



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0092307

(43) 공개일자 2007년09월12일

(51) Int. Cl.

C07D 239/42(2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7017101

(22) 출원일자 2007년07월24일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년07월24일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2005/004999

국제출원일자 2005년12월22일

(87) 국제공개번호 WO 2006/067456

국제공개일자 2006년06월29일

(30) 우선권주장

0428328.9 2004년12월24일 영국(GB)

(71) 출원인

아스트라제네카 유케이 리미티드

영국 런던 더블유1케이 1엘엔 15 스탠호프 게이트

(72) 발명자

버터스, 마이클

영국 비에스10 7제트이 할렌 브리스톨 세번 로드

애블론 워크아스트라제네카

렌저, 스티븐, 로버트

영국 비에스10 7제트이 할렌 브리스톨 세번 로드

애블론 워크아스트라제네카

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김성기, 강승욱

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 로수바스타틴 제조 방법

(57) 요약

본 명세서에서는 Heck 반응(HECK reaction)을 통해서 화학식 (I)의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법에 대해 기술한다. 또한 상기 방법에 유용한 중간 생성물 및 상기 중간 생성물을 제조하는 방법에 대해 기술한다.

(72) 발명자

머레이, 폴, 마이클

영국 비에스10 7제트이 할렌 브리스톨 세번 로드
애블론 워스아스트라제네카

스나이프, 에반, 윌리엄

영국 비에스10 7제트이 할렌 브리스톨 세번 로드
애블론 워스아스트라제네카

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계;

그 후,

(a) X가 Y기인 경우, Y기를 Z기로 전환시키는 단계;

그 후,

(b) A가 (i)기인 경우, (1) P¹이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P¹을 제거하는 공정; (2) P²가 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P²를 제거하는 공정; 및 (3) 보호기 R¹을 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;

(c) A가 (ii)기인 경우, (1) 탄소-탄소 이중 결합에 인접한 카르보닐기의 비대칭 환원 공정; (2) P³이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P³을 제거하는 공정; 및 (3) 보호기 R²를 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;

(d) A가 (iii)기인 경우, (1) P⁴가 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P⁴를 제거하는 공정; (2) P⁵가 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P⁵를 제거하는 공정; (3) 보호기 P⁶을 제거하는 공정; 및 (4) 보호기 P⁷을 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;

(e) A가 (iv)기인 경우, (1) P⁸이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P⁸을 제거하는 공정; (2) 에스테르기 COOR³에 인접한 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 수화 공정; 및 (3) 보호기 R³을 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;

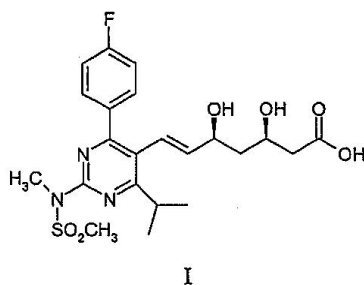
(f) A가 (v)기인 경우, (1) P⁹가 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P⁹를 제거하는 공정; 및 (2) 염기성 조건 하에서 가수분해하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;

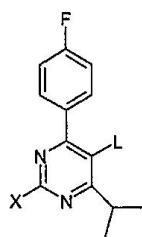
(g) A가 (vi)기인 경우, (1) 고리 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 수화 공정; 및 (2) 염기성 조건 하에서 가수분해하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계; 및

(h) A가 (vii)기인 경우, (1) COOR⁴기에 인접한 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 환원 공정; (2) P¹⁰이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P¹⁰을 제거하는 공정; (3) P¹¹이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P¹¹을 제거하는 공정; 및 (4) 보호기 R⁴를 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;

그 후, 생성물이 유리산 형태로 수득되는 경우, 경우에 따라 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하거나, 또는 생성물이 염으로서 수득되는 경우, 경우에 따라 상기 생성물을 다양한 약학적으로 허용가능한 염으로 전환하는 단계

를 포함하는 방법:





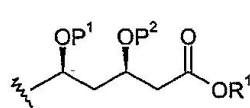
II

(상기 식에서, L은 이탈기이고 X는 N-(메틸)메틸술폰아미노 ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$)인 Z기이거나 또는 X는 Z기로 전환될 수 있는 기인 Y기이다)

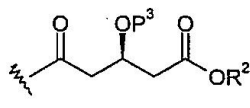


III

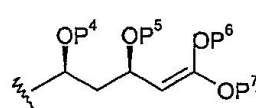
(상기 식에서, A는 하기 (i) ~ (vii)기로부터 선택된다)



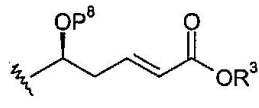
(i)



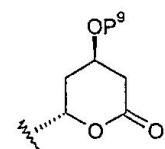
(ii)



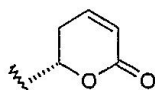
(iii)



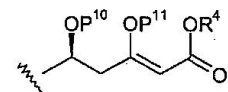
(iv)



(v)



(vi)



(vii)

(상기 식에서, P¹과 P²는 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P¹은 P²와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고;

P³은 수소 또는 히드록시 보호기이고;

P⁴과 P⁵는 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P⁴는 P⁵와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, P⁶과 P⁷은 독립적으로 히드록시 보호기거나; 또는 P⁵는 P⁶과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, P⁴는 수소 또는 히드록시 보호기이며 P⁷은 히드록시 보호기이고;

P⁸은 수소 또는 히드록시 보호기이고;

P⁹은 수소 또는 히드록시 보호기이고;

P^{10} 과 P^{11} 은 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P^{10} 은 P^{11} 과 함께, 또는 P^{11} 은 R^4 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고;

달리 언급되는 바가 없으면 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 카르복시 보호기이다).

청구항 2

제1항에 있어서, X가 Z기인 방법.

청구항 3

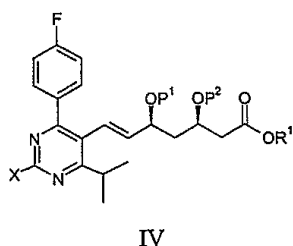
제1항에 있어서, X는 히드록시, 클로로, 브로모, 요오도, 아미노, 메틸아미노, 벤질아미노, 메탄술폰닐아미노, N-벤질메탄술폰닐아미노, R^XSO_2O -(여기서 R^X 는 (1-6C)알킬, 아릴, 치환된 아릴이다), $R^Y C(=O)O$ -(여기서, R^Y 는 (1-6C)알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다)로부터 선택되는 Y기인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A는 제1항에서 정의된 바와 같은 (i)기인 방법.

청구항 5

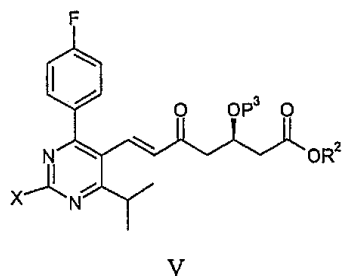
하기 화학식 IV의 화합물의 제조 방법으로서, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물(여기서, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물(여기서, A는 제1항에서 정의된 바와 같은 (i)기이고, P^1 과 P^2 는 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^1 이 P^2 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, R^1 은 카르복시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법:



(상기 식에서, P^1 과 P^2 는 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^1 은 P^2 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이고, R^1 은 카르복시 보호기이다).

청구항 6

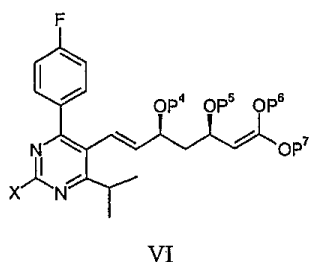
하기 화학식 V의 화합물의 제조 방법으로서, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물(여기서, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물(여기서, A는 제1항에서 정의된 바와 같은 (ii)기이고, P^3 은 수소 또는 히드록시 보호기이며, R^2 는 카르복시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법:



(상기 식에서, P^3 은 수소 또는 히드록시 보호기이고, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이며, R^2 는 카르복시 보호기이다).

청구항 7

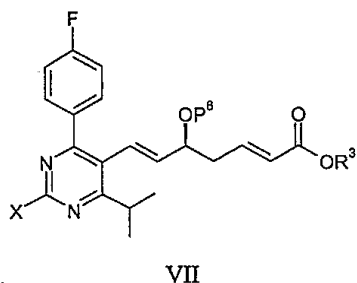
하기 화학식 VI의 화합물의 제조 방법으로서, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물(여기서, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물(여기서, A는 제1항에서 정의된 바와 같은 (iii)기이고, P^4 , P^5 , P^6 및 P^7 은 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^4 는 P^5 와 함께 또는 P^5 는 P^6 과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성한다)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법:



(상기 식에서, P^4 , P^5 , P^6 및 P^7 은 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^4 는 P^5 와 함께 또는 P^5 는 P^6 과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이다).

청구항 8

하기 화학식 VII의 화합물의 제조 방법으로서, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물(여기서, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물(여기서, A는 제1항에서 정의된 바와 같은 (iv)기이고, P^8 은 히드록시 보호기이며, R^3 은 카르복시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법:

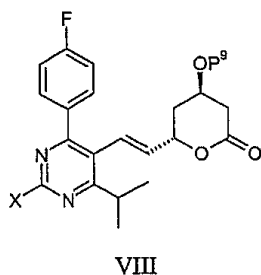


(상기 식에서, P^8 은 히드록시 보호기이고, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이며, R^3 은 카르복시 보호기이다).

청구항 9

하기 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법으로서, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 제1항에

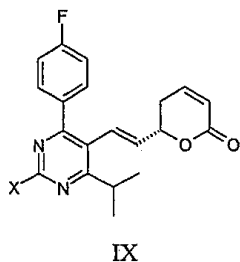
서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물(여기서, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물(여기서, A는 제1항에서 정의된 바와 같은 (v)기이고, P⁹는 히드록시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법:



(상기 식에서, P⁹는 수소 또는 히드록시 보호기이고 X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이다).

청구항 10

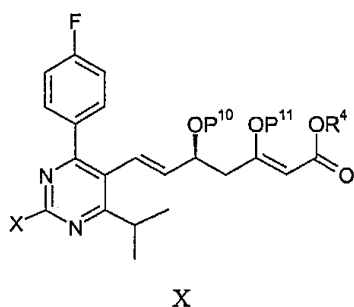
하기 화학식 IX의 화합물의 제조 방법으로서, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물(여기서, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물(여기서, A는 제1항에서 정의된 바와 같은 (vi)기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법:



(상기 식에서, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이다).

청구항 11

하기 화학식 X의 화합물의 제조 방법으로서, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물(여기서, X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물(여기서, A는 제1항에서 정의된 바와 같은 (vii)기이고, P¹⁰ 및 P¹¹은 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P¹⁰은 P¹¹과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성한다)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법:



(상기 식에서, P¹⁰ 및 P¹¹은 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P¹⁰은 P¹¹과 함께, 또는 P¹¹은 R⁴와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며; X는 제1항 또는 제3항에서 정의된 바와 같은 Y기 또는 Z기

이고; R⁴는 카르복시 보호기이다).

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 팔라듐 촉매는 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 염기는 암모니아 또는 부피가 큰(bulky) 3차 아민인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 반응은 물, 물과 N,N-디메틸포름아미드 및 물과 N,N-디메틸아세트아미드로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 것인 방법.

청구항 15

X는 히드록시, 클로로, 브로모, 요오도, 아미노, 메틸아미노, 벤질아미노, N-벤질메탄술폰닐아미노, R^xSO₂O- (여기서, R^x는 (1-6C)알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다), 또는 R^yC(O)O- (여기서, R^y는 (1-6C)알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다)로부터 선택되는 Y기이고, P¹은 P²와 함께 수소 또는 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P¹은 P²와 함께 1,3-디히드록시 보호기이고 R¹은 (1-4C)알킬인 화학식 IV의 화합물.

청구항 16

5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘;
 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘;
 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘;
 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘;
 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-히드록시피리미딘;
 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-히드록시피리미딘;
 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-히드록시피리미딘;
 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-히드록시피리미딘;
 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-클로로피리미딘;
 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-클로로피리미딘;
 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-클로로피리미딘;
 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-클로로피리미딘;
 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-토실옥시피리미딘;
 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-토실옥시피리미딘;
 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-토실옥시피리미딘;
 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-토실옥시피리미딘;
 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘;
 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘;
 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘;
 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘;

5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메탄술폰닐아미노피리미딘;
 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메탄술폰닐아미노피리미딘;
 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메탄술폰닐아미노피리미딘;
 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메탄술폰닐아미노피리미딘;
 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-아미노피리미딘;
 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-아미노피리미딘;
 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-아미노피리미딘; 및
 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-아미노피리미딘
 으로부터 선택되는 화학식 II의 화합물 및 이들의 염.

청구항 17

제16항에 있어서, 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘인 화합물.

청구항 18

화합물 2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘.

