 유지하며 적가하였다. 용기의 함유물을 -65℃에서 15분 동안 유지하고, 이어서 10℃로 80분에 걸쳐 평탄하게 가온하였다. 물 (40.4 mL), 이어서 아세트산 (6.87 g, 114 mmol)을 첨가하여 2상 연황색 용액을 수득하였다. 배치를 이어서 대기압에서 증류시켜 증류물 약 485 mL를 제거하였다. 이 용액을 순차적으로 물 (84 mL), 7.0% 중량/중량(w/w) 중탄산나트륨 (92.6 g), 1.8% w/w 중탄산나트륨 (91.1 g) 및 물 (63.5 mL)로 세척하였다. 생성된 유기상을 약 270 mbar의 진공 하에 증류시켜 증류 플라스크 내에 용액 약 95 mL를 남겼다 (증류물 약 229 mL 제거함). 메탄올 (202 mL)을 50℃에서 플라스크에 충전하고, 용액을 대기압에서 증류시켜 증류물 약 134 mL를 제거하였다. 추가 부분의 메탄올 (229 mL)을 50℃에서 용액에 첨가하고, 배치를 40℃로 30분에 걸쳐 냉각시켰다. 배치를 30분에 걸쳐 25℃로, 30분에 걸쳐 0 내지 5℃로 냉각시키고, 이어서 20분에 걸쳐 -8℃로 냉각시키고, 이 온도에서 30분 동안 유지하였다. 고형물을 진공 여과에 의해 수집하고, 2부의 냉각 (-8℃) 메탄올 (2 x 80.6 mL)로 세척하고, 이어서 50℃, 200 mbar의 진공 오븐에서 건조시켜 28.9 g (68.3%)을 수득하였다.

상이한 에스테르기 R을 갖는 유사체는 하기 예외와 함께 적절한 출발 물질을 사용하여 상기와 같이 제조할 수 있었다:

에틸 유도체의 경우: 아세트산을 급랭시킨 후에, 혼합물을 실리카 겔 (머크(Merck), 230-400 메쉬) 상으로 증발 건조시키고, 짧은 플러그의 실리카에 첨가하였다. 용리를 이소-헥산 중의 25 내지 27.5% 에틸 아세테이트로 수행하였다. 단리된 생성물을 이어서 상기 방법에 기재된 바와 같이 메탄올 (150 mL)로부터 결정화시켰다.

메틸 유도체의 경우: 조 생성물을 제1 중탄산나트륨 처리 후에 실리카 상으로 증발 건조시켰다. 정제를 에틸 유도체 (이소-헥산 중의 14, 16 및 20% 에틸 아세테이트로 용리함)에서와 같이 실리카 겔 상에서 수행하였다. 생성물을 메탄올로부터 결정화시켰다.

R = n-헥실인 화학식 7의 화합물에 대한 방법:

수소화나트륨 (141 mg, 미네랄 오일 중의 60% 분산물, 3.5 mmol)을 한번에 n-헥산을 (15 mL)에 주위 온도에서 첨가하였다. 비등 발생이 멈춘 후에, 투명한 용액을 30분 동안 교반하였다. N-에틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트 (2 g, 3.6 mmol)를 용액에 한번에 첨가하였다. 90분 후에, 아세트산 (263 mg, 3.6 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 방치하였다. 용매를 로터리 증발기 (오일 펌프) 상에서 제거하고, 이어서 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 용액을 실리카 상으로 증발 건조시키고, 이소-헥산 중의 20% 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 상에서 정제하였다. 생성된 담황색 오일을 상기 기재한 바와 같이 메탄올로부터 결정화시켰다.

