(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0092936
(43) 공개일자 2023년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 253/30 (2006.01) *C07C 255/54* (2006.01)
C07C 29/38 (2006.01) *C07C 29/58* (2006.01)
C07C 29/62 (2006.01) *C07C 35/32* (2006.01)
C07C 35/52 (2006.01) *C07C 45/40* (2006.01)
C07C 45/67 (2006.01) *C07C 49/737* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 253/30 (2013.01)
C07C 255/54 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7015120
(22) 출원일자(국제) 2021년10월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/055295
(87) 국제공개번호 WO 2022/086822
국제공개일자 2022년04월28일
(30) 우선권주장
PCT/CN2020/121745 2020년10월19일 중국(CN)

(71) 출원인
니캉 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 19803 델라웨어 윌밍턴 파우더 밀 로드 200 빌딩 이500
(72) 발명자
푸, 지펑
미국 19803 델라웨어 윌밍턴 파우더 밀 로드 200 빌딩 500 니캉 테라퓨틱스 인코포레이티드 내
로우, 얀
미국 19803 델라웨어 윌밍턴 파우더 밀 로드 200 빌딩 500 니캉 테라퓨틱스 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **3-플루오로-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-펜타플루오로-2a-하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)-벤조니트릴의 제조 방법**

(57) 요 약

3-플루오로-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-펜타플루오로-2a-하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다.

(52) CPC특허분류
C07C 29/38 (2013.01)
C07C 29/58 (2013.01)
C07C 29/62 (2013.01)
C07C 35/32 (2013.01)
C07C 35/52 (2013.01)
C07C 45/40 (2013.01)
C07C 45/673 (2013.01)
C07C 49/737 (2013.01)
C07C 2603/10 (2017.05)

(72) 발명자
헤, 이강
미국 19803 델라웨어 윌밍턴 파우더 밀 로드 200 빌딩 500 니캉 테라퓨틱스 인코포레이티드 내
시, 유에타오
중국 213127 지앙수 춘지앙 노스 유롱 로드 넘버 589
조우, 펭
중국 213127 지앙수 춘지앙 노스 유롱 로드 넘버 589
리, 싱싱
중국 213127 지앙수 춘지앙 노스 유롱 로드 넘버 589

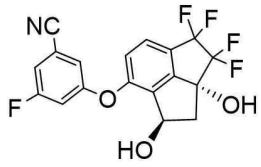
명 세 서

청구범위

청구항 1

화합물 11을 제조하는 방법으로서:

[화합물 11]

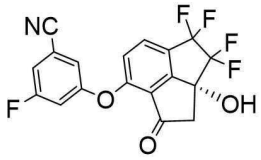


(a) (i) 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 알코올, (ii) 고리형 에테르, 및 (iii) 고리형 에테르와 알코올의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 용매 중의 수소화붕소나트륨(여기서, (ii)의 고리형 에테르 및 (iii)의 고리형 에테르와 알코올의 혼합물은 선택적으로 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유함); 또는

(b) 선택적으로 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 적합한 유기 용매 중의 수소화붕소리튬

을 이용하여 화합물 10의 케토 모이어티를 환원시키는 단계:

[화합물 10]

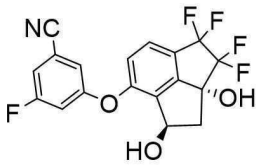


를 포함하는 방법.

청구항 2

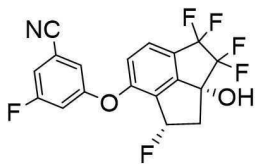
제1항에 있어서, 적합한 유기 용매에서 유기 염기의 존재 하에 데옥시플루오르화제와 화합물 11을 반응시킴으로써:

[화합물 11]



화합물 11을 화합물 I로 전환시키는 단계:

[화합물 I]



를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 데옥시플루오르화제는 피리딘-2-설포닐 플루오라이드이고 염기는 1,8-디아자비사이클로-[5.4.0]운데크-7-엔 또는 7-메틸-1,5,7-트리아자-비사이클로[4.4.0]데크-1-엔인, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물 10의 케토 기의 환원은 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란 또는 2-메틸테트라하이드로푸란과 메탄올의 혼합물, 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 테트라하이드로푸란, 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 메탄올 중 수소화붕소나트륨을 이용하여 수행되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 유기 용매는 테트라하이드로푸란과 메탄올의 혼합물이고 반응은 약 -5℃ 내지 약 30℃에서 수행되는, 방법.

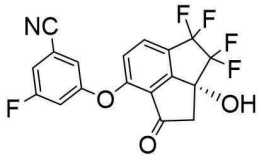
청구항 6

제3항에 있어서, 상기 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-운데크-7-엔 대 화합물 11의 몰비는 적어도 약 2 대 약 1이고 유기 용매는 테트라하이드로푸란인, 방법.

청구항 7

화합물 10을 제조하는 방법으로서:

[화합물 10]



디메틸포름아미드 이외의 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 3-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴과 화합물 9를 반응시키는 단계:

[화합물 9]



를 포함하는 방법.

청구항 8

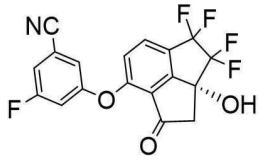
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 3-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴과 화합물 9를 반응시킴으로써:

[화합물 9]



화합물 10을 제조하는 단계:

[화합물 10]



를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 염기는 무기 염기인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 무기 염기는 탄산세슘 또는 탄산칼륨인, 방법.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 용매는 테트라하이드로푸란인, 방법.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 에테르와 알칸 용매의 혼합물로부터 화합물 10을 결정화하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 화합물 10은 메틸 tert-부틸 에테르와 n-헵탄의 혼합물로부터 결정화되는, 방법.

청구항 14

화합물 9를 제조하는 방법으로서:

[화합물 9]



(i) 수성 아세토니트릴 중 염화루테늄 존재 하의 과요오드산 나트륨, (ii) 적합한 유기 또는 수성 유기 용매 중 염화루테늄 존재 하의 Oxone®, 또는 (iii) 적합한 유기 또는 수성 유기 용매 중 Ozone을 이용하여 화합물 8의 비닐리덴 모이어티의 산화적 절단을 수행하는 단계:

[화합물 8]



를 포함하는 방법.

청구항 15

제7항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 적합한 유기 또는 수성 유기 용매 중 적합한 산화제를 이용하여 화합물 8의 비닐리덴 모이어티의 산화적 절단을 수행함으로써:

[화합물 8]



화합물 9를 제조하는 단계:

[화합물 9]



를 추가로 포함하는, 방법.

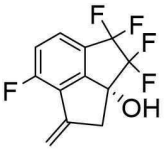
청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 비닐리덴의 산화적 절단은 수성 아세토니트릴 중 촉매량의 염화루테늄의 존재 하에 과요오드산나트륨을 이용하여 수행되는, 방법.

청구항 17

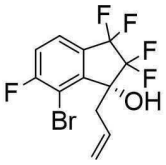
화합물 8을 제조하는 방법으로서:

[화합물 8]



디메틸포름아미드 이외의 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매로 화합물 7을 처리함으로써:

[화합물 7]

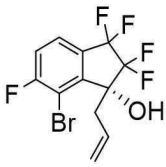


화합물 7에서 알켄과 브로모 기 사이에 분자내 고리화를 수행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매를 이용하여 화합물 7에서 알켄과 브로모 기 사이에 분자내 고리화를 수행함으로써:

[화합물 7]



화합물 8을 제조하는 단계:

[화합물 8]



를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$/XPhos, 또는 Pd(1,2-비스(디페닐포스피노)-에탄)$(OAc)_2$이고, 유기 용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 1,4-디옥산, 또는 디메틸포름아미드인, 방법.

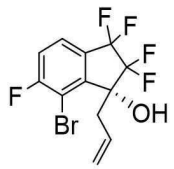
청구항 20

제19항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매는 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$이고, 염기는 아세트산칼륨이고, 용매는 아세토니트릴인, 방법.

청구항 21

화합물 7을 제조하는 방법으로서:

[화합물 7]



적합한 유기 용매에서 탈양성자화제의 존재 하에 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄을 이용하여 화합물 6을 브롬화하는 단계:

[화합물 6]



를 포함하는 방법.

청구항 22

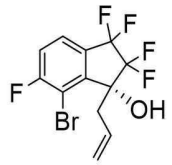
제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 적합한 유기 용매에서 탈양성자화제의 존재 하에 브롬화제로 화합물 6을 처리함으로써:

[화합물 6]



화합물 7을 제조하는 단계:

[화합물 7]



를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 탈양성자화제는 리튬 디이소프로필아미드인, 방법.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 브롬화제는 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄이고, 탈양성자화제는 리튬 디이소프로필아미드이고 용매는 테트라하이드로푸란인, 방법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 적합한 유기 용매에서 (S)-2-((3-(tert-부틸)-2-하이드록시벤질)아미노)-N,N,3-트리메틸부탄아미드 및 염기의 존재 하에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-2-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란으로 화합물 5를 처리함으로써:

[화합물 5]



화합물 6을 제조하는 단계:

[화합물 6]



를 추가로 포함하는, 방법.