청구항 19

2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘의 제조 방법으로서, a) 톨루엔 중에서 에틸-4-플루오로벤조에이트를 3-메틸-2-부탄올과 반응시켜 톨루엔 중 용액으로서 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸펜탄-1,3-디온을 수득하는 단계; 및 b) 톨루엔 중 상기 용액을 이소프로판올 중 우레아 및 염화수소와 반응시키는 단계를 포함하는 방법.

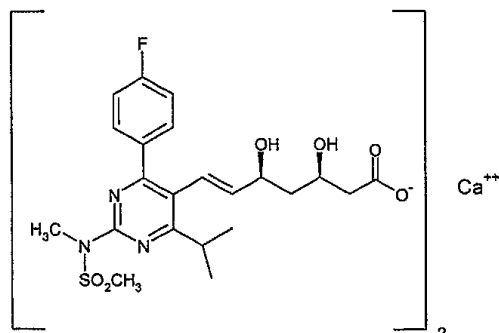
명세서

기술분야

<1> 본 발명은 신규 화학 공정 방법에 관한 것이며, 더 구체적으로는 로수바스타틴과 이것의 약학적으로 허용가능한 염, 특히 로수바스타틴 칼슘의 신규 화학 제조 방법, 뿐만 아니라 상기 방법에서 사용되는 신규 중간 생성물과 상기 신규 중간 생성물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 로수바스타틴과 이것의 약학적으로 허용가능한 염은 HMG CoA 환원 효소 억제제이고, 특히 콜레스테롤 과잉혈증 및 혼합형 이상지질혈증의 치료시 이용된다. 로수바스타틴 칼슘은 상표명 CRESTORTM로 시판되고 있다. 유럽 특허 출원 공개 공보 NO. (EPA) 0521471에는 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산(로수바스타틴)과 이것의 나트륨염 및 칼슘염(로수바스타틴 칼슘, 하기에 도시됨) 및 이들의 제조 방법이 개시되어 있다.



<3>

- <4> 상기 문헌에 의하면, 로수바스타틴과 이것의 약학적으로 허용가능한 염은 메틸 (3R)-3-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시]-5-옥소-6-트리페닐포스포라닐리덴 헥사노에이트를 4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메탄술폰닐아미노)-5-피리미딘카르복스알데히드와축합시키고, 그 후 3-히드록시기의 탈보호, 5-옥소기의 비대칭 환원 및 가수분해를 하여 수득한다.
- <5> 로수바스타틴과 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 다른 방법은 WO 00/49014와 WO 04/52867에 개시되어 있다. WO 00/49014에서 화합물 및 이것의 약학적으로 허용가능한 염은 염기의 존재 하에 디페닐 [4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술폰닐)아미노]피리미딘-5-일메틸]포스핀 옥사이드를 *tert*-부틸 2-[(4R,6S)-6-포르밀-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일]아세테이트와 반응시키고, 그 후 보호기를 제거하여 수득한다. WO 04/52867은 1-시아노-(2S)-2-[(*tert*-부틸디메틸실릴)옥시-4-옥소-5-트리페닐포스포라닐리덴]펜탄을 4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메탄술폰닐아미노)-5-피리미딘카르복스알데히드와축합시키고, 그 후 탈보호, 4-옥소기의 비대칭 환원 및 가수분해하는 것에 관해 기술하고 있다.
- <6> 그러나, 로수바스타틴과 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 대안적 방법들을 개발할 필요성이 지속적으로 제기되고 있다. 이러한 방법들은, 예를 들면, 이전에 공지된 방법들과 비교하여 볼 때, 이용하기에 더 편리하고, 대규모 제조에 더 적합하며, 생성물을 더 우수한 수율로 수득하고, 관여된 공정의 수를 감소시키며, 더 용이하게 분리되는 중간 생성물을 사용하고, 복잡한 정제 기법을 덜 요구하며, 저렴한 시약을 사용하고 및/또는 더 환경 친화적일 수 있다.
- <7> WO 03/004450(시바 스페셜티 케미칼스사)은 헵탄산 유도체의 제조 방법 및 스타틴 유도체 합성시 중간 생성물로서 그 용도에 관해 기술하고 있다. WO 03/018555(시바 스페셜티 케미칼스사)는 인돌 유도체, 예컨대 플루바스타틴의 제조 방법에 관해 기술하고 있다. EP 252476(위너 램버트사)은 HMG CoA 환원 효소 억제제인 화합물 및 이들의 합성 방법에 관해 기술하고 있다.

발명의 상세한 설명

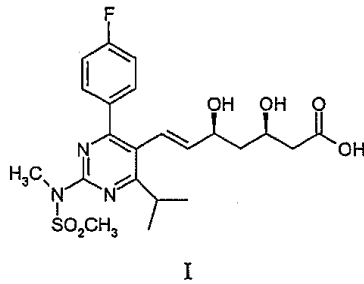
- <8> 본 발명자들은 로수바스타틴과 이것의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 특히 유용한 방법을 최근 개발하였다.
- <9> 본 발명의 제1 양상에 따르면, 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계;
- <10> 그 후,
- <11> (a) X가 Y기인 경우, Y기를 Z기로 전환시키는 단계;
- <12> 그 후,
- <13> (b) A가 (i)기인 경우, (1) P¹이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P¹을 제거하는 공정; (2) P²가 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P²를 제거하는 공정; (3) 보호기 R¹을 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;
- <14> (c) A가 (ii)기인 경우, (1) 탄소-탄소 이중 결합에 인접한 카르보닐기의 비대칭 환원 공정; (2) P³이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P³을 제거하는 공정; (3) 보호기 R²을 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;
- <15> (d) A가 (iii)기인 경우, (1) P⁴가 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P⁴를 제거하는 공정; (2) P⁵가 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P⁵를 제거하는 공정; (3) 보호기 P⁶을 제거하는 공정; (4) 보호기 P⁷을 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;
- <16> (e) A가 (iv)기인 경우, (1) P⁸이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P⁸을 제거하는 공정; (2) 에스테르기 COOR³에 인접한 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 수화 공정; (3) 보호기 R³을 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;
- <17> (f) A가 (v)기인 경우, (1) P⁹가 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P⁹를 제거하는 공정; (2) 염기성 조건 하에서 가수분해하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;
- <18> (g) A가 (vi)기인 경우, (1) 고리 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 수화 공정; (2) 염기성 조건 하에서 가수분해

하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;

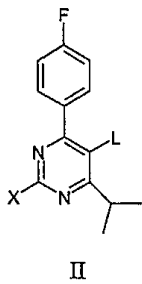
<19> (h) A가 (vii)기인 경우, (1) COOR^4 기에 인접한 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 환원 공정; (2) P^{10} 이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P^{10} 을 제거하는 공정; (3) P^{11} 이 히드록시 보호기인 경우, 보호기 P^{11} 을 제거하는 공정; 및 (4) 보호기 R^4 를 제거하는 공정을 임의의 순서로 수행하는 단계;

<20> 그 후, 생성물이 유리산 형태로 수득되는 경우, 경우에 따라 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하거나, 또는 생성물이 염으로서 수득되는 경우, 경우에 따라 상기 생성물을 다양한 약학적으로 허용가능한 염으로 전환하는 단계

<21> 를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법이 제공된다:



<22>



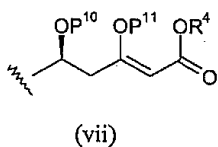
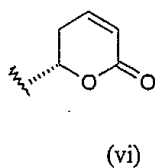
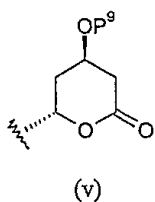
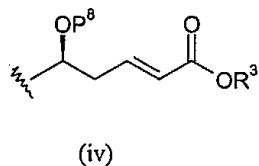
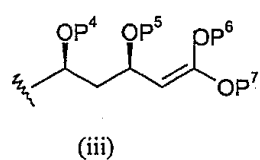
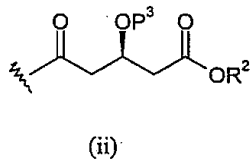
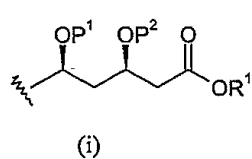
<23>

<24> (상기 식에서, L은 이탈기이고 X는 N-(메틸)메틸술폰아미노 ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$)인 Z기이거나 또는 X는 Z기로 전환될 수 있는 기인 Y기이다)



<25>

<26> (상기 식에서, A는 하기 (i) ~ (vii)기로부터 선택된다)



<27>

<28> (상기 식에서, P¹과 P²는 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P¹은 P²와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고;

<29> P³은 수소 또는 히드록시 보호기이고;

<30> P⁴와 P⁵는 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P⁴는 P⁵와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, P⁶과 P⁷은 독립적으로 히드록시 보호기이며; 또는 P⁵는 P⁶과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, P⁴는 수소 또는 히드록시 보호기이며 P⁷은 히드록시 보호기이고;

<31> P⁸은 수소 또는 히드록시 보호기이고;

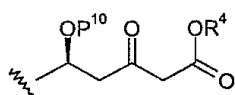
<32> P⁹는 수소 또는 히드록시 보호기이고;

<33> P¹⁰과 P¹¹은 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P¹⁰은 P¹¹과 함께, 또는 P¹¹은 R⁴와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고;

<34> 달리 언급되는 바가 없으면 R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 카르복시 보호기이다)

<35> 불확실성을 피하기 위한 목적으로, A(i)기에서 OP¹기를 보유하는 탄소 원자는 상기 화학식 III의 탄소-탄소 이중 결합에 직접 결합되고, A(ii)기 ~ A(vii)기도 같은 방법으로 결합된다.

<36> A기의 호변 이성질체도 역시 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. 예를 들면, A가 P¹¹이 수소 인 (vii)기인 경우, 이것은 하기에 도시되는 케토형으로 존재할 수 있다.



<37>

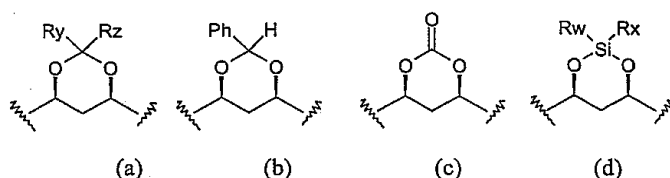
- <38> 적절한 팔라듐 촉매는, 소위 Heck 반응(Heck reaction)을 수행하기 위한, 예를 들면, 문헌 [J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 6989-7000](상기 참조 문헌 및 더 구체적으로 상기 문헌에 기술되어 있는 팔라듐 촉매는 본 명세서에 참고로 인용된다)에 기재되어 있는 팔라듐 촉매 및 유사한 팔라듐 촉매이다. Heck 반응은 특정 아릴 및 헤테로아릴 할로겐화물(또는 트리플레이트 또는 산 염화물)을 알켄과 결합시키는 데 있어서 당해 기술 분야에서 잘 알려져 있지만, 놀랍게도 Heck 반응은 완전 치환된, 상기 화학식 II의 입체 장애 6원 피리미딘으로 수행될 수 있음을 발견하였다.
- <39> 특히 적절한 팔라듐 촉매로는, 예를 들면, 트리알킬포스핀 리간드(Pd/P(알킬)₃), 특히 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0)을 함유하는 촉매를 들 수 있다. 알킬기가 tert-부틸인 Pd/P(알킬)₃ 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₃과 P(t-Bu)₃의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.
- <40> 용어 "촉매적 유효량"은 상기 화학식 II의 화합물의 양을 기준으로 하여 1 mol% ~ 30 mol%, 특히 2 mol% ~ 20 mol%, 더 특히 5 mol% ~ 10 mol%의 양을 의미한다.
- <41> 상기 화학식 II 및 III의 화합물은 통상적으로 약 1:1의 비로 함께 반응된다.
- <42> 통상적으로 반응은 적절한 용매, 예컨대 톨루엔, 디페닐 에테르 및 폴리(에틸렌 글리콜), 특히 N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, N,N-디메틸아세타미드, 또는 디메틸술폭사이드, 더 특히 물과 N,N-디메틸포름아미드 및 N,N-디메틸아세타미드의 2원 혼합물 중에서 수행된다.
- <43> 통상적으로 반응은 30 ~ 110°C, 특히 40 ~ 80°C, 더 특히 50 ~ 60°C 범위의 온도에서 수행된다.
- <44> 본 발명의 방법에서 사용하는 적절한 염기로는, 화학량론적 양의 무기 염기, 예컨대 세슘 카보네이트와 함께 화학량론적으로 또는 촉매적으로 사용되는, 예를 들면, 아민 염기, 예컨대 암모니아, 특히 부피가 큰(bulky) 3차 아민 예컨대 N-메틸디시클로헥실아민을 들 수 있다.
- <45> 반응은 또한 경우에 따라 테트라부틸암모늄염, 예컨대 테트라부틸암모늄 클로라이드 또는 테트라부틸암모늄 테트라플루오로보레이트의 존재 하에서 수행될 수 있다.
- <46> 특히 본 발명의 방법을 수행하기에 적절한 팔라듐 촉매, 용매 및 염기의 조합은 (경우에 따라 테트라부틸암모늄 염의 존재 하에서) 하기의 팔라듐 촉매, 용매 및 염기의 조합을 포함한다.
- <47> 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0), 물, N,N-디시클로헥실메틸아민;
- <48> 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0), 물, N,N-디시클로헥실메틸아민, 테트라부틸암모늄 클로라이드;
- <49> 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0), 물, N,N-디시클로헥실메틸아민, 테트라부틸암모늄 테트라플루오로보레이트;
- <50> 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0), 톨루엔, N,N-디시클로헥실메틸아민, 테트라부틸암모늄 클로라이드;
- <51> 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0), N,N-디메틸아세타미드, N,N-디시클로헥실메틸아민, 테트라부틸암모늄 클로라이드;
- <52> 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0), 물/DMF (1:1), N,N-디시클로헥실메틸아민;
- <53> 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0), 물/DMF (1:1), N,N-디시클로헥실메틸아민, 테트라부틸암모늄 클로라이드; 및
- <54> 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0), 물/DMF (1:1), 암모니아.
- <55> 전술 또는 후술하는 이탈기 L로는, 예를 들면, 클로로, 브로모, 요오도, -OSO₂CF₃, -COCl, -SO₂Cl 및 -C(O)O-SO₂R^y(여기서, R^y는 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다), 특히 클로로, 브로모, 요오도, -OSO₂CF₃, 더 특히 브로모를 들 수 있다.
- <56> 용어 "Z기로 전환될 수 있는 기"는 Y기가 하나 이상의 합성 화학 공정을 수행하여 Z기를 형성하도록 전환될 수 있는 임의의 작용기로부터 선택되는 것을 의미한다. 상기 전환을 할 수 있는 적절한 Y기, 및 Y의 Z로의 전환을 수행하도록 사용될 수 있는 합성 화학 공정은, 예를 들어 표준 문헌 예컨대 [Contemporary Heterocyclic Chemistry, 저자 George R. Newkome 및 William W. Paudler, 발행 John Wiley & Sons, Inc.] 및 [Advanced

