



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2016-0075816  
(43) 공개일자 2016년06월29일

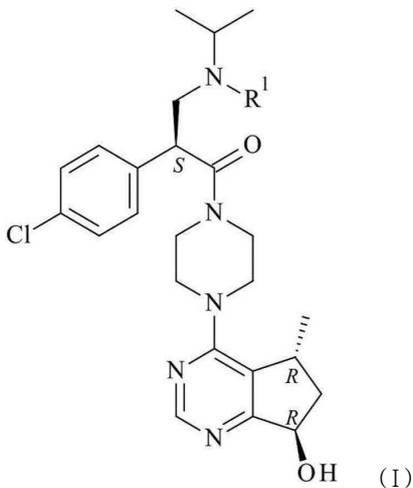
- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 239/70 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)<br/>A61K 31/517 (2006.01) C07C 269/02 (2006.01)<br/>C07C 271/22 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 239/70 (2013.01)<br/>A61K 31/497 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7015742</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년11월13일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년06월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/065567</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/073739<br/>국제공개일자 2015년05월21일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>13193030.7 2013년11월15일<br/>유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>에프. 호프만-라 로슈 아게<br/>스위스 체하-4070 바젤 그린자체스트라체 124<br/>제넨테크, 인크.<br/>미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>(72) 발명자<br/>이딩, 한스<br/>스위스 체하-4310 라인펠덴 파펠른베크 32<br/>린츠, 라인하르트<br/>스위스 체하-4142 뮌헨스타인 드로셀스트라체 3<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 김영</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 93 항

(54) 발명의 명칭 **피리미딘사이클로펜데인 화합물의 제조 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 제조 방법에 관한 것이고



여기서 R<sup>1</sup>은 본 명세서에 정의된 바와 같고, 상기 화합물은 활성 약제학적 화합물의 제조에서 중간체로서 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/517* (2013.01)

*C07C 269/02* (2013.01)

*C07C 271/22* (2013.01)

*C07D 403/04* (2013.01)

*C07B 2200/07* (2013.01)

(72) 발명자

**스칼론, 미켈란젤로**

스위스 체하-4127 비르스펠덴 바젤스트라쎄 14

**고셀린, 프란시스**

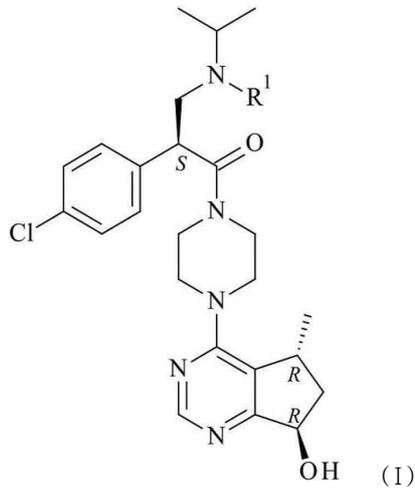
미국 94480-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스  
코 디엔에이 웨이 1

명세서

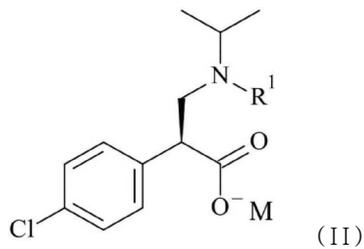
청구범위

청구항 1

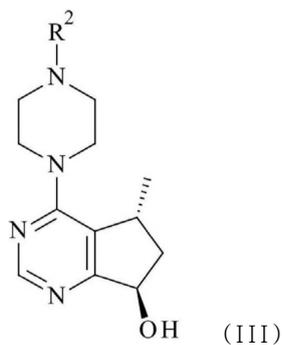
화학식 (I)의 화합물



또는 이들의 염 제조 방법에 있어서, 화학식 (II)의 화합물과



화학식 (III)의 화합물의 커플링 반응을 포함하는 방법,



여기서

R<sup>1</sup>은 벤질, 벤질옥시카보닐(카보벤질옥시, CBZ), 9-플루오렌일메틸옥시카보닐(Fmoc), p-메톡시벤질옥시카보닐, p-나이트로벤질옥시카보닐, tert-부톡시카보닐(BOC), 및 트라이플루오로아세틸의 목록으로부터 선택된 아미노-보호기이다.

R<sup>2</sup>는 벤질, 벤질옥시카보닐(카보벤질옥시, CBZ), 9-플루오렌일메틸옥시카보닐 (Fmoc), p-메톡시벤질옥시카보닐, p-나이트로벤질옥시카보닐, tert-부톡시카보닐(BOC), 및 트라이플루오로아세틸의 목록으로부터 선택된 아미노-보호기이다.

M은 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 및 전이 금속 이온의 목록으로부터 선택된 금속 이온이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>은 tert-부톡시카보닐(BOC)인 방법.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>2</sup>는 tert-부톡시카보닐(BOC)인 방법.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, M은 알칼리 금속 이온인 방법.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, M은 Na<sup>+</sup>인 방법.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 반응 단계를 포함하는 방법:

- a) 산성 조건 하에 용매 중에서 화학식 (III)의 화합물을 탈보호하는 단계;
- b) 염기를 사용하여 알칼리성 pH로 조정하는 단계;
- c) 용매 중의 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 용액을 첨가하는 단계;
- d) 용매 중의 커플링제를 포함하는 용액을 첨가하는 단계.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 a)의 탈보호는 염산을 사용하여 수행되는 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 a)의 탈보호를 위하여 사용되는 용매는 n-프로판올 또는 아이소프로판올로부터 선택되는 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b)의 염기는 N-에틸 모폴린(NEM), 트라이에틸아민(TEA), 트라이(n-프로필)아민(TPA), 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA), 피리딘 및 루티딘으로부터 선택되는 방법.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b)의 염기는 N-에틸 모폴린(NEM)인 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 c)의 용매는 n-프로판올 또는 아이소프로판올로부터 선택되는 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 d)에서 사용되는 커플링제는 프로필포스폰산 무수물(T3P)인 방법.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 d)에서 사용되는 용매는 n-프로판올 및 톨루엔의 혼합물인 방법.

**청구항 14**

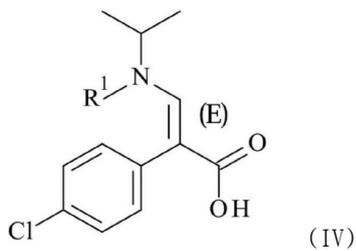
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 d) 이후 생성물은 수성 추출에 의하여 워크업되는 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (II)의 화합물 제조 방법을 추가로 포함하고



이는 화학식 (IV)의 화합물을



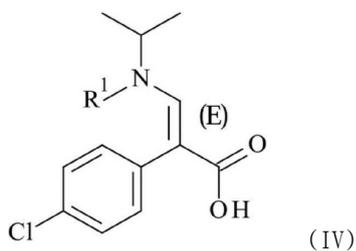
금속 착화합물 촉매 (C)를 이용하여 비대칭 수소화하는 단계를 포함하고 여기서 R¹ 및 M은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법.

**청구항 16**

화학식 (II)의 화합물 제조 방법에 있어서



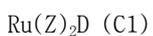
이는 화학식 (IV)의 화합물을

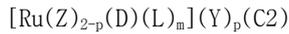


금속 착화합물 촉매 (C)를 이용하여 비대칭 수소화하는 단계를 포함하고 여기서 R¹ 및 M은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법.

**청구항 17**

제15항 또는 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 금속 착화합물 촉매 (C)는 화학식 (C1), (C2) 또는 (C3)의 화합물로부터 선택된 루테튬 착화합물 촉매인 방법:





여기서:

D는 카이랄 포스파인 리간드이고;

L은 C<sub>2-7</sub> 알켄, 사이클로옥텐, 1,3-헥사다이엔, 노보나다이엔, 1,5-사이클로옥타다이엔, 벤젠, 헥사메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠, p-사이멘, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸폼아마이드, 아세트나이트릴, 벤조나이트릴, 아세톤, 톨루엔 및 메탄올로부터 선택된 중성 리간드이고;

Z는 하이드라이드, 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, n<sup>5</sup>-2,4-펜타다이엔일, n<sup>5</sup>-2,4-다이메틸-펜타다이엔일 또는 기 A-COO<sup>-</sup>로부터 선택된 음이온성 리간드이고,

단 둘의 Z가 Ru 원자에 부착될 경우 이들은 동일하거나 상이할 수 있음;

A는 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 할로알킬, 아릴, 또는 할로아릴이고;

Y는 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, B(페닐)<sub>4</sub><sup>-</sup>, B(3,5-다이-트라이플루오로페닐)<sub>4</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 및 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>로부터 선택된 비-배위 음이온이고;

F는 선택적으로 카이랄 다이아민이고;

E 및 E'은 모두 할로젠 이온이거나, E는 하이드라이드이고 E'는 BH<sub>4</sub><sup>-</sup>이고;

m은 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

p는 1 또는 2임.

#### 청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 루테늄 착화합물 촉매는 Ru(Z)<sub>2</sub>D이고, 여기서 Z 및 D는 제17항에 정의된 바와 같은 방법.

#### 청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 음이온성 리간드 (Z)는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, OAc, 및 TFA로부터 독립적으로 선택되는 방법.

#### 청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 음이온성 리간드 (Z)는 트라이플루오로아세트이트(TFA)인 방법.

#### 청구항 21

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 중성 리간드 (L)는 벤젠(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), p-사이멘(pCym), 및 아세트나이트릴(AN)로부터 독립적으로 선택되는 방법.

#### 청구항 22

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 중성 리간드 (L)는 벤젠(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)인 방법.

#### 청구항 23

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 비-배위 음이온 (Y)는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드 및 BF<sub>4</sub><sup>-</sup>로부터 선택되는 방법.

청구항 24

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 비-배위 음이온 (Y)는  $\text{BF}_4^-$ 인 방법.

청구항 25

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, m은 1 또는 4인 방법.

청구항 26

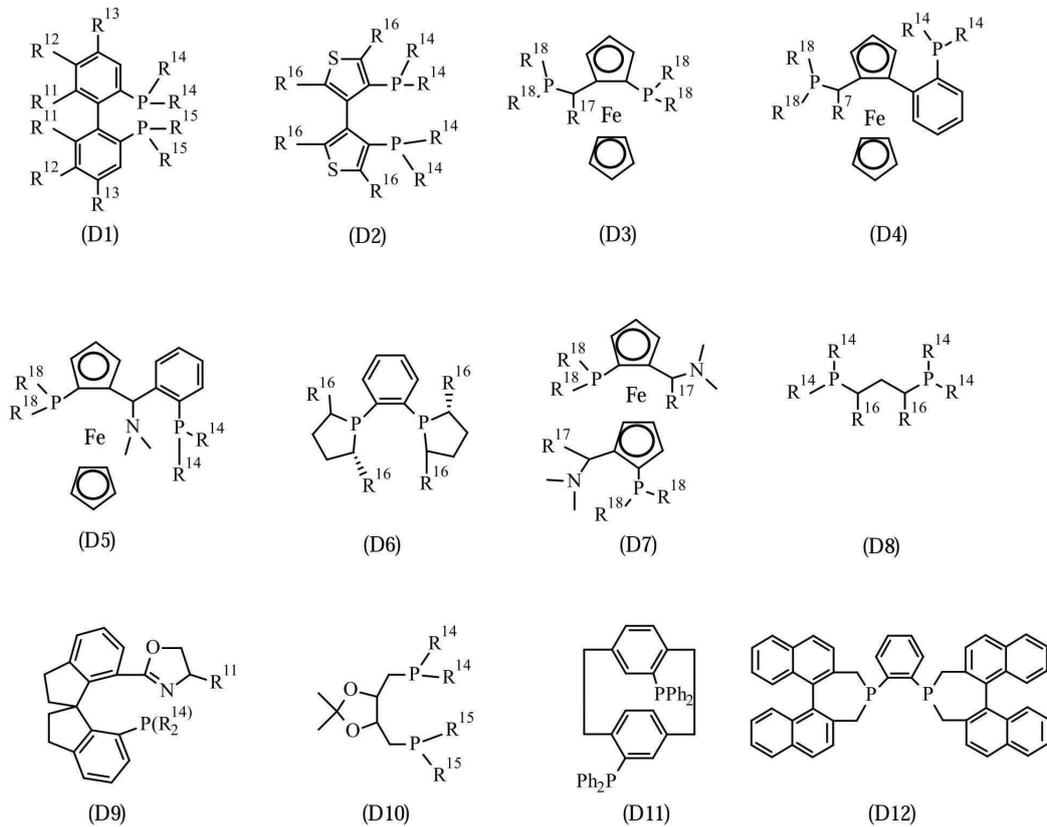
제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, E 및 E'은 모두 클로라이드인 방법;

청구항 27

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 카이랄 다이아민 F는 (1S,2S)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(S,S-DPEN)인 방법.

청구항 28

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 카이랄 포스파인 리간드 D는 화학식 (D1) 내지 (D12)의 화합물로 부터 선택되는 방법:



여기서:

$R^{11}$ 은  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{1-7}$  알콕시, 하이드록시 또는  $C_{1-7}$  알킬-C(O)O-이고;

$R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{1-7}$  알콕시 또는 다이( $C_{1-7}$  알킬)아미노이고; 또는

서로 합쳐진 동일한 페닐기에 부착된  $R^{11}$  및  $R^{12}$ , 또는 동일한 페닐기에 부착된  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은  $-X-(CH_2)_r-Y$ 이고, 여기서 X는  $-O-$ , 또는  $-C(O)O-$ 이고, Y는  $-O-$ ,  $-N(\text{저급-알킬})-$ , 또는  $-CF_2-$ 이고 r은 1 내지 6의 정수이고; 또는

서로 합쳐진 둘의 R<sup>11</sup>은 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-O- 또는 O-CH(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-O-이고, 여기서 s는 1 내지 6의 정수이고;  
또는

R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>, 또는 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 나프틸, 테트라하이드로나프틸 또는 다이벤조퓨란 고리를 형성하고;

R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 각각 독립적으로, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 다이(C<sub>1-7</sub> 알킬)아미노, 모폴린일, 페닐, 트라이(C<sub>1-7</sub> 알킬)실릴, C<sub>1-7</sub> 알콕시카보닐, 하이드록시카보닐, 하이드록시실론일, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-OH 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NH<sub>2</sub>(여기서 t는 1 내지 6의 정수)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 7 치환기로 선택적으로 치환된, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고;

R<sup>16</sup>은 C<sub>1-7</sub> 알킬이고;

R<sup>17</sup>은 C<sub>1-7</sub> 알킬이고; 그리고

R<sup>18</sup>은 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬 또는 C<sub>1-7</sub> 알킬임.

### 청구항 29

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 화학식 (D1)의 화합물로부터 선택되고, 여기서 R<sup>11</sup> 내지 R<sup>15</sup>는 제28항에 기재된 바와 같은 방법.

### 청구항 30

제15항 내지 제17항 및 제28항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 (R)-3,5-Xyl-BINAP, (R)-BINAP, (S)-2-퓨틸-MeOBIPHEP, (S)-BINAP, (S)-BIPHEMP, (S)-MeOBIPHEP, (S)-pTo1-BINAP, (S)-TMBTP 및 (S,S)-iPr-DUPHOS로부터 선택되는 방법.

### 청구항 31

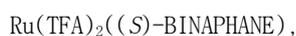
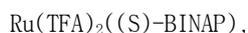
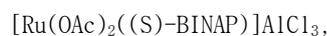
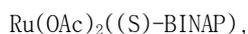
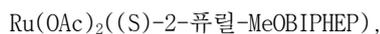
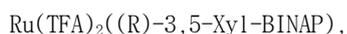
제15항 내지 제17항 및 제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 (S)-BIPHEMP, (S)-BINAP, 및 (S)-MeOBIPHEP로부터 선택되는 방법.

### 청구항 32

제15항 내지 제17항 및 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 (S)-BINAP인 방법.

### 청구항 33

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 루테늄 착화합물 촉매는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법:



Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BIPHEMP),  
 Ru(OAc)<sub>2</sub>((S)-MeOBIPHEP),  
 Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-TMBTP),  
 Ru(TFA)<sub>2</sub>((S,S)-iPr-DUPHOS),  
 [Ru((R)-BINAP)(pCym)(AN)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,  
 [RuBr((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]Br,  
 [RuCl((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]BF<sub>4</sub>,  
 [RuI((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]I,  
 [Ru((S)-BINAP)(AN)<sub>4</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 및  
 RuCl<sub>2</sub>((S)-pToI-BINAP)(S,S-DPEN).

**청구항 34**

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 루테튬 착화합물 촉매는 Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)인 방법.

**청구항 35**

제15항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 알코올, 탄화수소, 염소화 탄화수소, 플루오린화 및 폴리플루오린화 지방족 또는 방향족 탄화수소, 초임계 또는 액체 이산화탄소, THF, 물 또는 이들의 혼합으로부터 선택된 용매 중에서 수행되는 방법.

**청구항 36**

제15항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 MeOH, EtOH, i-PrOH, EtOH/사이클로헥실 메틸 에터, EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOH/EtOAc, EtOH/THF, EtOH/H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 THF의 목록으로부터 선택된 용매 중에서 수행되는 방법.

**청구항 37**

제15항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 에탄올(EtOH) 중에서 수행되는 방법.

**청구항 38**

제15항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 LiBF<sub>4</sub>, LiPF<sub>6</sub>, LiO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>, NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr, KI, LiCl, LiBr, LiI, HBF<sub>4</sub>, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 및 CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H의 목록으로부터 선택된 1종 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 39**

제15항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 1 내지 150 bar의 수소 압력에서 수행되는 방법.

**청구항 40**

제15항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 10 내지 30 bar의 수소 압력에서 수행되는 방법.

**청구항 41**

제15항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 5 내지 100'000의 기질/촉매 비율(S/C)에서 수행되는 방법.

**청구항 42**

제15항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 100 내지 15'000의 기질/촉매 비율(S/C)에서 수행되는 방법.

**청구항 43**

제15항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 수소화 반응 혼합물에 화학식 C<sub>1-7</sub> 알킬-OM의 금속 알콕사이드의 알코올 용액을 첨가하여 염을 형성하는 단계가 이어지고, 여기서 R<sup>1</sup> 및 M은 제1항 내지 제4항에 정의된 바와 같은 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 염 형성 단계에서 사용된 금속 알콕사이드는 MeOM, EtOM, iPrOM, nPrOM, nBuOM, iBuOM 또는 tBuOM인 방법.

**청구항 45**

제43항 또는 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 염 형성 단계에서 사용된 금속 알콕사이드는 EtOM인 방법.

**청구항 46**

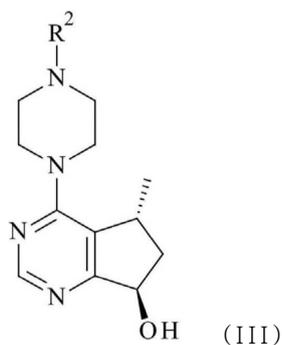
제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 염 형성 단계에서 용매로서 사용된 알코올은 C<sub>1-7</sub> 알킬-OH, 더욱 구체적으로 MeOH, EtOH, iPrOH, nPrOH, nBuOH, iBuOH 또는 tBuOH인 방법.

**청구항 47**

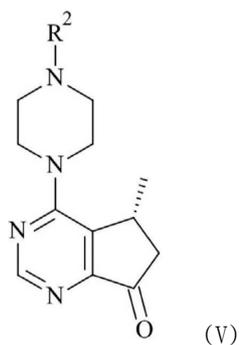
제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 염 형성 단계에서 용매로서 사용된 알코올은 EtOH인 방법.

**청구항 48**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 제조 방법을 추가로 포함하고



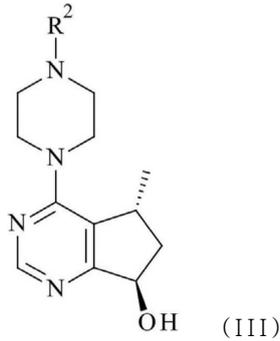
이는 산화환원효소에 의하여 촉매화된 화학식 (V)의 화합물의 비대칭 환원 단계를 포함하고



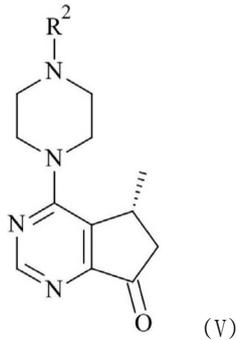
여기서 R<sup>2</sup>는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법.

**청구항 49**

화학식 (III)의 화합물 제조 방법에 있어서,



이는 산화환원효소에 의하여 촉매화된 화학식 (V)의 화합물의 비대칭 환원 단계를 포함하고



여기서 R<sup>2</sup>는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법.

**청구항 50**

제48항 또는 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 산화환원효소는 최소 95% 부분입체이성질체 과잉물(de)의 부분입체선택성으로 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 방법.

**청구항 51**

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 산화환원효소는 최소 98% de의 부분입체선택성으로 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 방법.

**청구항 52**

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 보조인자의 존재에서 산화환원효소에 의하여 촉매화되는 방법.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에서 산화되는 보조인자는 NADH 또는 NADPH인 방법.

**청구항 54**

제52항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 보조인자는 보조기질로서 글루코스 탈수소효소 및 글루코스를 이용하는 효소-커플링된 보조인자 재생에 의하여 인 시류 재생되는 방법.

**청구항 55**

제52항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 보조인자는 보조기질로서 이차 알코올을 이용하는 기질-커플링된

보조인자 재생에 의하여 인 시류 재생되는 방법.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 기질 커플링된 재생을 위한 보조기질로서의 이차 알코올은 2-프로판올, 2-뷰탄올, 뷰탄-1,4-다이올, 2-펜탄올, 펜탄-1,5-다이올, 4-메틸-2-펜탄올, 2-헥산올, 헥산-1,5-다이올, 2-헵탄올, 또는 2-옥탄올로부터 선택되는 방법.

**청구항 57**

제55항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 기질-커플링된 보조인자 재생을 위한 보조기질로서의 이차 알코올은 2-프로판올인 방법.

**청구항 58**

제48항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 산화환원효소는 KRED-NADPH-111, KRED-NADPH-112, KRED-NADPH-113, KRED-NADPH-114, KRED-NADPH-115, KRED-NADPH-121, KRED-NADPH-123, KRED-NADPH-145, KRED-NADPH-155, A231, KRED-NADPH-136, KRED-X1, KRED-X2, KRED-X1-P1B06, KRED-X1.1-P1F01, KRED-X1.1-P1H10, KRED-X1.1-P1G11, KRED-X1.1-P1C04, KRED-X1.1-P1C11, 및 KRED-X1.1-P1C08의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소인 방법.

**청구항 59**

제48항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 산화환원효소는 KRED-X1, KRED-X2, KRED-X1-P1B06, KRED-X1.1-P1F01, KRED-X1.1-P1H10, KRED-X1.1-P1G11, KRED-X1.1-P1C04, KRED-X1.1-P1C11, 및 KRED-X1.1-P1C08의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소인 방법.

**청구항 60**

제48항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 산화환원효소는 KRED-X1, KRED-X2, KRED-X1-P1B06, KRED-X1.1-P1C04 및 KRED-X1.1-P1F01의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소인 방법.

