



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년04월01일  
 (11) 등록번호 10-1379967  
 (24) 등록일자 2014년03월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 239/28 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2007-7025602  
 (22) 출원일자(국제) 2006년04월28일  
 심사청구일자 2011년04월27일  
 (85) 번역문제출일자 2007년11월05일  
 (65) 공개번호 10-2008-0006576  
 (43) 공개일자 2008년01월16일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2006/016340  
 (87) 국제공개번호 WO 2006/121648  
 국제공개일자 2006년11월16일  
 (30) 우선권주장  
 60/678,264 2005년05월06일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 The Journal of Organic Chemistry, 26(8),  
 2755-2763쪽(1961.)  
 전체 청구항 수 : 총 27 항

(73) 특허권자  
 이 아이 듀폰 디 네모아 앤드 캄파니  
 미합중국 델라웨어주 (우편번호 19898) 월밍톤시  
 마마켓트 스트리트 1007  
 (72) 발명자  
 샤피로, 라파엘  
 미국 19803 델라웨어주 월밍톤 프레스노 로드  
 1415  
 (74) 대리인  
 김영, 양영준

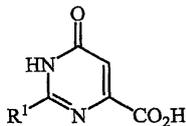
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **임의로 2-치환된1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산의 제조 방법**

**(57) 요약**

임의로 2-치환된 하기 화학식 1의 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 화합물(여기에서, R<sup>1</sup>은 H, 또는 임의로 치환된 탄소 잔기임)의 신규 제조 방법을 개시한다. 또한, 화학식 1의 화합물을 중간체로서 사용하여 임의로 치환된 4-피리미딘-카르복시산 및 에스테르를 제조하는 추가의 단계를 포함하는 방법을 개시한다.

<화학식 1>



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

(1) (a) 하기 화학식 2a의 화합물, (b) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올 및 (c) 제 1 부분의 물을 포함하는 혼합물을, pH가 10 내지 14 범위이고 하기 화학식 2b의 화합물을 포함하는 제 1 과생 용액을 생성하기에 충분한 양인 제 1 염기 및 제 2 부분의 물을 포함하는 용액과 접촉시키는 단계,

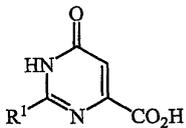
(2) 하기 화학식 2b의 화합물을 포함하는 제 1 과생 용액을, pH가 9 내지 12 범위이고 하기 화학식 1의 화합물의 염을 포함하는 제 2 과생 용액을 생성하기에 충분한 양인 제 2 염기, 및 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염, 또는 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염을 포함하는 용액과 접촉시키는 단계, 및

(3) 하기 화학식 1의 화합물의 염을 포함하는 제 2 과생 용액에 산을 첨가하여 화학식 1의 화합물을 형성하는 단계

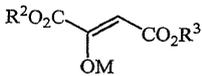
를 포함하는,

하기 화학식 1의 화합물의 제조 방법.

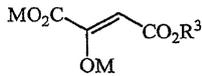
<화학식 1>



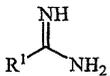
<화학식 2a>



<화학식 2b>



<화학식 3>



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 페닐이고,

M은 알칼리 금속이고,

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필인 것인 방법.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 단계 (1)에서 첨가되는 제 1 염기가 알칼리 금속 수산화물인 것인 방법.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 알칼리 금속 수산화물이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 것인 방법.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 단계 (1)에서 제 1 과생 용액의 pH가 11 내지 13 범위인 것인 방법.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염 대 화학식 2a의 화합물의 몰비가 0.7 내지 0.9 범위인 것인 방법.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 단계 (2)에서 첨가되는 제 2 염기가 알칼리 금속 수산화물인 것인 방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 알칼리 금속 수산화물이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 것인 방법.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 단계 (2)에서 제 2 과생 용액의 pH가 10.5 내지 11.5 범위인 것인 방법.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 단계 (3)에서 첨가되는 산이 무기산인 것인 방법.

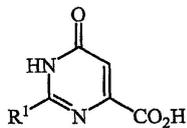
**청구항 11**

제10항에 있어서, 산이 황산 또는 염산인 것인 방법.

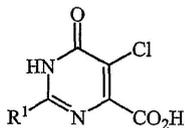
**청구항 12**

하기 화학식 1의 화합물을 제1항에 따른 방법에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 사용한 하기 화학식 4의 화합물의 제조 방법.

<화학식 1>



<화학식 4>



상기 식에서, R<sup>1</sup>은 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 페닐이다.

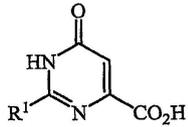
**청구항 13**

제12항에 있어서, 화학식 1의 화합물을 염소화제와 접촉시키는 단계를 포함하는 방법.

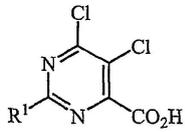
**청구항 14**

하기 화학식 1의 화합물을 제1항에 따른 방법에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 사용한 하기 화학식 6의 화합물의 제조 방법.

<화학식 1>



<화학식 6>

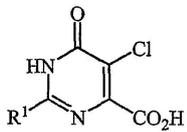


상기 식에서, R<sup>1</sup>은 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 페닐이다.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 하기 화학식 4의 화합물을 클로라이드 치환체와 접촉시키는 것을 포함하는 추가의 단계를 포함하는 방법.

<화학식 4>

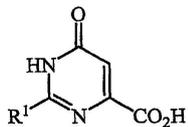


상기 식에서, R<sup>1</sup>은 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 페닐이다.

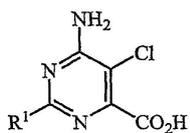
**청구항 16**

하기 화학식 1의 화합물을 제1항에 따른 방법에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 사용한 하기 화학식 7의 화합물의 제조 방법.

<화학식 1>



<화학식 7>

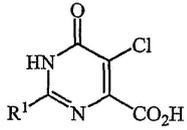


상기 식에서, R<sup>1</sup>은 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 페닐이다.

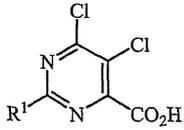
**청구항 17**

제16항에 있어서, 하기 화학식 4의 화합물을 클로라이드 치환체와 접촉시키고, 하기 화학식 6의 화합물을 암모니아와 접촉시키는 것을 포함하는 추가의 단계를 포함하는 방법.

<화학식 4>



<화학식 6>

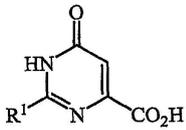


상기 식에서, R<sup>1</sup>은 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 페닐이다.

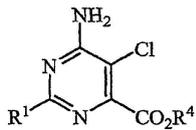
**청구항 18**

하기 화학식 1의 화합물을 제1항에 따른 방법에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 사용한 하기 화학식 8의 화합물의 제조 방법.

<화학식 1>



<화학식 8>

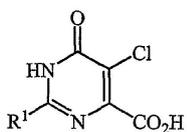


상기 식에서, R<sup>1</sup>은 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 페닐이고, R<sup>4</sup>는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 알킬, 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 알케닐, 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 알키닐, 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 카르보시클릭 고리, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 헤테로시클릭 고리이다.

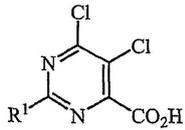
**청구항 19**

제18항에 있어서, 하기 화학식 4의 화합물을 클로라이드 치환체와 접촉시키고, 하기 화학식 6의 화합물을 암모니아와 접촉시키고, 하기 화학식 7의 화합물을 R<sup>4</sup> 전달체와 접촉시키는 추가의 단계를 포함하는 방법.

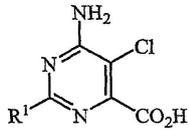
<화학식 4>



<화학식 6>



<화학식 7>



상기 식에서, R<sup>1</sup>은 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 시클로프로필, 또는 비치환되거나 또는 치환될 수 있는 페닐이다.

**청구항 20**

제19항에 있어서, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 알콕시알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 히드록시알킬 또는 벤질인 것인 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시알킬인 것인 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것인 방법.

**청구항 23**

제18항에 있어서, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 알콕시알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 히드록시알킬 또는 벤질인 것인 방법.

**청구항 24**

제23항에 있어서, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시알킬인 것인 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것인 방법.

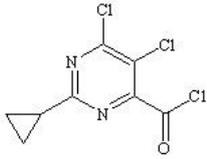
**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>1</sup>이 시클로프로필인 것인 방법.

**청구항 27**

하기 화학식 5a의 화합물.

<화학식 5a>



청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

**명세서**

**기술분야**

[0001] 임의로 2-치환된 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산의 신규한 제조 방법을 개시한다.

**배경기술**

[0002] 문헌 [G. D. Daves, Jr. et al. (*J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2755)]에는 수성 NaOH 중에서의 디에틸 옥살아세테이트와 포르미아미딘의 축합환화(cyclocondensation)에 의한 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산의 제조가 개시되어 있다. 상기 절차에서, 특정 pH로의 조절 없이 성분들이 모두 동시에 배합되어 63%의 수율이 제공된다. 옥살아세테이트 디에스테르를 사용하는 유사한 축합에 관한 다른 보고서에는 심지어 더 낮은 수율이 개시되어 있다. 따라서, 더 높은 수율을 제공할 뿐만 아니라 낮은 비용, 높은 효율 및 신뢰성을 제공하기 위해 신규한 방법이 필요하다.

**[0003] 발명의 요약**

[0004] 본 발명은

[0005] (1) (a) 하기 화학식 2a의 화합물, (b) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올 및 (c) 제 1 부분의 물을 포함하는 혼합물을, pH가 약 10 내지 약 14 범위이고 하기 화학식 2b의 화합물을 포함하는 제 1 과생 용액을 생성하기에 충분한 양인 제 1 염기 및 제 2 부분의 물을 포함하는 용액과 접촉시키는 단계,

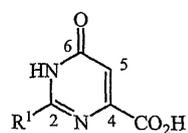
[0006] (2) 하기 화학식 2b의 화합물을 포함하는 제 1 과생 용액을, pH가 약 9 내지 약 12 범위이고 하기 화학식 1의 화합물의 염을 포함하는 제 2 과생 용액을 생성하기에 충분한 양인 제 2 염기, 및 하기 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염, 또는 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염을 포함하는 용액과 접촉시키는 단계, 및

[0007] (3) 하기 화학식 1의 화합물의 염을 포함하는 제 2 과생 용액에 산을 첨가하여 화학식 1의 화합물을 형성하는 단계

[0008] 를 포함하는,

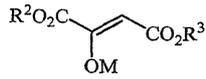
[0009] 하기 화학식 1의 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 화합물의 제조 방법을 제공한다.

**화학식 1**



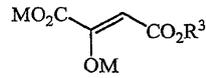
[0010]

**화학식 2a**



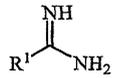
[0011]

**화학식 2b**



[0012]

**화학식 3**



[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

상기 식에서,

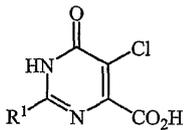
R<sup>1</sup>은 H, 또는 임의로 치환된 탄소 잔기이고,

M은 알칼리 금속이고,

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

본 발명은 또한, 상기 기술된 방법 및 화학식 1의 화합물을 염소화제와 접촉시키는 추가의 단계를 포함하는, 하기 화학식 4의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

**화학식 4**



[0019]

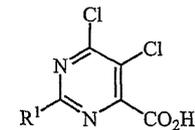
[0020]

[0021]

상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 또는 임의로 치환된 탄소 잔기이다.

본 발명은 또한, 상기 기술된 방법, 및 화학식 4의 화합물을 클로라이드 치환제와 접촉시키는 추가의 단계를 포함하는, 하기 화학식 6의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

**화학식 6**



[0022]

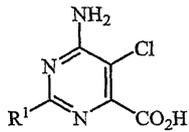
[0023]

[0024]

상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 또는 임의로 치환된 탄소 잔기이다.

본 발명은 또한, 상기 기술된 방법, 및 화학식 6의 화합물을 암모니아와 접촉시키는 추가의 단계를 포함하는, 하기 화학식 7의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

**화학식 7**



[0025]

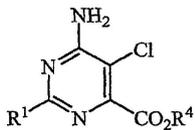
[0026]

상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 또는 임의로 치환된 탄소 잔기이다.