Organics Chemistry, 저자 J. March, 4th 판 및 5th 판]에 기재되어 있는 바와 같이 잘 알려져 있다. 통상적인 Y기 및 상기 전환에 적절한 합성 화학 공정은, 예를 들면, 반응식 1 ~ 5 중 어느 하나에 또는 후술하는 실시예에, 또는 이들과 유사하게 예시된다.

<57> 전술 또는 후술하는 Y기로는, 예를 들면, 히드록시, 클로로, 브로모, 요오도, 아미노, 메틸아미노, 벤질아미노, 메탄술폰닐아미노, N-벤질메탄술폰닐아미노, R^xSO_2O -(여기서 R^x 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다), $R^yC(O)O$ -(여기서, R^y 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다)를 들 수 있다. 특히 적절한 Y기로는, 예를 들면, 히드록시, 클로로, 토실옥시, 아미노, 메틸아미노 및 메틸술폰닐아미노를 들 수 있다.

<58> 본 명세서에서 용어 "아릴"로는, 예를 들면, 6 ~ 12개의 원자를 함유하는 단환 또는 이환 방향족 탄화수소기, 예컨대 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인데닐 및 인다닐, 특히 페닐을 들 수 있다. 용어 "치환된 아릴"은 하나 이상의 치환기, 예를 들면 1 ~ 3개의 치환기, 더 특히 1 ~ 2개의 치환기를 보유하는 아릴기를 의미한다. 적절한 치환기로는, 예를 들면, (1-4C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), (1-4C)알콕시(예컨대 메톡시 또는 에톡시) 및 할로게노(예컨대 클로로, 브로모 또는 요오도)를 들 수 있다.

<59> 전술 또는 후술하는 용어 "히드록시 보호기" 및 "카르복시 보호기"는 히드록시기 또는 카르복시기가 적절한 유도체, 예컨대 (1-4C)알킬 에스테르기를 형성함으로써 반응으로부터 보호되는 것을 의미한다. 또한 히드록시 보호기로는, 예를 들면, 테트라히드로피라닐, tert-부틸, 메톡시메틸 또는 실릴 라디칼, 예를 들면 화학식 SiR_3 의 실릴 라디칼(여기서, R 라디칼은 같거나 다를 수 있고 (1-6C)알킬, 페닐 및 페닐(1-4C)알킬로부터 선택되며, 후자의 2개의 페닐기는 비치환되거나 또는 할로게노, (1-4C)알콕시 또는 (1-4C)알킬 치환기를 보유한다)을 들 수 있다. 예를 들면, SiR_3 기로는, 트리메틸실릴 및 tert-부틸디메틸실릴을 들 수 있다. (형성 및 최후 탈보호의 수단 뿐만 아니라) 히드록시기 및 카르복시기의 적절한 보호의 수단의 예는 문헌 [T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3판, John Wiley & Sons, New York, 1999]에서 찾아볼 수 있다. 1,3-디히드록시 보호기를 형성하기 위해 P^2 와 함께 취해진 P^1 , 또는 P^5 와 함께 취해진 P^4 , 또는 P^6 과 함께 취해진 P^6 에 대해 전술 또는 후술하는 특정 보호기로는 본 명세서에서 참고로 인용하는 EPA 0319845와 GB 2244705에서 기재되어 있는 보호기를 들 수 있다. 특히 적절한 1,3-디히드록시 보호기로는, 예를 들면, 하기에 도시된 (a), (b), (c) 및 (d)기:



<60>

<61> (상기 식에서, R_w , R_x 는 독립적으로 (1-4C)알킬이고, R_y 및 R_z 는 독립적으로 (1-4C)알킬이거나, 또는 R_y 및 R_z 중 하나는 (1-4C)알킬이고 다른 하나는 수소이거나, 또는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 R_y 및 R_z 는 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헥틸 고리를 형성한다), 더 특히 R_y 및 R_z 가 모두 메틸인 (a)기(즉, 아세토나이드 보호기)를 들 수 있다. P^{11} 이 R^4 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하는 경우에 유사한 보호기가 또한 사용될 수 있다.

<62> 특히 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 에 대한 적절한 가치로는, 예를 들면, (1-4C)알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 및 tert-부틸, 특히 후자를 들 수 있다.

<63> 상기 화학식 II의 화합물을 상기 화학식 III의 화합물과 반응시킨 후 하나 이상의 보호기를 제거하는 경우, 상기 보호기는 상기 화학식 I의 화합물이 얻어지도록 임의의 순서로 제거될 수 있음이 이해될 것이다. 또한 보호기와 이들의 제거 조건은 하나 이상의 보호기를 동시에 제거하도록 선택될 수 있음이 이해될 것이다. 그러나 상기 화학식 I의 화합물의 락톤화를 방지하기 위해 비산성 조건 하에 최종 공정을 수행하는 것이 바람직하다.

<64> 적절한 약학적으로 허용가능한 염으로는, 예를 들면, 알칼리 금속염, 예를 들어 나트륨염 또는 칼륨염, 알칼리 토금속염, 예를 들어 칼슘염 또는 마그네슘염, 암모늄염 또는 생리학적으로 허용가능한 양이온을 제공하는 유기염기, 예를 들면 메틸아민, 에틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 모폴린, 디에탄올아민, 트리스(2-히드록시에

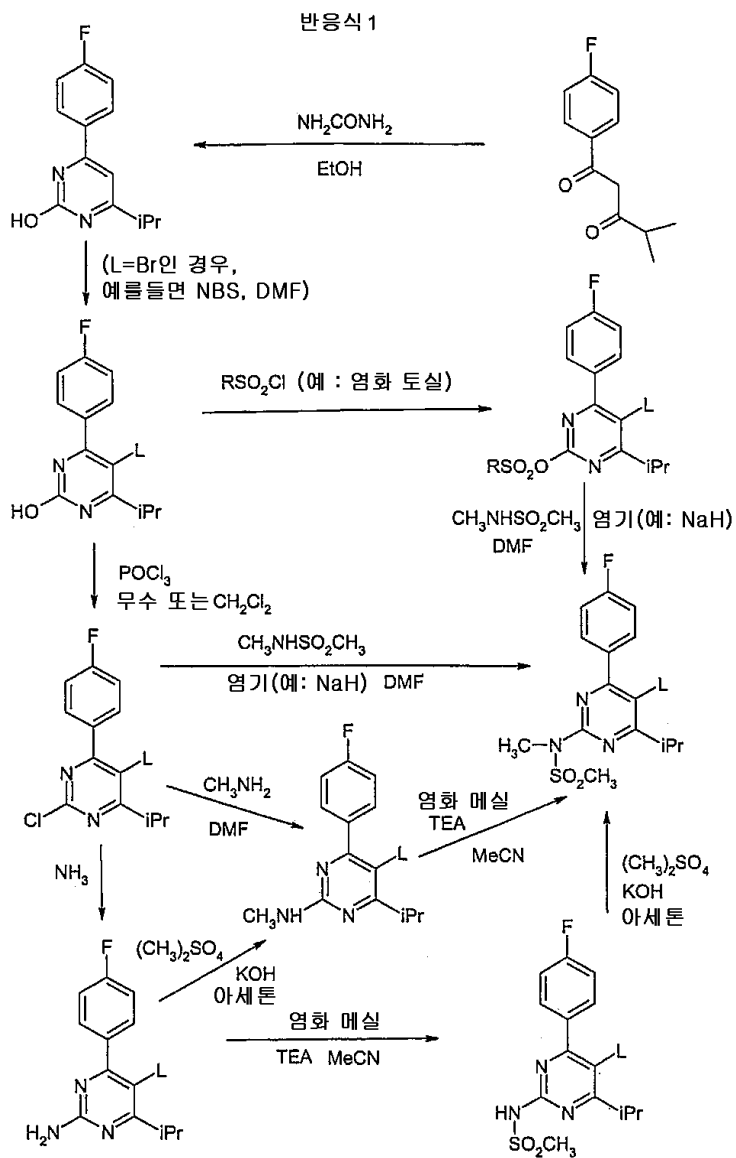
틸)아민 및 트리스(히드록시메틸)메틸아민과의 염을 들 수 있다.