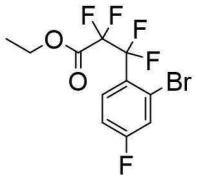
청구항 26

제25항에 있어서, 상기 염기는 소듐 tert-부톡사이드이고 유기 용매는 메탄올과 톨루엔의 혼합물인, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 적합한 유기 용매 중 유기리튬 시약으로 화합물 4를 처리함으로써:

[화합물 4]



화합물 5를 제조하는 단계:

[화합물 5]



를 추가로 포함하는, 방법.

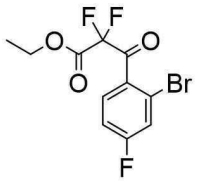
청구항 28

제27항에 있어서, 상기 유기리튬 시약은 n-부틸리튬이고 유기 용매는 테트라하이드로푸란인, 방법.

청구항 29

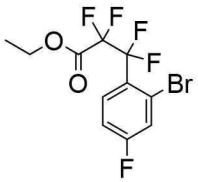
제27항 또는 제28항에 있어서, 적합한 유기 용매 중 플루오르화제로 화합물 3을 처리함으로써:

[화합물 3]



화합물 4를 제조하는 단계:

[화합물 4]



를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 플루오르화제는 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드, 4-tert-부틸-2,6-디메틸페닐설퍼 트리플루오라이드, 또는 사플루오르화황 및 플루오르화수소산인, 방법.

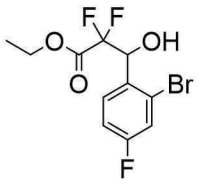
청구항 31

제30항에 있어서, 상기 플루오르화제는 사플루오르화황 및 플루오르화수소산이고 용매는 디클로로메탄인, 방법.

청구항 32

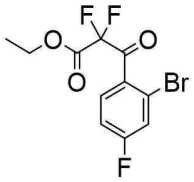
제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 적합한 유기 용매 중 산화제로 화합물 2를 처리함으로써:

[화합물 2]



화합물 3을 제조하는 단계:

[화합물 3]



를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 산화제는 DMSO/옥살릴 클로라이드, 2-요오드옥시벤조산, $RuCl_3/NaBrO_3$, MnO_2, $NaBrO_3/NaHSO_3$ 또는 TPAP/NMO인, 방법.

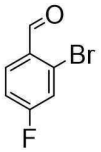
청구항 34

제33항에 있어서, 상기 산화제는 TPAP/NMO이고, 반응은 디클로로메탄에서 수행되는, 방법.

청구항 35

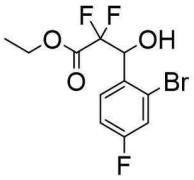
제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적합한 유기 용매에서 아연 금속, 트리메틸실릴 클로라이드, 및 1,2-디브로모에탄의 존재 하에 에틸 브로모디플루오로아세테이트로 화합물 1을 처리함으로써:

[화합물 1]



화합물 2를 제조하는 단계:

[화합물 2]



를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 유기 용매는 테트라하이드로푸란인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

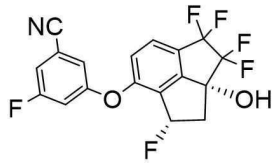
[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 10월 19일에 출원된 PCT 국제 출원 PCT/CN2020/121745의 이익을 주장하는 PCT 국제 출원이며, 이는 본 명세서에 전문이 참조로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 하기 구조를 가지는 3-플루오로-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-펜타플루오로-2a-하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)벤조니트릴(이하, 화합물 I), 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법이 본 명세서에 개시되어 있다:

[0005] [화합물 I]

[0006] 

.

배 경 기 술

[0007] 화합물 I은 저산소증 유도 인자-2α(HIF-2α) 억제제이며, 암, 예컨대 신장암, 교모세포종, 신경모세포종, 크롬친화성세포종 및 부신경절종, 소마토스타틴종, 혈관모세포종, 위장관 기질 종양(GIST), 뇌하수체 종양, 평활근종, 평활근육종, 혈구증가증, 및 망막 종양, 비-암 질환, 예컨대 폐동맥 고혈압(PAH), 역류성 식도염, 간지방증, NASH, 염증성 질환, 예컨대 염증성 장 질환, 자가면역 질환, 예컨대 이식편대숙주병, 및 철분 과다를 포함한 HIF-2α의 이상 활성에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위해 개발되고 있다.

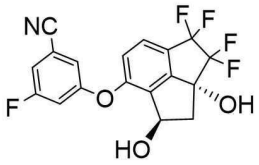
[0008] 화합물 I의 합성은 2020년 4월 16일에 출원된 PCT 출원 공개 WO 2020/214853의 실시예 5에 개시되어 있다. 비용 효과적인 방식으로 화합물 I의 대규모 합성을 가능하게 하는 대안적인 방법에 대한 요구가 있다. 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 요구 및 관련 요구를 충족시킨다.

발명의 내용

[0009] 비용-효과적인 방식으로 거울상이성질체 순도를 포함하여 고순도, 및 고수율로 화합물 I의 생산을 실현 가능하게 할 수 있고 상업적 규모로 사용하기에 적합한 방법이 본 명세서에서 제공된다. 또한, 이러한 방법에서 사용되는 특정 중간체를 제조하는 방법이 제공된다.

[0010] 일 양태에서, 화합물 11을 제조하는 방법이 제공되며:

[0011] [화합물 11]

[0012] 

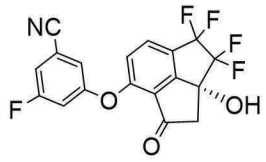
[0013] 상기 방법은

[0014] (a) (i) 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 알코올, (ii) 고리형 에테르, 및 (iii) 고리형 에테르와 알코올의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 용매 중의 수소화붕소나트륨(여기서, (ii)의 고리형 에테르 및 (iii)의 고리형 에테르와 알코올의 혼합물은 선택적으로 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유함); 또는

[0015] (b) 선택적으로 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 적합한 유기 용매 중의 수소화붕소리튬

[0016] 을 이용하여 화합물 10의 케토 모이어티를 환원시키는 단계:

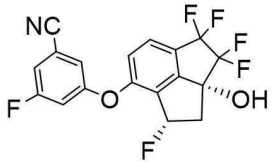
[0017] [화합물 10]

[0018] 

[0019] 를 포함한다.

[0020] 제2 양태의 제1 구현예에서, 화합물 I을 제조하는 방법이 제공되며:

[0021] [화합물 I]

[0022] 

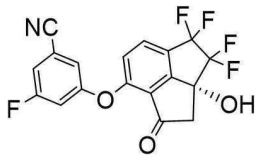
[0023] 상기 방법은

[0024] (i) (a) (i) 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 알코올, (ii) 고리형 에테르, 및 (iii) 고리형 에테르와 알코올의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 용매 중의 수소화붕소나트륨(여기서, (ii)의 고리형 에테르 및 (iii)의 고리형 에테르 및 알코올의 혼합물은 선택적으로 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유함); 또는

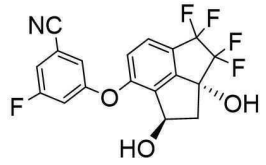
[0025] (b) 선택적으로 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 적합한 유기 용매 중의 수소화붕소리튬

[0026] 을 이용하여 화합물 10의 케토 모이어티를 환원시키는 것을 포함하는, 화합물 11을 제조하는 단계:

[0027] [화합물 10]

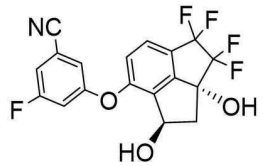
[0028] 

[0029] [화합물 11]

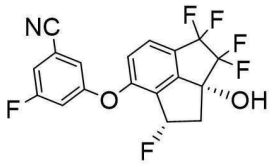
[0030]  ; 및

[0031] (ii) 적합한 유기 용매에서 유기 염기의 존재 하에 화합물 11을 데옥시플루오르화제와 반응시킴으로써 화합물 11을 화합물 I로 전환시키는 단계:

[0032] [화합물 11]

[0033] 

[0034] [화합물 I]

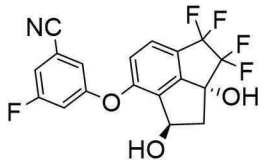


[0035]

[0036] 를 포함한다.