[0027]

본 발명은 또한, 상기 기술된 방법, 및 화학식 7의 화합물을 R<sup>4</sup> 전달제와 접촉시키는 추가의 단계를 포함하는, 하기 화학식 8의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

**화학식 8**



[0028]

[0029]

상기 식에서, R<sup>1</sup>은 H, 또는 임의로 치환된 탄소 잔기이고, R<sup>4</sup>는 임의로 치환된 탄소 잔기이다.

[0030]

따라서, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 상기 기술된 방법에 의해 화학식 2a 및 3의 화합물로부터 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 사용한 화학식 4의 화합물의 제조 방법을 또한 제공한다. 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물을 상기 기술된 방법에 의해 화학식 2a 및 3의 화합물로부터 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 사용한 화학식 6의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물을 상기 기술된 방법에 의해 화학식 2a 및 3의 화합물로부터 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 사용한 화학식 7의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물을 상기 기술된 방법에 의해 화학식 2a 및 3의 화합물로부터 제조하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 사용한 화학식 8의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

**발명의 상세한 설명**

[0031]

본원에서 상술한 내용에서, 용어 "탄소 잔기"는 라디칼을 분자의 나머지 부분에 연결하는 탄소 원자를 포함하는 라디칼을 지칭한다. 치환기 R<sup>1</sup>이 반응 중심으로부터 분리되어 있고, R<sup>4</sup>가 개시된 일련의 단계의 끝에 첨가되기 때문에, R<sup>1</sup> 및 R<sup>4</sup>는 현대의 유기 합성 화학 방법에 의해 제조가능한 매우 다양한 탄소-기재의 기들을 포함할 수 있다. 따라서, "탄소 잔기"는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 알킬, 알케닐 및 알키닐을 포함한다. 또한, "탄소 잔기"는 포화, 부분포화 또는 완전불포화일 수 있는 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 고리를 포함한다. 아울러, 휘켈(Hueckel)의 규칙을 충족하는 경우 불포화 고리는 방향족일 수 있다. 탄소 잔기의 카르보시클릭 및 헤테로시클릭 고리는 함께 연결된 다중 고리를 포함하는 폴리시클릭 고리계를 형성할 수 있다. 용어 "카르보시클릭 고리"는 고리 주쇄를 형성하는 원자가 오직 탄소로부터만 선택되는 고리를 나타낸다. 용어 "헤테로시클릭 고리"는 하나 이상의 고리 주쇄 원자가 탄소가 아닌 고리를 나타낸다. "포화 카르보시클릭"은 단일 결합에 의해 서로 연결된 탄소 원자들로 이루어진 주쇄를 함유하는 고리를 지칭하고, 달리 명시하지 않는 한, 잔류 탄소 원자가는 수소 원자로 차 있다. 용어 "방향족 고리계"는 폴리시클릭 고리계 중 하나 이상의 고리가 방향족인 완전불포화 카르보사이클 및 헤테로사이클을 나타낸다. 방향족이란 각각의 고리 원자들이 본질적으로 동일 평면상에 있고, 상기 고리 평면에 수직인 p-오비탈을 가지며, (4n + 2) π 전자 (여기서, n은 0 또는 양의 정수임)가 상기 고리와 회합되어 휘켈의 규칙을 따르고 있는 것을 가리킨다. 용어 "방향족 카르보시클릭 고리계"는 완전방향족 카르보사이클, 및 폴리시클릭 고리계 중 하나 이상의 고리가 방향족인 카르보사이클을 포함한다. 용어 "비방향족 카르보시클릭 고리계"는 완전포화 카르보사이클뿐만 아니라 부분불포화 카르보사이클, 또는 고리계 중 어떠한 고리도 방향족이 아닌 완전불포화 카르보사이클을 나타낸다. 용어 "방향족 헤테로시클릭 고리계" 및 "헤테로방향족 고리"는 완전방향족 헤테로사이클, 및 폴리시클릭 고리계 중 하나 이상의 고리가 방향족인 헤테로사이클을 포함한다. 용어 "비방향족 헤테로시클릭 고리계"란 완전포화 헤테로사이클뿐만 아니라 부분불포화 헤테로사이클, 또는 고리계 중 어떠한 고리도 방향족이 아닌 완전불포화 헤테로사이클을 나타낸다. 용어 "아릴"은 하나 이상의 고리가 방향족인 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 또는 고리계를 나타내며, 방

향족 고리가 분자의 나머지 부분에 연결된다.

[0032]

$R^1$  및  $R^4$ 로 명시되는 탄소 잔기는 임의로는 치환된다. 이들 탄소 잔기와 관련된 용어 "임의로 치환된"은 비치환되거나 또는 하나 이상의 비(非)수소 치환기를 갖는 탄소 잔기를 지칭한다. 유사하게, 알킬 및 3차 알킬과 관련된 용어 "임의로 치환된"은 비치환되거나 또는 하나 이상의 비수소 치환기를 갖는 알킬 및 3차 알킬 라디칼을 지칭한다. 예시적인 임의적 치환기로는 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 히드록시카르보닐, 포르밀, 알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알킬닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 히드록시, 알콕시, 알케닐옥시, 알킬닐옥시, 시클로알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 알케닐티오, 알킬닐티오, 시클로알킬티오, 아릴티오, 알킬술피닐, 알케닐술피닐, 알킬닐술피닐, 시클로알킬술피닐, 아릴술피닐, 알킬술폰닐, 알케닐술폰닐, 알킬닐술폰닐, 시클로알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 아미노, 알킬아미노, 알케닐아미노, 알킬닐아미노, 아릴아미노, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬닐아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬닐아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐옥시, 알콕시카르보닐아미노, 알케닐옥시카르보닐아미노, 알킬닐옥시카르보닐아미노 및 아릴옥시카르보닐아미노 (각각은 임의적으로 더 치환될 수 있음); 및 할로젠, 시아노 및 니트로가 포함된다. 추가의 임의적 치환기는 치환기 그 자체에 대해 상기 예시된 것 등의 군으로부터 독립적으로 선택되어 할로알킬, 할로알케닐 및 할로알콕시와 같은  $R^1$  및  $R^4$ 의 추가의 치환기 라디칼을 제공한다. 추가의 예로서, 알킬아미노가 알킬로 더 치환되어 디알킬아미노가 제공될 수 있다. 또한, 상기 치환기들은 각각의 2개의 치환기 또는 1개의 치환기 및 지지 분자 구조로부터 1 또는 2개의 수소 원자를 제거하고, 라디칼을 결합시켜, 상기 치환기를 지지하는 분자 구조에 접합 또는 부착된 시클릭 및 폴리시클릭 구조를 생성함으로써 형태적으로 함께 연결될 수 있다. 예를 들어, 페닐 고리 등에 부착된 인접한 히드록시 및 메톡시기가 함께 연결되면 연결기  $-O-CH_2-O-$ 를 함유하는 디옥솔란 접합 구조가 제공된다. 히드록시, 및 히드록시기가 부착된 분자 구조가 함께 연결되어 에폭시드를 포함한 시클릭 에테르가 제공될 수 있다. 또한, 예시적 치환기로는 탄소에 부착될 경우 카르보닐 관능기를 형성하는 산소가 포함된다. 유사하게, 황은 탄소에 부착될 경우 티오카르보닐 관능기를 형성한다.

[0033]

본원에 언급된 바와 같이, 단독으로 또는 "알킬티오" 또는 "할로알킬"과 같은 화합물 단어 중에 사용된 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, 또는 여러가지 부틸, 펜틸 또는 헥실 이성질체를 포함한다. "알케닐"에는 직쇄 또는 분지쇄 알켄, 예컨대 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 및 여러가지 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐 이성질체가 포함된다. "알케닐"에는 또한 1,2-프로파디에닐 및 2,4-헥사디에닐과 같은 폴리엔이 포함된다. "알킬닐"에는 직쇄 또는 분지쇄 알킨, 예컨대 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 및 여러가지 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐 이성질체가 포함된다. "알킬닐"에는 또한 2,5-헥사다이닐과 같은 다중 삼중 결합으로 구성된 잔기가 포함될 수 있다. "알콕시"에는 예를 들어 메톡시, 에톡시, *n*-프로필옥시, 이소프로필옥시, 및 여러가지 부톡시, 펜톡시 및 헥실옥시 이성질체가 포함된다. "알콕시알킬"에는 예를 들어  $CH_3OCH_2$ ,  $CH_3OCH_2CH_2$ ,  $CH_3CH_2OCH_2$ ,  $CH_3CH_2OCH_2CH_2$ 가 포함된다. "히드록시알킬"에는 예를 들어  $HOCH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_3CH(OH)CH_2CH_2$ ,  $CH_3CH(OH)CH_2$ 가 포함된다. "알케닐옥시"에는 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐옥시 잔기가 포함된다. "알케닐옥시"의 예로는  $H_2C=CHCH_2O$ ,  $(CH_3)_2C=CHCH_2O$ ,  $(CH_3)CH=CHCH_2O$ ,  $(CH_3)CH=C(CH_3)CH_2O$  및  $CH_2=CHCH_2CH_2O$ 가 포함된다. "알킬닐옥시"에는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬닐옥시 잔기가 포함된다. "알킬닐옥시"의 예로는  $HC\equiv CCH_2O$ ,  $CH_3C\equiv CCH_2O$  및  $CH_3C=CCH_2CH_2O$ 가 포함된다. "알킬티오"에는 분지쇄 또는 직쇄 알킬티오 잔기, 예컨대 메틸티오, 에틸티오, 및 여러가지 프로필티오, 부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오 이성질체가 포함된다. "알킬술피닐"에는 알킬술피닐기의 거울상이성질체 둘 모두가 포함된다. "알킬술피닐"의 예로는  $CH_3S(O)$ ,  $CH_3CH_2S(O)$ ,  $CH_3CH_2CH_2S(O)$ ,  $(CH_3)_2CHS(O)$ , 및 여러가지 부틸술피닐, 펜틸술피닐 및 헥실술피닐 이성질체가 포함된다. "알킬술폰닐"의 예로는  $CH_3S(O)_2$ ,  $CH_3CH_2S(O)_2$ ,  $CH_3CH_2CH_2S(O)_2$ ,  $(CH_3)_2CHS(O)_2$ , 및 여러가지 부틸술폰닐, 펜틸술폰닐 및 헥실술폰닐 이성질체가 포함된다. "알킬아미노", "알케닐티오", "알케닐술피닐", "알케닐술폰닐", "알킬닐티오", "알킬닐술피닐", "알킬닐술폰닐" 등은 상기 예들과 유사하게 정의된다. "알킬카르보닐"의 예로는  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)CH_2CH_2CH_3$  및  $C(O)CH(CH_3)_2$ 가 포함된다. "알콕시카르보닐"의 예로는  $CH_3OC(=O)$ ,  $CH_3CH_2OC(=O)$ ,  $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$ ,  $(CH_3)_2CHOC(=O)$ , 및 여러가지 부톡시- 또는 펜톡시카르보닐 이성질체가 포함된다. "시클로알킬"에는 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이 포함된다. 용어 "시클로알콕시"에는 시클로펜틸옥시 및 시클로헥실옥시와 같은 산소 원자를 통해 연결된 동일한 기들이 포함된다. "시클로알킬아미노"는 아미노 질소 원자가 시클로알킬 라디칼 및 수소 원자에 부착됨을 의미하고, 시클로프로필아미노, 시클로부틸아미노, 시클

로펜틸아미노 및 시클로헥실아미노와 같은 기들을 포함한다. "(알킬)(시클로알킬)아미노"는 아미노 수소 원자가 알킬 라디칼로 교체된 시클로알킬아미노기를 의미하며, 그 예로는 (메틸)(시클로프로필)아미노, (부틸)(시클로부틸)아미노, (프로필)시클로펜틸아미노, (메틸)시클로헥실아미노 등과 같은 기들이 포함된다. "시클로알케닐"에는 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐과 같은 기들뿐만 아니라 1,3- 및 1,4-시클로헥사디에닐과 같이 1개 초과 이중결합을 갖는 기들이 포함된다.