**청구항 61**

제48항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 산화환원효소는 KRED-X1.1-P1C04 및 KRED-X1.1-P1F01의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소인 방법.

**청구항 62**

제48항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 수성 매질 중에서 1종 이상의 유기 공용매의 존재에서 수행되는 방법.

**청구항 63**

제62항에 있어서, 유기 공용매는 1 내지 50 %V의 총 농도로 존재하는 방법.

**청구항 64**

제62항에 있어서, 유기 공용매는 5 내지 30 %V의 총 농도로 존재하는 방법.

**청구항 65**

제48항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 공용매는 글리세롤, 2-프로판올, 다이에틸에터, tert-뷰틸메틸에터, 다이아이소프로필에터, 다이뷰틸에터, 메틸 테트라하이드로푸레인, 에틸아세테이트, 뷰틸아세테이트, 톨루엔, 헵테인, 헥세인, 사이클로헥센 및 이들의 혼합의 목록으로부터 선택되는 방법.

**청구항 66**

제48항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 공용매는 2-프로판올인 방법.

**청구항 67**

제48항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 수성 완충제 중에서 수행되는 방법.

**청구항 68**

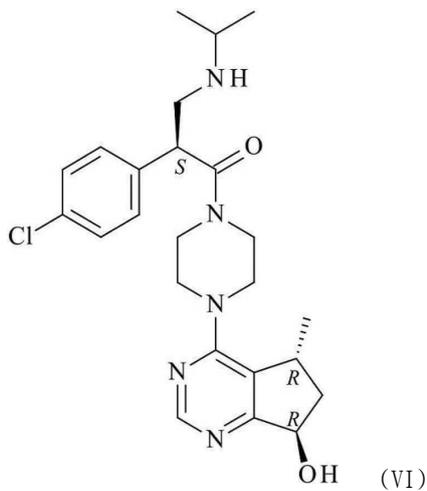
제67항에 있어서, 완충제는 2-(N-모폴리노)에테인설폰산(MES) 또는 포타슘 다이하이드로젠 포스페이트(PBS)인 방법.

**청구항 69**

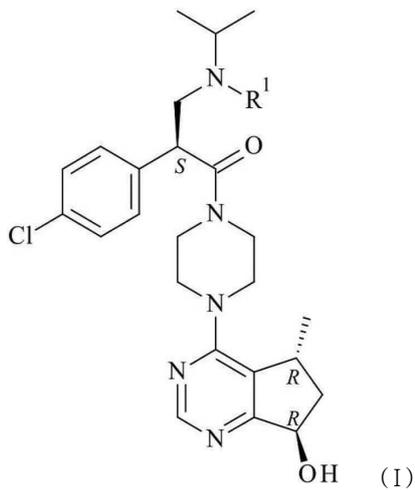
제50항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 추출 또는 여과에 의한 워크업이 이어지는 방법.

**청구항 70**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (VI)의 화합물



또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 제조 방법을 추가로 포함하고, 여기서 화학식 (I)의 화합물이 탈보호되고



여기서 R<sup>1</sup>은 제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법.

**청구항 71**

제70항에 있어서, 하기 반응 단계를 포함하는 방법:

- i) 산성 조건 하에 용매 중에서 화학식 (I)의 화합물을 탈보호하는 단계;
- ii) 용매 중에서 염기를 사용하여 pH를 조정하는 단계;

iii) 선택적으로 화학식 (VI)의 화합물을 결정화하는 단계.

**청구항 72**

제70항 또는 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)의 탈보호는 염산, 황산, 트라이플루오로 아세트산 또는 하이드로브롬산을 사용하여 수행되는 방법.

**청구항 73**

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)의 탈보호는 염산을 사용하여 수행되는 방법.

**청구항 74**

제70항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 i)의 탈보호를 위하여 사용된 용매는 n-프로판올, 아이소프로판올 및 n-프로판올/물의 1:1 혼합물로부터 선택되는 방법.

**청구항 75**

제70항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)의 염기는 NaOH 또는 암모니아인 방법.

**청구항 76**

제70항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)의 용매는 n-프로판올, 아이소프로판올 및 n-프로판올/물의 1:1 혼합물로부터 선택되는 방법.

**청구항 77**

제70항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iii)의 결정화는 용매를 화학식 (VI)의 화합물의 결정화에 적합한 결정화 용매로 교환하여 수행되는 방법.

**청구항 78**

제77항에 있어서, 단계 iii)의 결정화 용매는 톨루엔, 헵테인, 테트라하이드로퓨란, 2-프로판올, 2-부탄올, 에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 방법.

**청구항 79**

제77항에 있어서, 단계 iii)의 결정화 용매는 에틸 아세테이트인 방법.

**청구항 80**

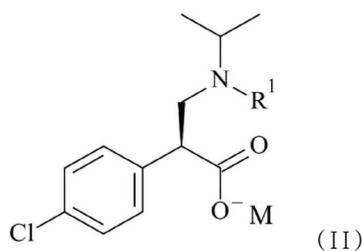
제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 방법에 따라 수득 가능한 화합물.

**청구항 81**

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항의 방법에 따라 수득 가능한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 82**

화학식 (II)의 화합물



여기서 R<sup>1</sup> 및 M은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같음.

**청구항 83**

제82항에 있어서, 소듐 (S)-3-(tert-뷰톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트인 화학식 (II)의 화합물.

**청구항 84**

제70항에 있어서, 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서  $R^1$ 은 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화학식 (VI)의 화합물.

**청구항 85**

제70항에 있어서, 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (I)의 화합물을 포함하고, 여기서  $R^1$ 은 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화학식 (VI)의 화합물.

**청구항 86**

제84항 또는 제85항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (VI)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 87**

제1항에 있어서, 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (II)의 화합물을 포함하고, 여기서  $R^1$  및 M은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물.

**청구항 88**

제1항에 있어서, 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (II)의 화합물을 포함하고, 여기서  $R^1$  및 M은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물.

**청구항 89**

제1항에 있어서, 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (III)의 화합물을 포함하고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물.

**청구항 90**

제1항에 있어서, 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (III)의 화합물을 포함하고, 여기서  $R^1$  및  $R^2$ 는 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물.

**청구항 91**

1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (II)의 화합물 및 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (III)의 화합물을 포함하고, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$  및 M은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물.

**청구항 92**

1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (II)의 화합물 및 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (III)의 화합물을 포함하고, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$  및 M은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물.

**청구항 93**

전술한 발명.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**관련 출원**

[0001]

[0002] 본 출원은 2013년 11월 15일 자 출원의 유럽 특허 출원 제13193030.7호를 우선권으로 주장하고, 상기 문헌의 전체가 참조에 의하여 본 명세서에 편입된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 암과 같은 질병에 대하여 치료 활성을 가지는 AKT 단백질 인산화효소 억제제의 제조에서 중간체로서 유용한 피리미딘사이클로펜테인 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] **발명의 배경**

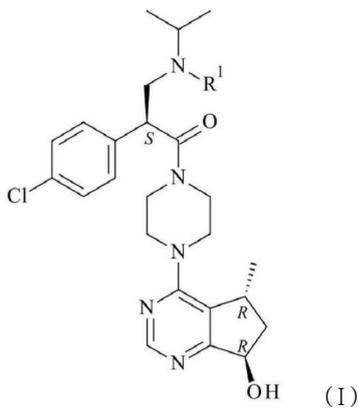
[0006] 단백질 인산화효소 B/Akt 효소는 특정 인간 종양에서 과발현되는 세린/트레오닌 인산화효소의 그룹이다. 국제특허 공개공보 WO 2008/006040 및 미국 특허 제8,063,050호에는 다양한 암 치료를 위하여 임상 시험에서 연구되고 있는 화합물 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(아이소프로필아미노)프로판-1-온(이파타세팁(ipatasertib), GDC-0068)을 비롯한 다수의 AKT 억제제가 논의된다.

[0007] WO 2008/006040 및 US 8,063,050에 개시된 방법이 AKT 단백질 인산화효소 억제제로서의 하이드록시화 사이클로펜타[d]피리미딘 화합물 제공에 유용하기는 하지만, 이들 화합물의 대규모 제조를 위한 방법을 포함하여 대안의 또는 개선된 방법이 요구된다.

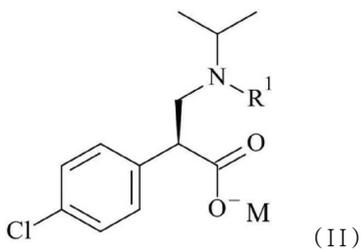
**발명의 내용**

[0008] **발명의 요약**

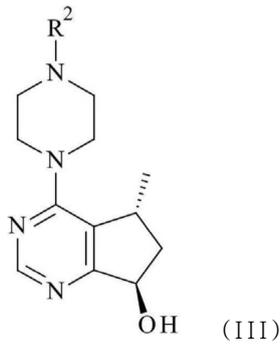
[0009] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물



[0010] 또는 이들의 염의 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (II)의 화합물과



[0012] 화학식 (III)의 화합물의



[0014]

[0015] 커플링 반응을 포함하고, 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 M은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[0016] **발명의 상세한 설명**

[0017] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 비록 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 이용될 수 있기는 하지만, 적합한 방법 및 물질이 후술된다.

[0018] 본 출원에서 사용된 명명법은 달리 명시되지 않는 한 IUPAC 체계 명명법에 기초한다.

[0019] 본 명세서의 구조 중의 탄소, 산소, 황 또는 질소 원자에서 나타나는 임의의 개방 원자가는 달리 명시되지 않는 한 수소의 존재를 명시한다.

[0020] 치환기의 수를 명시할 경우, 용어 "하나 이상"은 하나의 치환기 내지 가능한 가장 큰 치환의 수의 범위, 즉 치환기에 의한 하나의 수소의 대체로부터 모든 수소의 대체를 지칭한다.

[0021] 용어 "선택적인(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"는 이후 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있지만 그럴 필요는 없으며, 그러한 기재가 사건 또는 상황이 일어나는 예 및 일어나지 않는 예를 포함함을 나타낸다.

[0022] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 생물학적으로 또는 그 밖에 바람직한 염을 나타낸다. 약학적으로 허용되는 염은 산 및 염기 부가염을 포함한다.

[0023] 용어 "약학적으로 허용되는 산 부가염"은 무기산, 가령 염산, ไฮ드로브롬산, 황산, 질산, 탄산, 인산, 그리고 지방족, 사이클로지방족, 방향족, 방향지방족, 헤테로사이클릭, 카복시, 및 설폰 부류의 유기산, 가령 폼산, 아세트산, 프로피온산, 글라이콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 석신산, 프마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산으로부터 선택된 유기산으로써 형성된 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다.

[0024] 용어 "약학적으로 허용되는 염기 부가염"은 유기 또는 무기 염기으로써 형성된 약학적으로 허용되는 염을 나타낸다. 허용되는 무기 염기의 예는 소듐, 포타슘, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 및 알루미늄 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 유기 무독성 염기로부터 유도된 염은 일차, 이차, 및 삼차 아민, 천연 발생 치환 아민, 사이클릭 아민을 포함하는 치환 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 가령 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 트라이메타민, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르지닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페리진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 및 폴리아민 수지의 염을 포함한다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 입체화학적 정의 및 관용어는 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. 및 Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994에 따른다. 광학적으로 활성인 화합물의 기재에 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 분자의 카이랄 중심(들)에 대하여 분자의 절대 배열을 표시하기 위하여 사용된다. 카이랄 중심에 부착된 치환기를 고려 시 Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al. Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511)에 따라 순위를 정한다. 접두사 D

및 L 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전의 부호를 나타내기 위하여 사용되며, (-) 또는 L은 화합물이 좌선성임을 나타낸다. (+) 또는 D가 접두사인 화합물은 우선성이다.

- [0026] 용어 "입체이성질체"는 동일한 분자 연결성 및 결합 다중도를 보유하지만, 공간 중의 원자 배열이 상이한 화합물을 나타낸다.
- [0027] 용어 "카이랄 중심"은 넷의 동일하지 않은 치환기에 결합된 탄소 원자를 나타낸다. 용어 "카이랄(chiral)"은 거울상과의 비중첩성 능력을 나타내는 한편, 용어 "아카이랄(achiral)"은 그들의 거울상과 중첩 가능한 구체예를 지칭한다. 카이랄 분자는 광학적으로 활성이다. 즉, 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 가진다.
- [0028] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 카이랄 중심을 가질 수 있고, 선택적으로 순수한 거울상이성질체, 예를 들어 라세미체와 같은 거울상이성질체의 혼합물, 선택적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 카이랄 중심이 화학적 구조에 존재할 때마다, 그 카이랄 중심과 관련된 모든 입체이성질체가 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0029] 용어 "거울상이성질체"는 서로 비-중첩성 거울상인, 화합물의 두 입체이성질체를 나타낸다.
- [0030] 용어 "부분입체이성질체"는 둘 이상의 카이랄성(chirality) 중심을 가지고 그의 분자들이 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 나타낸다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예컨대 녹는점, 끓는점, 스펙트럼 특성, 및 반응성을 가진다.
- [0031] 용어 "부분입체이성질체 과잉률(diastereomeric excess)" (de)은 (면적%)로 부분입체이성질체 순도, 즉 (부분입체이성질체 A - 부분입체이성질체 B) / (부분입체이성질체 A + 부분입체이성질체 B)를 나타낸다.
- [0032] 용어 "거울상이성질체 과잉률(enantiomeric excess)" (ee)은 (면적%)로 거울상이성질체 순도, 즉 (거울상이성질체 A - 거울상이성질체 B) / (거울상이성질체 A + 거울상이성질체 B)를 나타낸다.
- [0033] 용어 "할로", 및 "할로젠"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도를 나타낸다.
- [0034] 용어 "할라이드"는 할로젠 이온, 특히 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 또는 아이오다이드를 나타낸다.
- [0035] 용어 "알킬"은 1 내지 12 탄소 원자의 일가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소기를 나타낸다. 특정한 구체예에서, 알킬은 1 내지 7 탄소 원자, 더욱 특정한 구체예에서 1 내지 4 탄소 원자를 가진다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소-뷰틸, sec-뷰틸, 또는 tert-뷰틸를 포함한다.
- [0036] 용어 "알켄일"은 적어도 하나의 이중 결합을 가지는 2 내지 7 탄소 원자의 일가 선형 또는 분지형 탄화수소기를 나타낸다. 특정한 구체예에서, 알켄일은 적어도 하나의 이중 결합과 함께 2 내지 4 탄소 원자를 가진다. 알켄일의 예는 에텐일, 프로펜일, 프로프-2-엔일, 아이소프로펜일, n-뷰텐일, 및 아이소-뷰텐일을 포함한다.
- [0037] 용어 "알킨일"은 하나, 둘 또는 셋의 삼중 결합을 포함하는, 2 내지 7 탄소 원자의 일가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소기를 나타낸다. 특정한 구체예에서 알킨일은 하나 또는 둘의 삼중 결합을 포함하는 2 내지 4 탄소 원자를 가진다. 알킨일의 예는 에틴일, 프로핀일, 및 n-뷰틴일을 포함한다.
- [0038] 용어 "알콕시"는 화학식 -O-R'의 기를 나타내고, 여기서 R'은 알킬기이다. 알콕시 모이어티의 예는 메톡시, 에톡시, 아이소프로폭시, 및 tert-뷰톡시를 포함한다.
- [0039] 용어 "할로알킬"은 알킬기의 적어도 하나의 수소 원자가 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 특히 플루오로 원자로 대체된 알킬기를 나타낸다. 할로알킬의 예는 모노플루오로-, 다이플루오로- 또는 트라이플루오로-메틸, -에틸 또는 -프로필, 예를 들어 3,3,3-트라이플루오로프로필, 2-플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 플루오로메틸, 또는 트라이플루오로메틸을 포함한다. 용어 "퍼할로알킬"은 알킬기의 모든 수소 원자가 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 대체된 알킬기를 나타낸다.
- [0040] 용어 "할로알콕시"는 알콕시기의 수소 원자의 적어도 하나가 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 특히 플루오로 원자로 대체된 알콕시기를 나타낸다. 할로알콕실의 예는 모노플루오로-, 다이플루오로- 또는 트라이플루오로-메톡시, -에톡시 또는 -프로폭시, 예를 들어 3,3,3-트라이플루오로프로폭시, 2-플루오로에톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 플루오로메톡시, 또는 트라이플루오로메톡시를 포함한다. 용어 "퍼할로알콕시"는 알콕시기의 모든 수소 원자가 동일하거나 상이한 할로젠 원자로 대체된 알콕시기를 나타낸다.

- [0041] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 10 고리 탄소 원자의 일가 포화 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 탄화수소를 나타낸다. 특정한 구체예에서 사이클로알킬은 3 내지 8 고리 탄소 원자의 일가 포화 모노사이클릭 탄화수소를 나타낸다. 바이사이클릭은 하나 이상의 탄소 원자를 공통으로 가지는 둘의 포화 카보사이클로 이루어짐을 의미한다. 특정한 사이클로알킬기는 모노사이클릭이다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰탄일, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헥틸이다. 바이사이클릭 사이클로알킬의 예는 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 또는 바이사이클로[2.2.2]옥탄일이다.
- [0042] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 N, 0 및 S로부터 선택된 1, 2, 또는 3 고리 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 3 내지 9 고리 원자의 일가 포화 또는 부분적 불포화 모노- 또는 바이사이클릭 고리 시스템을 나타낸다. 특정한 구체예에서, 헤테로사이클로알킬은 N, 0 및 S로부터 선택된 1, 2, 또는 3 고리 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 4 내지 7 고리 원자의 일가 포화 모노사이클릭 고리 시스템이다. 모노사이클릭 포화 헤테로사이클로알킬의 예는 아지리딘일, 옥시란일, 아제티딘일, 옥세탄일, 피롤리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 테트라하이드로-싸이엔일, 피라졸리딘일, 이미다졸리딘일, 옥사졸리딘일, 아이속사졸리딘일, 싸이아졸리딘일, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로싸이오피란일, 피페라진일, 모폴린일, 싸이오모폴린일, 1,1-다이옥소-싸이오모폴린-4-일, 아제판일, 다이아제판일, 호모피페라진일, 또는 옥사제판일이다. 바이사이클릭 포화 헤테로사이클로알킬의 예는 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 퀴누클리딘일, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥틸, 9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일, 3-옥사-9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일, 또는 3-싸이아-9-아자-바이사이클로[3.3.1]논일이다. 부분적 불포화 헤테로사이클로알킬의 예는 다이하이드로퓨릴, 이미다졸린일, 다이하이드로-옥사졸릴, 테트라하이드로-피리딘일, 또는 다이하이드로피란일이다.
- [0043] 용어 "아릴"은 6 내지 10 탄소 고리 원자를 포함하는 일가 방향족 카보사이클릭 모노- 또는 바이사이클릭 고리 시스템을 나타낸다. 아릴 모이어티의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 특정한 아릴은 페닐이다.
- [0044] 용어 "헤테로아릴"은 N, 0 및 S로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4 헤테로원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 탄소인 5 내지 12 고리 원자의 일가 방향족 헤테로사이클릭 모노- 또는 바이사이클릭 고리 시스템을 나타낸다. 헤테로아릴 모이어티의 예는 피롤릴, 퓨란일, 싸이엔일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 싸이아졸릴, 트리아아졸릴, 옥사다리아졸릴, 싸이아다리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딘일, 피라진일, 피라졸릴, 피리다진일, 피리미딘일, 트리아아진일, 아제핀일, 다이아제핀일, 아이속사졸릴, 벤조퓨란일, 아이소싸이아졸릴, 벤조싸이엔일, 인돌릴, 아이소인돌릴, 아이소벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조아이속사졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤조아이소싸이아졸릴, 벤조옥사다리아졸릴, 벤조싸이아다리아졸릴, 벤조트리아아졸릴, 퓨린일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 퀴나졸린일, 또는 퀴놀살린일을 포함한다.
- [0045] "이탈기"는 화학 반응의 제1 반응물로부터 떨어져 나오는, 화학 반응의 제1 반응물의 일부를 지칭한다. 이탈기의 예는 수소, 할로젠, 하이드록실기, 설프하이드릴기, 아미노기 (예를 들어 -NRR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨), 실릴기 (예를 들어 -SiRRR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨), -N(R)OR (여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨), 알콕시기 (예를 들어 -OR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨), 싸이올기 (예를 들어 -SR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨), 설프온일옥시기 (예를 들어 -OS(O)1-2R, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨), 설프메이트기 (예를 들어 -OS(O)1-2NRR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨), 카바메이트기 (예를 들어 -OC(O)2NRR, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨), 및 카보네이트기 (예를 들어 -OC(O)2R, 여기서 R은 독립적으로 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로사이클릴이고 R은 독립적으로 선택적으로 치환됨)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예의 카보네이트기는 tert-뷰틸 카보네이트를 포함한다. 설프온일옥시기의 예는 알킬설프온일옥시기 (예를 들어 메틸 설프온일옥시 (메실레이트기) 및 트라이플루오로메틸설프온일옥시 (트라이플레이트기)) 및 아릴설프온일옥시기 (예를 들어 p-톨루엔설프온일옥시 (토실레이트기) 및 p-나이트로설프온일옥시 (노실레이트기))를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이탈기의 다른 예는 치환 및 비치환 아미노기, 가령 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 하이드록실아미노, 알콕실아미노, N-알킬-N-알콕시아미노, 아실아미노, 설프닐아미노, t-뷰틸옥스등을 포함한다.
- [0046] 용어 "보호기"는 합성 화학에서 이와 통상적으로 관련된 의미에서, 다작용성 화합물에서 반응 자리를 선택적으

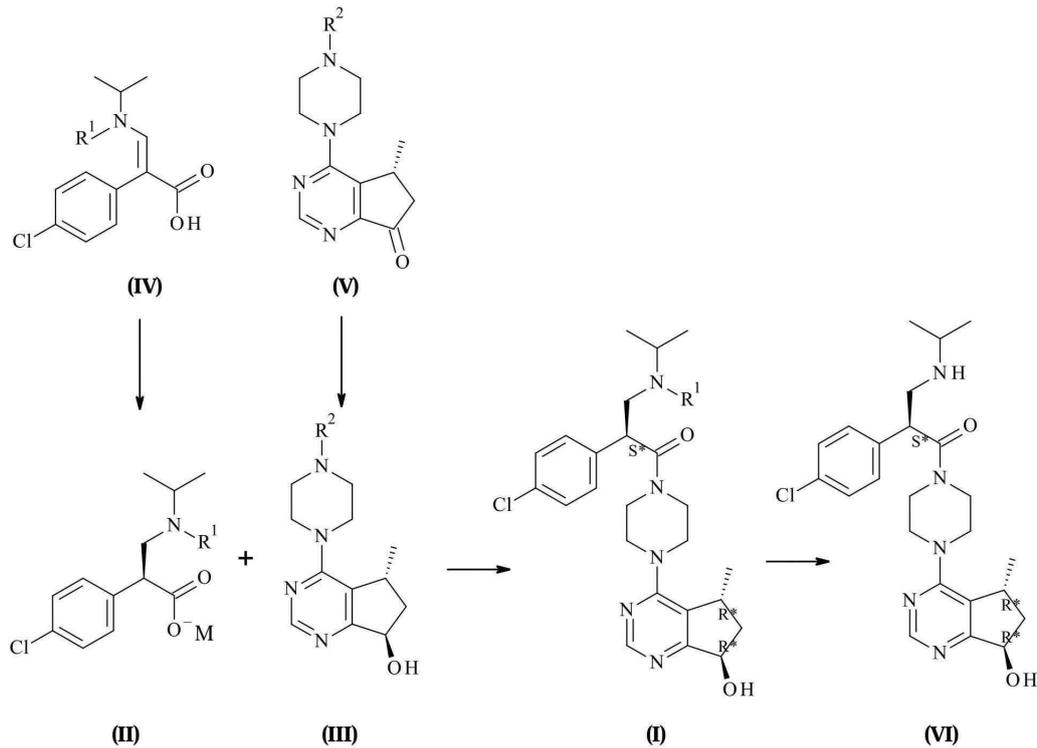
로 차단하여 또 다른 비보호 반응 자리에서 화학 반응이 선택적으로 일어날 수 있도록 하는 기를 나타낸다. 보호기는 적절한 시점에 제거될 수 있다. 예시적인 보호기는 아미노-보호기, 카복시-보호기 또는 하이드록시-보호기이다.

