



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년02월21일
(11) 등록번호 10-2365411
(24) 등록일자 2022년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/04 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/04 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0100106
(22) 출원일자 2017년08월08일
심사청구일자 2020년05월07일
(65) 공개번호 10-2019-0016208
(43) 공개일자 2019년02월18일
(56) 선행기술조사문헌
W02017080414 A1
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
(주)헥사파마텍
경기도 안산시 단원구 산단로 278, 에이동
301,315호(원시동,반월하이테크빌리지)
(72) 발명자
한신
경기도 안산시 상록구 감골로 83, 601동 1402호
홍유화
경기도 군포시 고산로185번길 6, 101동 1003호
이신영
경기도 안산시 상록구 학사6길 3, 206호
(74) 대리인
오국진

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 신규의 설폰아마이드 중간체 및 이를 사용한 실로도신의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 신규의 설폰아마이드 중간체를 사용한 실로도신의 제조방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 실로도신 합성에 유용한 상기 신규의 설폰아마이드 중간체를 제공한다.

(52) CPC특허분류
C07D 209/14 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌
W02016189552 A2
KR1020160027537 A
KR1020160013326 A
KR101249865 B1

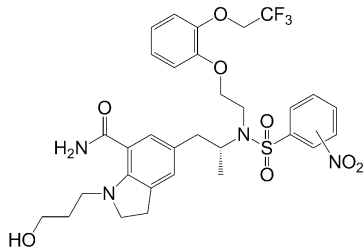
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 2의 화합물을 티오펜올, 티오클리콜릭산, 2-머캅토에탄올, 1-데칸티올, 및 1-도데칸티올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는, 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법:

<화학식 2>



청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제가 상기 화학식 2의 화합물 1 당량에 대하여 1~2 당량의 비율로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

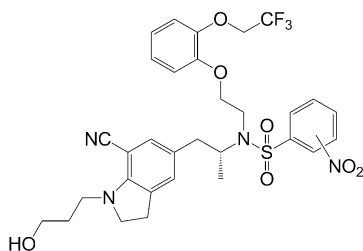
제1항에 있어서, 상기 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드가 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $LiHCO_3$, $NaOMe$, 및 $KOMe$ 로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

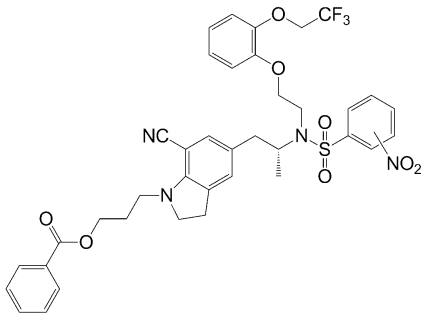
제1항, 제3항, 또는 제4항에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물이 하기 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 제조방법:

- (a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계;
- (b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계;
- (c) 상기 화학식 4의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 3의 화합물을 얻는 단계; 및
- (d) 상기 화학식 3의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 화학식 2의 화합물을 얻는 단계.

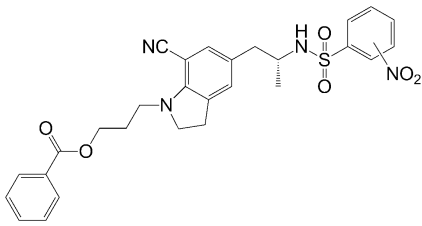
<화학식 3>



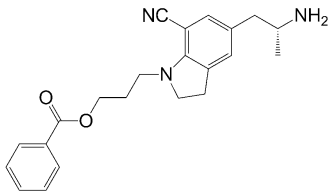
<화학식 4>



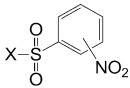
<화학식 5>



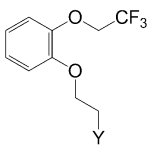
<화학식 6>



<화학식 7>



<화학식 8>



식 중, X는 수소 또는 할로젠이고,
Y는 메탄설포닐, 4-톨루엔설포닐, 또는 Br이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 단계(a)의 반응이 유기 염기 또는 무기 염기의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 단계(b)의 반응이 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, 및 $LiHCO_3$ 로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 염기의 존재하에서 수행되거나; 혹은 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, 및 $LiHCO_3$ 로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 염기 및 촉매로서 KI 또는 NaI의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 단계(c)에서 사용되는 알칼리 금속 수산화물이 KOH, NaOH, 및 LiOH으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제5항에 있어서, 단계(d)에서 사용되는 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염이 KOH, NaOH, CsOH, LiOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, 및 LiHCO₃로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

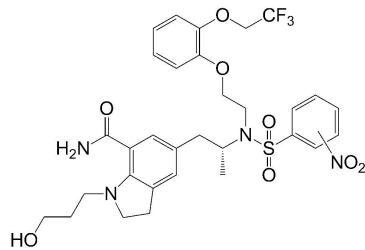
청구항 10

제5항에 있어서, 단계(d)에서 사용되는 산화제가 H₂O₂, NaClO, 및 H₂SO₅로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

하기 화학식 2의 화합물:

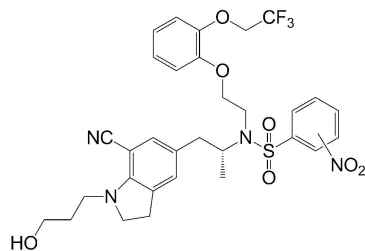
<화학식 2>



청구항 12

하기 화학식 3의 화합물:

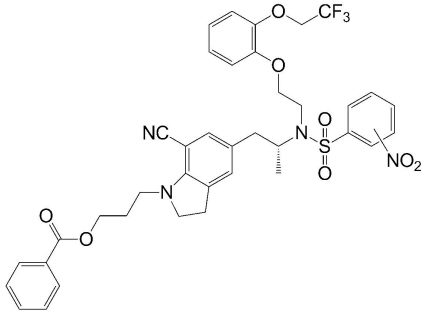
<화학식 3>



청구항 13

하기 화학식 4의 화합물:

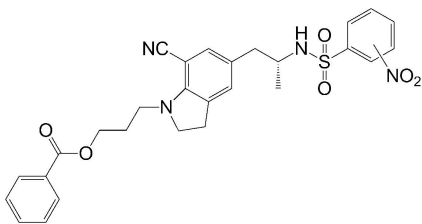
<화학식 4>



청구항 14

하기 화학식 5의 화합물:

<화학식 5>



청구항 15

(a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계;

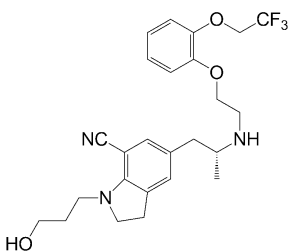
(b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계;

(c') (i) 상기 화학식 4의 화합물을 티오펜올, 티오글리콜릭산, 2-머캅토에탄올, 1-데칸티올, 및 1-도데칸티올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 탄산염의 존재하에서 반응시켜 화학식 3a의 화합물을 얻고, 상기 화학식 3a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 2a의 화합물을 얻거나 혹은 (ii) 상기 화학식 4의 화합물을 티오펜올, 티오글리콜릭산, 2-머캅토에탄올, 1-데칸티올, 및 1-도데칸티올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시켜 화학식 2a의 화합물을 얻는 단계; 및

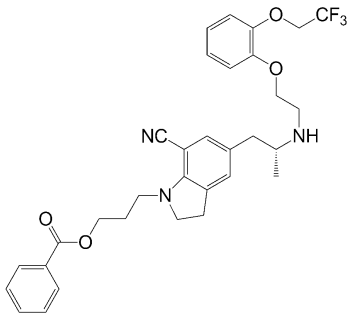
(d') 상기 화학식 2a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 실로도신을 얻는 단계

를 포함하는, 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

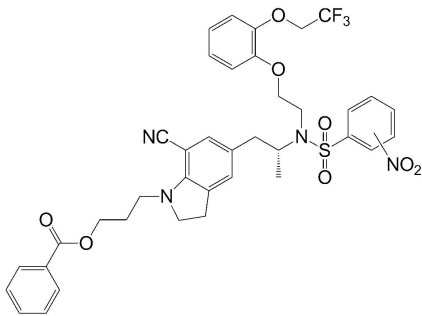
<화학식 2a>



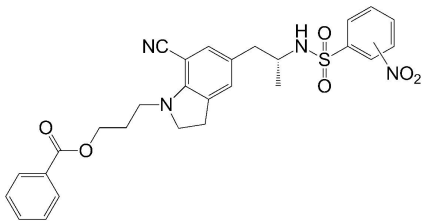
<화학식 3a>



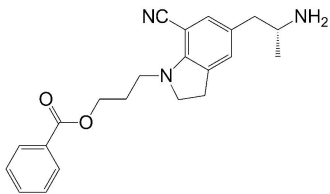
<화학식 4>



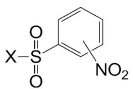
<화학식 5>



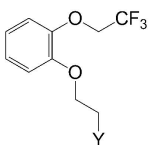
<화학식 6>



<화학식 7>



<화학식 8>



식 중, X는 수소 또는 할로젠이고,

Y는 메탄설폰닐, 4-톨루엔설폰닐, 또는 Br이다.