- <65> A가 (ii)기인 경우, 탄소-탄소 이중 결합에 인접한 카르보닐기의 비대칭 환원은, 예를 들면, 디에틸메톡시보란 및 수소화붕소나트륨을 이용하여 수행될 수 있다. 반응은, 예를 들면, 알코올-유기 용매 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 알코올은, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올로부터 선택될 수 있다. 비알코올성 유기 용매는, 예를 들면, 아세토니트릴, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 및 디메틸포름아미드로부터 선택될 수 있다. 용매의 특히 적절한 조합은, 예를 들면, 메탄올 및 테트라히드로푸란이다. 상기 반응은 통상적으로 -100°C ~ 20°C , 예를 들면 -85°C ~ -70°C 의 온도에서, 10분 ~ 20시간 동안, 예를 들면 30분 ~ 10시간 냉각 하에 수행된다.
- <66> A가 (iv)기인 경우, 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 수화는, 예를 들면, 본 명세서에서 참고로 인용하는 문헌 [J. Org. Chem., 1993, 58, 2446-2453]에 기재되어 있는 절차와 유사하게 -20°C ~ $+10^{\circ}\text{C}$ 범위, 예컨대 약 0°C 의 온도에서, 적절한 용매, 예컨대 테트라히드로푸란 중에서, 염기, 예컨대 칼륨 tert-부톡사이드 또는 칼륨 헥사메틸디실라지드의 존재 하에 벤질 알데히드를 이용하여 수행될 수 있다.
- <67> A가 (vi)기인 경우, 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 수화는, 예를 들면, 본 명세서에서 참고로 인용하는 WO 02/05519에 기재되어 있는 절차와 유사하게 염기, 예컨대 LiOH의 존재 하에 알릴 알코올과 같은 적절한 알코올을 이용하여, 또는 염기, 예컨대 NaOH의 존재 하에 벤질 알코올과 같은 적절한 알코올을 이용하여 수행될 수 있으며, 그 후 산성 조건 하에 탄소 지지 팔라듐 또는 탄소 지지 수산화팔라듐을 이용하여 환원시킨다.
- <68> A가 (vii)기인 경우, COOR^4 기에 인접한 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 환원은, 예를 들면, A(ii)의 카르보닐기의 비대칭 환원에 대하여 상기 기재된 바와 유사한 조건을 이용하여 수행될 수 있다.
- <69> 다양한 라디칼 또는 기의 특정 의미는 하기와 같다. 이러한 의미는 경우에 따라 상기 또는 하기에서 정의된 임의의 다른 의미, 정의, 청구 범위 또는 실시형태와 함께 이용될 수 있다.
- <70> (1) 화학식 III에서, A는 P^1 과 P^2 가 함께 아세토나이드 보호기를 형성하는 (i)기이고;
- <71> (2) 화학식 III에서, A는 P^1 과 P^2 가 모두 수소인 (i)기이고;
- <72> (3) 화학식 III에서, A는 P^3 이 히드록시 보호기인 (ii)기이고;
- <73> (4) 화학식 III에서, A는 P^3 이 수소인 (ii)기이고;
- <74> (5) 화학식 III에서, A는 $P^4 \sim P^7$ 이 모두 히드록시 보호기인 (iii)기이고;
- <75> (6) 화학식 III에서, A는 P^4 와 P^5 가 모두 수소이고 P^6 과 P^7 이 같거나 다른 히드록시 보호기, 예컨대 (1-4C)알킬기, 예를 들면 메틸 또는 에틸)인 (iii)기이고;
- <76> (7) 화학식 III에서, A는 P^8 이 히드록시 보호기(예를 들면, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TEs), tert-부틸디페닐실릴(TBDPS) 또는 tert-부틸디메틸실릴(TBDMS))인 (iv)기이고;
- <77> (8) 화학식 III에서, A는 P^8 이 수소인 (iv)기이고;
- <78> (9) 화학식 III에서, A는 P^9 가 히드록시 보호기인 (v)기이고;
- <79> (10) 화학식 III에서, A는 P^9 가 수소인 (v)기이고;
- <80> (11) 화학식 III에서, A는 (vi)기이고;
- <81> (12) 화학식 III에서, A는 P^{10} 이 수소이고 P^{11} 이 R^4 와 함께 1,3-디히드록시 보호기인(예를 들면, P^{11} 이 R^4 와 함께 아세토나이드 보호기인) (vii)기이다.
- <82> 예를 들면, 실시예에서 예시되는 바와 같이 또는 하기 반응식 1 ~ 5에 도시되는 바와 같이, 또는 이들과 유사하게 상기 화학식 II의 출발 물질을 수득할 수 있고, Y기의 Z기로의 전환을 수행할 수 있다. X가 Y기인 상기 화학식 II의 화합물이 상기 화학식 III의 화합물과 반응되는 경우, 수득된 중간 생성물로는, 예를 들면, -L기를 보유하나 -L기가 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{A}$ 로 치환되는 반응식 1 ~ 5에서 설명하는 바와 같은 화합물을 들 수 있을 것임이 이해

될 것이다. 그 후 Y기는 반응식 1 ~ 5에서 도시되는 하나 이상의 합성 화학 공정을 이용하여 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ -기로 전환시킬 수 있다. 반응식 1 ~ 5 및 본 명세서의 다른 곳에서, 하기 약자가 이용되었다:

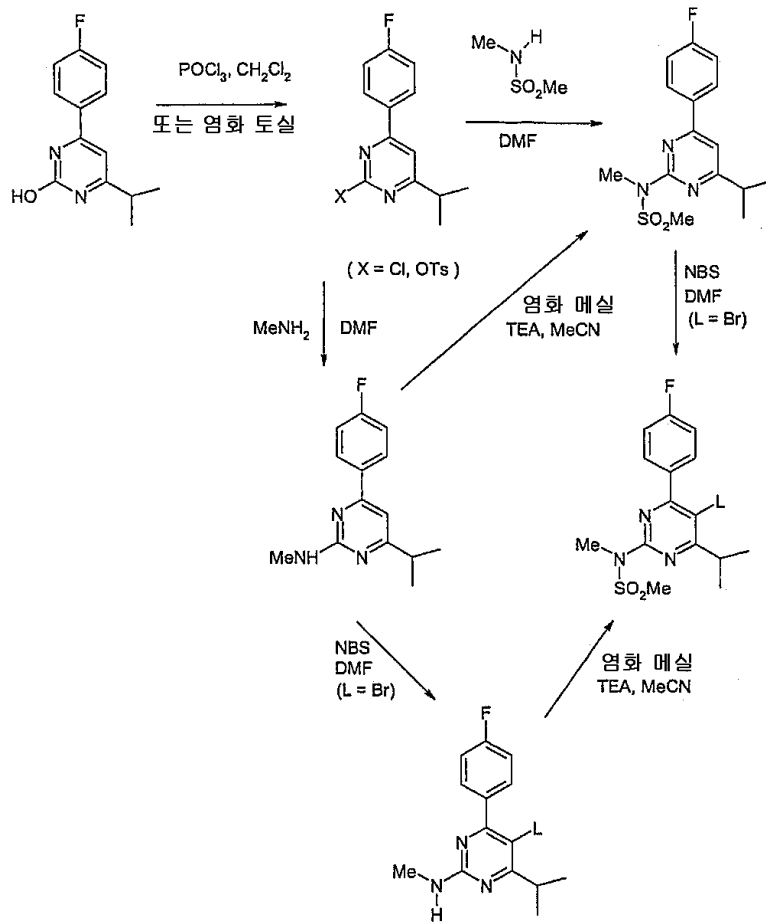
<83>

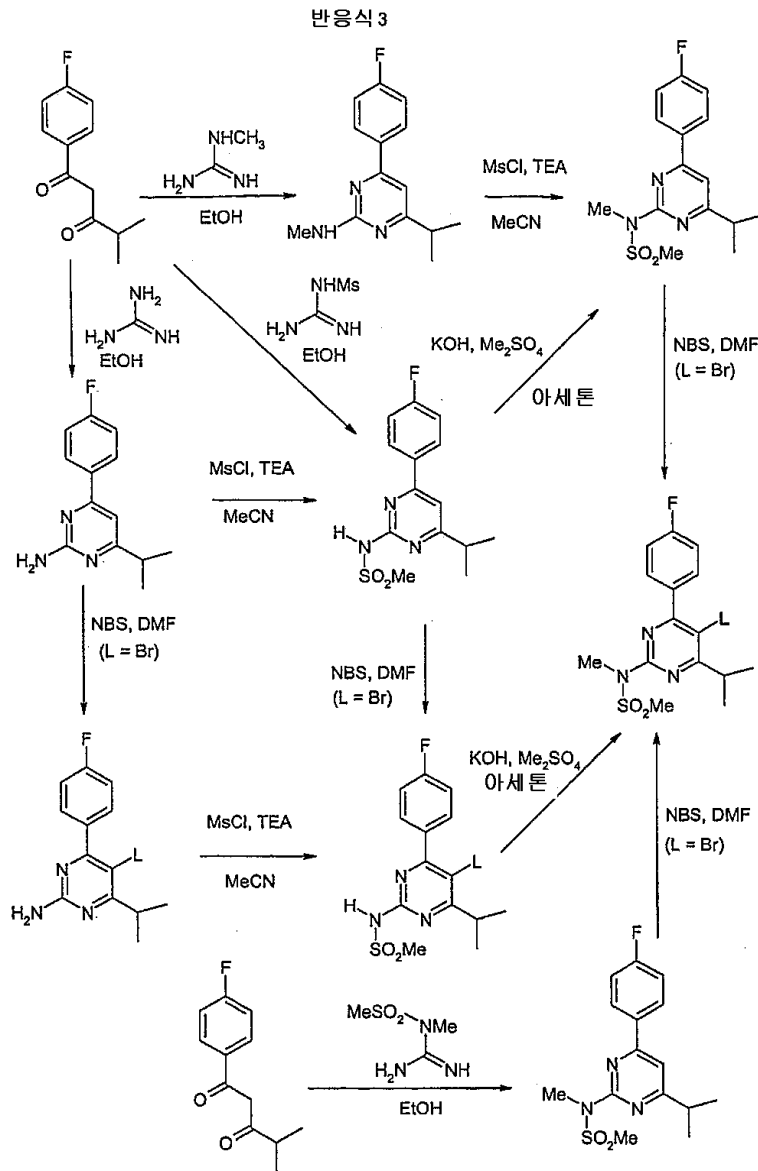
EtOH = 에탄올; NBS = N-브로모숙신이미드; DMF = N,N-디메틸포름아미드; TEA = 트리에틸아민; MeCN = 아세토니트릴; MsCl = 염화메실; TsCl = 염화토실; OTs = 토실옥시; THF = 테트라히드로푸란; IPA = 이소프로판올; DCM = 디클로로메탄

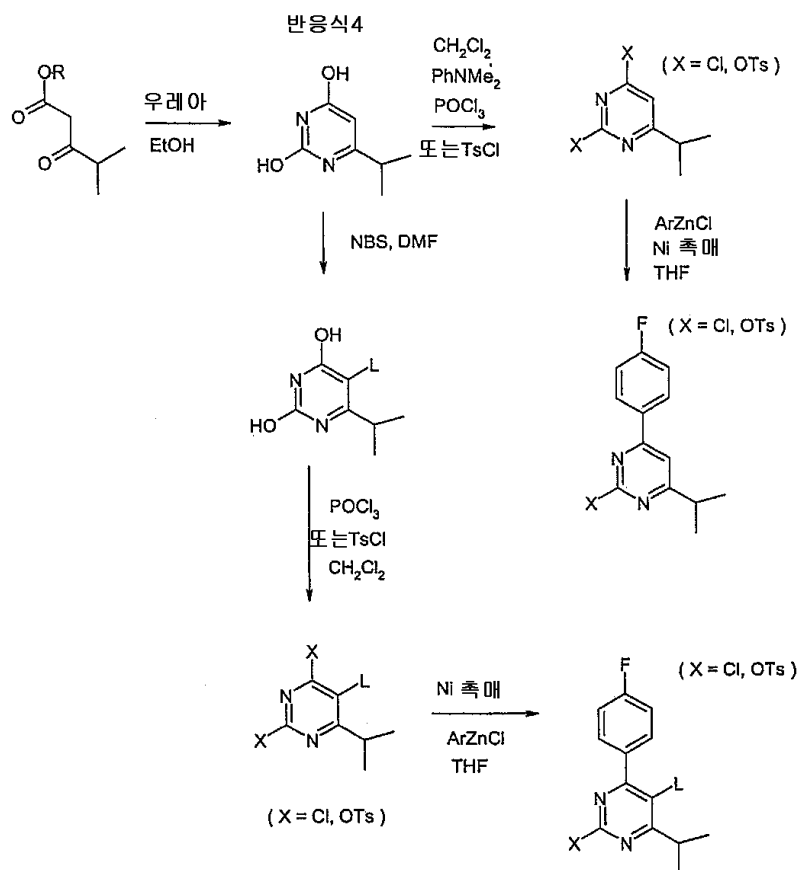


<84>

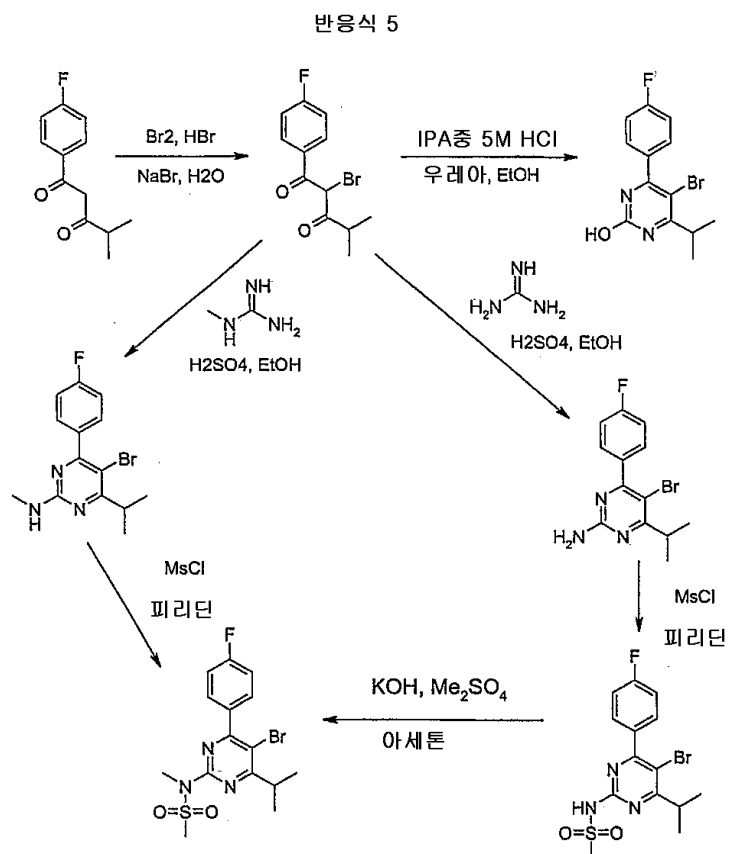
반응식 2







<87>



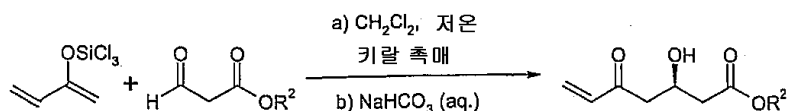
<88>

<89> 상기 화학식 III의 출발 물질은 이미 공지되어 있거나 또는, 예를 들면, 공지된 화합물 또는 구조적으로 관련된

화합물을 수득하기 위해 사용되는 방법과 유사한 방법을 이용하거나 또는 하기 실시예에서 예시하는 바와 같은 방법, 또는 이러한 방법과 유사한 방법을 사용하여 수득될 수 있다.

