

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2025-0015488
(43) 공개일자 2025년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 253/30 (2006.01) *C07C 255/41* (2006.01)*C07C 255/42* (2006.01) *C07C 255/64* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 253/30 (2013.01)*C07C 255/41* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0096979

(22) 출원일자 2023년07월25일

심사청구일자 2023년07월25일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

천철홍서울특별시 광진구 아차산로 549 1001동 1301호
(광장동, 광장현대파크빌)**박진재**

서울특별시 성북구 보문로26길 82-7

(74) 대리인

파도특허법인유한회사

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법****(57) 요약**

본 발명은 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 효율적인 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 기존의 2-아이오도아닐린 유도체가 아닌 알킬 5-플루오로-2-메틸-3-나이트로벤조에이트를 출발물질로 하는 신규한 합성 경로를 통해 우수한 수율로 루카파립 제조에 있어서의 핵심 중간체인 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴을 합성하는 개선된 제조 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07C 255/42 (2013.01)

C07C 255/64 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (1)의 화합물인 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법으로서,

(a) 화학식 (2)의 화합물을 화학식 (3)의 화합물로 변환시키는 단계;

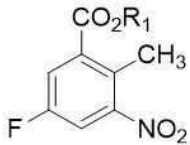
(b) 제거 반응을 통해 화학식 (3)의 화합물을 화학식 (4)의 화합물로 변환시키는 단계; 및

(c) 화학식 (4)의 화합물의 나이트로기를 환원시켜 화학식 (1)의 화합물로 변환시키는 단계를 포함하는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법:

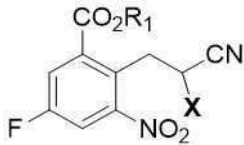
화학식 (1)



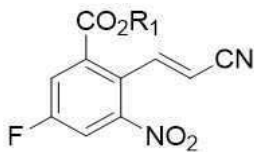
화학식 (2)



화학식 (3)



화학식 (4)



여기서,

X는 이탈기이고;

R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 이탈기는 X는 -N⁺R₂R₃O⁻, -N⁺R₂R₃R₄ 또는 -CN 이고, 여기서 R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬인 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법.

청구항 3

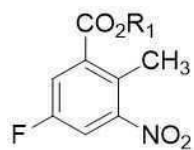
제1항에 있어서, 상기 (a) 단계는,

(a-1) 화학식 (2)의 화합물을 하기 화학식 (5)의 화합물로 변환시키는 단계;

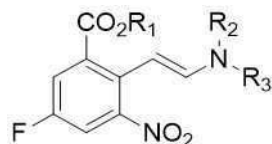
(a-2) 화학식 (5)의 화합물을 화학식 (6)의 화합물로 변환시키는 단계; 및

(a-3) 화학식 (6)의 화합물을 산화시켜 화학식 (7)의 화합물인 N-옥사이드 유도체를 형성시키는 단계를 포함하는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법:

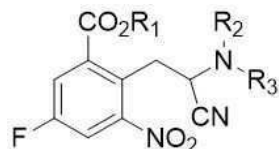
화학식 (2)



화학식 (5)



화학식 (6)



화학식 (7)



여기서, R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

청구항 4

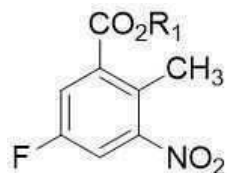
제1항에 있어서, 상기 (a) 단계는,

(a-4) 화학식 (2)의 화합물을 하기 화학식 (5)의 화합물로 변환시키는 단계;

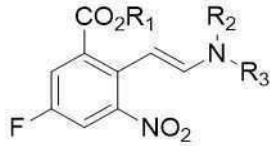
(a-5) 화학식 (5)의 화합물을 화학식 (6)의 화합물로 변환시키는 단계; 및

(a-6) 화학식 (6)의 화합물을 MeI와 반응시켜 화학식 (10)의 화합물인 4차 암모늄염을 형성시키는 단계를 포함하는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법:

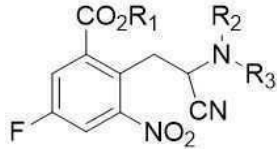
화학식 (2)



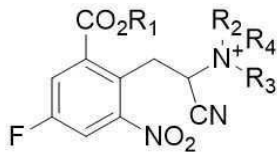
화학식 (5)



화학식 (6)



화학식 (10)



여기서, R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이고, R₄는 메틸이다.

