

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0121536

(43) 공개일자 2020년10월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 213/64 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 213/64 (2013.01)

C07D 409/04 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0044202

(22) 출원일자 2019년04월16일

심사청구일자 2020년03월18일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

김원석

대전광역시 서구 둔산로 201, 104동 309호(둔산동, 국화아파트)

권용주

서울특별시 영등포구 시흥대로 589-8, 6층 201-602호(대림동, 신대림자이)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인엠에이피에스

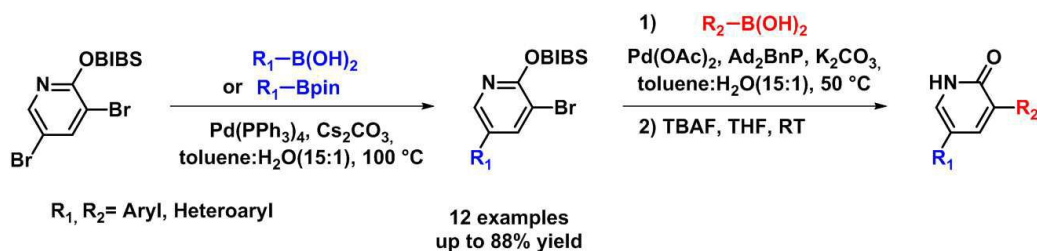
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 위치선택적 스즈키 커플링 반응을 이용한 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법

(57) 요약

입체 효과를 통해 위치선택적 커플링 반응을 이용한 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

심하빈

경기도 이천시 신둔면 증신로 564

원숙영

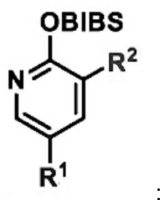
경기도 시흥시 시흥대로1073번길 4-5, 201호(신천동, 금강아트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

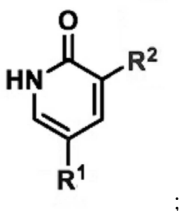
과제고유번호	1711074781
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	브룩 재배열 반응을 이용한 아린 형성 전구체 개발 및 응용
기 여 율	1/2
과제수행기관명	이화여자대학교 산학협력단
연구기간	2018.03.01 ~ 2019.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1415160187
부처명	산업통상자원부
과제관리(전문)기관명	한국에너지기술평가원
연구사업명	신재생에너지핵심기술개발(R&D)
연구과제명	유기태양전지용 신규 Buffer Layer(정공수송층, 전자수송층) 소재 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	한국화학연구원
연구기간	2018.08.01 ~ 2019.05.31

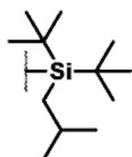


[화학식 7]



상기 화학식들에 있어서,

R¹ 및 R²는 서로 상이하며, 각각 독립적으로 아틸기, 헤테로아틸기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기이고,



BIBS는 보호기임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)는, 각각 독립적으로, Pd-함유 촉매 및 리간드의 존재 하에서 수행되는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 리간드는 디(1-아다만틸)벤질포스핀 (Ad₂BnP) 또는 PPh₃를 포함하는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 A 수득 단계 (a)는 50℃ 내지 120℃의 온도 범위에서 수행되는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 B 수득 단계 (b)는 100℃ 내지 150℃의 온도 범위에서 수행되는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합

물의 제조 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)는, 각각 독립적으로 톨루엔과 물의 혼합 용매 하에서 수행되는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)는 각각 독립적으로 65% 이상의 위치 선택도를 나타내는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기는 각각 독립적으로 할로겐, 선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소기, 선형 또는 분지형 알킬티오기, 선형 또는 분지형 알콕시기, 및 선형 또는 분지형 알킬카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 한 개 이상에 의해 치환될 수 있는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 헤테로아릴기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기는 각각 독립적으로 S, O, 및 N으로부터 선택되는 한 개 이상의 헤테로원소를 포함하는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_3 내지 C_{10} 아릴기, C_3 내지 C_{12} 헤테로아릴기, 아르- C_{1-10} 알킬기, 아르- C_{2-10} 알케닐기, 헤테로아르- C_{1-10} 알킬기, 또는 헤테로아르- C_{2-10} 알케닐기인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

청구항 11

제 8 항에 있어서,

상기 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기는 각각 독립적으로 할로겐; 선형 또는 분지형 C_1 내지 C_{10} 알킬기, C_2 내지 C_{10} 알케닐기 또는 C_2 내지 C_{10} 알킬기; 선형 또는 분지형 C_1 내지 C_{10} 알킬티오기; 선형 또는 분지형 C_1 내지 C_{10} 알콕시기; 및 선형 또는 분지형 C_2 내지 C_{10} 알킬카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 한 개 이상에 의해 치환될 수 있는 것인, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 입체 효과를 통해 위치선택적 커플링 반응을 이용한 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 헤테로 고리 화합물은 그것들의 유용성 때문에 많은 분야에서 합성 연구가 이루어지고 있다. 특히 비대칭 이치환 피리돈 잔기(moiety)를 포함하는 수많은 생리활성(bioactive) 천연물(natural product)이 있다. 예를 들어, 3,5-디아틸피리돈을 함유하는 페람파넬(perampanel)은 항 간질성 치료제이다.