청구항 16

(a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계;

(b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계;

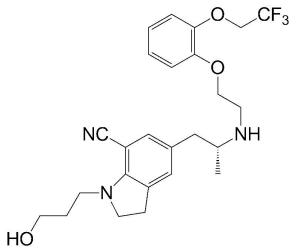
(c) 상기 화학식 4의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 3의 화합물을 얻는 단계;

(d'') 상기 화학식 3의 화합물을 티오펜올, 티오글리콜릭산, 2-머캅토에탄올, 1-데칸티올, 및 1-도데칸티올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시켜 화학식 2a의 화합물을 얻는 단계; 및

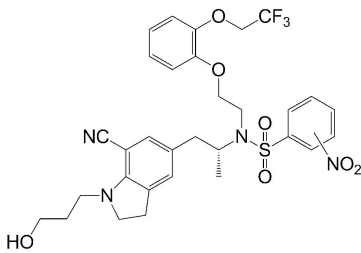
(e'') 상기 화학식 2a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 실로도신을 얻는 단계

를 포함하는, 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

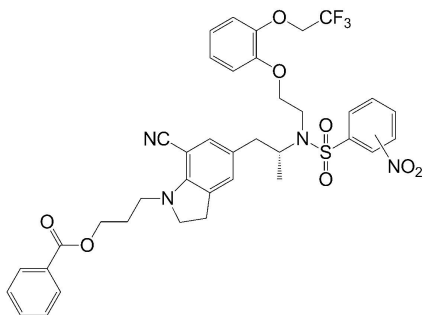
<화학식 2a>



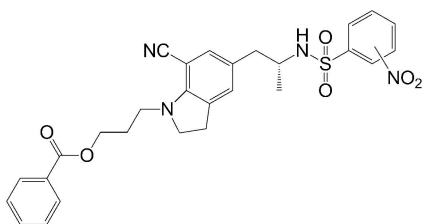
<화학식 3>



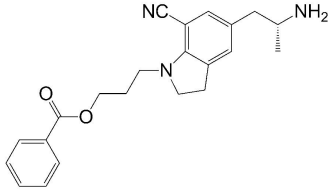
<화학식 4>



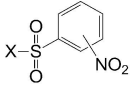
<화학식 5>



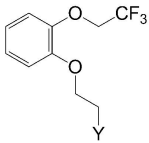
<화학식 6>



<화학식 7>



<화학식 8>



식 중, X는 수소 또는 할로젠이고,
Y는 메탄설폰닐, 4-톨루엔설폰닐, 또는 Br이다.

청구항 17

삭제

청구항 18

제15항에 있어서, 단계(c')에 사용되는 상기 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제가 상기 화학식 4의 화합물 1 당량에 대하여 1~2 당량의 비율로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 단계(d'')에 사용되는 상기 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제가 상기 화학식 3의 화합물 1 당량에 대하여 1~2 당량의 비율로 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 20

제15항 또는 제16항에 있어서, 단계(c') 또는 단계(d'')에 사용되는 상기 알칼리 금속 탄산염이 K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, 및 LiHCO₃로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되고, 상기 알칼리 금속 알콕사이드가 NaOMe 및 KOMe 로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 21

제15항 또는 제16항에 있어서, 단계(a)의 반응이 유기 염기 또는 무기 염기의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 22

제15항 또는 제16항에 있어서, 단계(b)의 반응이 K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, 및 LiHCO₃로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 염기의 존재하에서 수행되거나; 혹은 K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, 및 LiHCO₃로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 염기 및 촉매로서 KI 또는 NaI의 존재하에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 23

제15항에 있어서, 단계(d')에서 사용되는 알칼리 금속 수산화물이 KOH, NaOH, 및 LiOH으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 24

제16항에 있어서, 단계(c) 및 단계(e'')에서 사용되는 알칼리 금속 수산화물이, 서로 독립적으로, KOH, NaOH, 및 LiOH으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 25

제15항 또는 제16항에 있어서, 단계(d') 또는 단계(e'')에서 사용되는 산화제가 H₂O₂, NaClO, 및 H₂SO₅로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

발명의 설명

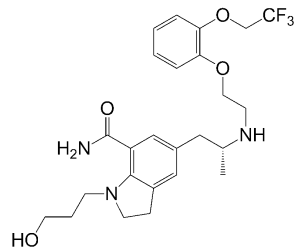
기술 분야

[0001] 본 발명은 신규의 설펜아마이드 중간체를 사용한 실로도신의 제조방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 실로도신 합성에 유용한 상기 신규의 설펜아마이드 중간체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 실로도신(sildenafil)은 전립선 비대증에 수반되는 배뇨장애 등의 치료제로서 사용되며, 화학명은 1-(3-히드록시프로필)-5-[(2R)-2-[[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]인돌린-7-카르복사미드이다. 실로도신의 화학 구조는 하기 화학식 1과 같다.

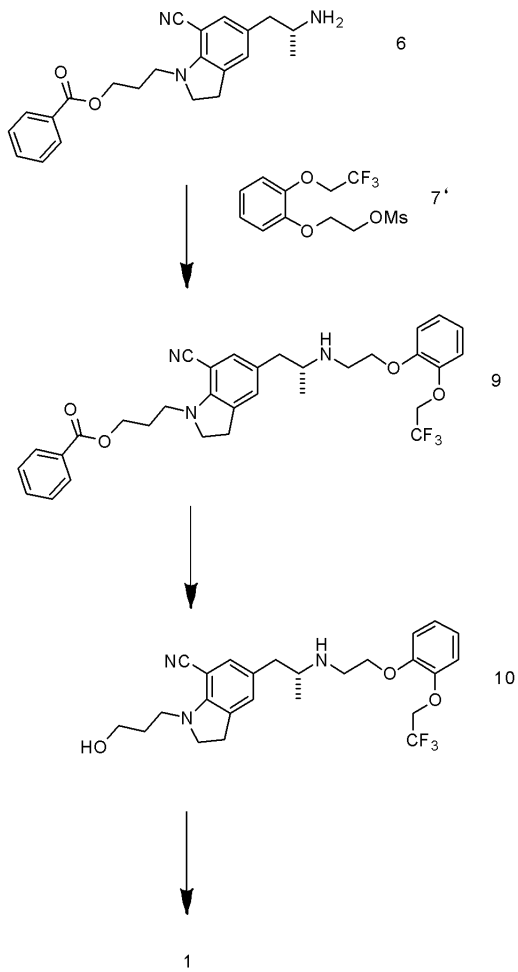
[0003] <화학식 1>



[0004]

[0005] 실로도신의 제조를 위한 다양한 방법들이 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 제5,387,603호, 미국 특허 제 7,834,193호 등에 개시되어 있다. 실로도신을 제조하기 위한 종래의 제조방법은, 하기 반응식에서와 같이, 화학식 6의 모노타르타르산염을 자유 염기 형태의 화학식 6의 화합물로 전환하는 단계, 화학식 6의 화합물을 화학식 7'의 화합물과 반응시켜 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계, 화학식 9의 화합물을 가수분해하여 화학식 10의 화합물을 제조하는 단계, 및 화학식 10의 화합물을 추가로 가수분해하여 화학식 1의 화합물(즉, 실로도신)을 제조하는 단계를 포함한다.

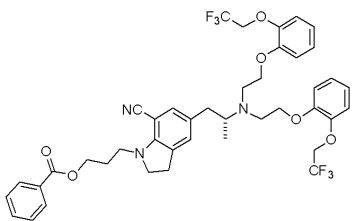
[0006] <반응식>



[0007]

[0008] 상기 반응식에 따른 제조방법에 있어서, 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계에서 하기 화학식 11의 부생성물이 생성되며, 예를 들어 제WO 2011/247404호 및 제WO 2012/131710호는 컬럼 크로마토그래피 공정을 수행하여 상기 부생성물(디알킬체)을 제거하는 것을 개시한 바 있다.

[0009] <화학식 11>



[0010]

[0011] 또한, 공업적 제조방법에 적합하지 않은 상기 컬럼 크로마토그래피 공정을 회피하기 위한 방법으로서 대한민국 특허 제10-1249865호는 화학식 9의 화합물을 옥살산염으로 전환하여 상기 부생성물을 제거하는 것을 개시한 바 있으며, 제WO 2012/147019호는 화학식 9의 화합물을 타르타르산염으로 전환하여 상기 부생성물을 제거하는 것을 개시한 바 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명자들은 실로도신의 개선된 제조방법을 개발하기 위하여 다양한 연구를 수행하였다. 특히, 디알킬체 부생

성물의 생성을 효과적으로 회피할 수 있고 또한 디알킬체 부생성물을 제거하기 위한 정제 공정을 회피할 수 있는 방법을 개발하기 위하여 다양한 연구를 수행하였다. 그 결과, 본 발명자들은 디알킬체 부생성물의 생성을 근본적으로 회피할 수 있는 새로운 합성 경로, 즉 설펜아마이드 중간체를 경유하는 새로운 합성 경로를 개발하였다.

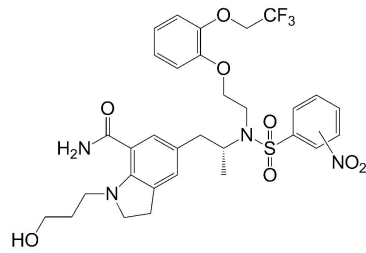
[0013] 따라서, 본 발명은 설펜아마이드 중간체를 사용한 실로도신의 개선된 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기 설펜아마이드 중간체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 일 태양에 따라, 하기 화학식 2의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제(thiol group-containing agent for forming Meisenheimer complex)와 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는, 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법이 제공된다:

[0016] <화학식 2>



[0017]

[0018] 일 구현예에서, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

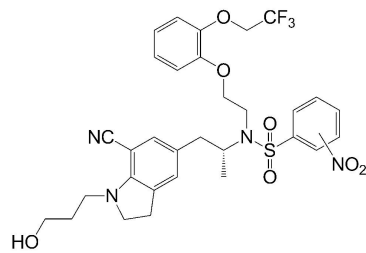
[0019] (a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계;

[0020] (b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계;

[0021] (c) 상기 화학식 4의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 3의 화합물을 얻는 단계; 및

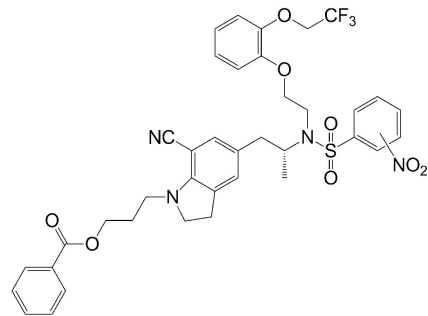
[0022] (d) 상기 화학식 3의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 화학식 2의 화합물을 얻는 단계.