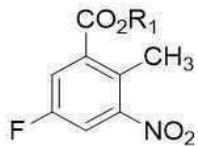
청구항 5

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계는,

(a-7) 화학식 (2)의 화합물을 하기 화학식 (8)의 화합물로 변환시키는 단계; 및

(a-8) 화학식 (8)의 화합물을 화학식 (9)의 화합물로 변환시키는 단계를 포함하는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법:

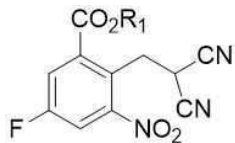
화학식 (2)



화학식 (8)



화학식 (9)



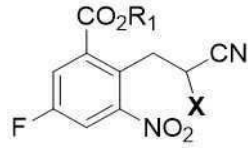
여기서,

R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

청구항 6

하기 화학식 (3)의 화합물:

화학식 (3)



여기서,

R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이며;

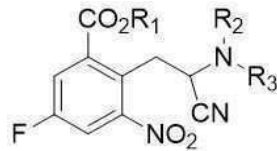
X는 $-N^+R_2R_3-O^-$, $-N^+R_2R_3R_4$ 또는 $-CN$ 이고,

R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

청구항 7

하기 화학식 (6)의 화합물:

화학식 (6)



여기서,

R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이며;

R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

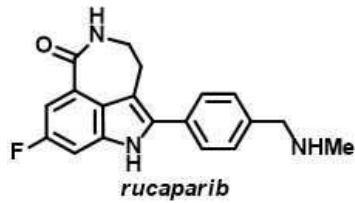
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 효율적인 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 기존의 2-아이오도아닐린 유도체가 아닌 알킬 5-플루오로-2-메틸-3-나이트로벤조에이트를 출발 물질로 하는 신규한 합성 경로를 통해 우수한 수율로 루카파립 제조에 있어서의 핵심 중간체인 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴을 합성하는 개선된 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 루카파립(rucaparib, 상품명: rubraca)은 2016년 말 poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 저해를 통한 난소암 치료제로 미국 FDA 승인을 받은 항암제이다. 2016년 미국 FDA의 승인 이후, 2017년 유럽에서도 사용 승인을 받았고, 2018년부터 미국과 유럽의 5개국(영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스페인)에서 PARP 저해를 통한 난소암 치료제로 사용되고 있다. 또한 루카파립은 난소암 뿐만 아니라, 2020년 전립선암에 대해서도 승인을 받았으며, 유방암 등의 다수의 다른 종류의 암에 대해서도 폭넓은 전임상 단계에 있다.



[0003]

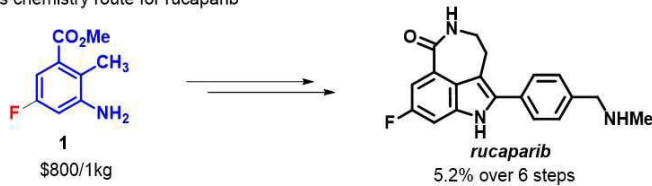
[0004]

현재 루카파립은 메타-플루오로벤조이트 유도체인 화합물(1)로부터 총 6단계에 걸쳐서 5.2%의 낮은 수율로 합성되고 있다(Scheme 1 (a)). 그러나 종래 방법의 단점인 낮은 합성 수율을 개선하기 위해서 본 발명자들은 시안화 촉매를 이용한 이미노-스테터 반응을 핵심 반응으로 하는 루카파립의 신규 합성법을 개발한 바 있다(Scheme 1 (b); KR 10-2021-0101907 참조).