[0037] 제2 양태의 제2 구현예에서, 제1 양태의 방법은 적합한 유기 용매에서 유기 염기의 존재 하에 데옥시플루오르화제와 화합물 11을 반응시킴으로써:

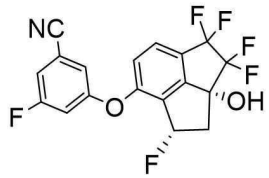
[0038] [화합물 11]



[0039]

[0040] 화합물 11을 화합물 I로 전환시키는 단계:

[0041] [화합물 I]

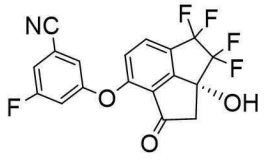


[0042]

[0043] 를 추가로 포함한다.

[0044] 제3 양태에서, 화합물 10을 제조하는 방법이 제공되며:

[0045] [화합물 10]



[0046]

[0047] 상기 방법은 디메틸포름아미드 이외의 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 3-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴과 화합물 9를 반응시키는 단계:

[0048] [화합물 9]



[0049]

[0050] 를 포함한다.

[0051] 제4 양태에서, 제1 양태의 방법 및 제2 양태의 각각의 구현예는 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 3-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴과 화합물 9를 반응시킴으로써:

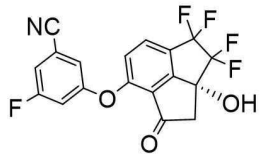
[0052] [화합물 9]



[0053]

[0054] 화합물 10을 제조하는 단계:

[0055] [화합물 10]



[0056]

[0057] 를 추가로 포함한다.

[0058] 제5 양태에서, 화합물 9를 제조하는 방법이 제공되며:

[0059] [화합물 9]



[0060]

[0061] 상기 방법은 (i) 수성 아세토니트릴 중 염화루테늄 존재 하의 과요오드산 나트륨, (ii) 적합한 유기 용매 중 염화루테늄 존재 하의 Oxone®, 또는 (iii) 적합한 유기 용매 중 Ozone®을 이용하여 화합물 8의 비닐리덴 모이어티의 산화적 절단을 수행하는 단계:

[0062] [화합물 8]



[0063]

[0064] 를 포함한다.

[0065] 제6 양태에서, 제3 및 제4양태의 방법은 적합한 유기 또는 수성 유기 용매 중 적합한 산화제를 이용하여 화합물 8의 비닐리덴 모이어티의 산화적 절단을 수행함으로써:

[0066] [화합물 8]



[0067]

[0068] 화합물 9를 제조하는 단계:

[0069] [화합물 9]



[0070]

[0071] 를 추가로 포함한다.

[0072] 제7 양태에서, 화합물 8을 제조하는 방법이 제공되며:

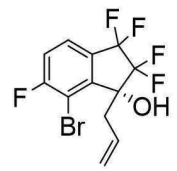
[0073] [화합물 8]



[0074]

[0075] 상기 방법은 디메틸포름아미드 이외의 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매로 화합물 7을 처리함으로써:

[0076] [화합물 7]

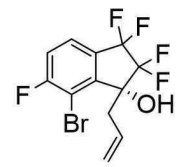


[0077]

[0078] 화합물 7에서 알켄과 브로모 기 사이에 분자내 고리화를 수행하는 단계를 포함한다.

[0079] 제8 양태에서, 제5 및 제6 양태의 방법은 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매를 이용하여 화합물 7에서 알켄과 브로모 기 사이에 분자내 고리화를 수행함으로써:

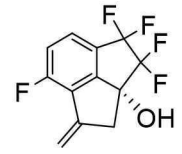
[0080] [화합물 7]



[0081]

[0082] 화합물 8을 제조하는 단계:

[0083] [화합물 8]

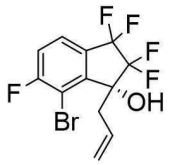


[0084]

[0085] 를 추가로 포함한다.

[0086] 제9 양태에서, 화합물 7을 제조하는 방법이 제공되며:

[0087] [화합물 7]



[0088]

[0089] 상기 방법은 적합한 유기 용매에서 탈양성자화제의 존재 하에 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄을 이용하여 화합물 6을 브롬화하는 단계:

[0090] [화합물 6]



[0091]

[0092] 를 포함한다.

[0093] 제10 양태에서, 제7 및 제8 양태의 방법은 적합한 유기 용매에서 탈양성자화제의 존재 하에 브롬화제로 화합물 6을 처리함으로써:

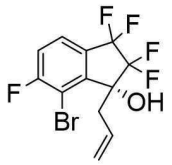
[0094] [화합물 6]



[0095]

[0096] 화합물 7을 제조하는 단계:

[0097] [화합물 7]



[0098]

[0099] 를 추가로 포함한다.

[0100] 제11 양태에서, 제9 및 제10 양태의 방법은 적합한 유기 용매에서 (S)-2-((3-(tert-부틸)-2-하이드록시벤질)아미노)-N,N,3-트리메틸부탄아미드 및 염기의 존재 하에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-2-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란으로 화합물 5를 처리함으로써:

[0101] [화합물 5]



[0102]

[0103] 화합물 6을 제조하는 단계:

[0104] [화합물 6]

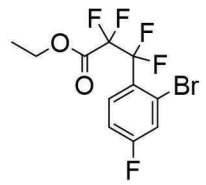


[0105]

[0106] 를 추가로 포함한다.

[0107] 제12 양태에서, 제11 양태의 방법은 적합한 유기 용매 중 유기리튬 시약으로 화합물 4를 처리함으로써:

[0108] [화합물 4]



[0109]

[0110] 화합물 5를 제조하는 단계:

[0111] [화합물 5]

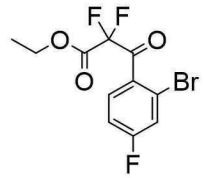


[0112]

[0113] 를 추가로 포함한다.

[0114] 제13 양태에서, 제12 양태의 방법은 적합한 유기 용매 중 플루오르화제로 화합물 3을 처리함으로써:

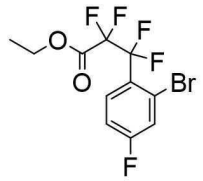
[0115] [화합물 3]



[0116]

[0117] 화합물 4를 제조하는 단계:

[0118] [화합물 4]

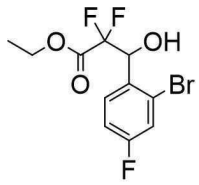


[0119]

[0120] 를 추가로 포함한다.

[0121] 제14 양태에서, 제13 양태의 방법은 적합한 유기 용매 중 산화제로 화합물 2를 처리함으로써:

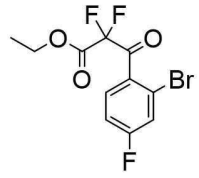
[0122] [화합물 2]



[0123]

[0124] 화합물 3을 제조하는 단계:

[0125] [화합물 3]

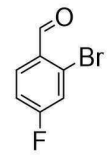


[0126]

[0127] 를 추가로 포함한다.

[0128] 제15 양태에서, 제14 양태의 방법은 적합한 유기 용매에서 아연 금속, 트리메틸실릴 클로라이드, 및 1,2-디브로모에탄의 존재 하에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트로 화합물 1을 처리함으로써:

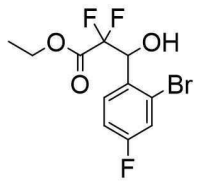
[0129] [화합물 1]



[0130]

[0131] 화합물 2를 제조하는 단계:

[0132] [화합물 2]



[0133]

[0134] 를 추가로 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0135] 정의:

[0136] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용되는 다음 용어는 본 출원의 목적을 위해 정의되며 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0137] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특정 방법을 기재할 때 용어 "반응하는" 또는 "처리하는"은 당업계에 알려진 바와 같이 사용되고, 일반적으로 화학적 또는 물리적 변형을 달성하기 위해 분자 수준에서 상호작용을 가능하게 하는 방식으로 화학적 시약을 접촉시키는 것을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 방법의 반응 단계는 식별된 생성물을 제조하기에 적합한 시간 동안 적합한 조건 하에서 수행될 수 있다.

[0138] "적합한 유기 용매"는 본 명세서에 개시된 방법의 반응 조건 하에서 반응이 수행되는 온도에서 반응물, 중간체 및/또는 생성물과 감지할 수 있는 반응을 일으키지 않는 유기 용매를 지칭한다. 본 명세서에 개시된 제공된 반응은 하나의 유기 용매 또는 2가지 이상 유기 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 본 명세서에 기재된 반응에 사용될 수 있는 적합한 유기 용매의 예는 사염화탄소, 클로로포름, 디클로로메탄 등과 같은 할로겐화 용매; 테

트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 디에틸 에테르, 메틸 t-부틸 에테르 등과 같은 에테르; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, n-부틸 알코올, tert-부틸 알코올, 1-, 2- 또는 3-펜탄올, 네오-펜틸 알코올 등과 같은 알코올; 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 사이클로헥산, 펜탄, 헥산, 헵탄 등과 같은 탄화수소(예를 들어, 알칸 용매를 포함함)를 포함한다. 본 명세서에 기재된 반응에 사용될 수 있는 추가적인 유기 용매는 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 에틸 아세테이트, 알코올 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 극성 유기 용매를 포함한다. 극성 유기 용매(예를 들어, 알코올, 아세토니트릴, DMF)가 물을 함유하는 경우, 이들은 본 명세서에서 수성 유기 용매로 지칭된다. 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다.