[0023] <화학식 3>



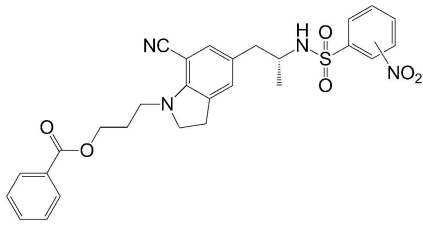
[0024]

[0025] <화학식 4>



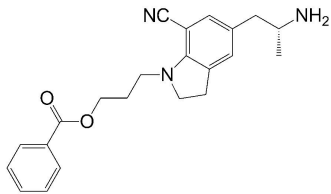
[0026]

[0027] <화학식 5>



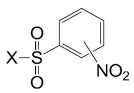
[0028]

[0029] <화학식 6>



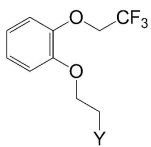
[0030]

[0031] <화학식 7>



[0032]

[0033] <화학식 8>



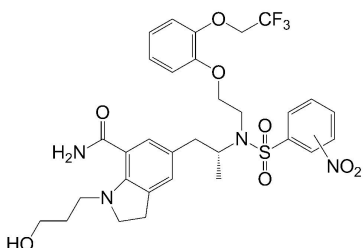
[0034]

[0035] 식 중, X는 수소 또는 할로젠이고,

[0036] Y는 메탄설폰닐, 4-톨루엔설폰닐, 또는 Br이다.

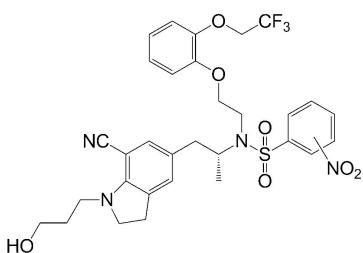
[0037] 본 발명의 다른 태양에 따라, 실로도신 합성을 위한 신규의 중간체, 즉 하기 화학식 2의 화합물, 화학식 3의 화합물, 화학식 4의 화합물, 및 화학식 5의 화합물이 제공된다:

[0038] <화학식 2>



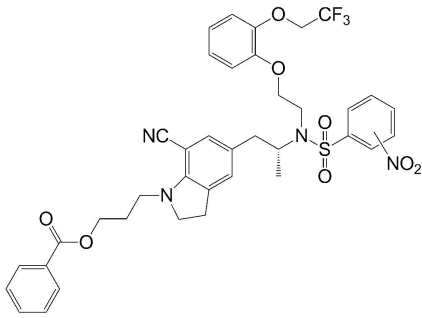
[0039]

[0040] <화학식 3>



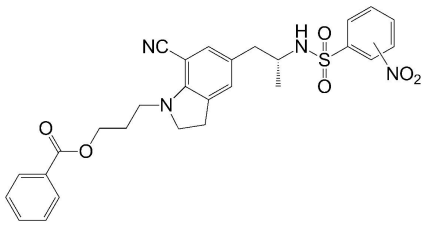
[0041]

[0042] <화학식 4>



[0043]

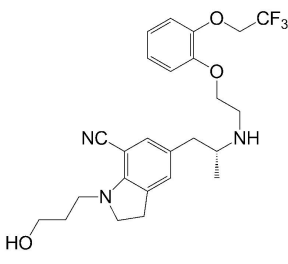
[0044] <화학식 5>



[0045]

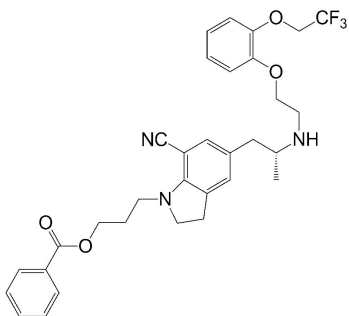
[0046] 본 발명의 또다른 태양에 따라, (a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계; (b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계; (c') (i) 상기 화학식 4의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 탄산염의 존재하에서 반응시켜 화학식 3a의 화합물을 얻고, 상기 화학식 3a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 2a의 화합물을 얻거나 혹은 (ii) 상기 화학식 4의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시켜 화학식 2a의 화합물을 얻는 단계; 및 (d') 상기 화학식 2a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 실로도신을 얻는 단계를 포함하는, 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법이 제공된다:

[0047] <화학식 2a>



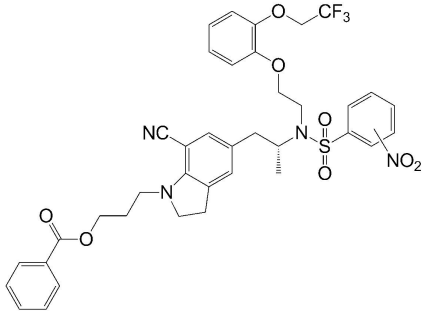
[0048]

[0049] <화학식 3a>



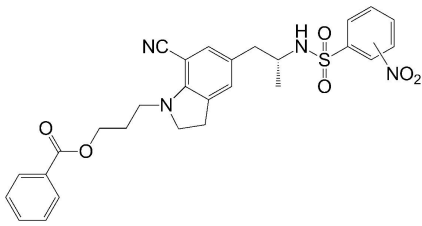
[0050]

[0051] <화학식 4>



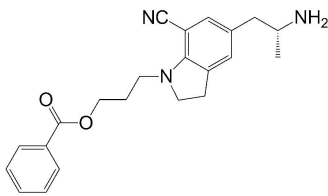
[0052]

[0053] <화학식 5>



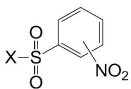
[0054]

[0055] <화학식 6>



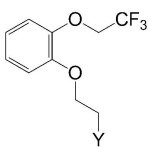
[0056]

[0057] <화학식 7>



[0058]

[0059] <화학식 8>



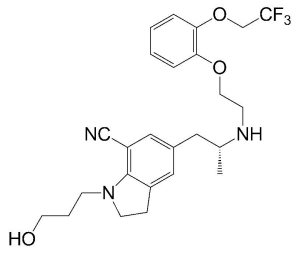
[0060]

[0061] 식 중, X는 수소 또는 할로젠이고,

[0062] Y는 메탄설포닐, 4-톨루엔설포닐, 또는 Br이다.

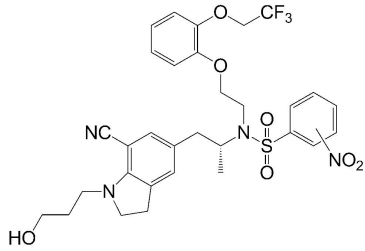
[0063] 본 발명의 또다른 태양에 따라, (a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계; (b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계; (c) 상기 화학식 4의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 3의 화합물을 얻는 단계; 및 (d'') 상기 화학식 3의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시켜 화학식 2a의 화합물을 얻는 단계; 및 (e'') 상기 화학식 2a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 실로도신을 얻는 단계를 포함하는, 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법이 제공된다:

[0064] <화학식 2a>



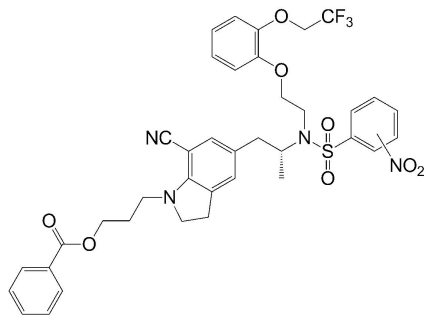
[0065]

[0066] <화학식 3>



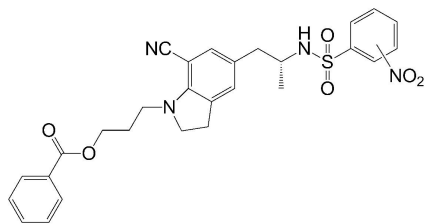
[0067]

[0068] <화학식 4>



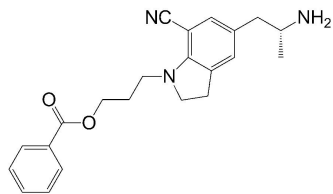
[0069]

[0070] <화학식 5>



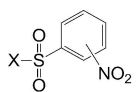
[0071]

[0072] <화학식 6>



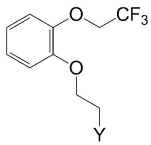
[0073]

[0074] <화학식 7>



[0075]

[0076] <화학식 8>



[0077]

[0078] 식 중, X는 수소 또는 할로젠이고,

[0079] Y는 메탄설포닐, 4-톨루엔설포닐, 또는 Br이다.

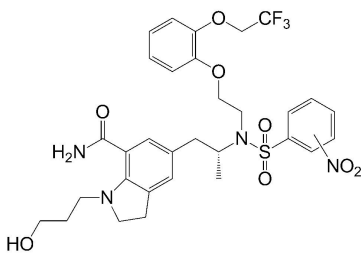
발명의 효과

[0080] 본 발명에 따라 설펜아마이드 중간체를 사용하여 실로도신을 제조할 경우, 디알킬체 부생성물의 생성을 근본적으로 차단할 수 있으며, 또한 디알킬체 부생성물 제거를 위한 컬럼 크로마토그래피 공정 및/또는 산부가염 형성 공정을 회피할 수 있다. 또한, 본 발명의 제조방법은 단시간 내에 수행될 수 있으므로 산업적 규모의 대량생산에 적합하며, 중간체 및 이로부터 얻어지는 실로도신을 고수율 및 고순도로 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본 발명은 신규의 중간체를 경유하여 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다. 즉, 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제(thiol group-containing agent for forming Meisenheimer complex)와 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는, 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다:

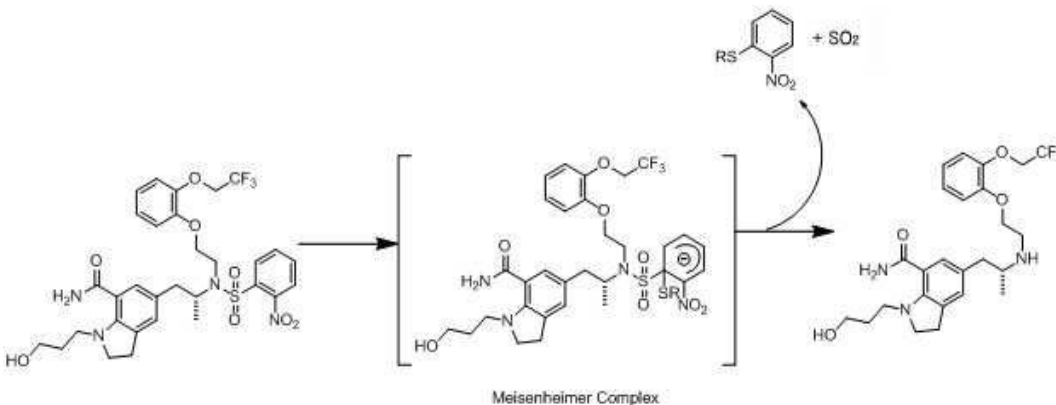
[0082] <화학식 2>



[0083]

[0084] 본 발명에 따라 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 화학식 2의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 반응시키면, 하기 반응식 1에서와 같이, 마이젠하이머 복합체(Meisenheimer complex)를 형성하게 되며, 상기 복합체로부터 2-(혹은 4-)니트로벤젠페닐(혹은 알킬)티오에테르 및 이산화황(SO₂) 가스의 형태로 보호기가 *in situ* 로 제거되게 된다. 산을 사용한 실로도신의 단리 과정(work-up process)에서 실로도신은 수성 매질로 이행되는 반면, 상기 2-(혹은 4-)니트로벤젠페닐(혹은 알킬)티오에테르는 유기층으로 이행되어 용이하게 제거될 수 있다.

[0085] <반응식 1>



[0086]

[0087] 상기 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제는 티오페놀, 티오글리콜릭산, 2-머캅토에탄올, 1-데칸티올, 및

1-도데칸티올로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 1-데칸티올 및/또는 1-도데칸티올일 수 있다. 상기 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제는 상기 화학식 2의 화합물 1 당량에 대하여 1~2 당량, 바람직하게는 1.1~1.2 당량의 비율로 사용될 수 있다. 또한, 상기 화학식 2의 화합물과 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와의 반응은 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 바람직하게 수행된다. 상기 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드는 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $LiHCO_3$, $NaOMe$, 및 $KOMe$ 로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , 또는 $NaOMe$ 일 수 있다. 상기 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드는 상기 화학식 2의 화합물 1 당량에 대하여 1.5~2.4 당량의 비율로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 화학식 2의 화합물과 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와의 반응은 N,N-디메틸포름아마이드, N,N-디메틸아세트아마이드, 디메틸설폭사이드 등의 유기 용매 중에서, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아마이드 중에서 바람직하게 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 실온 내지 100 °C, 바람직하게는 20 내지 60 °C, 더욱 바람직하게는 실온에서 수행될 수 있다.

[0088] 본 발명의 제조방법에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 하기 단계를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

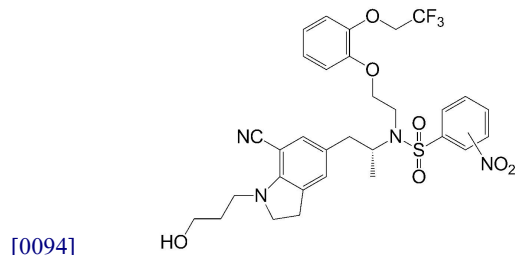
[0089] (a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계;

[0090] (b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계;

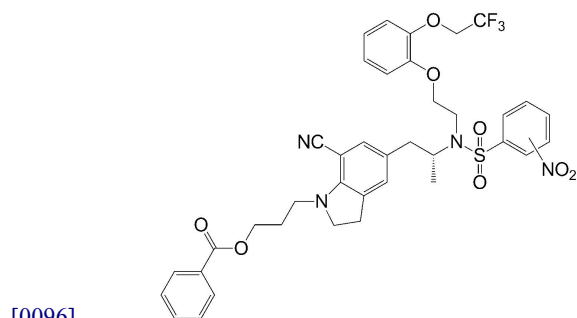
[0091] (c) 상기 화학식 4의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 3의 화합물을 얻는 단계; 및

[0092] (d) 상기 화학식 3의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 화학식 2의 화합물을 얻는 단계.

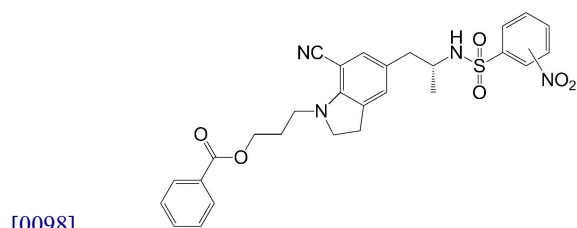
[0093] <화학식 3>



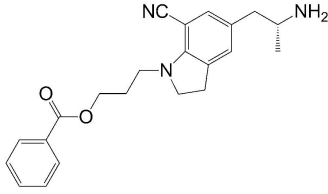
[0095] <화학식 4>



[0097] <화학식 5>

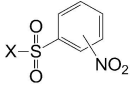


[0099] <화학식 6>



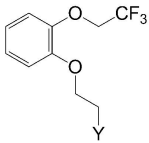
[0100]

[0101] <화학식 7>



[0102]

[0103] <화학식 8>



[0104]

[0105] 식 중, X는 수소 또는 할로젠이고,

[0106] Y는 메탄설포닐, 4-톨루엔설포닐, 또는 Br이다.

[0107] 단계(a)의 반응에 있어서, 상기 화학식 7의 화합물은 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드 또는 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드일 수 있으며, 바람직하게는 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드일 수 있다. 상기 화학식 6의 화합물 또는 이의 타르타르산염과 화학식 7의 화합물과의 반응은 유기 염기 또는 무기 염기의 존재하에서 바람직하게 수행될 수 있다. 상기 유기 염기 또는 무기 염기의 예는 트리에틸아민, 피리딘, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데카-7-엔(1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, DBU), K₂CO₃, Na₂CO₃, LiOH, KOH, NaOH 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 염기는 트리에틸아민일 수 있다. 상기 염기는 상기 화학식 6의 화합물 또는 이의 타르타르산염 1 당량에 대하여 1~6 당량의 비율로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 반응은 디클로로메탄, 디클로로에탄, 초산 에틸, 테트라하이드로퓨란, 물, 아세톤, 및 이들의 혼합용매로부터 선택된 용매 중에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 디클로로메탄, 초산 에틸, 디클로로메탄과 초산 에틸의 혼합용매, 또는 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합용매 중에서 수행될 수 있다. 상기 반응은 예를 들어 실온에서 4시간 동안 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0108] 단계(b)의 반응에서 상기 화학식 8의 화합물의 Y는 메탄설포닐, 4-톨루엔설포닐, 또는 Br이며, 바람직하게는 메탄설포닐(즉, 2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸 메탄설포네이트)이다. 화학식 5의 화합물과 화학식 8의 화합물과의 반응은 이량체 불순물(즉, 상기한 화학식 11의 불순물) 생성을 회피할 수 있으므로, 옥살산염 등의 산부가염 형성 공정을 근본적으로 회피할 수 있다. 즉, 본 발명에 따라 단계(b)의 반응을 수행할 경우, 화학식 4의 화합물을 이량체 불순물 생성 없이 높은 수율 및 높은 순도로 얻을 수 있으므로, 산부가염 형성 공정을 필요로 하지 않는다. 상기 반응은 염기의 존재하에서 수행되거나; 혹은 반응시간을 단축하기 위하여 염기 및 촉매의 존재하에서 수행될 수 있다. 상기 염기는 K₂CO₃, Na₂CO₃, Li₂CO₃, KHCO₃, NaHCO₃, 및 LiHCO₃로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있으며, 바람직하게는 Na₂CO₃ 일 수 있다. 상기 염기는 상기 화학식 5의 화합물 1 당량에 대하여 1~6 당량의 비율로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 촉매는 KI 및/또는 NaI를 포함한다. 상기 촉매는 상기 화학식 5의 화합물 1 당량에 대하여 0.1 내지 1.0 당량, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 당량, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 0.3 당량의 비율로 사용될 수 있다. 상기 화학식 5의 화합물과 화학식 8의 화합물과의 반응은 N,N-디메틸포름아마이드, N,N-디메틸아세트아마이드, 디메틸설포사이드 등의 유기 용매 중에서, 바람직하게는 N,N-디메틸포름아마이드 중에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은 60 내지 100 °C에서, 바람직하게는 약 110°C에서 수행될 수 있다. 또한, 상기 반응은, 반응 온도에 따라 상이하, 6 내지 12시간 동안 수행될 수 있다.

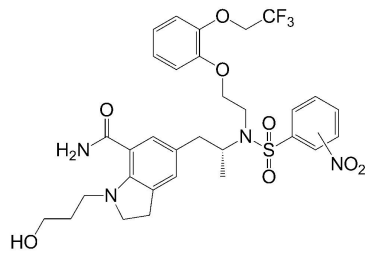
[0109] 단계(c)의 반응, 즉 화학식 4의 화합물의 가수분해는 알칼리 금속 수산화물을 사용하여 수행될 수 있다. 상기 알칼리 금속 수산화물은 예를 들어 KOH, NaOH, 및 LiOH으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 단

계(c)의 가수분해는 물, 메탄올, 에탄올, N,N-디메틸포름아마이드 또는 이들의 혼합용매 중에서 수행될 수 있으며, 바람직하게는 메탄올 중에서 수행될 수 있다. 또한, 단계(c)의 가수분해는 예를 들어 실온에서 약 10시간 동안 수행될 수 있다.

