



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0095976
(43) 공개일자 2017년08월23일

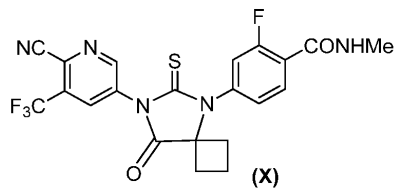
- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) C07D 213/84 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7019551</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년12월17일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년07월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/066356</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/100652
국제공개일자 2016년06월23일</p> <p>(30) 우선권주장
62/094,436 2014년12월19일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아라곤 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 스위트 301
엘 카미노 리얼 12780</p> <p>(72) 발명자
하임 시릴 벤
벨기에 2340 비어세 크롬멘호프 54
호바쓰 안드라스
벨기에 베2300 투른우트 스말보오르트슈트라트 46
부스 2
비어츠 요한 어윈 에드몬드
독일 2340 비어세 슈타티이슈트라트 7</p> <p>(74) 대리인
특허법인한성</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 30 항

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

(57) 요약

현재 전립선암의 치료를 위해 연구 중인 화합물 (X)의 제조 방법 및 그의 제조를 위한 중간체가 개시된다.



(52) CPC특허분류

C07D 213/61 (2013.01)

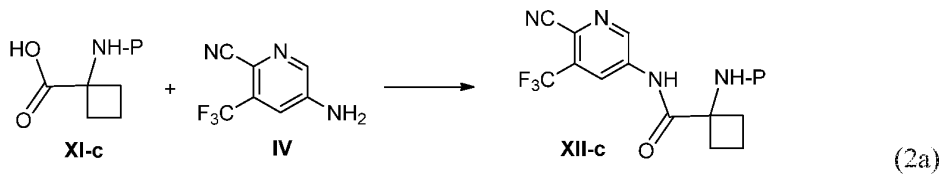
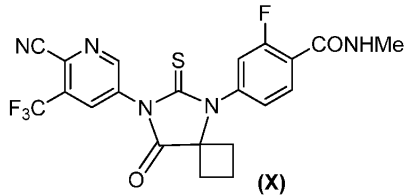
C07D 213/84 (2013.01)

명세서

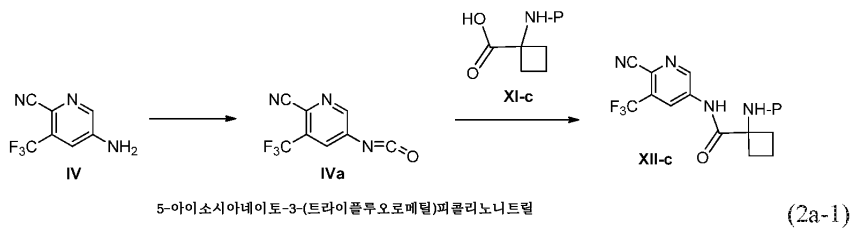
청구범위

청구항 1

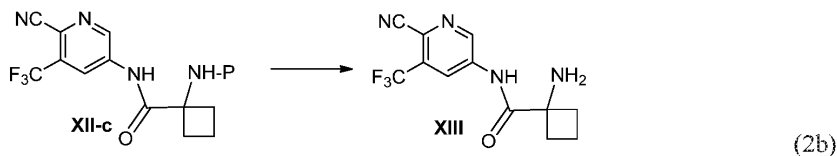
하기 단계를 포함하는 화합물 (X)의 제조 방법:



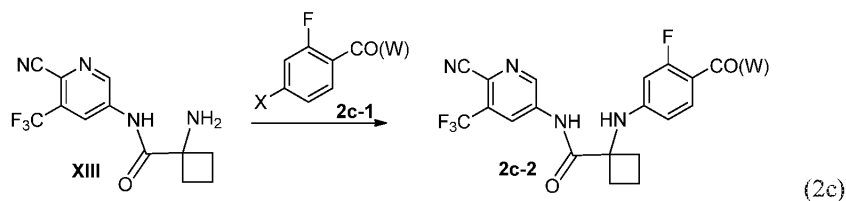
약 0 °C 내지 약 50 °C 범위의 온도에서; 유기 용매 중에서; 아마이드 커플링 시약의 존재 하에서; 그리고 촉매의 존재 하에서; 아마이드-결합 형성 조건 하에서, 화학식 (XI-c)의 화합물(여기서, P는 아미노 보호기임)을 화합물 (IV)와 반응시켜, 상응하는 화학식 (XII-c)의 화합물을 수득하는 단계; 또는,



비양성자성 용매 중에서; 유기 염기의 존재 하에서, 화합물 (IV)를 포스겐 또는 포스겐 유사체와 반응시키고; 이어서, 생성된 아이소시아네이트 중간체 (IVa)를, 선택적으로 단리하지 않은 상태로, 약 -20 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; 비친핵성 염기의 존재 하에서, 화학식 (XI-c)의 화합물로 처리하여, 상응하는 화학식 (XII-c)의 화합물을 수득하는 단계;

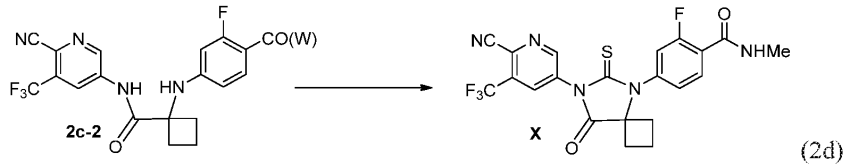


주위 온도보다 더 높은 온도에서; 유기 용매 중에서; 아미노 탈보호 조건 하에서, 화학식 (XII-c)의 화합물을 반응시켜, 상응하는 화합물 (XIII)을 수득하는 단계;



대략 실온 내지 약 140°C 범위의 온도에서; 선택적으로 환원제의 존재 하에서; 선택적으로 리간드의 존재 하에서; 유기 용매 중에서; 무기 염기의 존재 하에서; 구리(0) 공급원 또는 구리 염의 존재 하에서, 화합물 (XIII)

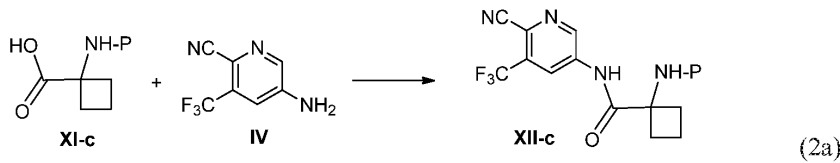
을 화학식 (2c-1)의 화합물(여기서, X는 클로로, 브로모, 또는 요오도이고, W는 C₁₋₈알콕시 또는 메틸아미노임)과 반응시켜, 상응하는 화학식 (2c-2)의 화합물(여기서, W는 C₁₋₈알콕시(2c-2B) 또는 메틸아미노(XVII)임)을 수득하는 단계;



화학식 (2c-2)의 화합물을 화합물 (X)으로 전환시키는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (2a)는 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:



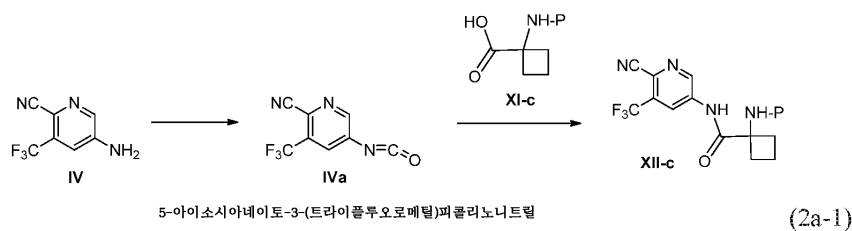
약 0 °C 내지 약 50 °C 범위의 온도에서; 톨루엔, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM, 및 IPA로 이루어진 균으로부터 선택되는 유기 용매 중에서; DBU, DBN, DABCO, 트라이에틸아민, DIPEA, TBD, TMG, MTBD, NaH, KOtBu, 및 LiHMDS로 이루어진 균으로부터 선택되는 촉매의 존재 하에서; 1,1-카르보닐다이이미다졸, T3P, EDCI, DMTMM, 및 EEDQ로 이루어진 균으로부터 선택되는 아미드 커플링 시약의 존재 하에서; 아미드-결합 형성 조건 하에서, 화학식 (XI-c)의 화합물(여기서, P는 아미노 보호기임)을 화합물 (IV)와 반응시켜, 상응하는 화학식 (XII-c)의 화합물을 수득하는 단계.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 아미드 커플링제는 1,1-카르보닐다이이미다졸이고, 상기 촉매는 DBU인, 방법.

청구항 4

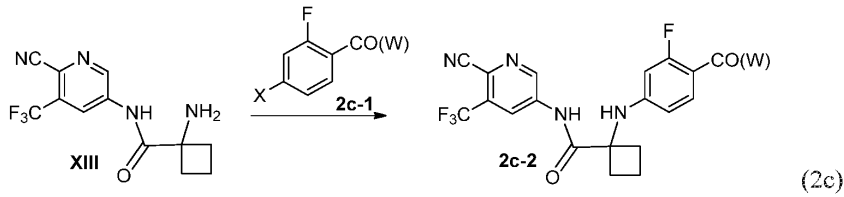
제1항에 있어서, 단계 (2a-1)은 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:



약 -20 °C 내지 약 50 °C 범위의 온도에서; DCM, 톨루엔, THF, 또는 MeTHF인 비양성자성 용매 중에서; 트라이에틸아민, 에틸 다이아이소프로필아민, 및 DABCO로 이루어진 균으로부터 선택되는 유기 염기의 존재 하에서, 화합물 (IV)를 포스겐 또는 트라이포스겐 (비스(트라이클로로메틸) 카르보네이트) 및 다이포스겐 (트라이클로로메틸 클로로포르메이트)로 이루어진 균으로부터 선택되는 포스겐 유사체와 반응시켜, 아이소시아네이트 중간체 (IV a)를 형성하고; 이어서, 상기 아이소시아네이트 중간체 (IVa)를 약 -20 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; DBU, DBN, DABCO, 트라이에틸아민, TBD, TMG, 및 MTBD로 이루어진 균으로부터 선택되는 비친핵성 염기의 존재 하에서, 화학식 (XI-c)의 화합물과 반응시켜, 상응하는 화학식 (XII-c)의 화합물을 수득하는 단계.