[0034] 단독으로 또는 "할로알킬"과 같은 화합물 단어 중의 용어 "할로겐"에는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드가 포함된다. 용어 "1 내지 2개의 할로겐"은 치환기의 1 또는 2개의 위치가, 독립적으로 선택되는 할로겐일 수 있음을 가리킨다. 아울러, "할로알킬"과 같은 화합물 단어 중에 사용될 때 상기 알킬은 동일하거나 상이할 수 있는 할로겐 원자로 부분적으로 또는 완전히 치환될 수 있다. "할로알킬"의 예로는  $F_3C$ ,  $ClCH_2$ ,  $CF_3CH_2$  및  $CF_3CCl_2$ 가 포함된다.

[0035] 치환기에 있는 탄소 원자의 총 개수는 접두어 " $C_i-C_j$ "로 나타내고, 여기서  $i$  및  $j$ 는 예를 들어 1 내지 3의 수이며, 예를 들어,  $C_1-C_3$  알킬은 메틸 내지 프로필을 가리킨다.

[0036]  $R^1$  및  $R^4$ 의 크기에 특별한 제한은 없지만, 임의로 치환된  $R^1$  알킬 잔기는 알킬쇄 중에 통상적으로는 1 내지 6개의 탄소 원자, 보다 통상적으로는 1 내지 4개의 탄소 원자, 가장 통상적으로는 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다. 임의로 치환된  $R^4$  알킬 잔기는 알킬쇄 중에 통상적으로는 1 내지 14개의 탄소 원자, 보다 통상적으로는 1 내지 8개의 탄소 원자, 가장 통상적으로는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 임의로 치환된  $R^1$  알케닐 및 알키닐 잔기는 알케닐 또는 알키닐쇄 중에 통상적으로는 2 내지 6개의 탄소 원자, 보다 통상적으로는 2 내지 4개의 탄소 원자, 가장 통상적으로는 2 또는 3개의 탄소 원자를 포함한다. 임의로 치환된  $R^4$  알케닐 및 알키닐 잔기는 알케닐 또는 알키닐쇄 중에 통상적으로는 2 내지 14개의 탄소 원자, 보다 통상적으로는 3 내지 8개의 탄소 원자, 가장 통상적으로는 3 또는 4개의 탄소 원자를 포함한다.

[0037] 상기에 나타난 바와 같이,  $R^1$  및  $R^4$  탄소 잔기는 방향족 고리 또는 고리계일 수 있다. 방향족 고리 또는 고리계의 예로는 페닐 고리, 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리, 3- 내지 8-원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 고리계, 8-, 9- 또는 10-원 방향족 접합 카르보시클릭 고리계 및 8-, 9- 또는 10-원 방향족 접합 헤테로시클릭 고리계가 포함되며, 여기에서 각각의 고리 또는 고리계는 임의로는 치환된다. 이들  $R^1$  및  $R^4$  탄소 잔기와 관련된 용어 "임의로 치환된"은 비치환되거나, 하나 이상의 비수소 치환기를 갖는 탄소 잔기를 지칭한다. 상기 탄소 잔기는 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자 상의 수소 원자가 비수소 치환기로 교체됨으로써 제공될 수 있는 수 만큼의 임의적 치환기들로 치환될 수 있다. 통상적으로, 임의적 치환기의 개수는 (존재하는 경우) 1 내지 4개 범위이다.

[0038] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "포함한다", "포함하는", "포함하여", "포함한", "함유한다", "함유하는", "갖는다", "갖는" 또는 이들의 변형은 비한정된 내용물을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 요소들의 목록을 포함하는 조성물, 공정, 방법, 물품 또는 장치는 반드시 상기 요소들로만 제한되는 것은 아니며, 명백히 기재되지 않거나 이러한 조성물, 공정, 방법, 물품 또는 장치에 고유한 다른 요소들을 포함할 수 있다. 추가로, 달리 명백하게 언급하지 않는 한, "또는"은 포괄적인 또는의 의미이며 한정적인 또는의 의미가 아니다. 예를 들어, 조건 A 또는 B는 다음 중 어느 하나를 충족한다: A는 사실이고 (또는 존재하고) B는 거짓이다(또는 존재하지 않는다), A는 거짓이고 (또는 존재하지 않고) B는 사실이다 (또는 존재한다), 및 A 및 B 둘 모두 사실이다 (또는 존재한다).

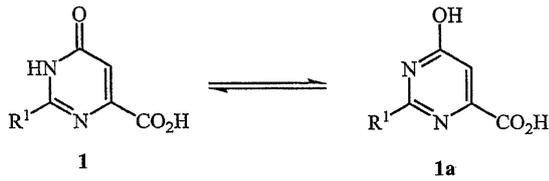
[0039] 또한, 본 발명의 요소 또는 성분의 단수 표현은 요소 또는 성분의 경우(즉, 사건)의 수와 관련하여 비제한적인 것으로 의도된다. 따라서, 단수 표현은 하나 또는 그 이상으로 해석하여야 하고, 요소 또는 성분의 단수 표현은 또한 개수가 명백하게 하나이지 않는 한 복수를 포함한다.

[0040] 화학약품 배합 및 화학약품 첨가는 화학약품들을 서로 접촉시키는 것을 지칭한다.

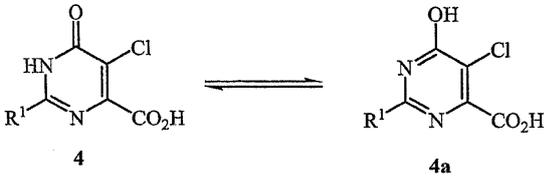
[0041] 수의 범위는 그 범위를 한정하는 각 정수 값 및 모든 정수 값을 포함한다.

[0042] 또한 당업자라면, 보기 1에 나타난 바와 같이, 화학식 1 및 4의 화합물들이 그들의 각각의 화학식 1a 및 4a의 호변 상응물과 평형상태에 있음을 인지할 것이다.

[0043] <보기 1>



[0044]



[0045] 달리 명백히 언급하지 않는 한, 본원 개시내용 및 특허청구범위에서 화학식 1 및 4의 언급은 각각 화학식 1a 및 4a를 포함한 모든 호변이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0046] 화학식 1, 3, 4, 6, 7 및 8 (1a 및 4a를 포함함)의 화합물 중의 질소 원자는 양성자화될 수 있으며, 상기 화합물들은 이에 한정되지 않지만 브롬화수소산, 염산, 질산, 인산, 황산 또는 4-톨루엔술폰산을 포함한 무기 또는 유기 산과 산부가염을 형성할 수 있다.

[0047] 본 발명의 실시양태는 다음을 포함한다:

[0048] 실시양태 A1. R<sup>1</sup>이 임의로 치환된 탄소 잔기인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.

[0049] 실시양태 A2. R<sup>1</sup>이 임의로 치환된 시클로프로필 또는 임의로 치환된 페닐인 실시양태 A1의 방법.

[0050] 실시양태 A3. R<sup>1</sup>이 임의로 치환된 시클로프로필인 실시양태 A2의 방법.

[0051] 실시양태 A4. R<sup>1</sup>이 임의로 치환된 페닐인 실시양태 A2의 방법.

[0052] 실시양태 A5. R<sup>1</sup>이 비치환된 시클로프로필인 실시양태 A3의 방법.

[0053] 실시양태 A6. R<sup>1</sup>이, 파라 위치가 치환되고 기타 위치가 임의로 치환된 페닐인 실시양태 A4의 방법.

[0054] 실시양태 A7. R<sup>1</sup>이, 파라 위치가 Br 또는 Cl로 치환되고 기타 위치가 1 또는 2개의 할로젠으로 임의로 치환된 페닐인 실시양태 A6의 방법.

[0055] 실시양태 A8. R<sup>1</sup>이, 파라 위치가 Br 또는 Cl로 치환된 페닐인 실시양태 A7의 방법.

[0056] 실시양태 A9. R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 알콕시알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 히드록시알킬 또는 벤질인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.

[0057] 실시양태 A10. R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 히드록시알킬인 실시양태 A9의 방법.

[0058] 실시양태 A11. R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 히드록시알킬인 실시양태 A10의 방법.

[0059] 실시양태 A12. R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시알킬인 실시양태 A11의 방법.

[0060] 실시양태 A13. R<sup>4</sup>가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 실시양태 A12의 방법.

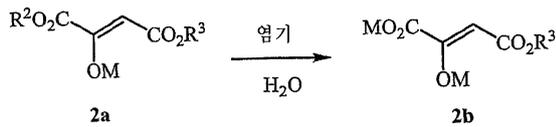
[0061] 실시양태 B1. 알칸올이 메탄올 또는 에탄올인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.

[0062] 실시양태 B2. 알칸올이 에탄올인 실시양태 B1의 방법.

- [0063] 실시양태 B3. 제 1 부분의 물 대 화학식 2a의 화합물의 부피비가 약 10 내지 약 0.01 범위인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0064] 실시양태 B4. 제 1 부분의 물 대 화학식 2a의 화합물의 부피비가 약 6 내지 약 1 범위인 실시양태 B3의 방법.
- [0065] 실시양태 B5. 제 1 부분의 물 대 화학식 2a의 화합물의 부피비가 약 3 내지 약 2 범위인 실시양태 B4의 방법.
- [0066] 실시양태 B6. 제 1 부분의 물 대 알칸올의 부피비가 약 0.01 내지 약 100 범위인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0067] 실시양태 B7. 제 1 부분의 물 대 알칸올의 부피비가 약 1 내지 약 50 범위인 실시양태 B6의 방법.
- [0068] 실시양태 B8. 제 1 부분의 물 대 알칸올의 부피비가 약 5 내지 약 10 범위인 실시양태 B7의 방법.
- [0069] 실시양태 B9. 제 1 염기가 알칼리 금속 수산화물인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0070] 실시양태 B10. 알칼리 금속 수산화물이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 실시양태 B9의 방법.
- [0071] 실시양태 B11. 알칼리 금속 수산화물이 수산화나트륨인 실시양태 B10의 방법.
- [0072] 실시양태 B12. 제 1 염기 대 화학식 2a의 화합물의 몰비가 약 0.5 내지 약 2 범위인 실시양태 B9의 방법.
- [0073] 실시양태 B13. 제 1 염기 대 화학식 2a의 화합물의 몰비가 약 0.7 내지 약 1.5 범위인 실시양태 B12의 방법.
- [0074] 실시양태 B14. 제 1 염기 대 화학식 2a의 화합물의 몰비가 약 0.9 내지 약 1.2 범위인 실시양태 B13의 방법.
- [0075] 실시양태 B15. 제 1 과생 용액의 pH가 약 11 내지 약 13 범위인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0076] 실시양태 B16. 단계 (1)을 약 5 내지 약 40 °C 범위의 온도에서 수행하는 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0077] 실시양태 B17. 상기 온도가 약 20 내지 약 30 °C 범위인 실시양태 B16의 방법.
- [0078] 실시양태 C1. 화학식 2b의 화합물을 포함하는 제 1 과생 용액을 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염과 접촉시키는 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0079] 실시양태 C2. 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염 대 화학식 2a의 화합물의 몰비가 약 0.6 내지 약 1.2 범위인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0080] 실시양태 C3. 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염 대 화학식 2a의 화합물의 몰비가 약 0.6 내지 약 1.0 범위인 실시양태 C2의 방법.
- [0081] 실시양태 C4. 화학식 3의 화합물 또는 그의 산 염 대 화학식 2a의 화합물의 몰비가 약 0.7 내지 약 0.9 범위인 실시양태 C3의 방법.
- [0082] 실시양태 C5. 제 2 염기가 알칼리 금속 수산화물인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0083] 실시양태 C6. 알칼리 금속 수산화물이 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 실시양태 C5의 방법.
- [0084] 실시양태 C7. 알칼리 금속 수산화물이 수산화나트륨인 실시양태 C6의 방법.
- [0085] 실시양태 C8. 제 2 염기 대 화학식 3의 화합물의 몰비가 약 2 내지 약 0.5 범위인 실시양태 C5의 방법.
- [0086] 실시양태 C9. 제 2 염기 대 화학식 3의 화합물의 몰비가 약 1.2 내지 약 0.8 범위인 실시양태 C8의 방법.
- [0087] 실시양태 C10. 제 2 과생 용액의 pH가 약 9 내지 약 12 범위인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0088] 실시양태 C11. 상기 pH가 약 10.5 내지 약 11.5 범위인 실시양태 C10의 방법.
- [0089] 실시양태 C12. 단계 (2)를 약 0 내지 약 40 °C 범위의 제 1 온도에서 수행하고, 나중에 약 10 내지 약 70 °C 범위의 제 2 온도로 승온하는 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0090] 실시양태 C13. 제 1 온도가 약 20 내지 약 40 °C 범위이고, 제 2 온도가 약 50 내지 약 65 °C 범위인 실시양태 C12의 방법.
- [0091] 실시양태 D1. 단계 (3)에서 첨가되는 산이 무기산인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0092] 실시양태 D2. 산이 황산 또는 염산인 실시양태 D1의 방법.