분석 데이터: R-(E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트에 대한 분석 데이터

R	¹ H NMR (ppm)
이소-프로필	1.15 (q, 1H), 1.24 (dd, 6H), 1.27 (dd, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.55 (dt, 1H), 2.34 (dd, 1H), 2.50 (dd, 1H), 3.38 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.04 (sptt, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)
에틸	1.14 (q, 1H), 1.25-1.29 (m, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (dt, 1H), 2.37 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 3.38 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)
메틸	1.14 (q, 1H), 1.27 (dd, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (dt, 1H), 2.38 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)
n-헥실	0.89 (t, 3H), 1.15 (q, 1H), 1.27 (dd, 6H), 1.37-1.29 (m, 7H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 2.38 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)

화학식 8의 화합물에 대한 일반적 방법:

이소-프로필 유사체에 대한 실시예:

염산 (17.24 mL, 0.02M)을 아세트니트릴 (69 mL) 중의 이소-프로필 (*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트 (10 g, 17 mmol)의 가운 용액에 100분에 걸쳐 35℃에서 적가하였다. 혼합물을 추가 80분 동안 교반하고, 이어서 25℃로 30분에 걸쳐 냉각시켰다. 물 (23 mL) 중의 염화나트륨 (9.26 g)을 혼합물에 첨가하고, 이를 15분 동안 교반하고, 이어서 16시간 동안 정치시켰다. 유기층을 분리해내고, 수층을 아세트니트릴 (15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 증발 건조시키고, 잔류물을 톨루엔 (40 mL)으로부터 재결정화시켰다. 고형물을 진공 오븐 내에서 40℃ 및 620 mbar에서 건조시켜 7.06 g (79.3%)을 수득하였다.

상이한 에스테르기 R을 갖는 유사체는 하기 예외와 함께 상기와 같이 제조할 수 있다:

에틸 유도체의 경우에, 생성물을 톨루엔으로부터 결정화시키지 않았고: 이 용액을 증발 건조시키고, 실리카 상에서 정제하여 오일성 고형물을 수득하였으며, 이를 이어서 이소-헥산:톨루엔의 혼합물 (1:1)로 처리하고, 진공 여과로 여과하였다.

분석 데이터: R-(*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트에 대한 분석 데이터

R	¹ H NMR (ppm)
t-부틸	1.27 (d, 6H), 1.42 (dt, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.58-1.50 (m, 1H), 2.38 (d, 2H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.65 (bs, 1H), 3.80 (bs, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 5.46 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)
이소-프로필	1.27-1.25 (m, 12H), 1.45 (dt, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 2.43 (d, 2H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.57 (bs, 1H), 3.73 (bs, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 5.06 (spt, 1H), 5.46 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)
에틸	1.30-1.24 (m, 9H), 1.45 (dt, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 2.46 (d, 2H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.51 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.70 (bs, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 5.46 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)

락톤 (3R,5S) (a)의 형성 방법

(E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산 칼슘 염 (30.0 g)을 아세트니트릴 (300 mL)에 용해하고, 포화된 염수 (50 mL)를 첨가하였다. 용액을 이어서 0 내지 5℃로 냉각시켰다. pH를 4.0으로 4N HCl (15 mL) 및 포화 염수 (35 mL)의 혼합물을 사용하여 조정하였다. 여분의 물 (15 mL)을 첨가하여 고형물을 용해한 결과, 2개의 투명한 상이 생성되었다. 수층을 분리해내고 (112 mL), 유기상을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 약 100 mL의 아세트니트릴이 제거될 때까지 용액을 대기압에서 증류시키고, 이어서 톨루엔 (250 mL)을 점차적으로 첨가하여 증류 플라스크 용적을 200 mL로 유지하였다. 이 결과, 약 390 mL의 증류물을 최종 헤드 온도 106℃에서 수집하였다. 용액을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 이어서 2시간 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시키고, 생성된 고형물을 여과하고, 톨루엔 (2 x 20 mL)으로 세척하고, 35℃에서 진공 하에 건조시켰다.

¹H NMR δ: 1.28-1.26 (m, 6H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 3.33 (철중선, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.34-4.30 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 1H), 5.49 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.11 (t, 2H), 7.62 (dd, 2H)