[0003] 피리돈(pyridone) 화합물의 경우 생물학적 활성을 가진 중요한 단위(unit) 중의 하나이기 때문에 피리돈을 포함하고 있는 화합물을 합성하기 위한 여러 가지 합성 전략이 개발되고 보고되어왔다.

[0004] 전형적으로, C-H 활성화, 라디칼 및 할로젠 원자의 차이를 사용하는 대부분은 전자 효과 환경에 의해 피리돈 화합물에서 화학선택성을 나타냈다. 따라서, 지금까지 대부분의 전략은 피리돈 구조에 대한 화학선택성을 제시할 때 입체 효과에 의한 것은 다루지 못했다.

[0005] [선행기술문헌]

[0006] (비특허문헌 1) M. Tobisu, N. Chatani, *Science* 2014, *343*, 850-851.

[0007] (비특허문헌 2) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, *51*, 10236-10254.

발명의 내용

해결하려는 과제

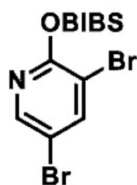
[0008] 본원은 입체 효과를 통해 위치선택적 커플링 반응을 이용한 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법을 제공하고자 한다.

[0009] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본원의 일 측면은, (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물 및 하기 화학식 2 또는 하기 화학식 3으로서 표시되는 보론 화합물을 위치선택적 커플링 반응시켜 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물 A를 수득하는 단계; (b) 상기 화합물 A 및 하기 화학식 5로서 표시되는 보론 화합물을 위치선택적 커플링 반응시켜 하기 화학식 6으로서 표시되는 비대칭 이치환 화합물 B를 수득하는 단계; 및 (c) 상기 비대칭 이치환 화합물 B의 탈실릴화 반응에 의해 하기 화학식 7로서 표시되는 비대칭 이치환 피리돈 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0011] [화학식 1]

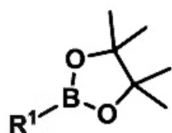


[0012] ;

[0013] [화학식 2]

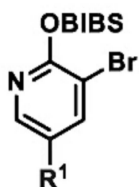
[0014] $R^1-B(OH)_2$;

[0015] [화학식 3]



[0016] ;

[0017] [화학식 4]

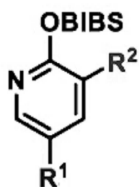


[0018] ;

[0019] [화학식 5]

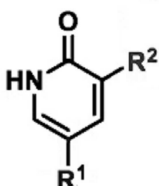
[0020] $R^2-B(OH)_2$;

[0021] [화학식 6]



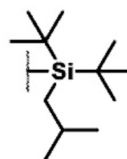
[0022] ;

[0023] [화학식 7]



[0024] ;

[0025] 상기 화학식들에 있어서, R^1 및 R^2 는 서로 상이하며, 각각 독립적으로 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 아르



알케닐기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기이고, BIBS는

보호기임.

발명의 효과

[0026] 본원의 구현예들에 따른 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법은 시작 물질인 3,5-디브로모-2-하이드록시피리딘의 입체 장애 효과를 이용하여 피리딘 고리의 5 번 탄소에 치환기를 먼저 위치선택적으로 치환하고, 이어서 피리딘 고리의 3 번 탄소에 다른 치환기를 위치선택적으로 치환하여 고수율로 비대칭 이치환 피리돈 화합물을 합성하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은, 본원의 일 실시예에 있어서, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 합성 과정을 나타낸 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0029] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0030] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0031] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.
- [0033] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~ 하는 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.
- [0034] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0035] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.
- [0036] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알킬기"는 통상적으로, 1 내지 10 개의 탄소 원자, 1 내지 6 개의 탄소 원자, 1 내지 5 개의 탄소 원자, 1 내지 4 개의 탄소 원자, 1 내지 3 개의 탄소 원자, 1 내지 2 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형의 알킬기를 나타낸다. 상기 알킬기가 알킬기로 치환되는 경우, 이는 "분지형의 알킬기"로도 상호교환하여 사용된다. 상기 알킬기에 치환될 수 있는 치환기로는, 할로(예를 들어, F, Cl, Br, I), 할로알킬(예를 들어, CCl_3 또는 CF_3), 알콕시, 알킬티오, 히드록시, 카르복시($-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$), 알킬옥시카르보닐($-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}$), 알킬카르보닐옥시($-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$), 아미노($-\text{NH}_2$), 카르바모일($-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}-$ 또는 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NHR}-$), 우레아($-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}-$) 및 티올($-\text{SH}$)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 아울러, 앞서 기술된 상기 알킬기 중 탄소수 2 이상의 알킬기는 적어도 하나의 탄소 대 탄소 이중 결합 또는 적어도 하나의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0037] 본원 명세서 전체에서, 용어 "아릴"은, 예를 들어, 페닐, 치환 페닐 등과 같은 모노시클릭뿐 아니라, 예를 들어, 나프틸, 페난트레닐 등과 같은 융합된 비시클릭과 같은 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리를 의미한다. 이에, 아릴기는 적어도 6 개의 원자를 갖는 적어도 1 개의 고리를 함유하며, 5 개 이하의 상기 고리는 22 개 이하의 원자를 함유하며, 인접하는 탄소 원자 또는 적합한 이형 원자들 사이에서 이중 결합이 교대(공명)한다. 아릴기는 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 알킬옥시카르보닐, 니트로, 트리플루오로메틸, 아미노, 시클로알킬, 시아노, 알킬 $\text{S}(\text{O})_m$ ($m = 0, 1, 2$) 또는 티올을 포함하나, 이에 제한되지 않는 기 중 1 개 이상의 기로 임의로 치환될 수 있다. 예를 들어, 본원 명세서 전체에서 치환 또는 비치환된 C_{6-50} 아릴기는, 벤젠 고리, 톨루엔 고리, 나프탈렌 고리, 안트라센 고리, 페난트렌 고리, 펜타렌 고리, 인덴 고리, 비페닐렌 고리, 페날렌 고리, 아줄렌 고리, 헵타렌 고리, 아세나프틸렌 고리, 플루오렌 고리, 테트라센 고리, 트리페닐렌 고리, 피렌 고리, 크리센 고리, 에틸-크리센 고리, 피센 고리, 페틸렌 고리, 펜타펜 고리, 펜타센 고리, 테트라페닐렌 고리, 헥사펜 고리, 헥사센고리, 루비센 고리, 코로넨 고리, 트리나프틸렌 고리, 헵타펜 고리, 헵타센 고리, 피란트렌 고리, 오바렌 고리, 플로란센 고리, 벤조플로란센 고리, 9-안트릴기, 2-안트릴기, 9-페난트릴기, 2-페난트릴기, 1-피렌일기, 크라이센일기, 나프타센일기 및 코로닐기 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본원 명세서 전체에서 "아릴"은 C_{4-50} 아릴