- [0047] 용어 "아미노-보호기"는 아미노기를 보호하도록 의도된 기를 나타내고 벤질, 벤질옥시카보닐 (카보벤질옥시, CBZ), Fmoc (9-플루오렌일메틸옥시카보닐), p-메톡시벤질옥시카보닐, p-나이트로벤질옥시카보닐, tert-부톡시카보닐(BOC), 및 트라이플루오로아세틸을 포함한다. 이들 기의 추가적인 예는 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, 및 T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981에서 발견된다. 용어 "보호된 아미노기"는 아미노-보호기에 의하여 치환된 아미노기를 지칭한다. 아미노-보호기의 특정한 예는 tert-부톡시카보닐(BOC)이다.
- [0048] 용어 "탈보호"("deprotection" 또는 "deprotecting")는 선택적인 반응이 완료된 후 보호기가 제거되는 과정을 나타낸다. 탈보호 시약은 산, 염기 또는 수소, 특히 포타슘 또는 소듐 카보네이트, 알코올 용액 중의 리튬 하이드록사이드, 메탄올 중의 아연, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 팔라듐 촉매, 또는 보론 트라이브로마이드를 포함한다. 특정한 탈보호 시약은 염산이다.
- [0049] 용어 "완충제"는 제제의 pH를 안정화하는 부형제를 나타낸다. 적합한 완충제는 당해 분야에서 공지이고 문헌에서 발견될 수 있다. 특정한 약학적으로 허용되는 완충제는 히스티딘-완충제, 아르지닌-완충제, 시트레이트-완충제, 석시네이트-완충제, 아세테이트-완충제 및 포스페이트-완충제를 포함한다. 사용된 완충제와 독립적으로, pH는 당해 분야에 공지인 산 또는 염기, 예컨대 염산, 아세트산, 인산, 황산 및 시트르산, 소듐 하이드록사이드 및 포타슘 하이드록사이드로써 조정될 수 있다.
- [0050] 용어 "알칼리 금속"은 주기율표의 1족 화학 원소, 즉 리튬 (Li), 소듐 (Na), 포타슘 (K), 루비듐 (Rb), 세슘 (Cs), 및 프랑슘 (Fr)을 지칭한다. 알칼리 금속의 특정한 예는 Li, Na 및 K, 가장 구체적으로 Na이다.
- [0051] 용어 "알칼리 토금속"은 주기율표의 2족 화학 원소, 즉 베릴륨 (Be), 마그네슘 (Mg), 칼슘 (Ca), 스트론튬 (Sr), 바륨 (Ba), 및 라듐 (Ra)을 지칭한다. 알칼리 토금속의 특정한 예는 Mg 및 Ca이다.
- [0052] 용어 "전이 금속"은 원자가 불완전한 d 부껍질을 가지는 화학 원소를 나타낸다.
- [0053] 약어
- [0054] Ac 아세틸
- [0055] AcOH 아세트산
- [0056] AN 아세토나이트릴
- [0057] BINAP 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸
- [0058] BINAPHANE 1,2-비스[4,5-다이하이드로-3H-바이나프토 (1,2-c:2',1'-e)포스페피노]벤젠
- [0060] BIPHEMP (6,6'-다이메틸바이페닐-2,2'-다이일)비스 (다이페닐-포스핀)
- [0061] BOC tert-부톡시카보닐
- [0063] (Boc)<sub>2</sub>O 다이-tert-부틸 다이카보네이트
- [0064] CBS Corey-Bakshi-Shibata 촉매
- [0065] CBZ 벤질옥시카보닐, 카보벤질옥시
- [0066] COD 1,5-사이클로옥타다이엔
- [0067] CPME 사이클로펜틸 메틸 에터
- [0068] de 부분입체이성질체 과잉물

- [0069] DIPEA 다이아이소프로필에틸아민
- [0070] DMAP 다이메틸아미노 피리딘
- [0071] DMF N,N-다이메틸폼아마이드
- [0072] DPEN 1,2-다이페닐 에틸렌다이아민
- [0073] ee 거울상이성질체 과잉률
- [0074] Et 에틸
- [0075] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0076] Fmoc 9-플루오렌일메틸옥시카보닐
- [0077] (2-퓨릴)-MeOBIPHEP (6,6'-다이메톡시바이페닐-2,2'-다이일)비스
- [0078] [비스(2-퓨릴)-포스파인]
- [0079] HAP 유해 공기 오염물질
- [0080] HBTU N,N,N',N'-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아아졸-1-일)
- [0081] 우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0082] iBu 아이소-부틸
- [0083] ICM 국제조화기구
- [0084] IPC 공정 중 관리(in process control)
- [0085] iPr 아이소-프로필
- [0086] iPr-DUPHOS 1,2-비스(2,5-다이-i-프로필포스폴라노)벤젠
- [0087] Me 메틸
- [0088] MeOBIPHEP (6,6'-다이메톡시바이페닐-2,2'-다이일)비스
- [0089] (다이페닐-포스파인)
- [0090] MES 2-(N-모폴리노)에테인설포산
- [0091] MTBE 메틸 tert-부틸 에터
- [0092] NAD 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드
- [0093] NADP 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드
- [0094] 포스페이트
- [0095] nBu n-부틸
- [0096] NEM N-에틸 모폴린
- [0097] nPr n-프로필
- [0098] OAc 아세테이트
- [0099] PBS 포타슘 다이하이드로젠 포스페이트 완충제
- [0100] pCym p-사이멘
- [0101] PDE 허용 일일 노출
- [0102] Ph 페닐
- [0103] pTol p-톨릴
- [0104] pTol-Binap 2,2'-비스(다이-p-톨릴포스피노)-1,1'-바이나프틸

- [0105] S/C 기질-대-촉매 물비
- [0106] T3P 프로필포스폰산 무수물
- [0107] tBu tert-뷰틸
- [0108] t-BuOK 포타슘 tert-뷰톡시드
- [0109] TEA 트라이에틸아민
- [0110] TFA 트라이플루오로 아세트레이트
- [0111] THF 테트라하이드로퓨란
- [0112] TMBTP 2,2',5,5'-테트라메틸-4,4'-비스
- [0113] (다이페닐포스피노)-3,3'-바이싸이오펜
- [0114] TPA 트라이(n-프로필)아민
- [0115] Xy1 3,5-다이메틸페닐
- [0116] 3,5-Xy1,4-MeO-MeOBIPHEP (6,6'-다이메톡시바이페닐-2,2'-다이일)
- [0117] 비스[비스(3,5-다이메틸-4-메톡시-페닐)-포스파인]
- [0118] 3,5-Xy1-BINAP 2,2'-비스[다이(3,5-자일릴)포스파인]-1,1'-
- [0119] 바이나프틸
- [0120] 3,5-Xy1-MeOBIPHEP (6,6'-다이메톡시바이페닐-2,2'-다이일)비스
- [0121] [비스(3,5-다이메틸페닐)-포스파인]
- [0122] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 염의 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 커플링 반응을 포함하고, 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 M은 본 명세서에 기재된 바와 같다 (하기 반응식 1).
- [0123] 본 발명의 한 추가적인 양태는 금속 착화합물 촉매 (C)를 이용하는 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화를 포함하는 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다 (하기 반응식 1).
- [0124] 본 발명의 한 양태는 산화환원효소(oxidoreductase)에 의하여 촉매화된 화학식 (V)의 화합물의 비대칭 환원을 포함하는 화학식 (III)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다 (하기 반응식 1).
- [0125] 본 발명의 한 추가적인 양태는 화학식 (VI)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이고, 여기서 화학식 (I)의 화합물은 탈보호된다 (하기 반응식 1).

[0126] 반응식 1



[0127]

[0128] 본 발명의 한 구체예에서, R<sup>1</sup>은 벤질, 벤질옥시카보닐 (카보벤질옥시, CBZ), 9-플루오렌일메틸옥시카보닐 (Fmoc), p-메톡시벤질옥시카보닐, p-나이트로벤질옥시카보닐, tert-부톡시카보닐(BOC), 및 트라이플루오로아세틸의 목록으로부터 선택된 아미노-보호기이다.

[0129] 본 발명의 특정한 구체예에서, R<sup>1</sup>은 tert-부톡시카보닐(BOC)이다.

[0130] 본 발명의 한 구체예에서, R<sup>2</sup>는 벤질, 벤질옥시카보닐 (카보벤질옥시, CBZ), 9-플루오렌일메틸옥시카보닐 (Fmoc), p-메톡시벤질옥시카보닐, p-나이트로벤질옥시카보닐, tert-부톡시카보닐(BOC), 및 트라이플루오로아세틸의 목록으로부터 선택된 아미노-보호기이다.

[0131] 본 발명의 특정한 구체예에서, R<sup>2</sup>는 tert-부톡시카보닐(BOC)이다.

[0132] 본 발명의 한 구체예에서, M은 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 및 전이 금속 이온의 목록으로부터 선택된 금속 이온이다.

[0133] 본 발명의 특정한 구체예에서, M은 금속 이온, 특히 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 전이 금속 이온이며, 단, 이는 K<sup>+</sup>가 아니다.

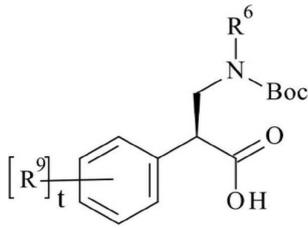
[0134] 본 발명의 특정한 구체예에서, M은 알칼리 금속 이온이다.

[0135] 본 발명의 특정한 구체예에서, M은 Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 또는 Na<sup>+</sup>이다.

[0136] 본 발명의 특정한 구체예에서, M은 K<sup>+</sup>가 아니다.

[0137] 본 발명의 가장 특정한 구체예에서, M은 Na<sup>+</sup>이다.

[0138] WO 2008/006040은 화학식 (II-pa)의 아미노산 및 이의 제조 방법을 개시하고, 여기서 R<sup>6</sup> 및 R<sup>9</sup>는 다양한 대안을 가질 수 있고 t는 0 내지 4이다.



(II-pa)

[0139]

[0140]

상기 문헌에 개시된 화학식 (II-pa)의 화합물 제조 방법은 a) 라세미 혼합물을 산출하는 알킬아민과 2-아릴아크릴레이트의 비-거울상선택성 반응 또는 b) 적절한 카이랄 보조물을 포함하는 2-페닐아세테이트에 알콕시메탄아민을 비대칭 첨가하는 것을 포함한다. 두 방법 모두 비대칭 수소화를 포함하지 않고 첨가 반응을 포함한다. 결과적으로, 두 방법 모두 보조물의 첨가, 절단 및 분리를 위한 추가 단계를 필요로 한다.

[0141]

상기 방법 a)에 따른 합성은 라세미 에스터 중간체의 형성에 의하여 진행되며, 상기 중간체는 라세미산으로 더욱 수화되고, (예컨대 오직 S 거울상이성질체로서) 카이랄 보조물과 커플링하여 부분입체이성질체 R-아미노산/S-보조물 및 S-아미노산/S-보조물의 50:50 혼합물이 생성된다. 부분입체이성질체는 크로마토그래피에 의하여 분리되어야 한다. 원하는 S-S 중간체의 수율은 단지 38%이다. 추가적으로, S-S 중간체는 (다른 카이랄 성분, 카이랄 보조물이 손실되며) S-II 산을 제공하도록 수화되어야 한다. 이 절차는 시간이 많이 걸리고 한 단계에서 72%의 물질이 손실되므로 효율이 나쁘다. 요약하면, 아민 및 아크릴레이트의 비-거울상선택성 첨가가 입체선택성 부재의 내재적인 문제 및 그에 따른 예컨대 크로마토그래피에 의한 라세미 혼합물의 필수적인 분리를 나타낸다. 결과적으로, 수율은 입체선택성 시퀀스와 비교하여 최소 100% 더 낮다.

[0142]

또한 카이랄 보조물을 포함하는 중간체에 비대칭 첨가하는 것은 (상기 방법 b) 보조물의 첨가, 절단 및 분리를 위한 추가 단계를 필요로 한다. 목표된 산 합성의 전구체는 카이랄 보조물과 조합되고 결과적인 중간체는 알콕시메탄아민과 커플링된다. 생성물은 1:1 혼합물이 아닐 경우 기껏해야 약간 농축된 부분입체이성질체 R/S 및 S/S의 혼합물로 이루어지고, 이는 화학식 (II-pa)의 화합물의 (S)-이성질체를 기껏해야 보통 수율로 단리하기 위하여 앞에 언급한 바와 같이 추가로 처리되어야 한다.

[0143]

따라서 더 우수한 입체선택성을 제공하여 차후의 카이랄 크로마토그래피가 없게 하며, 더 적은 반응 단계를 필요로 하고, 더 높은 수율을 제공하고 그러므로 더욱 효율적이고, 환경 친화적이며 비용이 덜 드는, 개선된 화학식 (II)의 화합물 제조 방법에 대한 충족되지 않은 요구가 존재한다.

[0144]

본 발명의 발명자들은 금속 착화합물 촉매 (C)를 이용하는 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화를 포함하는 화학식 (II)의 화합물의 신규한 제조 방법을 발견했다.

[0145]

이러한 신규한 화학식 (II)의 화합물 제조 방법은 당해 분야에 공지인 방법과 비교하여 다수의 관련 이점을 특징으로 한다:

[0146]

- 고도로 입체선택적인 반응이 합성에 도입됨;

[0147]

- 카이랄 크로마토그래피를 이용한 차후의 정제가 없음;

[0148]

- 반응 단계의 수가 감소됨;

[0149]

- 전체 수율이 개선됨;

[0150]

- 전체 반응이 더욱 효율적이고, 환경 친화적이며 비용이 덜 듦.

[0151]

본 발명의 특정한 금속 착화합물 촉매는, 다른 공지 촉매가 200-250의 S/C로 사용될 필요가 있는 반면에 유사한 반응 조건에서 (즉 첨가제 없음) 최대 10'000의 기질-대-촉매 몰비(S/C)로 사용될 수 있다는 점에서, 다른 촉매보다 훨씬 더 효율적이고 훨씬 더 활성이며 선택성임이 밝혀졌다. 따라서, 40-50 배 더 적은 촉매의 사용이 효율, 비용 및 환경 친화성에 대하여 상당한 영향을 미칠 것이다.

[0152]

특정한 공지 촉매는 촉매 활성을 증가시키기 위하여 첨가제로서 다량의 LiBF<sub>4</sub>를 필요로 한다 (수소화 기질에 대하여 최대 5.8 mol%, 촉매에 대하여 최대 100 몰당량). 다량의 LiBF<sub>4</sub>는, 이러한 다량의 플루오라이드 이온(수소화 기질의 최대 23.2%)의 존재가 규모확대(scale-up) 시에 강철 압력 반응기의 부식에 관한 문제를 제기할 수

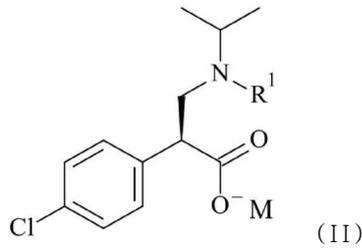
있기 때문에 공업적 공정에 있어서 단점이다. 한편, LiBF<sub>4</sub> 첨가제를 사용하더라도 상기 촉매는 본 발명의 신규한 촉매의 활성(예컨대 최대 S/C 10'000)에 도달하지 못한다.

[0153] 예컨대 당해 분야에 공지인 비대칭 수소화와 같은 균질하게 촉매화되는 반응은 여러 사이클의 추출 및 용액 농축을 포함하는 매우 수고로운 워크업(work-up) 절차를 필요로 한다. 더욱이, 당해 분야에 공지인 비대칭 수소화는 다량의 (수소화 기질에 대하여 최대 6 %wt; 촉매 중량의 최대 193 배) 포착제(scavenger) (예컨대 싸이올 수지)를 사용한 금속 촉매의 제거를 필요로 한다. 그러한 포착제 수지를 사용한 루테늄 오염물질의 제거는 현재까지 용이하지 않고 비용이 상당히 많이 든다. 게다가, 루테늄 함량은 단지 일부분만 (예컨대 약 50 ppm까지) 감소되고 다음 단계까지 전달되어, 부산물 형성의 잠재성이 증가된다. 이는 재료 및 노동 비용을 추가하고 잠재적인 불순물이 논의된다.

[0154] 결론적으로, 공지된 촉매 및 첨가제로부터의 수소화 생성물 정제 및 단리 공정의 효율이 낮다.

[0155] 대조적으로, 본 발명에 따른 방법은 수소화 혼합물로부터 직접 침전되고 용이하게 여과될 수 있는 화학식 (II)의 화합물의 염을 제공한다. 수소화 생성물의 그러한 단리 및 정제는 100% ee 및 5 ppm 검출 한계 이하의 루테늄 함량과 함께 고수율(>94%)을 제공한다. 본 발명자들이 발견한 비대칭 수소화의 반응 생성물의 워크업은 따라서 종래 방법보다 실질적으로 더 단순하고, 더 저렴하며 더 유용하다.

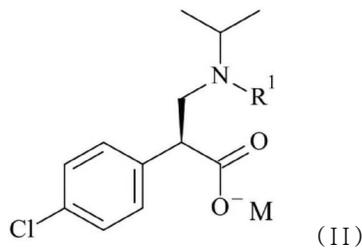
[0156] 본 발명의 한 양태는 화학식 (II)의 화합물에 관한 것이고



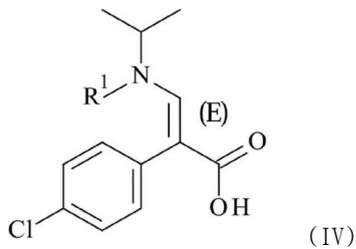
[0157] 여기서 R<sup>1</sup> 및 M은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0158] 본 발명의 한 양태는 소듐 (S)-3-(tert-뷰톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트인 화학식 (II)의 화합물에 관한 것이다.

[0160] 본 발명의 한 양태는 화학식 (II)의 화합물 제조 방법에 관한 것이고



[0161] 이는 화학식 (IV)의 화합물을



[0162] 금속 착화합물 촉매 (C)를 이용하여 비대칭 수소화하는 단계를 포함하고 여기서 R<sup>1</sup> 및 M은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0163] 본 발명의 한 구체예에서, 금속 착화합물 촉매 (C)는 루테늄 착화합물 촉매이다.

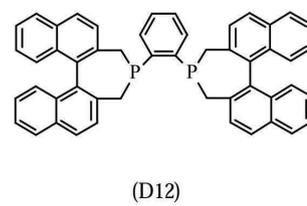
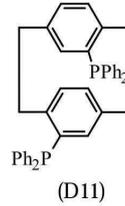
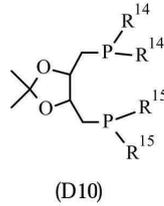
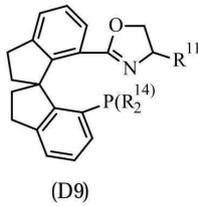
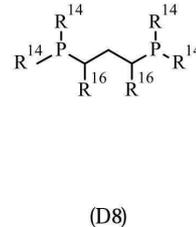
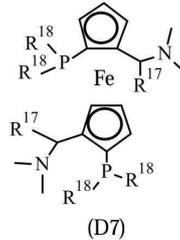
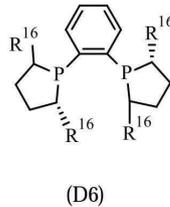
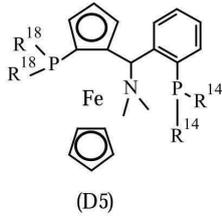
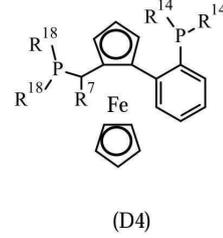
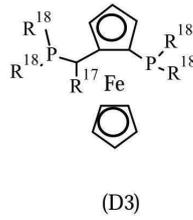
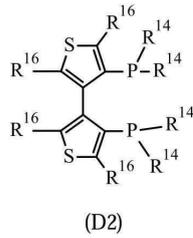
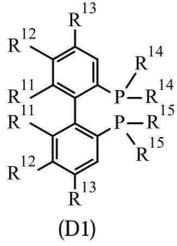
[0164] 본 발명의 한 구체예에서, 루테늄 착화합물 촉매는 산화수 II를 특징으로 하는 루테늄을 포함한다.