락톤 (3R,5S) (b)의 형성 방법

3급-부틸 (6-{(E)-2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]에테닐}(4R,6S)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트 (20.0 g)를 아세트니트릴 (140 mL) 중에 40℃에서 용해시키고, 이어서 35℃로 냉각시키고, 염산 (0.02M, 35 mL)을 35℃에서 점차적으로 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 생성된 용액을 35℃에서 교반하고, 이어서 25℃로 냉각하였다. 아세트니트릴 (8 mL) 및 수산화나트륨 (1.0M, 38 mL)을 25℃에서 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 생성된 혼합물을 이 온도에서 교반하였다. 염화나트륨 (18.8 g)을 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. pH 4가 달성될 때까지 염화나트륨 포화 염산 (1 M)을 이어서 교반 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 2상 시스템을 0℃에서 정치시키고, 하부 수상을 제거하여 폐기시켰다. 톨루엔 (250 mL)을 유기상에 첨가하고, 혼합물이 온도 105℃에 도달할 때까지 혼합물을 대기 온도에서 증류시켰다. 용액을 이어서 공비 조건하에 추가 6시간 동안 105℃에서 가열하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 후에, 결정질 락톤을 단리하였다. 물질을 메틸 t-부틸 에테르 (100 mL)로 세척한 후에, 진공 오븐 내에서 22℃에서 질소하에 건조시켜 무수 락톤 12.8 g을 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, DMSO d6) δ: 1.23 (d+d, 6H), 1.64 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.40 (ddd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 3.36 (spt, 1H)*, 3.46 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.57 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.70 (dd, 2H).

*부분적으로 불명확함

칼슘 염 (1)으로의 락톤의 전환 방법

수성 수산화나트륨 (4% w/w, 38 ml)을 아세트니트릴 (148 mL) 중의 N-(4-(4-플루오로페닐)-5-{(E)-2-[(2S,4R)-4-히드록시-6-옥소테트라히드로-2H-피란-2-일]에테닐}-6-이소프로필피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술포아미드 (16 g)의 교반 용액에 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에 2.5시간 동안 교반하면서 유지하였다. 수성 염산 (29 mL, 0.1M)을 첨가하여 용액의 pH를 대략 pH 10.5로 조정하였다. (이전 pH 조정 단계로부터의) 염산 (0.1 M) 및 물의 합한 투입량이 100 mL가 되게 물 (71 mL)을 첨가하였다. 톨루엔 (125 mL)을 이어서 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 30분 동안 교반한 후에 1시간 동안 40℃에서 정치시켰다. 수상을 이어서 유기상으로부터 40℃에서 분리하였다. 용적이 135 mL로 감소될 때까지 수상을 이어서 감압 (53 mBar, 40℃)하에 증류시켰다. 물 (35 mL)을 첨가하여 총용적이 170 mL가 되었다. 용액을 40℃로 가열한 후에, 물 (29.5 mL) 중의 이수화 염화칼슘 (3.05 g)의 용액을 20분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 38 내지 41℃에서 유지하였다.

반응 혼합물을 추가 15분 동안 40℃에서 교반하고, 이어서 20℃로 냉각시키고, 이 온도에서 추가 15분 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 물 (3 x 53 mL)로 세척하고, 건조시켜 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산 칼슘 염 (17.13 g)을 수득하였다.

출발 물질의 합성

이소프로필-2-[(4R,6S)-6-포르밀-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일}아세테이트

염소 가스 (2469.6 mL, 118 mmol)를 톨루엔 (373.3 mL)에 -60℃에서 충전하였다. 디메틸 술피드 (11.67 mL, 121 mmol)를 이어서 냉각 용액에 30분에 걸쳐 적가하고, 함유물을 -60℃로 유지하였다. 이 온도에서 30분 후에, 톨루엔 (46.7 mL) 중의 이소프로필 2-[(4R,6S)-6-포르밀-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일}아세테이트 (24.56 g, 95 mmol)를 용기에 30분에 걸쳐 적가하고, 내부 온도를 -60℃로 유지하였다. 반응 혼합물을 -60℃에서 30분 동안 교반한 후에, 트리에틸아민 (26.36 g, 261 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하고, 내부 온도를 -50℃로 상승시켰다. 반응 혼합물을 이어서 25℃로 75분에 걸쳐 평평하게 가온하였다. 생성된 슬러리를 25℃에서 30분 동안 교반하고, 이어서 물 (77 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 수층을 분리하고, pH를 확인하였다 (pH는 7.5 내지 8.5이어야 함). 생성된 유기 부분을 물 (23.3 mL)로 세척하고, 유기 부분을 150 mbar의 진공 증류 동안 분리하였다. 약 350 mL의 톨루엔이 제거될 때까지 증류를 지속하였다. 톨루엔 (350 mL)을 플라스크에 첨가하고, 진공 증류를 150 mbar에서 반복하여 약 350 mL의 톨루엔을 제거하였다. 생성된 용액은 활성화된 4 Å 분자 체를 함유한 플라스크로 옮기고, 주위 온도에서 밤새 방치하였다. 이 용액을 커플링 단계에 바로 사용하였다.