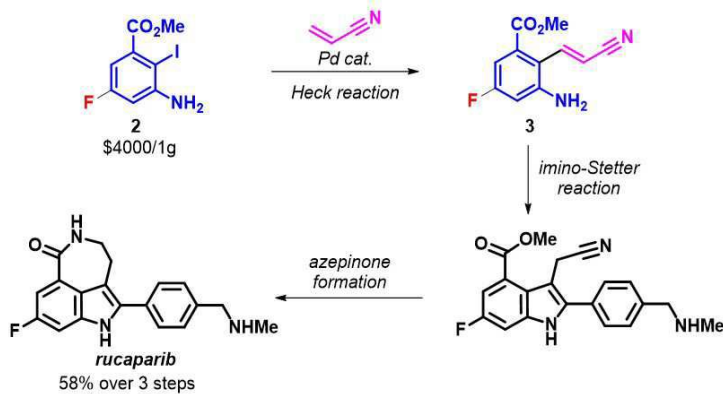
[0005]

상술한 합성법에서는 이미노-스테터 반응의 출발 물질 중의 하나인 2-아미노신나모나이트릴(3)을 2-아이오도아닐린 유도체(2)로부터 Heck 반응을 통해서 합성하였다. 그러나 출발물질인 2-아이오도아닐린 유도체(2)는 상업적으로 시판되지만 매우 고가(대략 \$4,000/g)여서, 보다 경제성이 있는 합성법이 개발이 요구된다.

a) process chemistry route for rucaparib



b) our route for rucaparib



[0006]

[0007]

Scheme 1

[0008]

이에 본 발명자들은 상기와 같은 문제를 해결하기 위해, 2-아이오도아닐린 유도체(2) 대신에 알킬 5-플루오로-2-메틸-3-나이트로벤조에이트를 출발물질로 하는 신규한 합성 경로를 통해 우수한 수율로 핵심 중간체인 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모나이트릴을 합성하는 경우, 경제성 및 수율에서 우수한 장점을 갖는다는 점을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009]

본 발명의 목적은 우수한 합성 수율 및 재현성을 달성할 수 있는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모나이트릴의 개선된 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

[0010]

본 발명의 다른 목적은 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모나이트릴의 제조에 사용되는 신규한 중간체를 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0011]

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 구체예에서는, 하기 화학식 (1)의 화합물인 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모나이트릴의 제조방법으로서,

[0012] (a) 화학식 (2)의 화합물을 화학식 (3)의 화합물로 변환시키는 단계;

[0013] (b) 제거 반응을 통해 화학식 (3)의 화합물을 화학식 (4)의 화합물로 변환시키는 단계; 및

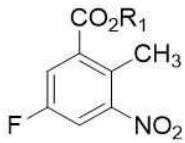
[0014] (c) 화학식 (4)의 화합물의 나이트로기를 환원시켜 화학식 (1)의 화합물로 변환시키는 단계를 포함하는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법을 제공한다:

[0015] 화학식 (1)



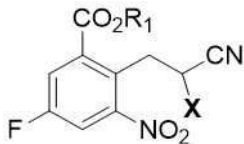
[0016]

[0017] 화학식 (2)



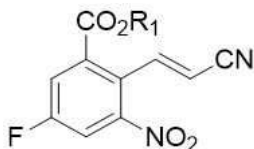
[0018]

[0019] 화학식 (3)



[0020]

[0021] 화학식 (4)



[0022]

[0023] 여기서,

[0024] X는 이탈기이고;

[0025] R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

[0026] 본 발명에서 사용되는 용어, "C₁-C₅ 알킬"은 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 탄화수소를 의미하며, "직쇄형 또는 분지형"은 상기 탄화 수소가 노멀(normal), 2급 또는 3급 탄소 원자를 함유하는 것을 의미한다. 구체적으로, 적합한 "C₁-C₅ 알킬"의 예로는 메틸, 에틸, 1-프로필(n-프로필), 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필 및 3-펜틸 등을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0027] 본 발명에서 사용될 수 있는 이탈기의 예로서는 할로젠, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트, 아세테이트, 트리플루오로메틸아세테이트, 아릴옥사이드, -NO₂, -N(C₁₋₅알킬)(C₁₋₅알킬)-O⁻, -CN, -N⁺(C₁₋₅알킬)(C₁₋₅알킬)(C₁₋₅알킬), -C(O)(C₁₋₆알킬), -C(O)(아릴), -C(O)O(C₁₋₅알킬), -C(O)O(아릴), 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0028] 본 발명의 일 구체예에서, 바람직한 이탈기는 -N⁺R₂R₃-O⁻, -N⁺R₂R₃R_{4} 또는 -CN이고, 여기서 R₂, R_{3} 및 R_{4}는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.}}}

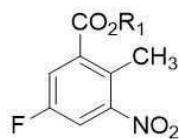
[0029] 본 발명의 바람직한 일 구체예에서, 상기 (a) 단계는,

[0030] (a-1) 화학식 (2)의 화합물을 하기 화학식 (5)의 화합물로 변환시키는 단계;