청구항 5

제1항에 있어서, 단계 (2c)는 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:



대략 실온 내지 약 140℃ 범위의 온도에서; 염화제1구리, 요오드화제1구리, 브롬화제1구리, 및 아세트산제1구리로 이루어진 균으로부터 선택되는 구리(I) 염의 첨가와 함께 또는 이것 없이; 그리고 선택적으로 2-아세틸사이클로헥사논, TMEDA, 및 페난트롤린으로 이루어진 균으로부터 선택되는 리간드의 존재 하에서; 또한, 선택적으로 아스코르브산나트륨 또는 중아황산나트륨인 환원제의 존재 하에서; DMF, DMA, DMSO, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 또는 아밀 알코올인 유기 용매 중에서; 아세트산칼륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 및 CsF로 이루어진 균으로부터 선택되는 무기 염기의 존재 하에서; (1) 구리 분말 또는 구리 스펀지인 구리(0) 공급원, 또는 (2) 염화제1구리, 요오드화제1구리, 브롬화제1구리, 아세트산제1구리, 및 브롬화제2구리로 이루어진 균으로부터 선택되는 구리 염의 존재 하에서, 화합물 (XIII)을 화학식 (2c-1)의 화합물(여기서, X는 클로로, 브로모, 또는 요오도이고, W는 C₁₋₈알콕시 또는 메틸아미노임)과 반응시켜, 상응하는 화학식 (2c-2)의 화합물(여기서, W는 C₁₋₈알콕시(2c-2B) 또는 메틸아미노(XVII)임)을 수득하는 단계.

청구항 6

제5항에 있어서, 약 80 ℃ 내지 약 140 ℃ 범위의 온도에서; 유기 용매 DMA 중에서; 아세트산칼륨의 존재 하에서; TMEDA의 존재 하에서; 브롬화제1구리의 존재 하에서, 화합물 (XIII)을 화학식 (2c-1)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

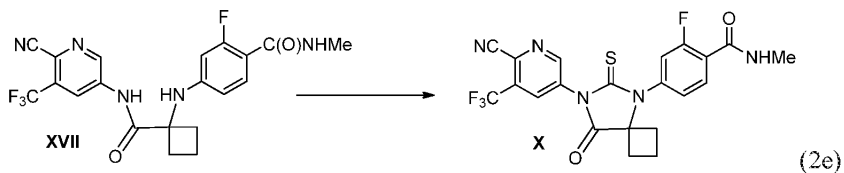
제5항에 있어서, 약 0 ℃ 내지 약 80 ℃ 범위의 온도에서; 유기 용매 DMSO 중에서; 아세트산칼륨 또는 피발산나트륨의 존재 하에서; 구리 분말 또는 구리 스펀지인 구리(0) 공급원의 존재 하에서, 화합물 (XIII)을 화학식 (2c-1)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 약 0 ℃ 내지 약 80 ℃ 범위의 온도에서; 유기 용매 DMSO 중에서; 염화제1구리, 요오드화제1구리, 브롬화제1구리, 및 아세트산제1구리로 이루어진 균으로부터 선택되는 구리(I) 염의 첨가와 함께; 아세트산칼륨의 존재 하에서; 구리 분말 또는 구리 스펀지인 구리(0) 공급원의 존재 하에서, 화합물 (XIII)을 화학식 (2c-1)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 단계 (2d)는 하기 단계에 의한 화합물 (XVII)의 화합물 (X)으로의 전환을 추가로 포함하는, 방법:



약 -20℃ 내지 약 100℃ 범위의 온도에서; 선택적으로 유기 염기의 존재 하에서; 유기 용매 중에서; 활성화제의 존재 하에서, 화합물 (XVII)을 티오펜올 공급원과 반응시켜, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계.

청구항 10

제9항에 있어서, 단계 (2e)는 약 -20℃ 내지 약 100℃ 범위의 온도에서; 선택적으로 트라이에틸아민 또는 DIPEA로부터 선택되는 유기 염기의 존재 하에서; DMA, DMF, 톨루엔, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, 아세톤, MEK, 및 다이옥산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 용매 중에서; DMAP, NaH, 및 NaOH로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성화제의 존재 하에서, 화합물 (XVII)을 *O,O'*-다이(피리딘-2-일)카르보노티오에이트, 1,1'-티오카르보닐비스(피리딘-2(1*H*)-온), 다이(1*H*-이미다졸-1-일)메탄티온, 티오포스겐, 페닐 티오노클로로포르메이트, *O*-(2-나프틸) 티오노클로로포르메이트, 톨릴 티오노클로로포르메이트, 및 티오카르보닐 비스(벤조트리아아졸)로 이루어진 군으로부터 선택되는 티오카르보닐 공급원과 반응시켜, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 티오카르보닐 공급원은 1,1'-티오카르보닐비스(피리딘-2(1*H*)-온)인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 활성화제는 DMAP인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 유기 용매는 DMA인, 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 티오카르보닐 공급원은 페닐 티오노클로로포르메이트이고; 상기 활성화제는 DMAP이고; 상기 유기 염기는 트라이에틸아민 또는 DIPEA이고; 상기 유기 용매는 DMA이고; 약 -20 ℃ 내지 약 80 ℃ 범위의 온도에서 행해지는, 방법.

청구항 15

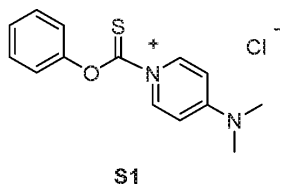
제10항에 있어서, 상기 티오카르보닐 공급원은 페닐 티오노클로로포르메이트이고; 상기 활성화제는 DMAP이고; 상기 유기 염기는 트라이에틸아민 또는 DIPEA이고; 상기 유기 용매는 아세톤 또는 에틸 아세테이트이고; 약 -20 ℃ 내지 약 80 ℃ 범위의 온도에서 행해지는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 환화 직후에, DMAPA가 첨가되는, 방법.

청구항 17

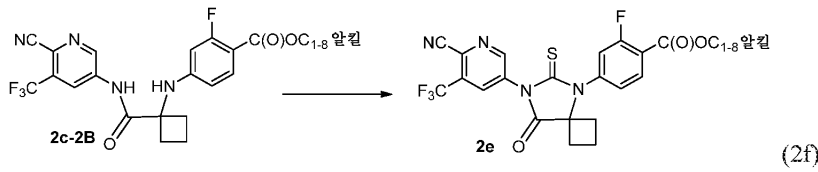
제10항에 있어서, 단계 (2e)는, 페닐 티오노클로로포르메이트를 DMAP와 반응시켜, 단리가능한 4차 염, 화합물 (S1)을 형성하고:



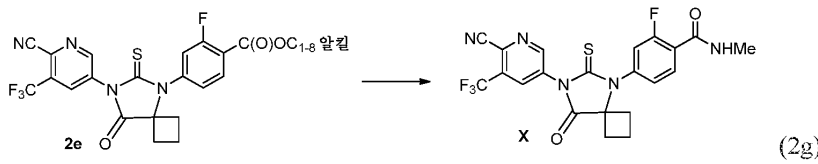
이어서, 약 -20 ℃ 내지 약 80 ℃ 범위의 온도에서; DMA 중에서; 트라이에틸아민 또는 DIPEA로부터 선택되는 유기 염기의 존재 하에서; 화합물 (XVII)을 화합물 S1과 반응시켜, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 단계 (2d)는



약 -20 °C 내지 약 100 °C 범위의 온도에서; 유기 용매 중에서; 활성화제의 존재 하에서; 화학식 (2c-2B)의 화합물을 티오펜올 공급원과 반응시켜, 상응하는 화학식 (2e)의 화합물을 수득함으로써, 화학식 (2c-2B)의 화합물을 화학식 (2e)의 화합물로 전환시키고; 이어서,



대략 주위 온도에서; 유기 용매 중에서, 화학식 (2e)의 화합물을 메틸아민으로 처리하여, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 약 -20°C 내지 약 100°C 범위의 온도에서; 다이메틸아세트아미드, DMF, 톨루엔, DMSO, THF, 및 다이옥산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 용매 중에서; DMAP, NaH, 및 NaOH로 이루어진 군으로부터 선택되는 활성화제의 존재 하에서, 화학식 (2c-2B)의 화합물을 0,0'-다이(피리딘-2-일)카르보노티오에이트, 1,1'-티오펜올비스(피리딘-2(1H)-온), 다이(1H-이미다졸-1-일)메탄티온, 티오포스겐, 페닐 티오노클로로포르메이트, 0-(2-나프틸) 티오노클로로포르메이트, 톨릴 티오노클로로포르메이트, 및 티오펜올 비스(벤조트라이아졸)로 이루어진 군으로부터 선택되는 티오펜올 공급원과 반응시켜, 상응하는 화학식 (2e)의 화합물을 수득하고; 이어서,