[0110] 단계(d)의 반응, 즉 화학식 3의 화합물의 가수분해는 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염을 사용하여 산화제 존재하에서 수행될 수 있다. 상기 알칼리 금속 수산화물은 예를 들어 KOH, NaOH, CsOH 및 LiOH로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 상기 알칼리 금속 탄산염은 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , $KHCO_3$, $NaHCO_3$, 및 $LiHCO_3$ 로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 또한, 상기 산화제는 H_2O_2 , NaClO, 및 H_2SO_5 로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다. 단계(d)의 가수분해는 디메틸설폭사이드와 물의 혼합용매 중에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0111] 본 발명은 또한 상기한 제조방법에 사용되는 신규의 중간체를 제공한다. 즉, 본 발명의 일 태양에 따라, 하기 화학식 2의 화합물이 제공된다:

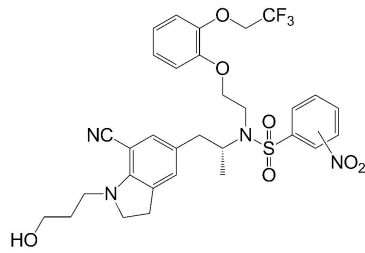
[0112] <화학식 2>



[0113]

[0114] 본 발명의 다른 태양에 따라, 하기 화학식 3의 화합물이 제공된다:

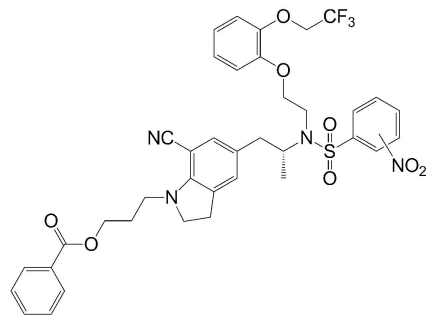
[0115] <화학식 3>



[0116]

[0117] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 하기 화학식 4의 화합물이 제공된다:

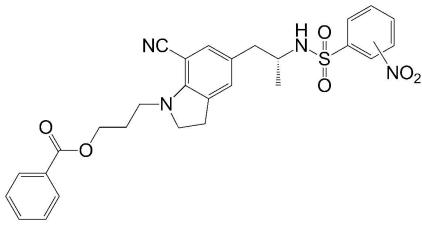
[0118] <화학식 4>



[0119]

[0120] 본 발명의 또다른 태양에 따라, 하기 화학식 5의 화합물이 제공된다:

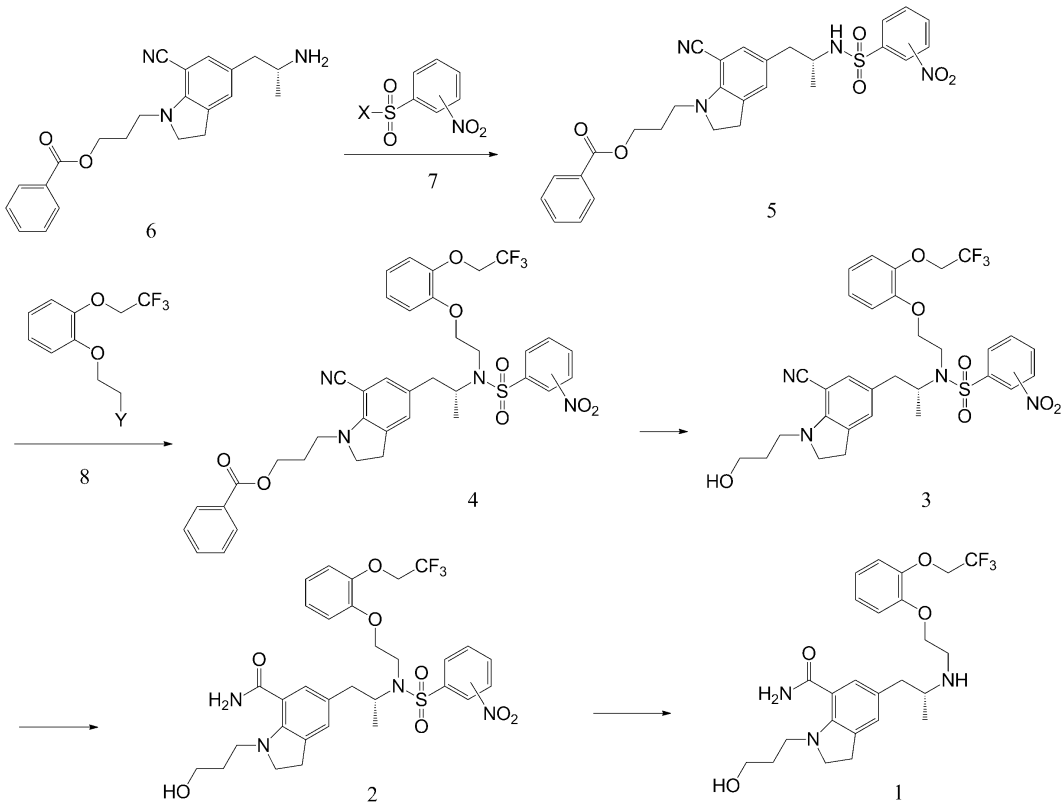
[0121] <화학식 5>



[0122]

[0123] 상기한 본 발명의 전체적인 제조방법의 일 예를 반응식으로 나타내면 하기 반응식 2와 같다.

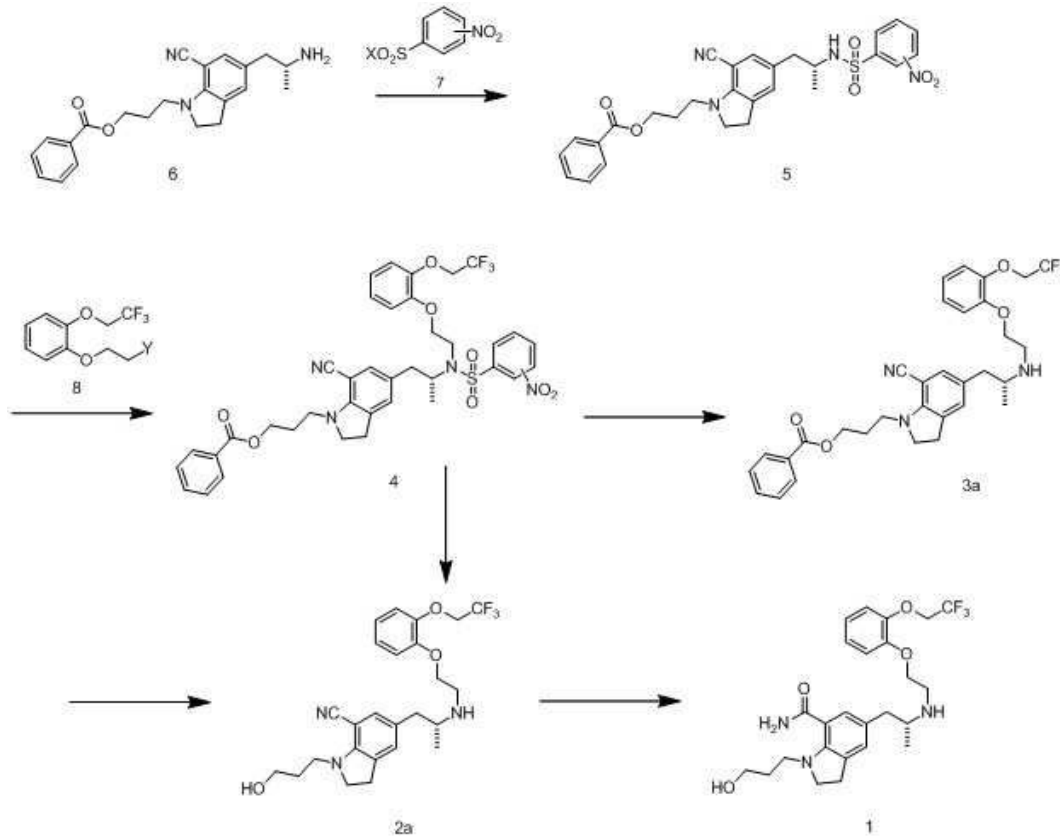
[0124] <반응식 2>



[0125]

[0127] 또한, 본 발명은, 하기 반응식 3에서와 같이, 화학식 4의 화합물에 대하여 니트로-치환된 페닐설포닐 모이어티의 제거 공정을 수행한 후, 가수분해 공정을 순차적으로 수행하여 실로도신을 제조하는 방법을 포함한다.

[0128] <반응식 3>



[0129]

[0130]

상기 반응식 3의 제조방법에 있어서, 상기 화학식 4의 화합물로부터 화학식 3a의 화합물로의 전환은 상기한 화학식 2의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 탄산염의 존재하에서 반응시키는 공정과 동일한 방법으로 수행될 수 있다. 또한, 상기 화학식 3a의 화합물로부터 화학식 2a의 화합물로의 전환은 상기한 화학식 4의 화합물을 알칼리 금속 수산화물의 존재하에서 가수분해하는 공정과 동일한 방법으로 수행될 수 있다. 또한, 상기 화학식 4의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시킬 경우, 화학식 2a의 화합물로 직접 전환될 수 있다. 이때 니트로벤젠설포기는 마이젠하이머 복합체를 형성하여 제거되며, 벤조일기는 트랜스에스테리피케이션이 일어나 알킬 벤조에이트로 제거된다. 또한, 상기 화학식 2a의 화합물로부터 실로도신으로의 전환은 상기한 화학식 3의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하는 공정과 동일한 방법으로 수행될 수 있다.