- [0093] 실시양태 D3. 단계 (3)에서 산의 첨가 후 제 2 파생 용액의 pH가 약 3 미만 범위인 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0094] 실시양태 D4. pH가 약 1 내지 약 2 범위인 실시양태 D3의 방법.
- [0095] 실시양태 D5. 단계 (3)을 약 30 내지 약 55 °C 범위의 제 1 온도에서 수행하고, 나중에 약 0 내지 약 20 °C 범위의 제 2 온도로 감온하는 상기 발명의 요약에 제시된 방법.
- [0096] 실시양태 D6. 제 1 온도가 약 40 내지 약 45 °C 범위이고, 제 2 온도가 약 0 내지 약 10 °C 범위인 실시양태 D5의 방법.
- [0097] 실시양태 E1. 염소화제가 염소, 차아염소산, 염화수퍼릴, 차아염소산나트륨, 차아염소산칼슘 및 차아염소산칼륨으로 이루어진 군 중에서 선택되는 상기 발명의 요약에 제시된 화학식 4의 화합물의 제조 방법.
- [0098] 실시양태 E2. 클로라이드 치환제가 인 옥시염화물, 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 포스젠, 디포스젠 및 트리포스젠으로 이루어진 군 중에서 선택되는 상기 발명의 요약에 제시된 화학식 6의 화합물의 제조 방법.
- [0099] 하기 반응식 1 내지 6에서, 달리 나타내지 않는 한, 화학식 1 내지 8의 화합물에서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>의 정의는 상기 발명의 요약 및 실시양태의 설명에서 정의한 바와 같다.
- [0100] 본 발명에 따른 화학식 1의 임의로 2-치환된 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 화합물의 제조 방법은 반응식 1 및 2에서 예시한다. 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 제 1 단계에서 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염, 저급 알칸올 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올) 및 물을 포함하는 혼합물을 물 중에 용해된 염기를 포함하는 용액과 배합한다. 염기는 화학식 2b의 염을 포함하는 파생 용액의 pH 범위가 약 10 내지 약 14가 되도록 충분한 양으로 존재한다. 상기 pH 범위에서 화학식 2a 상의 OM과 같은자리 에스테르기는 선택적으로 비누화되어 화학식 2b의 상응 CO<sub>2</sub>M 기를 형성한다고 생각된다.

**반응식 1**



- [0101] 상기 식에서, M은 알칼리 금속이고, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.
- [0102] 전형적으로, 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올 및 물을 포함하는 혼합물은 화학식 2a의 염을 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올 및 물의 혼합물에 첨가함으로써(다른 첨가 순서도 가능함) 형성된다. 또한, 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염은 동일계에서 상응 옥살아세테이트 디에스테르를 약 1 당량의 나트륨 또는 수산화칼륨 수산화물 또는 알콕시드를 함유하는 알칸올 및/또는 물과 배합함으로써 제조할 수 있다. 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올 및 물을 포함하는 혼합물은 전형적으로 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염이 완전히 용해된 용액으로서 존재하지만, 알칸올 및 물의 양에 따라 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염의 일부가 비용해된 채 남아있는 현탁액일 수도 있다. 화학식 2a의 칼륨염이 상기 방법에 만족스럽지만, 나트륨염이 탁월한 수율로 편리하게 제조되기 때문에 바람직하다. 광범위한 범위의 탄소-함유 잔기를 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>로서 사용할 수 있지만, 비용 및 편의의 이유로 저급 알킬 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬) 기, 즉, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸 또는 *tert*-부틸이 가장 만족스러우며, 에틸과 같은 단쇄 알킬기가 효과적이다.
- [0104] C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올은 모든 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올, 즉, 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 이소프로판올, *n*-부탄올, *sec*-부탄올, *tert*-부탄올 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 이소프로판올과 같은 변성 알코올을 임의로 함유하는 에탄올이 상기 반응에 효과적이라는 것을 발견하였지만, 메탄올과 같은 기타 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올을 사용할 수 있다. 상기 혼합물은 물을 포함하기 때문에, 에탄올을 95% 에탄올-5% 물 공비물로서 편리하게 사용할 수 있다. 전형적으로 염기의 첨가 전 혼합물 중의 물 대 화학식 2a의 화합물의 부피비는 약 0.01 내지 약 10, 보다 전형적으로는 약 1 내지 약 6, 가장 전형적으로는 약 2 내지 약 3 범위이다. 가장 전형적으로 염기의 첨가 전 혼합물 중의 물-알

칸올 혼합물 대 화학식 2a의 화합물의 부피비는 약 2 내지 약 6 범위이다. 전형적으로 염기의 첨가 전 혼합물 중의 물 대 알칸올의 부피비는 약 0.01 내지 약 100, 보다 전형적으로는 약 1 내지 약 50, 가장 전형적으로는 약 5 내지 약 10 범위이다. 에탄올이 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올로서 사용될 경우, 물 중의 약 15 중량% 에탄올의 혼합물이 화학식 2a의 화합물에 대해 약 2.5배(부피기준)인 것이 효과적이다.

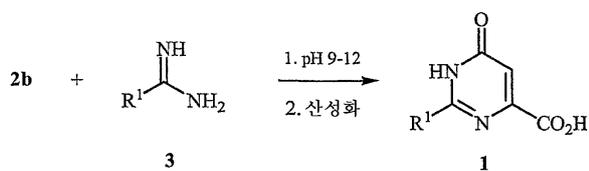
[0105] 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올 및 물을 포함하는 혼합물을 물 중의 염기의 용액과 배합한다. 바람직하게는, 염기의 수용액을 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올 및 물을 포함하는 혼합물에 첨가하는데, 이는 이러한 순서의 첨가가 화학식 2a의 화합물이 일시적으로 과잉의 염기에 노출되는 것을 막기 때문이다. 염기는 pH 범위가 약 10 내지 14가 되도록 충분히 강염기이어야 한다. 가장 편리하고 저렴하게는 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물이다. 전형적으로는 화학식 2a의 화합물에 대해 약 0.5 내지 약 2, 보다 전형적으로는 약 0.7 내지 약 1.5, 가장 전형적으로는 약 0.9 내지 1.2 몰당량의 염기를 사용한다. 상기 양의 염기는 최종 pH 범위가 약 10 내지 14가 되게 하면서 화학식 2a의 화합물을 비누화시켜 화학식 2b의 화합물을 형성한다고 생각된다. 바람직하게는, 염기의 양은 최종 pH 범위가 약 11 내지 13이 되도록 선택한다.

[0106] 염기는 수용액으로서 화학식 2a의 옥살아세테이트 디에스테르 염, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알칸올 및 물을 포함하는 혼합물에 첨가된다. 전형적으로 염기의 수용액은 약 1 내지 50 중량%의 염기, 보다 전형적으로는 약 10 내지 40 중량%의 염기, 가장 전형적으로는 약 20 내지 30 중량%의 염기를 포함한다. 염기 수용액을 첨가하는 동안에 반응 혼합물의 온도는 전형적으로 약 5 내지 40 °C, 보다 전형적으로는 약 20 내지 30 °C (예를 들어, 약 25 °C)를 유지한다.

[0107] 반응식 1의 방법으로 주로 화학식 2b의 모노알킬 옥살아세테이트 염 화합물을 함유하고, 일반적으로 용액 형태인 가수분해 혼합물이 형성된다. 상기 용액은 전형적으로 비정제된 형태로 다음 단계에 직접 사용한다. 전형적으로, 화학식 2b의 모노알킬 옥살아세테이트 염 중간체 화합물을 단리하지 않더라도, 반응식 1로서 나타낸 단계로부터의 화학식 2b의 화합물의 수율은 전체 방법의 고수율을 근거로 족히 약 80 내지 90%는 될 것으로 생각된다.

[0108] 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 다음 단계에서, 제 1 단계에서 형성된 화학식 2b의 화합물을 포함하는 가수분해 혼합물을 화학식 3의 카르복시미드아미드와 접촉시킴으로써 화학식 1의 화합물이 제조된다.

**반응식 2**



[0109]

[0110] 화학식 2b의 중간체 화합물을 제조하기 위해 사용되는 화학식 2a의 디알킬 에스테르에 대해 전형적으로 약 0.6 내지 약 1.2 몰당량, 보다 전형적으로는 약 0.6 내지 약 1 몰당량, 가장 전형적으로는 약 0.7 내지 약 0.9 몰당량의 화학식 3의 카르복시미드아미드가 사용된다. 화학식 3의 카르복시미드아미드는 유리 염기 형태, 또는 염산염과 같은 염의 형태일 수 있다. 가수분해 혼합물을 화학식 3의 카르복시미드아미드에 첨가할 수 있지만, 전형적으로는 카르복시미드아미드를 가수분해 혼합물에 첨가한다. 카르복시미드아미드는 가수분해 혼합물과 직접 접촉될 수 있거나, 물 또는 저급 알칸올과 같은 적당한 용매 중의 용액으로서 첨가될 수 있다,

[0111] 전형적으로 화학식 3의 카르복시미드아미드를 약 0 내지 약 40 °C, 보다 전형적으로는 약 20 내지 약 40 °C, 바람직하게는 약 20 내지 약 30 °C의 온도에서 가수분해 혼합물과 접촉시킨다. 하기에서 논의되는 바와 같이, 중중 반응의 완료를 가속하기 위해 후속적으로 승온한다.

[0112] 상기 반응 단계를 위해, 형성된 용액의 pH 범위는 약 9 내지 약 12, 바람직하게는 약 10 내지 약 12, 보다 바람직하게는 약 10.5 내지 약 11.5가 되어야 한다. 따라서, 상기 pH 범위가 되도록 충분한 양의 염기를 첨가한다. 유리 염기 형태의 화학식 3의 카르복시미드아미드가 사용될 경우, 약 9 내지 12의 범위를 달성하기 위해 필요한 추가의 염기의 양이 0일 수 있다. 그러나, 염산염과 같은 염 형태의 화학식 3의 카르복시미드아미드를 사용할 경우, 필요한 pH 범위를 제공하기 위해 충분한 양의 염기가 필요하다. 염기는 카르복시미드아미드를 가수분해 혼합물에 첨가하기 전 카르복시미드아미드 염 또는 그의 용액에 첨가하거나, 카르복시미드아미드 염 첨가 전에

가수분해 혼합물에 첨가할 수 있지만, 바람직하게는 염기는 카르복시미드아미드 염의 첨가 후 가수분해 혼합물에 첨가한다. 염기는 필요한 pH를 제공하기에 충분한 강염기이어야 하며, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물이 이러한 목적에 효과적이다. 화학식 3의 카르복시미드아미드가 염 형태일 경우, 카르복시미드아미드에 대한 염기의 몰당량은 전형적으로는 약 0.5 내지 약 2 범위, 보다 전형적으로 약 0.8 내지 약 1.2 범위이다. 전형적으로, 염기는 반응 혼합물에 첨가하기 전에 물과 같은 용매에 용해시킨다.

[0113] 화학식 3의 카르복시미드아미드를 반응 혼합물 중에서 pH 범위가 약 9 내지 12가 되기 위해 필요한 양의 염기와 함께 가수분해 혼합물과 배합한 후, 반응의 완료를 가속하기 위해 반응 혼합물을 종종 데운다. 이러한 목적을 위해 온도를 전형적으로 약 10 내지 약 70 °C, 보다 전형적으로는 약 50 내지 약 65 °C로 조절한다.