상이한 에스테르기 R을 갖는 유사체는 하기 예외와 함께 상기와 같이 제조할 수 있다:

메틸 유사체의 경우, 증류를 초고도 진공 (및 그에 따른 더 낮은 온도)에서 수행하였다.

이소-프로필 2-[(4R,6S)-6-포르밀-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일}아세테이트

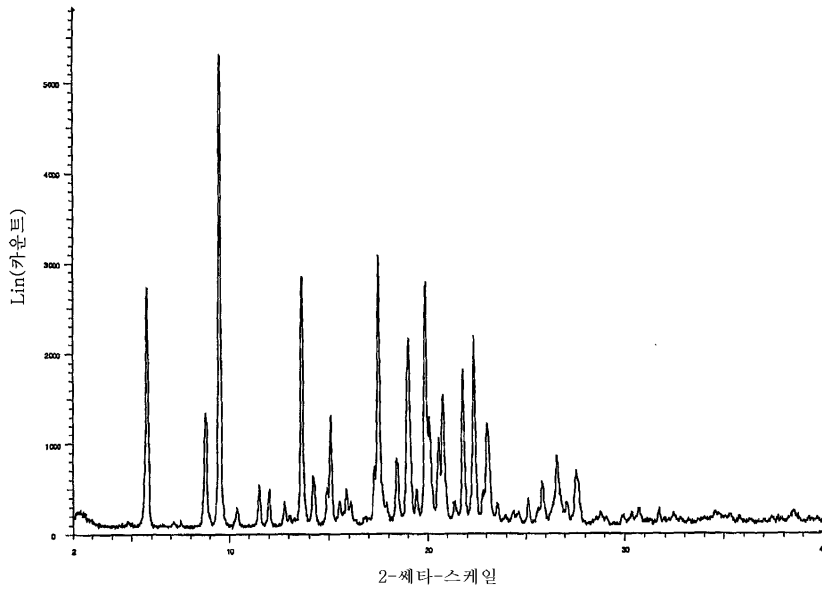
이 화합물은 제EP0319847호에 기재된 방법을 이용하여 제조할 수 있었다.

상이한 에스테르기 R을 갖는 유사체는 유사한 방법에 의해 제조할 수 있었다.

디페닐 [4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일메틸] 포스핀 옥시드

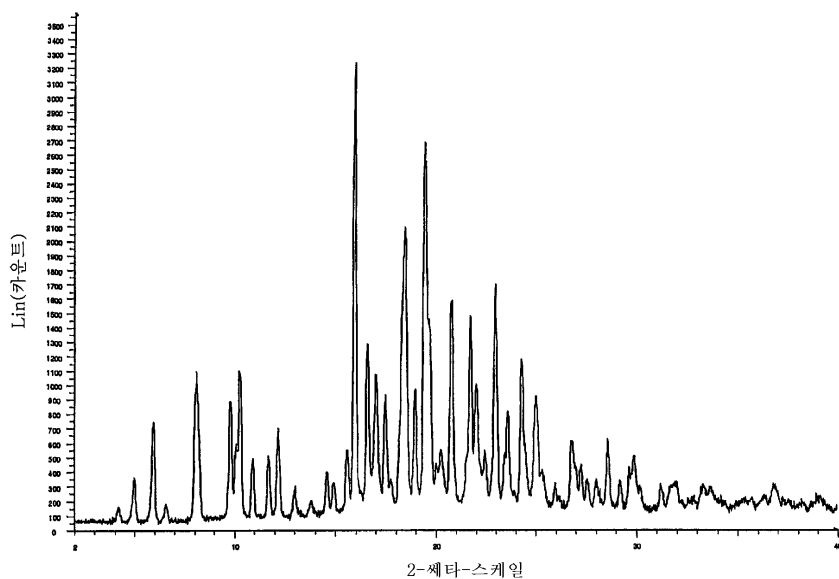
이 화합물은 특허 출원 제WO 00/49014호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있었다.