대략 주위 온도에서; THF, DMF, DMA, 에탄올, 및 이들의 수성 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 용매 중에서, 상기 화학식 (2e)의 화합물을 메틸아민으로 처리하여, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 화학식 (2e)의 화합물을 메틸아민으로 처리하는 것은 상기 유기 용매로서 에탄올을 사용하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

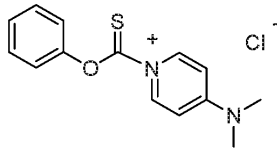
청구항 21

제19항에 있어서, 약 -20 °C 내지 40 °C 범위의 온도에서, 화학식 (2c-2B)의 화합물을 반응시켜 - 여기서, 상기 티오펜올 공급원은 페닐 티오노클로로포르메이트이고; 상기 활성화제는 DMAP이고; 상기 유기 용매는 아세트론 또는 에틸 아세테이트임 -, 상응하는 화학식 (2e)의 화합물을 수득하고; 이어서,

대략 실온에서; 에탄올 중에서, 상기 화학식 (2e)의 화합물을 메틸아민으로 처리하여, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 단계 (2f)는, 페닐 티오노클로로포르메이트를 DMAP와 반응시켜, 단리가능한 4차 염, 화합물 (S1)을 형성하고;

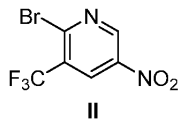


S1 ; 이어서,

약 -20 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; DMA 중에서; 트라이에틸아민 또는 DIPEA로부터 선택되는 유기 염기의 존재 하에서, 화합물 (2c-2B)를 화합물 S1과 반응시켜, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 23

하기 단계를 포함하는 화합물 (II)의 제조 방법:



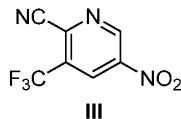
용매로서의 자일렌 중에서; DMF의 존재 하에서; 트라이에틸아민 하이드로브로마이드의 존재 하에서, 화합물 (I)을 혼합하는 단계;

자일렌 중 옥시브로민화인의 용액을 화합물 (I)에 첨가하는 단계; 약 3시간 동안 약 100 °C로 가열하는 단계; 이어서,

반응 혼합물을 약 70 °C로 냉각시킨 후 NaOH를 첨가하여 화합물 (II)를 수득하는 단계.

청구항 24

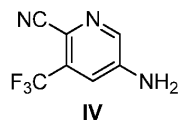
하기 단계를 포함하는 화합물 (III)의 제조 방법:



약 120 °C의 온도에서; 부티로니트릴 중에서; 요오드화구리(I)의 존재 하에서, 자일렌 중 화합물 (II)의 용액을 시안화나트륨과 반응시켜 화합물 (III)을 수득하는 단계.

청구항 25

하기 단계를 포함하는 화합물 (IV)의 제조 방법:



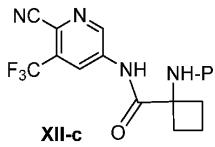
H₃PO₂를 교반하면서 5% Pt/C 촉매 F101 R/W와 탈이온수의 슬러리에 첨가함으로써 촉매 슬러리를 제조하는 단계;

NH₄VO₃를 약 15분 동안 교반하면서 상기 슬러리에 첨가하는 단계; 이어서,

약 70 °C의 온도에서, 수소 가스의 존재 하에서; 불활성 분위기 하에서; 자일렌 및 부티로니트릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 용매 또는 용매들의 혼합물 중에서; 화합물 (III)을 상기 촉매 슬러리와 반응시켜 화합물 (IV)를 수득하는 단계.

청구항 26

화합물 (X)의 제조에 유용한 화학식 (XII-c)의 화합물(여기서, P는 아미노 보호기임):

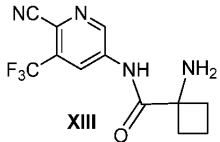


청구항 27

제26항에 있어서, P는 *t*-부톡시카르보닐인, 화합물.

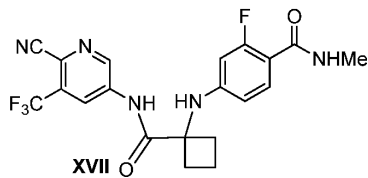
청구항 28

화합물 (X)의 제조에 유용한, 화합물 (XIII):



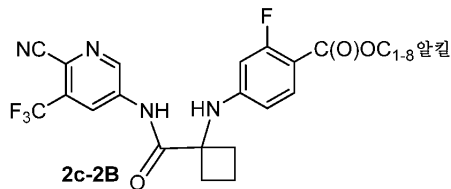
청구항 29

화합물 (X)의 제조에 유용한, 화합물 (XVII):



청구항 30

화합물 (X)의 제조에 유용한, 화학식 (2c-2B)의 화합물:



발명의 설명

기술 분야

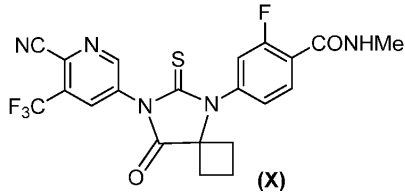
- [0001] 관련 출원의 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2014년 12월 19일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/094,436호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다.
- [0003] 미국 연방 정부의 지원 연구 또는 개발에 관한 진술
- [0004] 하기에 기재된 본 발명의 연구 및 개발은 미국 연방 정부 지원을 받지 않았다.
- [0005] 기술분야
- [0006] 본 발명은 화합물 (X)의 제조 및 그의 합성에서의 중간물에 관한 것이다. 더 구체적으로는, 본 발명은 2013년 5월 21일에 허여된 미국 특허 제8,445,507호에 개시된 화합물 (X)의 제조 방법에 관한 것이며, 이 특허는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

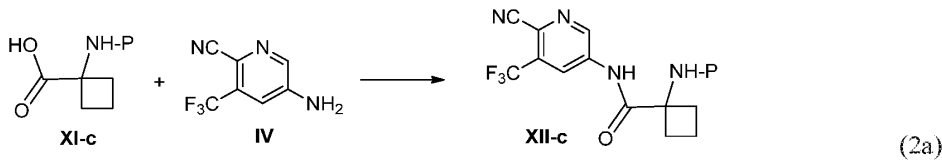
[0007] 본 발명의 화합물 (X)은 전립선암의 치료를 위해 현재 연구 중이다. 본 발명은 그러한 화합물의 제조 방법 및 그의 제조를 위한 중간체를 기재한다.

발명의 내용

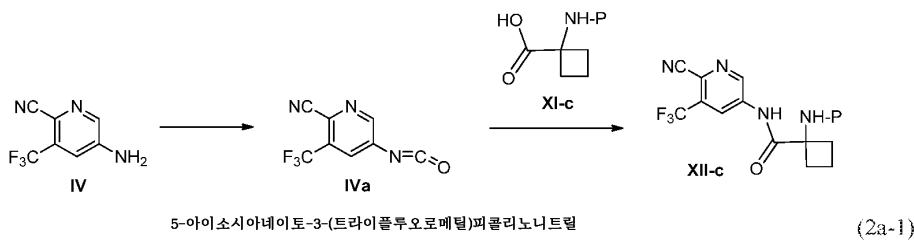
[0008] 본 발명은 화합물 (X)의 제조 방법에 관한 것으로, 본 방법은



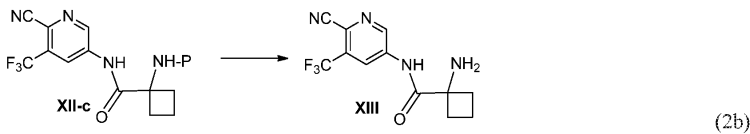
[0009] 하기 단계를 포함하고/하거나, 이로 이루어지고/지거나, 이로 본질적으로 이루어진다:
 [0010]



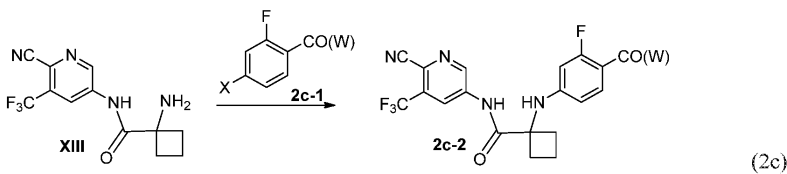
[0011] (i) 약 0 °C 내지 약 50 °C 범위의 온도에서; 유기 용매 중에서; 아마이드 커플링 시약의 존재 하에서; 그리고 촉매의 존재 하에서; 아마이드-결합 형성 조건 하에서, 화학식 (XI-c)의 화합물(여기서, P는 적합한 아미노 보호기)을 화합물 (IV)와 반응시켜, 상응하는 화학식 (XII-c)의 화합물을 수득하는 단계; 또는,
 [0012]



[0013] (ii) 비양성자성 용매 중에서; 유기 염기의 존재 하에서, 화합물 (IV)를 포스겐 또는 포스겐 유사체와 반응시키고; 이어서, 생성된 아이소시아네이트 중간체 (IVa)를, 선택적으로 단리하지 않은 상태로, 약 -20 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; 비친핵성 염기의 존재 하에서, 화학식 (XI-c)의 화합물로 처리하여, 상응하는 화학식 (XII-c)의 화합물을 수득하는 단계;
 [0014]