[0031] (a-2) 화학식 (5)의 화합물을 화학식 (6)의 화합물로 변환시키는 단계; 및

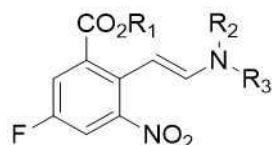
[0032] (a-3) 화학식 (6)의 화합물을 산화시켜 화학식 (7)의 화합물인 N-옥사이드 유도체를 형성시키는 단계를 포함하는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법이 제공된다:

[0033] 화학식 (2)



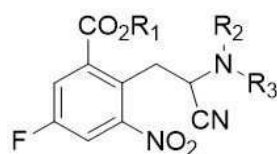
[0034]

[0035] 화학식 (5)



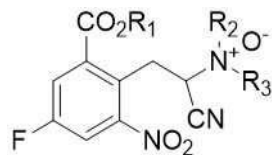
[0036]

[0037] 화학식 (6)



[0038]

[0039] 화학식 (7)



[0040]

[0041] 여기서,

[0042] R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

[0043] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 (5)의 화합물로 변환시키는 단계는 DMF의 디메틸 아세탈(DMF-DMA)과의 반응을 이용해서 엔아민 유도체를 합성하는 방법이 바람직하다. 얻어진 엔아민 유도체로부터 스트레커(Strecker) 반응을 통해 화학식 (6)의 화합물인 3차 아민 유도체를 합성하고, 상기 화학식 (6)의 화합물을 산화시켜 화학식 (7)의 화합물인 N-옥사이드 유도체로 변환시킬 수 있다.

[0044] 변환된 N-옥사이드 유도체는 이후, 염기성 조건에서 코프(Cope) 제거 반응을 통해 N-옥사이드기 전체가 이탈기로 작용하여 상술한 화학식 (4)의 화합물로 변환될 수 있다. 이 경우, 형성되는 기하이성질체인 트랜스 및 시스의 비율은 약 2:1로 확인되었으며, 이들은 추후 나이트로기의 환원 반응 후 재결정을 통해 용이하게 분리될 수 있다.

[0045] 따라서, 본 발명은 중간체의 정제없이 최종 화합물을 재결정으로 분리할 수 있을 뿐 아니라, 종래 반응에 사용되는 Pd와 같은 전이 금속을 사용하지 않으므로, 대량 생산의 공정에 적용하기에 유리하다.

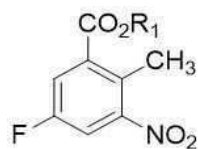
[0046] 본 발명의 바람직한 일 구체예에서, 상기 (a) 단계는,

[0047] (a-4) 화학식 (2)의 화합물을 하기 화학식 (5)의 화합물로 변환시키는 단계;

[0048] (a-5) 화학식 (5)의 화합물을 화학식 (6)의 화합물로 변환시키는 단계; 및

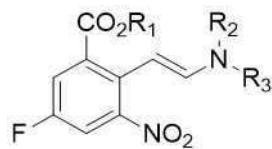
[0049] (a-6) 화학식 (6)의 화합물을 MeI와 반응시켜 화학식 (10)의 화합물인 4차 암모늄염을 형성시키는 단계를 포함하는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법이 제공된다:

[0050] 화학식 (2)



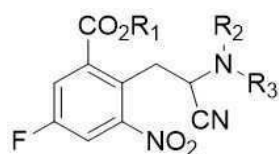
[0051]

[0052] 화학식 (5)



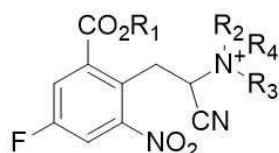
[0053]

[0054] 화학식 (6)



[0055]

[0056] 화학식 (10)



[0057]

[0058] 여기서, R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이고, R₄는 메틸이다.

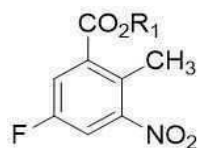
[0059] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 (6)의 화합물을 MeI와 반응시켜 화학식 (10)의 화합물인 4차 암모늄염을 형성시키면 생성된 4차 암모늄염은 이후, 호프만(Hofmann) 제거 반응을 통해 4차 암모늄기 전체가 이탈기로 작용하여 상술한 화학식 (4)의 화합물로 변환될 수 있다.