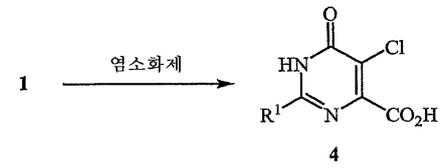
[0114] 상기 반응으로 화학식 1의 화합물이 카르복실레이트염으로서 형성되고, 이는 일반적으로 반응 혼합물에 용해된다. 화학식 1의 화합물을 단리하기 위해 반응 혼합물을 전형적으로 약 55 °C 이하의 온도(예를 들어, 약 30 내지 55 °C, 종종 편리하게는 약 45 °C)로 냉각시키고, 산을 첨가하여 반응 혼합물을 산성화시키고, 화학식 1의 화합물을 카르복실레이트염으로부터 유리 산 형태로 전환시킨다. 염산, 황산 또는 인산과 같은 보통의 통상적인 무기산이 효과적이다. 반응 혼합물의 pH를 약 3 미만, 전형적으로는 약 1 내지 약 2 범위로 낮추기에 충분한 양으로 산을 첨가한다. 종종, 상기 조건 하에서 화학식 1의 생성물은 결정화될 것이다. 그런 다음, 결정화를 촉진시키기 위해 반응 혼합물을 바람직하게는 약 0 내지 약 10 °C의 범위로 냉각시키고, 여과, 세척 및 건조에 의해 고체 생성물을 수집한다. 만약 화학식 1의 생성물이 고체로 형성되지 않으면, 반응 혼합물을 에테르, 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트와 같은 적합한 수불혼화성 용매로 추출하고, 건조시키고, 용매를 증발시킴으로써 화학식 1의 생성물을 단리할 수 있다.

[0115] 실시예 1의 단계 B에서 반응식 1 및 2의 방법을 예시한다. 화학식 3의 카르복시미드아미드 화합물은 미국 특허 4,323,570호 및 4,012,506호에 교시된 개선된 변형내용을 포함한 종래기술에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 3의 화합물의 제조는 실시예 1의 단계 A에서 예시한다.

[0116] 이에 따라, 화학식 1의 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 화합물은 상기 기술된 방법에 따라 화학식 2a 및 3의 화합물로부터 양호한 수율로 편리하게 제조할 수 있다. 상기 방법에 의해 제조한 화학식 1의 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 화합물은 이후 추가의 반응 단계를 사용하여 다양한 임의로 치환된 4-피리미딘카르복시산 및 에스테르로 변환시킬 수 있다.

[0117] 하기 반응식 3에 나타난 제 1 후속 반응으로 화학식 1의 화합물을 염소화제와 접촉시킴으로써 화학식 4의 화합물을 제조한다.

**반응식 3**



[0118] 이러한 방법은 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미디닐 고리 상의 4-위치 수소의 염소로의 치환을 수반한다. 종래기술에 공지된 바와 같이, 이러한 유형의 변환을 위해 다양한 염소화제 (즉, 유기 분자 중 수소 원자를 염소로 교체시키는 시약)가 사용될 수 있다. 염소화제가 염소, 차아염소산, 염화술푸릴, 또는 차아염소산나트륨, 차아염소산칼슘 및 차아염소산칼륨과 같은 무기 차아염소산염일 경우의 방법을 위한 예시적 절차는 하기에 기술한다.

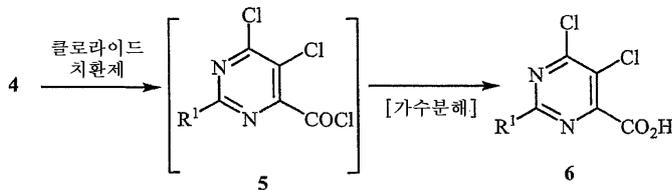
[0120] 하나의 절차에서, 화학식 1의 화합물을 불활성 용매, 전형적으로는 약 3 내지 6배(부피기준)의 물 (임의로는 0.5 내지 3.5 몰당량의 무기산, 바람직하게는 염산을 함유함)에 현탁시킨다. 약 0.95 내지 약 1.2 몰당량의 염소화제, 바람직하게는 염소 또는 차아염소산 (HOCl)을 약 10 내지 약 35 °C에서 잘 교반하면서 첨가한다. 차아염소산을 사용할 경우, 무기 차아염소산염, 바람직하게는 차아염소산나트륨 (NaOCl)을 첨가하기 전에 적어도 1 몰당량의 무기산을 전형적으로는 5 내지 14% 수용액으로서 화학식 1의 화합물의 현탁액에 첨가함으로써 동일계에서 생성될 수 있다. 과잉의 염소화제는 불활성 기체로 피징함으로써 또는 아황산나트륨과 같은 환원제를 첨가함으로써 제거할 수 있다. 화학식 4의 생성물이 고체로 형성되면, 이를 여과에 의해 단리할 수 있다. 화학식 4의 생성물이 고체로 형성되지 않으면, 에테르, 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트와 같은 수불혼화성 용매

를 사용한 수성 반응 혼합물의 추출, 건조 및 추출 용매 증발에 의해 화학식 4의 생성물을 분리할 수 있다. 이러한 절차는 실시예 1의 단계 C1에서 예시한다.

[0121] 또다른 절차에서는, 화학식 1의 화합물을 불활성 용매, 바람직하게는 약 1.5 내지 약 4배(부피기준)의 물 (임의로는 약 0 내지 3.5 몰당량의 무기 염기, 바람직하게는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 함유함)에 용해시킨다. 약 0.95 내지 약 1.2 몰당량의 염소화제, 바람직하게는 염소 또는 차아염소산나트륨 (NaOCl, 전형적으로 5 내지 14% 수용액으로서)을 약 0 내지 70 °C, 전형적으로 약 10 내지 35 °C에서 잘 교반하면서 반응 혼합물에 첨가한다. 차아염소산나트륨을 염소화제로서 사용할 경우, 염기의 양은 바람직하게는 화학식 1의 화합물에 대해 약 0.85 내지 1.2 몰당량이다. 과잉의 염소화제는 불활성 기체로 퍼징함으로써 또는 아황산나트륨과 같은 환원제를 첨가함으로써 제거할 수 있다. 그런 다음, 농축 염산과 같은 무기산을 첨가함으로써 반응 혼합물을 산성화시켜 pH를 약 0.5 내지 3으로 낮추고, 유리 산 형태의 화학식 4의 화합물을 생성시킨다. 화학식 4의 생성물이 고체이면 이를 여과함으로써 분리할 수 있다. 화학식 4의 생성물이 고체가 아니면, 에테르, 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트와 같은 수불혼화성 용매를 사용한 수성 반응 혼합물의 추출, 건조 및 추출 용매 증발에 의해 화학식 4의 생성물을 분리할 수 있다. 이러한 절차는 실시예 1의 단계 C2에서 예시한다.

[0122] 반응식 4에 나타낸 제 2 후속 반응으로 화학식 4의 화합물을 클로라이드 치환제와 접촉시킴으로써 화학식 6의 화합물을 제조한다.

**반응식 4**



[0123] 이러한 방법은 1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘 고리 상의 6-옥소 관능기의 염소로의 치환을 수반한다. 종래 기술에 공지된 바와 같이, 이러한 유형의 변환을 위해 다양한 클로라이드 치환제 (즉, 유기 분자 중 히드록시 잔기를 염소로 교체하는 시약)가 사용될 수 있다. 카르복시산 관능기 상의 히드록시 잔기 또한 염소로 교체될 수 있기 때문에, 클로라이드 치환제와의 접촉으로 종종 화학식 5 (여기에서, R<sup>1</sup>은 H, 또는 임의로 치환된 탄소 잔기)의 아실 클로라이드 중간체가 형성되고, 이는 반응 마무리처리 동안의 물과의 접촉시 가수분해되어 화학식 6의 화합물이 제공된다. 클로라이드 치환제가 인 옥시염화물, 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 포스젠, 디포스젠 또는 트리포스젠일 경우의 방법을 위한 예시적 절차는 하기에 기술한다.

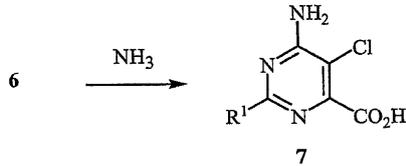
[0125] 하나의 절차에서, 화학식 4의 화합물을 약 2 내지 약 4 몰당량의 인 옥시염화물과 같은 클로라이드 치환제와 배합한다. 또한, 전형적으로는 첨가되는 용매 없이 임의로는 약 0.05 내지 1.0 몰당량의 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)가 반응 혼합물 중에 포함된다. 상기 반응 혼합물을 약 10 내지 약 100 °C, 전형적으로는 약 70 내지 약 95 °C의 온도로 유지한다. 과잉의 인 옥시염화물은 약 6 내지 30 kPa의 압력에서의 증류에 의해 간단히 제거할 수 있다. 그런 다음, 반응 혼합물 (화학식 5의 산 염화물 중간체 및 중합체 클로로인산으로 이루어진 것으로 생각됨)을 약 20 내지 40%의 수혼화성 유기 공용매, 바람직하게는 tert-부탄올을 임의적으로 함유하는 물에 조심스럽게 첨가한다. 혼합물 중 약 25 중량%의 tert-부탄올이 효과적이다. 화학식 6의 생성물이 고체이면, 결정화를 촉진시키기 위해 과생 혼합물을 물로 더 희석할 수 있다. 이후 화학식 6의 결정성 생성물의 현탁액을 여과하고, 물로 세척하고, 전형적으로는 건조시킨다. 화학식 6의 생성물이 고체로 형성되지 않으면, 에테르, 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트와 같은 적당한 수불혼화성 용매로 반응 혼합물을 추출하고, 상기 용액을 건조시킴으로써 화학식 6의 생성물을 분리할 수 있다. 용매는 화학식 6의 화합물을 분리하기 위해 증발시킬 수 있거나, 용매가 다음 반응에 적합한 경우 상기 용액을 직접 사용할 수 있다. 이러한 절차는 실시예 1의 단계 D1에서 예시한다.

[0126] 또다른 절차에서, 화학식 4의 화합물을 약 2 내지 4배(부피기준)의 비양성자성 유기 용매, 예컨대 에틸아세테이트, 테트라히드로푸란 또는 1,2-디클로로에탄, 임의로는 약 0.02 내지 0.2 몰당량의 N,N-디메틸포름아미드, 및 약 2.0 내지 약 3.0 몰당량의 클로라이드 치환제, 바람직하게는 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드 또는 포스젠과 혼합한다. 반응 혼합물을 전형적으로 약 20 내지 100 °C, 바람직하게는 약 50 내지 70 °C에서 전형적으로는 2 내지 12시간 동안 유지한다. 이후 반응 혼합물 (화학식 5의 산 염화물 중간체로 이루어진 것으로 생각

됨)을 물에 교반하면서 첨가한다. 화학식 6의 생성물은 단리할 수 있거나, 제 1 절차에서 기술된 바와 같이 형성된 용액일 수 있다. 이러한 절차는 실시예 1의 단계 D2에서 예시한다.

[0127] 반응식 5에 나타난 제 3 후속 반응으로 화학식 6의 화합물을 암모니아와 접촉시킴으로써 화학식 7의 화합물을 제조한다.

**반응식 5**



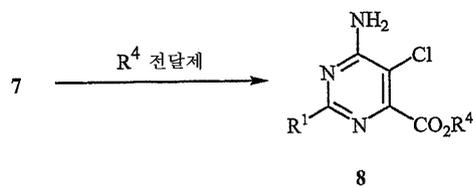
[0128]

[0129] 상기 방법은 피리미딘 고리 상의 6-위치 염소의 아미노 관능기로의 치환을 수반한다. 종래기술에 공지된 바와 같이, 이러한 유형의 변환은 일반적으로 6-클로로피리미딘 화합물과 암모니아의 접촉을 포함한다. 암모니아는 동일계에서 염화암모늄 또는 황산암모늄과 같은 암모늄염과 염기의 접촉에 의해 형성될 수도 있지만, 전형적으로 암모니아는 공급 실린더로부터 또는 용매 중의 농축 용액 (예를 들어, 수산화암모늄)으로서 공급한다. 예시적 절차는 하기에 기술한다.