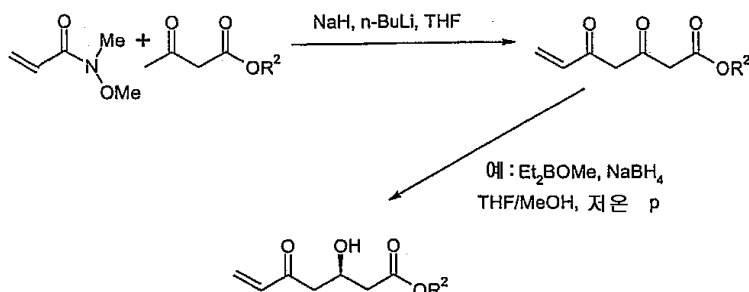
<90> A가 (i)기인 상기 화학식 III의 화합물은, 예를 들면, 문헌 [Org. Lett., 2003, Vol. 5, No. 23, 4385-4388] 또는 [SynLett, 2003, page 215-218], 또는 [Tetrahedron Letters, 2002, 43(10), 1851-1854]에 기재되어 있는 바와 같이, 또는 이들과 유사한 방법으로 수득될 수 있다.

<91> A가 (ii)기인 상기 화학식 III의 화합물은, 예를 들면, WO 03/04450에 기재되어 있는 바와 같이 또는 이들과 유사하게, 또는 하기와 같이 문헌 [JACS, 2000, page 8837]에 기재되어 있는 절차와 유사하게:



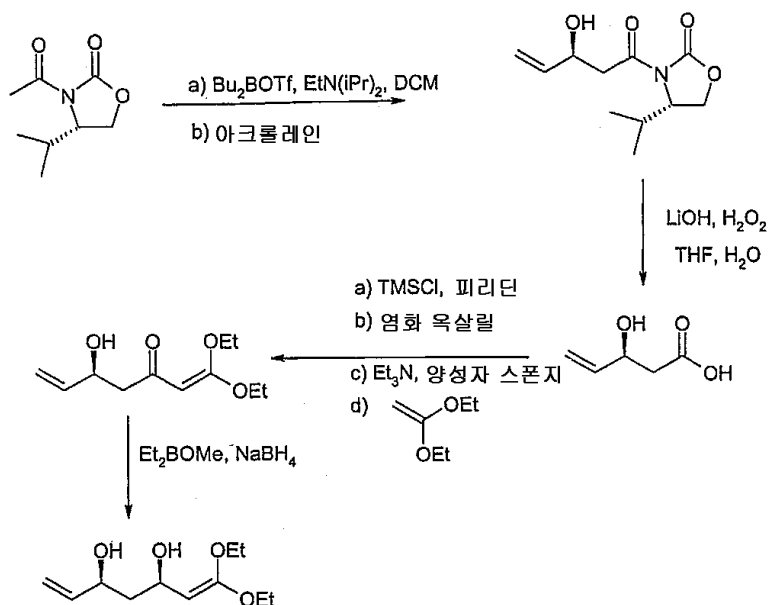
<92>

<93> 또는 하기와 같이 문헌 [J. Org. Chem. 1991, p.5752]; [Eur. J. Org. Chem. 1999, p.3421] 및 PCT 국제 출원 제201004336호에 기재 내용과 유사한 방법으로, 대응하는 트리카르보닐 화합물을 환원시킴으로써 수득될 수 있다.



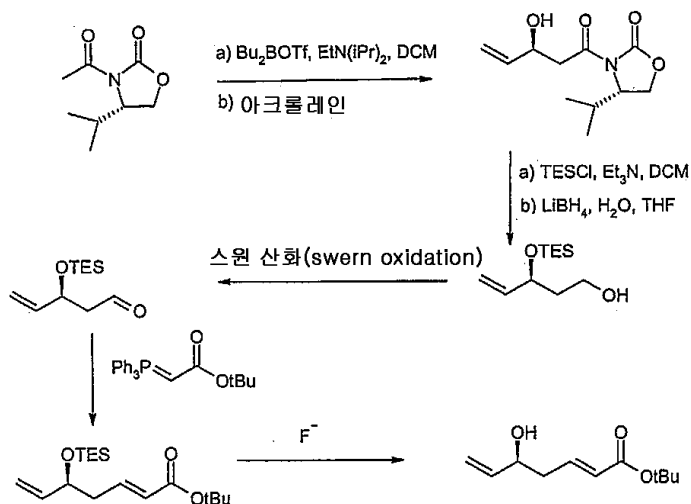
<94>

<95> A가 (iii)기인 상기 화학식 III의 화합물은, 예를 들면, 하기와 같이 수득될 수 있다:



<96>

<97> A가 (iv)기인 상기 화학식 III의 화합물은, 예를 들면, 문헌 [Org. Lett., 2004, Vol. 6, No. 20, 3465-3467]에 기재되어 있는 바와 같이, 또는 하기와 같이 수득될 수 있다:



<98>

<99>

A가 (v)기인 상기 화학식 III의 화합물은 문헌 [SynLett, 2003, page 215-218]에 기재되어 있는 바와 같이 수득될 수 있다.

<100>

A가 (vi)기인 상기 화학식 III의 화합물은 문헌 [Tetrahedron Lett., 2003, page 8081]에 기재되어 있는 절차와 유사하게 수득될 수 있다.

<101>

A가 (vii)기인 상기 화학식 III의 화합물은, 예를 들면, 문헌 [Synlett 1999, No. 9, 1435-1437]에 기재되어 있는 바와 같이, 또는 이들과 유사하게 수득될 수 있다.

<102>

본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 N-(메틸)메틸술폰아미노이고 L은 이탈기이다)을 화학식 III의 화합물[여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (i)기이고, P¹과 P²는 수소 또는 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P¹이 P²와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고(특히 P¹과 P²는 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, 특히 P¹과 P²는 Ry 및 Rz가 모두 메틸, 즉, 아세트나이드 보호기인 본 명세서에서 정의된 (a)기를 완성한다), R¹은 카르복시 보호기(예컨대 (1-4C)알킬 및 특히 tert-부틸)이다]과 반응시키는 단계; 그 후 보호기 P¹, P², 및 R¹을 임의의 순서로 제거하는 단계; 그 후 생성물이 유리산으로서 수득되는 경우, 경우에 따라 상기 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하거나, 또는 생성물이 약학적으로 허용가능한 염으로서 수득되는 경우, 경우에 따라 상기 생성물을 다양한 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 I의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 포함한다. 본 방법의 또 다른 실시형태는 X가 N-(메틸)메틸술폰아미노이고 L이 브로민인 상기 화학식 II의 화합물이 사용되는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태는 후자 화합물이, 예를 들면, 토실화에 의해(예컨대 염화토실과의 반응에 의해) 또는 염소화에 의해(예컨대 옥시염화인과의 반응에 의해) 5-브로모-2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘으로부터 수득되고, 그 후 염기성 조건 하에(예를 들면 수소화나트륨의 존재 하에) N-메틸메탄술폰아미드와 반응시키는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태는 5-브로모-2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘이 2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘(예를 들면 DMF 중 N-브로모숙신이미드에 의한 브로화에 의해)으로부터 수득되는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태는 2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘이 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸펜탄-1,3-디온(예를 들면 산성 조건 하에 우레아와의 반응에 의해)으로부터 수득되는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태는 후자의 화합물이 (1-4C)알킬 4-플루오로벤조에이트(예를 들면 염기, 예컨대 칼륨 tert-부톡사이드의 존재 하에서 3-메틸-2-부탄올과의 반응에 의해)로부터 수득되는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태는 보호기 P¹과 P²가 R¹보다 먼저 제거되는 것을 포함한다.

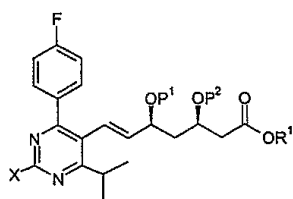
<103>

유리산 형태로 수득된 상기 화학식 I의 화합물에서 약학적으로 허용가능한 염 형태로의 전환은 카르복실산으로부터의 염의 형성에 대해 당해 기술 분야에서 잘 알려진 임의의 절차를 이용하여 수행될 수 있다. 염 형태로 수득된 상기 화학식 I의 화합물의 전환은 염의 상호 전환, 예를 들면, 수성 조건(예를 들면 EP 521471, WO 00/49014, WO 04/52867 및 WO 04/108691에 기술되어 있는 바와 같이) 하에 수용성 칼슘염(예컨대 염화칼슘 또는 아세트산칼슘)으로 처리함으로써 나트륨염을 칼슘염으로 전환시키는 것에 대해 당해 기술 분야에서 잘 알려

진 임의의 절차를 이용하여 다양한 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 유리산의 염으로의 전환, 또는 염의 대안적 염으로의 전환은 계내에서, 즉 유리산 형태 또는 최초 염 형태의 사전 분리 없이 계내에서 수행될 수 있으며, 예를 들어 실시예 또는 전술한 참고 문헌에서 설명하는 바와 같이, 하나 이상의 종래의 공정을 포함할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

<104>

본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 상기 정의한 바와 같이 Z기이고 L은 이탈기이다)을 화학식 III의 화합물[여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (i)기이고, P^1 과 P^2 는 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^1 이 P^2 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고(특히 P^1 과 P^2 는 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, 특히 P^1 과 P^2 는 R_y 및 R_z 가 모두 메틸인 본 명세서에서 정의된 (a)기, 즉, 아세토나이드 보호기를 완성한다), R^1 은 카르복시 보호기(예컨대 (1-4C)알킬 및 특히 tert-부틸)이다]와 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 IV의 화합물의 제조 방법을 포함한다.



IV

<105>

<106>

(상기 식에서, P^1 과 P^2 는 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^1 은 P^2 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며, X는 상기 정의한 바와 같이 Z기이고, R^1 은 카르복시 보호기이다) 본 발명의 또 다른 실시형태는 전술한 바와 같이 상기 화학식 II의 출발 물질을 수득하는 방법이다.

<107>

본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 상기 정의한 바와 같이 Y기이고 L은 이탈기이다)을 화학식 III의 화합물[여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (i)기이고, P^1 과 P^2 는 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^1 이 P^2 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고(특히 P^1 과 P^2 는 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, 특히 P^1 과 P^2 는 R_y 및 R_z 가 모두 메틸인 본 명세서에서 정의된 (a)기, 즉, 아세토나이드 보호기를 완성한다), R^1 은 카르복시 보호기(예컨대 (1-4C)알킬 및 특히 tert-부틸)이다]와 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 IV의 화합물(여기서, P^1 과 P^2 는 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^1 은 P^2 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며, X는 상기 정의한 바와 같이 Y기이고, R^1 은 카르복시 보호기이다)의 제조 방법을 포함한다. 본 발명의 또 다른 별개의 독립적인 실시형태는 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 II의 화합물을 이용하는 상기 화학식 IV의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

<108>

(i) X가 히드록시임;

<109>

(ii) X가 클로로임;

<110>

(iii) X가 아미노임;

<111>

(iv) X가 메틸아미노임;

<112>

(v) X가 메탄술폰닐아미노임;

<113>

(vi) X가 R^xSO_2O- (여기서, R^x 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다)임. 상기 화학식 IV의 화합물은 본 명세서에서 기재되는 바와 같이 보호기 P^1 , P^2 및 R^1 을 제거함으로써 상기 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 특정한 실시형태에서 P^1 및 P^2 는 R^1 보다 먼저 제거된다.

<114> 본 발명의 또 다른 양상은 상기 화학식 IV의 신규 화합물(여기서, X는 상기 정의한 바와 같이 Y기이고, P^1 과 P^2 는 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^1 은 P^2 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고, R^1 은 카르복시 보호기이다)을 포함한다. 특히 상기 화학식 IV의 화합물에서 X는 히드록시, 클로로, 브로모, 요오도, 아미노, 메틸아미노, 벤질아미노, N-벤질메탄술폰닐아미노, R^xSO_2O -(여기서, R^x 는 (1-6C)알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다), 또는 $R^yC(O)O$ -(여기서, R^y 는 (1-6C)알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다)이고, P^1 은 P^2 와 함께 수소 또는 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P^1 은 P^2 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하고 R^1 은 (1-4C)알킬이다.