[0060] 본 발명의 바람직한 일 구체예에서, 상기 (a) 단계는,

[0061] (a-7) 화학식 (2)의 화합물을 하기 화학식 (8)의 화합물로 변환시키는 단계; 및

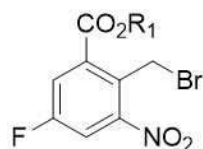
[0062] (a-8) 화학식 (8)의 화합물을 화학식 (9)의 화합물로 변환시키는 단계를 포함하는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조방법이 제공된다:

[0063] 화학식 (2)



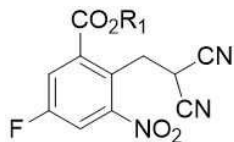
[0064]

[0065] 화학식 (8)



[0066]

[0067] 화학식 (9)



[0068]

[0069] 여기서,

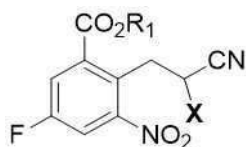
[0070] R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

[0071] 본 발명의 일 구체예에서, 상술한 화학식 (2)의 화합물을 화학식 (8)의 화합물로 변환시키는 단계에서는 NBS를 사용하는 것이 바람직하다. 이후, 염기성 조건에서 말로노니트릴과 반응시켜 화학식 (9)의 화합물로 변환시킬 수 있다.

[0072] 화학식 (9)의 화합물은 이후, 제거반응을 통해 화학식 (4)의 화합물로 변환될 수 있으며, 구체적으로 TEA와 같은 유기 염기와 함께 가열하거나, Xantphos/Ni(cod)₂/스티렌과의 반응 등이 바람직하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0073] 본 발명의 일 구체예에서, 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조에 사용되는 중요한 중간체인 하기 화학식 (3)의 화합물이 제공된다:

[0074] 화학식 (3)



[0075]

[0076] 여기서,

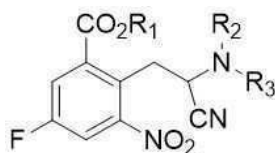
[0077] R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이며;

[0078] X는 -N⁺R₂R₃-O⁻, -N⁺R₂R₃R₄ 또는 -CN이고,

[0079] R₂, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

[0080] 또한, 본 발명의 일 구체예에서, 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조에 사용되는 중요한 중간체인 하기 화학식 (6)의 화합물이 제공된다:

[0081] 화학식 (6)



[0082]

[0083] 여기서,

[0084] R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이며;

[0085] R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이다.

[0086] 임의의 적합한 용매가 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 대표적인 용매는 펜탄, 펜탄류, 헥산, 헥산류, 헵탄, 헵탄류, 석유 에테르, 시클로펜탄, 시클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 트리플루오로메틸벤젠, 할로벤젠 예컨대 클로로벤젠, 플루오로벤젠, 디클로로벤젠 및 디플루오로벤젠, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 아세톤, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란, 디부틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 디메톡시에탄, 디옥산 (1,4 디옥산), N-메틸 피롤리딘 (NMP),

DMF, 알코올 에컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0087] 본 발명의 각 단계의 반응 혼합물은 임의의 적합한 압력에 있을 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물은 대기압에 있을 수 있다. 반응 혼합물은 또한 임의의 적합한 환경, 에컨대 대기 가스, 또는 불활성 기체 에컨대 질소 또는 아르곤에 노출될 수 있다.

[0088] 본 발명의 각 단계의 반응은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응시 혼합물의 온도는 -78 °C 내지 100 °C, 또는 -50 °C 내지 150 °C, 또는 -25 °C 내지 100 °C, 또는 0 °C 내지 100 °C, 또는 실온 내지 100 °C, 또는 50 °C 내지 100 °C일 수 있다.

발명의 효과

[0089] 본 발명에 따라, 우수한 합성 수율 및 재현성을 달성할 수 있는 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 개선된 제조방법이 제공된다.