[0131]

따라서, 일 태양에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다:

[0132]

(a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계;

[0133]

(b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계;

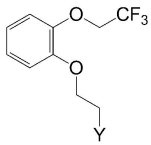
[0134]

(c') (i) 상기 화학식 4의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 탄산염의 존재하에서 반응시켜 화학식 3a의 화합물을 얻고, 상기 화학식 3a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 2a의 화합물을 얻거나 혹은 (ii) 상기 화학식 4의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시켜 화학식 2a의 화합물을 얻는 단계; 및

[0135]

(d') 상기 화학식 2a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 실로도신을 얻는 단계

[0148] <화학식 8>



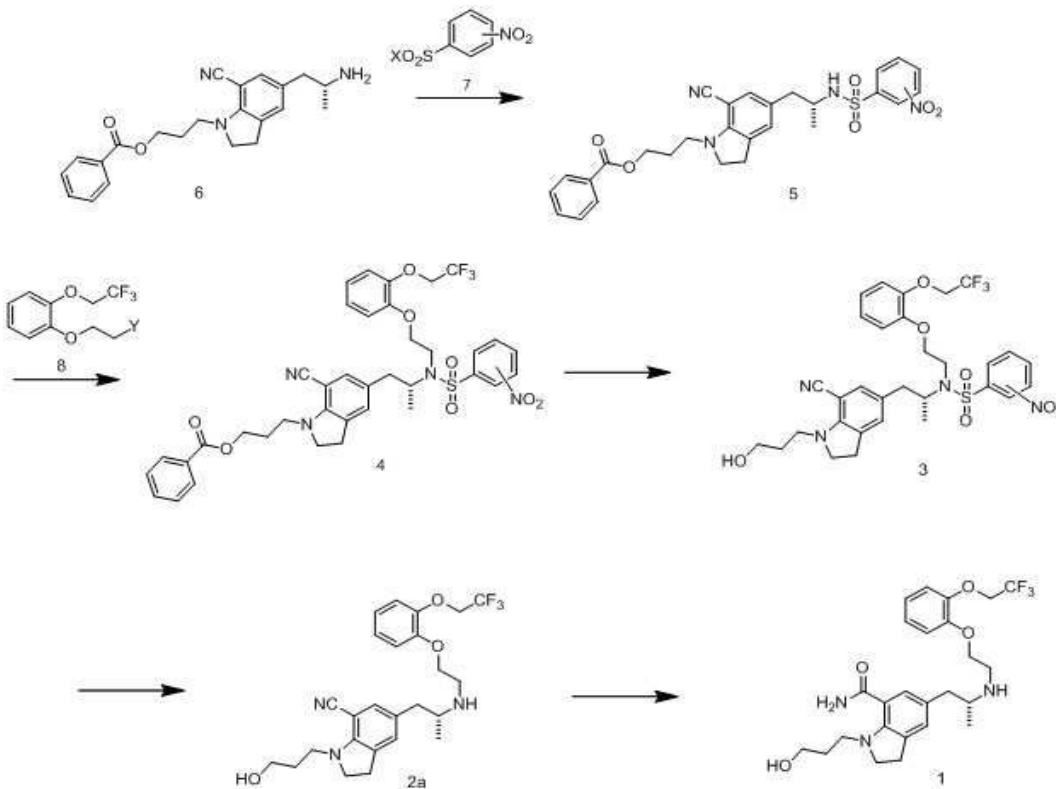
[0149]

[0150] 식 중, X는 수소 또는 할로겐이고,

[0151] Y는 메탄설포닐, 4-톨루엔설포닐, 또는 Br이다.

[0153] 또한, 본 발명은, 하기 반응식 4에서와 같이, 화학식 3의 화합물에 대하여 니트로-치환된 페닐설포닐 모이어티의 제거 공정을 수행한 후, 가수분해 공정을 수행하여 실로도신을 제조하는 방법을 포함한다.

[0154] <반응식 4>



[0155]

[0156] 상기 반응식 4의 제조방법에 있어서, 상기 화학식 3의 화합물로부터 화학식 2a의 화합물로의 전환은 상기한 화학식 2의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제(thiol group-containing agent for forming Meisenheimer complex)와 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시키는 공정과 동일한 방법으로 수행될 수 있다. 또한, 상기 화학식 2a의 화합물로부터 실로도신으로의 전환은 상기한 화학식 3의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하는 공정과 동일한 방법으로 수행될 수 있다.

[0157] 따라서, 다른 태양에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 실로도신 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공한다:

[0158] (a) 하기 화학식 6의 화합물 또는 하기 화학식 6의 화합물의 타르타르산염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 단계;

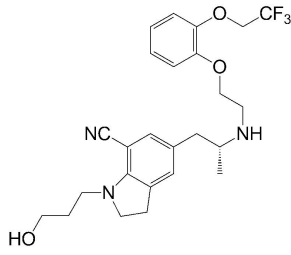
[0159] (b) 상기 화학식 5의 화합물을 화학식 8의 화합물과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 단계;

[0160] (c) 상기 화학식 4의 화합물을 알칼리 금속 수산화물로 가수분해하여 화학식 3의 화합물을 얻는 단계; 및

[0161] (d'') 상기 화학식 3의 화합물을 티올기-함유 마이젠하이머 복합체 형성제와 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 알콕사이드의 존재하에서 반응시켜 화학식 2a의 화합물을 얻는 단계; 및

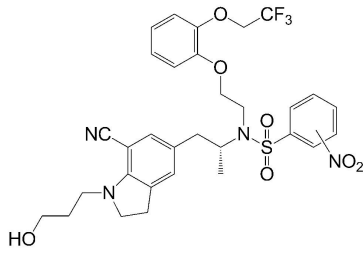
[0162] (e'') 상기 화학식 2a의 화합물을 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염으로, 산화제 존재하에서, 가수분해하여 실로도신을 얻는 단계

[0163] <화학식 2a>



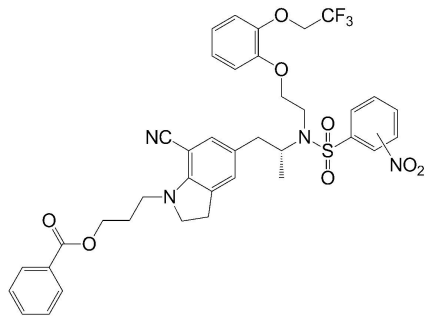
[0164]

[0165] <화학식 3>



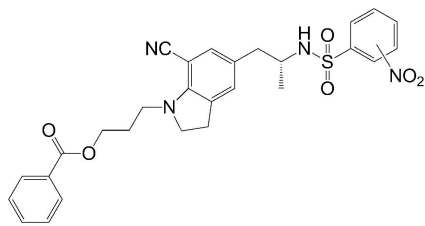
[0166]

[0167] <화학식 4>



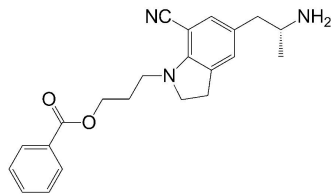
[0168]

[0169] <화학식 5>



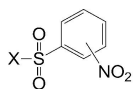
[0170]

[0171] <화학식 6>



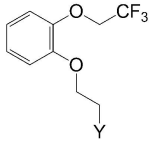
[0172]

[0173] <화학식 7>



[0174]

[0175] <화학식 8>



[0176]

[0177] 식 중, X는 수소 또는 할로겐이고,

[0178] Y는 메탄설폰닐, 4-톨루엔설폰닐, 또는 Br이다.

[0180] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위가 이에 제한되는 것은 아니다.

[0181] **실시예 1. N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-2-니트로벤젠설포나마이드(화학식 5의 화합물)의 제조**

[0182] (R)-1-(3-벤조일옥시프로필)-5-(2-아미노프로필)인돌린-7-카보나이트릴(1.415 g, 3.893 mmol)을 디클로로메탄 10 mL에 용해시킨 후, 트리에틸아민(0.759 mL, 5.450 mmol)을 약 10°C에서 적가하였다. 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드(0.949g, 4.282 mmol)을 디클로로메탄 10 mL에 녹인 용액을 상기 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반한 후, 정제수(10 mL)을 가하고 디클로로메탄(10mL X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여, 무수 MgSO₄를 가하여 30분 동안 교반 건조한 후 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 진공 건조하여 표제 화합물 2.134 g을 얻었다. (수율: 99.95%, HPLC 순도: 98.71%)

[0183] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.60(dd, 2H), 2.90(t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.70(m, 1H), 3.73(t, 2H), 4.50(t, 2H), 5.21(d, 1H), 6.72-8.10(m, 11H)

[0184] **실시예 2. N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-2-니트로벤젠설포나마이드(화학식 5의 화합물)의 제조**

[0185] (R)-1-(3-벤조일옥시프로필)-5-(2-아미노프로필)인돌린-7-카보나이트릴 타르타르산염(32.9 g, 64 mmol)을 정제수(65 mL) 및 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(28.6 mL, 205 mmol)을 용해시켰다. 반응 혼합물을 5°C 이하로 냉각하고, 2-니트로벤젠설포닐 클로라이드(18 g, 81.4 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(100 mL X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 정제수, 포화식 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 여과하여 제거하고, 여액을 농축한 후, 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL)로 재결정하여 표제 화합물 34.46 g을 얻었다. (수율: 98.06%, HPLC 순도: 98.71%)

[0186] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.60(dd, 2H), 2.90(t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.70(m, 1H), 3.73(t, 2H), 4.50(t, 2H), 5.21(d, 1H), 6.72-8.10(m, 11H)

[0187] **실시예 3. N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-4-니트로벤젠설포나마이드(화학식 5의 화합물)의 제조**

[0188] (R)-1-(3-벤조일옥시프로필)-5-(2-아미노프로필)인돌린-7-카보나이트릴 타르타르산염(32.9 g, 64 mmol)을 정제수(65 mL) 및 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(28.6 mL, 205 mmol)을 용해시켰다. 반응 혼합물을 5°C 이하로 냉각하고, 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드(18 g, 81.4 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄(100 mL X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 정제수, 포화식 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 건조제를 여과하여 제거하고, 여액을 감압 농축하고 진공 건조하여 폼 형태의 표제 화합물 34.54 g을 얻었다. (수율: 98.3%, HPLC 순도: 98.72%)

[0189] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.2(dd, 2H), 2.87(m, 2H), 3.53(m, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.73(m, 2H), 4.46(d, 1H), 4.49(t, 2H), 6.74-8.29(m, 11H)

[0190] **실시예 4. N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포나마이드(화학식 4의 화합물)의 제조**

[0191] 실시예 1에서 제조된 N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-2-니트로벤젠설포나