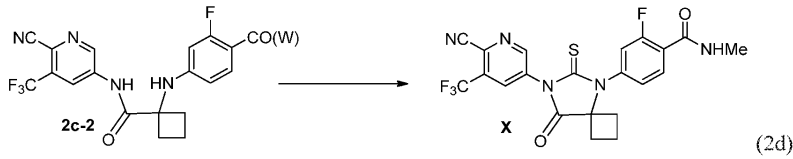


[0015] 주위 온도보다 더 높은 온도에서; 유기 용매 중에서; 적합한 아미노 탈보호 조건 하에서, 화학식 (XII-c)의 화합물을 반응시켜, 상응하는 화합물 (XIII)을 수득하는 단계;
 [0016]



[0017] 대략 실온 내지 약 140°C 범위의 온도에서; 선택적으로 적합한 환원제의 존재 하에서; 선택적으로 리간드의 존재 하에서; 유기 용매 중에서; 무기 염기의 존재 하에서; Cu(0) 공급원 또는 구리 염의 존재 하에서, 화합물 (XIII)을 화학식 (2c-1)의 화합물(여기서, X는 클로로, 브로모, 또는 요오도이고, W는 C₁₋₈알콕시 또는 메틸아미노임)과 반응시켜, 상응하는 화학식 (2c-2)의 화합물(여기서, W는 C₁₋₈알콕시 또는 메틸아미노임)을 수득하는 단

계;



[0019]

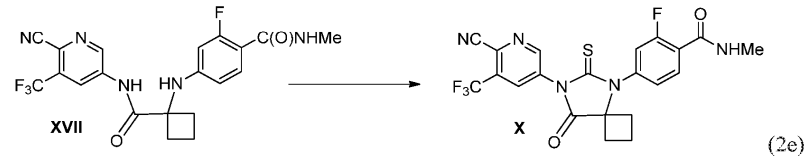
[0020]

하기에 더 상세히 논의된, 화학식 (2c-2)의 화합물을 화합물 (X)으로 전환시키는 단계.

[0021]

일 실시 형태에서, 화합물 (XVII)(여기서, W는 메틸아미노임)은, 반응도식 (2e)에 나타난 바와 같이, 하기 단계에 의해 화합물 (X)으로 전환된다:

[0022]



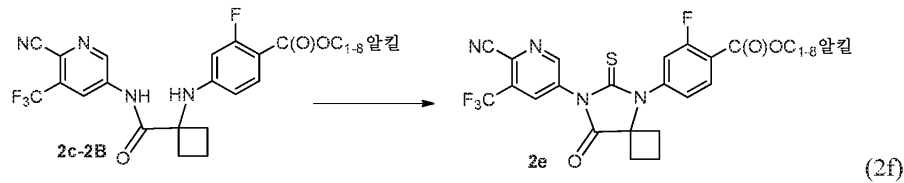
[0023]

약 -20℃ 내지 약 100℃ 범위의 온도에서; 선택적으로 유기 염기의 존재 하에서; 유기 용매 중에서; 활성화제의 존재 하에서, 화합물 (XVII)을 티오카르보닐 공급원과 반응시켜, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계.

[0024]

다른 실시 형태에서, 화학식 (2c-2B)의 화합물(여기서, W는 C₁₋₈알콕시임)은, 반응도식 (2f)에 나타난 바와 같이,

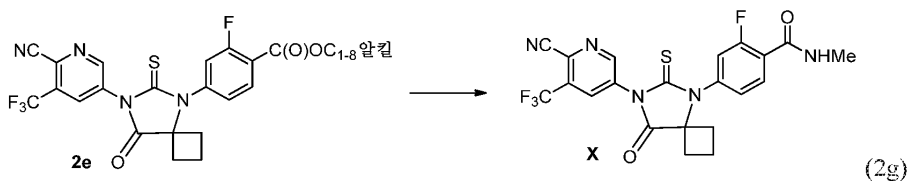
[0025]



[0026]

약 -20℃ 내지 약 100℃ 범위의 온도에서; 유기 용매 중에서; 활성화제의 존재 하에서, 화학식 (2c-2B)의 화합물을 티오카르보닐 공급원과 반응시켜, 상응하는 화학식 (2e)의 화합물을 수득함으로써 화학식 (2e)의 화합물로 전환되고; 이어서,

[0027]



[0028]

대략 주위 온도에서; 유기 용매 중에서, 화학식 (2e)의 화합물을 메틸아민으로 처리하여, 상응하는 화합물 (X)을 수득한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029]

용어 "알킬"은 단독으로 사용되거나 치환기의 일부로서 사용되거나 간에, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직선형 및 분지형 탄소 사슬을 지칭한다. 따라서, 표기된 탄소 원자수(예를 들어, C₁₋₈)는 독립적으로 알킬 부분 또는 더 큰 알킬 함유 치환체의 알킬 부분의 탄소 원자수를 지칭한다. 다수의 알킬 기를 갖는 치환기, 예를 들어 (C₁₋₆알킬)₂아미노-에서, 다이알킬아미노의 C₁₋₆알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0030]

용어 "알콕시"는 -O-알킬 기를 지칭하며, 여기서 용어 "알킬"은 상기에 정의된 바와 같다.

[0031]

용어 "사이클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자로 된 포화 또는 부분 포화된 모노사이클릭 탄화수소 고리를 지칭한다. 그러한 고리의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸이 포함된다.

[0032]

용어 "아릴"은 6 내지 10개 탄소 구성원의 불포화된 방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리를 지칭한다.

아릴 고리의 예에는 페닐 및 나프탈레닐이 포함된다.

[0033] 용어 "할로젠", "할라이드", 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자를 지칭한다.

[0034] 용어 "카르복시"는 기 $-C(=O)OH$ 를 지칭한다.

[0035] 용어 "포르밀"은 기 $-C(=O)H$ 를 지칭한다.

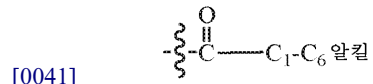
[0036] 용어 "옥소" 또는 "옥시도"는 기 $(=O)$ 를 지칭한다.

[0037] 용어 "티오노"는 기 $(=S)$ 를 지칭한다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "실온" 또는 "주위 온도"는 약 18 °C 내지 약 22 °C 범위의 온도를 지칭한다.

[0039] 용어 "알킬" 또는 "아릴" 또는 어느 하나의 그들의 접두사 어근이 치환체의 명칭(예를 들어, 아릴알킬, 알킬아미노)에 나타날 때마다, 그 명칭은 "알킬" 및 "아릴"에 대하여 상기에 주어진 제한을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 표기된 탄소 원자수(예를 들어, C₁-C₆)는 독립적으로 알킬 부분, 아릴 부분, 또는 알킬이 접두사 어근으로 나타나는 더 큰 치환체의 알킬 부분의 탄소 원자수를 지칭한다. 알킬 및 알콕시 치환체에 있어서, 표기된 탄소 원자수는 주어진 명시된 범위 내에 포함되는 독립적인 구성원 전부를 포함한다. 예를 들어, C₁₋₆ 알킬은 개별적으로의 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실뿐만 아니라 이들의 하위조합(예를 들어, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅ 등)도 포함할 것이다.

[0040] 일반적으로, 본 명세서 전체에 걸쳐 사용되는 표준 명명법 규칙 하에서, 표기된 축쇄의 말단부가 먼저 기재되고 이어서 부착점을 향하여 인접한 작용기가 기재된다. 따라서, 예를 들어 "C₁-C₆ 알킬카르보닐" 치환체는 하기 화학식의 기를 지칭한다:



[0042] 본 명세서, 특히 반응 도식 및 실시예에서 사용되는 약어는 하기와 같다:

[0043]

약어

ACN	아세토니트릴
aq	수성
Boc	<i>tert</i> -부톡시카르보닐
CDI	1,1'-카르보닐다이이미다졸
DABCO	1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄
DBN	1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]노-5-엔
DBU	1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔
DCM	다이클로로메탄
DIPEA 또는 DIEA	다이아이소프로필에틸아민
DMA	다이메틸아세트아미드
DMAPA	다이메틸아미노프로필아민 또는 N,N'-다이메틸프로판-1,3-다이아민
DMAP	4-(다이메틸아미노)피리딘
DMF	다이메틸포름아미드
DMSO	다이메틸 설펜사이드
DMTMM	4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸보르놀리움 클로라이드
dppf	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로신
EDCI	1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드
EEDQ	2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-다이아이프로필롤린
h	시간(時)
HCl	염산
HPLC	고상층 액체 크로마토그래피
iPrOAc	아이소프로필아세트아미드
LiHMDS	리튬 헥사메틸다이실라이드
Me	메틸
MeCN	아세토니트릴
MEK	메틸 에틸 케톤
MeOH	메틸 알코올
mg	밀리그램
MTBD	9-메틸-2,3,4,6,7,8-헥사하이드로피리미도[1,2- <i>a</i>]피리미딘
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
PdCl ₂ (dppf)CH ₂ Cl ₂	1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로로메탄 착물
P(<i>o</i> -tol) ₃	트라이(<i>o</i> -톨릴)포스핀
rt	실온
T3P	프로필포스포산 무수물
TBD	1,5,7-트리아자바이사이클로[4.4.0]데크-5-엔
TCDF	1,1'-티오카르보닐다이이미다졸
THF	테트라하이드로퓨란
TMEDA	N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌다이아민
TMG	테트라메틸구아니딘
2-MeTHF	2-메틸 테트라하이드로퓨란

[0044]

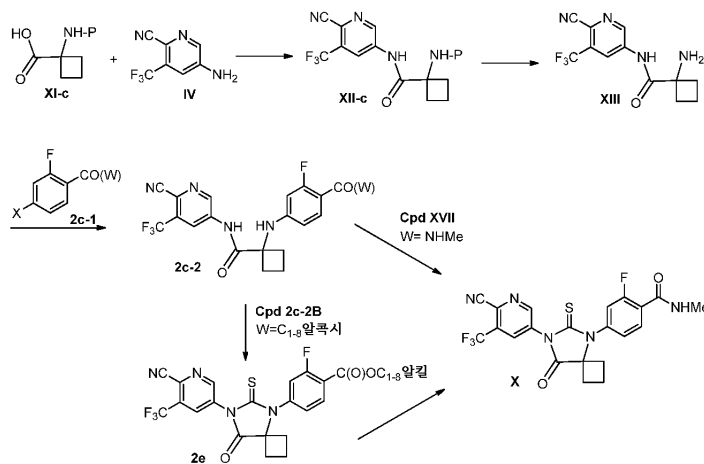
[0045]

일반적 반응도식

[0046]

본 발명에 대한 전체 반응도식이 하기 반응도식 A에 예시되어 있다.

