	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0091267 (43) 공개일자 2010년08월18일
<hr/>		
(51) Int. Cl. <i>C07D 215/14</i> (2006.01) <i>C07D 213/30</i> (2006.01)	(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35	
(21) 출원번호 10-2010-7017248(분할)	(72) 발명자 첸, 광-페이 미국 07039 뉴저지주 리빙스턴 프레스톤 드라이브 33	
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년01월27일 심사청구일자 없음	카파, 프라사드, 코테스와라 미국 07054 뉴저지주 파시퍼니 페이버 로드 4 (뒷면에 계속)	
(62) 원출원 특허 10-2004-7011572 원출원일자(국제출원일자) 2003년01월27일 심사청구일자 2008년01월28일	(74) 대리인 김영, 장수길	
(85) 번역문제출일자 2010년08월02일		
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/000804		
(87) 국제공개번호 WO 2003/064382 국제공개일자 2003년08월07일		
(30) 우선권주장 60/352,316 2002년01월28일 미국(US) 60/383,188 2002년05월24일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 유기 화합물의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 (a) 비활성 용매 중에서 티탄(IV) 촉매의 존재하, 디실릴옥시디엔과 알데히드를 축합시켜 5(S)-히드록시-3-케토에스테르를 형성하는 단계; (b) 디(저급 알킬)메톡시보란의 존재하, 5(S)-히드록시-3-케토에스테르를 3(R),5(S)-디히드록시에스테르로 환원하는 단계; (c) 수성 염기의 존재하, 3(R),5(S)-디히드록시에스테르를 가수분해하여 알칼리 금속염을 형성하는 단계를 포함하는, 알칼리 금속염의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

로서, 에릭, 엠.

미국 07034 뉴저지주레이크 히아와타 밴 워 로드
92-에이

보이틀러, 올리치

스위스 체하-4104 오베르빌 임 로그라벤 42

차우크, 베르너

스위스 체하-4125 리헨 발터스그라벤베크 15

기르기스, 마이클, 제이.

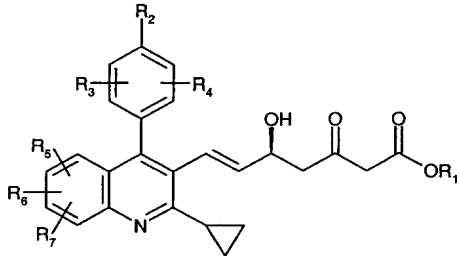
미국 07045 뉴저지주 몬트빌 스프링브룩 로드 웨스
트 15

특허청구의 범위

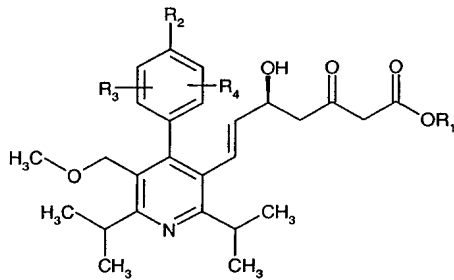
청구항 1

비활성 용매 중에서 하기 화학식 IV의 티탄(IV) 촉매의 존재하에 하기 화학식 II를 갖는 디실릴옥시디엔과 하기 화학식 Q1, Q2 또는 Q3을 갖는 알데히드를 축합시켜 하기 화학식 S1, S2 또는 S3을 갖는 5(S)-히드록시-3-케토 에스테르를 얻는 것을 포함하는, 화학식 S1, S2 또는 S3을 갖는 화합물의 제조 방법.

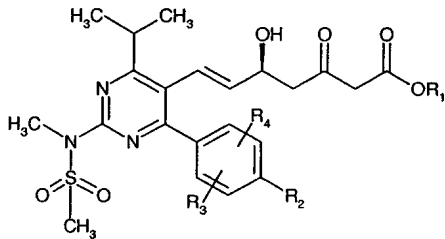
<화학식 S1>



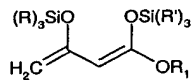
<화학식 S2>



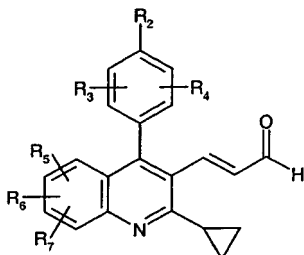
<화학식 S3>



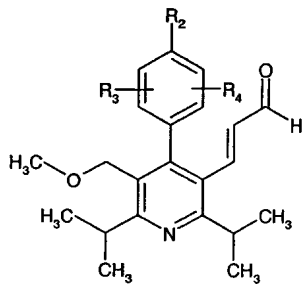
<화학식 II>



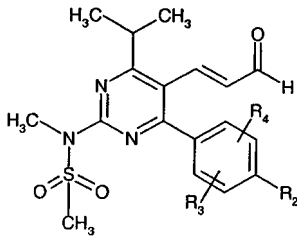
<화학식 Q1>



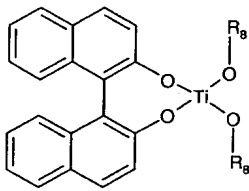
<화학식 Q2>



<화학식 Q3>



<화학식 IV>



식 중,

R₁은 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬이고;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 헤테로시클로옥시 또는 헤테로아르알콕시이고;

R₈은 저급 알킬이고; 비나프틸 잔기는 S-배열이고;

R 및 R'은 독립적으로 저급 알킬이며;

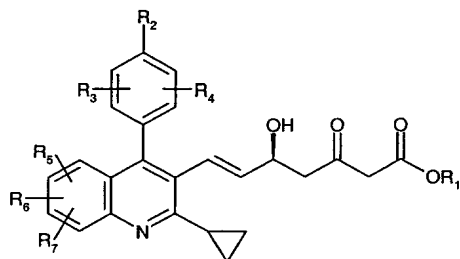
M은 나트륨, 리튬 또는 칼륨이다.

명세서

발명의 내용

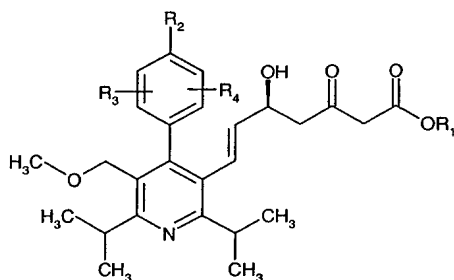
[0001] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 S1, S2 또는 S3을 갖는 화합물을 제조하는 거울상이성질 선택성 방법을 제공한다.

[0002] <화학식 S1>



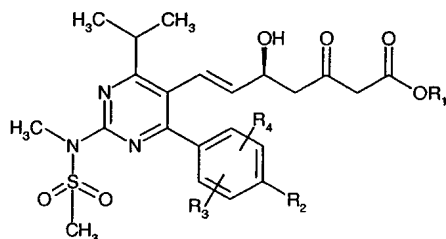
[0003]

[0004] <화학식 S2>



[0005]

[0006] <화학식 S3>



[0007]

[0008] 식 중,

[0009] R₁은 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬이고;

[0010] R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 헤테로시클로옥시 또는 헤테로아르알콕시이다.

[0011] 본 발명의 화합물을 기재하는 데 사용되는 다양한 용어의 정의를 하기에 열거한다. 이러한 정의는 개별적으로 또는 보다 큰 그룹의 일부로서 특정예에 달리 한정되지 않는다면 명세서 전반에 걸쳐 사용되는 용어에 적용된다.

[0012] "임의로 치환된 알킬"이라는 용어는 1-20 개의 탄소 원자, 바람직하게는 1-7 개의 탄소 원자를 갖는, 비치환된 또는 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 나타낸다. 대표적인 비치환된 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸 등을 들 수 있다. 치환된 알킬기로는 1 개 이상의 할로, 히드록시, 시클로알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 알킬티오, 알킬티오노, 술포닐, 니트로, 시아노, 알콕시카르보닐, 아릴, 아르알콕시, 인돌릴, 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜, 피페리딜, 모르폴리닐을 비롯한 헤테로시클릴기 등으로 치환된 알킬기를 들 수 있고, 단지 여기에만 한정되지 않는다.

[0013] "저급 알킬"이라는 용어는 1-7 개의 탄소 원자, 바람직하게는 1-4 개의 탄소 원자를 갖는 상기 기재한 알킬기를 나타낸다.

[0014] "할로젠" 또는 "할로"라는 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

[0015] "알케닐"이라는 용어는 2 개 이상의 탄소 원자를 갖고, 결합 지점에서 1 개 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을

더 함유하는 상기 알킬기 중 임의의 것을 나타낸다. 2-4 개의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.