기로서, 페닐기, 벤질기, 안트릴기, 나프틸기, 또는 페난트릴기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알케닐기"는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 탄소수는 특별히 한정되지 않으나, 2 내지 40, 2 내지 20, 2 내지 10, 또는 2 내지 6일 수 있다. 예를 들어, 상기 알케닐기는 비닐, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1,3-부타디에닐, 알릴, 1-페닐비닐-1-일, 2-페닐비닐-1-일, 2,2-디페닐비닐-1-일, 2-페닐-2-(나프틸-1-일)비닐-1-일, 2,2-비스(디페닐-1-일)비닐-1-일, 스틸베닐기, 스티레닐기 등이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0039] 본원 명세서 전체에서, 용어 "헤테로아릴기"는 피롤, 피리딘, 싸이오페닐, 인도릴 등 또는 여타의 선형 또는 분지형의 알킬기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로아릴기를 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0040] 본원 명세서 전체에서, 용어 "아르아릴기"는 톨릴, 메시틸릴, 크실릴 또는 여타의 선형 또는 분지형 알킬기 또는 할로겐으로 치환된 아르알킬기를 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

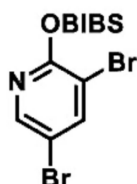
[0041] 본원 명세서 전체에서, 용어 "아르알케닐기" 또는 "헤테로아르알케닐기" 중 "알케닐기"는 에테닐, 프로페닐, 부테닐 또는 여타의 선형 또는 분지형 C_2 내지 C_{12} 의 알케닐기를 모두 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0042] 본원 명세서 전체에 있어서, 용어 "할로겐" 또는 "할로"는, 불소 (F), 염소 (Cl), 브롬 (Br), 또는 요오드 (I)를 의미한다.

[0044] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0046] 본원의 일 측면은, (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물 및 하기 화학식 2 또는 하기 화학식 3으로서 표시되는 보론 화합물을 위치선택적 커플링 반응시켜 하기 화학식 4로서 표시되는 화합물 A를 수득하는 단계; 및 (b) 상기 화합물 A 및 하기 화학식 5로서 표시되는 보론 화합물을 위치선택적 커플링 반응시켜 하기 화학식 6으로서 표시되는 비대칭 이치환 화합물 B를 수득하는 단계; 및 (c) 상기 비대칭 이치환 화합물 B의 탈실릴화 반응에 의해 하기 화학식 7로서 표시되는 비대칭 이치환 피리돈 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0047] [화학식 1]

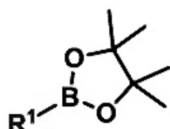


[0048] ;

[0049] [화학식 2]

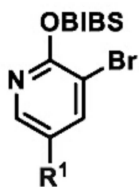
[0050] $R^1-B(OH)_2$;

[0051] [화학식 3]



[0052] ;

[0053] [화학식 4]

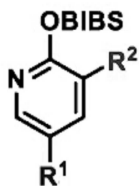


[0054] ;

[0055] [화학식 5]

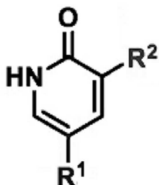
[0056] $R^2-B(OH)_2$;

[0057] [화학식 6]



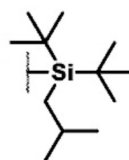
[0058] ;

[0059] [화학식 7]



[0060] ;

[0061] 상기 화학식들에 있어서, R^1 및 R^2 는 서로 상이하며, 각각 독립적으로 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 아르



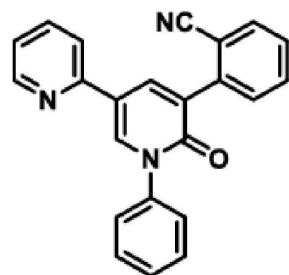
알케닐기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기이고, BIBS는 보호기임.