[0139] 예를 들어, 화합물 2의 제조시, THF 외에 MTBE, 2-메틸THF 또는 톨루엔 용매에서도 또한 반응을 수행하였다. 화합물 3의 제조시, THF 용매에서도 또한 반응을 수행하였다. 화합물 4의 제조시, $CHCl_3$ 용매에서도 또한 반응을 수행하였다. 화합물 5의 제조시, 2-메틸 THF, n-헵탄, 또는 MTBE 용매에서도 또한 반응을 수행하였다. 화합물 8의 제조시, DMF, 1,4-디옥산, THF, 2-메틸 THF, 톨루엔, 또는 아세토니트릴 용매에서도 또한 반응을 수행하였다. 화합물 9의 제조시, DCM/ACN/물의 혼합물에서도 또한 반응을 수행하였다. 화합물 10의 제조시, DMF, ACN, 2-메틸 THF, 또는 톨루엔 용매에서도 또한 반응을 수행하였다. 화합물 11의 제조시, THF, CH_3OH, TFA/THF, 또는 HOAc/THF 용매에서도 또한 반응을 수행하였다. 화합물 I의 제조시, DCM, CH_3CN, 2-메틸 THF, 에틸 아세테이트, DMF, MTBE 또는 톨루엔 용매에서도 또한 반응을 수행하였다.

[0140] 추가적으로, 다양한 온도에서 반응을 수행하였다. 화합물 2의 제조에 사용된 반응 온도는 20℃, 40℃, 60℃, 및 환류를 포함하였다. 화합물 3의 제조에 사용된 반응 온도는 0 내지 15℃ 및 15 내지 25℃를 포함하였다. 화합물 4의 제조에 사용된 반응 온도는 0 내지 10℃, 10 내지 20℃, 20 내지 30℃, 및 30 내지 40℃를 포함하였다. 화합물 5의 제조에 사용된 반응 온도는 -30 내지 -40℃, -40 내지 -50℃, -50 내지 -60℃, 및 -60 내지 -70℃를 포함하였다. 화합물 6의 제조에 사용된 반응 온도는 35℃, 45℃, 및 60℃를 포함하였다. 화합물 7의 제조에 사용된 반응 온도는 -100 내지 -80℃, -80 내지 -60℃, 및 -60 내지 -40℃를 포함하였다. 화합물 8의 제조에 사용된 반응 온도는 60℃, 70℃, 및 환류를 포함하였다. 화합물 10의 제조에 사용된 반응 온도는 20 내지 30℃, 및 40℃를 포함하였다. 화합물 11의 제조에 사용된 반응 온도는 10 내지 20℃, 및 -5 내지 5℃를 포함하였다. 그리고 화합물 I의 제조에 사용된 반응 온도는 20 내지 30℃, 및 -5 내지 5℃를 포함하였다.

[0141] 추가적으로, 화합물 8의 제조에 사용된 염기는 NaOAc, KOAc, 및 K_2CO_3을 포함하였고;

[0142] 화합물 7의 제조에 사용된 브롬화 시약은 CBr_4 및 CF_2BrCF_2Br을 포함하였고;

[0143] 화합물 8의 제조에 사용된 촉매는 $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$/XPhos, $Pd(OAc)_2/PPh_3$, 및 $Pd(PPh_3)Cl_2$를 포함하였고;

[0144] 화합물 4의 제조에 사용된 플루오르화 시약은 DAST, 4-tert-부틸-2,6-디메틸페닐설퍼 트리플루오라이드, 및 HF/SF_4를 포함하였고;

[0145] 화합물 I의 제조에 사용된 플루오르화 시약은 DAST, PyFluor, AlkylFluor 및 SulfoxFluor를 포함하였고;

[0146] 화합물 2에서 3으로의 산화에 사용된 산화제는 2-요오드옥시벤조산(IBX), $RuCl_3/NaBrO_3$; TEMPO/NaClO, MnO_2, 및 TPAP/NMO를 포함하였다.

[0147] 화합물 8에서 9로의 산화에 사용된 산화제는 $RuCl_3/NaIO_4$, $RuCl_3$/Oxone® 및 O_3을 포함하였고;

[0148] 화합물 10에서 11로의 환원에 사용된 환원제는 $LiBH_4$ 및 $NaBH_4$를 포함하였다.

[0149] 본 명세서에 기재된 방법의 반응은 공기 중에서 또는 불활성 분위기 하에서 수행될 수 있다. 통상적으로, 공기와 실질적으로 반응성인 시약 또는 생성물을 함유한 반응은 당업자에게 널리 알려진 공기-민감성 합성 기법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0150] 본 명세서에 기재된 방법은 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, ^{1}H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법, 분광광도법 또는 질량 분광법과 같은 분광학적 수단; 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다. 상기 반응에 의해 수득되는 화합물은 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법에 의해 정제

될 수 있다. 예를 들어, 적합한 흡착제(예를 들어, 실리카겔, 알루미나 등) 상의 크로마토그래피(중압), HPLC, 또는 분취용 박층 크로마토그래피; 증류; 승화, 분쇄 또는 재결정화. 일반적으로 화합물의 순도는 녹는점 측정(고체일 경우), NMR 스펙트럼 획득, 또는 HPLC 분리 수행과 같은 물리적 방법에 의해 결정된다.

[0151] "고리형 에테르"는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-디옥산을 지칭한다.

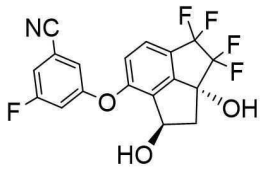
[0152] "알코올"은 하이드록시 기를 보유하는 지방족 탄화수소 화합물을 지칭한다. 대표적인 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0153] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 "약"은 열거된 값의 ± 10%, 바람직하게는 ± 5%를 의미한다. 예를 들어, 약 10℃에서 수행된 반응은 9℃, 11℃, 및 9℃ 내지 11℃에 포함된 모든 온도를 포함한다.

[0154] 구현예:

[0155] 1. 구현예 1에서, 화합물 11을 제조하는 방법이 제공되며:

[0156] [화합물 11]

[0157] 

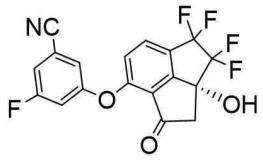
[0158] 상기 방법은

[0159] (a) (i) 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 알코올, (ii) 고리형 에테르, 및 (iii) 고리형 에테르와 알코올의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 용매 중의 수소화붕소나트륨(여기서, (ii)의 고리형 에테르 및 (iii)의 고리형 에테르와 알코올의 혼합물은 선택적으로 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유함); 또는

[0160] (b) 선택적으로 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 적합한 유기 용매 중의 수소화붕소리튬

[0161] 을 이용하여 화합물 10의 케토 모이어티를 환원시키는 단계:

[0162] [화합물 10]

[0163] 

[0164] 를 포함한다.

[0165] 2. 구현예 2에서, 발명의 내용의 제2 양태의 제1 및 제2 구현예에 기재된 바와 같은 화합물 I을 제조하는 방법이 제공된다.

[0166] 2a. 구현예 2a에서, 발명의 내용의 제2 양태의 제1 구현예에 기재된 바와 같은 화합물 I을 제조하는 방법이 제공된다.

[0167] 2b. 구현예 2b에서, 발명의 내용의 제2 양태의 제2 구현예에 기재된 바와 같은 화합물 I을 제조하는 방법이 제공된다.

[0168] 3. 구현예 3에서, 구현예 2, 2a 또는 2b의 방법은 데옥시플루오르화제가 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드, Phenofluor™, N-토실-4-클로로벤젠-설폰이미도일 플루오라이드, 피리딘-2-설포닐 플루오라이드, 또는 AlkylFluor인 방법이다.

[0169] 4. 구현예 4에서, 구현예 2, 2a(단계 (ii)에서), 2b, 또는 3의 방법은 유기 용매가 할로겐화 탄화수소, 고리형 에테르, 에테르, 방향족 탄화수소, 또는 극성 용매인 방법이다. 바람직하게는, 유기 용매는 디클로로메탄, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 에틸아세테이트, 디메틸포름아미드, 메틸 tert-부틸 에테르, 또는 톨루엔이다.