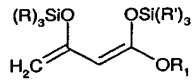
- [0016] "알킬닐"이라는 용어는 2 개 이상의 탄소 원자를 갖고, 결합 지점에서 1 개 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 더 함유하는 상기 알킬기 중 임의의 것을 나타낸다. 2-4 개의 탄소 원자를 갖는 기가 바람직하다.
- [0017] "시클로알킬"이라는 용어는 3-12 개의 탄소 원자를 갖는, 임의로 치환된 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소기를 나타내고, 이들 각각은 1 종 이상의 치환기, 예컨대 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알킬티오, 니트로, 시아노, 알콕시카르보닐, 술폰, 헤테로시클릴 등으로 치환될 수 있다.
- [0018] 대표적인 모노시클릭 탄화수소기로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등을 들 수 있고, 단지 여기에만 한정되지 않는다.
- [0019] 대표적인 비시클릭 탄화수소기로는 보르닐, 인딜, 헥사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸 등을 들 수 있다.
- [0020] 대표적인 트리시클릭 탄화수소기로는 아다만틸 등을 들 수 있다.
- [0021] "알콕시"라는 용어는 알킬-O-를 나타낸다.
- [0022] "알킬티오"라는 용어는 알킬-S-를 나타낸다.
- [0023] "알킬티오노"라는 용어는 알킬-S(O)-를 나타낸다.
- [0024] "트리알킬실릴"이라는 용어는 (알킬)₃Si-를 나타낸다.
- [0025] "트리알킬실릴옥시"라는 용어는 (알킬)₃SiO-를 나타낸다.
- [0026] "알킬술폰"이라는 용어는 알킬-S(O)₂-를 나타낸다.
- [0027] "술폰"이라는 용어는 알킬술폰, 아릴술폰, 헤테로아릴술폰, 아르알킬술폰, 헤테로아르알킬술폰 등을 나타낸다.
- [0028] "아릴"이라는 용어는 고리 부분에 6-12 개의 탄소 원자를 갖는, 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소기, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 비페닐 및 디페닐기를 나타내고, 이들 각각은 1-4 개의 치환기, 예컨대 알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 아실, 티올, 알킬티오, 니트로, 시아노, 술폰, 헤테로시클릴 등으로 임의로 치환될 수 있다.
- [0029] "모노시클릭 아릴"이라는 용어는 "아릴"에서 기재된 바와 같이 임의로 치환된 페닐을 나타낸다.
- [0030] "아르알킬"이라는 용어는 벤질과 같이 알킬기를 통해 직접 결합된 아릴기를 나타낸다.
- [0031] "아르알킬티오"라는 용어는 아르알킬-S-를 나타낸다.
- [0032] "아르알콕시"라는 용어는 알콕시기를 통해 직접 결합된 아릴기를 나타낸다.
- [0033] "아릴술폰"이라는 용어는 아릴-S(O)₂-를 나타낸다.
- [0034] "아릴티오"라는 용어는 아릴-S-를 나타낸다.
- [0035] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"라는 용어는 임의로 치환된 완전히 포화된 또는 불포화된 방향족 또는 비방향족 시클릭기, 예를 들어 1 개 이상의 탄소 원자-함유 고리에서 1 개 이상의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7 원의 모노시클릭, 7 내지 12 원의 비시클릭 또는 10 내지 15 원의 트리시클릭 고리계를 나타낸다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭기의 각 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택된 1,2 또는 3개의 헤테로원자를 가질 수 있으며, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수도 있다. 헤테로시클릭기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 결합될 수 있다.
- [0036] "헤테로아릴"이라는 용어는 예를 들어 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로로 임의로 치환되는 방향족 헤테로사이클, 예를 들어 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸릴 등과 같은 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴을 나타낸다.

[0037] "헤테로아릴술폰닐"이라는 용어는 헤테로아릴-S(O)₂-를 나타낸다.

[0038] "헤테로아르알킬"이라는 용어는 알킬기를 통해 결합된 헤테로아릴기를 나타낸다.

[0039] 따라서, 화학식 S1, S2 또는 S3을 갖는 화합물은 우선, 비활성 용매 중 하기 화학식 IV를 갖는 티탄(IV) 촉매의 존재하에서 하기 화학식 II를 갖는 디실릴옥시디엔과 하기 화학식 Q1, Q2 또는 Q3을 갖는 알데히드를 축합하여 화학식 S1, S2, 또는 S3을 갖는 화합물을 화학적 고수율 및 거울상이성질 고순도로 얻음으로써 제조할 수 있다.

[0040] <화학식 II>



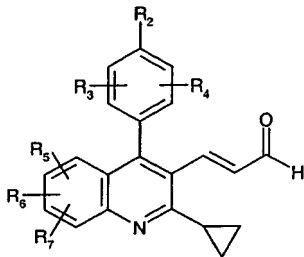
[0041]

[0042] 식 중,

[0043] R₁은 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬이고;

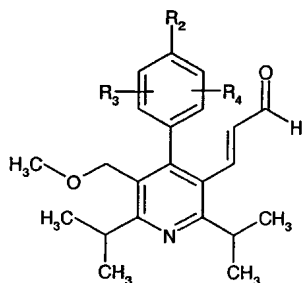
[0044] R 및 R'은 저급 알킬, 바람직하게는 에틸 또는 메틸을 나타내며, R 및 R'은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0045] <화학식 Q1>



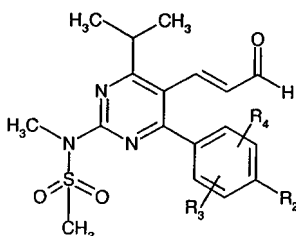
[0046]

[0047] <화학식 Q2>



[0048]

[0049] <화학식 Q3>

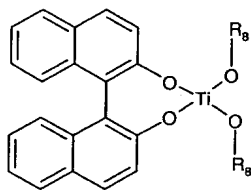


[0050]

[0051] 식 중,

[0052] R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 화학식 S1, S2 또는 S3에서 정의한 바와 같다.

[0053] <화학식 IV>



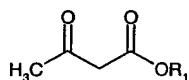
[0054]

[0055] 식 중, R₈은 저급 알킬이고, 비나프틸 잔기는 S-배열이다.

[0056] 상기 알돌 축합에서 반응 혼합물 내 초기에 존재하는 화학식 II의 디실릴옥시디엔 대 화학식 Q1, Q2 또는 Q3을 갖는 알데히드의 몰비는 1:1 내지 6:1, 바람직하게는 1:1 내지 4:1, 보다 바람직하게는 1.5:1 내지 3:1의 범위이다.

[0057] 화학식 II의 디실릴옥시디엔은 약 -25 °C 내지 약 30 °C의 온도 범위에서, 유기 용매, 예컨대 펜탄, 헥산, 헵탄, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르 또는 디클로로메탄, 바람직하게는 헥산 중에서, 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하, 하기 화학식 VI를 갖는 아세토아세테이트와 실릴화제, 예컨대 트리(저급 알킬)실릴 클로라이드 또는 트리(저급 알킬)실릴 트리플루오로메탄술포네이트, 바람직하게는 트리메틸실릴 클로라이드 또는 트리에틸실릴 클로라이드를 반응시켜 하기 화학식 VII의 실릴에놀에테르를 형성함으로써 제조할 수 있다.

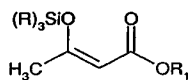
[0058] <화학식 VI>



[0059]

[0060] 식 중, R₁은 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬이다.

[0061] <화학식 VII>



[0062]

[0063] 식 중,

[0064] R₁은 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬이고;

[0065] R은 저급 알킬이다.

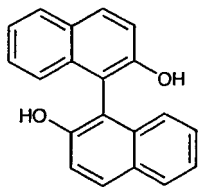
[0066] 이어서 화학식 VII의 실릴에놀에테르를 비활성 용매, 예컨대 디에틸에테르 또는 테트라히드로푸란, 바람직하게는 테트라히드로푸란 중에서, 약 -40 °C 내지 약 -100 °C의 온도 범위에서, 염기, 예컨대 리튬 디이소프로필아미드 또는 리튬, 나트륨 또는 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 바람직하게는 리튬 디이소프로필아미드로 처리한 후, 실릴화제, 예컨대 트리(저급 알킬)실릴 클로라이드 또는 트리(저급 알킬)실릴 트리플루오로메탄술포네이트, 바람직하게는 트리메틸실릴 클로라이드 또는 트리에틸실릴 클로라이드를 첨가하여 화학식 II의 디실릴옥시디엔을 형성할 수 있다.

[0067] 리튬 디이소프로필아미드는 당업계에 잘 공지된 조건하에서 또는 본원의 실시예에서 예시된 조건하에서 디이소프로필아민 및 n-부틸리튬으로부터 동일계에서 생성될 수 있다.

[0068] 상기 알돌 축합에서 초기에 존재하는 화학식 IV의 티탄(IV) 촉매 대 화학식 II의 알데히드의 몰비는 0.01:1 내지 0.15:1, 바람직하게는 0.04:1 내지 0.1:1의 범위이다.

[0069] 화학식 IV의 티탄(IV) 촉매는 R₈이 저급 알킬, 바람직하게는 이소프로필인 Ti(OR₈)₄와 하기 화학식 VIII의 (S)-2,2'-비나프톨을 반응시켜 동일계에서 제조할 수 있다.

[0070] <화학식 VIII>



[0071]

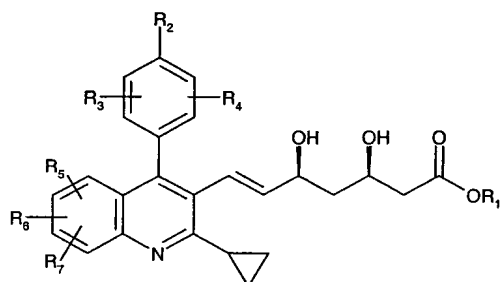
[0072] 화학식 VIII의 (S)-2,2'-비나프톨은 카를스함사 (Karlshamns)로부터 상표명 비놀(BINOL)로 시판되고, 티탄(IV) 테트라-알콕시드, 바람직하게는 티탄(IV) 테트라이소프로폭시드는 티탄 테트라클로라이드 및 나트륨 또는 리튬 알콕시드, 바람직하게는 나트륨 또는 리튬 이소프로폭시드로부터 동일계에서 임의로 생성될 수 있다.