아마이드(화학식 5의 화합물)(0.40g, 0.729 mmol)을 디메틸포름아마이드(4 mL)에 용해시킨 후, 탄산칼륨(0.302g, 2.187mmol)과 요오드화나트륨(0.033g, 0.218mmol)을 가하였다. 반응 혼합물에 2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸 메탄설포네이트(0.275g, 0.875mmol)을 가한 후, 약 80℃로 가온하고, 동일한 온도에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 디클로로메탄(5 ml) 및 정제수(10 mL)을 가하고 유기층을 분리하였다. 남아 있는 수층을 디클로로메탄(10 ml X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여, 무수 MgSO₄를 가하여 30분 동안 교반하여 건조한 후 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 진공 건조하여 표제 화합물 0.532g을 얻었다. (수율: 95.2%, HPLC 순도: 98.86%)

[0192] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.71(dd, 2H), 2.93(t, 2H), 3.59(t, 2H), 3.73-3.86 (m, 4H), 4.06(m, 1H), 4.23(t, 2H), 4.41(dd, 2H), 4.49(t, 2H), 6.80-8.10(m, 15H)

[0193] **실시예 5. N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포나마이드(화학식 4의 화합물)의 제조**

[0194] 실시예 2에서 제조된 N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-2-니트로벤젠설포나마이드(화학식 5의 화합물)(32g, 58.3 mmol)을 디메틸포름아마이드(150 mL)에 용해시킨 후, 탄산칼륨(9.7 g, 1.2당량)을 가하였다. 반응 혼합물에 2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸 메탄설포네이트(22 g, 1.2당량)을 가한 후, 약 110℃로 가온하고, 동일한 온도에서 10시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물에 정제수(300 mL)을 가하고 디클로로메탄(100 ml X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 30분 동안 건조한 후, 여과하였다. 여액을 농축하고 잔사를 MeOH(100 mL)로 재결정하여 표제 화합물 42.13 g을 얻었다. (수율: 94.2%, HPLC 순도: 98.86%)

[0195] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.71(dd, 2H), 2.93(t, 2H), 3.59(t, 2H), 3.73-3.86 (m, 4H), 4.06(m, 1H), 4.23(t, 2H), 4.41(dd, 2H), 4.49(t, 2H), 6.80-8.10(m, 15H)

[0196] **실시예 6. N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시에틸]-4-니트로벤젠설포나마이드(화학식 4의 화합물)의 제조**

[0197] 실시예 3에서 제조된 폼 형태의 N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-2-니트로벤젠설포나마이드(화학식 5의 화합물)(32g, 58.3 mmol)을 디메틸포름아마이드(150 mL)에 용해시킨 후, 탄산칼륨(9.7 g, 1.2당량)을 가하였다. 반응 혼합물에 2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸 메탄설포네이트(22 g, 1.2당량)을 가한 후, 약 110℃로 가온하고, 동일한 온도에서 10시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물에 정제수(300 mL)을 가하고 디클로로메탄(100 ml X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 30분 동안 건조한 후, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 진공 건조하여 폼 형태의 표제 화합물 43.53 g을 얻었다. (수율: 97.3%, HPLC 순도: 96.71%)

[0198] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.71(dd, 2H), 2.94(t, 2H), 3.60(t, 2H), 3.68(t, 2H), 3.75(t, 2H), 4.09(m, 1H), 4.24(t, 2H), 4.37(dd, 2H), 4.49(t, 2H), 6.85-8.23(m, 15H)

[0199] **실시예 7. N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포나마이드(화학식 3의 화합물)의 제조**

[0200] 실시예 5에서 제조된 N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포나마이드(화학식 4의 화합물)(40 g, 52.16 mmol)를, 수산화나트륨(2.5 g, 1.2 당량)을 메탄올 400 mL에 용해시킨 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 약 50℃까지 서서히 가온한 다음, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 반응으로 줄이고 에탄올 (100mL)를 가하여 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 황색 결정을 여과 분리하여 진공 건조하여 표제 화합물 29.63 g을 얻었다. (수율: 85.73%, HPLC 순도: 98.93%)

[0201] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.75(dd, 2H), 2.94(t, 2H), 3.59(t, 2H), 3.68(t, 2H), 3.72-3.87 (m, 2H), 3.86(t, 2H), 4.07(m, 1H), 4.23(t, 2H), 4.40(dd, 2H), 6.70-8.04(m, 10H)

[0202] **실시예 8. N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시에틸]-4-니트로벤젠설포나마이드(화학식 3의 화합물)의 제조**

- [0203] 실시예 6에서 제조된 폼 형태의 N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포아마이드(화학식 4의 화합물)(40 g, 52.16 mmol)를, 수산화나트륨(2.5 g, 1.2 당량)을 메탄올 400 mL에 용해시킨 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 약 50℃ 까지 서서히 가온한 다음, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후 감압 농축하고, 디클로로메탄(300 mL)를 가하여 용해시켰다. 반응 혼합물을 정제수 및 포화식염수로 세척하고 MgSO₄를 가하여 건조하였다. 여과하고 여액을 감압 농축하고 진공 건조하여 폼 형태의 표제 화합물 32.04 g을 얻었다. (수율: 92.71%, HPLC 순도: 96.68%)
- [0204] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19(d, 3H), 1.94(m, 2H), 2.71(dd, 2H), 2.92(t, 2H), 3.59(t, 2H), 3.68(t, 2H), 3.69(t, 2H), 3.83(t, 2H), 4.09(m, 1H), 4.24(t, 2H), 4.37(dd, 2H), 6.85-8.23(m, 15H)
- [0205] 실시예 9. N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-카바모일-인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포아마이드(화학식 2의 화합물)의 제조
- [0206] 실시예 7에서 제조된 N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포아마이드(화학식 3의 화합물)(0.30 g, 0.452mmole)을 디메틸설포사이드 3 ml에 용해시킨 후, 5M 수산화나트륨 수용액(0.21 ml, 1.05 mmol)를 적가한 다음, 30% 과산화수소(0.126 ml, 1.233 mmol)를 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 소듐 설파이트(0.105 g, 0.833 mmol)를 물에 용해시켜 얻어진 용액을 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(6 ml)로 3회 추출하였다. 얻어진 추출액을 합하여 황산마그네슘 상에서 30분 동안 건조한 후 여과하였다. 여액을 감압 농축하고, 진공 건조하여 표제 화합물 0.259 g을 얻었다. (수율: 84.36%, HPLC 순도: 97.11%)
- [0207] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.81(dd, 2H), 2.93(t, 2H), 3.23(t, 2H), 3.43(t, 2H), 3.79 (t, 4H), 4.15(m, 1H), 4.20(t, 2H), 4.40(dd, 2H), 6.90-8.00(m, 10H)
- [0208] 실시예 10. N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-카바모일-인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포아마이드(화학식 2의 화합물)의 제조
- [0209] 실시예 7에서 제조된 N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포아마이드(화학식 3의 화합물)(23 g 34.7mmole)을 디메틸설포사이드 50 ml에 용해시킨 후, 20℃ 이하로 냉각하였다. 반응 혼합물에 30% 과산화수소(12 ml, 2 당량)를 천천히 적가하였다. 동일한 온도에서 세슘 하이드록사이드(2 g, 0.2 당량)을 가하고 서서히 실온으로 하여, 2시간 동안 교반하였다. 5% 소듐 설파이트 수용액(100 mL)을 가하고 디클로로메탄(100mL X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하였다. 여과하여 여액을 감압 농축하고 진공 건조하여 폼 형태의 표제의 화합물 23.31 g을 얻었다. (수율: 98.7%, HPLC 순도: 97.11%)
- [0210] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (d, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.81(dd, 2H), 2.93(t, 2H), 3.23(t, 2H), 3.43(t, 2H), 3.79 (t, 4H), 4.15(m, 1H), 4.20(t, 2H), 4.40(dd, 2H), 6.90-8.00(m, 10H)
- [0211] 실시예 11. N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-카바모일-인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-4-니트로벤젠설포아마이드(화학식 2의 화합물)의 제조
- [0212] 실시예 8에서 제조된 폼 형태의 N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-4-니트로벤젠설포아마이드(화학식 3의 화합물)(23 g 34.7mmole)을 디메틸설포사이드 50 ml에 용해시킨 후, 20℃ 이하로 냉각하였다. 반응 혼합물에 30% 과산화수소(12 ml, 2 당량)를 천천히 적가하였다. 동일한 온도에서 세슘 하이드록사이드(2 g, 0.2 당량)을 가하고 서서히 실온으로 하여, 2시간 동안 교반하였다. 5% 소듐 설파이트 수용액(100 mL)을 가하고 디클로로메탄(100mL X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조하였다. 여과하여 여액을 감압 농축하고 진공 건조하여 폼 형태의 표제의 화합물 23.22 g을 얻었다. (수율: 98.3%, HPLC 순도: 95.11%)
- [0213] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21(d, 3H), 1.83(m, 2H), 2.75(dd, 2H), 2.95(t, 2H), 3.23(t, 2H), 3.52(t, 2H), 3.63(t, 2H), 3.62-3.72(m, 1H), 4.15(m, 4H), 4.34(dd, 2H), 6.85-8.22(m, 15H)
- [0214] 실시예 12. 1-(3-히드록시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]인돌

린-7-카르복사미드(화학식 1의 화합물, 실로도신)의 제조

[0215] 실시예 10에서 제조된 N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-카바모일-인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포아마이드(화학식 2의 화합물)(23.3 g, 34.2 mmole)을 디메틸포름아마이드(100 mL)에 용해시키고, 질소기류하에서 1-도데칸티올(6.83 mL, 1.2 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 30% 소디움메톡사이드 메탄올 용액(9.63 mL, 1.5 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하고 정제수(50 mL)를 천천히 가하고, 디클로로메탄(100 mL X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화식염수로 세척하였다. 유기층을 1N-HCl(30 mL X2)로 추출하고, 합친 수층을 디클로로메탄(50mL X2)으로 세척하였다. 수층을 다시 1N 탄산칼륨 수용액을 가하여 pH 9 이상으로 조절하고, 디클로로메탄(100 mL X2)으로 추출하였다. 추출액을 합하여 정제수 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산마그네슘을 가하여 30분 동안 건조한 후 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 잔사를 에틸 아세테이트로 재결정하고, 진공 건조하여 표제 화합물 16.21 g을 얻었다. (수율: 95.57%, HPLC 순도: 99.95%)