[0170] 5. 구현예 5에서, 구현예 2, 2a, 또는 2b의 방법은 데옥시플루오르화제가 피리딘-2-설포닐 플루오라이드이고 염기가 1,8-디아자비사이클로-[5.4.0]운데크-7-엔 또는 7-메틸-1,5,7-트리아자-비사이클로[4.4.0]데크-1-엔인 방법이다.

[0171] 6. 구현예 6에서, 구현예 1, 2a, 2b 또는 2b의 방법은 화합물 10의 케토 기의 환원이 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란 또는 2-메틸테트라하이드로푸란과 메탄올의 혼합물, 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 테트라하이드로푸란, 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 아세트산 또는 트리플루오로아세트산을 함유하는 메탄올 중 수소화붕소나트륨을 이용하여 수행되는 방법이다.

[0172] 7. 구현예 7에서, 구현예 6의 방법은 유기 용매가 테트라하이드로푸란과 메탄올의 혼합물이고 반응이 약 -5℃ 내지 약 30℃에서 수행되는 방법이다.

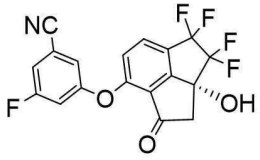
[0173] 8. 구현예 8에서, 구현예 6의 방법은 유기 용매가 테트라하이드로푸란과 메탄올의 혼합물이고 반응이 약 -5℃ 내지 약 5℃에서 수행되는 방법이다.

[0174] 9. 구현예 9에서, 구현예 5의 방법은 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-운데크-7-엔 대 화합물 11의 몰비가 적어도 약 2 대 약 1이고 유기 용매가 테트라하이드로푸란인 방법이다.

[0175] 10. 구현예 10에서, 구현예 5 또는 9의 방법은 반응이 20℃ 내지 약 30℃에서 수행되는 방법이다.

[0176] 11. 구현예 11에서, 화합물 10을 제조하는 방법이 제공되며:

[0177] [화합물 10]

[0178] 

[0179] 상기 방법은 디메틸포름아미드 이외의 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 3-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴과 화합물 9를 반응시키는 단계:

[0180] [화합물 9]

[0181] 

[0182] 를 포함한다.

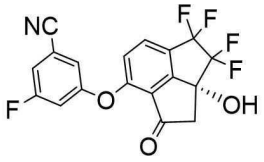
[0183] 12. 구현예 12에서, 구현예 1 내지 10 중 어느 하나의 방법은 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 3-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴과 화합물 9를 반응시킴으로써:

[0184] [화합물 9]

[0185] 

[0186] 화합물 10을 제조하는 단계:

[0187] [화합물 10]



[0188]

[0189] 를 추가로 포함한다.

[0190] 13. 구현예 13에서, 구현예 11 또는 12의 방법은 염기가 무기 염기인 방법이다.

[0191] 14. 구현예 14에서, 구현예 13의 방법은 무기 염기가 탄산세슘 또는 탄산칼륨인 방법이다.

[0192] 15. 구현예 15에서, 구현예 11 내지 14 중 어느 하나의 방법은 유기 용매가 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 또는 톨루엔인 방법이다.

[0193] 16. 구현예 16에서, 구현예 15의 방법은 유기 용매가 테트라하이드로푸란인 방법이다.

[0194] 17. 구현예 17에서, 구현예 11 내지 16 중 어느 하나의 방법은 반응이 약 20℃ 내지 약 40℃에서 수행되는 방법이다.

[0195] 18. 구현예 17에서, 구현예 11 내지 17 중 어느 하나의 방법은 에테르와 알칸 용매의 혼합물로부터 화합물 10을 결정화하는 단계를 추가로 포함한다.

[0196] 19. 구현예 19에서, 구현예 18의 방법은 화합물 10이 메틸 tert-부틸 에테르와 n-헵탄의 혼합물로부터 결정화되는 방법이다.

[0197] 20. 구현예 20에서, 화합물 9를 제조하는 방법이 제공되며:

[0198] [화합물 9]



[0199]

[0200] 상기 방법은 (i) 수성 아세토니트릴 중 염화루테늄 존재 하의 과요오드산 나트륨, (ii) 적합한 유기 또는 수성 유기 용매 중 염화루테늄 존재 하의 Oxone®, 또는 (iii) 적합한 유기 또는 수성 유기 용매 중 Ozone을 이용하여 화합물 8의 비닐리덴 모이어티의 산화적 절단을 수행하는 단계:

[0201] [화합물 8]



[0202]

[0203] 를 포함한다.

[0204] 21. 구현예 21에서, 구현예 11 내지 19 중 어느 하나의 방법은 적합한 유기 또는 수성 유기 용매 중 적합한 산화제를 이용하여 화합물 8의 비닐리덴 모이어티의 산화적 절단을 수행함으로써:

[0205] [화합물 8]



[0206]

[0207] 화합물 9를 제조하는 단계:

[0208] [화합물 9]



[0209]

[0210] 를 추가로 포함한다.

[0211] 22. 구현예 22에서, 구현예 21의 방법은 비닐리덴의 산화적 절단이 (i) 염화루테늄 존재 하의 과요오드산나트륨 또는 Oxone® 또는 (ii) Ozone을 이용하여 수행되는 방법이다.

[0212] 23. 구현예 23에서, 구현예 21의 방법은 용매가 디클로로메탄, 아세토니트릴 및 물의 혼합물이거나 용매가 수성 아세토니트릴인 방법이다.

[0213] 24. 구현예 24에서, 구현예 20 내지 23 중 어느 하나의 방법은 비닐리덴의 산화적 절단이 수성 아세토니트릴 중 촉매량의 염화루테늄의 존재 하에 과요오드산나트륨을 이용하여 수행되는 방법이다.

[0214] 24a. 구현예 24a에서, 구현예 20 내지 24 중 어느 하나의 방법은 에테르와 알칸 용매의 혼합물로부터의 화합물 9의 정제를 추가로 포함한다.

[0215] 24b. 구현예 24b에서, 구현예 24a의 방법은 화합물 9의 정제가 메틸 tert-부틸 에테르와 n-헵탄의 혼합물로부터 이루어지는 방법이다.

[0216] 25. 구현예 25에서, 화합물 8을 제조하는 방법이 제공되며:

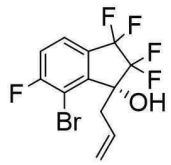
[0217] [화합물 8]



[0218]

[0219] 상기 방법은 디메틸포름아미드 이외의 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매로 화합물 7을 처리함으로써:

[0220] [화합물 7]

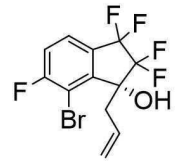


[0221]

[0222] 화합물 7에서 알켄과 브로모 기 사이에 분자내 고리화를 수행하는 단계를 포함한다.

[0223] 26. 구현예 26에서, 구현예 20 내지 24 중 어느 하나의 방법은 적합한 유기 용매에서 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매를 이용하여 화합물 7에서 알켄과 브로모 기 사이에 분자내 고리화를 수행함으로써:

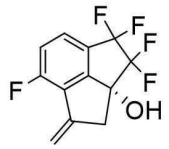
[0224] [화합물 7]



[0225]

[0226] 화합물 8을 제조하는 단계:

[0227] [화합물 8]



[0228]

[0229] 를 추가로 포함한다.

[0230] 27. 구현예 27에서, 구현예 25 또는 26의 방법은 팔라듐 촉매가 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_2(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$/XPhos, 또는 Pd(1,2-비스(디페닐포스피노)에탄)$(OAc)_2$이고, 유기 용매가 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 1,4-디옥산, 또는 디메틸포름아미드인 방법이다.

[0231] 28. 구현예 28에서, 구현예 27의 방법은 염기가 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘인 방법이다.

[0232] 29. 구현예 29에서, 구현예 25, 26 또는 28 중 어느 하나의 방법은 팔라듐 촉매가 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$이고, 염기가 아세트산칼륨이고, 용매가 아세토니트릴인 방법이다.

[0233] 30. 구현예 30에서, 구현예 29의 방법은 반응이 약 60℃ 내지 약 80℃에서 수행되는 방법이다.

[0234] 31. 구현예 31에서, 화합물 7을 제조하는 방법이 제공되며:

[0235] [화합물 7]



[0236]

[0237] 상기 방법은 적합한 유기 용매에서 탈양성자화제의 존재 하에 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄을 이용하여 화합물 6을 브롬화하는 단계:

[0238] [화합물 6]



[0239]

[0240] 를 포함한다.

[0241] 32. 구현예 32에서, 구현예 25 내지 30 중 어느 하나의 방법은 적합한 유기 용매에서 탈양성자화제의 존재 하에 브롬화제로 화합물 6을 처리함으로써:

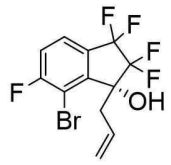
[0242] [화합물 6]



[0243]

[0244] 화합물 7을 제조하는 단계:

[0245] [화합물 7]



[0246]

[0247] 를 추가로 포함한다.