[0073] 상기 알돌 축합을 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 디에틸에테르 또는 디메톡시에탄, 바람직하게는 테트라히드로푸란 중에서 수행할 수 있다. 용매의 조합도 사용할 수 있다. 반응 온도는 약 0 °C 내지 약 70 °C, 바람직하게는 약 10 °C 내지 약 60 °C, 보다 바람직하게는 약 15 °C 내지 약 55 °C의 범위일 수 있다. 약 1 시간 내지 약 72 시간, 바람직하게는 약 2 시간 내지 약 24 시간 동안 반응을 수행한다.

[0074] 화학식 S1, S2 또는 S3의 화합물을 물리적 또는 화학적 방법으로 임의로 정제하여 거울상이성질체 순도를 높일 수 있다. 이러한 강화법의 예로 결정화 및 키랄 정제 크로마토그래피, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 들 수 있으며, 단지 여기에만 한정되지 않는다.

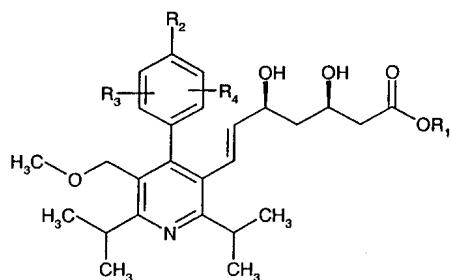
[0075] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 S1, S2 또는 S3의 화합물을 환원하여 syn-3(R),5(S)-디히드록시에스테르를 제조하는 입체선택적 방법을 제공한다. syn-3(R),5(S)-디히드록시에스테르는 하기 화학식 V1, V2 또는 V3을 갖는다.

[0076] <화학식 V1>



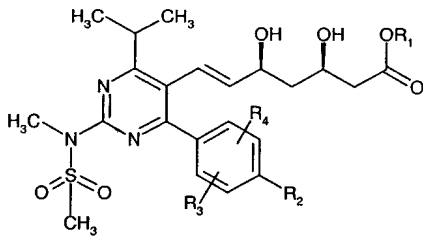
[0077]

[0078] <화학식 V2>



[0079]

[0080] <화학식 V3>



[0081]

[0082] 식 중,

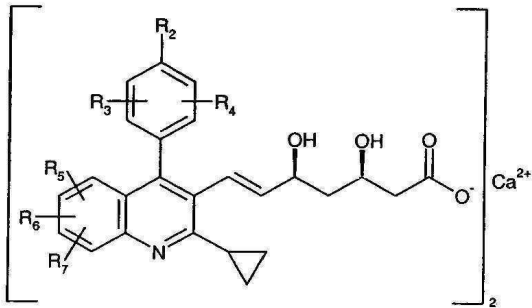
[0083] R₁은 독립적으로 비치환된 또는 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아르알킬이고;

[0084] R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 헤테로시클로옥시 또는 헤테로아르알콕시이다.

[0085] 화학식 S1, S2 또는 S3을 갖는 화합물의 입체선택적 환원은 극성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 저급 알콜 (예를 들어 메탄올 또는 에탄올), 또는 이들 용매의 혼합물, 바람직하게는 테트라히드로푸란과 메탄올의 혼합물 중에서 디(저급 알킬)메톡시보란, 예컨대 디에틸메톡시보란 또는 디부틸메톡시보란, 바람직하게는 디에틸메톡시보란의 존재하 수행될 수 있다. 상기 환원 단계에서 사용되는 환원제는 수소화물 시약의 군, 예컨대 수소화붕소 나트륨 및 수소화붕소 리튬으로부터 선택할 수 있다. 환원제는 수소화붕소 나트륨이 바람직하다. 약 -20 °C 내지 약 -100 °C, 바람직하게는 약 -50 °C 내지 약 -80 °C 온도 범위에서 반응을 수행할 수 있다.

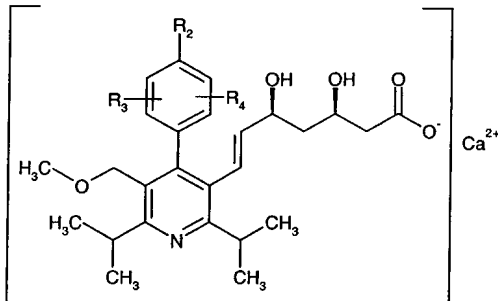
[0086] 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 W1, W2 또는 W3을 갖는 칼슘염의 제조 방법을 제공한다.

[0087] <화학식 W1>



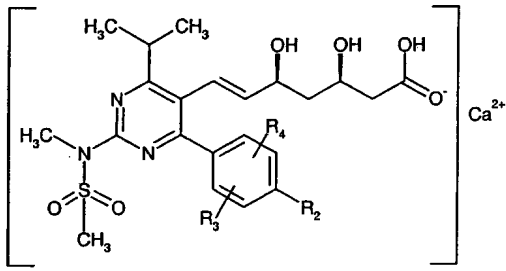
[0088]

[0089] <화학식 W2>



[0090]

[0091] <화학식 W3>

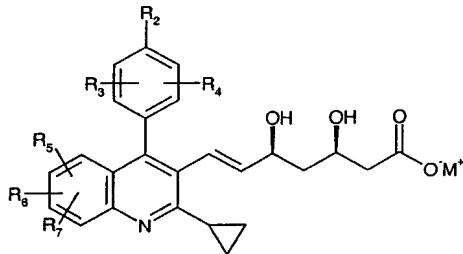


[0092]

[0093] 식 중, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 헤테로시클로옥시 또는 헤테로아르알콕시이다.

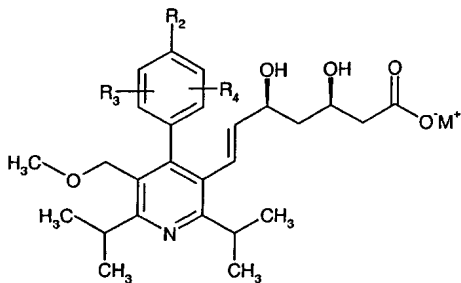
[0094] 화학식 W1, W2 또는 W3의 칼슘염은 먼저, 수성 염기의 존재하 화학식 V1, V2 또는 V3의 화합물을 가수분해하여 하기 화학식 X1, X2 또는 X3을 갖는 상응하는 알칼리 금속염을 형성함으로써 제조할 수 있다.

[0095] <화학식 X1>



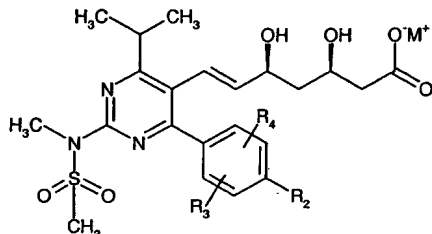
[0096]

[0097] <화학식 X2>



[0098]

[0099] <화학식 X3>



[0100]

[0101] 식 중,

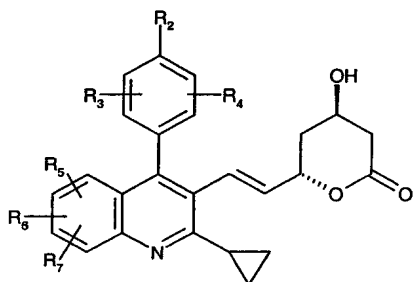
[0102] R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 헤테로시클로옥시 또는 헤테로아르알콕시이고; M은 나트륨, 리튬 또는 칼륨, 바람직하게는 나트륨이다.

[0103] 상기 가수분해 단계는 유기 용매, 예컨대 저급 알콜, 바람직하게는 에탄올 중에서 수행될 수 있고, 상기 가수분해에서 사용된 염기는 바람직하게는 수산화칼륨 수용액, 수산화리튬 수용액 및 수산화나트륨 수용액으로부터 선택된다. 수산화나트륨이 보다 바람직하다. 가수분해는 약 -10 ℃ 내지 약 30 ℃, 바람직하게는 약 0 ℃ 내지 약 25 ℃의 온도 범위에서 수행되는 것이 바람직하다.

[0104] 이어서 화학식 X1, X2 또는 X3을 갖는 알칼리 금속염을 상온에서, 바람직하게는 실온에서 화학식 X1, X2 또는 X3의 알칼리 금속염 수용액과 적합한 칼슘 공급원 수용액을 반응시켜 화학식 W1, W2 또는 W3의 상응하는 칼슘염으로 전환할 수 있다. 적합한 칼슘 공급원은 염화칼슘, 산화칼슘 및 수산화칼슘을 들 수 있으며, 단지 여기에만 한정되지 않는다.

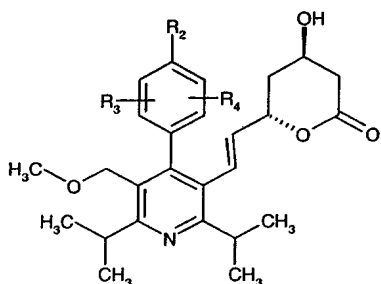
[0105] 별법으로, 화학식 W1, W2 또는 W3의 칼슘염은 먼저, 산 및 비양성자성 수산화성 용매의 존재하 화학식 V1, V2 또는 V3의 화합물을 고리화하여 하기 화학식 Y1, Y2 또는 Y3을 갖는 상응하는 락톤 및 이들의 산부가염을 형성함으로써 얻을 수 있다.