[0130] 이러한 절차에서는, 화학식 6의 화합물을 용매 중의 암모니아와 혼합한다. 또다른 염기가 존재할 경우 단지 약 1 몰당량의 암모니아가 화학양론적으로 필요하지만, 전형적으로는 암모니아가 유일하게 존재하는 염기이고, 신속한 반응 속도를 달성하기 위해 3 내지 7 몰당량의 암모니아를 사용한다. 물, 에탄올과 같은 알칸올, 테트라히드로푸란과 같은 에테르를 포함한 광범위하게 다양한 불활성 용매가 사용될 수 있으며, 물이 저렴하며 종종 효과적이다. 반응 혼합물을 약 0 내지 100 °C, 전형적으로 약 80 내지 90 °C 범위의 온도, 및 전형적으로 약 100 (즉, 대기압) 내지 약 500 kPa 범위의 압력으로 유지한다. 상기 조건 하에서 반응은 전형적으로 약 1 내지 5시간 이내에 완결된다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 임의로는 과잉의 압력을 배출하고, 증류하여 과잉의 암모니아 및 용매를 제거하고, 1 내지 2 몰당량의 무기산, 바람직하게는 수성 염산을 첨가하여 pH를 약 2로 낮춤으로써 화학식 7의 생성물을 단리할 수 있다. 화학식 7의 생성물이 고체로 형성되면, 이를 여과에 의해 수집하고 물로 세척하고 건조시킬 수 있다. 화학식 7의 생성물이 고체로 형성되지 않으면, 반응 혼합물을 에테르, 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트와 같은 적당한 수불혼화성 용매로 추출하고, 건조시키고, 용매를 증발시킴으로써 화학식 7의 생성물을 단리할 수 있다. 이러한 절차는 실시예 1의 단계 E에서 예시한다.

[0131] 반응식 6에 나타난 제 4 후속 반응으로 화학식 7의 화합물을 R<sup>4</sup> 전달체와 접촉시킴으로써 화학식 8의 화합물을 제조한다.

**반응식 6**



[0132]

[0133] 상기 식에서, R<sup>4</sup>는 임의로 치환된 탄소 잔기이다.

[0134] 이러한 방법은 화학식 7의 화합물 상의 카르복시산기 (CO<sub>2</sub>H)의 화학식 8의 화합물 상의 상응 에스테르기 (CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>)로의 전환을 수반한다. 카르복시산의 에스테르로의 전환은 유기 화학에서 가장 오래된 공지된 변환들 중 하나이고, 상당히 다양한 절차들이 공지되어 있다. 개관에 대해, 예를 들어 문헌 [C. A. Buehler and D. E. Pearson, *Survey of Organic Syntheses*, Wiley-Interscience, New York, 1970, pp. 802-827]를 참조하기 바란다. 가장 직접적인 절차는 산 촉매 또는 탈수 커플링제의 존재 하에 카르복시산을 알콜 (예를 들어, R<sup>4</sup>OH)과 접촉시키거나, 알콜 잔기를 제공하면서 전형적으로 산 촉매의 존재 하에 형성된 물을 또한 소비하는 화합물 (예를 들어, 오쏘에스테르, 카보네이트)과 접촉시키거나, 또는 염기의 존재 하에 카르복시산을 R<sup>4</sup> 라디칼이 뉴클레

오픈지(nucleofuge)에 결합된 알킬화제 유형의 화학적 화합물 (예를 들어,  $R^4X$  (여기서, X는 친핵성 반응 이탈기이고, 뉴클레오피지라고도 공지됨))과 접촉시키는 것을 포함한다. 디시클로헥실 카르보디이미드, *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카르보디이미드, 1-프로판포스포산 시클릭 무수물 및 카르보닐 디이미다졸과 같은 탈수 커플링제가 종래기술에 널리 공지되어 있으나, 그의 비용 및 아미노기 방해 가능성의 관점에서 산 촉매반응이 화학식 7의 화합물 및 화학식  $R^4OH$ 의 알콜로부터 화학식 8의 화합물을 제조하는 바람직한 수단이다. 반응식 6의 방법에서, 화학식  $R^4OH$ 의 알콜, 오쏘에스테르 (예를 들어,  $(R^4O)_3CR^a$  (여기에서,  $R^a$ 는 H,  $OR^4$  또는 임의로 치환된 탄소 잔기임)), 카보네이트 (예를 들어,  $R^4OC(O)OR^4$ ) 및 화학식  $R^4X$ 의 화합물과 같은 화합물들이 화학식 7의 화합물의 카르복시산기를 화학식 8의 화합물의 에스테르기로 변화시키는데 필요한  $R^4$  잔기를 제공하기 때문에  $R^4$  전달제이다. 본 발명의 개시내용 및 특허청구범위에 정의된 바와 같이, " $R^4$  전달제"는 라디칼  $R^4$ 를 카르복시산기 (즉,  $CO_2H$ ) 또는 유도 카르복실레이트 산 음이온 (즉,  $CO_2^-$ )으로 전달하여 상응하는 에스테르 (즉,  $CO_2R^4$ )를 형성할 수 있는 화학적 화합물을 의미한다. 반응 온도에서 액체이고, 비교적 적당한 분자 복잡성 및 크기 (예를 들어, 200 미만, 바람직하게는 150 미만의 분자량)를 가질 때 화학식  $R^4OH$ 의 알콜 및 그의 상응 오쏘에스테르 (화학식  $(R^4O)_3CR^a$ ), 및 화학식  $R^4OC(O)OR^4$ 의 카보네이트의  $R^4$  전달제로서의 산촉매 반응이 가장 효과적이다.  $R^4$  전달제로서의  $R^4X$ 와의 반응은 구조의 크기 및 복잡성이 적거나 큰  $R^4$  기 모두에 효과적이다. 이러한 방법의 예시적 절차는 하기에 기술한다.

[0135] 산 촉매와 함께  $R^4$  전달제로서 화학식  $R^4OH$ 의 알콜을 사용하는 절차에서는, 화학식 7의 화합물을 전형적으로는 약 2 내지 10배(부피기준)의 화학식  $R^4OH$ 의 알콜 및 촉매로서의 강산과 혼합한다. 양성자성 강산은 pKa가 3 미만이다. 유용한 양성자성 강산의 예로는 인산, 황산, 염화수소, 트리플루오로아세트산, *p*-톨루엔술포산, 캄포술포산, 메탄술포산 및 트리플루오로메탄술포산이 포함된다. 산은 바람직하게는 농축되어 가능한 물을 적게 함유한다. 염화수소는 유리하게는 티오닐 클로라이드를 알콜에 첨가함으로써 생성된다. 또한, 유용한 양성자성 강산으로는 술포화된 폴리스티렌과 같은 고체 촉매, 및 나피온(Nafion)<sup>®</sup>과 같은 퍼플루오르화된 이온교환 수지가 포함된다. 농축 황산은 상기 방법에 효과적인 저렴한 산이다. 양성자성산 이외에, 삼불화붕소와 같은 루이스(Lewis) 산(예를 들어,  $BF_3$  에테르에이트)을 강산으로서 사용할 수 있다. 전형적으로, 화학식 7의 화합물에 대해 약 2 내지 4 몰당량의 산을 사용하지만, 더 적거나 더 많은 양을 사용할 수 있다. 전형적으로 산은 맨 나중에 반응 혼합물에 첨가한다. 산의 첨가는 대단히 발열성일 수 있으므로, 목적하는 반응 온도를 유지하고 알콜의 지나친 비등을 막기 위해 반응 혼합물의 냉각이 필요할 수 있다. 전형적으로 반응 혼합물을 약 20 내지 100 °C, 종종 약 70 °C의 온도로 유지한다. 상기 조건 하에서, 반응은 전형적으로 약 2 내지 24시간 이내에 최대 전환율에 도달한다. 생성되는 물을 증류해 냄으로써 반응을 가속화할 수 있고, 에스테르로의 보다 높은 전환율을 달성할 수 있으며; 물과 함께 증류되어 진 임의의 반응 혼합물을 보상하기 위해, 알콜 및/또는 산 촉매를 좀 더 첨가하는 것이 바람직할 수 있다. 반응 완료 시, 알콜 ( $R^4OH$ )이 충분히 낮은 비등점을 가질 경우 대부분의 알콜을 제거하기 위해 혼합물을 농축시킬 수 있다. 또한, 이러한 농축으로 염화수소와 같은 휘발성 산이 제거될 수 있다. 중합체 산 촉매는 여과에 의해 제거할 수 있다. 반응 혼합물은 전형적으로 약 0 내지 35 °C로 냉각시키고, 전형적으로는 4 내지 8배(부피기준)의 물로 희석한다. 특정 pH로 적정하기 위해 필요한 경우 염기(예를 들어, 알킬 금속 및 알칼리 토금속 수산화물 및 탄산염, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼슘 및 탄산나트륨) 및 또한 산(예를 들어, 아세트산, 염산, 황산)을 첨가함으로써 pH를 전형적으로 약 5 내지 10, 가장 전형적으로는 약 7로 조절한다. 화학식 8의 생성물이 고체로 형성될 경우, 여과, 세척 및 건조에 의해 이를 분리할 수 있다. 화학식 8의 생성물이 고체로 형성되지 않을 경우, 에테르, 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트와 같은 수불혼화성 용매를 사용한 추출, 용액 건조 및 용매 증발에 의해 화학식 8의 생성물을 분리할 수 있다. 미반응된 화학식 7의 출발 화합물은 수성 혼합물을 약 pH 2로 산성화시키고 혼합물을 농축시켜 화학식 7의 화합물을 분리시킴으로써 회수할 수 있다. 이러한 절차는 실시예 1의 단계 F1에서 예시한다.

[0136]  $R^4$  전달제로서 화학식  $(R^4O)_3CR^a$ 의 오쏘에스테르 또는 화학식  $R^4OC(O)OR^4$ 의 카보네이트를 사용하는 절차에서는, 전형적으로 강산을 촉매로서 또한 사용한다. 가장 통상적인 오쏘에스테르는 오쏘포메이트 (즉,  $R^a$ 가 H임) 및 오

쏘아세테이트 (즉, R<sup>a</sup>가 CH<sub>3</sub>임)이다. 다른 R<sup>4</sup> 전달제 부재 하에 에스테르를 제조하기 위해 화학식 7의 카르복시 산에 대해 1 몰당량 이상의 화학식 (R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>CR<sup>a</sup>의 오쏘에스테르 또는 화학식 R<sup>4</sup>OC(O)OR<sup>4</sup>의 카보네이트가 화학양론적으로 필요하지만, 고수율의 에스테르를 신속하게 달성하고 용매로서의 역할을 하기 위해, 전형적으로 약 2 내지 8 몰당량이 사용된다. 테트라히드로푸란 및 *p*-디옥산 등과 같은 에테르, 및 반응 조건 하에서 R<sup>4</sup> 전달제로서 작용할 수도 있는 화학식 R<sup>4</sup>OH의 알콜과 같은 기타 용매가 반응 혼합물 중에 또한 포함될 수 있다. 반응 혼합물 중에 추가의 용매가 포함되는 경우, 추가의 용매는 화학식 7의 화합물에 대해 전형적으로 약 10배(부피기준) 이하로 존재한다. 일반적으로 알콜과의 에스테르화에 유용한 동일한 산이 오쏘에스테르 및 카보네이트와의 에스테르화에도 또한 유용하다. 화학식 7의 화합물에 대해 전형적으로 약 2 내지 4 몰당량의 산을 사용하지만, 더 적거나 더 많은 양을 사용할 수 있다. 산은 전형적으로 맨 나중에 반응 혼합물에 첨가된다. 산을 첨가하는 동안에 지나친 온도를 막기 위해 냉각이 필요할 수 있다. 반응 혼합물은 전형적으로 약 20 내지 100 °C, 가장 전형적으로는 약 70 내지 80 °C의 온도로 유지한다. 상기 조건 하에서, 반응은 전형적으로 약 4 내지 24시간 이내에 완결된다. 비등점이 허용하는 경우 과잉의 오쏘에스테르, 카보네이트, 알콜 및/또는 산 촉매는 증류 또는 증발에 의해 제거되어 농축 잔사가 얻어질 수 있다. 반응 혼합물은 마무리처리될 수 있고, R<sup>4</sup> 전달제로서 화학식 R<sup>4</sup>OH의 알콜을 사용하는 선행 절차에 기술된 것과 유사한 기술을 사용하여 화학식 8의 에스테르 생성물을 단리할 수 있다. 이러한 절차는 실시예 1의 단계 F2에 예시한다.