[0248] 33. 구현예 33에서, 구현예 32의 방법은 브롬화제가 사브롬화탄소 또는 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄인 방법이다.

[0249] 33a. 구현예 33a에서, 구현예 32의 방법은 브롬화제가 브로모트리클로로메탄, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄, 사브롬화탄소, *N*-브로모석신이미드, *N*-브로모프탈이미드, *N*-브로모사카린, *N*-브로모아세트아미드, 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인, 디브로모이소시아누르산, 모노소듐 브로모이소시아누레이트, 브로모디메틸설포늄 브로마이드, 5,5-디브로모멜드룸산, 2,4,4,6-테트라브로모-2,5-사이클로헥사디에논, 비스(2,4,6-트리메틸피리딘)-브로모늄 헥사플루오로포스페이트; 및 브롬 및 이의 등가물, 예컨대 브롬-1,4-디옥산 착물, 테트라부틸암모늄 트리브로마이드, 트리메틸페닐암모늄 트리브로마이드, 벤질트리메틸암모늄 트리브로마이드, 및 1-부틸-3-메틸이미다졸륨 트리브로마이드인 방법이다.

[0250] 34. 구현예 34에서, 구현예 31 또는 32의 방법은 브롬화제가 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄이고, 탈양성자화제가 리튬 디이소프로필아미드이고 용매가 테트라하이드로푸란인 방법이다.

[0251] 35. 구현예 35에서, 구현예 34의 방법은 반응이 약 -100℃ 내지 약 -20℃에서 수행되는 방법이다.

[0252] 36. 구현예 36에서, 구현예 31 내지 35 중 어느 하나의 방법은 적합한 유기 용매에서 (S)-2-((3-(tert-부틸)-2-하이드록시벤질)아미노)-N,N,3-트리메틸부탄아미드 및 염기의 존재 하에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-2-엔-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란으로 화합물 5를 처리함으로써:

[0253] [화합물 5]



[0254]

[0255] 화합물 6을 제조하는 단계:

[0256] [화합물 6]



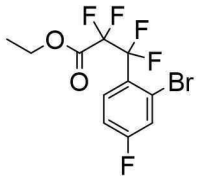
[0257]

[0258] 를 추가로 포함한다.

[0259] 37. 구현예 37에서, 구현예 36의 방법은 염기가 소듐 tert-부톡사이드이고 유기 용매가 메탄올과 톨루엔의 혼합물인 방법이다.

[0260] 38. 구현예 38에서, 구현예 36 또는 37의 방법은 적합한 유기 용매 중 유기리튬 시약으로 화합물 4를 처리함으로써:

[0261] [화합물 4]



[0262]

[0263] 화합물 5를 제조하는 단계:

[0264] [화합물 5]



[0265]

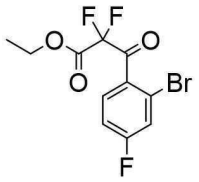
[0266] 를 추가로 포함한다.

[0267] 39. 구현예 39에서, 제38항의 방법은 유기리튬 시약이 n-부틸리튬이고 유기 용매가 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, n-헵탄 및 메틸 tert-부틸에테르인 방법이다.

[0268] 40. 구현예 40에서, 구현예 38 또는 39의 방법은 용매가 테트라하이드로푸란인 방법이다.

[0269] 41. 구현예 41에서, 구현예 38 내지 40 중 어느 하나의 방법은 적합한 유기 용매 중 플루오르화제로 화합물 3을 처리함으로써:

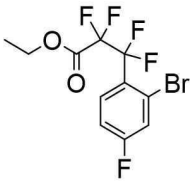
[0270] [화합물 3]



[0271]

[0272] 화합물 4를 제조하는 단계:

[0273] [화합물 4]



[0274]

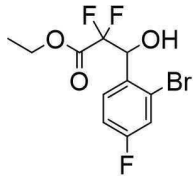
[0275] 를 추가로 포함한다.

[0276] 42. 구현예 42에서, 제41항의 방법은 플루오르화제가 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드, 4-tert-부틸-2,6-디메틸페닐설퍼 트리플루오라이드, 또는 사플루오르화황 및 플루오르화수소산인 방법이다.

[0277] 43. 구현예 43에서, 구현예 42의 방법은 플루오르화제가 사플루오르화황 및 플루오르화수소산이고 용매가 디클로로메탄인 방법이다.

[0278] 44. 구현예 44에서, 구현예 41 내지 43 중 어느 하나의 방법은 적합한 유기 용매 중 산화제로 화합물 2를 처리함으로써:

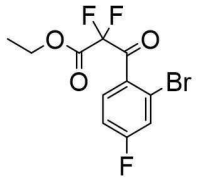
[0279] [화합물 2]



[0280]

[0281] 화합물 3을 제조하는 단계:

[0282] [화합물 3]



[0283]

[0284] 를 추가로 포함한다.

[0285] 45. 구현예 45에서, 구현예 44의 방법은 산화제가 디메틸 설폭사이드/옥살릴 클로라이드, 2-요오드옥시벤조산, $RuCl_3/NaBrO_3$, MnO_2, $NaBrO_3/NaHSO_3$, 또는 TPAP/NMO인 방법이다.

[0286] 46. 구현예 46에 있어서, 구현예 45의 방법은 산화제가 TPAP/NMO이고 반응이 디클로로메탄, 아세토니트릴 또는 테트라하이드로푸란, 바람직하게는 디클로로메탄에서 수행되는 방법이다.

[0287] 47. 구현예 47에서, 구현예 44 내지 46 중 어느 하나의 방법은 적합한 유기 용매에서 아연 금속, 트리메틸실릴 클로라이드, 및 1,2-디브로모에탄의 존재 하에 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트로 화합물 1을 처리함으로써:

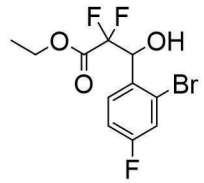
[0288] [화합물 1]



[0289]

[0290] 화합물 2를 제조하는 단계:

[0291] [화합물 2]



[0292]

[0293] 를 추가로 포함한다.

[0294] 48. 구현예 48에서, 구현예 47의 방법은 유기 용매가 테트라하이드로푸란 또는 2-메틸 테트라하이드로푸란인 방법이다.

[0295] 실시예

[0296] 약어

[0297] ACN: 아세토니트릴

[0298] AcOH 또는 HOAc: 아세트산

[0299] AlkylFluor: CAS 등록 번호 2043361-32-4

[0300] Cs_2CO_3: 탄산세슘

[0301] DAST: 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드

[0302] DCM: 디클로로메탄

[0303] HF: 플루오르화수소산

[0304] HCl: 염산

[0305] KOAc: 아세트산칼륨

[0306] LDA: 리튬 디이소프로필아미드

[0307] MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르

[0308] NMO: N-메틸모르폴린 N-옥사이드

[0309] MeOH: 메탄올

[0310] $NaBH_4$: 수소화붕소나트륨

[0311] $NaIO_4$: 과요오드산나트륨

[0312] n-BuLi: n-부틸리튬

[0313] $Pd(PPh_3)_2(OAc)_2$: 비스(아세타토)비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)

[0314] $Pd(PPh_3)_2Cl_2$: 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드

[0315] $Pd_2(dba)_3$: 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[0316] PyFluor: 2-피리딘설포닐 플루오라이드

[0317] $RuCl_3 \cdot 3H_2O$: 염화루테늄(III) 수화물

[0318] SF_4: 사플루오르화황

[0319] SulfoxFluor: [메틸(옥소){1-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]에틸}-λ^6-설파닐리덴]시안아미드

[0320] TEMPO: (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실 또는 (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥시다닐

[0321] TFA: 트리플루오로아세트산

[0322] THF: 테트라하이드론푸란

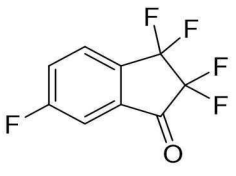
[0323] TPAP: 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트

[0324] t-BuONa: 소듐 tert-부톡사이드

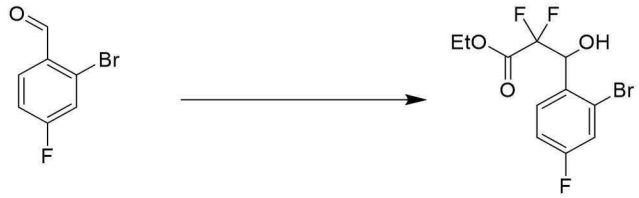
[0325] XPhos: 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0326] **실시예 1:**

[0327] 2,2,3,3,6-펜타플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온의 합성

[0328] 