- [0167] 본 발명의 한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 카이랄 포스파인 리간드 (D)를 포함한다.
- [0168] 본 발명의 한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 리간드, 특히 중성 리간드 (L) 및/또는 음이온성 리간드 (Z)를 포함한다.
- [0169] 중성 리간드 (L)의 예는 올레핀, 가령 에틸렌 또는 프로필렌, 사이클로옥텐, 1,3-헥사다이엔, 노보나다이엔, 1,5-사이클로옥타다이엔, 벤젠, 헥사메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠, 및 p-사이멘 또는 용매, 가령 테트라하이드로퓨란, 다이메틸폼아마이드, 아세트나이트릴, 벤조나이트릴, 아세톤, 톨루엔 및 메탄올이다.
- [0170] 음이온성 리간드 (Z)의 예는 아세테이트( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ), 트라이플루오로아세테이트( $\text{CF}_3\text{COO}^-$ ),  $\eta^5$ -2,4-펜타다이엔일,  $\eta^5$ -2,4-다이메틸-펜타다이엔일, 및 할로젠 이온, 가령 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 또는 아이오다이드이다.
- [0171] 루테튬 착화합물 촉매가 하전될 경우, 이는 비-배위 음이온 (Y)을 추가로 포함한다. 비-배위 음이온 (Y)의 예는 할로젠 이온, 가령 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 또는 아이오다이드,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{B}(\text{페닐})_4^-$ ,  $\text{B}(3,5\text{-다이-트라이플루오로메틸-페닐})_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , 및  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ 이다.
- [0172] 루테튬 착화합물 촉매는  $\text{AlCl}_3$ 와 같은 루이스산에 선택적으로 추가로 배위될 수 있다.
- [0173] 본 발명의 한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 화학식 (C1), (C2) 또는 (C3)의 화합물로부터 선택된다:
- [0174]  $\text{Ru}(\text{Z})_2\text{D}$  (C1)
- [0175]  $[\text{Ru}(\text{Z})_{2-p}(\text{D})(\text{L})_m](\text{Y})_p$  (C2)
- [0176]  $\text{Ru}(\text{E})(\text{E}')(\text{D})(\text{F})$  (C3)
- [0177] 여기서:
- [0178] D는 카이랄 포스파인 리간드이고;
- [0179] L은  $\text{C}_{2-7}$  알켄, 사이클로옥텐, 1,3-헥사다이엔, 노보나다이엔, 1,5-사이클로옥타다이엔, 벤젠, 헥사메틸벤젠, 1,3,5-트라이메틸벤젠, p-사이멘, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸폼아마이드, 아세트나이트릴, 벤조나이트릴, 아세톤, 톨루엔 및 메탄올로부터 선택된 중성 리간드이고;
- [0180] Z는 하이드라이드, 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드,  $\eta^5$ -2,4-펜타다이엔일,  $\eta^5$ -2,4-다이메틸-펜타다이엔일 또는 기  $\text{A-COO}^-$ 로부터 선택된 음이온성 리간드이고,
- [0181] 단 둘의 Z가 Ru 원자에 부착될 경우 이들은 동일하거나 상이할 수 있음;
- [0182] A는  $\text{C}_{1-7}$  알킬,  $\text{C}_{1-7}$  할로알킬, 아릴, 또는 할로아릴이고;
- [0183] Y는 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{B}(\text{페닐})_4^-$ ,  $\text{B}(3,5\text{-다이-트라이플루오로메틸-페닐})_4^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , 및  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3^-$ 로부터 선택된 비-배위 음이온이고;
- [0184] F는 선택적으로 카이랄 다이아민이고;
- [0185] E 및 E'은 모두 할로젠 이온이거나, E는 하이드라이드이고 E'는  $\text{BH}_4^-$ 이고;
- [0186] m은 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0187] p는 1 또는 2이다.
- [0188] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 화학식 (C1) 또는 (C2)의 화합물로부터 선택되고 여기서 Z, D, L, Y, m 및 p는 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0189] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 화학식 (C1)의 화합물로부터 선택되고, 여기서 Z 및 D는

본 명세서에 기재된 바와 같다.

- [0190] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는  $Ru(Z)_2D$ 이고, 여기서 Z 및 D는 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0191] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 화학식 (C2)의 화합물로부터 선택되고, 여기서 Z, D, L, Y, m 및 p는 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0192] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 화학식 (C3)의 화합물로부터 선택되고, 여기서 E, E', D 및 F는 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0193] 본 발명의 특정한 구체예에서, 음이온성 리간드 (Z)는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, OAc, 및 TFA로부터 독립적으로 선택된다.
- [0194] 본 발명의 특정한 구체예에서, 음이온성 리간드 (Z)는  $A-COO^-$ 이다.
- [0195] 본 발명의 특정한 구체예에서, A는  $-CF_3$ 이다.
- [0196] 본 발명의 특정한 구체예에서, 음이온성 리간드 (Z)는 트라이플루오로아세트레이트(TFA)이다.
- [0197] 본 발명의 특정한 구체예에서, 중성 리간드 (L)는 벤젠( $C_6H_6$ ), p-사이멘(pCym), 및 아세트나이트릴(AN)로부터 독립적으로 선택된다.
- [0198] 본 발명의 특정한 구체예에서, 중성 리간드 (L)는 벤젠( $C_6H_6$ )이다.
- [0199] 본 발명의 특정한 구체예에서, 비-배위 음이온 (Y)는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드 및  $BF_4^-$ 로부터 선택된다.
- [0200] 본 발명의 특정한 구체예에서, 비-배위 음이온 (Y)는  $BF_4^-$ 이다.
- [0201] 본 발명의 특정한 구체예에서, m은 1 또는 4이다.
- [0202] 본 발명의 특정한 구체예에서, m은 1이다.
- [0203] 본 발명의 특정한 구체예에서, m은 4이다.
- [0204] 본 발명의 특정한 구체예에서, p는 1이다.
- [0205] 본 발명의 특정한 구체예에서, p는 2이다.
- [0206] 본 발명의 특정한 구체예에서, E 및 E'은 모두 클로라이드이다;
- [0207] 본 발명의 특정한 구체예에서, 카이랄 다이아민 F는 (1S,2S)-1,2-다이페닐에틸렌다이아민(S,S-DPEN)이다.
- [0208] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 루이스산, 특히  $AlCl_3$ 에 배위된다.

[0209] 본 발명의 한 구체예에서, 카이랄 포스파인 리간드 D는 화학식 (D1) 내지 (D12)의 화합물로부터 선택된다:



[0210]

[0211] 여기서:

[0212]  $R^{11}$ 은  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{1-7}$  알콕시, 벤질옥시, 하이드록시 또는  $C_{1-7}$  알킬-C(O)O-이고;

[0213]  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 각각 독립적으로 수소,  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{1-7}$  알콕시 또는 다이( $C_{1-7}$  알킬)아미노이고;

[0214] 또는

[0215] 서로 합쳐진, 동일한 페닐기에 부착된  $R^{11}$  및  $R^{12}$ , 또는 동일한 페닐기에 부착된  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은  $-X-(CH_2)_r-Y$ 이고, 여기서 X는 -O-, 또는 -C(O)O-이고, Y는 -O-, -N(저급-알킬)-, 또는  $-CF_2-$ 이고 r은 1 내지 6의 정수이고; 또는

[0216] 서로 합쳐진 둘의  $R^{11}$ 은  $-O-(CH_2)_s-O-$  또는  $O-CH(CH_3)-(CH_2)_s-CH(CH_3)-O-$ 이고, 여기서 s는 1 내지 6의 정수이고; 또는

[0217]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ , 또는  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 나프틸, 테트라하이드로나프틸 또는 다이벤조퓨란 고리를 형성하고;

[0218]  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 각각 독립적으로,  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{1-7}$  알콕시, 다이( $C_{1-7}$  알킬)아미노, 모폴린일, 페닐, 트라이( $C_{1-7}$  알킬)실릴,  $C_{1-7}$  알콕시카보닐, 하이드록시카보닐, 하이드록시설포닐,  $(CH_2)_t-OH$  및  $(CH_2)_t-NH_2$ (여기서 t는 1 내지 6의 정수)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 7 치환기로 선택적으로 치환된,  $C_{1-7}$  알킬,  $C_{3-8}$  사이클로알킬, 페닐, 나프틸 또는 헤테로아릴이고;

[0219]  $R^{16}$ 은  $C_{1-7}$  알킬이고;

[0220]  $R^{17}$ 은  $C_{1-7}$  알킬이고; 그리고

[0221] R<sup>18</sup>은 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬 또는 C<sub>1-7</sub> 알킬이다.

[0222] 본 발명의 특정한 구체예에서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 화학식 (D1)의 화합물로부터 선택되고, 여기서 R<sup>11</sup> 내지 R<sup>15</sup>는 본 명세서에 기재된 바와 같다.

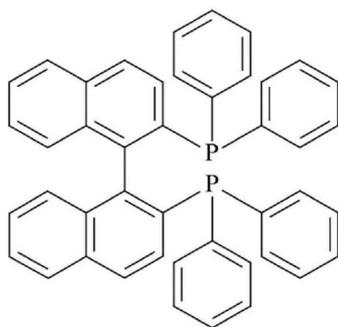
[0223] 본 발명의 특정한 구체예에서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 (R)-3,5-Xyl-BINAP, (R)-BINAP, (S)-2-퓨릴-MeOBIPHEP, (S)-BINAP, (S)-BINAPHANE, (S)-BIPHEMP, (S)-MeOBIPHEP, (S)-pToI-BINAP, (S)-TMBTP 및 (S,S)-iPr-DUPHOS로부터 선택된다.

[0224] 본 발명의 특정한 구체예에서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 (S)-BIPHEMP, (S)-BINAP, 및 (S)-MeOBIPHEP로부터 선택된다.

[0225] 본 발명의 특정한 구체예에서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 (S)-BINAP이다.

[0226] 본 발명의 특정한 구체예에서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는 (S)-2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸이다.

[0227] 본 발명의 특정한 구체예에서, 카이랄 포스파인 리간드 (D)는



[0228] 이다.

[0229] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테튬 착화합물 촉매는 다음의 군으로부터 선택된다:

[0230] Ru(TFA)<sub>2</sub>((R)-3,5-Xyl-BINAP),

[0231] Ru(OAc)<sub>2</sub>((S)-2-퓨릴-MeOBIPHEP),

[0232] Ru(OAc)<sub>2</sub>((S)-BINAP),

[0233] [Ru(OAc)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]AlCl<sub>3</sub>,

[0234] Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP),

[0235] Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAPHANE),

[0236] Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BIPHEMP),

[0237] Ru(OAc)<sub>2</sub>((S)-MeOBIPHEP),

[0238] Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-TMBTP),

[0239] Ru(TFA)<sub>2</sub>((S,S)-iPr-DUPHOS),

[0240] [Ru((R)-BINAP)(pCym)(AN)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,

[0241] [RuBr((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]Br,

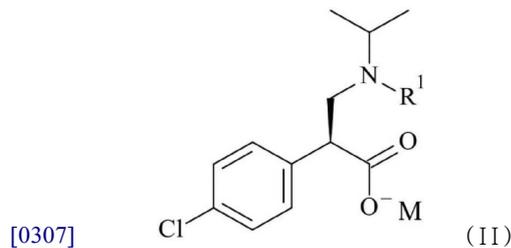
[0242] [RuCl((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]BF<sub>4</sub>,

[0243] [RuCl((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]Cl,

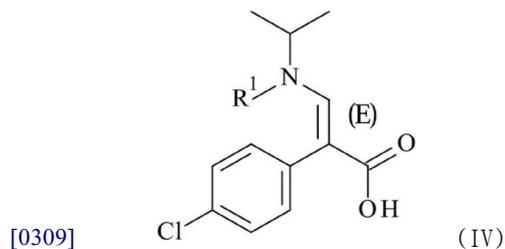
- [0244]  $[\text{RuI}((S)\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{I}$ ,
- [0245]  $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})(\text{AN})_4](\text{BF}_4)_2$ , 및
- [0246]  $\text{RuCl}_2((S)\text{-pTo1-BINAP})(S, S\text{-DPEN})$ .
- [0247] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테늄 착화합물 촉매는 다음의 군으로부터 선택된다:
- [0248]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((R)\text{-3,5-Xy1-BINAP})$ ,
- [0249]  $\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-2-퓨릴-MeOBIPHEP})$ ,
- [0250]  $\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-BINAP})$ ,
- [0251]  $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-BINAP})]\text{AlCl}_3$ ,
- [0252]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S)\text{-BINAP})$ ,
- [0253]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S)\text{-BINAPHANE})$ ,
- [0254]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S)\text{-BIPHEMP})$ ,
- [0255]  $\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-MeOBIPHEP})$ ,
- [0256]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S)\text{-TMBTP})$ ,
- [0257]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S, S)\text{-iPr-DUPHOS})$ ,
- [0258]  $[\text{Ru}((R)\text{-BINAP})(\text{pCym})(\text{AN})](\text{BF}_4)_2$ ,
- [0259]  $[\text{RuBr}((S)\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{Br}$ ,
- [0260]  $[\text{RuCl}((S)\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{BF}_4$ ,
- [0261]  $[\text{RuI}((S)\text{-BINAP})(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{I}$ ,
- [0262]  $[\text{Ru}((S)\text{-BINAP})(\text{AN})_4](\text{BF}_4)_2$ , 및
- [0263]  $\text{RuCl}_2((S)\text{-pTo1-BINAP})(S, S\text{-DPEN})$ .
- [0264] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테늄 착화합물 촉매는 다음의 군으로부터 선택되는 화학식 (C1)의 화합물로부터 선택된다:
- [0265]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((R)\text{-3,5-Xy1-BINAP})$ ,
- [0266]  $\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-2-퓨릴-MeOBIPHEP})$ ,
- [0267]  $\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-BINAP})$ ,
- [0268]  $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-BINAP})]\text{AlCl}_3$ ,
- [0269]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S)\text{-BINAP})$ ,
- [0270]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S)\text{-BINAPHANE})$ ,
- [0271]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S)\text{-BIPHEMP})$ ,
- [0272]  $\text{Ru}(\text{OAc})_2((S)\text{-MeOBIPHEP})$ ,
- [0273]  $\text{Ru}(\text{TFA})_2((S)\text{-TMBTP})$ , 및

- [0274] Ru(TFA)<sub>2</sub>((S,S)-iPr-DUPHOS).
- [0275] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테늄 착화합물 촉매는 다음의 군으로부터 선택되는 화학식 (C2)의 화합물로부터 선택된다:
- [0276] [Ru((R)-BINAP)(pCym)(AN)](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,
- [0277] [RuBr((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]Br,
- [0278] [RuCl((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]BF<sub>4</sub>,
- [0279] [RuCl((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]Cl,
- [0280] [RuI((S)-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]I, 및
- [0281] [Ru((S)-BINAP)(AN)<sub>4</sub>](BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.
- [0282] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테늄 착화합물 촉매는 화학식 (C3)의 화합물, 특히 RuCl<sub>2</sub>((S)-pTol-BINAP)(S,S-DPEN)이다.
- [0283] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테늄 착화합물 촉매는 Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)이다.
- [0284] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테늄 착화합물 촉매는 [RuCl(S-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]Cl이다.
- [0285] 본 발명의 특정한 구체예에서, 루테늄 착화합물 촉매는 [RuCl(S-BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]Cl이 아니다.
- [0286] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 알코올, 탄화수소, 염소화 탄화수소, 플루오린화 및 폴리플루오린화 지방족 또는 방향족 탄화수소, 초임계 또는 액체 이산화탄소, THF, 물 또는 이들의 혼합으로부터 선택된 용매 중에서 수행된다.
- [0287] 비대칭 수소화를 위한 특정한 용매는 알코올, 염소화 탄화수소 및 THF이다.
- [0288] 비대칭 수소화를 위한 특정한 용매는 MeOH, EtOH, i-PrOH, EtOH/사이클로펜틸 메틸 에터, EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOH/EtOAc, EtOH/THF, EtOH/H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 THF의 목록으로부터 선택된다.
- [0289] 비대칭 수소화에 대한 가장 특정한 용매는 에탄올(EtOH)이다.
- [0290] 용매는 단독으로 또는 위에 언급된 용매들의 혼합으로 사용될 수 있다.
- [0291] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 1 내지 50 %wt, 특히 5 %wt, 10%wt, 20 %wt 또는 30 %wt의 화학식 (IV)의 화합물 농도에서 수행된다.
- [0292] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 화학식 (IV)의 화합물의 10 내지 25 %wt의 농도에서 수행된다.
- [0293] 놀랍게도 특수한 경우에, 특정 첨가제의 첨가가 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화를 개선함이 밝혀졌다. 루테늄 촉매의 활성 및 안정성이 실질적으로 개선되고 그러므로 요구되는 촉매의 양이 감소되는 것으로 가정된다. 더 적은 양의 촉매 사용은 단순화된 워크업 및 감소된 비용을 야기한다.
- [0294] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 LiBF<sub>4</sub>, LiPF<sub>6</sub>, LiO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>, NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr, KI, LiCl, LiBr, LiI, HBF<sub>4</sub>, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 및 CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H의 목록으로부터 선택된 1종 이상의 첨가제를 추가로 포함한다.
- [0295] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 첨가제로서 LiBF<sub>4</sub>, LiPF<sub>6</sub> 또는 LiO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub>을 포함하지 않는다. 이들의 매우 부식성인 특성을 고려하여, 그러한 플루오라이드 함유 첨가제는 취급하기 어렵고 따라서 바람직하지 않다.
- [0296] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 NaCl, NaBr, KCl, KBr, HCl 및 HBr의 목록으로부터 선택된 1종 이상의 첨가제를 추가로 포함한다.

- [0297] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는  $\text{LiBF}_4$ ,  $\text{HBF}_4$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 및  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 의 목록으로부터 선택된 1종 이상의 첨가제를 추가로 포함한다.
- [0298] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는  $\text{LiBF}_4$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaBr}$ ,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{LiBr}$ ,  $\text{LiI}$ ,  $\text{HBF}_4$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 및  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 의 목록으로부터 선택된 1종 이상의 첨가제를 추가로 포함한다.
- [0299] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 수소 공급원으로서 수소를 사용하여 수행된다.
- [0300] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 1 내지 150 bar, 특히 10 내지 30 bar, 가장 구체적으로 17 내지 21 bar의 수소 압력에서 수행된다.
- [0301] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 10 내지  $120^\circ\text{C}$ , 특히 20 내지  $90^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행된다.
- [0302] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 5 내지 30 h, 특히 6 내지 25 h, 더욱 구체적으로 6 내지 23 h의 시간 동안 수행된다.
- [0303] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 5 내지 100'000, 특히 100 내지 15'000, 가장 구체적으로 100 내지 10'000의 기질/촉매 비율(S/C)에서 수행된다.
- [0304] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 회분식으로 수행된다.
- [0305] 본 발명의 특정한 구체예에서, 화학식 (IV)의 화합물의 비대칭 수소화는 연속식으로 수행된다.
- [0306] 본 발명의 한 양태는 화학식 (II)의 화합물 제조 방법에 관한 것이고



[0308] 이는 화학식 (IV)의 화합물을



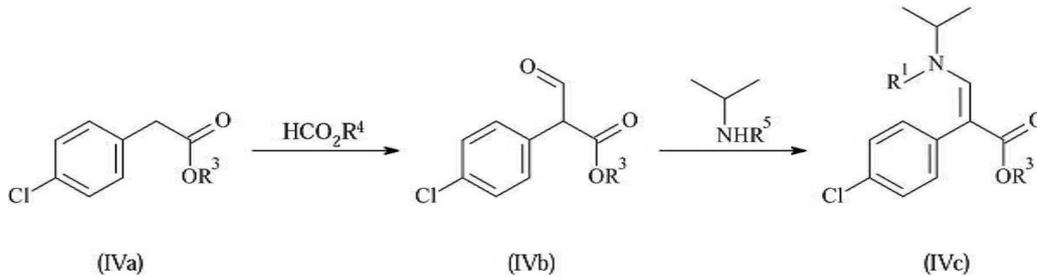
- [0310] 금속 착화합물 촉매 (C)를 이용하여 비대칭 수소화하는 단계, 이어서 수소화 반응 혼합물에 화학식  $\text{C}_{1-7}$  알킬-OM의 금속 알콕사이드의 알코올 용액을 첨가하여 염을 형성하는 단계를 포함하고, 여기서  $\text{R}^1$  및 M은 본 명세서에 정의된 바와 같다.
- [0311] 본 발명의 한 양태는 이전의 산 중간체의 단리 또는 정제 없이 금속 착화합물 촉매 (C)를 이용하여 화학식 (IV)의 화합물을 비대칭 수소화하는 단계, 이어서 수소화 반응 혼합물에 화학식  $\text{C}_{1-7}$  알킬-OM의 금속 알콕사이드의 알코올 용액을 첨가하여 염을 형성하는 단계를 포함하는 화학식 (II)의 화합물 제조 방법에 관한 것이고, 여기서  $\text{R}^1$  및 M은 본 명세서에 정의된 바와 같다.
- [0312] 본 발명의 특정한 구체예에서, 염 형성 단계에서 사용된 금속 알콕사이드는 MeOM, EtOM, iPrOM, nPrOM, nBuOM, iBuOM 또는 tBuOM, 가장 구체적으로 EtOM이다.
- [0313] 본 발명의 특정한 구체예에서, 염 형성 단계에서 용매로서 사용된 알코올은  $\text{C}_{1-7}$  알킬-OH, 더욱 구체적으로

MeOH, EtOH, iPrOH, nPrOH, nBuOH, iBuOH 또는 tBuOH, 가장 구체적으로 EtOH이다.

[0314] 본 발명의 한 양태는 금속 착화합물 촉매 (C)를 이용하여 화학식 (IV)의 화합물을 비대칭 수소화하는 단계, 이어서 수소화 반응 혼합물에 소듐 에톡사이드의 에탄올 용액을 첨가하여 염을 형성하는 단계를 포함하는 화학식 (II)의 화합물 제조 방법에 관한 것이다.

[0315] 화학식 (IV)의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 공지인 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물의 특정한 일반적 제조 방법이 반응식 2에 나타난다. 개별적인 반응 단계의 더욱 상세한 설명을 위하여, 하기 실시예 섹션을 참조하라.

[0316] 반응식 2



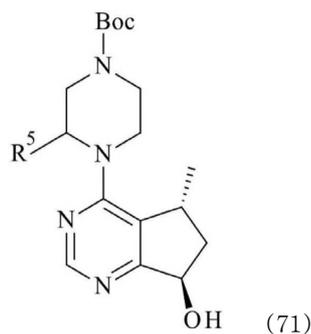
[0317] R<sup>3</sup>이 선택적으로 치환된 C<sub>1-7</sub> 알킬, 특히 에틸인 화학식 (IVa)의 화합물은 염기성 조건 하에, R<sup>4</sup>가 선택적으로 치환된 C<sub>1-7</sub> 알킬, 특히 에틸인 화합물 HCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>와 축합하여, 화학식 (IVb)의 화합물이 형성된다. 화학식 (IVb)의 화합물과 R<sup>5</sup>가 수소, C<sub>1-7</sub> 알킬 또는 아미노 보호기인 아민 HN(아이소프로필)R<sup>5</sup>의 추가적인 축합이, 화학식 (IVc)의 화합물을 형성한다. 화학식 (IVc)의 화합물에서 R<sup>5</sup>가 수소인 경우, 추가적인 아민 보호가 수행되어 보호된 화학식 (IVc)의 화합물 (예컨대, 여기서 R<sup>5</sup>는 아미노 보호기, 가령 Boc)이 형성될 수 있다. 화합물 (IVc)의 에스터의 가수분해는 화학식 (IV)의 화합물을 제공한다.

[0319] 본 발명의 루테튬 착화합물 촉매는 원칙적으로 당해 분야에 공지인 방법으로 제조될 수 있다. 이들은 예컨대 *B. Heiser et al., Tetrahedron: Asymmetry 1991, 2, 51*; 또는 *N. Feiken et al., Organometallics 1997, 16, 537*; 또는 *J.-P. Genet, Acc. Chem. Res. 2003, 36, 908*; 또는 *K. Mashima et al., J. Org. Chem. 1994, 53, 3064*; *Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1703-1707*; 또는 *M.P. Fleming et al., US 6,545,165 B1*, 및 이들에 인용된 참조문헌; 그리고 구체적으로 페로센-기초 Ru-착화합물에 대한 *O. Briel et al. in Catalysis of Organic Reactions, CRC Press, Boca Raton, 2009*에 따라 단리되거나 직접 사용(인 시튜 제조)될 수 있고, 이들 모든 문헌의 개시는 이들 전체가 모든 목적을 위하여 본 명세서에 참조에 의하여 편입된다.

[0320] [Ru(TFA)<sub>2</sub>(S)-BINAP)]의 합성은 *B. Heiser et al., Tetrahedron: Asymmetry 1991, 2, 51*에 개시된다.