<115> 이러한 화합물 군 내에서, 또 다른 특정한 독립적 화합물 군은 (i) X가 히드록시; (ii) X가 클로로; (iii) X가 아미노; (iv) X가 메틸아미노; (v) X가 R^xSO_2O -(여기서, R^x 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)인 것이다. 상기 화학식 IV의 특정한 화합물로는, 예를 들면,

<116> (1) X가 히드록시이고, P^1 과 P^2 가 함께 아세토나이드($-C(CH_3)_2-$) 보호기를 형성하며 R^1 은 (1-4C)알킬, 특히 tert-부틸인 화합물;

<117> (2) X가 클로로이고, P^1 과 P^2 가 함께 아세토나이드($-C(CH_3)_2-$) 보호기를 형성하며 R^1 은 (1-4C)알킬, 특히 tert-부틸인 화합물;

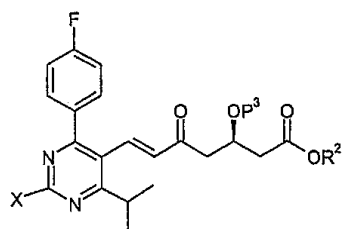
<118> (3) X가 아미노이고, P^1 과 P^2 가 함께 아세토나이드($-C(CH_3)_2-$) 보호기를 형성하며 R^1 은 (1-4C)알킬, 특히 tert-부틸인 화합물;

<119> (4) X가 메틸아미노이고, P^1 과 P^2 가 함께 아세토나이드($-C(CH_3)_2-$) 보호기를 형성하며 R^1 은 (1-4C)알킬, 특히 tert-부틸인 화합물; 및

<120> (5) X가 토실옥시이고, P^1 과 P^2 가 함께 아세토나이드($-C(CH_3)_2-$) 보호기를 형성하며 R^1 은 (1-4C)알킬, 특히 tert-부틸인 화합물

<121> 을 들 수 있다.

<122> 본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (ii)기이고, P^3 은 수소 또는 히드록시 보호기이며, R^2 는 카르복시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 V의 화합물의 제조 방법을 포함한다.



V

<123>

<124> (상기 식에서, P^3 은 수소 또는 히드록시 보호기이고, X는 상기 정의된 바와 같은 Z기이며, R^2 는 카르복시 보호기이다)

<125> 본 발명의 또 다른 양상은 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 Y기이고 L은 이탈기이다)을 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (ii)기이고, P^3 은 히드록시 보호기이며, R^2 는 카르복시 보호기이다)과 반응시키는 단계를

포함하는 상기 화학식 V의 화합물(여기서, P^3 은 히드록시 보호기이고, X는 상기 정의된 바와 같은 Y기이며, R^2 는 카르복시 보호기이다)의 제조 방법을 포함한다. 본 방법의 또 다른 별개의 독립적인 실시형태는 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 II의 화합물을 이용하는 상기 화학식 V의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

<126> (i) X가 히드록시임;

<127> (ii) X가 클로로임;

<128> (iii) X가 아미노임;

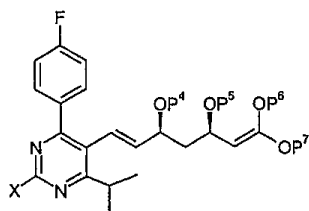
<129> (iv) X가 메틸아미노임;

<130> (v) X가 메탄술폰닐아미노임;

<131> (vi) X가 R^XSO_2O- (여기서, R^X 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다)임. 상기 화학식 V의 화합물은 Y기를 Z기로 전환한 후 본 명세서에서 기재되는 바와 같이 (1) 탄소-탄소 이중 결합에 인접한 카르보닐기의 비대칭 환원 공정; (2) P^3 의 제거 공정; 및 (3) 카르복시 보호기 R^2 의 제거 공정을 임의의 순서로 수행함으로써, 상기 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 상기 비대칭 환원은 상기 보호기의 제거보다 먼저 수행된다.

<132> 본 발명의 또 다른 양상은 상기 화학식 V의 신규 화합물을 포함한다.

<133> 본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 정의된 바와 같은 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 Z기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (iii)기이고, P^4 , P^5 , P^6 및 P^7 은 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^4 는 P^5 와 함께 또는 P^5 는 P^6 과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성한다)과 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 VI의 화합물의 제조 방법을 포함한다.



VI

<134>

<135> (상기 식에서, P^4 , P^5 , P^6 및 P^7 은 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^4 는 P^5 와 함께 또는 P^5 는 P^6 과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며, X는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 Z기이다)

<136> 본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 상기 정의된 바와 같은 Y기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (iii)기이고, P^4 , P^5 , P^6 및 P^7 은 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^4 는 P^5 와 함께 또는 P^5 는 P^6 과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성한다)과 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 VI(여기서, P^4 , P^5 , P^6 및 P^7 은 독립적으로 히드록시 보호기이거나, 또는 P^4 는 P^5 와 함께 또는 P^5 는 P^6 과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며, X는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 Y기이다)의 화합물의 제조 방법을 포함한다. 본 방법의 또 다른 별개의 독립적인 실시형태는 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 II의 화합물을 이용하는 상기 화학식 VI의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

<137> (i) X가 히드록시임;

<138> (ii) X가 클로로임;

<139> (iii) X가 아미노임;

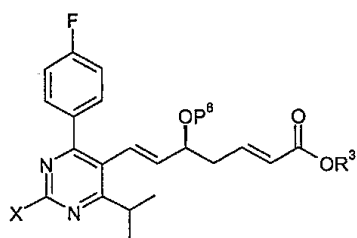
<140> (iv) X가 메틸아미노임;

<141> (v) X가 메탄술폰아미노임;

<142> (vi) X가 R^XSO_2O- (여기서, R^X 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다)임. 상기 화학식 VI의 화합물은 Y기를 Z기로 전환한 후 본 명세서에서 기재되는 바와 같이 P^4 , P^5 , P^6 및 P^7 의 제거 공정을 임의의 순서로 수행함으로써 상기 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

<143> 본 발명의 또 다른 양상은 상기 화학식 VI의 신규 화합물을 포함한다.

<144> 본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (iv)기이고, P^8 은 히드록시 보호기이며, R^3 은 카르복시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 VII의 화합물의 제조 방법을 포함한다.



VII

<145>

<146> (상기 식에서, P^8 은 히드록시 보호기이고, X는 상기 정의된 바와 같은 Z기이며, R^3 은 카르복시 보호기이다)

<147> 본 발명의 또 다른 양상은 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 Y기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (iv)기이고, P^8 은 히드록시 보호기이며, R^3 은 카르복시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 VII의 화합물(여기서, P^8 은 히드록시 보호기이고, X는 상기 정의된 바와 같은 Y기이며, R^3 은 카르복시 보호기이다)의 제조 방법을 포함한다. 본 방법의 또 다른 별개의 독립적인 실시형태는 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 II의 화합물을 이용하는 상기 화학식 VII의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

<148> (i) X가 히드록시임;

<149> (ii) X가 클로로임;

<150> (iii) X가 아미노임;

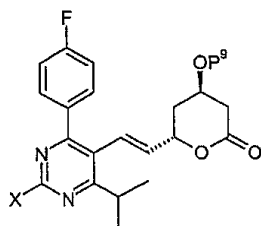
<151> (iv) X가 메틸아미노임;

<152> (v) X가 메탄술폰아미노임; 및

<153> (vi) X가 R^XSO_2O- (여기서, R^X 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다)임. 상기 화학식 VII의 화합물은 Y기를 Z기로 전환한 후 본 명세서에서 기재되는 바와 같이 (1) P^8 의 제거 공정; (2) 에스테르기 $COOR^3$ 에 인접한 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 수화 공정; 및 (3) R^3 의 제거 공정을 임의의 순서로 수행함으로써, 상기 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 상기 비대칭 수화는 P^8 및 R^3 이 제거되기 전에 수행된다.

<154> 본 발명의 또 다른 양상은 상기 화학식 VII의 신규 화합물을 포함한다.

<155> 본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (v)기이고, P^9 은 히드록시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법을 포함한다.



VIII

<156>

<157>

(상기 식에서, P^9 는 수소 또는 히드록시 보호기이고 X는 상기 정의된 바와 같은 Z기이다)

<158>

본 발명의 또 다른 양상은 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 Y기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (v)기이고, P^9 는 히드록시 보호기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 VIII의 화합물(여기서, P^9 는 수소 또는 히드록시 보호기이고 X는 상기 정의된 바와 같은 Y기이다)의 제조 방법을 포함한다. 본 방법의 또 다른 별개의 독립적인 실시형태는 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 II의 화합물을 이용하는 상기 화학식 VIII의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

<159>

(i) X가 히드록시임;

<160>

(ii) X가 클로로임;

<161>

(iii) X가 아미노임;

<162>

(iv) X가 메틸아미노임;

<163>

(v) X가 메탄술폰닐아미노임; 및

<164>

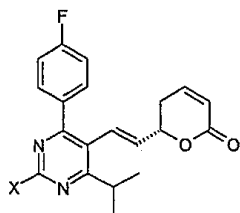
(vi) X가 R^XSO_2O- (여기서, R^X 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다)임. 상기 화학식 VIII의 화합물은 Y기를 Z기로 전환한 후 본 명세서에서 기재되는 바와 같이 (1) 존재한다면, 보호기 P^9 의 제거 공정; 및 (2) 염기성 조건 하에 가수분해에 의한 개환 공정을 임의의 순서로 수행함으로써, 상기 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 특정한 실시형태에서, P^9 는 히드록시 보호기이다.

<165>

본 발명의 또 다른 양상은 상기 화학식 VIII의 신규 화합물을 포함한다.

<166>

본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 Z기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (vi)기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 IX의 화합물의 제조 방법을 포함한다.



IX

<167>

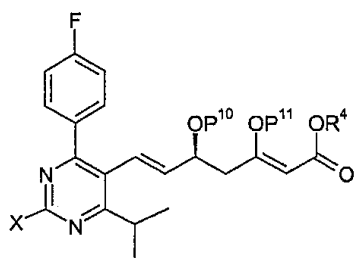
<168>

(상기 식에서, X는 상기 정의된 바와 같은 Z기이다)

<169>

본 발명의 또 다른 양상은 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 Y기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (vi)기이다)과 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 IX의 화합물(여기서, X는 상기 정의된 바와 같은 Y기이다)의 제조 방법을 포함한다. 본 방법의 또 다른 별개의 독립적인 실시형태는 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 II의 화합물을 이용하는 상기 화학식 IX의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

- <170> (i) X가 히드록시임;
- <171> (ii) X가 클로로임;
- <172> (iii) X가 아미노임;
- <173> (iv) X가 메틸아미노임;
- <174> (v) X가 메탄술폰닐아미노임; 및
- <175> (vi) X가 R^xSO_2O- (여기서, R^x 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다)임. 상기 화학식 IX의 화합물은 Y기를 Z기로 전환한 후 본 명세서에서 기재되는 바와 같이 (1) 고리 탄소-탄소 이중 결합의 비대칭 수화 공정; 및 (2) 염기성 조건 하에서의 가수분해 공정을 임의의 순서로 수행함으로써, 상기 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 특정한 실시형태에서, 상기 비대칭 수화는 가수분해보다 먼저 수행된다.
- <176> 본 발명의 또 다른 양상은 상기 화학식 IX의 신규 화합물을 포함한다.
- <177> 본 발명의 또 다른 양상은 전술한 바와 같이 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 정의된 바와 같은 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 Z기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (vii)기이고, P^{10} 및 P^{11} 은 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P^{10} 은 P^{11} 과 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성한다)과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 X의 화합물의 제조 방법을 포함한다.