[0047] 반응도식 A



[0048]

[0049]

반응도식 A에서, 화학식 (XI-c)의 화합물은 카르바메이트 (-NHCO₂R)(여기서, R은 C₁₋₈알킬, 페닐, 아릴(C₁₋₈)알킬 등임)와 같은 종래의 아미노 보호기인 P 기를 갖는다. 약 0 °C 내지 약 50 °C 범위의 온도에서; 톨루엔, MeTHF, THF, iPrOAc, 또는 DCM과 같은 비양성자성 용매 중에서; 또는 IPA 등과 같은 양성자성 용매 중에서; (1) DBU 또는 DBN과 같은 이미딘, (2) DABCO, 트라이에틸아민, 또는 DIPEA와 같은 3차 아민, (3) TBD, TMG, 또는 MTBD와 같은 구아니딘, 또는 (4) NaH, KOtBu, 및 LiHMDS 등과 같은 염기일 수 있는 촉매의 조건 하에서; 1,1-카르보닐다이이미다졸, T3P, EDCI, DMTMM, EEDQ 등으로부터 선택되는 아미드 커플링 시약의 존재 하에서; 아미드-결합 형성 조건 하에서, 화학식 (XI-c)의 화합물이 화합물 (IV)와 반응되어, 상응하는 화학식 (XII-c)의 화합물을 수득할 수 있다. 당업자는, 일부 시약 및 염기가 본 명세서에 개시된 모든 용매와 상용성이 아닐 수 있지만, 시약 및 염기 상용성은, 이미 알려져 있거나 과학 문헌에서 이용가능한 지식을 사용하여 용이하게 확인될 수 있음을 인식할 것이다.

[0050]

일 실시 형태에서, 아미드 커플링제는 1,1-카르보닐다이이미다졸이고, 촉매는 DBU이다.

[0051]

대안적으로, 약 -20 °C 내지 약 50 °C 범위의 온도에서; DCM, 톨루엔, THF, 또는 MeTHF로부터 선택되는 비양성자성 용매 중에서; 트라이에틸아민, 에틸 다이아이소프로필아민, 또는 DABCO로부터 선택되는 3차 아민 염기의 존재 하에서, 화합물 (IV)가 먼저, 포스겐 또는 트라이포스겐 (비스(트라이클로로메틸) 카르보네이트), 다이포스겐 (트라이클로로메틸 클로로포르메이트) 등으로부터 선택되는 포스겐 유사체로 처리되어, 중간체로서 5-아이소시아네이트-3-(트라이플루오로메틸)피콜리노니트릴(IVa)을 형성할 수 있다. 약 -20 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; (1) DBU 또는 DBN과 같은 이미딘, (2) DABCO 또는 트라이에틸아민과 같은 3차 아민, 또는 (3) TBD, TMG, 또는 MTBD와 같은 구아니딘인 비친핵성 염기의 존재 하에서, 중간체 (IVa)를 화합물 (XI-c)와 반응시켜, 상응하는 화학식 (XII-c)의 화합물을 수득한다.

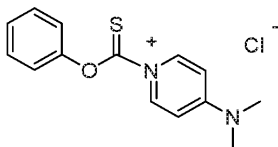
[0052]

주위 온도보다 더 높은 온도에서; 유기 용매, 예컨대 아이소프로판올, 톨루엔, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM, IPA, 물 등 중에서 산성 조건 하에서와 같은 종래의 방법을 사용하여, 화학식 (XII-c)의 화합물의 아미노기가 탈보호되어, 상응하는 화합물 (XIII)을 수득할 수 있다.

[0053]

대략 실온 내지 약 140°C 범위의 온도에서; 염화제1구리, 요오드화제1구리, 브롬화제1구리, 또는 아세트산제1구리로부터 선택되는 Cu(I) 염의 첨가와 함께 또는 이것 없이; 그리고 선택적으로 2-아세틸사이클로헥사논, TMEDA, 또는 페난트롤린과 같은 리간드의 존재 하에서; 그리고 선택적으로 아스코르브산나트륨 또는 중아황산나트륨과 같은 환원제의 존재 하에서; DMF, DMA, DMSO, 아세트니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 또는 아밀알코올과 같은 알코올성 용매와 같은 유기 용매 중에서; 아세트산칼륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, CsF, 피발산나트륨 등과 같은 무기 염기의 존재 하에서; (1) 구리 분말 또는 구리 스펀지와 같은 Cu(0) 공급원, 또는 (2) 염화제1구리, 요오드화제1구리, 브롬화제1구리, 아세트산제1구리, 또는 브롬화제2구리로부터 선택되는 구리 염의 존재 하에서, 화합물 (XIII)이 화학식 (2c-1)의 화합물(여기서, X는 클로로, 브로모, 또는 요오도이고, W는 C₁₋₈알콕시 또는 메틸아미노임)과 반응되어, 상응하는 화학식 (2c-2)의 화합물(여기서, W는 C₁₋₈알콕시 또는 메틸아미노임)을 수득할 수 있다.

- [0054] 일 실시 형태에서, 구리 염은 브롬화제1구리이고, 리간드는 TMEDA이다.
- [0055] 다른 실시 형태에서, Cu(0) 공급원은 구리 분말이다.
- [0056] 다른 실시 형태에서, Cu(0) 공급원은 구리 스펀지이다.
- [0057] 추가의 실시 형태에서, 유기 용매는 DMA이다.
- [0058] 추가의 실시 형태에서, 유기 용매는 DMSO이다.
- [0059] 다른 실시 형태에서, 화합물 (XIII)과 화학식 (2c-1)의 화합물의 반응은, 약 80 °C 내지 약 140 °C의 온도 범위에서; DMA와 같은 유기 용매 중에서; 무기 염기 아세트산칼륨의 존재 하에서; 리간드 TMEDA와 함께 브롬화제1구리와 같은 구리 염을 포함하고/하거나, 이로 이루어지고/지거나, 이로 본질적으로 이루어진다.
- [0060] 다른 실시 형태에서, 화합물 (XIII)과 화학식 (2c-1)의 화합물의 반응은, 약 0 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; DMSO 중에서; 아세트산칼륨 또는 피발산나트륨과 같은 무기 염기의 존재 하에서; 구리 분말 또는 구리 스펀지와 같은 Cu(0) 공급원을 포함하고/하거나, 이로 이루어지고/지거나, 이로 본질적으로 이루어진다.
- [0061] 다른 실시 형태에서, 화합물 (XIII)과 화학식 (2c-1)의 화합물의 반응은, 약 0 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; DMSO와 같은 유기 용매 중에서; 염화제1구리, 요오드화제1구리, 브롬화제1구리, 또는 아세트산제1구리로부터 선택되는 구리(I) 염의 첨가와 함께; 아세트산칼륨과 같은 무기 염기의 존재 하에서; 구리 분말 또는 구리 스펀지와 같은 Cu(0) 공급원을 포함하고/하거나, 이로 이루어지고/지거나, 이로 본질적으로 이루어진다.
- [0062] 본 발명은, 하기와 같이 상세히 기재된, 화학식 (2c-2)의 화합물의 화합물 (X)으로의 전환에 대한 방법을 추가로 포함한다.
- [0063] 약 -20°C 내지 약 100°C 범위의 온도에서; 선택적으로 트라이에틸아민 또는 DIPEA로부터 선택되는 유기 염기의 존재 하에서; DMA, DMF, 톨루엔, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, 아세톤, MEK, 또는 다이옥산으로부터 선택되는 유기 용매 중에서; DMAP, NaH, 또는 NaOH로부터 선택되는 활성화제의 존재 하에서, 화합물 (XVII)(여기서, W는 메틸아미노임)이 0,0'-다이(피리딘-2-일)카르보노티오에이트, 1,1'-티오카르보닐비스(피리딘-2(1H)-온), 다이(1H-이미다졸-1-일)메탄티온, 티오포스젠, 아릴 티오노클로로포르메이트(여기서, 아릴은 페닐, 나프틸, 또는 톨릴임), 또는 티오카르보닐 비스(벤조트리아아졸)로부터 선택되는 티오카르보닐 공급원과 반응되어, 상응하는 화합물 (X)을 수득할 수 있다.
- [0064] 일 실시 형태에서, 티오카르보닐 공급원은 1,1'-티오카르보닐비스(피리딘-2(1H)-온)이다.
- [0065] 다른 실시 형태에서, 활성화제는 DMAP이다.
- [0066] 다른 실시 형태에서, 유기 용매는 DMA이다.
- [0067] 추가의 실시 형태에서, 티오카르보닐 공급원은 페닐 티오노클로로포르메이트이고; 활성화제는 DMAP이고; 유기 염기는 트라이에틸아민 또는 DIPEA로부터 선택되고; 유기 용매는 DMA이고; 약 -20 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서 행해진다.
- [0068] 다른 실시 형태에서, 페닐 티오노클로로포르메이트가 DMAP와 반응하여, 하기에 나타낸, 단리가능한 4차 염, 화합물 (S1)을 형성할 수 있다.