[0321] 루테튬 착화합물 촉매는 인 시튜(in situ)로, 즉 사용 직전에 단리 없이 제조될 수 있다. 그러한 촉매가 제조되는 용액은 거울상선택성 수소화를 위한 기질을 이미 함유할 수 있거나 수소화 반응이 개시되기 직전에 용액이 기질과 혼합될 수 있다.

[0322] WO 2008/006040은 화학식(71)의 5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-7-올을 및 이의 제조 방법을 개시하고, 여기서 R<sup>5</sup>는 다양한 대안을 가질 수 있다.

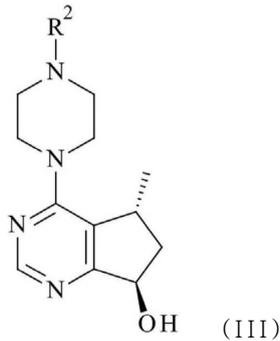


[0323]

[0324] 특히, WO 2008/006040은 수소의 존재에서 카이랄 촉매, Corey-Bakshi-Shibata (CBS) 촉매, 카이랄 리간드의 존재에서 보로하이드라이드 환원제, 또는 비-카이랄 환원제 (예컨대 H<sub>2</sub>, Pd/C)를 이용하여 5-메틸-5,6-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-7-온을 (R) 또는 (S)-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-7-올로 비대칭 환원하는 것을 개시한다.

[0325] 화학식 (III)의 화합물을 제조하기 위한 당해 분야에서 공지인 방법은 격렬한 반응 조건(예컨대 고압)을 필요로 함, 중금속 및 카이랄 보조물의 사용, 달성된 부분입체선택성이 단지 제한적(즉 88% de)이어서 추가적인 정제 단계를 필요로 함의 내재적인 단점을 나타낸다.

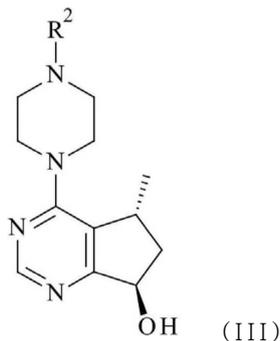
[0326] 본 발명의 발명자들은 신규한 화학식 (III)의 화합물 촉매적 제조 방법을 발견했고, 여기서 R<sup>2</sup>는 본 명세서에 기재된 바와 같다.



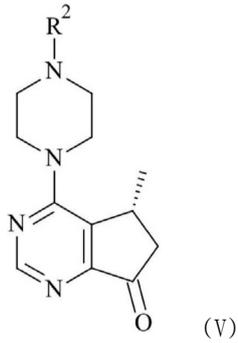
[0327] 이러한 본 발명에 따른 신규한 화학식 (III)의 화합물 제조 방법은 당해 분야에 공지인 방법과 비교하여 다수의 관련 이점을 특징으로 한다. 효소 환원의 장점은 이의 촉매적인 특성인, 차후의 형성된 부분입체이성질체 분할의 잠재적인 필요성을 피하는 매우 높은 부분입체선택성 및 온화한 반응 조건이다. 더욱이, 중금속 및 카이랄 보조물이 필요하지 않다.

[0329] 본 발명의 촉매 환원은 기술적 요건을 단순화하고, 성분의 수 및 양을 감소시키고 더 큰 공간-시간-수율을 가능하게 한다. 본 발명의 장점은 개선된 기술적 관련 기준, 가령 증가된 기질 농도 (최대 25%), 증가된 생성물 농도 (최대 25%), 감소된 보조인자 로딩 (최소 1/3000의 화학식 (V)의 화합물 및 최종 환원제로서 2-프로판올을 포함하는 더 단순한 보조인자 재생 시스템으로서 예시된다. 최종 환원제로서 2-프로판올을 포함하는 보조인자 재생 시스템은 두 번째 효소를 피하고, 점도를 낮추고, 산화된 보조기질로서의 글루콘산의 연속 중화를 피하고 형성된 아세트산의 연속 제거를 허용한다.

[0330] 본 발명의 한 양태는 화학식 (III)의 화합물 제조 방법에 관한 것이고



[0331] 이는 산화환원효소에 의하여 촉매화된 화학식 (V)의 화합물의 비대칭 환원 단계를 포함하고



- [0333]
- [0334] 여기서 R<sup>2</sup>는 본 명세서에 정의된 바와 같다.
- [0335] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 케토환원효소(ketoreductase)이다.
- [0336] 본 발명의 한 양태에서, 산화환원효소는 최소 95% 부분입체이성질체 과잉물(de)의 부분입체선택성, 특히 최소 98% de의 부분입체선택성, 더욱 구체적으로 최소 99% de의 부분입체선택성으로 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화한다.
- [0337] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 보조인자의 존재에서 산화환원효소에 의하여 촉매화된다.
- [0338] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에서 산화되는 보조인자는 NADH 또는 NADPH이다.
- [0339] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에서 산화되는 보조인자는 효소-커플링된 보조인자 재생(예컨대 최종 환원제로서 글루코스 및 글루코스 탈수소효소에 기초) 또는 기질 커플링된 재생(예컨대 보조기질로서 이차 알코올 이용)을 적용하여 인 시튜 재생된다.
- [0340] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에서 산화되는 보조인자는 보조기질로서 글루코스 탈수소효소 및 글루코스를 이용하는 효소-커플링된 보조인자 재생에 의하여 인 시튜 재생된다.
- [0341] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에서 산화되는 보조인자는 보조기질로서 이차 알코올을 이용하는 기질-커플링된 재생에 의하여 인 시튜 재생된다.
- [0342] 본 발명의 한 양태에서, 기질 커플링된 재생을 위한 보조기질로서의 이차 알코올은 2-프로판올, 2-부탄올, 부탄-1,4-다이올, 2-펜탄올, 펜탄-1,5-다이올, 4-메틸-2-펜탄올, 2-헥산올, 헥산-1,5-다이올, 2-헵탄올, 또는 2-옥탄올, 특히 2-프로판올로부터 선택된다.
- [0343] 표적 반응 및 형성된 아세트론의 연속 제거를 또한 촉매화하는 동일한 효소에서 보조인자의 재생을 위하여 2-프로판올이 특히 유용하다.
- [0344] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다.
- [0345] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 다음의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다:
- [0346] KRED-NADPH-111 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),
- [0347] KRED-NADPH-112 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),
- [0348] KRED-NADPH-113 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),
- [0349] KRED-NADPH-114 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),
- [0350] KRED-NADPH-115 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),
- [0351] KRED-NADPH-121 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),

- [0352] KRED-NADPH-123 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),
- [0353] KRED-NADPH-145 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),
- [0354] KRED-NADPH-155 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터 입수),
- [0355] A231 (영국, 크레이캐번 소재의 Almac Group Ltd.로부터 입수), 및
- [0356] KRED-NADPH-136 (중국, 항저우 Enzysource로부터 입수).
- [0357] 추가적인 적합한 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 다음의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다:
- [0358] KRED-X1, PCT 국제 공개공보 제WO2010/025238A2호에 개시되고 SEQ. ID. NO. 34로서 동정된, *락토바실루스 케피르*(*Lactobacillus kefir*)로부터 엔지니어링된 케토환원효소, 및
- [0359] KRED-X2, PCT 국제 공개공보 제WO2009/029554A2호에 개시되고 SEQ. ID. NO. 138로서 동정된 *스포로볼로마이세스 살모니콜로*(*Sporobolomyces salmonicolor*)로부터 엔지니어링된 케토환원효소.
- [0360] 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 추가적인 적합한 산화환원효소는 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터) 상용화되어 입수 가능한 KRED-X1의 변이체이다.
- [0361] Codexis KRED 스페셜티 플레이트 프로젝트 "KRED-X1-SPECIALTY-PLT"로부터의 KRED 변이체 "P1B06"인, 엔지니어링된 케토환원효소 "KRED-X1-P1B06"가 특히 유용하다.
- [0362] 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 추가적인 적합한 산화환원효소는 (미국, 캘리포니아, 레드우드 시티 소재의 Codexis Inc.로부터) 상용화되어 입수 가능한 KRED-X1의 변이체이다. 다음의 Codexis KRED 스페셜티 플레이트 프로젝트 "KRED-X1.1-B06-SPECIALTY-PLT"로부터의 엔지니어링된 케토환원효소가 특히 유용하다:
- [0363] "KRED-X1.1-P1F01" (KRED 변이체 P1F01),
- [0364] "KRED-X1.1-P1H10" (KRED 변이체 P1H10),
- [0365] "KRED-X1.1-P1G11" (KRED 변이체 P1G11),
- [0366] "KRED-X1.1-P1C04" (KRED 변이체 P1C04),
- [0367] "KRED-X1.1-P1C11" (KRED 변이체 P1C11), 및
- [0368] "KRED-X1.1-P1C08" (KRED 변이체 P1C08).
- [0369] 엔지니어링된 케토환원효소 "KRED-X1.1-P1C04" 및 "KRED-X1.1-P1F01"이 특히 유용하다. 가장 특정한 케토환원효소는 엔지니어링된 케토환원효소 "KRED-X1.1-P1F01"이다.
- [0370] PCT 국제 공개공보 제WO2010/025085A2호 및 제WO2009/029554A2호가 그 전체가 모든 목적을 위하여 참조에 의하여 편입되고, 특히 상기 문헌 내의 양태는 산화환원효소의 제조 및 용도에 관련된다.
- [0371] 상기 언급된 모든 효소는 또한 보조인자 NADH를 이용할 수 있다.
- [0372] 본 발명의 한 특정한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 KRED-NADPH-111, KRED-NADPH-112, KRED-NADPH-113, KRED-NADPH-114, KRED-NADPH-115, KRED-NADPH-121, KRED-NADPH-123, KRED-NADPH-145, KRED-NADPH-155, A231, KRED-NADPH-136, KRED-X1, KRED-X2, KRED-X1-P1B06, KRED-X1.1-P1F01, KRED-X1.1-P1H10, KRED-X1.1-P1G11, KRED-X1.1-P1C04, KRED-X1.1-P1C11, 및 KRED-X1.1-P1C08의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다.
- [0373] 본 발명의 한 특정한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 KRED-X1, KRED-X2, KRED-X1-P1B06, KRED-X1.1-P1F01, KRED-X1.1-P1H10, KRED-X1.1-P1G11, KRED-X1.1-P1C04, KRED-X1.1-P1C11, 및 KRED-X1.1-P1C08의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다.
- [0374] 본 발명의 한 특정한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 KRED-X1, KRED-X2, KRED-X1-P1B06, KRED-X1.1-P1C04 및 KRED-X1.1-P1F01의 목록으로부터 선택된

부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다.

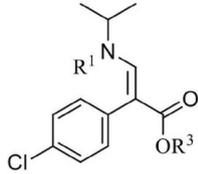
- [0375] 본 발명의 한 특정한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 KRED-X1, KRED-X1-P1B06, KRED-X1.1-P1C04 및 KRED-X1.1-P1F01의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다.
- [0376] 본 발명의 한 특정한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 KRED-X1 및 KRED-X2의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다.
- [0377] 본 발명의 한 특정한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 KRED-X1 및 KRED-X1-P1B06의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다.
- [0378] 본 발명의 한 특정한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 KRED-X1.1-P1C04 및 KRED-X1.1-P1F01의 목록으로부터 선택된 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소이다.
- [0379] 본 발명의 한 특정한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원을 촉매화하는 산화환원효소는 부분입체선택성 NADPH-의존성 산화환원효소 KRED-X1.1-P1F01이다.
- [0380] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 1종 이상의 유기 공용매의 존재에서 수성 매질 중에서 수행된다.
- [0381] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 1종 이상의 유기 공용매의 존재에서 수성 매질 중에서 수행되고, 여기서 유기 공용매는 1 내지 50 %V, 특히 4 내지 40 %V의 총 농도로 존재한다.
- [0382] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에 존재하는 공용매는 글리세롤, 2-프로판올, 다이에틸에터, tert.부틸메틸에터, 다이아이소프로필에터, 다이부틸에터, 메틸 테트라하이드로푸레인, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, 톨루엔, 헵테인, 헥세인, 사이클로헥센 및 이들의 혼합; 특히 2-프로판올의 목록으로부터 선택된다.
- [0383] 2-프로판올이 기질 커플링된 보조인자 재생을 위한 최종 반응물 역할을 할 수 있기 때문에 공용매로서 특히 유용하다.
- [0384] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 1°C 내지 50°C, 특히 20°C 내지 45°C의 반응 온도에서 수행된다.
- [0385] 상위 범위의 온도는 반응 속도를 증가시키고 아세트 제거를 촉진한다.
- [0386] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 5.5 내지 8.5의 pH에서 수행된다.
- [0387] 본 발명의 한 양태에서, 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원은 수성 완충제에서 수행된다. 적합한 완충제는 당해 분야의 숙련자에게 공지이다. 특정한 완충제는 2-(N-모폴리노)에테인설폰산(MES) 또는 포타슘 다이하이드로젠 포스페이트(PBS)이다.
- [0388] 최적 pH 범위 및 이에 따른 임의의 적합한 완충제는 이용된 특정한 산화환원효소에 의존한다.
- [0389] 본 발명의 한 양태는 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에 관한 것이고, 여기서 화학식 (V)의 화합물은 초기에 1 내지 25 %wt, 특히 10 내지 20 %wt의 농도로 존재한다.
- [0390] 본 발명의 한 양태는 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에 관한 것이고, 여기서 반응 농도(반응 혼합물 중의 화학식 (V)의 케톤 및 화학식 (III)의 카이랄 알코올의 총 농도)는 1 내지 25%wt, 특히 10 내지 20 %wt이다.
- [0391] 본 발명의 한 양태는 산화환원효소에 의하여 촉매화된 화학식 (V)의 화합물의 비대칭 환원에 이어서 추출 또는 여과에 의한 워크업(work up)을 포함하는 화학식 (III)의 화합물 제조 방법에 관한 것이다.
- [0392] 본 발명의 한 양태는 산화환원효소에 의하여 촉매화된 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에 관한 것이고, 여기서 생성물은 통상적으로 추출 또는 여과에 의하여 워크업된다.

[0393] 미정제 생성물 순도가 결정화에 의하여 더욱 증가될 수 있거나 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 차후의 반응 시퀀스에서 그대로 사용된다.

[0394] 본 발명의 한 양태는 산화환원효소에 의하여 촉매화된 화학식 (V)의 화합물의 비대칭 환원에 이어서, 추출 또는 여과에 의하고 추가로 결정화에 의한 워크업을 포함하는 화학식 (III)의 화합물 제조 방법에 관한 것이다.

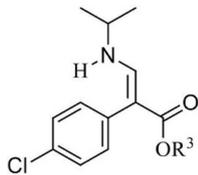
[0395] 본 발명의 한 양태는 화학식 (III)의 화합물로의 화학식 (V)의 화합물 비대칭 환원에 관한 것이고, 여기서 생성물은 통상적으로 추출 또는 여과에 의하고 추가로 결정화에 의하여 워크업된다.

[0396] 본 발명의 한 양태는 화학식 (IVc)의 화합물:



[0397] (IVc) ,

[0398] 또는 이들의 염 제조 방법에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>3</sup>은 본 명세서에 정의되고, 상기 방법은 화학식 (IVd)의 화합물:



[0399] (IVd) ,

[0400] 또는 이들의 염을, 화학식 IVc의 화합물 또는 이들의 염을 제공하기에 충분한 조건 하에 R<sup>1</sup>-X(여기서 X는 이탈기)와 접촉시키는 것을 포함한다.

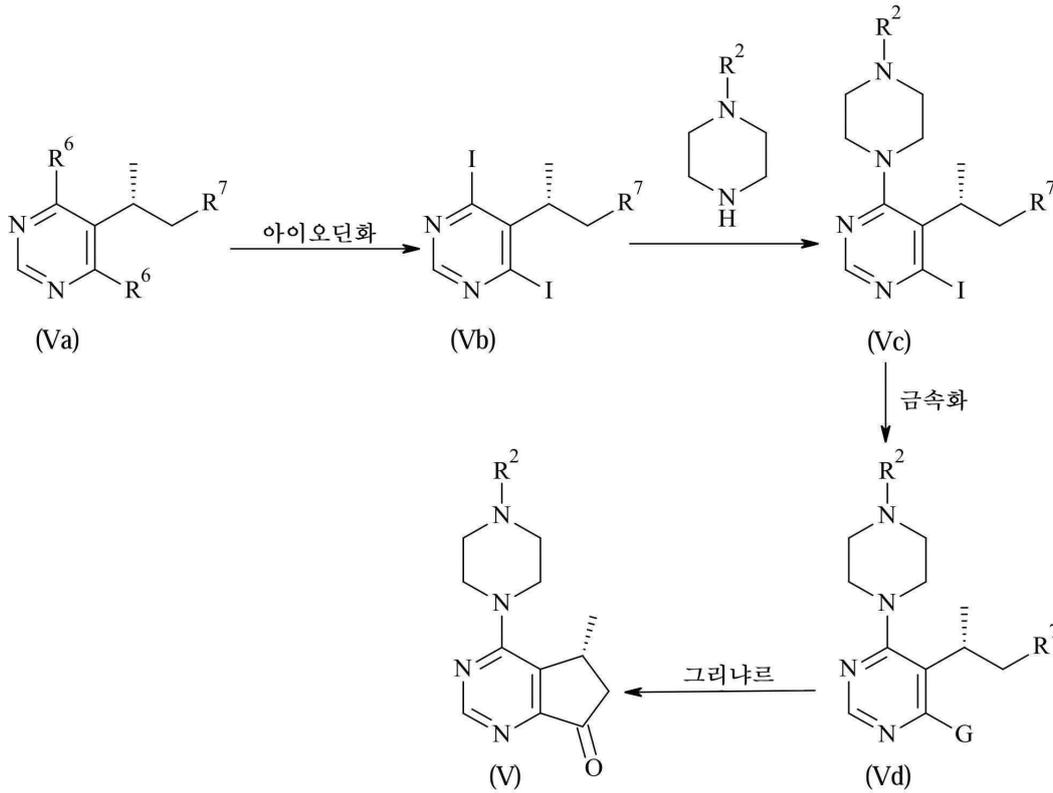
[0401] 한 구체예에서, 상기 방법은 에틸 (E)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)-아미노)-2-(4-클로로페닐)아크릴레이트, 또는 이들의 염 제조를 포함하고, 여기서 R<sup>1</sup>은 BOC 보호기이고, R<sup>3</sup>은 에틸이고, 그리고 여기서 R<sup>1</sup>-X는 (BOC)<sub>2</sub>O이다.

[0402] 한 특정한 구체예에서, 상기 방법은 화학식 IVc의 화합물 또는 이들의 염을 약 50% 초과 수율, 특히 약 75% 이상 수율로 제공하는 조건 하에, DMF를 포함하는 극성 용매 혼합물 중에서, 화학식 IVd의 화합물 또는 이들의 염을 약 8 당량 미만, 특히 약 4 당량 미만, 더욱 구체적으로 약 3 당량의 (BOC)<sub>2</sub>O와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0403] 한 더욱 특정한 구체예에서, 조건은 화학식 IVd의 화합물 또는 이들의 염을 약 3 당량 (BOC)<sub>2</sub>O, 및 각각 약 2 당량의 트라이부틸아민과 다이메틸아미노피리딘(DMAP)을 포함하는 염기성 혼합물과, DMF를 포함하는 극성 용매 혼합물 중에서 접촉시키는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 방법은 (BOC)<sub>2</sub>O의 첨가 동안 진공 하에 반응 혼합물로부터 액체의 일부를 제거하는 것을 추가로 포함한다.

[0404] 화학식 (V)의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 공지인 방법에 따라 제조될 수 있다. 특정한 일반적 화학식 (V)의 화합물 제조 방법이 반응식 3에 나타난다. 개별적인 반응 단계의 더욱 상세한 설명을 위하여, 하기 실시예 섹션을 참조하라.

[0405] 반응식 3



[0406]

[0407] 화학식 (Va)의 화합물과 아이오딘화제(예컨대 아이오다이드 염, 가령 NaI과, 선택적으로 산과)의 반응이 화학식 (Vb)의 다이아이오도피리미딘을 제공하고, 이는 일-보호된 피페라진과 추가로 반응하여 화학식 (Vc)의 화합물이 제공될 수 있다. 화학식 (Vc)의 화합물은 금속화제, 가령 그리냐르 시약 (예컨대 C<sub>1-7</sub> 알킬마그네슘 할라이드, 가령 iPrMgCl)로써 금속화되어 화학식 (Vd)의 화합물이 형성되고 이는 추가로 환형화되어 화학식 (V)의 사이클로펜틸 케톤이 형성되고, 여기서

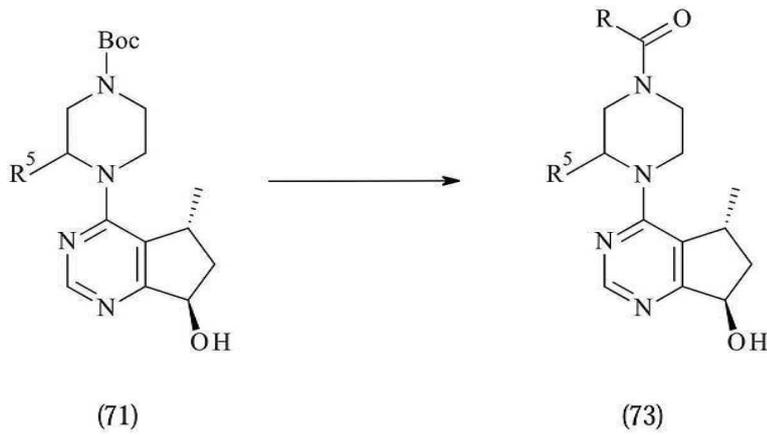
[0408] R<sup>2</sup>는 본 명세서에 기재된 바와 같고,

[0409] G는 Li 또는 Mg이고,

[0410] R<sup>6</sup>은 Cl 또는 OH이고,

[0411] R<sup>7</sup>은 -CN, -COOR<sup>a</sup> 또는 -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>이고, 여기서 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 수소, -OH, C<sub>1-7</sub> 알콕시, C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>2-7</sub> 알켄일, C<sub>2-7</sub> 알킨일, C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬, 페닐 또는 3 내지 12 원 헤테로사이클로알킬의 목록으로부터 독립적으로 선택되고; 또는 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 합쳐져 3-7 원 헤테로사이클로알킬이 형성된다.

[0412] WO 2008/006040은 화학식(73의 화합물 제조 방법을 개시하고, 여기서 산을 이용한 탈보호 후 화학식(71)의 화합물은 적절한 아미노산으로써 아실화되고, 여기서 R 및 R<sup>5</sup>는 다양한 대안을 가질 수 있다.



[0413]

[0414]

[0415]

[0416]

[0417]

[0418]

[0419]

[0420]

[0421]

[0422]

[0423]

[0424]

[0425]

선행 기술에 기재된 아실화 반응은 다음 결점을 나타낸다:

- 커플링제로서 HBTU를 이용하는 방법은 대규모 상용 제조 공정에 적합하지 않다. HBTU는 아나필락시스의 경우와 같은 심각한 산업위생 우려를 일으키고 직업적인 알레르기접촉피부염이 문헌에 기재된다 (*Hannu T. et al, Occup Med, 2006, 56 (6), 430-433* 및 *M. A. Aloor et al, Contact Dermatitis, 2010 62, 2 123*).