도 1: 메틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일}아세테이트



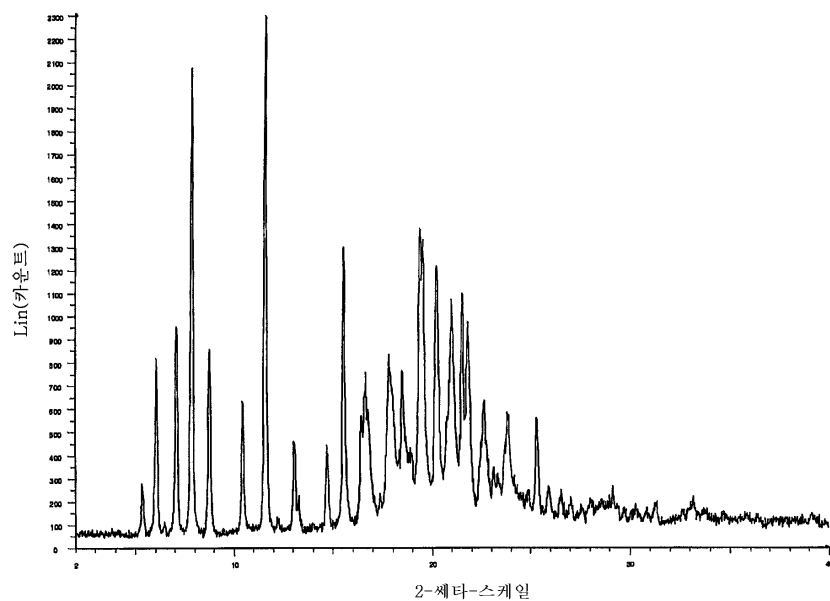
2-세타	d-면간거리	상대 세기
5.7	15.4	51
8.7	10.1	25
9.5	9.3	100
13.6	6.5	54
17.5	5.1	58
19.0	4.7	41
19.9	4.5	53
20.8	4.3	29
21.8	4.1	34
22.4	4.0	41

도 2: 에틸 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}
(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트



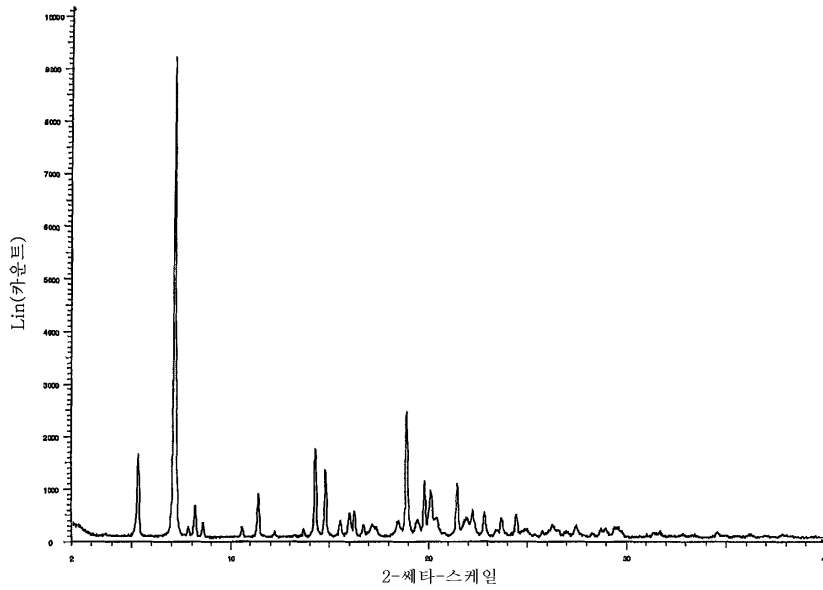
2-세타	d-면간거리	상대 세기
5.9	15.0	23
8.0	11.0	33
12.2	7.3	21
15.9	5.6	100
18.4	4.8	65
19.5	4.6	82
19.7	4.5	45
23.0	3.9	53
24.3	3.7	37
25.0	3.6	29