[0090] 또한, 본 발명에 따라, 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴의 제조에 사용되는 신규한 중간체가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

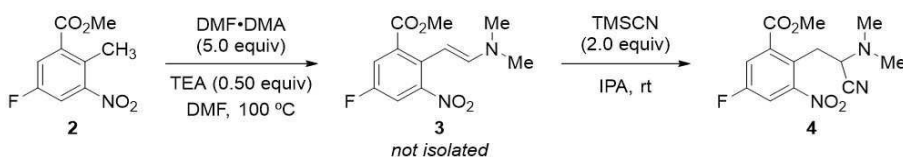
[0091] 이하 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되지는 않는다.

[0092] 일반적인 절차

[0093] 달리 언급되지 않는 한, 모든 반응은 아르곤 분위기 하에서 오븐-건조된 글라스웨어에서 수행하였다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 반응은 자기 교반하였고 F254 지시약을 이용하여 사전 코팅된 실리카 겔 유리 플레이트 (0.25 mm)를 사용하는 분석 박막 크로마토그래피(TLC)로 모니터링 하였으며, UV 광 (254 nm)으로 시각화하였다. 나타낸 용리액으로 실리카겔 60 (230 - 400 메시)을 사용하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 상용 등급 시약을 추가 정제없이 사용하였다. 달리 언급되지 않는 한, 수율은 크로마토그래피 및 분광학적으로 순수한 화합물을 지칭한다. ¹H NMR 및 ¹³C NMR 스펙트럼을 각각 500 MHz 및 125 MHz 분광계에서 기록하였다. 테트라메틸실란(δ_{TMS}: 0.0ppm) 및 잔류 NMR 용매 (CDCl₃ (δ_H: 7.26ppm, δ_C: 77.16ppm) 또는 (CD₃)₂SO (δ_H: 2.50ppm, δ_C: 39.52ppm)를 각각 ¹H NMR 및 ¹³C NMR 스펙트럼의 내부 표준으로 사용하였다. 양성자 스펙트럼은 δ(양성자 위치, 다중도, 결합 상수 J, 양성자 수)로 나타내었다. 다중도는 s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), p(quintet), m(multiplet) 및 br(broad)로 나타내었다. 이온화 방법으로서 전자 분무 이온화(ESI)를 사용하여 4중 극자 비행 시간 질량 분석기(QTOF-MS)에서 고해상도 질량 스펙트럼(HRMS)을 기록하였다.

[0094] 합성예 1: 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴(1)의 합성

[0095] 제조예 1: 메틸 2-(2-시아노-2-(디메틸아미노)에틸)-5-플루오로-3-나이트로벤조에이트(4)의 합성



[0096]

[0097] 메틸 5-플루오로-2-메틸-3-나이트로벤조에이트(2, 4.3 g, 20 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아마이드(200 mL)에 용해시키고 트리에틸아민(1.4 mL, 10 mmol)과 *N,N*-디메틸포름아마이드 디메틸아세탈(13.3 mL, 100 mmol)을 순차적으로 첨가한 후, 100 °C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC 분석으로 관찰하였다. 화합물 2가 완전히 소모된 후 반응 혼합물을 농축하여 엔아민 화합물 3의 혼합물을 수득하였고, 추가적인 후처리 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0098] 엔아민 화합물 3의 혼합물을 아이소프로필 알코올(200 mL)에 용해시키고 트리메틸실릴 사이아나이드(5.0 mL, 40 mmol)을 첨가한 후, 20 °C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC 분석으로 관찰하였다. 화합물 3이 완전히 소모된 후 반응 혼합물을 농축한 후, 반응 혼합물에 에탄올을 적가하여 갈색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침

전물을 여과하여 갈색 고체인 화합물 **4**(4.4 g, 15 mmol, 2단계 수율 75%)를 수득하였다.

[0099] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 6H).

[0100] 제조예 2: 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴(**1**)



[0101]