S1

- [0069] .
- [0070] 본 발명은 추가로, 약 -20 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; 유기 용매 DMA 중에서; 트라이에틸아민 또는 DIPEA로부터 선택되는 유기 염기의 존재 하에서, 화합물 (XVII)을 화합물 S1과 반응시켜, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로 본질적으로 이루어진 방법에 관한 것이다.
- [0071] 약 -20°C 내지 약 100°C 범위의 온도에서; 선택적으로 트라이에틸아민 또는 DIPEA로부터 선택되는 유기 염기의 존재 하에서; 다이메틸아세트아미드, DMF, 톨루엔, DMSO, THF, 또는 다이옥산으로부터 선택되는 유기 용매 중에서; DMAP, NaH, 또는 NaOH로부터 선택되는 활성화제의 존재 하에서, 화학식 (2c-2B)의 화합물(여기서, W는 C₁-

알콕시임)이 0,0'-다이(피리딘-2-일)카르보노티오에이트, 1,1'-티오카르보닐비스(피리딘-2(1H)-온), 다이(1H-이미다졸-1-일)메탄티온, 티오포스겐, 아릴 티오노클로로포르메이트(여기서, 아릴은 페닐, 나프틸, 또는 톨릴임), 또는 티오카르보닐 비스(벤조트라이아졸)로부터 선택되는 티오카르보닐 공급원과 반응되어, 상응하는 화합물 (X)을 수득할 수 있다.

[0072] 일 실시 형태에서, 화학식 (2c-2B)의 화합물의 W는 메톡시이며, 화합물 (XV)로 지정된다.

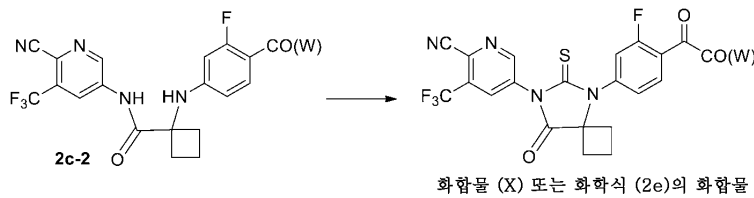
[0073] 본 발명은 추가로, 약 -20 °C 내지 약 80 °C 범위의 온도에서; 유기 용매 DMA 중에서; 트라이에틸아민 또는 DIPEA로부터 선택되는 유기 염기의 존재 하에서, 화합물 (2c-2B)를 화합물 S1과 반응시켜, 상응하는 화합물 (X)을 수득하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0074] 대략 주위 온도에서; THF, DMF, DMA, 에탄올, 또는 이들의 수성 혼합물로부터 선택되는 유기 용매 중에서, 화학식 (2e)의 화합물이 메틸아민으로 처리되어, 상응하는 화합물 (X)을 수득할 수 있다.

[0075] 일 실시 형태에서, 유기 용매는 에탄올이다.

[0076] 다른 실시 형태에서, 표 1에 나타낸 F1 내지 F11로부터 선택되는 반응 조건이 화합물 (2c-2)의 화합물 (X) 또는 화학식 (2e)의 화합물(여기서, W는 각각 메틸아미노 또는 C₁₋₈알콕시임)로의 전환에 사용될 수 있다.

[0077] [표 1]



반응 조건	티오카르보닐 공급원	용매	활성화제/염기	T (°C)
F1	티오포스겐	THF	NaOH	-20 내지 RT
F2	티오포스겐	THF	DMAP	-20 내지 RT
F3	페닐 티오노클로로포르메이트	EtOAc	DMAP + Et ₃ N	-20 내지 80
F4	페닐 티오노클로로포르메이트	DMA	DMAP + DIPEA	-20 내지 RT
F5	페닐 티오노클로로포르메이트	THF MeCN, 아세톤, MEK, DMA 또는 DCM 중 하나	DMAP + Et ₃ N	-20 내지 70
F6	페닐 티오노클로로포르메이트	톨루엔	DMAP + Et ₃ N	-20 내지 50
F7	0,0'-다이(피리딘-2-일)카르보노티오에이트	DMA	DMAP	RT 내지 100
F8	1,1'-티오카르보닐 비스(피리딘-2(1H)-온)	DMA	DMAP	RT 내지 100
F9	1,1'-티오카르보닐 비스(피리딘-2(1H)-온)	톨루엔	DMAP	60 내지 100
F10	다이(1H-이미다졸-1-일)메탄티온	DMA	DMAP	RT 내지 100
F11	다이(1H-벤조트라이아졸-1-일)메탄티온	DMA	DMAP	RT 내지 100

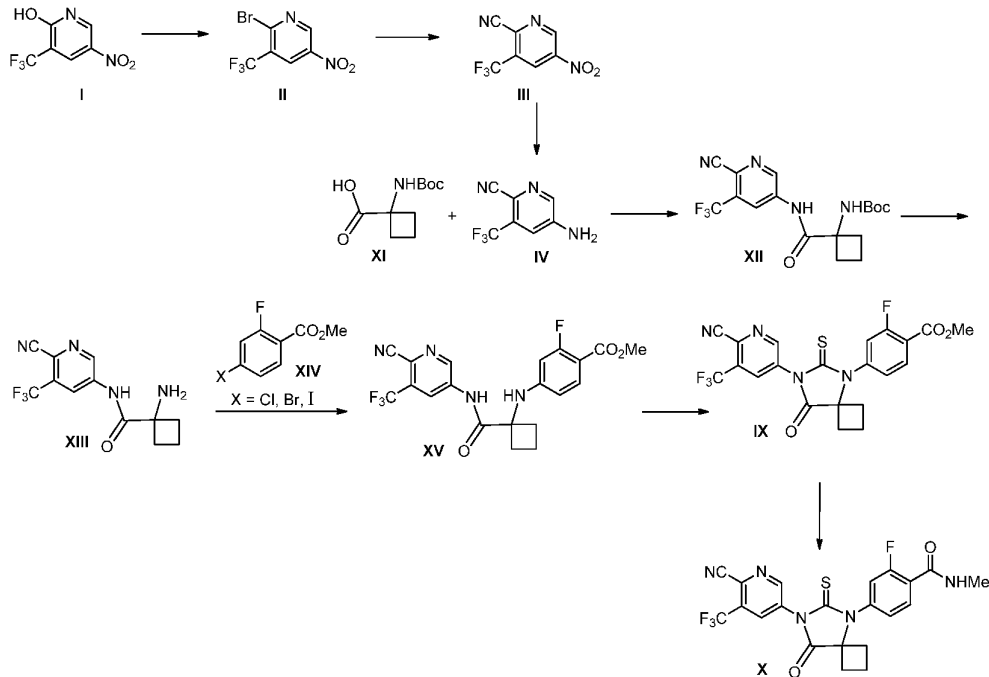
[0078] 다른 실시 형태에서, 티오카르보닐 공급원이 페닐 티오노클로로포르메이트인 경우, 환화 직후에, DMAPA가 첨가될 수 있다.

[0080] 구체적인 실시예

[0081] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위하여 기술되며, 본 발명은 이후에 나오는 청구범위에 기술된 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않으며 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

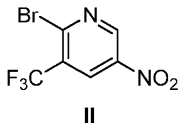
[0082] 하기의 실시예에서, 일부 합성 생성물은 잔류물로서 단리된 것으로 열거되어 있다. 당업자는 용어 "잔류물"이 생성물이 단리된 물리적 상태를 제한하지 않으며, 예를 들어 고체, 오일, 폼(foam), 검, 시럽 등을 포함할 수 있음을 이해할 것이다.

[0083] 실시예 1



[0084]

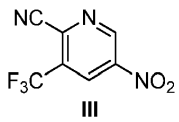
[0085] 단계 A. 화합물 II의 제조.



[0086]

[0087] 용기에 19 g의 화합물 (I), 5 g의 트라이에틸아민 하이드로브로마이드, 49 g의 자일렌 및 67 g의 DMF를 장입하였다. 16 g의 자일렌 중 26 g의 옥시브롬화인의 용액을 반응 혼합물 내로 투입하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100 °C로 가열하였다. 이어서, 혼합물을 70 °C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 75 g의 NaOH (10 M) 용액을 첨가하였다. 실온에서 상 분리 후에, 유기 층을 84 g의 NaOH(10 M) 수용액에 이어서, 84 g의 NaCl(25%) 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달하였다. 화합물 (II)의 특성화 목적으로, 헵탄으로부터의 결정화에 의한 단리를 수행하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36, 8.75.