X

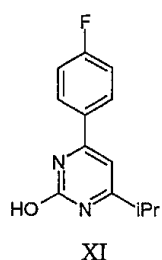
- <178>
- <179> (상기 식에서, P^{10} 및 P^{11} 은 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P^{10} 은 P^{11} 과 함께, 또는 P^{11} 은 R^4 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며; X는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 Z기이고; R^4 는 카르복시 보호기이다)
- <180> 본 발명의 또 다른 양상은 촉매적 유효량의 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에서, 상기 화학식 II의 화합물(여기서, X는 상기 정의된 바와 같은 Z기이고 L은 이탈기이다)을 상기 화학식 III의 화합물(여기서, A는 상기에서 설명한 바와 같은 (vii)기이고, P^{10} 및 P^{11} 은 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P^{10} 은 P^{11} 과 함께, 또는 P^{11} 은 R^4 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성한다)과 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 X의 화합물(여기서, P^{10} 및 P^{11} 은 수소 및 히드록시 보호기로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 P^{10} 은 P^{11} 과 함께, 또는 P^{11} 은 R^4 와 함께 1,3-디히드록시 보호기를 형성하며; X는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 Z기이고; R^4 는 카르복시 보호기이다)의 제조 방법을 포함한다. 본 방법의 또 다른 별개의 독립적인 실시형태는 하기와 같이 정의되는 상기 화학식 II의 화합물을 이용하는 상기 화학식 X의 화합물의 제조 방법을 포함한다.
- <181> (i) X가 히드록시임;
- <182> (ii) X가 클로로임;
- <183> (iii) X가 아미노임;
- <184> (iv) X가 메틸아미노임;

<185> (v) X가 메탄술폰닐아미노임; 및

<186> (vi) X가 R^XSO_2O- (여기서, R^X 는 (1-6C)알킬(예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필), 아릴(예컨대 페닐) 또는 치환된 아릴(예컨대 톨릴)이다)임. 상기 화학식 X의 화합물은 Y기를 Z기로 전환한 후 본 명세서에서 기재되는 바와 같이 (1) $COOR^4$ 기에 인접한 탄소-탄소의 비대칭 환원 공정; 및 (2) 보호기의 제거 공정을 임의의 순서로 수행함으로써, 상기 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 특정한 실시형태에서, P 은 수소이다.

<187> 본 발명의 또 다른 양상은 상기 화학식 X의 신규 화합물을 포함한다.

<188> 본 발명의 또 다른 독립적인 실시형태는 전술한 임의의 방법을 포함하며, 상기 화학식 II의 출발 물질은 하나 이상의 화학 반응, 예를 들면, 반응식 1 ~ 5 중 어느 하나에서 도시하는 바와 같은, 또는 하기 실시예에서 예시하는 바와 같은 화학 반응을 수행하여 하기 화학식 XI의 화합물로부터 수득된다.



<189>

<190> 특히 상기 화학식 II의 화합물이 5-브로모-2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘인 경우, 이것은 브롬화에 의해, 예를 들면 DMF 중 N-브로모숙신이미드에 의한 브롬화에 의해 2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘(화학식 XI)으로부터 수득된다.

<191> 본 발명의 또 다른 양상은 상기 화학식 II의 신규 화합물을 포함한다. 상기 화학식 II의 특정한 신규 화합물은, 예를 들면,

<192> 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘;

<193> 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘;

<194> 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘;

<195> 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸-N-메틸술폰닐아미노)피리미딘;

<196> 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-히드록시피리미딘;

<197> 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-히드록시피리미딘;

<198> 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-히드록시피리미딘;

<199> 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-히드록시피리미딘;

<200> 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-클로로피리미딘;

<201> 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-클로로피리미딘;

<202> 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-클로로피리미딘;

<203> 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-클로로피리미딘;

<204> 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-토실옥시피리미딘;

<205> 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-토실옥시피리미딘;

<206> 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-토실옥시피리미딘;

<207> 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-토실옥시피리미딘;

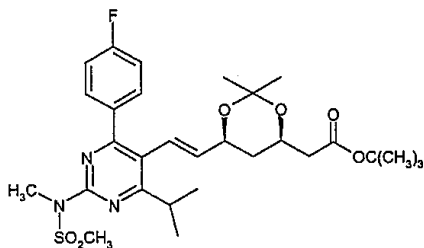
<208> 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘;

- <209> 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘;
- <210> 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘;
- <211> 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메틸아미노피리미딘;
- <212> 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메탄술폰닐아미노피리미딘;
- <213> 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메탄술폰닐아미노피리미딘;
- <214> 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메탄술폰닐아미노피리미딘;
- <215> 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-메탄술폰닐아미노피리미딘;
- <216> 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-아미노피리미딘;
- <217> 5-요오도-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-아미노피리미딘;
- <218> 5-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-아미노피리미딘; 및
- <219> 5-트리플루오로메틸술폰닐옥시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-아미노피리미딘; 및 이들의 염을 들 수 있다.
- <220> 본 발명의 또 다른 양상은, 예를 들면, 2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘(화학식XI)을 포함하는 화학식 II의 화합물을 수득하기 위한 신규 출발 물질을 포함한다.
- <221> 본 발명의 또 다른 양상은 2-히드록시-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘의 제조 방법을 포함하며 상기 방법은 a) 톨루엔 중에서 에틸-4-플루오로벤조에이트를 3-메틸-2-부탄온과 반응시켜 톨루엔 중 용액으로서 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸펜탄-1,3-디온을 수득하는 단계; 및 b) 톨루엔 중 상기 용액을 이소프로판올 중 우레아 및 염화수소와 반응시키는 단계를 포함한다.
- <222> 유리하게, 간단한 출발 물질로부터 출발하는 상기 방법은 톨루엔이 양 단계에서 용매로서 존재하기 때문에 중간 생성물인 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸펜탄-1,3-디온을 단리시킬 필요성을 효율적으로 차단한다. 제2 단계는 통상적으로 고온, 예를 들면 약 80℃에서 수행된다. 이러한 방법을 수행하기 위한 적절한 조건은 하기 실시예에서 예시하는 바와 같다.
- <223> 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되나 이에 제한되지는 않는다.

실시예

<224> 실시예 1

- <225> N-(5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술폰아미드(1.00g, 2.50 mmol), 비스-트리-*tert*-부틸포스핀 팔라듐(0)(131 mg, 0.250 mmol), *tert*-부틸 2-((4R,6S)-2,2-디메틸-6-비닐-1,3-디옥산-4-일)아세테이트(640 mg, 2.50 mmol), 물(5 mL), N,N-디시클로헥실메틸아민(0.530 mL, 2.50 mmol), 및 N,N-디메틸포름아미드(5 mL)의 혼합물을 4일 동안 질소 하에 50℃에서 가열하고 교반하였다. 그 후 상기 혼합물을 아세트산에틸(11 mL), 물(10 mL), 및 아세트산(0.2 mL)으로 희석하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 아세트산에틸(5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(10 mL)로, 그 다음 염수(10 mL)로 세척하고, 진공에서 농축하여 약간의 고형물을 함유하는 황색 오일을 수득하였다. 이 물질을 아세트산에틸 중 용해를 통해 실리카겔 상에 흡착시키고, 그 후 플래쉬 크로마토그래피(이소헥산 중 5% 아세트산에틸을 헥산 중 20% 아세트산에틸로 점차 증가, 실리카 칼럼 직경 25 mm 및 높이 250 mm)에 의해 정제하여 백색 고체(204 mg)로서 하기 화학식의 *tert*-부틸 2-((4R,6S)-6-((E)-2-(4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-(N-메틸메탄술폰아미도)피리미딘-5-일)비닐)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)아세테이트(이하 BEM으로 명명)를 수득하였다.



<226>

<227>

단리된 생성물은 국제 특허 출원 공개 공보 WO 00/49014에 개시된 화합물 BEM과 분광분석학적으로 동일하였다.

<228>

그 후 상기 화합물 BEM은 하기와 같이 (본 명세서에서 참고로 전부 인용하는) 국제 특허 출원 공개 공보 WO 00/49014에 개시된 바와 같이 로수바스타틴 칼슘으로 전환될 수 있다:

<229>

40℃의 불활성 분위기 하에 BEM(5.0 g) 및 아세트니트릴(35 mL)의 혼합물을 교반하였다. 35℃ ~ 42℃의 온도를 유지하면서, 그 결과로 생성된 용액에 0.02 M 염산(9.5 mL)을 30분 동안 첨가하였다. 상기 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반한 후 25℃로 냉각시켰다. 25℃에서 교반하면서 1.0 M 수산화나트륨 용액(9.5 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 25℃에서 1시간 더 교반하였다. 염화나트륨(4.7 g)을 첨가하고 상기 혼합물을 1시간 동안 -5℃로 냉각시켰다. -5℃에서 1 M 염산(9.5 mL)과 염화나트륨(2.4 g)의 용액을 충분히 첨가하여 pH가 3.4 ~ 4.0이 되도록 하고 상기 혼합물을 이 온도에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 -5℃에서 10분 동안 침전하도록 하여 2개의 층을 수득하였다. 하층을 분리하고 폐기하였다. -5℃에서 아세트니트릴(65 mL)을 잔류 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 여과제를 통해 여과하였다. 물(1.1 mL) 중 40% 메틸아민 용액을 -5℃에서 첨가하고 상기 혼합물을 40분 동안 30℃로 가온하며 이 온도에서 90분 동안 유지하였다. 그 후 상기 혼합물을 40분 동안 0℃로 냉각시키고 이 온도에서 90분 동안 유지하였다. 생성된 고형물을 여과에 의해 수집하고 아세트니트릴(2×12 mL)로 세척하였다. 상기 화학식 IV의 화합물($R^1 = \text{MeNH}_3^+$)의 메틸아민염인 고형물(3.87 g)을 35℃에서 진공 하에 건조시켰다. 8% w/w 수산화나트륨 수용액(5.44 mL)을 20℃의 탈가스수(30 mL) 중 메틸아민염(6.0 g)의 교반 혼합물에 첨가하고 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고 증류액 24 mL가 수집될 때까지 40℃에서 감압 하에 농축하였다. 물(24 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 증류액 24 mL가 수집될 때까지 40℃에서 감압 하에 다시 농축하였다. 물(30 mL)을 첨가하고 물(6 mL) 중 염화칼슘 2수화물(1.03 g) 용액을 20℃에서 적가하였다. 상기 혼합물을 45분 동안 교반하고 생성된 고형물을 여과하였다. 상기 고형물을 물(36 mL)로 세척하고 40℃의 진공 하에 건조시켜 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산의 칼슘염을 수득하였다.

<230>

대안으로 상기 화합물 BEM은 하기와 같이 (본 명세서에서 참고로 전부 인용하는) 국제 특허 출원 공개 공보 WO 04/108691에 개시된 바와 같이 로수바스타틴 칼슘으로 전환시킬 수 있다:

<231>

BEM(20.0 g)을 40℃에서 아세트니트릴(140 mL)에 용해시킨 후, 35℃로 냉각시키고 그 후 35℃에서 염산(0.02 M, 35 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 반응이 완료될 때까지 35℃에서 교반한 후 25℃로 냉각시켰다. 수산화나트륨(1.0 M, 38 mL)을 25℃에서 첨가하고 생성된 혼합물을 반응이 완료될 때까지 이 온도에서 교반하였다. 염산 수용액(1 M)을 용액의 pH를 pH 9로 조절하기 위해 첨가하였다. 상기 용액을 아세트니트릴/물 약 100 mL가 제거될 때까지 감압(52 mBar, ≤40℃) 하에 증류하였다. 물(100 mL)을 첨가하고 아세트니트릴/물이 100 mL 더 제거될 때까지 계속 증류하였다. 생성된 혼합물을 필터 패드를 통해 여과하고, 필터를 물(30 mL)로 세척하며 여과물을 40℃로 가열하고 그 후 반응 혼합물을 38 ~ 41℃로 유지하면서 20분 동안 물(29.5 mL) 중 염화칼슘 2수화물(3.07 g) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40℃에서 15분 더 교반한 후, 20℃로 냉각시키고 이 온도에서 15분 더 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 물(3×50 mL)로 세척하며 건조시켜 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산 칼슘염(15.8 g, 84% 수율)을 수득하였다;

<232>

또한 화합물 BEM은 하기와 같이 로수바스타틴 칼슘으로 전환시킬 수도 있다:

<233>

BEM(20.0 g)을 40℃에서 아세트니트릴(140 mL)에 용해시킨 후, 35℃로 냉각시키고 그 후 35℃에서 염산(0.02 M, 35 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 반응이 완료되고 35℃에서 교반한 후 25℃로 냉각시켰다. 아세트니트릴(8 mL)을 더 첨가한 후 수산화나트륨(1.0 M, 38 mL)을 25℃에서 첨가하고 생성된 혼합물을 반응이 완료될

때까지 이 온도에서 교반하였다. 염산 수용액(0.1 M)을 용액의 pH를 약 pH 10.5로 조절하기 위해 첨가하였다. 첨가된 물과 (앞서 pH 조절 단계에서 첨가한) 염산(0.1 M)의 합량이 100 mL가 되도록 물을 첨가하였다. 그 후 톨루엔(125 mL)을 첨가하고 상기 혼합물을 40℃에서 30분 동안 교반한 후 40℃에서 1시간 동안 침전하도록 하였다. 그 다음 40℃에서 유기상을 수성상으로부터 분리하였다. 상기 수성상을 부피가 135 mL로 감소될 때까지 감압(53 mBar, ≤40℃) 하에 증류하였다. 생성된 수용액을 필터 패드를 통해 여과하고 필터를 물로 세척하며 반응 수용액과 혼합하여 생성된 수용액의 총 용량이 170 mL가 되도록 하였다. 이 용액을 40℃로 가열한 후 반응 혼합물을 38 ~ 41℃로 유지하면서 20분 동안 물(29.5 mL) 중 염화칼슘 2수화물(3.05 g) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 40℃에서 15분 더 교반한 후, 20℃로 냉각시키고 이 온도에서 15분 더 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 물(3×53 mL)로 세척하며 건조시켜 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-엔산 칼슘염(100% 농도에서 14.7 g, 85% 수율)을 수득하였다..