[0102] 화합물 **4** (2.95 g, 10 mmol)을 다이클로로메테인(100 mL)에 용해시킨 후 0°C로 냉각시킨다. 냉각된 반응 용액에 메타-클로로페로ksi벤조산(70%, 2.7 g, 11 mmol)을 첨가한 후 0°C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 **4**가 완전히 소모된 후 반응 혼합물에 탄산 칼륨(4.1 g, 30 mmol)을 0°C에서 첨가한 후 20°C에서 1시간 교반시키면서 화합물 **5**가 생성됨을 TLC로 관찰하였다. 이후 반응 혼합물을 Celite를 통해 여과하여 녹지 않는 고체를 제거한 후 농축하여 화합물 **5**의 혼합물을 수득하였고, 추가적인 후처리 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0103] 화합물 **5**의 혼합물과 아연가루(6.5 g, 100 mmol)를 메탄올 (100 mL)에 용해시킨 후 아세트산(5.7 mL, 100 mmol)을 상온에서 첨가한 후 60°C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 **5**가 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 Celite를 통해 여과하여 녹지 않는 고체를 제거한 후 농축하였다. 혼합물에 NH_4Cl 포화 수용액을 적가한 후 얻어진 혼합물을 아세트산에틸을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 1N HCl 수용액을 이용하여 닦아내고, MgSO_4 로 건조시킨 후 농축하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸에 다시 용해시킨 후, 헥세인을 적가하여 노란색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침전물을 여과하여 노란색 고체인 화합물 **1**(1.32 g, 6.0 mmol, 2단계 수율 60%)을 수득하였다.

[0104] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (br, 2H), 3.88 (s, 3H).

[0105] 합성예 2: 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴(**1**)의 합성



[0106]

[0107] 화합물 **4** (2.95 g, 10 mmol)를 다이클로로메테인(100 mL)에 용해시킨 후 아이오딘화 메틸(12.5 mL, 200 mmol)을 첨가한 후 20°C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 **4**가 완전히 소모되면 반응 혼합물을 농축한 후, 추가적인 후처리없이 다음 반응에 사용하였다. 얻어진 반응 혼합물에 산화 은(I) (6.95 g, 30 mmol)과 H_2O 첨가한 후 50°C에서 교반시키면서 화합물 **5**가 생성됨을 TLC로 관찰하였다. 이후 반응 혼합물을 Celite를 통해 여과하여 녹지 않는 고체를 제거한 후 농축하여 화합물 **5**의 혼합물을 수득하였고, 추가적인 후처리 없이 다음 반응에 사용하였다.

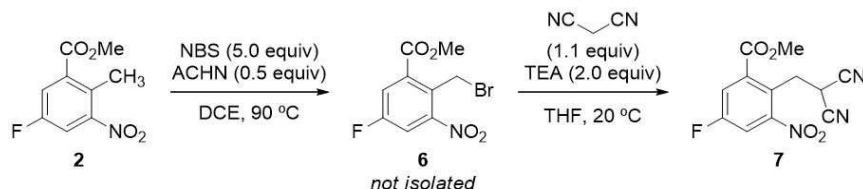
[0108] 화합물 **5**의 혼합물과 아연가루(6.5 g, 100 mmol)를 메탄올(100 mL)에 용해시킨 후 아세트산(5.7 mL, 100 mmol)을 상온에서 첨가한 후 60°C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 **5**가 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 Celite를 통해 여과하여 녹지 않는 고체를 제거한 후 농축하였다. 혼합물에 NH_4Cl 포화 수용액(100 mL)을 적가한 후 얻어진 혼합물을 아세트산에틸(100 mL)을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 1 N HCl 수용액을 이용하여 2회 닦아내고, MgSO_4 로 건조시킨 후 농축하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸에 다시 용해시킨 후, 헥세인을 적가하여 노란색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침전물을 여과하여 노란색 고체인 화합

물 1 (0.99 g, 4.5 mmol, 2단계 수율 45%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (br, 2H), 3.88 (s, 3H).

합성예 3: 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴(1)의 합성

제조예 1: 메틸 2-(2,2-디시아노에틸)-5-플루오로-3-나이트로벤조에이트(7)

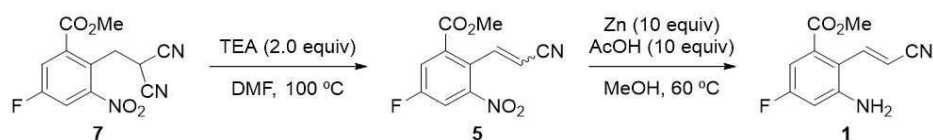


메틸 5-플루오로-2-메틸-3-나이트로벤조에이트(2, 4.3 g, 20 mmol)을 *N*-브로모숙신이미드(NBS; 18 g, 100 mmol) 그리고 1,1'-아조비스-(시클로헥산-1-카르보니트릴)(ACHN; 2.4 g, 10 mmol)를 1,2-다이클로로에테인(DCE; 200 mL)에 용해시킨 후 반응 혼합물을 90 °C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 2가 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 20 °C로 식히고 반응 혼합물에 Na₂S₂O₃ 포화 수용액을 적가하여 남아 있는 *N*-브로모숙신이미드를 제거하였다. 이후 반응 혼합물을 다이클로로메테인을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 후 농축하여 화합물 6의 혼합물을 수득하였고, 추가적인 후처리 없이 다음 반응에 사용하였다.