도 3: 이소-프로필 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트



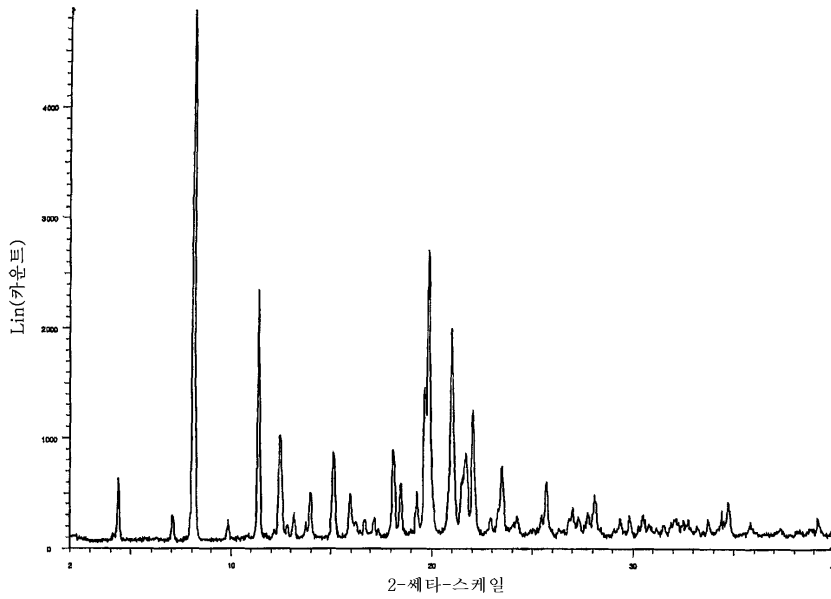
2-세타	d-면간거리	상대 세기
6.0	14.7	35
7.0	12.6	41
7.8	11.3	90
8.7	10.1	37
10.4	8.5	27
11.6	7.6	100
13.0	6.8	20
14.7	6.0	19
15.5	5.7	56
20.2	4.4	53

도 4: n-헥실 (E)-(6-{2-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일]비닐}
(4R,6S)-2,2-디메틸[1,3]디옥산-4-일)아세테이트



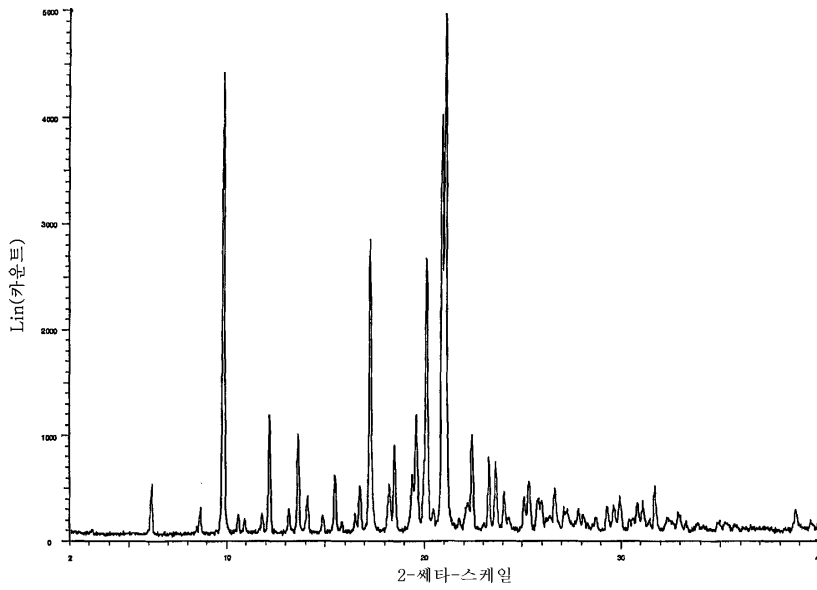
2-세타	d-면간거리	상대 세기
5.3	16.8	18
7.1	12.4	100
11.4	7.8	10
14.2	6.2	19
14.8	6.0	14
18.9	5.7	27
20.1	4.4	10
20.4	4.4	5
21.4	4.1	12