[0106] <화학식 Y1>



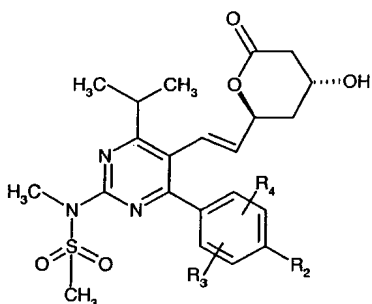
[0107]

[0108] <화학식 Y2>



[0109]

[0110] <화학식 Y3>



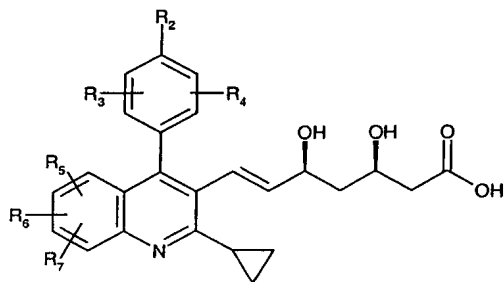
[0111]

[0112] 식 중, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 헤테로시클로옥시 또는 헤테로아르알콕시이다.

[0113] 상기 고리화는 0-25 ℃의 온도 범위에서, 비양성자성 수산화성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 또는 아세토니트릴, 바람직하게는 아세토니트릴 중에서, 산, 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 강무기산, 바람직하게는 진한 염산의 존재하에서 수행될 수 있다. 화학식 Y1, Y2 또는 Y3의 락톤 및 이들의 산부가염, 바람직하게는 이들의

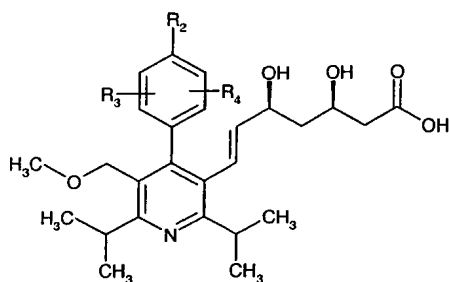
염산염은 화학식 V1, V2 또는 V3의 미반응 출발 물질 및 하기 화학식 Z1, Z2 또는 Z3을 갖는 상응하는 산 및 이들의 산부가염, 바람직하게는 이들의 염산염을 소량 함유할 수 있다:

[0114] <화학식 Z1>



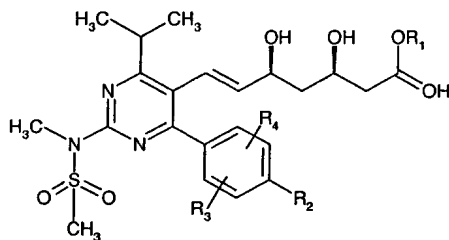
[0115]

[0116] <화학식 Z2>



[0117]

[0118] <화학식 Z3>



[0119]

[0120] 식 중, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아르알킬, 임의로 치환된 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 헤테로시클로옥시 또는 헤테로아르알콕시이다.

[0121] 이어서 화학식 Y1, Y2 또는 Y3의 락톤, 이들의 불순물 및 이들의 산부가염을 화학식 V1, V2 또는 V3의 화합물 또는 이들의 변형물에 대해 본원에서 상기 기재한 바와 유사하게 화학식 W1, W2 또는 W3의 상응하는 칼슘염으로 전환할 수 있다.

[0122] 본 발명의 한 실시양태에서, 칼슘염은 피타바스타틴 칼슘이다.

[0123] 본원에서 상기 기재한 방법을 비활성 분위기, 바람직하게는 질소 분위기하에서 수행한다. 본 발명의 화합물을 제조하는 동안, 특히 티탄(IV) 촉매의 존재하에 디실릴옥시디엔과 화학식 Q1, Q2 또는 Q3의 알데히드를 축합하는 단계에서 분자체를 사용하는 것은 본 발명의 범주에 속한다. 분자체를 사용하기 전에 임의로 분자체에 물을 첨가할 수 있다. 한 실시양태에서, 분자체의 수분 함량은 티탄(IV) 촉매의 총 중량을 기준으로, 바람직하게는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 보다 바람직하게는 약 2.6 중량% 내지 약 10 중량%이다.

[0124] 본 발명의 화합물을 제조하는 데 사용되는 반응기의 종류로는 배치식, 연속식 및 반연속식 반응기를 들 수 있다. (i) 동일계에서의 고체 분자체의 예비 처리 또는 후처리 (ii) 반응 말단에 분자체 여과에 의한 제거 (iii) 가능한한 여러회 순환 작업을 위한 분자체의 용이한 재사용이 가능한 외부 재순환 반응기에서 화합물을 제조하는 것은 본 발명의 범주에 속한다.

[0125] 본원에 기재된 방법에 따라 본 발명의 화합물로 전환되는 출발 화합물 및 중간체에서, 아미노, 티올, 카르복실

및 히드록실기와 같은 존재하는 관능기를 제조 유기 화학에서 통상적인 보호기로 임의로 보호한다. 보호된 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실기는 분자 구조의 파괴 또는 다른 목적하지 않는 부반응을 수반하지 않고 온화한 조건하에서 유리 아미노, 티올, 카르복실 및 히드록실기로 전환될 수 있다.

[0126] 보호기를 도입하는 목적은, 목적하는 화학적 변형을 수행하는 데 사용되는 조건하에서 반응 성분과의 원치 않는 반응으로부터 관능기를 보호하려는 것이다. 특정 반응을 위한 보호기의 필요성 및 선택은 당업자에게 공지되어 있고, 보호될 관능기 (히드록실기, 아미노기 등)의 특성, 치환기가 있는 분자의 구조 및 안정성, 및 반응 조건에 좌우된다. 이러한 조건을 충족시키는 공지된 보호기 및 그것의 도입 및 제거가 문헌 [McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); 및 Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, NY (1991)] 등에 기재되어 있다.

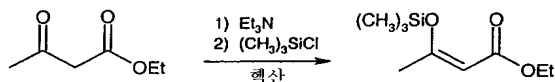
[0127] 본 발명의 화합물은 거울상이성질 고순도로 제조될 수 있으므로, 분해가 필요하지 않다. 본원에서 사용될 때, 거울상이성질 고순도 또는 거울상이성질 선택성은 70 % 이상의 광학 순도, 바람직하게는 80 % 이상의 광학 순도, 가장 바람직하게는 97 % 이상의 광학 순도를 의미한다.

[0128] 본 발명의 화합물은 특히 죽상경화증의 치료 또는 예방에 유용하다. 본 발명의 한 실시양태에서, 이 화합물은 콜레스테롤 생합성 경로에서 속도 제한 효소로 알려진 3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A (HMG-CoA) 환원효소를 억제한다.

[0129] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이지, 본 발명을 한정하는 것으로 해석해서는 안된다. 온도는 섭씨 온도를 나타낸다. 달리 언급하지 않는다면, 모든 증발과정은 감압하에서, 바람직하게는 약 15 내지 100 mmHg (= 20-133 mbar)에서 이루어진다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예컨대 미량분석, 융점 (mp) 및 분광 특성, 예컨대 MS, IR 및 NMR로 확인한다. 사용된 약어는 당업계에서 통상적인 것이다.

[0130] 실시예 1

[0131] 3-트리메틸실라닐옥시-부트-2-엔산 에틸 에스테르의 제조.

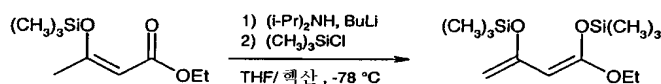


[0132]

[0133] 에틸 아세토아세테이트 31.9 mL (0.25 몰) 용액을 실온에서 헥산 (350 mL) 중에 교반하였다. 수조 (약 18 °C)를 사용하여 25 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 트리에틸아민 (42 mL, 0.30 몰)을 첨가한 후, 트리메틸실릴 클로라이드 (35 mL, 0.276 몰)를 적가하였다. 진한 백색 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 헥산 200 mL를 첨가하고, 혼합물을 얼음조에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 차가운 헥산 50 mL로 세척하였다. 수집된 여액의 증발 및 세척으로 3-트리메틸실라닐옥시-부트-2-엔산 에틸 에스테르 46 g을 무색의 약간 탁한 오일로서 얻었다. 이 물질을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0134] 실시예 2

[0135] 1-에톡시-1,3-비스-트리메틸실라닐옥시-부타-1,3-디엔의 제조.

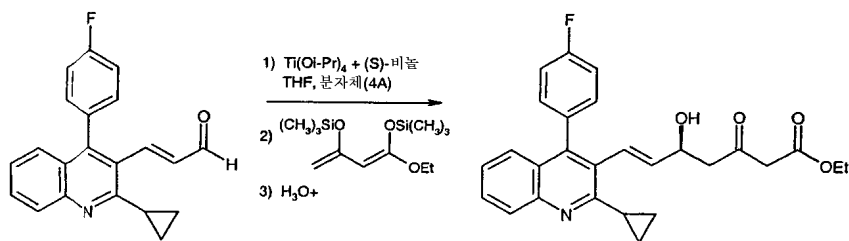


[0136]

[0137] 질소 분위기하 무수 테트라히드로푸란 600 mL 및 디이소프로필아민 (0.271 몰) 38 mL을 -5 °C로 냉각하였다. 내부 온도를 -3±3 °C로 유지하면서 2.5 M n-부틸리튬 (헥산 중) 121 mL를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 드라이아이스 아세톤조에서 -78 °C로 냉각하였다. -70 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 실시예 1의 화합물인 3-트리메틸실라닐옥시-부트-2-엔산 에틸 에스테르 45.2 g (0.22 몰)을 첨가하였다. 25 분 동안 교반한 후에, -70 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 트리메틸실릴 클로라이드 (0.347 몰) 44 mL를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 가온하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 헥산 250 mL 중에서 교반, 얼음조에서 냉각 및 1 시간 동안 교반한 후에 여과하여 고체를 제거하였다. 여액을 증발시켜 1-에톡시-1,3-비스-트리메틸-실라닐옥시-부타-1,3-디엔 64.7 g을 황색 오일로서 얻었고, 이를 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다. 이 물질을 수분으로부터 보호하고, 냉동 장치 (-35 °C)에 보관하였다.