- 용매로서 다이클로로메테인을 이용하는 방법은 다이클로로메테인이 US에서 유해 공기 오염물질(HAP)로서 분류되었기 때문에 대규모 상용 제조 공정에 적합하지 않다. 더욱이, 국제조화기구(International Conference on Harmonisation, ICH)가 다이클로로메테인을 이의 내재된 독성으로 인하여 엄격한 1일 노출 허용량(permitted daily exposure, PDE)의 클래스 2 용매로 평가했다.

- 크로마토그래피를 이용하는 생성물의 정제는 매우 높은 용매 소비량 및 낮은 처리량으로 인하여 벌크 규모 소분자 제조에 허용되는 정제 방법이 아니다.

- 상용의 벌크 규모 반응 공정이 혼합물 중에 1종 이상의 용매를 포함하는 경우에, 용매는 서로간의 분리 및 증류를 이용한 재순환을 허용하도록 서로 충분히 떨어진 뚜렷한 비등점을 필요로 한다. 혼합물이 분리되지 않으므로 재순환 불가능한 네 가지 용매(예컨대 사이클로펜틸 메틸 에터(CPME) 포함)를 동일한 단계에서 포함하는 공정은 대규모 제조에 적합하지 않다.

- 모두 농축된 무기 염을 포함하는 다회 (예컨대 6회) 수성 추출을 필요로 하는 생성물들의 워크업은, 상당한 양의 오염된 폐수를 야기한다. 그러한 공정 조건은 환경적으로 불리한 제조 공정을 야기한다.

본 발명의 발명자들은 화학식 (I)의 화합물 제조를 위한 신규한 개선된 방법을 발견했고, 이는 염 특히 소듐 염인 화학식 (II)의 화합물을, 화학식 (III)의 화합물에 커플링하는 것을 포함한다. 염, 특히 소듐 염으로서 화학식 (II)의 화합물을 사용하는 것이, 유리 아미노산의 사용과 비교하여 그러한 방법을 용이하게 하고 단순화함이 밝혀졌다.

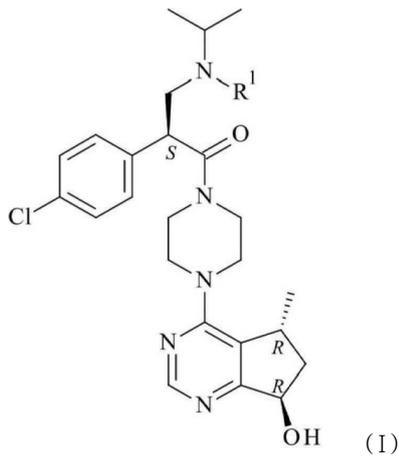
본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 제조 방법은 당해 분야에 설명된 방법과 비교하여 다수의 관련 장점을 특징으로 하며, 특히 예컨대:

- 화학식 (I)의 화합물의 워크업이 상당히 개선된다. 잘 분리되는 세 용매(아이소프로판올, 톨루엔 및 헵테인)만이 이용된다.

- 프로필포스폰산 무수물(T3P)은 알리지성 및 민감화 특성이 없는 무독성 커플링제이다.

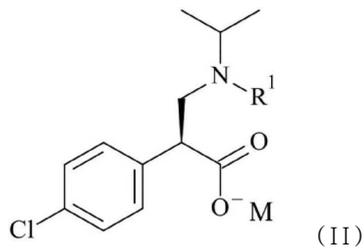
- 반응의 부산물은 수용성이고 그러므로 예컨대 3중(three-fold) 수성 추출에 의하여 용이하게 제거될 수 있다.

본 발명의 한 양태는 화학식 (I)의 화합물



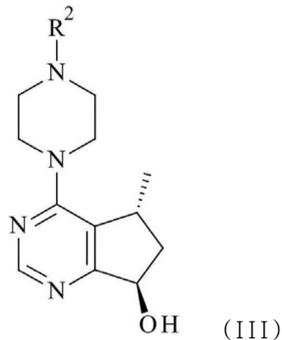
[0426]

[0427] 또는 이들의 염 제조 방법을 제공하고, 이는 화학식 (II)의 화합물과



[0428]

[0429] 화학식 (III)의 화합물의 커플링 반응을 포함하고



[0430]

[0431] 여기서  $R^1$ ,  $R^2$  및 M은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0432] 본 발명의 한 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 염 제조 방법을 제공하고, 이는 하기 반응 단계를 포함하는 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 커플링 반응을 포함하고 여기서  $R^1$ ,  $R^2$  및 M은 본 명세서에 정의된 바와 같다:

[0433] a) 산성 조건 하에 용매 중에서 화학식 (III)의 화합물을 탈보호하는 단계;

[0434] b) 염기를 사용하여 알칼리성 pH로 조정하는 단계;

[0435] c) 용매 중의 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 용액을 첨가하는 단계;

[0436] d) 용매 중의 커플링제를 포함하는 용액을 첨가하는 단계.

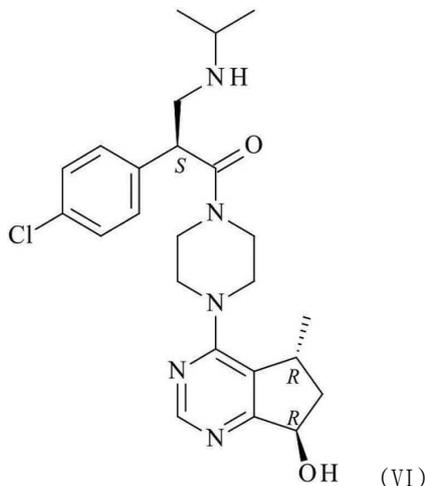
[0437] 본 발명의 한 양태에서, 단계 a)의 탈보호는 염산, 황산, 트라이플루오로 아세트산 또는 하이드로브롬산을 사용하여 수행된다.

[0438] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 a)의 탈보호는 염산을 사용하여 수행된다.

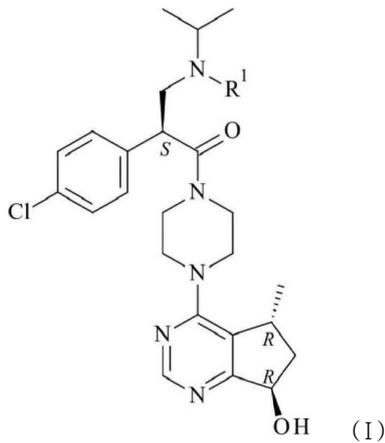
[0439] 본 발명의 한 양태에서, 단계 a)의 탈보호를 위하여 사용되는 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, n-부탄올, 및 tert-부탄올로부터 선택된다.

[0440] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 a)의 탈보호를 위한 용매는 n-프로판올 또는 아이소프로판올로부터 선택된다.

- [0441] 본 발명의 한 양태에서, 단계 a)의 탈보호는 50 내지 100℃, 특히 80℃의 온도에서 수행된다.
- [0442] 본 발명의 한 양태에서, 단계 a)의 탈보호는 0.1 내지 24 시간의 반응 시간 동안, 특히 1 내지 2 시간의 반응 시간 동안 수행된다.
- [0443] 본 발명의 한 양태에서, 단계 b)의 염기는 N-에틸 모폴린(NEM), 트라이에틸아민(TEA), 트라이(n-프로필)아민(TPA), 다이아이스프로필에틸아민(DIPEA), 피리딘 및 루티딘으로부터 선택된 액체 염기이다.
- [0444] 본 발명의 한 양태에서, 단계 b)의 염기는 N-에틸 모폴린(NEM)이다.
- [0445] 본 발명의 한 양태에서, 단계 b)에서 화학식 (III)의 화합물에 대하여 4 내지 8 당량의 염기, 특히 6 내지 7 당량의 염기, 가장 구체적으로 6.5 당량의 염기가 첨가된다.
- [0446] 본 발명의 한 양태에서, 단계 c)에서 사용되는 용매는 단계 a)에서 사용되는 용매와 동일하다.
- [0447] 본 발명의 한 양태에서, 단계 c)에서 사용되는 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, n-부탄올, 및 tert-부탄올로부터 선택된다.
- [0448] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 c)의 용매는 n-프로판올 또는 아이소프로판올로부터 선택된다.
- [0449] 본 발명의 한 양태에서, 단계 d)에서 사용되는 커플링제는 프로필포스폰산 무수물(T3P)이다.
- [0450] 본 발명의 한 양태에서, 단계 d)에서 사용되는 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, n-부탄올, tert-부탄올, 톨루엔, 아세트나이트릴, 테트라하이드로퓨란, N,N-다이메틸폼아마이드, 클로로폼, 메틸렌 클로라이드, 다이클로로메테인, 다이클로로에테인, 디에틸 에터, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 다이메틸 설펝사이드, N,N-다이메틸 아세트아마이드, N-메틸 피롤리딘온, 다이옥세인, 테트라하이드로피란, 피리딘, 2-프로판올, 2-부탄올, 에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 및 이들의 혼합으로부터 선택된다.
- [0451] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 d)에서 사용되는 용매는 n-프로판올 및 톨루엔의 혼합물 또는 아이소프로판올 및 톨루엔의 혼합물, 가장 구체적으로 n-프로판올 및 톨루엔의 혼합물로부터 선택된다.
- [0452] 본 발명의 한 양태에서, 단계 d)의 커플링 반응은 -10 내지 50℃, 특히 0 내지 25℃의 온도에서 수행된다.
- [0453] 본 발명의 한 양태에서, 단계 d)의 커플링 반응은 0.1 내지 24 시간의 반응 시간 동안, 특히 1 내지 4 시간의 반응 시간 동안 수행된다.
- [0454] 본 발명의 한 양태는 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물의 커플링 반응에 관한 것이고, 여기서 단계 d) 후 생성물은 수성 추출에 의하여 워크업된다.
- [0455] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 d) 이후 생성물의 워크업은 물을 사용한 1회 내지 6회 추출, 특히 물을 사용한 3회 추출을 포함한다.
- [0456] 본 발명의 한 양태는 화학식 (VI)의 화합물



- [0457] 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 제조 방법에 관한 것이고, 여기서 화학식 (I)의 화합물이 탈보호되고
- [0458]



[0459]

여기서 R<sup>1</sup>은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0460]

[0461] 본 발명의 한 양태는 화학식 (VI)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염 제조 방법에 관한 것이고, 여기서 화학식 (I)의 화합물이 탈보호되고, 여기서 R<sup>1</sup>은 본 명세서에 정의된 바와 같고, 상기 방법은 다음 반응 단계를 포함한다:

[0462] i) 산성 조건 하에 용매 중에서 화학식 (I)의 화합물을 탈보호하는 단계;

[0463] ii) 용매 중에서 염기를 사용하여 pH를 조정하는 단계;

[0464] iii) 선택적으로 화학식 (VI)의 화합물을 결정화하는 단계.

[0465] 본 발명의 한 양태에서, 단계 i)의 탈보호는 염산, 황산, 트라이플루오로 아세트산 또는 하이드로브롬산을 사용하여 수행된다.

[0466] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 i)의 탈보호는 염산을 사용하여 수행된다.

[0467] 본 발명의 한 양태에서, 단계 i)의 탈보호를 위하여 사용되는 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, 및 tert-부탄올 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0468] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 i)의 탈보호를 위하여 사용되는 용매는 n-프로판올, 아이소프로판올 및 n-프로판올/물의 1:1 혼합물로부터 선택된다.

[0469] 본 발명의 한 양태에서, 단계 i)의 탈보호는 30 내지 100°C, 특히 80°C의 온도에서 수행된다.

[0470] 본 발명의 한 양태에서, 단계 i)의 탈보호는 1 내지 24 시간의 반응 시간 동안, 특히 1 내지 4 시간의 반응 시간 동안 수행된다.

[0471] 본 발명의 한 양태에서, 단계 ii)의 염기는 n-프로판올/물의 1:1 혼합물 중의 NaOH이다.

[0472] 본 발명의 한 양태에서, 단계 ii)의 염기는 암모니아이다.

[0473] 본 발명의 한 양태에서, 단계 ii)에서 사용되는 용매는 단계 i)에서 사용되는 용매와 동일하다.

[0474] 본 발명의 한 양태에서, 단계 ii)에서 사용되는 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, n-부탄올, 및 tert-부탄올 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0475] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 ii)의 용매는 n-프로판올, 아이소프로판올 및 n-프로판올/물의 1:1 혼합물로부터 선택된다.

[0476] 본 발명의 특정 양태에서, pH의 조정은 아이소프로판올 중의 암모니아의 용액(2-4%wt, 특히 3.8 %wt) 또는 n-프로판올/물의 1:1 혼합물 중의 NaOH의 용액(5-10M, 특히 7M)을 적첨하여 수행된다.

[0477] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 ii)에서 조정 후 최종 pH는 pH 6 이상, 특히 pH 6 내지 7이다.

[0478] 본 발명의 한 양태에서, 단계 iii)의 결정화는 용매를 화학식 (VI)의 화합물의 결정화에 적합한 결정화 용매로 교환하여 수행된다.

[0479] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 iii)의 결정화 용매는 톨루엔, 헵테인, 테트라하이드로퓨란, 2-프로판올, 2-부

탄은, 에틸렌 글라이콜 다이메틸 에터, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트 및 이들의 혼합으로부터 선택된다.

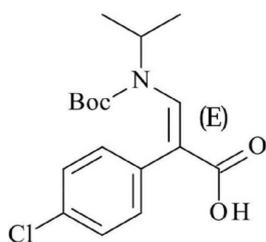
- [0480] 본 발명의 특정 양태에서, 단계 iii)의 결정화 용매는 에틸 아세테이트이다.
- [0481] 본 발명의 한 양태는 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 의하여 수득 가능한 화합물에 관한 것이다.
- [0482] 본 발명의 한 양태는 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 의하여 수득 가능한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0483] 본 발명의 한 양태는 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학식 (VI)의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup>은 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0484] 본 발명의 한 양태는 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학식 (VI)의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup>은 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0485] 본 발명의 한 양태는 본 명세서에 기재된 화학식 (VI)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0486] 본 발명의 한 양태는 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup> 및 M은 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0487] 본 발명의 한 양태는 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (II)의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup> 및 M은 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0488] 본 발명의 한 양태는 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0489] 본 발명의 한 양태는 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0490] 본 발명의 한 양태는 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (II)의 화합물 및 1 ppb 내지 100 ppm의 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 M은 본 명세서에 기재된 바와 같다.
- [0491] 본 발명의 한 양태는 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (II)의 화합물 및 1 ppb 내지 1 ppm의 화학식 (III)의 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이고, 여기서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 M은 본 명세서에 기재된 바와 같다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0492] **실시예**
- [0493] 다음의 실시예 1 - 15는 본 발명의 설명을 위하여 제공된다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 본 발명을 대표한다.

**실시예 1**

[0495] (E)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)아크릴산



- [0496]
- [0497] MTBE(189 L) 중의 에틸 포메이트(123.9 L, 1538.9 mol)의 용액에 에틸 4-클로로페닐아세테이트(120 kg, 604.1 mol)를 첨가했다. 혼합물을 15-30°C에서 30 min 동안 교반한 다음 내부 온도를 5°C 아래로 유지시키면서

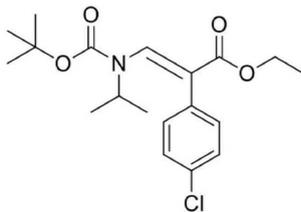
MTBE(1215.8 L) 중의 t-BuOK(136.8 kg, 1219.1 mol)의 혼합물을 첨가했다. 혼합물을 0-10℃에서 1.5 h 동안 교반했다. 내부 온도를 10℃ 아래로 유지시키면서 반응 혼합물을 염산의 수용액(35%, 560 L H<sub>2</sub>O 중의 99.8 L)에 첨가했다. 혼합물을 30 min 동안 0-10℃에서 최종 pH = 2가 관찰될 때까지 교반했다. 층을 분리하고 유기층을 25% NaCl 용액(496 L)으로 세척했다.

[0498] 혼합물을 -5℃까지 냉각한 다음 온도를 <10℃로 유지시키면서 아이소프로필아민(107.2 L, 1251.9 mol) 및 AcOH(70.5L, 1233.3mol)를 천천히 첨가했다. 혼합물을 3 h 동안 0-10℃에서 교반한 다음 유기층을 H<sub>2</sub>O(760 L), 15% 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(424 L) 및 이후 25% 수성 NaCl(650 L)로 세척했다. 수성층을 분리하고 DMF(443 L) 및 DMAP(14.4 kg, 117.9 mol)를 유기 용액에 첨가했다. 이후 혼합물을 60-65℃까지 가열하고 이어서 (Boc)<sub>2</sub>O(951.6 L, 4142 mol), DMF(228.6 L) 및 트라이에틸아민(263.0 L, 1821.8 mol)을 24 h에 걸쳐 천천히 첨가했다. ~6 h 교반 후, 혼합물을 실온까지 냉각하고 MTBE(1434 L), 물(1010 L) 및 10% 수성 시트르산(938 L)을 첨가했다. 수성층을 분리하고 혼합물을 25% 수성 NaCl(984 L)로 세척했다. 이후 온도를 50℃ 아래로 유지시키면서 유기층을 증류에 의하여 최소 작업 부피(~240 L)까지 농축했다. 이후 유기층을 5 h 동안 0-5℃에서 교반하고 여과했다. 필터 케이크를 헵테인(20.6 L)으로 세척하고 건조하여 (E)-에틸 3-((tert-부톡시카보닐)(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)아크릴레이트(세 단계에 걸쳐 148.55 kg, 63% 수율)가 백색 고체로 제공되었다.

[0499] (E)-에틸 3-((tert-부톡시카보닐)(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)아크릴레이트(133.5 kg, 362.9 mol)를 실온에서 교반되는 H<sub>2</sub>O(252 L), NaOH(58.25 kg, 1456 mol) 및 EtOH(383.5 L)의 혼합물에 첨가했다. 투명한 용액이 형성될 때까지 혼합물을 40-45℃까지 2.5 h 동안 가온했다. 온도를 50℃ 아래로 유지시키면서 혼합물을 최소 작업 부피까지 농축했다. 이후 혼합물을 10-25℃까지 냉각하고 최종 pH = 2~4를 획득할 때까지 HCl의 용액을 첨가했다(842 L의 2N HCl 및 11 L의 35% HCl). 수성층을 분리하고 유기층을 25% 수성 NaCl(810 L)으로 세척했다. 증류하며 n-헵테인을 첨가하여 현탁액이 형성되었다. 생성물을 수집하고 n-헵테인으로 세척하고 40-45℃에서 ~10 h 동안 건조하여 HPLC에 의한 99.9 % 순도를 가지는 110.7 kg(90.5% 수율)의 (E)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)아크릴산이 제공되었다. 단일 결정 x-선 분석을 이용하여 E-배열을 확인했다.

[0500] 실시예 1a

[0501] (E)-에틸 3-((tert-부톡시카보닐)(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)아크릴레이트

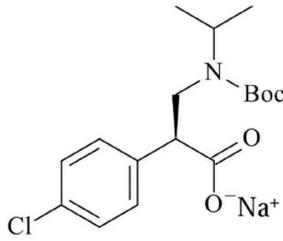


[0502]

[0503] 에틸 2-(4-클로로페닐)-3-(아이소프로필아미노)아크릴레이트(120 kg 에틸 2-(4-클로로페닐)아세테이트로부터 실시예 1에서 상기와 같이 제조됨, 0.604 kmol)의 농축된 용액에 DMF(354 kg)를 첨가하고 배치를 3 부피까지 농축했다. DMAP(14.0 kg, 114.6 mol) 및 n-Bu<sub>3</sub>N(224.21 kg, 1.21 kmol)을 첨가하고 혼합물을 70-75℃까지 가열하고 DMF(169kg) 용액 중의 (BOC)<sub>2</sub>O(330kg, 1.51 kmol)의 용액을 2 h에 걸쳐 70-75℃에서 첨가했다. 첨가를 완료한 후 약 200 L DMF를 진공하에 3 h에 걸쳐 75℃ 이하에서 제거했다. DMF(32.4 kg) 중의 (BOC)<sub>2</sub>O(68.6 kg, 0.314 kmol) 용액의 첨가를 0.5 h에 걸쳐 70-75℃에서 계속했다. 첨가를 완료한 후, 배치를 75℃ 이하의 온도에서 농축한 다음 약 23.5℃로 냉각했다. MTBE(899.6 kg)를 투입한 다음 혼합물을 약 12.6℃까지 냉각했다. 물(702 kg) 중의 시트르산 모노하이드레이트(197.4 kg) 용액을 10-20℃에서 첨가했다. 층을 분리하고 유기층을 5% 수성 NaCl(582 kg)로 세척했다. 층을 커팅하고 유기층을 50℃ 이하에서 240-360 L까지 농축했다. n-헵테인(77kg)을 투입한 후, 혼합물을 50℃ 이하에서 240-360 L까지 농축했다. n-헵테인(70kg)을 투입한 후, 현탁액을 4h 동안 0-10℃에서 교반하고 생성물을 원심분리에 의하여 수집했다. 케이크를 n-헵테인(28.2kg)으로 세척하고 (E)-에틸 3-((tert-부톡시카보닐)(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)아크릴레이트를 획득했고(170.6 kg, 77% 수율, 99.8A% HPLC), 이는 (E)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)아크릴산을 제조하기 위하여 이 실시예 1에서 상기와 같이 사용될 수 있다.

[0504] 실시예 2

[0505] 소듐 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트



[0506]

[0507]

글로브 박스 내에서 ( $O_2$  함량  $\leq 2$  ppm), 50 ml 오토클레이브에 6.8 g(20.0 mmol)의 (E)-2-(4-클로로페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산, 34 ml의 에탄올 및 4.81 mg(0.0051 mmol, S/C 4'000)의  $[Ru(TFA)_2((S)-BINAP)]$ 를 투입했다. 비대칭 수소화를 7 h 동안 60°C에서 18 bar의 수소 하에 수행했다. 실온까지 냉각한 후 오토클레이브로부터 압력을 해제하고 황색 반응 용액의 샘플을 분석하여 99.3 대 0.7의 S/R 거울상이성질체 비율과 함께 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산으로의 >99% 전환이 나타났다. 6 가지 유사한 수소화 실험의 미정제 반응 혼합물을 함유하는 (총 47.9 g의 (E)-2-(4-클로로페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산) 수소화 혼합물을 100 ml의 tert-부틸 메틸 에터의 보조로 1 l 유리 반응기에 아르곤 하에 옮긴 다음, 이후 소듐 에톡사이드의 에탄올 용액(52.3 ml, 140 mmol)을 50°C에서 교반하며 적첨했다. 황색을 띠는 침전물이 형성되었고 이를 상기 온도에서 이후 실온에서 밤새 교반했다. 침전된 생성물을 여과하고, t-부틸 메틸 에터/에탄올 4:1 혼합물(300 ml) 및 t-부틸 메틸 에터(200 ml)로 세척하고, 진공하에 일정 중량까지 건조하여 96.3 % 수율(49.03 g) 및 >99.9 내지 <0.1 %의 S/R 거울상이성질체 비율로 소듐 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트가 백색 결정으로 산출되었다.  $^1H-NMR$  ( $D_2O$ ):  $\delta$  7.32 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 3.65-3.85 둘의 bs, 아릴-CH 및 N-CH( $CH_3$ )<sub>2</sub>, 3.55 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.00 (d, 3H), 0.80 (bs, 3H).