도 5: 에틸-(*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트



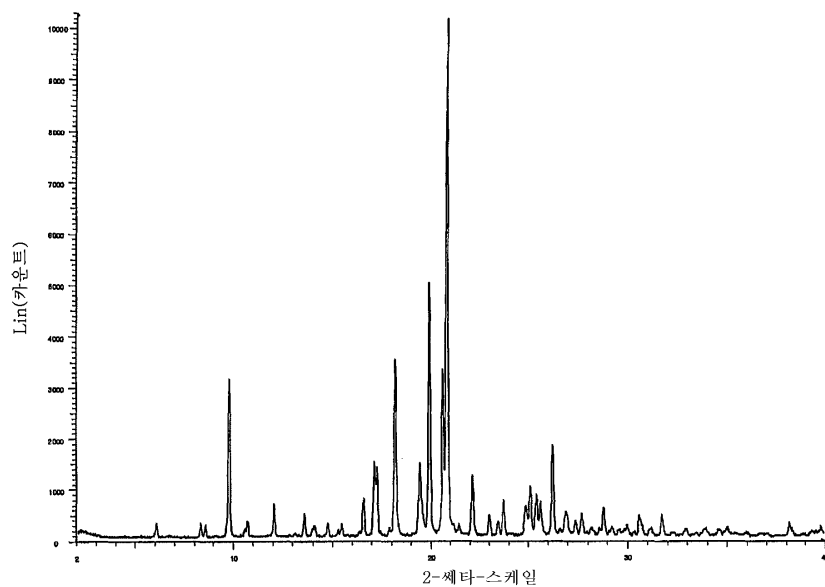
2-세타	d-면간거리	상대 세기
4.3	20.4	13
8.1	11.0	100
11.3	7.8	48
12.4	7.1	21
15.1	5.9	18
19.9	4.5	56
21.0	4.2	41
21.7	4.1	18
22.1	4.0	26
23.5	3.8	15

도 6: 이소-프로필-(*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트



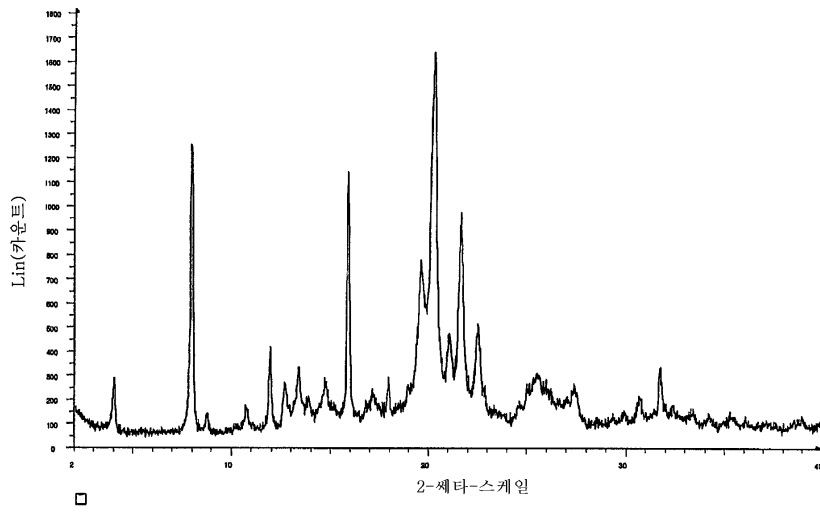
2-세타	d-면간거리	상대 세기
9.8	9.0	88
12.2	7.3	24
13.6	6.5	20
17.3	5.1	57
18.5	4.8	18
19.6	4.5	24
20.1	4.4	53
21.1	4.2	100
22.4	4.0	20
23.3	3.8	16

도 7: tert-부틸-(*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3*R*,5*S*)-3,5-디히드록시헵트-6-에노에이트



2-세타	d-면간거리	상대 세기
9.8	9.1	31
17.2	5.2	13
18.2	4.9	35
19.4	4.6	15
19.9	4.5	50
20.6	4.3	33
20.8	4.3	100
22.1	4.0	12
25.1	3.5	10
26.3	3.4	18

도 8: (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산-(3,6)-락톤



2-세타	d-면간거리	상대 세기
7.9	11.1	76
11.9	7.4	25
15.9	5.6	69
20.3	4.4	100
21.7	4.1	59
22.5	3.9	31