[0137] R<sup>4</sup> 전달제로서 화학식 R<sup>4</sup>X의 화합물을 사용하는 절차에서 X는 뉴클레오피지이다. 종종, 화학식 R<sup>4</sup>X의 화합물은 R<sup>4</sup>가 알킬 이외의 임의로 치환된 탄소 잔기일 수 있더라도 알킬화제라고 지칭한다. 전형적으로 X는 산의 짝염기이다. 통상적인 뉴클레오피지로는 할로젠 (예를 들어, Cl, Br, I), 술페이트, 예컨대 OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, 및 술포네이트, 예컨대 OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (메탄술포네이트), OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OS(O)<sub>2</sub>Ph-*p*-CH<sub>3</sub> (*p*-톨루엔술포네이트)가 포함된다. 그러나, 에스테르 형성에 유용한 뉴클레오피지로는 피로카보네이트, 실리케이트 및 포스포네이트가 또한 포함된다. 또한, R<sup>4</sup> 전달제가 옥소늄염 (예를 들어, O<sup>(R<sup>4</sup>)</sup><sub>3</sub><sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup>)일 경우에는, 뉴클레오피지는 에테르 (예를 들어, R<sup>4</sup>OR<sup>4</sup>)를 포함한다. 전형적으로 아세톤, 아세토니트릴 또는 디메틸 술폭시드 (DMSO)와 같은 극성 용매 중에서 염기의 존재 하에 화학식 7의 화합물을 화학식 R<sup>4</sup>X의 화합물과 접촉시킨다. 화학식 7의 화합물에 대해 전형적으로 각각 약 1 내지 2 당량의 화학식 R<sup>4</sup>X의 화합물 및 염기를 사용한다. 적합한 염기로는 트리부틸아민 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민과 같은 유기 아민, 및 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 탄산염, 산화물, 수산화물 및 인산염과 같은 무기 염기 (예를 들어, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiOH, Li<sub>2</sub>O, NaOH, KOH, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)가 포함된다. 염기 및 화학식 R<sup>4</sup>X의 화합물은 연속적으로 또는 동시에 첨가할 수 있다. 전형적으로, 반응 혼합물은 약 0 내지 120 °C, 보다 전형적으로는 약 10 내지 80 °C의 온도로 유지한다. 특히 염기가 반응 용매 중에 쉽게 용해되지 않는 무기 염기인 경우 교반을 잘 유지하는 것이 중요하다. 반응 속도는 조건에 따라 실질적으로 달라질 수 있지만, 전형적으로 반응은 약 1 내지 24시간 이내에 완결된다. 반응 혼합물을 마무리처리하기 위해, 감압 하에서의 증발 또는 증류에 의해 과잉의 용매, R<sup>4</sup>X 및/또는 염기를 제거할 수 있고, 과잉의 염기는 중화되거나 산을 이용한 추출에 의해 제거될 수 있다. 화학식 8의 화합물이 고체인 경우, 물(예를 들어, 약 4 내지 10배(부피기준)임)을 사용한 반응 혼합물의 희석으로 종종 화학식 8의 화합물이 결정화되고, 이는 이후 여과 하에 수집되고, 세척 및 건조될 수 있다. 화학식 8의 화합물이 수성 혼합물로부터 결정화되지 않는 경우, 에테르, 디클로로메탄 또는 에틸아세테이트와 같은 수불혼화성 용매를 사용하여 혼합물을 추출하고, 용액을 건조시키고, 용매를 증발시켜 화학식 8의 화합물을 얻는다. 이러한 절차는 실시예 1의 단계 F3에서 예시한다.

[0138] 화학식 7 및 8의 화합물은 생물학적 유용성이 있는 것으로 알려져 있다. 특히, PCT 특허 공개 WO 2005/063721 호에는 화학식 7 및 8의 화합물(여기에서, R<sup>1</sup>은 예를 들어 시클로프로필, 또는 페닐 파라 위치가 Br 또는 Cl로 치환된 페닐이고, R<sup>4</sup>는 예를 들어 C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 알콕시알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> 히드록시알킬 또는 벤질임)이 체초제로서 유용하다고 개시되어 있다.

[0139] 추가로 상술하지 않더라도, 당업자는 전술된 설명을 사용하여 본 발명을 최대한의 범위로 활용할 수 있다고 생각된다. 따라서, 하기 실시예들은 단지 예시적인 것으로서 어떠한 방식으로든 개시 내용을 제한하지 않는 것

로 해석되어야 한다. 하기 실시예의 단계들은 전체 합성 변환에서 각 단계를 위한 절차를 예시하고, 각 단계를 위한 출발 물질은 반드시 다른 실시예 또는 단계에서 기술된 절차를 이용하는 특정 제조 방법에 의해서만 제조될 필요는 없다. <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼은 테트라메틸실란으로부터 다운필드 ppm 단위로 기록하였으며; "s"는 단일선을 의미하고, "m"은 다중선을 의미하며, "br s"는 넓은 단일선을 의미한다.

**실시예**

[0140] **실시예 1 : 메틸 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복실레이트의 제조**

[0141] 단계 A: 시클로프로판카르복시미드아미드 모노염화수소의 제조

[0142] 열전쌍, 표면아래 기체 공급 라인, 염화수소 실린더, 실린더 저울 및 질소 버블러가 구비된 1-L 반응기를 질소로 플라싱시키고, 시클로프로판카보니트릴 (100 g, 1.5 몰), 메탄올 (48 g, 1.5 몰) 및 톨루엔 (400 mL)으로 충전시켰다. 반응 혼합물 표면 아래로 무수 염화수소 (57 g, 1.55 몰)를 2시간에 걸쳐 공급하면서 반응 혼합물을 질소의 근소한 양의 압력 하에서 15 °C로 유지하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 23 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 표면 아래로 질소를 버블링시키고, 유출 기체를 물 스크러머(scrubber)를 통해 2시간에 걸쳐 배출시킴으로써 과잉의 염화수소를 퍼징하였다. 혼합물을 5 °C로 냉각시킨 다음, 메탄올 중의 암모니아의 용액(7 M 용액 240 mL, 1.7 몰)을 25 °C 미만의 온도를 유지하면서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 추가로 1시간 방치한 후, 반응 혼합물을 감압에서 증류하여 과잉의 메탄올을 제거하였다. 생성물을 여과하고, 톨루엔 (100 mL)으로 세척하고, 흡입건조시켜 표제 화합물 170 g (94% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[0143] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.8 (br s, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.1 (m, 4H).

[0144] 단계 B: 2-시클로프로필-1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산의 제조

[0145] pH 계량기, 온도 탐침기 및 계량 첨가 깔대기가 구비된 500-mL 재킷 반응기를 변성 에탄올 (5% 2-프로판올 함유, 30 mL) 및 물 (150 mL)로 충전시켰다. 디에틸 옥살아세테이트 나트륨염 (70 g, 0.33 몰)을 10분에 걸쳐 첨가하면서 반응 혼합물을 교반하였다. 25% NaOH 수용액 (14 g, 56 mL, 0.35 몰)을 계량하여 25 내지 30 °C 범위의 온도를 유지하면서 교반 와류로 1시간에 걸쳐 넣었다. 반응 혼합물을 30 °C에서 추가적으로 30분 동안 더 교반하고, 시클로프로판카르복시미드아미드 모노염화수소 (물 중의 32 중량% 용액, 32 g, 0.267 몰)를 첨가하였다. 10.5 내지 11.5 범위의 pH가 유지되도록 25% NaOH 수용액 (31 g, 0.19 몰)을 30 내지 35 °C 범위의 온도에서 약 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 그런 다음, 오렌지색 생성 혼합물을 1시간에 걸쳐 점차적으로 60 °C로 가열하고, 추가의 30분 동안 동일 온도를 유지하였다. 반응 혼합물을 45 내지 50 °C로 냉각시키고, pH가 약 1.5에 도달할 때까지 염산 (물 중의 37 중량%, 50 mL, 0.60 몰)을 약 45 °C에서 1시에 걸쳐 첨가하였다 (주의: 거품발생). 반응 혼합물을 5 °C로 냉각시키고 여과하였다. 얻어진 습윤 케이크를 물(3 x 20 mL)로 세척하고, 흡입건조시키고, 진공오븐 및 70 °C에서 16시간 동안 건조시켜 표제 화합물 42 g (85% 수율)을 베이지색의 고체 (235 내지 236 °C에서 분해됨)로서 수득하였다 (HPLC 분석에 의한 순도 97%).

[0146] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.58 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H).

[0147] <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 169.2, 169.0, 157.3, 116.8, 17.7, 14.1.

[0148] 단계 C1: 5-클로로-2-시클로프로필-1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산의 제조

[0149] 오버헤드(overhead) 교반기, 열전쌍 및 첨가 깔대기가 있는 2-L 모튼(Morton) 플라스크를 2-시클로프로필-1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 (161 g, 0.90 몰), 염산 (물 중 37 중량%, 300 g, 250 mL, 3 몰) 및 물 (400 mL)로 충전시켰다. 반응 혼합물을 5 내지 10 °C에서 교반하고, 차아염소산나트륨 (14 중량% 수용액, 522 g, 0.99 몰)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 아황산나트륨을 사용하는 KI-전분 종이 시험에서 잔류 차아염소산염이 나타나지 않을 때까지 반응 혼합물을 10 내지 12 °C로 1시간 동안 유지하였다. 생성된 혼합물을 냉각시키고 여과하였다. 수집된 고체를 차가운 물 (160 mL)로 세척하고, 진공오븐 및 50 °C에서 일정한 중량으로 건조시켜 표제 화합물 169 g (88% 수율)을 고체 (189 내지 190 °C에서 용융됨)로서 수득하였다.

[0150] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.4 (br s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H).

[0151] 단계 C2: 5-클로로-2-시클로프로필-1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산의 또다른 제조

[0152] 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 첨가 깔대기가 있는 500 mL 다목 플라스크를 2-시클로프로필-1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 (36 g, 0.20 몰), 물 (70 mL) 및 50 중량% NaOH 수용액 (14.4 g, 0.18 몰)으로 충전시켰다. 혼합물을 10 °C에서 교반하고, 반응 혼합물이 10 °C를 유지하도록 냉각시키면서 10.3% 수성 NaOCl (160 g, 0.22 몰)을 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 5 °C로 냉각시키고, KI-전분 종이 가 음성 시험 결과를 나타낼 때까지 아황산나트륨을 첨가하였다. 염산 (물 중 37 중량%, 44.3 g, 0.443 몰)을 5 °C에서 약 30에 걸쳐 첨가하여 pH를 0.8로 낮췄다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 차가운 1 N HCl (20 mL)로 세척하고, 진공오븐 및 50 °C에서 일정한 중량으로 건조시켜 표제 화합물 40.9 g (95% 수율)을 고체 (189 내지 190 °C에서 용융됨)로서 수득하였다.

[0153] 단계 D1: 5,6-디클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복시산의 제조

[0154] 인 옥시염화물 (363 g, 221 mL, 2.37 몰) 및 5-클로로-2-시클로프로필-1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 (169 g, 0.79 몰)을 1-L 플라스크에 첨가하고, 90 °C에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 30 °C로 냉각시키고, 5 내지 10 °C의 온도를 유지하면서 *t*-부탄올 (280 mL)과 물 (750 mL)의 잘 교반된 혼합물을 함유하는 2-L 재킷 반응기로 60분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물의 첨가가 약 70% 완료된 후, 수성 *t*-부탄올 혼합물이 시드(seed)화되면서 결정화가 개시되었고, 반응 혼합물을 계속 첨가하였다. 첨가가 끝난 후 10 내지 15 °C에서 물 (750 mL)을 점차적으로 첨가하고, 혼합물을 추가의 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 5 °C로 냉각시키고, 여과하고, 수집된 고체를 물 (3 x 50 mL)로 세척하였다. 파생되는 습윤 케이크를 진공오븐 및 60 °C에서 건조시켜 표제 화합물 156 g (85% 수율)을 고체 (126 내지 127 °C에서 용융됨)로서 수득하였다.