[0508]

거울상이성질체 비율을 Chiralpak-AD-3 컬럼, 150 mm\*4.6 mm을 이용하여 HPLC에 의하여 결정했다. 용리액: A) 0.10% 트라이플루오르아세트산을 포함하는 n-헵테인, B) 에탄올, 유량: 1.25 ml/min, 25°C, 5  $\mu$ l 주입 부피, 220 nm. 체류 시간: (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산 2.48 min, (R)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산 2.77 min, (E)-2-(4-클로로페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산 3.16 min.

[0509] 실시예 3

[0510] 소듐 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트

[0511]

글로브 박스 내에서 ( $O_2$  함량  $\leq 2$  ppm), 185 ml 오토클레이브에 17.0 g(50.0 mmol)의 (E)-2-(4-클로로페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산, 70 ml의 에탄올 및 4.74 mg(0.005 mmol, S/C 10'000)의  $[Ru(TFA)_2((S)-BINAP)]$ 를 투입했다. 비대칭 수소화를 22 h 동안 70°C에서 18 bar의 수소 하에 수행했다. 실온까지 냉각한 후 오토클레이브로부터 압력을 해제하고 황색 반응 용액의 샘플을 분석하여 98.2 대 1.8의 S/R 거울상이성질체 비율과 함께 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산으로의 >99% 전환이 나타났다. 수소화 혼합물을 200 ml의 tert-부틸 메틸 에터의 보조로 400 ml 유리 반응기에 아르곤 하에 옮긴 다음 소듐 에톡사이드의 에탄올 용액(18.7 ml, 50 mmol)을 50°C에서 교반하며 적첨했다. 황색을 띠는 침전물이 형성되었고 이를 상기 온도에서 이후 실온에서 총 3.5 h 동안 교반했다. 침전된 생성물을 여과하고, t-부틸 메틸 에터/에탄올 4:1 혼합물(80 ml) 및 t-부틸 메틸 에터(20 ml)로 세척하고, 진공하에 일정 중량까지 건조하여 94.6 % 수율(17.35 g) 및 100 내지 0 %의 S/R 거울상이성질체 비율로 소듐 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트가 백색 결정으로 산출되었다.

[0512] 실시예 3a

[0513] 소듐 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로파노에이트

[0514]

글로브 박스 내에서 ( $O_2$  함량  $\leq 2$  ppm), 185 ml 오토클레이브에 10.0 g(29.4 mmol)의 (E)-2-(4-클로로페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산, 125 ml의 에탄올, 0.118 mL NaBr 수용액

(1M) 및 5.77 mg(0.006 mmol, S/C 5'000)의 [Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]를 투입했다. 비대칭 수소화를 22 h 동안 60 °C에서 18 bar의 수소 하에 수행했다. 실온까지 냉각한 후 오토클레이브로부터 압력을 해제하고 황색 반응 용액의 샘플을 분석하여 98 대 2의 S/R 거울상이성질체 비율과 함께 (S)-3-(tert-부톡시카보닐-아이소프로필-아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산으로의 >99% 전환이 나타났다. 수소화 혼합물을 10 mL 에탄올의 보조로 0.5L 반응기에 옮겼다. 반응 혼합물을 45°C에서 진공에서 65 mL의 잔여 부피까지 증발시켰다.

[0515] 70 ml의 tert-부틸 메틸 에터를 45°C에서 첨가했다. 이후 소듐 에톡사이드(11.4 g, 35 mmol)의 에탄올 용액을 45°C에서 교반하며 적첨했다. 깔때기를 1.3 g 에탄올로 행구었다. 황색을 띠는 침전물이 형성되었고 이를 상기 온도에서 1h 동안 이후 실온에서 1 h 동안 교반했다. 침전된 생성물을 여과하고, t-부틸 메틸 에터/에탄올 1:1 혼합물(13.6g) 및 t-부틸 메틸 에터(16g)로 세척하고, 진공하에 일정 중량까지 건조하여 89 % 수율(9.52 g) 및 100 내지 0 %의 S/R 거울상이성질체 비율로 소듐 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)프로파노에이트가 백색 결정으로 산출되었다.

[0516] **실시예 3b**

[0517] **소듐 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)프로파노에이트**

[0518] 글로브 박스 내에서 (O<sub>2</sub> 함량 ≤ 2 ppm), 185 ml 오토클레이브에 10.0 g(29.4 mmol)의 (E)-2-(4-클로로-페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산, 120 ml의 에탄올 (Ar 하에 증류됨), 0.118 mL NaCl 수용액(1M) 및 5.8 mg(0.006 mmol, S/C 5'000)의 [Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)]를 투입했다. 비대칭 수소화를 12 h 동안 60°C에서 18 bar의 수소 하에 수행했다. 실온까지 냉각한 후 오토클레이브로부터 압력을 해제하고 황색 반응 용액의 샘플을 분석하여 99 대 1의 S/R 거울상이성질체 비율과 함께 (S)-3-(tert-부톡시카보닐-아이소프로필-아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산으로의 >99% 전환이 나타났다. 수소화 혼합물을 10 mL 에탄올의 보조로 0.5L 반응기에 옮겼다. 반응 혼합물을 45°C에서 진공에서 65 mL의 잔여 부피까지 증발시켰다.

[0519] 70 ml의 tert-부틸 메틸 에터를 20°C에서 첨가했다. 이후 에탄올 중의 소듐 에톡사이드(21% (m/m), 9.5 g, 29.4 mmol)의 용액을 45°C에서 교반하며 적첨했다. 깔때기를 1.3 g 에탄올로 행구었다. 침전물이 형성되었고 이를 상기 온도에서 1h 동안 이후 실온에서 1 h 동안 교반했다. 침전된 생성물을 여과하고, t-부틸 메틸 에터/에탄올 1:1 혼합물(13.6g) 및 t-부틸 메틸 에터(16g)로 세척하고, 진공하에 일정 중량까지 건조하여 89 % 수율(9.5 g) 및 100 내지 0 %의 S/R 거울상이성질체 비율로 소듐 (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)프로파노에이트가 백색 결정으로 산출되었다.

[0520] **실시예 3c**

[0521] **(S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산**

[0522] 글로브 박스 내에서 (O<sub>2</sub> 함량 ≤ 2 ppm), 185 ml 오토클레이브에 17.1 g(50.0 mmol)의 (E)-2-(4-클로로-페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산 및 75 ml의 에탄올을 투입했다. 개별적인 플라스크에 4.79 mg(0.005 mmol, S/C 10'000)의 [Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)] 및 8.3 ml의 에탄올의 혼합물을 1.67 ml(0.10 mmol)의 물 중의 60 밀리몰 HCl 용액으로 처리하고, 결과적인 현탁액을 30 min 동안 교반한 다음 오토클레이브에 추가했다. 오토클레이브를 밀봉한 후 비대칭 수소화를 12 h 동안 60°C에서 18 bar의 수소 하에 수행했다. 실온까지 냉각한 후 오토클레이브로부터 압력을 해제하고 황색 반응 용액의 샘플을 분석하여 98.7 대 1.3의 S/R 거울상이성질체 비율과 함께 (S)-3-(tert-부톡시카보닐-아이소프로필-아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산으로의 99.5% 전환이 나타났다.

[0523] **실시예 3d**

[0524] **(S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산**

[0525] 첨가제로서 HBr를 사용하여 실시예 3c의 절차를 반복했다. 수소화가 99.8% 전환으로 진행되었고, 원하는 (S)-산이 98.7:1.3의 S/R 거울상이성질체 비율로 정량적 수율로 단리되었다.

[0526] **실시예 3e**

[0527] **(S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산**

[0528] 글로브 박스 내에서 ( $O_2$  함량  $\leq 2$  ppm), 185 ml 오토클레이브에 17.0 g(50.0 mmol)의 (E)-2-(4-클로로페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산 및 75 ml의 에탄올을 투입했다. 개별적인 플라스크에 9.59 mg(0.010 mmol, S/C 5'000)의  $[Ru(TFA)_2((S)-BINAP)]$  및 9.8 ml의 에탄올의 혼합물을 0.20 ml(0.20 mmol)의 물 중의 1 몰 HCl 용액으로 처리하고, 결과적인 현탁액을 30 min 동안 교반한 다음 오토클레이브에 추가했다. 오토클레이브를 밀봉한 후 비대칭 수소화를 12 h 동안 60°C에서 18 bar의 수소 하에 수행했다. 실온까지 냉각한 후 오토클레이브로부터 압력을 해제하고 황색 반응 용액의 샘플을 분석하여 99.0 대 1.0의 S/R 거울상이성질체 비율과 함께 (S)-3-(tert-부톡시카보닐-아이소프로필-아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산으로의 99.7% 전환이 나타났다.

[0529] 실시예 3f

[0530] (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)-프로피온산

[0531] 첨가제로서 LiBr를 사용하여 실시예 3f의 절차를 반복했다. 수소화가 98.9% 전환으로 진행되었고, 원하는 (S)-산이 98.5:1.5의 S/R 거울상이성질체 비율로 정량적 수율로 단리되었다.

[0532] 실시예 4

[0533] (S)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)-프로피온산

[0534] 글로브 박스 내에서 ( $O_2$  함량  $\leq 2$  ppm), 유리 인서트(insert) 및 자석 교반 막대가 구비된 35 ml 오토클레이브에 400 mg(1.18 mmol)의 (E)-2-(4-클로로페닐)-3-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카보닐-프로판-2-일아미노]프로프-2-에노산, 5.92 mg(0.00589 mmol)의  $[Ru(TFA)_2((S)-BINAP)]$  (S/C 200) 및 4 ml의 에탄올을 투입했다. 오토클레이브를 밀봉하고 20 bar의 수소로 가압하고, 비대칭 수소화를 교반하며 14 시간 동안 60°C에서 수행했다. 실온까지 냉각한 후 오토클레이브로부터 압력을 해제하고, 에탄올 용액을 진공에서 증발시켜 (S)-3-(tert-부톡시카보닐-아이소프로필-아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산이 정량적 수율 및 99:1의 S/R 거울상이성질체 비율로 함께 제공되었다. 전환은  $\geq 99.9\%$ 였다.

[0535] 실시예 5.1 내지 5.17(S) 또는 (R)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로피온산

[0536] 실시예 4의 절차를 상이한 카이랄 루테늄 촉매를 이용하여 반복하여 3-(tert-부톡시카보닐-아이소프로필-아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산의 상응하는 (R) 및 (S) 이성질체가 생성되었다. 결과가 촉매, 전환 % 및 S/R 거울상이성질체 비율과 함께 표 1에 나타난다. 반응 규모는 모든 실험에서 (각주에서 달리 구체적으로 명시되지 않는 한) 400 mg이었고, 온도는 60°C이었고, 수소 압력은 200의 S/C 비율에서 20 bar이었고, 반응 시간은 14 h였다. 반응기는 35 ml 오토클레이브였다. 나타난 첨가제의 양은 금속 촉매의 양에 대한 것으로 의도된다.

표 1

실시예	촉매	전환 (%)	비율 S:R
5.1	$Ru(OAc)_2((S)-BINAP)$	100	96.5:3.5
5.2	$Ru(OAc)_2((S)-MeOBIPHEP)$	100	94.0:6.0
5.3	$Ru(TFA)_2((S)-BINAP)$	100	99.0:1.0
5.4 a)	$[Ru((S)-BINAP)(AN)]_4(BF_4)_2$	99.6	98.4:1.6
5.5	$Ru(OAc)_2((S)-2-퓨릴-MeOBIPHEP)$	54	91.2:8.8
5.6 b)	$RuCl_2((S)-pToI-BINAP)(S,S-DPEN)$	61	99.0:1.0
5.7 b)	$Ru(TFA)_2((S)-TMBTP)$	100	98.4:1.6
5.8 b)	$Ru(TFA)((S,S)-iPr-DUPHOS)$	50	13.3:86.7
5.9 b)	$Ru(TFA)_2((R)-3,5-Xyl-BINAP)$	99.9	1.5:98.5
5.10	$Ru(TFA)_2((S)-BIPHEMP)$	100	99.3:0.8
5.11	$[Ru((R)-BINAP)(pCym)(AN)](BF_4)_2$	99.8	1.6:98.4
5.12 c)	$[RuCl((S)-BINAP)(C_6H_6)]BF_4$	99.3	98.9:1.1
5.13	$[RuI((S)-BINAP)(C_6H_6)]I$	77	98.8:1.1

5.14	[RuBr((S)-BINAP)(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )]Br	100	98.9:1.1
5.15	[Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)]AlCl <sub>3</sub>	100	98.5:1.5
5.16	[RuCl((S)-BINAP)(C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )]Cl	100	99.1:0.9
5.17 d)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAPHANE)	100	2.0:98.0

[0538] 35 ml 오토클레이브, 1.7 g 규모; S/C 250, 22 h. b) 1.7 g 규모, S/C 250, 14 h; c) 50 ml 오토클레이브 중의 6.8 g 기질, S/C 1500, 5 h. d) 2.56 mg [Ru(COD)(TFA)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> 및 2.2 몰당량의 카이랄 다이포스파인을 글로브 박스에서 3 ml의 에탄올 중에서 3 h 동안 50°C에서 교반하여 인 시류 제조된 촉매.

[0539] 실시예 6.1 내지 6.8

[0540] (S) 또는 (R)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로피온산

[0541] 실시예 5.1-5.16과 유사한 방식으로 다음 수소화를 다양한 물질을 첨가제로서 사용하여 수행하여 표 2에 나타나는 순도 및 거울상이성질체 순도에서 3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산의 (R) 및 (S) 이성질체가 제공되었다. 반응 규모는 모든 실험에서 (각주에서 달리 구체적으로 명시되지 않는 한) 400 mg이었고, 온도는 60°C이었고, 수소 압력은 4 h 동안 200의 S/C 비율에서 18-20 bar였다. 반응기는 35 ml 오토클레이브였다. 나타난 첨가제의 양은 금속 촉매의 양에 대한 것으로 의도된다.

표 2

실시예.	촉매	첨가제 (양)	전환 (%)	비율 S:R
6.1 a)	Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	LiBF <sub>4</sub> (20)	100	98.1:1.9
6.2	Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-2-퓨릴-MeOBIPHEP)	HBf <sub>4</sub> (4)	26	92.8:7.2
6.3	Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-MeOBIPHEP)	HBf <sub>4</sub> (2)	99.5	98.0:2.0
6.4	Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	HBf <sub>4</sub> (2)	100	98.8:1.2
6.5	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	HBf <sub>4</sub> (1)	100	98.2:1.8
6.6	Ru(OAc) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	HCl (2)	100	98.6:1.4
6.7 b)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1)	99.3	99.3:0.7
6.8 b)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H (1)	99.5	99.4:0.6
6.9 c)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	LiCl	>99	97.9:2.1
6.10 c)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	LiBr	>99	98.6:1.4
6.11 c)	Ru(TFA) <sub>2</sub> ((S)-BINAP)	LiI	49.5	98.6:1.4

[0543] a)에 대한 반응 시간 14 h; b) S/C 4000, 18 h, 185 ml 오토클레이브 중의 6.8 g 규모; c) S/C 200, 14 h, 1.18 g 규모, 30 ml 오토클레이브, 20 bar H<sub>2</sub>.

[0544] 실시예 7.1 내지 7.11

[0545] (S) 또는 (R)-3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로피온산

[0546] 실시예 5.1-5.16의 절차를 반복하였지만, 반응 조건을 수소 압력, 농도 및 용매 측면에서 변화시켜 3-(tert-부톡시카보닐(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로-페닐)-프로피온산의 상응하는 (R) 및 (S) 이성질체가 생성되었다. 결과가 표 3에 나타나고, 반응 규모는 모든 실험에서 (각주에서 달리 구체적으로 명시되지 않는 한) 4 ml의 용매 중의 400 mg이었고, 온도는 200의 S/C 비율에서 60°C이었고, 반응 시간은 14 h였다. 반응기는 35 ml 오토클레이브였고, 촉매는 Ru(TFA)<sub>2</sub>((S)-BINAP)였다.

표 3

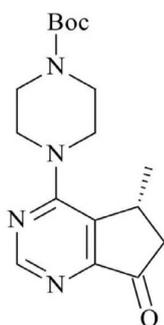
실시예.	P H <sub>2</sub> (bar)	용매	전환 (%)	비율 S:R
7.1 a)	5	EtOH	99.8	98.8:1.2

7.2 a)	40	EtOH	99.8	99.3:0.7
7.3 a)	100	EtOH	99.8	98.5:1.5
7.4	20	EtOH/H <sub>2</sub> O 9:1	100	97.9:2.1
7.5	20	EtOH/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1:1	99.8	98.8:1.2
7.6	20	EtOH/EtOAc 1:1	99.8	98.5:1.5
7.7	20	iPrOH	99.9	98.5:1.5
7.8	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94.5	97.0:3.0
7.9 b)	20	EtOH	99.8	99.0:1.0
7.10 c)	20	EtOH	99.8	99.1:0.9
7.11 d)	20	EtOH	99.9	99.0:1.0

[0548] a)에 대한 반응 시간 4 h; b) 4 ml의 에탄올 중의 200 mg 기질; c) 2 ml의 에탄올 중의 600 mg 기질; d) 2.56 mg의 [Ru(COD)(TFA)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> 및 4.0 mg(S)-BINAP를 글로브 박스에서 3 ml의 에탄올 중에서 3 h 동안 50℃에서 교반시켜 인 시류 제조된 촉매.

[0549] 실시예 8

[0550] (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-5,6-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트



[0551] (R)-메틸 3-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)뷰타노에이트  
 [0552] (R)-메틸 3-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)뷰타노에이트

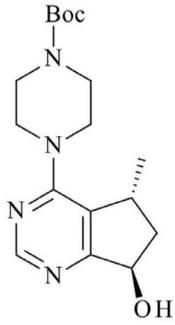
[0553] (R)-메틸 3-(4,6-다이하이드록시피리미딘-5-일)뷰타노에이트(1.00 kg, 4.70 mol), 톨루엔(4.00 L), 및 2,6-루티딘(0.550 L, 4.70 mol)의 혼합물에 포스포러스 옥시클로라이드(0.960 L, 10.6 mol)를 50℃에서 천천히 첨가했다. 혼합물을 70℃에서 24 h 동안 교반했다. 용액을 0℃까지 냉각했다. 내부 온도를 30℃ 이하로 유지시키면서 혼합물에 20% 수성 소듐 하이드록사이드(약 40.0 mol, 8.00 L H<sub>2</sub>O 중의 1.60 kg)를 천천히 첨가하여, 5 내지 6의 최종 pH 값이 달성되었다. 에틸 아세테이트(2.50L)를 첨가하고, 0.5 h 동안 교반한 다음, 층을 분리했다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 1.00 L)로 추출했다. 유기물을 조합하고 1 N 염산(2 x 2.50 L), 및 염수(2.50 L)로 세척했다. 유기층을 조합하고 소듐 설페이트로 건조하고 유리 섬유 필터를 통하여 여과했다. 용액을 약 3.00 mL/g까지 농축하고, 아세트나이트릴로써 약 7.00 mL/g로 희석했다. 시퀀스를 2 회 반복하여 잔류 에틸 아세테이트 및 톨루엔을 제거했다(<sup>1</sup>H NMR 분석에 의하여 확인). 나머지 미정제 용액을 추가의 정제 또는 단리 없이 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0554] (R)-메틸 3-(4,6-다이아이오도피리미딘-5-일)뷰타노에이트

[0555] 아세트나이트릴(540 mL) 중의 (R)-메틸 3-(4,6-다이클로로피리미딘-5-일)뷰타노에이트(36.0 g, 145 mmol)의 용액에 소듐 아이오다이드(152 g, 1.02 mol)를 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 30 min 동안 교반한 다음 약 5℃까지 냉각했다. 메테인설폰산(9.41 mL, 1.00 equiv)을 5 min에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 약 5℃에서 3 h 동안 교반했다. 반응기를 약 5℃까지 냉각하고 N,N-다이아이소프로필에틸아민(20.3 mL, 116 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 20℃까지 가온하면서 혼합물을 1 h 동안 교반했다. 아이오딘을 제거하기 위하여 추가적인 색상 변화가 관찰되지 않을 때까지 포화 소듐 설페이트 용액을 첨가했다. 물(540 mL)을 첨가하고 pH를 약 5 내지 7까지 조정했다. 이상(biphasic) 혼합물을 감압 하에 40℃ 미만의 온도에서 농축하여 아세트나이트릴을 제거했다. 수성 현탁액을 여과하여 48.8 g(78% 수율)의 회백색 고체 생성물이 제공되었다.