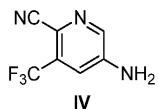
[0088] 단계 B. 화합물 III의 제조.



[0089]

[0090] 앞서의 자일렌 중 화합물 (II)의 용액에 8.7 g의 시안화나트륨 및 6.8 g의 요오드화구리(I) 및 45 g의 부티로니트릴을 첨가하였다. 혼합물을 20시간 동안 120 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 탄산나트륨(10%) 수용액으로 2회 세척하였다. 유기 상을 다음 단계로 전달하였다. 화합물 (III)의 특성화 목적으로, 단리를 수행하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 149.3, 145.4, 133.9, 131.9, 130.1, 119.5, 114.0.

[0091] 단계 C. 화합물 (IV)의 제조.



[0092]

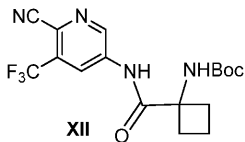
[0093] 개질된 촉매 슬러리의 제조.

[0094] 20 mL 유리 비커에서, 0.156 g(0.129 mL, 50% w/w)의 H₃PO₂를 1.00 g의 5% Pt/C 촉매 F101 R/W(에보닉 아게(Evonik AG)로부터 입수됨, 약 60% 물을 함유함)와 4.0 mL의 탈이온수의 슬러리에 첨가하였다. 15분 후에, 자석 교반 바로 교반하면서, 58 mg의 NH₄VO₃를 첨가하고, 슬러리를 15분 동안 다시 교반하였다.

[0095] 수소화.

[0096] 100 mL 오토클레이브에 26.7 mL의 자일렌 및 13.3 mL의 부티로니트릴 중 10.0 g의 화합물 (III)(46.1 mmol)의 용액을 장입하였다. 이 용액에, 개질된 촉매 슬러리를 2 mL의 탈이온수를 사용하여 첨가하였다. 오토클레이브를 닫고, 이어서 10 bar까지 질소로 3회 그리고 10 bar까지 수소로 3회 가압함으로써 불활성화시켰다. 반응기 압력을 5.0 bar 수소로 설정하고, 교반을 시작하고(중공축 터빈 교반기, 1200 rpm), 혼합물을 50분 이내에 70°C까지 가열하였다. 70°C에 도달하자마자, 수소 흡수를 중단하였다. 추가 40분 동안 교반한 후에, 가열을 정지하고, 오토클레이브가 냉각되게 하였다. 슬러리를 유리섬유 필터를 통해 여과하고, 20 내지 23°C에서 40 mL의 자일렌을 사용하여 일부씩 세척하였다. 부티로니트릴 용매의 증류 시에, 화합물 (IV)가 용액으로부터 결정화되었다. ¹H NMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.04 (s, NH).

[0097] 단계 D. 화합물 (XII)의 제조.

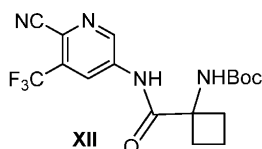


[0098]

[0099] 방법 A. 54 mL의 테트라하이드로푸란(THF) 중 18 g(96.2 mmol)의 화합물 (IV) 및 24.8 g(109.7 mmol)의 화합물 (XI)의 혼합물에 18.5 mL(106 mmol)의 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 17 g(104 mmol)의 카르보닐다이이미다졸(CDI)을 20 °C에서 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 60 °C로 가열하고, 15.4 g(101 mmol)의 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)을 첨가하였다. 2시간 후에, 혼합물을 108 mL의 테트라하이드로푸란(THF)으로 희석시키고, 시트르산 수용액(72 mL의 물 중 50 g의 시트르산)으로 세척하였다. 후속으로, 공비 증류에 의해 물을 유기 층으로부터 분리하였다. THF 중 화합물 (XII)를 다음 단계에 그대로 사용하였다. 특성화 목적으로 작은 샘플을 단리하였다. ¹H-NMR (300 Mhz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, JMOD) δ 172.7, 143.6, 138.2, 131.0, 123.5, 123.3, 114.4, 82.2, 59.9, 30.7, 28.3, 15.1.

[0100] 방법 B. 120 mL의 테트라하이드로푸란(THF) 중 40 g(214 mmol)의 화합물 IV, 37.8 g(233 mmol)의 카르보닐다이이미다졸(CDI, 109.7 mmol)의 혼합물에 240 mL의 테트라하이드로푸란(THF) 중 55 g(244 mmol)의 화합물 (XI)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C로 가열하고, 33.7 mL(224 mmol) 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)을 첨가하였다. 4시간 후에, 혼합물을 시트르산 수용액(160 mL의 물 중 112 g의 시트르산)으로 세척하였다. 50 °C에서 상 분리 후에, 공비 증류에 의해 물을 유기 층으로부터 분리하였다. THF 중 화합물 (XII)를 다음 단계에 그대로 사용하였다.

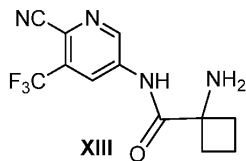
[0101] 단계 E. 5-아이소시아네이트-3-(트라이플루오로메틸) 피콜리노니트릴(IVa)을 통한 화합물 (XII)의 제조



[0102]

[0103] 반응기에 0.2 g(1.1 mmol)의 화합물 (IV), 6 mL의 건조 DCM을 장입하고, 0 °C로 냉각시켰다. 트라이포스젠(0.22 g, 0.67 eq)을 첨가한 후, 트라이에틸아민(0.55 g, 5 eq)을 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 교반하였으며, 2시간 후에, HPLC 분석에 따라 화합물 (IV)가 화합물 (IVa)로 완전 전환되었다. 화합물 (XI)(0.28 g, 1.2 eq)을 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 추가로 교반하였다. 1시간 후의 HPLC 분석은 혼합물에서 화합물 (XII)로의 42% 전환율을 보여주었다.

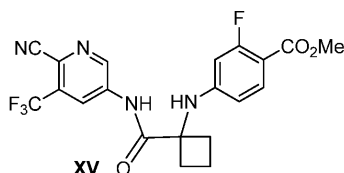
[0104] 단계 F. 화합물 (XIII)의 제조.



[0105]

[0106] 아이소프로판올(2 eq.) 중 염산의 6 M 용액을 THF 중 화합물 (XII)의 용액에 첨가하였다. 교반된 반응 용액을 5시간 동안 70 °C로 가열하였다. 반응 완료 후에, 혼합물을 추가로 가열 환류하고, 2-프로판올로 교체한다. 반응물을 30 °C로 냉각되게 하고, 수산화암모늄(3 eq.) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 5 °C로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 여과 케이크를 물로 1회 그리고 저온 아이소프로판올로 1회 세척하였다. 여과 케이크를 50 °C에서 부분 진공 하에서 건조시켜, 80% 수율로 화합물 (XIII)을 형성하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.2 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.07 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, JMOD) δ 175.8, 143.4, 137.5, 122.9, 114.4, 59.3, 34.9, 14.3.

[0107] 단계 G. 화합물 (XV)의 제조

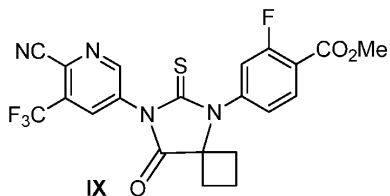


[0108]

[0109] 방법 A. 10 mL의 DMA 중 2 g의 화합물 (XIII)의 용액을 1.2 eq의 화합물 (XIV)-Cl(X=Cl), 2.5 eq의 아세트산 칼륨, 1.0 eq의 염화구리(I) 및 5 mL의 DMA가 장입된 반응기에 6시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 130 °C로 가열하였다. 17시간의 추가 교반 후, HPLC 분석은 반응 혼합물에서 40%의 화합물 (XV)를 보여주었다.

[0110] 방법 B. 반응기에 1 g의 화합물 (XIII), 1.18 g의 화합물 (XIV)-I(X=I), 0.7 g의 아세트산칼륨, 0.22 g의 구리 스펀지(1 eq) 및 7 mL의 DMSO를 장입하였다. 혼합물을 25 °C에서 7시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 화합물 (XV)로의 93% 전환율을 보여주었다. EtOH에 이어서, 물 및 진한 수산화암모늄을 첨가한 후에, 화합물 (XV)를 여과에 의해 90% 수율로 분리하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.74 (m, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 7.67 (t, J= 2 x 8.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.33 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.18 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) 2.76 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, JMOD) δ 174.6, 164.4, 163.8, 161.1, 151.7, 151.6, 144.7, 139.0, 133.1, 128.8, 128.1, 123.8, 114.7, 109.10, 105.6, 60.6, 51.4, 30.1, 14.40.

[0111] 단계 H. 화합물 (IX)의 제조



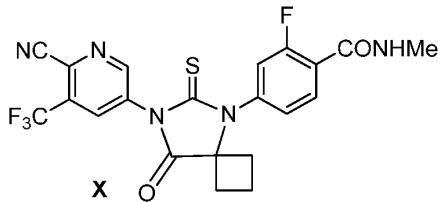
[0112]

[0113] 방법 A. 반응기에 1 g의 화합물 (XV), 1.1 g의 1,1'-티오카르보닐비스(피리딘-2(1H)-온), 0.56 g의 DMAP 및 6.2 mL의 DMA를 장입하였다. 혼합물을 교반하고, 20시간 동안 60 °C로 가열하였다. 그때에, 6 mL의 EtOH를 첨가한 후, 6 mL의 물을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 0 °C로 냉각시켰다. 화합물 (IX)를 여과에 의해 70% 수율로 분리하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.23 (s, J=1.9Hz, 1H), 8.77 (s, J=2.1Hz, 1H) 8.18 (t, J=2x8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J= 10.9, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 8.3, 1.7 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.65 (m,

2H), 2.50 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H); ¹³C NMR (DMSO, JMOD) δ 179.6, 174.2, 163.3, 153.4 (ArH), 140.9, 135.5 (ArH), 132.9 (ArH), 128.9, 126.5 (ArH), 118.9 (ArH), 114.2, 67.7, 52.6 (CH₃), 31.2, 13.4.