[0062] 또한, 상기 BIBS는 상기 화학식 1의 화합물의 피리딘 고리의 3 번 위치에 입체 장애를 부여하는 보호 그룹(protecting group)이다.

[0063] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 비대칭 이치환 화합물 B 수득 단계 (b)는 각각 스즈키-미야우라 커플링 반응에 의한 위치선택적 커플링 반응을 포함한다.

[0064] 예를 들어, 상기 비대칭 이치환 피리돈 화합물을 이용하여 하기 화학식 8로서 표시되는 페람파넬(perampanel) 화합물을 합성할 수 있다:

[0065] [화학식 8]



[0066] .

[0067] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)는, 각각

독립적으로, Pd-함유 촉매 및 리간드의 존재 하에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0068] 예를 들어, 상기 Pd-함유 촉매는 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0069] 예를 들어, 상기 Pd-함유 촉매는 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)에서 각각 독립적으로 반응 혼합물 중 약 1 mol% 내지 약 10 mol%의 양으로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0070] 예를 들어, 상기 리간드는 디(1-아다만틸)벤질포스핀 (Ad_2BnP) 또는 PPh_3 를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 여기서, Ad는 1-아다만틸 (1-adamantyl)을 의미하고, Bn은 벤질 (benzyl)을 의미한다.
- [0071] 예를 들어, 상기 리간드는 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)에서 각각 독립적으로 약 1 mol% 내지 약 10 mol%의 양으로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 A 수득 단계 (a)는 약 50℃ 내지 약 120℃의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 화합물 A 수득 단계 (a)는 약 50℃ 내지 약 120℃, 약 50℃ 내지 약 110℃, 약 50℃ 내지 약 100℃, 약 50℃ 내지 약 90℃, 약 50℃ 내지 약 80℃, 약 50℃ 내지 약 70℃, 약 50℃ 내지 약 60℃, 약 60℃ 내지 약 120℃, 약 70℃ 내지 약 120℃, 약 80℃ 내지 약 120℃, 약 90℃ 내지 약 120℃, 약 100℃ 내지 약 120℃, 또는 약 110℃ 내지 약 120℃의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 B 수득 단계 (b)는 약 100℃ 내지 약 150℃의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 화합물 B 수득 단계 (b)는 약 100℃ 내지 약 150℃, 약 100℃ 내지 약 140℃, 약 100℃ 내지 약 130℃, 약 100℃ 내지 약 120℃, 약 100℃ 내지 약 110℃, 약 110℃ 내지 약 150℃, 약 120℃ 내지 약 150℃, 약 130℃ 내지 약 150℃, 또는 약 140℃ 내지 약 150℃의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0074] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)는, 각각 독립적으로 톨루엔과 물의 혼합 용매 하에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 톨루엔과 상기 물의 혼합 비율은 부피비로 톨루엔: 물 = 약 5 내지 15 : 1일 수 있다. 예를 들어, 상기 톨루엔과 상기 물의 혼합 비율은 부피비로 약 5 내지 15 : 1, 약 5 내지 12 : 1, 약 5 내지 10 : 1, 약 10 내지 15 : 1, 약 10 내지 12 : 1, 또는 약 12 내지 15 : 1일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0075] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)에서 각각 독립적으로 반응 시간은 5 시간 이하일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 반응 시간은 약 5 시간 이하, 약 4 시간 이하, 약 3 시간 이하, 약 2 시간 이하, 약 1 시간 이하, 약 30 분, 또는 약 15 분 이하일 수 있다.
- [0076] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)에서 각각 독립적으로 상기 화합물 A 및 상기 화합물 B에 대하여 약 65% 이상의 위치 선택도 또는 수득률을 나타내는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 단계 (a)에서 상기 화합물 A에 대한 위치 선택도 또는 수득률은 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상, 약 65% 내지 약 99%, 약 70% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 99%, 약 85% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 99%, 또는 약 95% 내지 약 99%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 단계 (b)에서 상기 화합물 B에 대한 위치 선택도 또는 수득률은 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 99% 이상, 약 65% 내지 약 99%, 약 70% 내지 약 99%, 약 75% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 99%, 약 85% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 99%, 또는 약 95% 내지 약 99%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0077] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b)는, 각각 독립적으로, 상기 Pd-함유 촉매 및 상기 리간드의 존재 하에서 상기 온도 조건 및/또는 상기 반응 시간 및/또는 상기 혼합 용매 존재 하에서 수행될 수 있으며, 상기 화합물 A 수득 단계 (a) 및 상기 화합물 B 수득 단계 (b) 각각에서 독립적으로 약 65% 이상의 위치 선택도를 나타낼 수 있다.
- [0078] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기는 각각 독립적으로 할로젠, 선형 또는 분지형 포화 또는 불포화 탄화수소기, 선형 또는 분지형 알킬티오기, 선형 또는 분지형 알콕시기, 및 선형 또는 분지형 알킬카르복실기로 이루어진 군에서 선택되