[0138] 실시예 3

[0139] (E)-(5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-5-히드록시-3-옥소-헵트-6-엔산 에틸 에스테르의 제조.



[0140]

[0141] 방법 1:

[0142] 질소 분위기하의 건조한 500 mL 들이 플라스크에 문헌 ["Synthesis and Biological Evaluations of Quinoline-based HMG-CoA Reductase Inhibitors", Bioorganic Med. Chem., Vol. 9, pp. 2727-2743 (2001)]에 기재된 방법에 따라 제조한 (E)-3-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-프로페날 25.4 g (0.080 몰), (S)-비놀 0.91 g (4 몰%) 및 분자체 (4A 활성 분말) 5 g을 충전하였다. 무수 테트라히드로푸란 200 mL를 첨가하고, 혼합물을 40 분 동안 교반하고, 이어서 티탄(IV) 이소프로폭시드 0.95 mL (4 몰%)를 적가하였다. 혼합물은 즉시 적갈색이 되었다. 실온에서 30 분간 교반한 후에, 실시예 2의 화합물인 1-에톡시-1,3-비스-트리메틸실라닐옥시-부타-1,3-디엔 39.2 g (약 44 mL, 0.143 몰)을 10 분 동안 적가하였다. 플라스크를 18 °C 수조에 두어 내부 온도를 25 °C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 실온에서 교반하고, (E)-3-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-프로페날의 소실을 TLC (33 % 에틸 아세테이트/헥산, R_f 알데히드 = 0.65)로 모니터링 하였다. 반응 시간을 사용된 촉매의 양에 따라 1 시간 내지 72 시간으로 다양하게 하였다. 반응이 완료된 후 물 50 mL를 첨가하고, 혼합물을 얼음조로 냉각하고, 이어서 1:1 (v/v) 트리플루오로아세트산/물 10 mL를 첨가하였다. 혼합물을 약 30 분 동안 실온으로 가온하였다. TLC (실릴옥시 알돌 부가물의 소실 R_f = 0.75, 탈실릴화 생성물의 출현 R_f = 0.22)로 측정된 바, 이 시간에 탈실릴화가 완료되었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 400 mL 및 중탄산나트륨 포화 수용액 100 mL를 함유하는 빠르게 교반되는 플라스크에 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하여 분자체를 제거하였다. 유기 층을 분리, 염수로 세척, 무수 황산나트륨으로 건조 및 여과하였다. 증발로 용매를 제거한 후, 얻어진 오일에 헥산 약 150 mL를 45 분 동안 첨가하여 침전을 유도하였다. 혼합물을 얼음조에서 45 분 더 교반하였다. 침전된 고체를 진공 여과로 수집, 차가운 헥산으로 세척, 진공하 35 °C에서 밤새 건조하여 광학 순도 97.4 % (HPLC: 키랄팩 (Chiralpak) AD; 용리액, 헥산/i-PrOH - 94/6; 유속 1 mL/분; UV @254 nm)의 (E)-(5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-5-히드록시-3-옥소-헵트-6-엔산 에틸 에스테르 33.8 g (94 %)을 형성하였다.

[0143] 방법 2:

[0144] 질소하의 건조한 1,000 mL 들이 플라스크에 (S)-비놀 1.44 g, 분자체 4 A 분말 14.8 g (일반 대류식 오븐 내 110 °C에서 24 시간 이상 미리 보관) 및 무수 테트라히드로푸란 210 mL를 충전하였다. 혼합물을 20±2 °C에서 약 15 분 동안 교반하고, 이어서 티탄(IV) 이소프로폭시드 1.49 mL를 적가하고, 적갈색 혼합물을 50±1 °C로 가온 및 30 분 동안 교반한 후에, 이어서 다시 20±2 °C로 냉각하였다. (2E)-3-{2-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-퀴놀린-3-일}-2-프로페날 32.0 g을 고상으로 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 이어서 실시예 2의 화합물인 1-에톡시-1,3-비스-트리메틸실라닐옥시-부타-1,3-디엔 64.6 g (약 71 mL)을 5 번으로 나누어서 첨가하는데, 이 때 매번 약 5 분에 걸쳐 첨가하고 (다소 발열성), 다음 첨가 전에 30 분 동안 대기하였다. 내부 온도를 20±2 °C로 유지하였다. 알데히드의 소실을 TLC (2:1 (v/v) 헥산/EtOAc, R_f 알데히드 = 0.65)로 모니터링 하였다. 반응이 완료되었을 때, 혼합물을 얼음조로 냉각하고, 20 % (v/v) 트리플루오로아세트산 수용액 40 mL를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하였다. 30 분 후, TLC (실릴옥시 알돌 부가물의 소실 R_f = 0.75, 탈실릴화 생성물의 출현 R_f = 0.22)로 탈실릴화가 완료되었음을 확인하였다. 혼합물을 얼음조로 냉각하고, 25 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 25 % (v/v) 인산 수용액 80 g을 첨가하였다 (발열성). 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 이어서 층을 분리하였다. 수성 층을 t-부틸 메틸 에테르 210 mL로 추출하고, 유기 층을 수집 및 10

% 염화나트륨 수용액 4 x 150 mL로 세척하였다. 용매를 회전증발로 제거하고, 얻어진 오일을 n-부탄올 150 mL 중에 용해 및 감압하 증발시켰다. 이 과정을 추가의 n-부탄올 150 mL로 반복하여 광학 순도 99.3 % (HPLC: 키랄팩 AD; 용리액, 헥산/1-PrOH = 94/6; 유속 1 mL/분; UV @ 254 nm)의 (E)-(5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-5-히드록시-3-옥소-헵트-6-엔산 에틸 에스테르를 형성하였다. 생성물을 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용할 수 있다.

[0145] 다른 온도에서 분자체 4A 분말을 제조하고 또한 (S)-비놀 및 분자체 (MS)의 THF 용액에 물을 적당량 첨가하여 원하는 범위로 수분 함량을 조정하는 것이 가능하다. MS 대 (S)-비놀의 비 뿐만 아니라 이들 인자의 광학 순도에 대한 영향을 하기 표에 나타내었다.

표 1

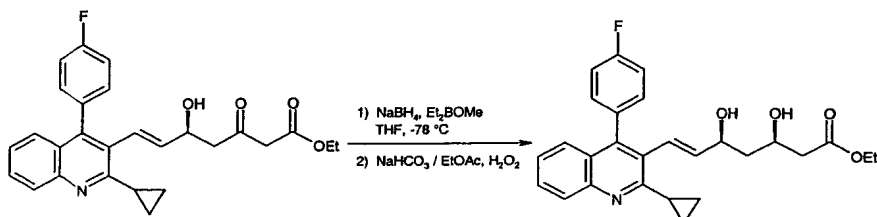
MS 제조	MS 대 (S)-비놀 비 (w/w)	광학 순도 (%)
110 °C 오븐에서 24 시간 초과 보관	2.6	89.4
시판되는 활성화된 MS	4.2	95.8
140 °C 오븐에서 24 시간 초과 보관	4.2	97.6
110 °C 오븐에서 24 시간 초과 보관	4.2	98.4
65 °C 오븐에서 24 시간 초과 보관	4.2	98.4
110 °C 오븐에서 24 시간 초과 보관	4.8	98.7
110 °C 오븐에서 24 시간 초과 보관	10	99.0-99.6
건조 N ₂ 하 125 °C에서 수분 함량 6.1 % (W/W)로 건조된 MS	10	96.4
건조 N ₂ 하 125 °C에서 수분 함량 8.9 % (W/W)로 건조된 MS	10	98.5
6.1 % (W/W) 수분 함량을 갖는 6.1 % H ₂ O이 첨가된 MS	10	98.9

[0147] 방법 3:

[0148] 아르곤하의 건조한 350 mL 들이 플라스크에 (S)-비놀 (5 몰%) 0.92 g, 비교적 건조한 분자체 (4Å 활성화된 분말; 수분 함량: 1.0 %) 9.24 g 및 물 462 μ L를 함유한 테트라히드로푸란 수용액 130 mL를 충전하였다. 이 혼합물을 20-25 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 티탄(IV) 이소프로폭시드 (5 몰%) 0.96 mL를 적가하고, 적갈색 혼합물을 50 \pm 1 °C로 가온 및 30 분 동안 교반한 후, 이어서 다시 20 \pm 2 °C로 냉각하였다. (2E)-3-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-퀴놀린-3-일]-2-프로페날 (0.063 몰) 20 g을 고상으로 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 이어서 실시예 2의 화합물인 1-에톡시-1,3-비스-트리메틸실라닐옥시-부타-1,3-디엔 56.56 g (약 62 mL, 0.206 몰)을 7 번으로 나누어서 첨가하는데, 이 때 매번 약 5 분에 걸쳐 첨가하고 (다소 발열성), 다음 첨가 전에 30 분 동안 대기하였다. 내부 온도를 20 \pm 2 °C로 유지하였다. 알데히드의 소실을 TLC (2:1 (v/v) 헥산/EtOAc, R_f 알데히드 = 0.65)로 모니터링 하였다. 반응이 완료되었을 때, 혼합물을 얼음조에서 냉각하고, 25 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 10 분 이내로 25 % 인산 수용액 150 g을 첨가하였다 (발열성). 혼합물을 20-25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC (실릴옥시 알돌 부가물의 소실 R_f = 0.75, 탈실릴화 생성물의 출현 R_f = 0.22)로 탈실릴화가 완료되었음을 확인하였다. 이어서 층을 분리하였다. 유기 층을 25 % 인산 수용액 87 g으로 추출하였다. 수집된 수성 층을 t-부틸 에테르 2 x 130 mL로 추출하고, 유기 층을 수집하고 10 % 염화나트륨 수용액 4 x 76 mL로 세척하였다. 용매를 감압하 증발시키고, 얻어진 오일을 n-부탄올 100 mL 중에 용해하고, 용액을 감압하 다시 증발시켰다. 이 과정을 추가의 n-부탄올 100 mL로 반복하여 오일 잔류물 49.4 g을 수득하였다. 헵탄 분획 247 g을 이 오일에 첨가하고, 혼합물을 45 \pm 1 °C로 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 0-5 °C로 냉각시킨 후에, 혼합물을 그 온도에서 1 시간 더 교반하였다. 침전된 고체를 진공 여과로 수집, 2 x 30 mL 헵탄 분획으로 세척 및 진공하 60 °C에서 밤새 건조하여 광학 순도 99.7 % (HPLC: 키랄팩 AD-H; 용리액 n-헥산/에탄올 90/10; 유속 1.0 mL/분; T = 30 °C; 244 nm에서 UV 검출) 및 화학 순도 95.7 % (HPLC: YMC-팩 ODS-AQ; 용리액 0.01 M 아세트산 암모늄 수용액/아세트니트릴 45/55; 유속 0.7 mL/분; T = 60 °C; 245 nm에서 UV 검출)의 (E)-(5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-5-히드록시-3-옥소-헵트-6-엔산 에틸 에스테르 26.3 g (89 %)을 얻었다.

[0149] 실시예 4

[0150] (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 에틸 에스테르의 제조.

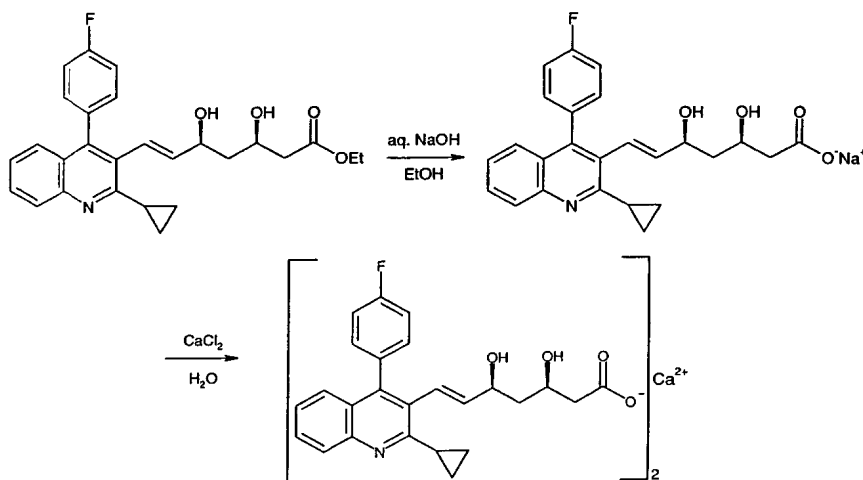


[0151]

[0152] 질소 분위기하 드라이아이스 아세톤조 내의 건조한 1 L 들이 플라스크에 수소화붕소나트륨 (0.11 몰) 4.16 g 및 테트라히드로푸란 300 mL를 첨가하였다. 내부 온도를 -70 °C 미만으로 한 후에 혼합물을 약 30 분 동안 교반하였다. 디에틸-메톡시보란 (0.082 몰) 10.8 mL를 약 10 분 동안 적가하였다. 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 이어서 테트라히드로푸란 60 mL 중의 실시예 3의 화합물인 (E)-(5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-5-히드록시-3-옥소-헵트-6-엔산 에틸 에스테르 (방법 1, 0.067 몰) 30 g 용액 및 메탄올 100 mL를 -70 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 약 30 분 동안 적가하였다. 30 분 후, 혼합물을 실온으로 가온하고, 중탄산나트륨 수용액 200 mL 및 에틸 아세테이트 400 mL를 함유하는 빠르게 교반되는 플라스크에 첨가하였다. 혼합한 후, 층을 분리하였다. 냉각조를 사용하여 25 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서, 유기 용액을 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 400 mL 중에 용해하고, 여기에 30 % (v/v) 과산화수소 수용액 70 mL를 천천히 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 교반을 멈추고 층을 분리하였다. 유기 층을 포화 아황산나트륨 150 mL, 이어서 염수 150 mL로 세척한 후, 여기에 중탄산나트륨 포화 수용액 15 mL를 첨가하였다. 유기 층으로부터 용매를 증발시킨 후, 얻어진 오일을 톨루엔 및 이어서 헵탄으로 증류하여 광학 순도 97.2 % (HPLC: 키랄팩 AD; 용리액, 헥산/i-PrOH - 94/6; 유속 1 mL/분; UV @ 254 nm)의 조 생성물을 얻었다. 오일을 45 °C에서 90:10 (v/v) 시클로헥산/메틸-t-부틸 에테르 330 mL 중에 용해하였다. 실온으로 냉각하고 밤새 교반하여 소량의 고체를 형성하였다. 고체를 여과하여 모액 중에 잔류하는 생성물의 광학 순도를 99.3 %로 높였다. 모액을 증발시켜 진한 오일을 얻고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 광학 순도 99.3 %의 (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 에틸 에스테르 20.8 g을 백색 고체로서 형성하였다.

[0153] 실시예 5

[0154] (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 칼슘염, 피타바스타틴 칼슘의 제조, 방법 1



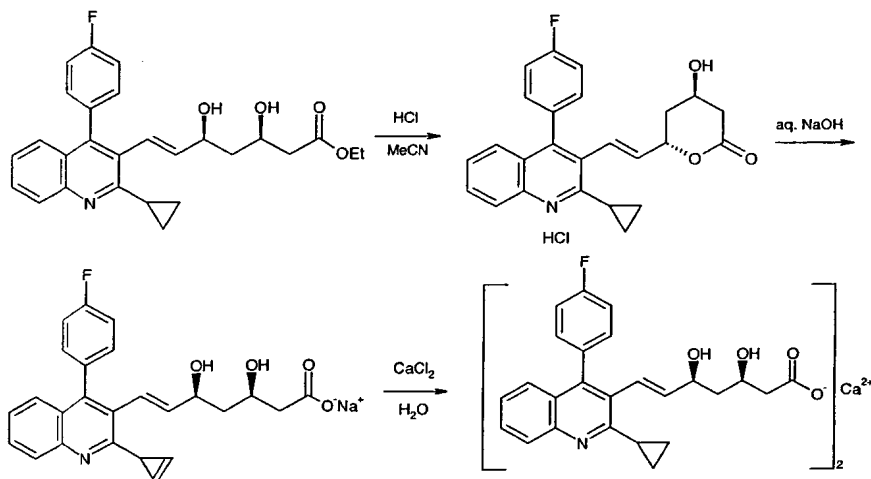
[0155]

[0156] 질소 분위기하, 250 mL 들이 플라스크에 실시예 4의 화합물인 (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 에틸 에스테르 5.75 g (0.0128 몰) 및 에틸 알콜 40 mL를 첨가하

였다. 맑은 황색 용액이 형성될 때까지 혼합물을 교반하였다. 이어서 용액을 0-3 °C 범위의 내부 온도로 냉각하고, 5 N 수산화나트륨 수용액 (0.0128 몰) 2.6 mL를 적가하였다. 이 온도에서 45 분 동안 반응을 유지하였다. TLC (에틸 아세테이트/헥산 = 3:7)로 출발 물질이 소실되고 반응이 완료되었음이 나타났다. 용매를 45 °C 미만의 온도에서 회전 증발기로 제거하고, 물 75 mL 및 메틸-t-부틸 에테르 50 mL를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하여 층을 분리하고, 수성 층을 메틸-t-부틸 에테르 50 mL로 2회 세척하였다. 유기 용매를 완전히 제거하기 위해서 회전 증발기 (수조<45 °C)로 수용액을 20 mL로 농축하고, 잔류물에 물 50 mL를 첨가하고, 용액을 20 mL 부피로 재증류하고, 다시 물 50 mL를 첨가하고, 이어서 동일한 조건하에서 20 mL로 재증류시켰다. 잔류물에 물 200 mL를 첨가하여 맑은 황색 투명 나트륨염 용액을 형성하였다. 물 20 mL 중의 염화칼슘 이수화물 1.305 g (0.007 몰) 용액을 격렬히 교반하면서 나트륨염 용액에 첨가하였다. 용액은 즉시 백색 슬러리로 변화하였다. 3 시간 더 교반을 계속 하였다. 고체를 여과로 수집, 물 50 mL로 3회 세척 및 진공 오븐 내 35 °C로 건조하여 광학 순도 99.4 % (HPLC: 키랄팩 AD; 용리액, 헥산/i-PrOH - 94/6; 유속 1 mL/분; UV @ 254 nm)의 피타바스타틴 칼슘을 얻었다.