[0556] (R)-tert-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-메톡시-4-옥소뷰탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트

- [0557] 메탄올(424 mL) 중의 (R)-메틸 3-(4,6-다이아이오도피리미딘-5-일)뷰타노에이트(212 g, 491 mmol) 및 Boc-피페라진(101 g, 540 mmol)의 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(94.3 mL, 540 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 °C에서 24 h 동안 가열했다. 메탄올을 감압 하에 40 °C 이하에서 증류시켰다. 혼합물에 318 ml의 테트라하이드로퓨란을 첨가했다. 상기 용매 교환 공정을 두 번 반복했다. 혼합물에 424 ml의 테트라하이드로퓨란, 212 ml의 포화 수성 암모늄 클로라이드, 및 21.2 ml의 물을 첨가했다. 유기층을 212 ml(1.00 vol.)의 포화 수성 암모늄 클로라이드로 세척했다. 이 테트라하이드로퓨란 용액을 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용했다 (91% 중량 분석 수율).
- [0558] (R)-3-( 4-( 4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-아이오도-피리미딘-5-일)뷰탄산
- [0559] 테트라하이드로퓨란(657 mL) 중의 (R)-tert-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-메톡시-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(219 g, 0.447 mol)의 용액에 329 ml의 물 중의 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (56.2 g, 1.34 mol)의 용액을 25 °C에서 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 5 h 동안 교반했다. 하부 수성층을 버렸다. 혼합물을 1 N 염산으로써 5 °C에서 산성화하여 약 1 내지 2의 최종 pH 값이 제공되었다. 층을 분리했다. 상부 층을 이후 아이소프로필 아세테이트(440 mL x 3)로 추출하고, 하부 층과 조합하고, 물(220 mL x 2)로 세척했다. 용매를 감압 하에 50 °C 이하에서 증류시켰다. 잔류 아이소프로필 아세테이트를 헵테인과 함께 감압 하에 50 °C 이하에서 공비증류시켰다. 생성물이 점차 침전되어 나오고 이를 여과하여 회백색 내지 밝은 황색 분말(196 g, 84% 수율)이 제공되었다.
- [0560] (R)-tert-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-(메톡시(메틸)아미노)-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트
- [0561] 테트라하이드로퓨란(700 mL) 중의 (R)-3-(4-(4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일)-6-아이오도-피리미딘-5-일)뷰탄산(100 g, 210 mmol)의 용액에 1,1'-카보닐다이이미다졸(40.9 g, 252 mmol)을 일부분씩 첨가했다. 반응 혼합물을 20 °C에서 1 h 동안 교반하고 5 °C까지 냉각했다. N,0-다이메틸하이드록시아민 하이드록클로라이드(41.0 g, 420 mmol)에 이어서 N-메틸모폴린(6.94 mL, 63.0 mmol)을 일부분씩 첨가했다. 혼합물을 5 °C에서 약 1 h 동안 교반하고, 천천히 실온까지 가온하고, 24 h 동안 교반했다. 포화 수성 암모늄 클로라이드(500 mL) 및 물 (150 mL)을 첨가하여 뚜렷한 상분리가 이루어졌다. 유기층을 포화 수성 암모늄 클로라이드(500 mL) 및 염수(200 mL)로 세척했다. 잔류 물을 테트라하이드로퓨란과 함께 공증발에 의하여 500 ppm 미만까지 공비증류시켰다. 생성물을, 테트라하이드로퓨란 중의 용액으로서 추가의 정제 또는 단리 없이 다음 단계를 위하여 사용했다 (중량 분석 수율: >99%).
- [0562] (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트
- [0563] 테트라하이드로퓨란(600 mL) 중의 (R)-tert-부틸 4-(6-아이오도-5-(4-(메톡시(메틸)아미노)-4-옥소부탄-2-일)피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(109 g, 210 mmol)의 용액을 질소로 30 min 동안 퍼지했다. 아이소프로필 마그네슘 클로라이드 용액 (테트라하이드로퓨란 중 159 mL, 210 mmol, 1.32 M)을 -15 °C에서 적첨했다. 혼합물을 -10 °C에서 1 h 동안 교반하고 내부 온도를 10 °C 이하로 유지시키며 교반과 함께 차가운 20 wt% 수성 암모늄 클로라이드(600 mL)에 천천히 옹겼다. 이후 유기층을 포화 수성 암모늄 클로라이드(500 mL)로 세척했다. 테트라하이드로퓨란을 감압 하에 40 °C 이하에서 증류시켰다. 내부 온도를 35 °C 내지 40 °C로 유지시키며 메틸 tert-부틸 에터(350 mL)를 천천히 첨가하고, 헵테인(350 mL)이 이어졌다. 혼합물을 20 °C까지 천천히 냉각했고 생성물이 과 정 동안 점차 침전되었다. 슬러리를 여과하고 케이크를 40 °C에서 진공 하에 건조하여 회색 고체가 제공되었다 (두 단계에 걸쳐 52.3 g, 75% 수율). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (s, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.73-3.49 (m, 7H), 2.96 (dd, J = 16.5, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H). C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>에 대하여 HRMS 계산: 333.1921, 확인 333.1924.
- [0564] **실시예 9**
- [0565] **tert-부틸 4-[(5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트**



[0566]

[0567]

21 ml 수성 완충제(100 mM 2-(*N*-모폴리노)에테인설폰산 pH 5.8), 6 ml 2-프로판올 및 3 mg 산화된 보조인자 NADP [Roche] 중의 3 g tert-부틸 4-[(5*R*)-5-메틸-7-옥소-5,6-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 흐린 황색 현탁액이 격렬한 교반하에 형성되었다. 반응 용액을 40℃까지 가열하고 5 min. 동안 교반하고 이후, 30 mg KRED-X1-P1B06의 첨가에 의하여 환원이 시작되었다. pH를 5.6 내지 5.8로 조정했다. 40℃에서 21.5 h 이내에 거의 완전한 전환(IPC: 0.6 면적 %의 유리체(educt))에 도달하는 반응 과정 동안 pH가 6.4까지 상승했다. 반응물에 30 ml 아이소-프로필 아세테이트를 첨가하고 15 min 동안 격렬하게 교반했다. 상분리가 자발적으로 일어났다. 분리된 수상을 50 ml 아이소-프로필 아세테이트로 두 번, 총 100 ml 아이소-프로필 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고 진공하에 50℃에서 증발시켜 대략 4% 아이소프로필 아세테이트를 함유하는 표제 화합물의 미정제 생성물로서 3.07 g(102%) 밝은 적색 폼이 산출되었다. GC-EI-MS: 334.2 (M+H)<sup>+</sup>; 카이랄 HPLC: 99.88% (R,R), 0.12% (R,S) [254 nm; Chiralpak IC-3; 150\*4.6 mm, 3μm, 유량 0.8 ml, 30℃, A: 60% n-헵테인, B: 40 % EtOH + 0.1 DEA, 0-15 min 100% B, 15-17 min 100% B, 17.1 min 40% B]; 화학적 순도 HPLC: 99.2 면적% (0.6 면적%의 유리체 함유). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.17 - 1.22 (m, 3 H) 1.45 - 1.51 (m, 9 H) 2.02 (s, 1 H) 2.12 - 2.24 (m, 2 H) 3.43 - 3.83 (m, 9 H) 3.85 - 4.08 (m, 1 H) 5.12 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 8.53(s, 1 H) (~4% 아이소-프로필 아세테이트 함유).

[0568]

실시예 10.1-10.6

[0569]

**Tert-부틸 4-[(5*R*,7*R*)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트**

[0570]

예를 들어 실시예 9의 절차, 9.1-9.6을 반복하였지만 보조인자 (NADP [Roche]) 비율을 하기 표에 나타난 바와 같이 변화시키고 상이한 케토환원효소 변이체를 적용했다. 즉 KRED-X1을 적용했다.

**표 4**

[0571]

실시예	NADP	반응 시간	기질	생성물
9.1	100	16.5	0.8	2.8 : 96.4
9.2	200	21	0.7	1.9 : 97.4
9.3	400	22.5	0.6	1.7 : 97.7
9.4	1000	19.5	1.0	1.7 : 97.3
9.5	2000	16	3.0	1.5 : 95.5
9.6	3000	16	6.2	1.3 : 92.4

[0572]

실시예 11

[0573]

**Tert-부틸 4-[(5*R*,7*R*)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트**

[0574]

18 ml 수성 완충제(100 mM 2-(*N*-모폴리노)에테인설폰산 pH 5.8), 6 ml 2-프로판올 및 6 mg 산화된 보조인자 NADP [Roche] 중의 6 g tert-부틸 4-[(5*R*)-5-메틸-7-옥소-5,6-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 흐린 황색 현탁액이 격렬한 교반하에 형성되었다. 반응 용액을 40℃까지 가열하고 5 min. 동안 교반하고 이후, 60 mg KRED-X1-P1B06의 첨가에 의하여 환원이 시작되었다. pH를 5.5 내지 5.8로 조정했다. 40℃에서 2 d 이내에 거의 완전한 전환(IPC: 1d 1.3 면적 % 유리체, 2d 1.2 면적 % 유리체)에 도달하는 반응 과정 동안 pH가 6.0까지 상승했다. 반응물에 30 ml 아이소-프로필 아세테이트를 첨가하고 15 min 동안 격

렬하게 교반했다. 상분리가 자발적으로 일어났다. 분리된 수상을 50 ml 아이소-프로필 아세테이트로 두 번, 총 100 ml 아이소-프로필 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고 진공하에 50℃에서 증발시켜 대략 4% 아이소프로필 아세테이트를 함유하는 표제 화합물의 미정제 생성물로서 6.02 g(99.7%) 밝은 적색 폼이 산출되었다. GC-EI-MS: 334.2 (M+H)<sup>+</sup>; 카이랄 HPLC: 99.88% (R,R), 0.12% (R,S) [254 nm; Chirapakl IC-3; 150\*4.6 mm, 3 μm, 유량 0.8 ml, 30℃, A: 60% n-헵테인, B: 40 % EtOH + 0.1 DEA, 0-15 min 100% B, 15-17 min 100% B, 17.1 min 40% B]; 화학적 순도 HPLC: 98.4 면적% (1.3 면적% 유리체 함유). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.2 (d, J=7.1 Hz 3 H) 1.49 (s, 9 H) 2.14 - 2.23 (m, 2 H) 3.46 - 3.59 (m, 5 H) 3.64 (ddd, J=13.1, 6.9, 3.3 Hz, 2 H) 3.78 (ddd J=13.1, 7.2, 3.3 Hz, 2H) 5.12 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 8.53(s, 1 H) (~4% 아이소-프로필 아세테이트 함유).

[0575] 실시예 12

[0576] Tert-부틸 4-[(5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[0577] 21 ml 수성 완충제(100 mM 포타슘 다이하이드로젠 포스페이트 pH 7.2; 2 mM 마그네슘 클로라이드), 6 ml 2-프로판올 및 3 mg 산화된 보조인자 NADP [Roche] 중의 3 g tert-부틸 4-[(5R)-5-메틸-7-옥소-5,6-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 흐린 황색 현탁액이 격렬한 교반하에 형성되었다. 반응 용액을 40℃까지 가열하고 5 min. 동안 교반하고 이후, 30 mg KRED-X1-P1B06의 첨가에 의하여 환원이 시작되었다. pH를 7.5 내지 7.2로 조정했다. 40℃에서 18.5 h 이내에 거의 완전한 전환(IPC: 0.8 면적 % 유리체)에 도달하는 반응 과정 동안 pH가 7.15까지 하락했다. 반응물에 30 ml 아이소-프로필 아세테이트를 첨가하고 15 min 동안 격렬하게 교반했다. 상분리가 자발적으로 일어났다. 분리된 수상을 50 ml 아이소-프로필 아세테이트로 두 번, 총 100 ml 아이소-프로필 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고 진공하에 50℃에서 증발시켜 대략 4% 아이소프로필 아세테이트를 함유하는 표제 화합물의 미정제 생성물로서 3.06 g(102%) 밝은 적색 폼이 산출되었다. GC-EI-MS: 334.2 (M+H)<sup>+</sup>; 카이랄 HPLC: 99.76% (R,R), 0.24% (R,S) [254 nm; Chirapakl IC-3; 150\*4.6 mm, 3 μm, 유량 0.8 ml, 30℃, A: 60% n-헵테인, B: 40 % EtOH + 0.1 DEA, 0-15 min 100% B, 15-17 min 100% B, 17.1 min 40% B]; 화학적 순도 HPLC: 98.9 면적% (0.8 면적% 유리체 함유). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.16-1.22 (m, 3 H) 1.45-1.53 (m, 9H) 2.12 - 2.25 (m, 2 H) 3.42 - 3.86 (m, 9 H) 4.13 (br. s., 1 H) 5.12 (t, J=7.2 Hz, 1H) 8.44 - 8.59 (m, 1 H) (~4% 아이소-프로필 아세테이트 함유).

[0578] 실시예 13.1-13.7

[0579] Tert-부틸 4-[(5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[0580] 50 μl DMSO 및 50 μl 2-프로판올의 혼합물에 용해된 10 mg tert-부틸 4-[(5R)-5-메틸-7-옥소-5,6-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트를 300 μl 완충제 (MES 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM; pH 5.8) 1 mg NADP 및 KRED-X1의 변이체를 포함하는 딥 웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가했다. 1.5 h 동안 실온에서 진탕한 후 각각의 웰에 0.5 ml MeOH를 첨가하고 HPLC에 의하여 분석했다. 최적 변이체의 결과가 하기 표에 나열된다.

표 5

[0581] 실시예	케토환원효소 변이체	생성물 (R,S) : (R,R)
13.1	KRED-X1.1-P1F01	0.00 : 85.96
13.2	KRED-X1.1-P1H10	0.00 : 81.87
13.3	KRED-X1.1-P1C08	0.00 : 78.20
13.4	KRED-X1.1-P1C04	0.03 : 94.83
13.5	KRED-X1.1-P1G11	0.03 : 94.06
13.6	KRED-X1.1-P1C11	0.04 : 86.69
13.7	KRED-X1-P1B06	0.08 : 79.80

[0582] 실시예 13a

[0583] Tert-부틸 4-[(5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[0584] 100 ml 수성 완충제(100 mM 포타슘 다이하이드로젠 포스페이트 pH 7.2), 78 g 2-프로판올 및 50 mg NAD(75 μmol) 중의 50 g(150 mmol) tert-부틸 4-[(5R)-5-메틸-7-옥소-5,6-다이하이드로사이클로펜타[d]-피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 현탁액이 격렬한 교반하에 형성되었다. 환원이 500 mg KRED-X1.1-P1F01의 첨가에 의하여 시작되었다. 반응 혼합물을 질소로 스파징하고 40℃까지 22 시간 동안 가열했다. 반응 완료 후 174 g 아이소프로필아세테이트를 첨가하고, 교반하고, 상을 분리하고 수성층을 제거했다. 수성층을 174 g 아이소프로필아세테이트로 다시 추출했다. 수성층을 제거하고 유기상을 조합하고 35℃에서 진공에서 115 mL의 최종 부피까지 농축했다. 동일한 온도에서 212 g 헵테인을 1 시간 이내에 첨가하고, 현탁액을 1 시간 동안 숙성시키고 10℃까지 6 시간 이내에 냉각했다. 현탁액을 여과하고 68g 헵테인으로 세척했다. 4 시간 동안 50℃에서 필터 케이크를 건조한 후 41.1 g(82% 수율, 순도 100% 면적) 백색 결정을 수득했다.

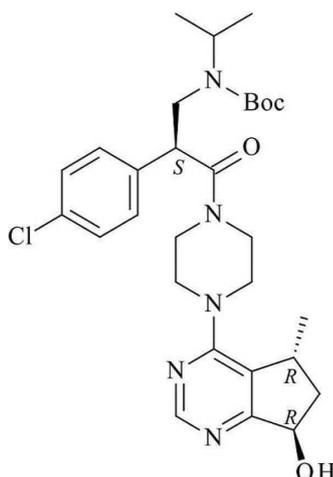
[0585] 실시예 13b

[0586] Tert-부틸 4-[(5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로사이클로펜타[d]피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트

[0587] 240 ml 수성 완충제(3.3 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 8.4 g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 함유), 26 g 글루코스 및 40 mg NAD 중의 40 g(150 mmol) tert-부틸 4-[(5R)-5-메틸-7-옥소-5,6-다이하이드로사이클로펜타[d]-피리미딘-4-일]피페라진-1-카복실레이트의 현탁액이 격렬한 교반하에 형성되었다. 환원이 35℃까지 가온하고 400 mg KRED-X1.1-P1F01 및 400 mg GDH-101의 첨가에 의하여 시작되었다. 반응(26 시간) 동안에 걸쳐 58.8 mL aq. KOH (10% (m/m))를 이용하여 pH를 7.0에서 유지시킨다. 반응 완료 후 290 g 아이소프로필아세테이트 및 117 g NaSCN을 첨가하고, 교반하고, 상을 분리하고 수성층을 제거했다. 유기상을 200g 물로 세척하고 필터록스 필터 플레이트를 이용하여 여과하고, 수성층을 175g 아이소프로필아세테이트로 세척했다. 조합된 유기상을 25℃에서 진공에서 100 mL의 최종 부피까지 농축했다. 25℃에서 1 시간 이내에 383 g 헵테인을 첨가한다. 현탁액을 0℃까지 30 분 내에 냉각하고 30 분 동안 숙성시켰다, 현탁액을 여과하고 91g 헵테인으로 세척했다. 16 시간 동안 50℃에서 필터 케이크를 건조한 후 30.9 g(76% 수율, 순도 100% 면적) 백색 결정을 수득했다.

[0588] 실시예 14

[0589] tert-부틸 ((S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)(아이소프로필)카바메이트



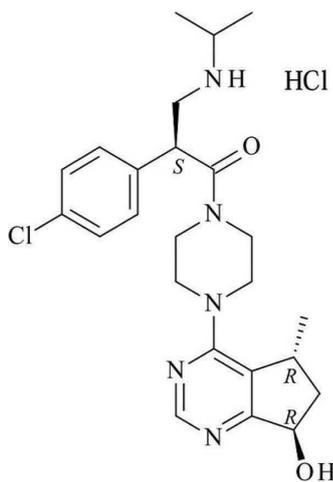
[0590]

[0591] 기계식 교반기, 질소 입구, 및 온도계가 구비된 3-구 500mL 반응기에 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트(16.7 g, 52.5 mmol) 및 2-프로판올(65 mL)을 투입했다. 용액을 55℃까지 가열했다. 이후 2-프로판올(24.6 g, 140 mmol) 중의 20.8 % (m/m) HCl을 10 분 이내에 55℃에서 첨가했다. 현탁액을 반응 완료까지 교반했다. 반응 혼합물을 10℃까지 냉각하고 4-메틸모폴린(32.9 g, 325 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 15℃에서 30 min 동안 교반했다. (S)-3-((tert-부톡시 카보닐)(아이소프로필)아미노)-2-(4-클로로페닐)프로판산 소듐 염(19.1g, 52.5 mmol) 및 2-프로판올(73 g)을 첨

가하고 반응 혼합물을 5°C까지 냉각했다. 온도를 5°C에서 유지하는 속도로 프로페인 포스폰산 무수물(T3P)(톨루엔 중의 50 w% (m/m))(35 g, 57.3 mmol)을 첨가했다. 반응 완료 시, 20 g 물을 첨가했다. 용액을 증류에 의하여 45°C 및 150 mbar에서 100 mL의 최종 부피까지 농축했다. 톨루엔(260 g)을 첨가했다. 용액을 다시 증류에 의하여 45°C 및 150 mbar에서 300 mL의 최종 부피까지 농축했다. 물(150g)을 첨가하고 현탁액을 15 분 동안 교반했다. 상을 15 분 동안 분리하고 수성층을 제거했다. 물(100g)을 첨가하고 현탁액을 15 분 동안 교반했다. 상을 15 분 동안 분리하고 수성층을 제거했다. 다시 물(100g)을 첨가하고 현탁액을 15 분 동안 교반했다. 상을 15 분 동안 분리하고 수성층을 제거했다. 용액을 증류에 의하여 45°C 및 150 mbar에서 100 mL의 최종 부피까지 농축했다. n-헵테인(34 g)을 첨가하고, 용액을 1 시간 이내에 0°C까지 냉각하여 tert-부틸 ((S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)(아이소프로필)카바메이트가 결정화되도록 했다. 추가적인 n-헵테인(170 g)을 첨가했다. 현탁액을 2 시간 동안 교반하고, 여과하고 톨루엔(6.4g) 및 n-헵테인(29.2 g)의 혼합물로 세척하고 이어서 헵테인 (각각 68.4 g)으로 두 번 세척했다. 필터 케이크를 ≤ 55°C에서 건조하여 23.9 g, 86% 수율로 단리된 tert-부틸 ((S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)(아이소프로필)카바메이트가 희백색 고체로서 제공되었다. (<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0.68 (br. s., 3 H) 0.94 - 1.08 (m, 3 H) 1.14 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 1.47 (s, 10 H) 2.06 - 2.27 (m, 2 H) 3.30 (br. s., 1 H) 3.38 - 3.53 (m, 5 H) 3.56 -3.73 (m, 4 H) 3.78 (br. s., 3 H) 4.62 (br. s., 1 H) 5.10 (t, J=7.1 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 8.49 (s, 1H).

[0592] 실시예 15

[0593] (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(아이소프로필아미노)프로판-1-온 모노하이드로클로라이드



[0594]

[0595] 기계식 교반기, 질소 입구, 온도계 및 pH-측정계가 구비된 500 mL 반응기에 tert-부틸 ((S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)(아이소프로필)카바메이트(50 g) 및 2-프로판올(128 g)을 첨가했다. 용액을 50°C까지 가열했다. 2-프로판올 중의 HCl의 용액(21 %wt (m/m), 46.7 g)을 50°C에서 첨가했다. 반응 완료까지 용액을 50°C에서 유지시키고 혼합물을 25°C까지 냉각했다. 2-프로판올 중의 암모니아 용액(2M, 66.6 g, 1.66 eq)을 대략 1 시간 이내에 pH 6.7에 도달할 때까지 첨가했다. 현탁액을 0°C까지 냉각하고 여과했다. 케이크를 2-프로판올(39 g)로 세척했다. 여과액을 증류에 의하여 50°C 및 150 mbar에서 100 mL의 최종 부피까지 농축했다. 에틸 아세테이트(130 g)를 용액에 첨가했다. 슬러리는 40°C에서 일정 부피(300 mL)에서 에틸 아세테이트(670 g)를 이용하여 용매-교환되었다. 현탁액을 5°C까지 냉각하고 슬러리를 여과했다. 필터 케이크를 EtOAc(105 mL)로 세척하고 진공하에 100°C에서 16 시간 동안 건조하여 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(아이소프로필아미노)프로판-1-온 모노하이드로클로라이드가 희백색 고체로서 제공되었다: 36.4 g(82% 수율). (<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 0.92 (d, J=7.1 Hz, 3 H) 1.23 (t, J=6.4 Hz, 6H) 1.89 - 2.15 (m, 2 H) 2.85 - 3.06 (m, 1 H) 3.17 - 3.59 (m, 10 H) 3.83 (d, J=10.5 Hz, 2 H) 4.33(dd, J=8.5, 4.9 Hz, 1 H) 4.98 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.36 (d, J=8.7

Hz, 2 H) 8.10 - 8.35 (m, 1 H). LCMS [M+H]<sup>+</sup> 458.2).

[0596] 실시예 16

[0597] (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(아이소프로필아미노)프로판-1-온 모노하이드로클로라이드

[0598] 기계식 교반기, 질소 입구, 온도계 및 pH-측정계가 구비된 500 mL 반응기에 tert-부틸 ((S)-2-(4-클로로페닐)-3-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로필(아이소프로필)카바메이트(50 g) 및 1-프로판올(131 g)을 첨가했다. 용액을 60°C까지 가열했다. 1-프로판올(22 %wt (m/m), 38.0 g) 중의 HCl의 용액을 60°C에서 첨가했다. 반응 완료까지 용액을 50°C에서 유지시키고 혼합물을 25°C까지 냉각했다. pH 6에 도달할 때까지 Aq. NaOH(28%) (16 g)를 첨가했다. 현탁액을 60°C에서 진공에서 100 mL의 최종 부피에 도달할 때까지 농축했다. 현탁액을 20°C까지 냉각하고, 90g 에틸 아세테이트를 첨가하고 필트록스 플레이트(filtrox plate)로 여과했다. 반응기 및 필터 유닛을 41g 1-프로판올/에틸 아세테이트로 세척했다. 용액을 20°C에서 활성탄 필터 패드를 통하여 여과했다, 반응기 및 필터를 82g 1-프로판올/에틸 아세테이트로 헹구었다. 60°C에서 용액을 진공에서 300 mL의 최종 부피까지 농축한다. 증류를 60°C에서 계속하고 동시에 1260 g 에틸 아세테이트를 일정 부피를 유지하며 첨가한다.

[0599] 현탁액을 5°C까지 냉각하고 슬러리를 여과했다. 필터 케이크를 EtOAc(105 mL)로 세척하고 진공하에 60°C에서 16 시간 동안 건조하여 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-3-(아이소프로필아미노)프로판-1-온 모노하이드로클로라이드가 회백색 고체로서 제공되었다: 36.5 g(81% 수율, 91.4 % (m/m) 순도, 99.9% (면적) 검사).