는 한 개 이상에 의해 치환될 수 있는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

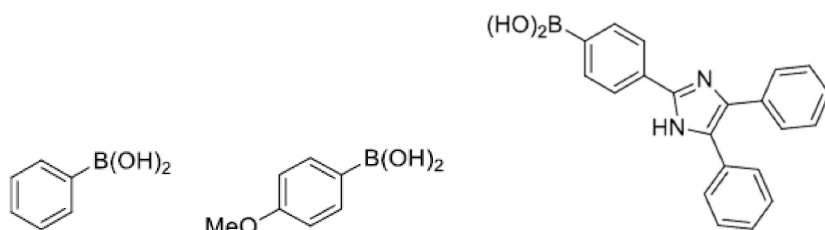
[0079] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 헤테로아릴기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기는 각각 독립적으로 S, O, 및 N으로부터 선택되는 한 개 이상의 헤테로원소를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0080] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_3 내지 C_{10} 아릴기, C_3 내지 C_{12} 헤테로아릴기, 아르- C_{1-10} 알킬기, 아르- C_{2-10} 알케닐기, 헤테로아르- C_{1-10} 알킬기, 또는 헤테로아르- C_{2-10} 알케닐기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0081] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 아릴기, 헤테로아릴기, 아르알킬기, 아르알케닐기, 헤테로아르알킬기, 또는 헤테로아르알케닐기는 각각 독립적으로 할로겐; 선형 또는 분지형 C_1 내지 C_{10} 알킬기, C_2 내지 C_{10} 알케닐기 또는 C_2 내지 C_{10} 알킬기; 선형 또는 분지형 C_1 내지 C_{10} 알킬티오기; 선형 또는 분지형 C_1 내지 C_{10} 알콕시기; 및 선형 또는 분지형 C_2 내지 C_{10} 알킬카르복실기로 이루어진 군에서 선택되는 한 개 이상에 의해 치환될 수 있는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

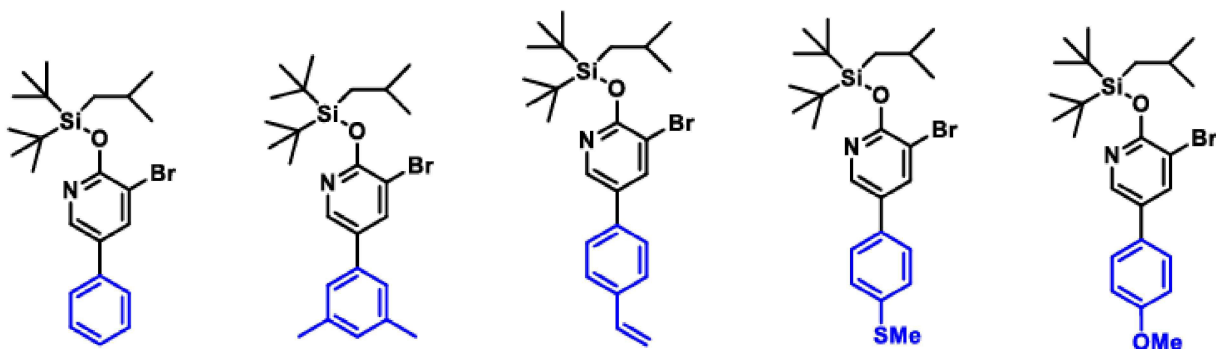
[0082] 예를 들어, 상기 아릴기는 페닐, 나프틸 등 또는 여타의 선형 또는 분지형 알킬기 또는 할로겐으로 치환된 아릴기를 모두 포함한다. 예를 들어, 상기 헤테로아릴기는 피롤, 피리딜, 싸이오페닐, 인도릴 등 또는 여타의 선형 또는 분지형의 알킬기 또는 할로겐으로 치환된 헤테로아릴기를 모두 포함한다. 예를 들어, 상기 아르아릴기는 톨릴, 메시틸릴, 크실릴 또는 여타의 선형 또는 분지형 알킬기 또는 할로겐으로 치환된 아르알킬기를 모두 포함한다. 예를 들어, 상기 아르알케닐기 또는 헤테로아르알케닐기 중 알케닐기는 에테닐, 프로페닐, 부테닐 또는 여타의 선형 또는 분지형 C_2 내지 C_{12} 의 알케닐기를 모두 포함한다.