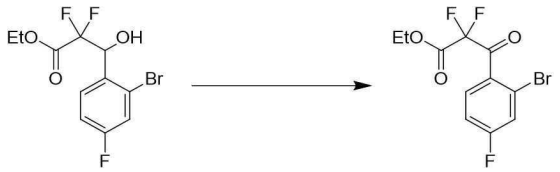
[0329] **단계 1:** 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2,2-디플루오로-3-하이드록시프로파노에이트



[0330]

[0331] THF(1.50 L) 중 아연(211.36 g, 3.23 mol, 1.31 당량)의 혼합물에 1,2-디브로모에탄(13.88 g, 73.89 mmol, 0.030 당량) 및 TMSCl(53.52 g, 492.59 mmol, 0.20 당량)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, THF(1.50 L) 중 2-브로모-4-플루오로-벤즈알데하이드(500 g, 2.46 mol, 1.00 당량) 및 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트(549.93 g, 2.71 mol, 1.10 당량)의 용액을 환류 하에 1시간에 걸쳐 혼합물에 적가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 다음, 여과하고, 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액을 1.0 M 수성 HCl(800 mL)로 퀀칭한 다음, pH = 5 내지 6으로 조정하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 10% 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 다음, 진공에서 농축시켜 황색 오일로서 표제 화합물(857.0 g, 88.8% 분석 순도, 94.5% 분석 수율)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0332] **단계 2:** 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2,2-디플루오로-3-옥소프로파노에이트



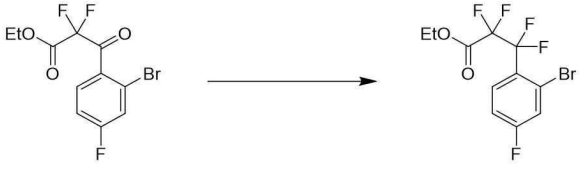
[0333]

[0334] DCM(1000 mL) 중 NMO(297.86 g, 2.54 mol, 1.40 당량), TPAP(15.96 g, 45.41 mmol, 0.025 당량) 및 4 Å MS(94.0 g)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 퍼지한 다음 DCM(1000 mL) 중 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2,2-디플루오로-3-하이드록시프로파노에이트(669.00 g, 1.82 mol, 88.8% 분석, 1.00 당량)의 용액을 0 내지 5℃에서 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하에 25℃에서 2시간 동안 추가로 교반한 다음, 실리카겔 패드를 통해 여과하고 패드 케이크를 MTBE로 세척하였다. 합한 여과액을 1.0 M 수성 HCl로 세척하였다. 합한 수성상을 MTBE로 추출하였다. 합한 MTBE 유기상을 H_2O로 세척하고, 실리카겔 패드를 통해 여과한 다음 패드 케이크를 MTBE로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 황색 오일로서 표제 화합물(561.0 g, 95.1% 수율)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0335] 대체 방법:

[0336] 아세토니트릴(900 mL) 및 물(900 mL) 중 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2,2-디플루오로-3-하이드록시-프로파노에이트(285.9 g, 분석 조정 후, 0.874 mol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에 NaH_2PO_4(63.0 g, 0.525 mol, 0.60 당량) 및 $RuCl_3$(1.81 g, 8.726 mmol, 0.010 당량)을 20 내지 30℃에서 순차적으로 첨가하였다. 그 다음 $NaBrO_3$(158.27 g, 1.049 mol, 1.20 당량)을 20 내지 30℃에서 조금씩 첨가하였다. 20 내지 30℃에서 2시간 동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석한 후, 물, 수성 Na_2SO_3, 물 그 다음 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 황색 오일로서 표제 화합물(272.8 g, 95.2% 순도, 91.4% 수율)을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

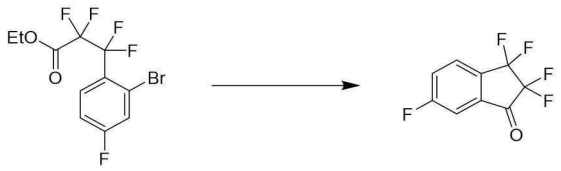
[0337] **단계 3:** 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2,2,3,3-테트라플루오로프로파노에이트



[0338]

[0339] 오토클레이브에 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2,2-디플루오로-3-옥소프로파노에이트(550.00 g, 1.69 mol, 1.00 당량) 및 DCM(55.5 mL)을 장입하였다. 혼합물을 -78℃까지 냉각시키고 HF(33.85 g, 1.69 mol, 1.00 당량)를 장입한 후, SF_4(202.00 g, 1.87 mol, 1.11 당량)를 장입하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3(2.5 L)에 천천히 첨가하여 퀀칭한 다음 석유 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 10% 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켰다. 잔류물을 진공 증류에 의해 추가로 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물(474.0 g, 81.1% 수율)을 수득하였다.

[0340] **단계 4:** 2,2,3,3,6-펜타플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온

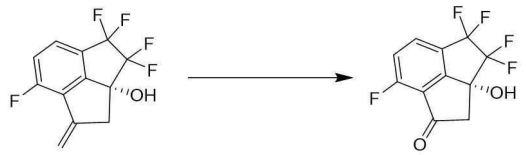


[0341]

[0342] THF(1.0 L) 중 에틸 3-(2-브로모-4-플루오로페닐)-2,2,3,3-테트라플루오로프로파노에이트(100.0. g, 288.11 mol, 1.00 당량)의 교반된 용액을 -65℃까지 냉각시키고, n-BuLi(2.5 M, 138.0 mL, 345.0 mol, 1.20 당량)을 질소 분위기 하에 -60 내지 -70℃에서 1시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 -65℃에서 1시간 동안 추가로 교반한 다음, 포화 수성 NH_4Cl로 -30 내지 -40℃에서 퀀칭한 후, 에틸 아세테이트 및 H_2O로 희석하였다. 상 분리 후, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기층을 10% 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 진공 증류에 의해 정제하고, 증류물을 저온에서 석유 에테르로 분쇄하여 백색 고체로서 표제 화합물(41.0 g, 64.1% 수율)을 수득하였다.

[0343] **실시예 2**

[0344] (R)-3,3,4,4,7-펜타플루오로-2a-하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-1-온의 합성



[0345]

[0346] **단계 1:** (R)-1-알릴-2,2,3,3,6-펜타플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-올



[0347]

[0348] 건조 3구 플라스크에 2-알릴-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(94.57 g, 562.78 mmol, 1.21 당량), (S)-2-((3-(tert-부틸)-2-하이드록시벤질)아미노)-N,N,3-트리메틸-부탄아미드(36.51 g, 119.14 mmol, 0.26 당량), t-BuONa(4.33 g, 45.06 mmol, 0.097 당량), 톨루엔(900 mL) 및 MeOH(28.8 g, 898.88 mmol, 1.94 당량)을 첨가하였다. 투명한 용액이 형성될 때까지 혼합물을 질소 분위기 하 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 60℃까지 가열하고, 톨루엔(100 mL) 중 2,2,3,3,6-펜타플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온(103.09 g, 464.14 mmol, 1.00 당량)의 용액을 60℃에서 2시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 계속 교반한 다음, 실온까지 냉각시키고, 물로 퀀칭한 다음, MTBE로 추출하였다. 유기층을 0℃까지 냉각시키고, 1.0 M 수성 HCl, 0.5 M 수성 NaOH, 물 및 10% 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 표제 화합물(146.71 g, 73.5% 분석 순도, 87.9% 분석 수율, 90.7% e.e.)을 수득하였다.

[0349] **단계 2:** (R)-1-알릴-7-브로모-2,2,3,3,6-펜타플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-올

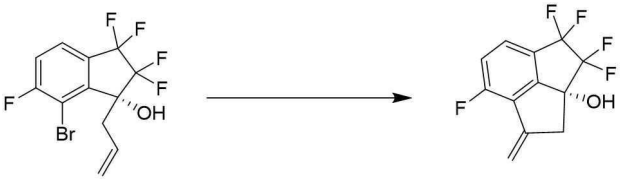


[0350]

[0351] 건조 3구 플라스크에 THF(500 mL) 및 LDA(356.82 g, 25%, 832.76 mmol, 2.21 당량)을 첨가한 다음 용액을 질소 분위기 하에서 -50℃까지 냉각시켰다. THF(200 mL) 중 (R)-1-알릴-2,2,3,3,6-펜타플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-올(100.00 g, 378.50 mmol, 1.00 당량)의 용액을 -50℃에서 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, -80℃까지 냉각시켜 용액 A를 형성하였다.