[0155] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.23 (m, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.0 (m, 2H).

[0156] 단계 D2: 5,6-디클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복시산의 또다른 제조

[0157] 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 응축기가 있는 500 mL 다목 플라스크를 실온에서 5-클로로-2-시클로프로필-1,6-디히드로-6-옥소-4-피리미딘카르복시산 (35.0 g, 0.163 몰), 에틸아세테이트 (105 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (1.19 g, 0.016 몰)로 충전시켰다. 티오닐 클로라이드 (48.5 g, 0.408 몰)를 실온에서 50분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 68 °C에서 7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 냉각시키고, 10 내지 20 °C의 온도를 유지하면서 물 (100 mL)을 함유한 500-mL 다목 플라스크로 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하고, 유기층을 수성층으로부터 분리하였다. 수성층을 추가의 에틸아세테이트 (20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 물로 세척하였다. 표제 생성물 35.0 g (93% 수율)을 함유한 유기층을 직접 다음 단계에서 사용하였다.

[0158] 단계 E: 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복시산의 제조

[0159] 3-L 플라스크를 5,6-디클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복시산 (280 g, 1.2 몰), 암모니아 (물 중 28 중량%, 350 g, 5.76 몰) 및 물 (1.26 L)로 충전시켰다. 반응 혼합물을 80 °C에서 5시간 동안 가열하고, 과잉의 물 (약 600 mL)을 50 °C/9 kPa에서의 증류에 의해 제거하였다. 20 °C로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 수성 염산 (132 g, 110 mL, 1.32 몰)을 사용하여 pH 2로 산성화시키고, 5 °C로 냉각시키고, 여과하였다. 여과된 습윤 케이크를 물 (2 x 200 mL)로 세척하고, 진공오븐 및 55 °C에서 건조시켜 표제 화합물 약 270 g을, 8.3 중량%의 물을 함유(칼 피셔(Karl Fischer) 적정에 의해 측정함)한 일수화물 (152 °C에서 분해됨(고온 에탄올로부터의 결정화 후))로서 수득하였다.

[0160] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.4 (br s, 3H), 1.9 (m, 1H), 0.9 (m, 4H).

[0161] <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 172.3, 169.5, 163.9, 158.5, 108.8, 21.1, 13.8.

[0162] 단계 F1: 메틸 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복실레이트의 제조

[0163] 트랩 및 가성-함유 스크리버에 연결된 질소 버블러, 첨가 깔대기, 환류 응축기 및 열전쌍이 구비된 1-L 플라스크를 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복시산 일수화물 (144 g, 0.62 몰) 및 메탄올 (500 mL)로 충전시켰다. 티오닐 클로라이드 (185 g, 115 mL, 1.58 몰)를 냉각시키면서 약 30분에 걸쳐 첨가한 다음, 반응 혼합물을 60 °C에서 12시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 40 °C/6 kPa 내지 45 °C/6 kPa에서 농축시켜 과잉의 메탄올 (약 300 mL)을 제거하고, 반응 혼합물을 물 (580 mL)로 희석시켰다. 페놀프탈레인 (5 mg)을 첨가하고, 50% NaOH 수용액 (80 g, 1.0 몰)을 10 내지 25 °C에서 냉각시키면서 적가하여 pH를 분홍색이 나타나기

시작하는 약 9가 되게 하였다. 그런 다음, 1 N 수성 염산을 분홍색이 없어질 정도로만 첨가하였다. 파생되는 슬러리를 5 °C로 냉각시키고 여과하였다. 여과된 습윤 케이크를 물로 세척하고, 50 °C/6 kPa에서 일정한 중량으로 건조시켜 표제 화합물 123 g (80% 수율)을 98% 순도(HPLC 분석에 의함)로 고체 (147 내지 148 °C에서 용융됨)로서 수득하였다.

[0164] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.4 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.04 (m, 4H).

[0165] 잔류 여과물을 염산 (물 중 37 중량%)으로 산성화시켜 pH를 약 2가 되게 한 다음 진공에서 농축시켰다. 파생되는 슬러리를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 미반응된 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복시산 14 g (회수 수율 10%)을 수득하였다.

[0166] 단계 F2: 메틸 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복실레이트의 또다른 제조

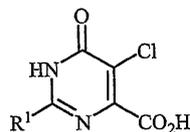
[0167] 질소 버블러, 첨가 깔대기, 환류 응축기 및 열전쌍이 구비된 500 mL 다목적 플라스크를 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복시산 일수화물 (47.8 g, 0.206 몰), 메탄올 (32 g) 및 디메틸 카보네이트 (94.5 g, 1.05 몰)로 충전시켰다. 농축 황산 (50.0 g, 0.500 몰)을 60 °C 미만의 온도를 유지하기 위해 냉각시키면서 약 30분에 걸쳐 첨가한 다음, 반응 혼합물을 70 °C에서 10시간 동안 가열하였다. 얻어진 생성 혼합물을 15 °C로 냉각시키고, 250 mL의 물로 희석하였다. 약 42.7 g (0.534 몰)의 NaOH 수용액 (50 중량%)을 10 내지 15 °C 범위의 온도를 유지하기 위해 냉각시키면서 30분에 걸쳐 첨가함으로써 반응물의 pH를 5 내지 8로 올렸다. 파생되는 슬러리를 5 °C로 냉각시키고 여과하였다. 여과된 습윤 케이크를 물로 세척하고, 50 °C에서 일정한 중량으로 건조시켜 표제 화합물(순도 98%) 43.3 g (93.5% 수율)을 고체 (147 내지 148 °C에서 용융됨)로서 수득하였다.

[0168] 단계 F3 : 메틸 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복실레이트의 또다른 제조

[0169] -10 °C에서 콜드핑거(cold-finger) 응축기 하부의 10-mL 재킷 첨가 깔대기, 질소 유입구 및 오버헤드 교반기가 구비된 200-mL 반응기를 트리부틸아민 (20.4 g, 0.11 몰) 및 DMSO (45 mL)로 충전시켰다. 혼합물을 25 °C에서 교반하고, 6-아미노-5-클로로-2-시클로프로필-4-피리미딘카르복시산 일수화물 (23.1 g, 0.1 몰)을 나누어 첨가하였다. 브로모메탄 (13.3 g, 8 mL, 0.14 몰)을 재킷 첨가 깔대기로 응축시킨 다음 반응 혼합물에 30분에 걸쳐 첨가하면서 반응 혼합물을 30 °C에서 교반하였다. 혼합물을 추가의 3시간 동안 교반한 다음, 25 °C에서 물 (200 mL)이 충전된 반응기로 약 30분에 걸쳐 첨가하였다. 파생된 슬러리를 5 °C로 냉각시키고 여과하였다. 여과된 케이크를 물 (2 x 30 mL)로 세척하고, 16시간 동안 진공오븐 및 60 °C에서 건조시켜 표제 화합물 18.4 g (81% 수율)을 회색이 도는 흰색의 고체 (147 내지 148 °C에서 용융됨)로서 수득하였다.

[0170] 본 발명의 방법에 의해 하기 표 1 내지 4의 화합물들을 제조할 수 있다. 하기 표에서는 다음과 같은 약어를 사용하였다. t는 3차를 의미하고, i는 이소를 의미하고, Me는 메틸을 의미하고, Et는 에틸을 의미하고, Pr은 프로필을 의미하고, i-Pr은 이소프로필을 의미하고, c-Pr은 시클로프로필을 의미하고, Bu는 부틸을 의미하고, i-Bu는 이소부틸을 의미하고, S(O)<sub>2</sub>Me는 메틸술포닐을 의미한다.

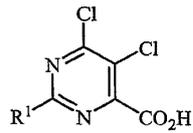
[0171] <표 1>



R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>
i-Pr	4-I-Ph	4-MeO-Ph
c-Pr	3-Me-Ph	4-MeS-Ph
2-Me-c-Pr	4-Et-Ph	4-CF <sub>3</sub> O-Ph
t-Bu	4-CF <sub>3</sub> -Ph	3-Br-5-MeO-Ph
Ph	4-Me-Ph	4-MeS(O) <sub>2</sub> -Ph
4-Cl-Ph	3,4-디-Cl-Ph	4-MeS(O)-Ph
3-Cl-Ph	2,4-디-Cl-Ph	1,3-벤조디옥솔-5-일
4-Br-Ph	2-F-4-Cl-Ph	2-나프탈레닐
4-F-Ph	3,4-디-Me-Ph	
2-F-Ph	3-F-4-Me-Ph	

[0172]

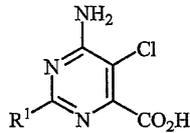
[0173] <표 2>



R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>
<i>i</i> -Pr	4-I-Ph	4-MeO-Ph
<i>c</i> -Pr	3-Me-Ph	4-MeS-Ph
2-Me- <i>c</i> -Pr	4-Et-Ph	4-CF <sub>3</sub> O-Ph
<i>t</i> -Bu	4-CF <sub>3</sub> -Ph	3-Br-5-MeO-Ph
Ph	4-Me-Ph	4-MeS(O) <sub>2</sub> -Ph
4-Cl-Ph	3,4-디-Cl-Ph	4-MeS(O)-Ph
3-Cl-Ph	2,4-디-Cl-Ph	1,3-벤조디옥솔-5-일
4-Br-Ph	2-F-4-Cl-Ph	2-나프탈레닐
4-F-Ph	3,4-디-Me-Ph	
2-F-Ph	3-F-4-Me-Ph	

[0174]

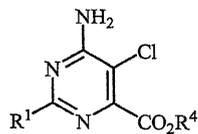
[0175] <표 3>



R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>
<i>i</i> -Pr	4-I-Ph	4-MeO-Ph
<i>c</i> -Pr	3-Me-Ph	4-MeS-Ph
2-Me- <i>c</i> -Pr	4-Et-Ph	4-CF <sub>3</sub> O-Ph
<i>t</i> -Bu	4-CF <sub>3</sub> -Ph	3-Br-5-MeO-Ph
Ph	4-Me-Ph	4-MeS(O) <sub>2</sub> -Ph
4-Cl-Ph	3,4-디-Cl-Ph	4-MeS(O)-Ph
3-Cl-Ph	2,4-디-Cl-Ph	1,3-벤조디옥솔-5-일
4-Br-Ph	2-F-4-Cl-Ph	2-나프탈레닐
4-F-Ph	3,4-디-Me-Ph	
2-F-Ph	3-F-4-Me-Ph	

[0176]

[0177] <표 4a>



R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>
<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>c</i> -Pr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	CH <sub>3</sub>	<i>c</i> -Pr	CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	H	<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	2-Me- <i>c</i> -Pr	CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>i</i> -Pr	CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O( <i>n</i> -Bu)	Ph	CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	4-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<i>c</i> -Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	4-Cl-Ph	CH <sub>3</sub>

[0178]

[0179] <표 4b>

<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>
4-Cl-Ph	H	4-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-Cl-Ph	<i>i</i> -Pr	4-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>3</sub>
4-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> Ph	4-Me-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
3-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3,4-디-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-Br-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2,4-디-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-Br-Ph	CH <sub>3</sub>	2-F-4-Cl-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-Br-Ph	H	3,4-디-Me-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-F-4-Me-Ph	CH <sub>3</sub>
4-F-Ph	CH <sub>3</sub>	3-F-4-Me-Ph	H
4-F-Ph	H	4-MeO-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2-F-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-MeS-Ph	CH <sub>3</sub>
4-I-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub> O-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-I-Ph	CH <sub>3</sub>	3-Br-5-MeO-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-Me-Ph	CH <sub>3</sub>	4-MeS(O) <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>3</sub>
4-Me-Ph	H	4-MeS(O)-Ph	CH <sub>3</sub>
3-Me-Ph	CH <sub>3</sub>	1,3-벤조디옥솔-5-일	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4-Et-Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-나프탈레닐	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

[0180]