[0083] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 2 또는 상기 화학식 5로서 표시되는 보론 화합물은 각각 독립적으로 하기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

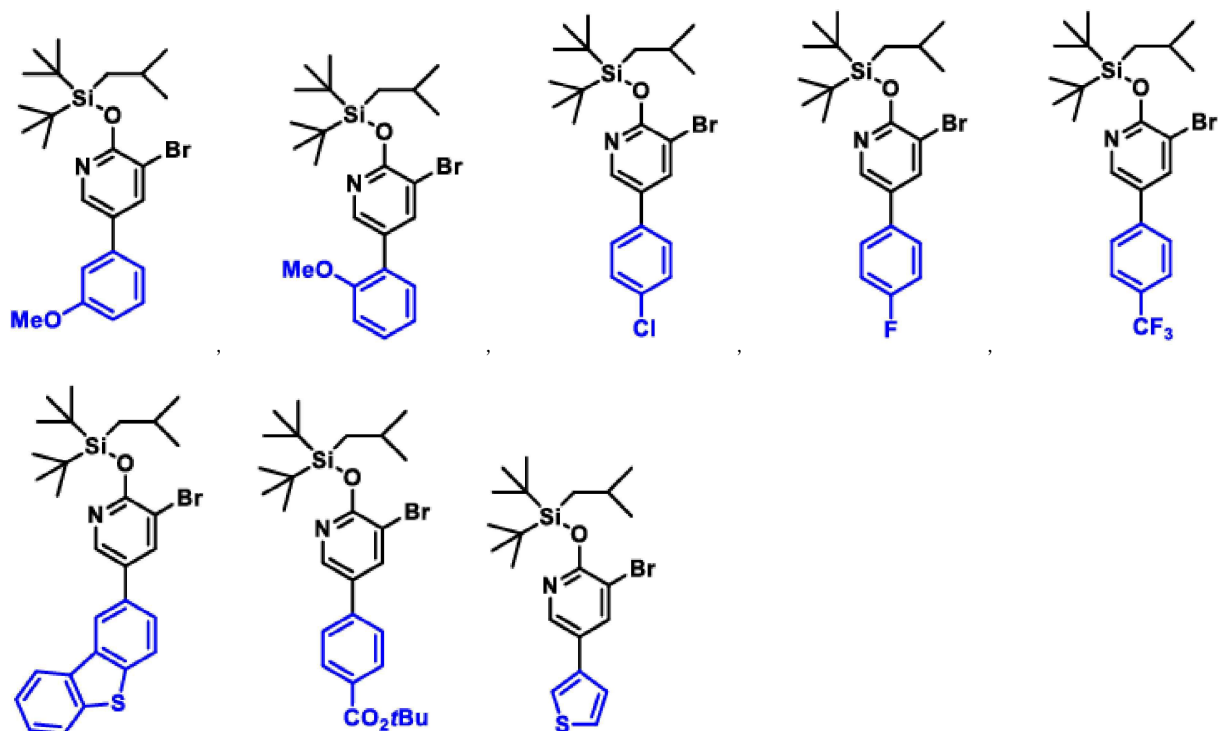


[0084]

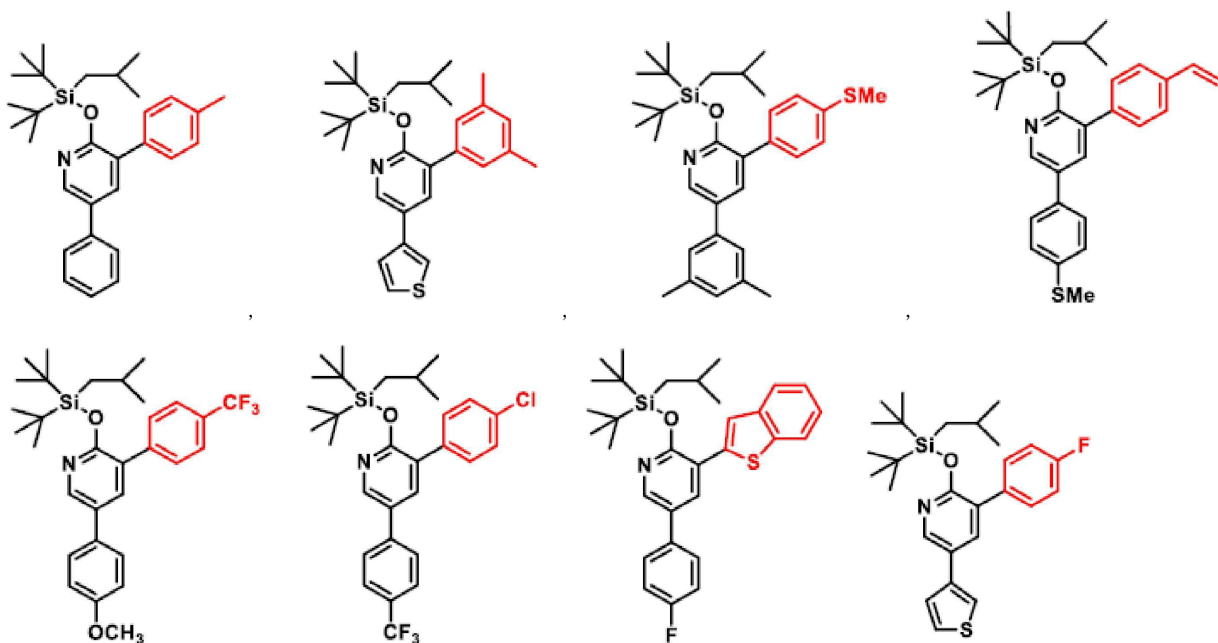
[0085] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화합물 A는 하기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:



[0086]



[0087] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 비대칭 이치환 화합물 B는 하기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:



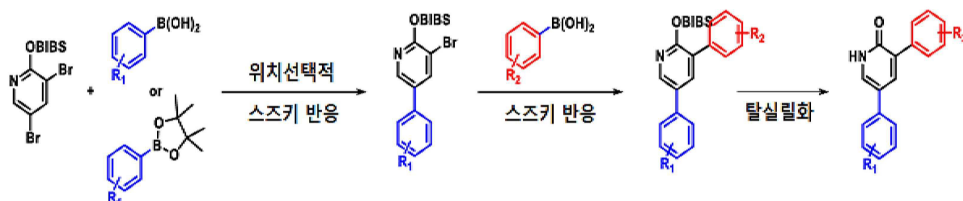
[0090] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0092] [실시예]

[0093] 본 실시예에서는, 하기 반응식 1에서 나타난 바와 같이, 3,5-디브로모-2-하이드록시피리딘 (3,5-dibromo-2-hydroxypyridine)을 시작 물질로 하여 페닐 보론산 또는 피나콜 페닐 보로네이트를 사용하여 스즈키-미야우라 커플링 반응을 진행시켰다. 그 결과, 1 단계 반응에서는 입체 장애 효과로 인해 5 번 탄소에 페닐이 붙은 화합물

물의 수득률이 가장 높았다. 이어서, 2 단계 반응에서도 스즈키-미야우라 커플링 반응을 수행하였으며, 3 번 탄소에 비대칭 치환 합성을 진행한 후, BIBS기를 제거하는 반응을 수행하여 비대칭 이치환 피리돈 유도체를 합성하였다.

[0094] [반응식 1]



[0095]

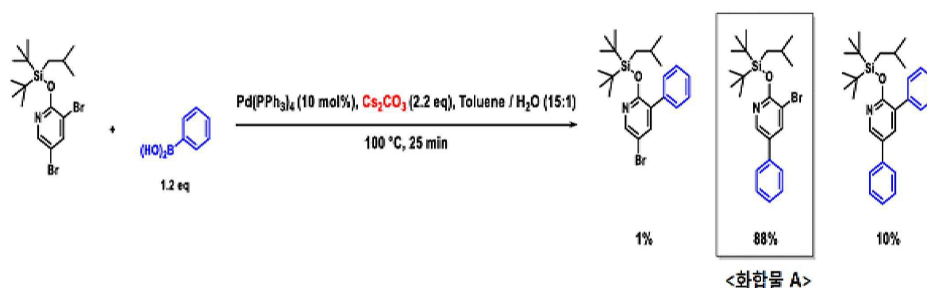
[0097] <실시예 1>

[0098] 1) 화합물 A의 합성

[0099] 시작 물질로서 3,5-디브로모-2-하이드록시피리딘(3,5-dibromo-2-hydroxypyridine)을 사용하였고, 커플링 물질로서 페닐 보론산(phenyl boronic acid, 1.2 당량) 또는 피나콜 페닐 보로네이트(pinacol phenyl boronate, 1.1 당량)사용하였으며, 촉매 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 10 mol%, 리간드 Cs_2CO_3 2.2 당량, 톨루엔: H_2O = 15:1의 조건에서 커플링 반응을 수행하여 피리딘 고리의 5 번 탄소에 치환된 화합물 A를 수득하였다.

[0100] 먼저, 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 커플링 물질로서 페닐 보론산을 사용하는 경우, 반응 온도 100℃ 및 반응시간은 25 분 동안, 상기 화합물 A의 수득률은 88%이었다.

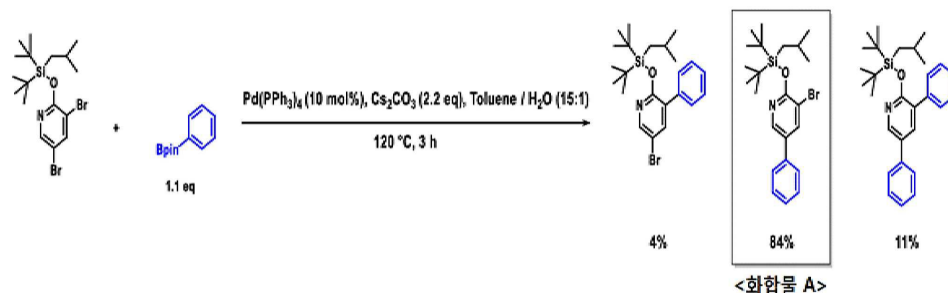
[0101] [반응식 2]



[0102]

[0104] 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 커플링 물질로서 피나콜 페닐 보로네이트를 사용하는 경우, 반응 온도 120℃ 및 반응시간은 3 시간 동안 상기 화합물 A의 수득률은 84%이었다.