<234> $^1\text{H NMR } \delta$: 1.21 (d+d, 6H) 1.32 (dt, 1H) 1.51 (dt, 1H) 2.00 (dd, 1H) 2.14 (dd, 1H) 3.42 (spt, 1H)* 3.45 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 3.77 (m, 1H) 4.21 (q, 1H) 5.53 (dd, 1H) 6.51 (dd, 1H) 7.27 (t, 2H) 7.71 (dd, 2H)

<235> [$^1\text{H NMR}$ 은 d^6 DMSO(d^5 DMSO = 2.51 δ) 중 3% w/w 용액으로서 수행하였다].

<236> *부분적으로 불명료함

<237> 출발 물질 N-(5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술포아미드를하기와 같이 수득하였다:

<238> (i) 이소프로판올(38 mL, 194 mmole) 중 5 M ~ 6 M 염화수소 용액을 에탄올(49 mL) 중 우레아(7.78 g, 129.6 mmole)와 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸펜탄-1,3-디온(8.43 g, 32.4 mmole)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40시간 동안 환류시킨 후 -6℃로 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 디에틸 에테르(20 mL)로 세척하였다. 고형물을 물(60 mL)과 포화 중탄산나트륨 수용액(10 mL)에 첨가하였다. 고형물인 중탄산나트륨(16.4 g, 195 mmole)을 추가 적가하였다. 상기 혼합물을 아세톤(40 mL)과 아세트산에틸(80 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 2:1 아세트산에틸/아세톤(3×120 mL)으로 추출하였다. 상기 유기상을 합하고, 염수(30 mL)로 세척하며, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 농축하여 4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올 4.8 g(64% 수율)을 수득하였다; $^1\text{H NMR}$ (400MHz) (CDCl_3) δ TMS: 1.41 (6H, d, $J=6.90\text{Hz}$), 3.08 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.17 (2H, dd, $J=8.60\text{Hz}$, $J=8.60\text{Hz}$), 8.14 (2H, dd, $J=6.65\text{Hz}$, $J=6.65\text{Hz}$), 13.57 (1H, br. s). Mp: 215-217℃. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}$ 에 대한 이론치: 232.1012, 실측치: 232.0963; 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다.

<239> (ii) N-브로모숙신이미드(3.504 g, 19.69 mmole)를 -8.5℃에서 DMF(30 mL) 중 4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올(4.573 g, 19.69 mmole)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 상기 혼합물을 4시간 동안 교반한 후 아세트산에틸(80 mL), 톨루엔(20 mL), 및 물(100 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 4:1 아세트산에틸/톨루엔(2×100 mL)으로 추출하였다. 상기 유기상을 합하고 아세톤(100 mL)으로 희석하였다. 용액을 염수(75 mL)로 세척하고, 그 후 포화 중탄산나트륨 수용액(40 mL)으로 세척한 후, (3×40 mL 톨루엔 공비 혼합물로) 진공에서 농축하여 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올 6.031 g(98% 수율)을 수득하였다; $^1\text{H NMR}$ (400MHz) (CDCl_3) δ TMS: 1.39 (6H, d, $J=6.90\text{ Hz}$), 3.57 (1H, m), 7.16 (2H, dd, $J=8.60\text{ Hz}$, $J=8.60\text{ Hz}$), 7.66 (2H, dd, $J=8.70\text{ Hz}$, $J=5.40\text{ Hz}$). Mp: 199℃에서 분해. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OFBr}$ 에 대한 이론치: 310.0117, 실측치: 310.0116; 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다.

<240> (iii) 염화포스포릴(5.00 mL, 53.8 mmole)을 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올(5.027 g, 15.28 mmole)에 첨가하고 반응 혼합물을 내부 온도 90℃로 가열하였다. 그 후 상기 혼합물을 이 온도에서 150분 동안 교반한 후, 25℃로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물을 얼음(60 g), 물(40 mL), 및 중탄산나트륨(10 g)의 교반 혼합물 내로 (30 mL EtOAc 세정액으로) 적가하여 켄칭(quenching)하였다. 첨가 종료 후, 중탄산나트륨(13 g)을 첨가하여 중성화하였다. 그 후 상기 혼합물을 아세트산에틸(4×70 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하고 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용액을 규조토 패드를 통해 여과하고, 진공에서 농축하여 5-브로모-2-클

로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘(4.98 g, 99% 수율)을 수득하였다; ^1H NMR (400MHz) (CDCl_3) δ TMS: 1.34 (6H, d, $J=6.70$ Hz), 3.64 (1H, m), 7.17 (2H, dd, $J=8.65$ Hz, $J=8.65$ Hz), 7.73 (2H, dd, $J=8.80$ Hz, $J=5.20$ Hz). Mp: 99-101°C. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{FClBr}$ 에 대한 이론치: 327.9778, 실측치: 327.9752; 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다.

<241>

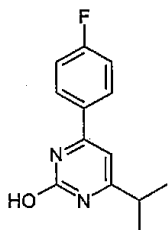
(iv) 수소화나트륨(1.20 g, 30.0 mmol, 광유 중 60% 현탁액)을 헥산(2×10 mL)으로 세척한 후, DMF(50 mL)를 첨가하고, 그 후 5-브로모-2-클로로-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘(4.944g, 15.0 mmole)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 -7°C로 냉각시키고 N-메틸메탄술폰아מיד(2.585 g, 22.5 mmole)를 첨가하며, DMF(10 mL)로 세척하였다. 혼합물을 17.5시간 동안 교반한 후, 아세트산에틸(80 mL), 톨루엔(100 mL), 및 물(120 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 아세트산에틸(20 mL)과 톨루엔(30 mL)의 혼합물로 추출하였다. 상기 유기상을 합하고, 물(2×40 mL)로 그 다음 염수(20 mL)로 세척하며, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용액을 (2종의 20 mL 헥산 공비 혼합물로) 진공에서 농축하여 N-(5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술폰아מיד(5.50 g, 91% 수율)를 수득하였다; ^1H NMR (400MHz) (CDCl_3) δ TMS: 1.32 (6H, d, $J=6.60$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.63 (1H, m), 7.16 (2H, dd, $J=8.65$ Hz, $J=8.65$ Hz), 7.77 (2H, dd, $J=8.70$ Hz, $J=5.30$ Hz). Mp: 122-125°C. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{FSBr}$ 에 대한 이론치: 401.0209, 실측치: 401.0225; 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다.

<242>

N-(5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술폰아מיד에 대한 대안 경로는 하기와 같다:

<243>

4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올



<244>

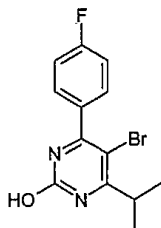
<245>

이 실험에 사용되는 반응기를 사용 전 톨루엔 증류를 수행하여 완전히 건조시켰다. 새로운 톨루엔(100 mL) 및 칼륨 tert-부톡사이드(7.50 g, 64.8 mmol)를 용기로 투입하고 교반하여 슬러리를 형성하였다. 혼합물을 -9°C로 냉각시키고 3-메틸-2-부탄온(3.63 g, 41.7 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 -5°C로 가온시키고 30분 동안 교반하였다. 에틸-4-플루오로벤조에이트(6.25 g, 36.8 mmol)를 톨루엔(4 mL)에 용해시킨 후 시린지(syringe)를 통해 소량의 톨루엔(1 mL) 라인 세척액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하고, 10°C로 가온한 후, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 유동 슬러리를 25°C로 가온하고 아세트산(4.4 mL)을 첨가한 후, 물(37.5 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5분 동안 완전히 교반한 후 정치시켰다. 하층상을 유출시키고 폐기하였다. 5% 중탄산나트륨 용액(16 mL)을 상층상에 투입하고, 5분 동안 교반한 후 정치시켰다. 하부 수성층을 유출시키고 상부 유기상을 물(5 mL)로 2회 세척하였다.

<246>

잔류 톨루엔 용액을 (적소의 Dean-Stark 트랩으로 환류시키면서) 공비 증류로 건조시키고 상기 용액을 60°C로 냉각시켰다. 우레아(5.1 g, 84.9 mmol)와 이소프로판올(20 mL)을 투입하고 염산(이소프로판올 중 5 ~ 6 M, 32.3 mL, 183 mmol)을 첨가하면서 격렬히 교반하였다. 상기 용액을 80°C로 가열하고 48.5시간 동안 교반한 후 이소프로판올(2 mL, 11 mmol) 중 염산을 더 투입하였다. 80°C에서 총 112 시간 후, 혼합물을 60°C로 냉각시키고 물(50 mL)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 정치시키고 하부 수성상을 유출시키고 유지하였다. 상기 수성상을 교반하고 탄산수소나트륨(6.9 g)을 pH가 7이 될 때까지 적가하였다. 생성물을 용액으로부터 결정화한 후 20°C로 냉각시켰다. 고형물을 여과 분리하고 물(20 mL)로 2회 세척하며 50°C의 진공 오븐에서 밤새 건조시켰다. 4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올(4.92g)이 총 수율 56%로 백색 분말로써 단리되었다; ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ 1.41 (6H, d), 3.08 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.17 (2H, dd), 8.14 (2H, dd), 13.57 (1H, br. s). Mp: 215-217°C. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OF}$ 에 대한 이론치: 232.1012, 실측치: 232.0963; 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다.

<247> 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올



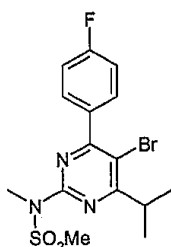
<248>

<249>

4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올(8.00 g, 34.1 mmol)을 반응기에 투입한 후 DMF(100 mL)를 첨가하였다. 현탁액을 교반하고, -3℃로 냉각시키며 N-브로모숙신이미드(6.25 g, 34.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃로 가온하고 밤새 교반하였다. 물(100 mL)을 상기 반응 혼합물에 투입하고 결정질 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 여과 분리하였다. 단리된 고형물을 물(25 mL)로 2회 세척하고 상기 고형물을 50℃의 진공 오븐에서 건조시켰다. 5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올(10.45 g, 97% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다; ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ 1.39 (6H, d), 3.57 (1H, m), 7.16 (2H, dd), 7.66 (2H, dd). Mp: 199℃에서 분해. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OFBr}$ 에 대한 이론치: 310.0117, 실측치: 310.0116; 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다.

<250>

N-(5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-일)-N-메틸메탄술폰아미드



<251>

<252>

5-브로모-4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필피리미딘-2-올(62.2 g, 199 mmol), 탄산칼륨(35.83 g, 259 mmol) 및 아세트산부틸(435.4 mL)을 2 L 다구 플라스크에 투입하고 교반하며 42℃로 가열시켰다. 그 후 염화 p-톨루엔술포닐(41.83 g, 219 mmol)을 $\geq 45^\circ\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 50분 동안 소량씩 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 2.5시간 동안 교반하였다(이 시점에서 LCMS는 오직 원하는 중간 생성물($\text{MH}^+ = 467$)만이 존재함을 나타내었다). 그 후 탄산칼륨(41.25 g, 299 mmol)과 아세트산부틸(186.6 mL)을 첨가하고 반응물을 120℃로 가열하였다. 이 온도에서 N-메틸메탄술폰아미드(28.21 g, 259 mmol)를 30분 동안 첨가하였다. 상기 반응물을 이 온도에서 18시간 동안 유지한 후, 반응 온도를 75℃로 감소시키면서 아세트산부틸(330 mL)과 물(412 mL)을 첨가하였다. 이 온도에서 20분 동안 계속 교반한 후, 반응 혼합물을 분액 깔때기로 이동시키고, 10분 동안 정치시켜 분리하였다. 수성상을 분리하고 60℃에서 15분 동안 교반하여 아세트산부틸(250 mL)로 재추출하였다. 유기층을 합하고 1 M NaOH 수용액(330 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 20분 동안 교반한 후, 하부 수성상을 분리하였다. 상기 유기층을 최초 용량의 20%로 진공에서 농축한 후, 냉각 및 결정화하였다. 미정제 고형물을 여과(50.5 g 약간의 습윤성)로 단리하고, 이 물질을 메탄올(500 mL)로부터 재결정화하며, 여과하고 50℃에서 일정 중량으로 건조시켜 백색 결정질 고형물로서 표제 화합물(30.54 g, 38% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) δ 1.32 (6H, d), 3.49 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.63 (1H, m), 7.16 (2H, dd), 7.77 (2H, dd). Mp: 122-125℃. HRMS $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{FSBr}$ 에 대한 이론치: 401.0209, 실측치: 401.0225.