[0157] 실시예 6

[0158] (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 칼슘염, 피타바스타틴 칼슘의 제조, 방법 2.



[0159]

[0160] A. 6-[2-{2-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-퀴놀린-3-일}-E-에틸레닐]-테트라히드로-4-히드록시-4R-트랜스)-2H-피라논 염산염

[0161] 반응 온도 20±2 °C를 유지하면서 MeCN 400 mL 중의 실시예 5의 화합물인 (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 에틸 에스테르 (45.4 g, 0.101 몰) 용액을 진한 HCl 11.2 mL와 MeCN 400 mL의 혼합물에 첨가하였다. 20±2 °C에서 3 시간 더 교반한 후 침전물이 형성되었고, 반응물을 1 시간 동안 0±2 °C로 냉각시켰다. 혼합물을 0±2 °C에서 2 시간 더 교반하고, 고체를 진공 여과로 수집, MeCN 100 mL로 세척 및 진공하 건조하여 6-[2-{2-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-퀴놀린-3-일}-E-에틸레닐]-테트라히드로-4-히드록시-4R-트랜스)-2H-피라논 염산염 37.7 g (85 %)을 형성하였다.

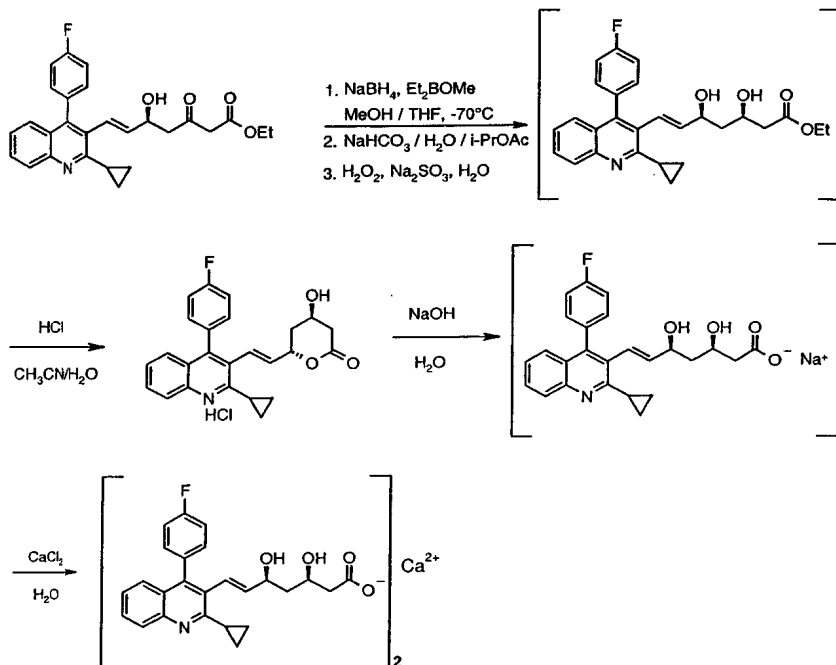
[0162] B. (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 칼슘염, 피타바스타틴 칼슘

[0163] 질소 분위기하, 6-[2-{2-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-퀴놀린-3-일}-E-에틸레닐]-테트라히드로-4-히드록시-4R-트랜스)-2H-피라논 염산염 10.0 g (0.0227 몰)을 물 250 mL 중에 현탁시키고, 5 N 수산화나트륨 수용액 9.1 mL (0.0455 몰)를 첨가하였다. 완전히 용해될 때까지 (약 2 시간) 혼합물을 교반하고, 이어서 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 메틸-t-부틸 에테르 100 mL로 3회 세척하고, 유기 세척액은 버렸다. 메틸-t-부틸 에테르를 완전히 제거하기 위해, 감압하에서 (수조<45 °C) 수용액을 약 40 mL로 농축하고, 400 mL로 재조정하였다. 물 20 mL 중의 염화칼슘 이수화물 (0.0125 몰) 1.84 g 용액을 격렬히 교반하면서 나트륨염 용액에 첨가하였다. 용액은 즉시 백색 슬러리로 변화하였다. 교반을 2 시간 이상 더 계속하였다. 이 고체를 여과로 수집하고, 물 100 mL로 세척하며, 물 75 mL 및 이소프로판올 320 mL에 현탁시켰다. 균질 용액이 얻어질 때까지 혼합물을 환류 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고 18 시간 동안 교반하였다. 얻어진 슬러리를 1-3 °C로 냉각하고, 이

온도를 3 시간 동안 유지하였다. 고체를 진공 여과로 수집, 물 20 mL로 3회 세척, 진공 오븐 내 55 °C에서 건조하여 광학 순도 99.9 % (HPLC: 키랄셀 (Chiralcel) OD; 용리액, 헥산/EtOH/TFA - 900/100/0.5; 유속 1 mL/분; UV @ 254 nm)의 피타바스타틴 칼슘 6.5 g (65 %)을 얻었다.

[0164] 실시예 7

[0165] (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 칼슘염, 피타바스타틴 칼슘의 제조, 방법 3



[0166]

[0167] A. 6-[2-{2-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-퀴놀린-3-일}-E-에틸레닐]-테트라히드로-4-히드록시-4R-트랜스)-2H-피란-온 염산염

[0168]

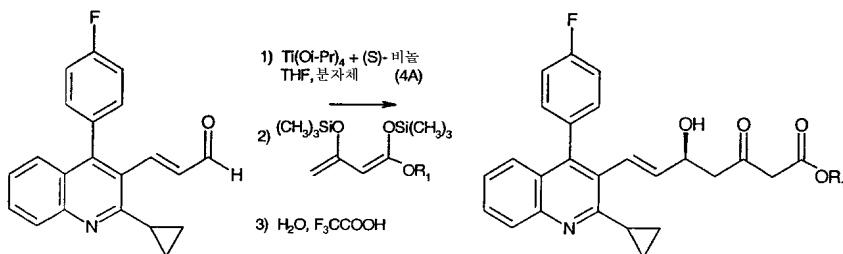
질소 분위기하의 20 L 반응기에서, 건조 테트라히드로푸란 (2.6 L)을 -68 °C로 냉각하고 수소화붕소나트륨 (106.3 g, 2.78 몰)을 첨가하였다. 내부 온도가 -75 °C가 되었을 때, 디에틸 메톡시보란 (430 g, 2.14 몰, 테트라히드로푸란 중의 50 % 용액)을 20 분 동안 첨가한 후 테트라히드로푸란 140 mL를 첨가하였다. 백색 현탁액을 30 분 동안 교반하고, 이어서 테트라히드로푸란 900 mL 및 메탄올 900 mL 중의 실시예 3, 방법 3에서와 유사하게 생성된 화합물 (498.5 g, 1.07 몰) 용액을 -70 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 3 시간 동안 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 0 °C로 가온하였다. 5 % 탄산수소나트륨 용액 (5.3 L) 및 이어서 이소프로필 아세테이트 2 L를 첨가하였다. 20 °C에서 10 분 동안 격렬히 교반한 후, 교반을 멈추고 층을 분리하였다. 수성 상을 이소프로필아세테이트 800 mL로 재추출하였다. 30-40 °C에서 수집한 유기 층으로부터 용매를 증발시킨 후, 얻어진 오일을 이소프로필아세테이트 2 L 중에 용해하였다. 내부 온도를 20 °C로 유지하면서 과산화수소 30 % (263 mL, 2.5 몰)를 20 분 동안 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 염수 (1 L)를 첨가한 후, 층을 분리하고, 수성 층을 이소프로필아세테이트 250 mL로 재추출하였다. 수집한 유기 층에 아황산나트륨 수용액 (2 L, 8 % 용액)을 첨가하고, 과산화물 시험이 음성이 나올 때까지 30 분 동안 교반하였다. 층을 분리한 후, 유기 층을 물 1 L로 세척하고, 진공하 30-40 °C에서 증발 건조하였다. 얻어진 오일을 아세토니트릴 3.2 L 중에 용해, 증발 건조, 아세토니트릴 2 L 중에 재용해 및 셀라이트를 통해 여과하였다. 이 용액을 아세토니트릴 3 L 중의 37 % 염산 (142 g, 1.44 몰) 혼합물에 20 분 동안 첨가하였다. 시딩 후, 혼합물을 20 °C에서 3 시간 동안 및 0-5 °C에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 차가운 아세토니트릴 840 mL로 세척하며, 진공 오븐 내에서 35 °C로 건조하여 6-[2-{2-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-퀴놀린-3-일}-E-에틸레닐]-테트라히드로-4-히드록시-4R-트랜스)-2H-피란-온 염산염 389 g (82 %)을 옅은 오렌지색 분말로서 얻었다.