[0105] [반응식 3]



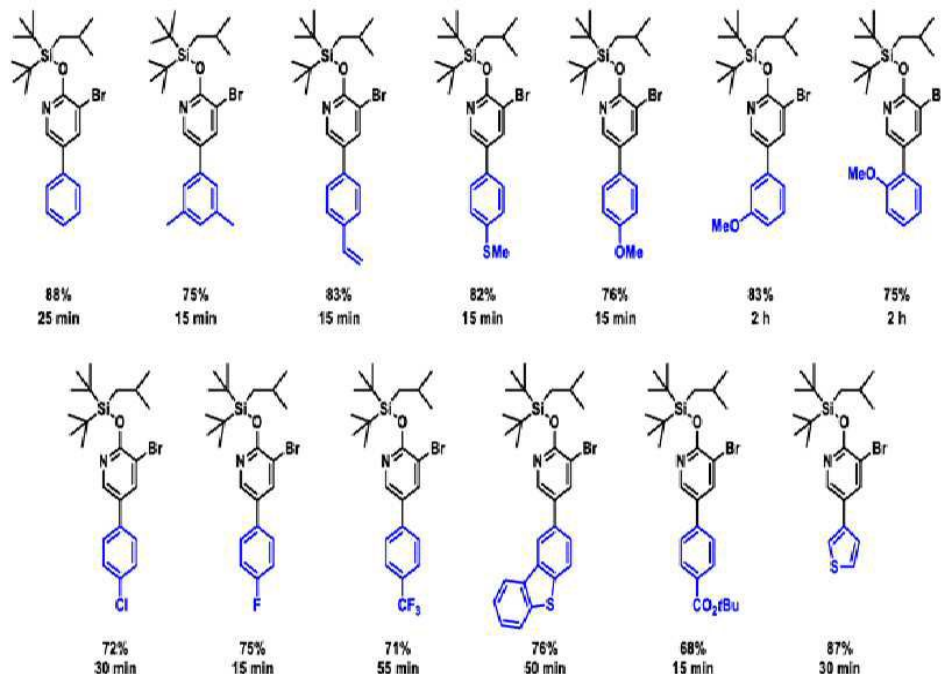
[0106]

[0108] <실시예 2>

[0109] 1) 화합물 A의 합성

[0110] 상기 실시예 1에 따른 화합물 A의 합성 조건과 동일한 조건[촉매 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 10 mol%, 리간드 Cs_2CO_3 2.2 당량, 톨루엔: H_2O = 15:1]에서 커플링 물질로서 다양한 보론산 화합물을 사용하는 경우, 다양한 화합물 A에 대한 반응 시간 및 수득률은 하기와 같이 나타났다:

<화합물 A>

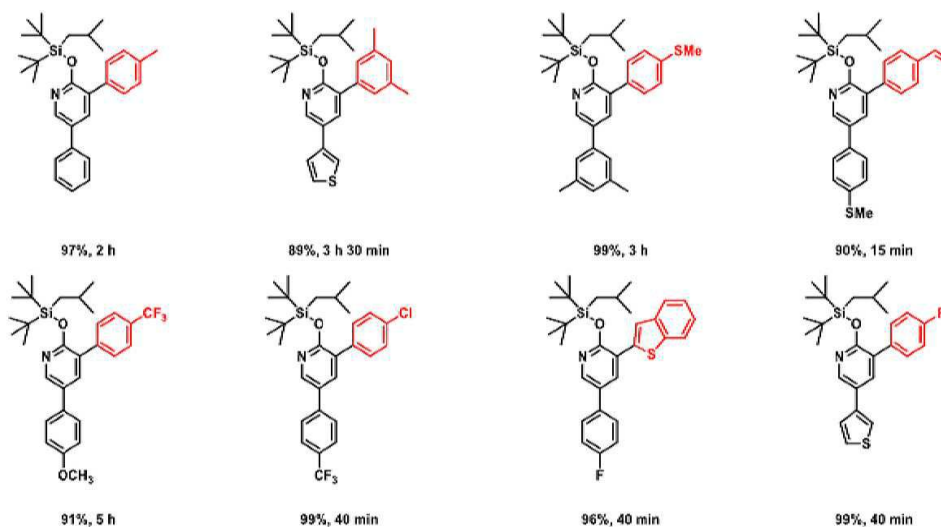


[0111]

2) 비대칭 이치환 화합물 B의 합성

[0114] 상기 합성된 화합물 A와 또다른 커플링 물질로서 다양한 보론산 화합물을 사용하여 3 번 탄소가 치환된 비대칭 이치환 화합물 B를 합성하였으며, 이때 촉매로서 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 리간드로서 Ad_2BnP , 염기로서 K_2CO_3 , 용매로서 톨루엔: H_2O = 15:1을 사용하였다.

[0115] 50℃의 동일한 반응 온도에서, 커플링 물질에 따라 반응 시간 및 비대칭 이치환 화합물 B의 수득률은 하기와 같이 나타났다:



[0116]

[0118] 3) 비대칭 이치환 피리돈 화합물의 합성

[0119] 추가적으로, 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 상기 합성된 비대칭 이치환 화합물 B를 탈실릴화 반응시켜 BIBS기를 제거함으로써 비대칭 이치환 피리돈 유도체 화합물을 99%의 수율로 수득하였다. 이때, 탈실릴화는 상온 (약 25℃)에서 TBAF (1.5 당량) 및 THF (0.2 M)를 이용하여 2 시간 동안 수행되었다.

[0120] [반응식 4]



[0121]

[0123] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.

[0124] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1