[0216] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09(d, 3H), 1.82(m, 2H), 2.61(dd, 2H), 2.90-3.10(m, 6H), 3.20(t, 2H,), 3.43(t, 4H), 3.70(t, 2H), 4.06-4.16(m, 2H), 4.31(dd, 2H), 6.68(br, 3H), 6.90-7.18(m, 6H)

실시예 13. 1-(3-히드록시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]인돌린-7-카르복사미드(화학식 1의 화합물, 실로도신)의 제조

[0218] 실시예 11에서 제조된 폼 형태의 N-[(2R)-1-[1-(3-히드록시프로필)-7-카바모일-인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-4-니트로벤젠설포아마이드(화학식 2의 화합물)(23.3 g, 34.2 mmole)을 디메틸포름아마이드(100 mL)에 용해시키고, 질소기류하에서 1-도데칸티올(6.83 mL, 1.2 당량)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 30% 소디움메톡사이드 메탄올 용액(9.63 mL, 1.5 당량)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반하고 정제수(50 mL)를 천천히 가하고, 디클로로메탄(100 mL X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화식염수로 세척하였다. 유기층을 1N-HCl(30 mL X2)로 추출하고, 합친 수층을 디클로로메탄(50mL X2)으로 세척하였다. 수층을 다시 1N 탄산칼륨 수용액을 가하여 pH 9 이상으로 조절하고, 디클로로메탄(100 mL X2)으로 추출하였다. 추출액을 합하여 정제수 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산마그네슘을 가하여 30분 동안 건조한 후 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 잔사를 에틸 아세테이트로 재결정하고, 진공 건조하여 표제 화합물 16.10 g을 얻었다. (수율: 94.92%, HPLC 순도: 99.91%)

[0219] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09(d, 3H), 1.82(m, 2H), 2.61(dd, 2H), 2.90-3.10(m, 6H), 3.20(t, 2H,), 3.43(t, 4H), 3.70(t, 2H), 4.06-4.16(m, 2H), 4.31(dd, 2H), 6.68(br, 3H), 6.90-7.18(m, 6H)

실시예 14. 1-(3-벤조일옥시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]인돌린-7-카르보닐트릴 (화학식 3a의 화합물) 옥살산염의 제조

[0221] 실시예 5에서 제조한 N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포아마이드(화학식 4의 화합물)(1.0 g, 1.304 mmol)을 디메틸포름아마이드 3 mL에 용해하였다. 반응 혼합물에 탄산칼륨(0.54 g, 3.912mmol)과 티오페놀(0.16ml, 1.565mmol)을 가하고 실온에서 7.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 정제수(8.0 ml)를 가하고 디클로로메탄(10 mL X2)로 추출하였다. 합한 유기층을 정제수 및 포화식염수로 세척하였다. 유기층에 황산마그네슘을 가하여 건조하고 여과하였다. 옥살산(120 mg, 1당량) 및 에틸 아세테이트(10 mL)를 가하고, 디클로로메탄을 감압 농축하여 서서히 제거하였다. 생성된 백색 고체를 여과하여 분리하고 진공 건조하여 표제 화합물 0.589 g을 얻었다. (수율: 67.28%, 순도: 96.814%)

[0222] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (d, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.45(dd, 2H), 2.77-2.94(m, 5H), 3.55(t, 2H), 3.67(t, 2H), 4.01(t, 2H) 4.38(t, 2H), 4.65(dd, 2H), 6.88-8.01(m, 15H)

실시예 15. 1-(3-벤조일옥시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]인돌린-7-카르보닐트릴 (화학식 3a의 화합물) 옥살산염의 제조

[0224] 실시예 6에서 제조한 폼 형태의 N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-4-니트로벤젠설포아마이드(화학식 4의 화합물)(1.0 g, 1.304 mmol)을 디메틸포름아마이드 3 mL에 용해하였다. 반응 혼합물에 탄산칼륨(0.54 g, 3.912mmol)과 티오페놀(0.16ml, 1.565mmol)을 가하고 실온에서 7.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 정제수(8.0 ml)를 가하고 디클로로메

탄(10 mL X2)로 추출하였다. 합한 유기층을 정제수 및 포화식염수로 세척하였다. 유기층에 황산마그네슘을 가하여 건조하고 여과하였다. 옥살산(120 mg, 1당량) 및 에틸 아세테이트(10 mL)를 가하고, 디클로로메탄을 감압 농축하여 서서히 제거하였다. 생성된 백색 고체를 여과하여 분리하고 진공 건조하여 폼 형태의 표제 화합물 0.571 g을 얻었다. (수율: 65.22%, 순도: 95.216%)

[0225] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.90 (d, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.45(dd, 2H), 2.77-2.94(m, 5H), 3.55(t, 2H), 3.67(t, 2H), 4.01(t, 2H) 4.38(t, 2H), 4.65(dd, 2H), 6.88-8.01(m, 15H)

[0226] **실시예 16. 1-(3-히드록시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노프로필]인돌린-7-카르보니트릴 (화학식 2a의 화합물) 옥살산염의 제조**

[0227] 실시예 14에서 제조한 1-(3-벤조일옥시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노프로필]인돌린-7-카르보니트릴 옥살산염(0.5 g, 0.744 mmole)을 정제수 10 mL에 현탁하고, K₂CO₃ 용액을 가하여 pH 9 이상으로 조절한 후, 디클로로메탄(10 mL X2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄를 가하여 건조하고, 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 진공 건조하였다. 수산화나트륨(35 mg, 1.2 당량)을 메탄올 10 mL에 용해시킨 용액에 가한 후, 반응 혼합물을 약 50℃까지 서서히 가온한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여 반으로 줄이고 에탄올(1 mL)을 가하여 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 생성된 고체를 여과 분리하고, 감압 건조하여 표제 화합물 0.255 g을 얻었다. (수율: 60.55%, 순도: 93.332%)

[0228] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10(d, 3H), 1.95(m, 2H), 2.63(dd, 2H), 2.90-3.09(m, 5H), 3.59(t, 2H), 3.69(t, 2H), 3.83(t, 2H) 4.14(m, 2H), 4.34(dd, 2H), 6.92-7.08(m, 6H)

[0229] **실시예 17. 1-(3-히드록시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노프로필]인돌린-7-카르보니트릴 (화학식 2a의 화합물) 옥살산염의 제조**

[0230] 실시예 5에서 제조한 N-[(2R)-1-[1-(3-벤조일옥시프로필)-7-시아노인돌린-5-일]프로판-2-일]-N-[2-[2-[2,2,2-트리플루오로에톡시]페녹시에틸]-2-니트로벤젠설포아마이드(화학식 4의 화합물)](38.4g, 50mmole)을 질소 기류 하에서 N,N-디메틸포름아미드(100mL)에 용해시키고, 1-도데칸티올(14.4mL, 1.2당량)을 가한 후, 5℃ 이하로 냉각하였다. 반응 혼합물에 30% 소듐메톡사이드 메탄올 용액(14.4 mL, 1.5 당량)을 적가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 정제수(500 mL)에 서서히 가하고 디클로로메탄(300 mL X2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 정제수 및 포화식염수로 세척하였다. 반응 혼합물에 황산마그네슘(10 g)을 가하여 30분간 건조하고 여과하였다. 여액에 옥살산(4.5 g, 1 당량) 및 에틸 아세테이트(100 mL)를 가하고 서서히 감압 농축하여 디클로로메탄을 제거하였다. 생성된 백색 고체를 여과 분리하여 진공 건조하여 표제 화합물 27.05 g을 얻었다. (수율: 95.33%, 순도: 99.216%)

[0231] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22(d, 3H), 1.74(m, 2H), 2.51(dd, 2H), 2.91-2.98(m, 5H), 3.39-3.59(m, 6H), 4.25(t, 2H), 4.72(dd, 2H), 6.97-7.15(m, 6H)

[0232] **실시예 18. 1-(3-히드록시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]인돌린-7-카르복사미드(화학식 1의 화합물, 실로도신)의 제조**

[0233] 실시예 17에서 제조한 1-(3-히드록시프로필)-5-[(2R)-2-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노프로필]인돌린-7-카르보니트릴 (화학식 2a의 화합물) 옥살산염(25 g, 44 mmole)을 정제수(100 mL)에 현탁하고, 1N K₂CO₃ 용액을 가하여 pH 9 이상으로 조절하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(100 mL X2)로 추출하였다. 합한 유기층에 MgSO₄를 가하여 건조하고 여과하였다. 여액을 감압 농축하고 진공 건조하였다.

[0234] 얻어진 생성물을 디메틸설포사이드 60 ml에 용해시킨 후, 20℃ 이하로 냉각한 다음, 30% 과산화수소(15.2 ml, 2 당량)를 천천히 적가하였다. 같은 온도에서 세슘 하이드록사이드(12.7g, 1당량)을 가하고 서서히 실온으로 하여 2시간 격렬하게 교반하였다. 5% 소듐 설파이트 수용액(120mL)을 가하고 디클로로메탄(100mL X2)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 포화식염수로 충분히 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하였다. 여과하여 여액을 감압 농축하고 진공 건조하여 잔사를 에틸아세테이트(120mL)로 재결정한 다음, 진공 건조하여 표제 화합물 21 g을 얻었다. (수율: 96.24%, HPLC 순도: 99.95%)

[0235] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09(d, 3H), 1.82(m, 2H), 2.61(dd, 2H), 2.90-3.10(m, 6H), 3.20(t, 2H), 3.43

(t, 4H), 3.70(t, 2H), 4.06-4.16(m, 2H), 4.31(dd, 2H), 6.68(br, 3H), 6.90-7.18(m, 6H)