화합물 6의 혼합물과 말로노나이트릴(1.45 g, 22 mmol)을 테트라히드로푸란(200 mL)에 용해시키고 트리에틸아민(5.6 mL, 40 mmol)을 첨가한 후, 20 °C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC 분석으로 관찰하였다. 화합물 6이 완전히 소모된 후 반응 혼합물을 농축한 후, 반응 혼합물에 에탄올을 적가하여 갈색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침전물을 여과하여 갈색 고체인 화합물 7 (3.3 g, 12 mmol, 2단계 수율 60%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.3, 2.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

제조예 2: 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴(1)

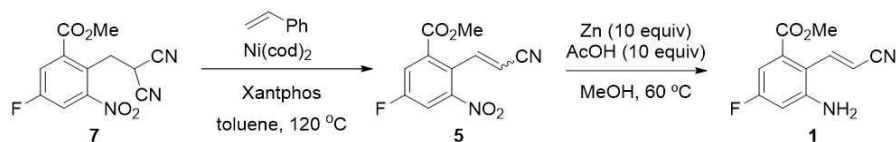


화합물 7 (2.77 g, 10 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아마이드(100 mL)에 용해시킨 후 트리에틸아민(2.8 mL, 20 mmol)을 첨가한 후 100 °C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 7가 완전히 소모된 후 반응 혼합물을 농축하여 화합물 5의 혼합물을 수득하였고, 추가적인 후처리 없이 다음 반응에 사용하였다.

화합물 5의 혼합물과 아연가루(6.5 g, 100 mmol)를 메탄올(100 mL)에 용해시킨 후 아세트산(5.7 mL, 100 mmol)을 상온에서 첨가한 후 60 °C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 5가 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 Celite를 통해 여과하여 녹지 않는 고체를 제거한 후 농축하였다. 혼합물에 NH₄Cl 포화 수용액을 적가한 후 얻어진 혼합물을 아세트산에틸을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 1N HCl 수용액을 이용하여 닦아내고, MgSO₄로 건조시킨 후 농축하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸에 다시 용해시킨 후, 헥세인을 적가하여 노란색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침전물을 여과하여 노란색 고체인 화합물 1(1.32 g, 6.0 mmol, 2단계 수율 60%)을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (br, 2H), 3.88 (s, 3H).

[0121] 제조예 3: 2-아미노-4-플루오로-6-메톡시카보닐신나모니트릴(**1**)



[0122]

[0123] 화합물 **7**(2.77 g, 10 mmol)을 톨루엔(100 mL)에 용해시킨 후 Xantphos (10 mol%), Ni(cod)₂ (10 mol%)와 스티렌(10 mmol)을 아르곤 기류하에서 넣은 후, 반응 혼합물을 120^oC에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC 및 GC로 관찰하였다. 화합물 **7**가 완전히 소모된 후 반응 혼합물을 농축하여 화합물 **5**의 혼합물을 수득하였고, 추가적인 후처리 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0124] 화합물 **5**의 혼합물과 아연가루(6.5 g, 100 mmol)를 메탄올(100 mL)에 용해시킨 후 아세트산(5.7 mL, 100 mmol)을 상온에서 첨가한 후 60^oC에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 **5**가 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 Celite를 통해 여과하여 녹지 않는 고체를 제거한 후 농축하였다. 혼합물에 NH₄Cl 포화 수용액을 적가한 후 얻어진 혼합물을 아세트산에틸을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 1N HCl 수용액을 이용하여 닦아내고, MgSO₄로 건조시킨 후 농축하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸에 다시 용해시킨 후, 헥세인을 적가하여 노란색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침전물을 여과하여 노란색 고체인 화합물 **1** (1.10 g, 5.0 mmol, 2단계 수율 50%)을 수득하였다.

[0125] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (br, 2H), 3.88 (s, 3H).