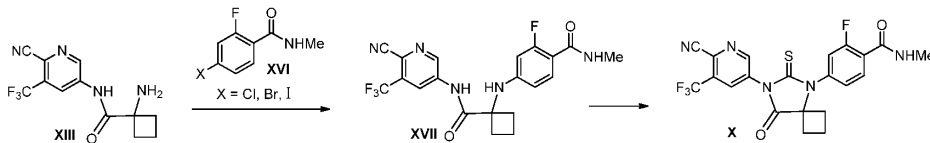
[0114] 방법 B. 반응기에 0.5 g의 화합물 (XV), 0.35 g(2.5 eq)의 DMAP 및 5 mL의 DMA를 장입하였다. 혼합물을 교반하고, -20 °C로 냉각시켰다. 이 혼합물에, 페닐 티오노클로로포르메이트(0.5 g, 2.5 eq)를 첨가한 후, 0.46 g(4 eq)의 트라이에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 3시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 화합물 (IX)로의 97% 전환율을 보여주었다.

[0115] 단계 I. 화합물 (IX)를 통한 화합물 (X)의 제조.

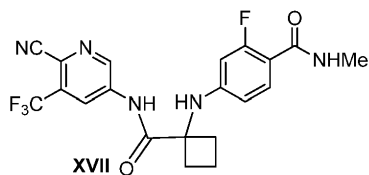


[0116] 반응기에 0.85 g의 화합물 (IX)를 장입하였다. 에탄올(8.5 mL) 중 메틸아민의 용액을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 5.1 mL의 아세트산 및 19 mL의 물의 혼합물 내로 부었다. 화합물 (X)을 여과에 의해 55% 수율로 단리하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.22(s, 1H), 8.79 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.83 (t, J= 8x2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 10.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J= 8.2, 1.8 Hz, 1H), 2.8 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

[0118] 실시예 2



[0119] 단계 A. 화합물 (XVII)의 제조



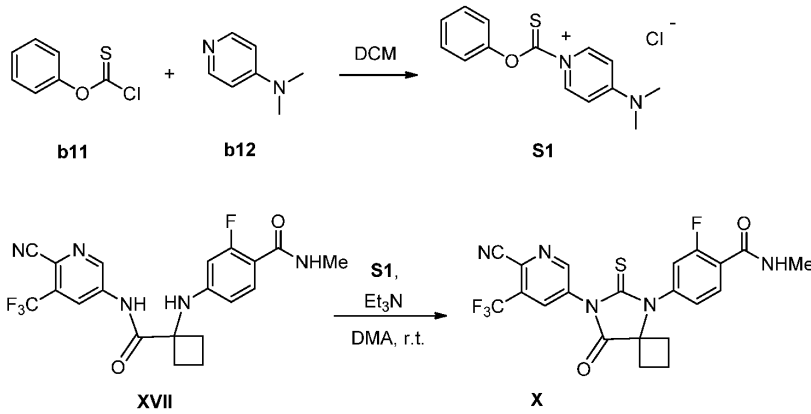
[0122] 방법 A. 1 L 반응기에 7.8 g(38 mmol)의 화합물 (XVI)-Br(X=Br), 69.7 g(2.5 eq., 79 mmol)의 아세트산칼륨, 12 g(0.3 eq., 9.5 mmol)의 브롬화구리(I) 및 12.8 mL(0.3 eq., 9.5 mmol)의 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 및 27 mL의 DMA를 장입하였다. 혼합물을 교반하고, 120 °C로 가열하였다. 12.7 mL의 DMA 중 9.0 g의 화합물 (XIII)의 용액을 고온 혼합물에 2시간에 걸쳐 투입하였다. 2시간의 추가 교반 후, 혼합물을 60 °C로 냉각시켰다. 27 mL의 물에 이어서, 18 mL의 아세트니트릴의 첨가를 완료하였다. 시딩(seeding)하고 1시간 에이징(aging)한 후에, 18 mL의 물을 2시간에 걸쳐 서서히 투입하였다. 혼합물을 냉각시키고, 이어서 화합물 (XVII)을 여과에 의해 84% 수율로 단리하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.7 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.30 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.70 (m), 2.17 (m), 1.95 (m); ¹³C NMR (DMSO, JMOD) δ 175.0, 163.7, 162.3, 159.1, 149.6, 149.4, 144.6 (ArH), 139.0, 131.5 (ArH), 129.4, 129.0, 123.6 (ArH), 122.4, 120.0, 114.7, 111.4, 111.2, 109.2 (ArH), 99.5 (ArH), 60.6, 30.1, 26.2, 14.3.

[0123] 방법 B. 반응기에 500 mg의 화합물 (XIII), 1.1 당량의 화합물 (XVI)-Br(X=Br), 1 당량의 구리 분말, 2.0 당량의 아세트산칼륨 및 2.5 mL의 DMSO를 장입하였다. 혼합물을 교반하고, 18시간 동안 60 °C로 가열하였으며, 이후에 HPLC는 80%의 화합물 XVII이 형성되었음을 보여주었다.

[0124] 단계 B. 화합물 (XVII)로부터의 화합물 (X)의 제조.

[0125] 방법 A. 반응기에 48 g의 화합물 (XVII), 52.8 g의 1,1'-티오카르보닐비스(피리딘-2(1*H*)-온), 13.5 g의 4-다이메틸아미노피리딘 및 144 mL의 DMA를 장입하였다. 혼합물을 교반하고, 2시간 동안 90 °C로 가열하였다. 이어서, 반응물을 60 °C로 냉각시켰다. 37 mL 부피의 HCl(아이소프로판올 중 6 M)을 첨가한 후, 144 mL의 아이소프로판올 및 216 mL의 물을 첨가하였다. 화합물 (X)을 여과에 의해 80% 수율로 단리하였다.

[0126] 방법 B.



[0127]

[0128] DMAP(b12, 2.0 g)의 일부를 20 mL의 DCM 중에 용해시키고, -30 °C로 냉각시켰다. 페닐 티오노클로로포르메이트 (b11, 4.3 g, 1.5 eq)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 수집된 고체를 감압 하에서 실온에서 건조시켜, 결정성 황색 생성물로서 4.3 g의 4차 염(S1)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): 3.39 (6H, s), 7.04 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.44 (1H, t), 7.58 (2H, t), 9.04 (2H, d).

[0129] 화합물 (XVII)(0.5 g, 1.1 mmol) 및 트라이에틸아민(0.93 g, 8.8 mmol)을 21 °C에서 5 mL의 DMA 중에 용해시켰다. 염 S1(0.81 g, 2.75 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, HPLC에 의한 용액의 분석은 화합물 (X)으로의 38% 전환율을 보여주었다.

[0130] 방법 C. DMAP(4.41 g, 2.2 eq, 36.1 mmol)를 107 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 60 °C로 가열하였다. 화합물 (XVII)(7.15 g, 16.4 mmol)을 첨가한 후, 35 mL의 에틸 아세테이트를 증류하여 물을 제거하였다. 50 °C에서, 6.24 g(2.2 eq., 36.1 mmol)의 페닐 티오노클로로포르메이트를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 9.16 mL(65.7 mmol)의 트라이에틸아민을 첨가하였다. 반응물을 50 °C에서 6시간 동안 유지하고, 이어서 5 °C로 냉각시켰다. 2-프로판올 중 6 M 염산 13.7 mL(5 eq., 82.1 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 35.8 mL의 물로 세척한 후, 염수 세척을 행하였다. 생성된 유기 층을 증발시키고, 톨루엔 및 *n*-부탄올로 대체하였다. 시딩 후에, 혼합물을 냉각시키고, 화합물 (X)을 여과에 의해 수집하고, 세척하고, 건조시켰다. 수율: 72%.

[0131] 방법 D. DMAP(15.4 g, 2.2 eq)를 250 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 화합물 (XVII)(25 g)을 첨가한 후, 50 °C로 가열하였다. 페닐 티오노클로로포르메이트(2.2 eq.)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 32 mL(4.0 eq)의 트라이에틸아민을 첨가하였다. 반응 온도를 50 °C에서 6시간 동안 유지하고, 이어서 20 °C로 냉각시켰다. *N,N*-다이메틸프로판-1,3-다이아민(DMAPA)(2 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 2-프로판올 중 6 M 염산(125 mL)을 첨가하고, 30 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 유기 층을 125 mL의 물로 세척하였다. 생성된 유기 층을 농축시키고, *n*-부탄올로 대체하였다. 시딩 후에, 혼합물을 냉각시키고, 화합물 (X)을 여과에 의해 수집하고, 세척하고, 건조시켰다. 수율: 79%.

[0132] 상술한 명세서는 예시를 목적으로 제공된 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구범위 및 그 등가물의 범주 내에 속하는 모든 통상의 변화, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.