[0169] B. (E)-(3R,5S)-7-[2-시클로프로필-4-(4-플루오로-페닐)-퀴놀린-3-일]-3,5-디히드록시-헵트-6-엔산 칼슘염, 피타바스타틴 칼슘

[0170] 질소 분위기하에서 6-[2-(2-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-퀴놀린-3-일)-E-에틸레닐]-테트라히드로-4-히드록시-4R-트랜스)-2H-피라논 염산염 388 g (0.873 몰)을 물 9.6 L 중에 현탁시키고, 5 N 수산화나트륨 수용액 349 mL (1.746 몰)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 이어서 셀라이트를 통해 여과하고, 물 2 L로 세척하였다. 여액을 에틸아세테이트 3.8 L (= 11.4 L)로 3회 세척하고 유기 세척액은 버렸다. 에틸아세테이트를 완전히 제거하기 위해서, 감압하 35-40 °C에서 수용액을 약 11 L로 농축하였다. 물 786 mL 중의 염화칼슘 이수화물 (0.480 몰) 70.61 g 용액을 격렬히 교반하면서 나트륨염 용액에 첨가하였다. 용액은 즉시 백색 슬러리로 변화하였다. 2 시간 이상 더 교반하였다. 교체를 여과로 수집하고, 물 2 L로 세척하고, 40 °C/20 mbar에서 24 시간 동안 건조하여 피타바스타틴 칼슘 (358.5 g, 93 %, 순도 99 면적-% HPLC); 부분입체 이성질체 순도 98.9 % (HPLC: YMC-팩 Pro C18; 용리액 0.01 M 염화나트륨 수용액, 아세트산, pH 3.4/메탄올; 유속 0.6 mL/분; T = 40 °C; 245 nM에서 UV 검출); 광학 순도 99.7 % (HPLC: 키랄셀 OD; 용리액, 헥산/EtOH/TFA - 900/100/0.5; 유속 1 mL/분; UV @254 nM)를 얻었다. 이 생성물을 실시예 6B와 같이 재결정화하여 99.8 %의 부분입체 이성질체 순도 및 99.9 % 초과 광학 순도를 얻을 수 있다.

[0171] 실시예 8

[0172] 하기 5(S)-히드록시-3-케토에스테르를 형성하는, 실시예 3의 방법 1에서 설명한 방법에 따른 알돌 축합에서 상이한 R₁기를 갖는 7 개의 디실릴옥시디엔 반응물을 거울상이성질 선택성에 대해 평가하였다.



[0173]

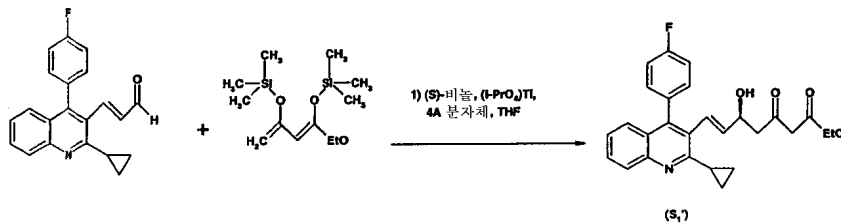
[0174] 결과는 하기 표에 요약하였으며, R₁이 분지형 알킬기, 예컨대 이소프로필 또는 이소부틸일 때와 비교하여, 선형 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 n-프로필일 때 보다 큰 거울상이성질체 순도가 달성된다는 것을 보여준다:

표 2

[0175]

R ¹	수율 ¹ (%)	광학 순도 ² (%)	mp (°C)
Me	62	98	47-51
Et	91 ³	97 ³	81-84
n-Pr	91	98	오일
i-Pr	74 ³	83 ³	82-83
MeO(CH ₂) ₂ -	90	90	오일
i-Bu	71	80	오일
벤질	47	88	오일
¹ 단리된 수율 ² HPLC에 의해 측정 ³ 2 회 실험의 평균치			

[0176] 실시예 9



[0177]

[0178] 5(S)-히드록시-3-케토에스테르 (S₁')를 외부 재순환 반응기를 사용하여 제조하였다. 이 반응기는 후퇴식-커브 임펠러 (retreat-curve impeller) 및 배치 온도를 측정하기 위한 온도 센서; 재순환 펌프; 고체가 채워진 1"-OD 튜브; 튜브의 입구 및 출구에 각각 있는 2 개의 3 방향 밸브; 외부 재순환 루프를 형성하는 연결관; 및 재순환 루프에 액체를 첨가하기 위한 정량펌프를 구비한 0.5 L 재킷 용기를 함유하였다.

[0179] 1"-OD 튜브에 1.6-mm의 직경을 갖는 4A 분자체 펠렛 (알드리치사 (Aldrich), Cat. No. 334304, Batch No.07701LS) 5.06 g을 채웠다. 금속 메쉬 스크린을 사용하여 4A 분자체를 1" 튜브의 중간 부분에 밀어 넣었다. 튜브의 상단 및 하단은 3-mm 파이렉스 (Pyrex) 유리 비드로 채웠다. 분자체를 N₂ (100 cm³/분)의 유동하에 115 °C로 가열하고, 이 온도를 12.5 시간 동안 유지하였다. 튜브 주변을 둘러싼 전열식 테이프를 사용하여 가열하였다. 1" 튜브 내부에서 동일축으로 설치된 1/8" 튜브 내부에 있는 이동식 RTD를 사용하여 고체층의 온도를 측정하였다. 이어서 2 개의 3방향 밸브를 전환하여 용기에서 튜브로, 튜브에서 다시 용기로의 유동을 가능하게 하였다.

[0180] 질소를 함유하는 공기로 용기를 퍼징하고, (S)-비놀 0.4788 g, 알데히드 10.70 g 및 테트라히드로푸란 222.03 g으로 충전하고 밀봉하였다. 진탕기를 250 rpm에서 작동시키고, 용기 윗공간을 공기로 퍼징하였다. 재순환 펌프를 작동 (재순환 유속 = 825 cm³/분)하여 재순환 루프로의 유동을 시작하고, 진탕 속도를 225 rpm으로 감소시켰다. 배치 온도를 19 °C로 조절하였다.

[0181] 약 30 분 후, 용액 (THF 88.95 g 중의 티탄(IV) 이소프로폭시드 1.00 g 포함) 45.44 g을 6 분 동안 정량펌프를 사용하여 첨가하였다. 첨가 약 20 분 후에 디실릴옥시디엔 4.31 g을 6 분 동안 첨가하였다. 1 시간 후에 디실릴옥시디엔 (2 분 동안 8.9 g)을 2회차 첨가하였다. 1 시간 후에, 디실릴옥시디엔 (2 분 동안 8.8 g)을 3회차 첨가하였다. 2일 후 TLC 분석 결과, 알데히드가 완전히 소실되었다. 용기 및 재순환 루프를 비우고, 별도의 플라스크에서 10 °C 미만의 내부 온도를 유지하면서 (얼음조에서 냉각) 20 % (v/v) 트리플루오로아세트산 수용액 25 mL를 느리게 첨가하여 반응 혼합물을 후처리 하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 가온하고 30 분 동안 교반하였다. TLC에 의해 초기 트리메틸실릴 부가물에서 (S₁')로의 전환이 완료되었음을 알게 되었다. t-BuOMe 300 mL 및 포화 NaHCO₃ 200 mL를 첨가하고, 혼합물을 철저히 교반하였다. 혼합물을 여과하여 불용성 물질을 소량 제거한 후 층을 분리하고, 유기 층을 회전 증류하여 오일을 얻고, 이를 n-BuOH로 증류 (2 x 160 mL, 45 °C 배스 온도, 약 20 mbar)하여 에틸아세테이트 (후처리 중, 과량의 디실릴옥시디엔의 가수분해로 형성)를 제거하였다. 조 생성물의 NMR 분석을 기준으로, 81.6 %의 (S₁')수율을 얻었으며, 원하지 않는 거울상이성질체의 양은 검출한계 미만이었다.

[0182] 실시예 10

[0183] 실시예 9에서 사용한 용기 재순환 루프를 매회 테트라히드로푸란 250 mL 이상으로 3회 세정하고, 후속적으로 실온에서 질소 흐름으로 건조하였다. 건조 용기에 (S)-비놀 0.48 g, 알데히드 10.67 g 및 테트라히드로푸란 222 g을 충전하였다. 루프 및 용기를 질소를 함유하는 공기로 퍼징하였다. 진탕기를 작동하고, 배치 온도를 19 °C로 조절하면서 실시예 9에서와 같은 유속으로 재순환 흐름을 시작하였다.

[0184] 20 분 후, 티탄(IV) 이소프로폭시드 용액 (THF 89.10 g에 티탄(IV) 이소프로폭시드 1 g을 첨가하여 제조) 44.96 g을 4 분 동안 첨가하였다. 30 분 후, 디실릴옥시디엔 4.4 g을 10 분 동안 첨가하였다. 1 시간 후, 디실릴옥시디엔 (2 분 동안 8.6 g) 2회차를 첨가하였다. 1 시간 후, 디실릴옥시디엔 (2 분 동안 8.8 g) 3회차를 첨가하였다. 2 일 후에 반응을 중지하고, 반응 혼합물을 실시예 9에서와 같이 후처리하였다. 조 생성물의 NMR 분석을 기초로 하여, (S₁')의 수율은 90 %이었고, 원하지 않는 이성질체의 양은 검출한계 미만이었다.

[0185] 본 발명은 몇몇 특정 실시양태에 대해서만 기재되었지만, 하기 청구항의 범주와 취지 내에서 당업계의 숙련자들에 의해 변경 및 변형될 수 있음을 이해해야 할 것이다.