[0352] 다른 건조 3구 플라스크에 디브로모테트라플루오로에탄(196.66 g, 756.91 mmol, 2.00 당량) 및 THF(100 mL)를 첨가하고, 용액을 -80℃까지 냉각시켰다. 반응 온도를 약 -80℃에서 유지하고 교반하면서 용액 A를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -80℃에서 추가 30분 동안 교반한 다음 THF(75 mL) 중 AcOH(75.00 g, 1248.96 mmol, 3.30 당량)의 용액을 -60℃ 미만의 온도에서 천천히 첨가하여 혼합물을 천천히 퀀칭하였다. 혼합물을 실온까지 천천히 가온하고 물로 희석하였다. 혼합물을 MTBE로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 10% 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 THF 중 용액으로서 표제 화합물(204.40 g, 50.4% 분석 순도, 79.3% 분석 수율)을 수득하였다.

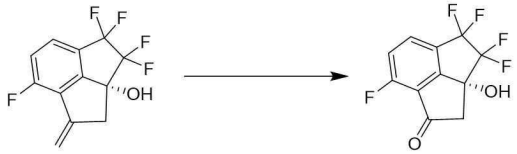
[0353] **단계 3:** (R)-3,3,4,4,7-펜타플루오로-1-메틸렌-1,2,3,4-테트라하이드로-2aH-사이클로펜타[cd]인덴-2a-올



[0354]

[0355] 아세토니트릴(1.50 L) 중 (R)-1-알릴-7-브로모-2,2,3,3,6-펜타플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-올(100.00 g, 291.47 mmol, 1.00 당량)의 용액에 N_2 분위기 하에서 KOAc(86.50 g, 881.39 mmol, 3.03 당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(10.30 g, 14.67 mmol, 0.050 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반한 다음 진공 하에 약 1/3 부피로 농축시켰다. 잔류물을 MTBE로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 n-헵탄으로 희석하고 실리카겔 패드(200 g)를 통과시켰다. 패드를 MTBE/n-헵탄=1/3으로 헹구어 생성물을 씻어내었다. 용리액을 농축시키고 용매를 아세토니트릴로 교환하여 아세토니트릴 중 용액으로서 표제 화합물(120.15 g, 51.7% 분석 순도, 81.3% 분석 수율, 90.6% e.e.)을 수득하였다.

[0356] **단계 4:** (R)-3,3,4,4,7-펜타플루오로-2a-하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-1-온

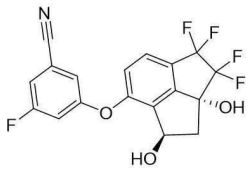


[0357]

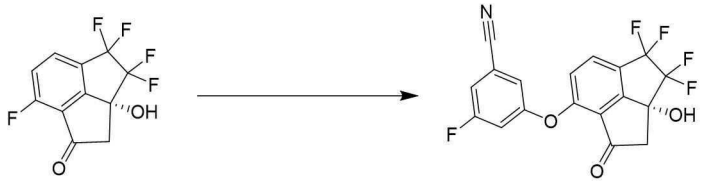
[0358] ACN(1200 mL) 및 H_2O(3200 mL) 중 (R)-3,3,4,4,7-펜타플루오로-1-메틸렌-1,2,3,4-테트라하이드로-2aH-사이클로펜타[cd]인덴-2a-올(80.00 g, 305.13 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에 $RuCl_3 \cdot 3H_2O$(4.00 g, 15.30 mmol, 0.050 당량)을 첨가한 후, 반응 온도를 10 내지 20℃에서 유지하면서 $NaIO_4$(456.87 g, 2.14 mol, 7.01 당량)를 조금씩 첨가하였다. 10 내지 20℃에서 1시간 동안 추가로 교반한 후, 혼합물에 MTBE(800 mL)를 첨가하고 혼합물을 셀라이드(Celite) 층을 통해 여과하였다. 셀라이트 고체 케이크를 MTBE로 세척하였다. 유기층을 합한 여과액으로부터 분리하고, 수성층을 MTBE로 추출하였다. 합한 유기층을 5% 수성 Na_2SO_3 및 10% 수성 Na_2SO_4로 세척하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 MTBE 및 n-헵탄에 용해시켰다. 용액을 실리카겔 패드(200 g)를 통해 여과하고 패드 고체 케이크를 MTBE/n-헵탄=1/3으로 헹구었다. 합한 용리액을 약 3 V로 농축시켜 생성물을 침전시키고 이를 여과한 다음 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물(70.62 g, 88.4% 분석 순도, 77.5% 분석 수율, 약 91.7% e.e.)을 수득하였다.

[0359] **실시예 3:**

[0360] 3-플루오로-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-테트라플루오로-1,2a-디하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)벤조니트릴의 합성

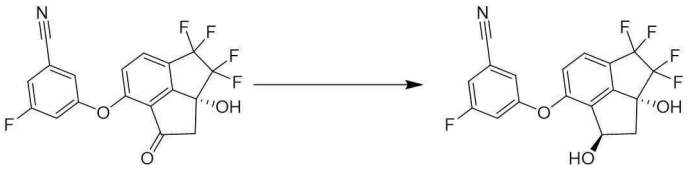
[0361] 

[0362] **단계 1:** (R)-3-플루오로-5-((3,3,4,4-테트라플루오로-2a-하이드록시-1-옥소-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)벤조니트릴

[0363] 

[0364] THF(500 mL) 중 (R)-3,3,4,4,7-펜타플루오로-2a-하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-1-온(100.00 g, 분석 조정 후, 378.57 mmol, 1.00 당량)의 교반된 혼합물에 3-플루오로-5-하이드록시벤조니트릴(57.10 g, 416.45 mmol, 1.10 당량) 및 Cs_2CO_3(74.01 g, 227.15 mmol, 0.60 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 MTBE를 첨가한 후, 물을 첨가하였다. 층 분리 후, 수성층을 MTBE로 추출하고, 합한 유기층을 5% 수성 Na_2CO_3, 그 다음 10% 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 잔류물을 MTBE/n-헵탄 = 3/20으로부터 재결정화하여 황색 고체로서 표제 화합물(145.78 g, 84.4% 분석 순도, 85.2% 분석 수율, 98.4% e.e.)을 수득하였다.

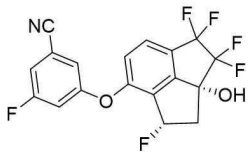
[0365] **단계 2:** 3-플루오로-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-테트라플루오로-1,2a-디하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)벤조니트릴

[0366] 

[0367] MeOH(53.0 mL, 1.31 mol, 10.00 당량) 및 THF(500 mL) 중 (R)-3-플루오로-5-((3,3,4,4-테트라플루오로-2a-하이드록시-1-옥소-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)벤조니트릴(50.00 g, 분석 조정 후, 131.14 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 $NaBH_4$(1.84 g, 48.64 mmol, 0.37 당량)을 -5 내지 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5 내지 0℃에서 추가 1시간 동안 교반한 다음, pH = 5 내지 7이 되도록 5℃ 미만으로 2.0 M 수성 HCl(약 30.0 g)로 퀀칭하고 물로 희석하였다. 혼합물을 MTBE로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 10% 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 용매를 THF로 교환하여 표제 화합물(286.66 g, 16.6% 분석 순도, 94.7% 분석 수율, 97.7% e.e.)의 THF 용액을 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ= 7.55 (d, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.89 - 5.84 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.83 - 2.78 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.35 (d, 1H).

[0368] **실시예 4**

[0369] 3-플루오로-5-(((1S,2aR)-1,3,3,4,4-펜타플루오로-2a-하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)벤조니트릴의 합성

[0370] 

[0371] THF(1200 mL) 중 3-플루오로-5-(((1R,2aR)-3,3,4,4-테트라플루오로-1,2a-디하이드록시-2,2a,3,4-테트라하이드로-1H-사이클로펜타[cd]인덴-7-일)옥시)벤조니트릴(54.30 g, 141.68 mmol, 1.00 당량) 및 DBU(43.14 g, 283.37 mmol, 2.00 당량)의 교반된 용액에 THF(200 mL) 중 피리딘-2-설포닐 플루오라이드(32.00 g, 198.57 mmol, 1.40 당량)의 용액을 질소 분위기 하 20 내지 30℃에서 2시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 20 내지 30℃에서 20시간 동안 추가로 교반하고, 0.5 N 수성 NaOH(600 mL)로 퀀칭하였다. 20 내지 30℃에서 30분 동안 교반한 후, 층을 분리하였다. 수성층을 MTBE로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 잔류물을 MTBE에 용해시켰다. 유기층을 물, 0.5 N 수성 HCl, 물 및 10% 염수로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 잔류물을 n-헵탄/에틸 아세테이트=4/1로 용리하는 실리카겔 컬럼으로 정제하여 조 생성물(49.0 g)을 수득하고, 이를 MTBE/n-헵탄=1/9로부터 추가로 재결정화하여 표제 생성물(42.0 g, 76.9% 수율)을 수득하였다. 표제 화합물의 HPLC 순도는 95.4%이었다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.71 - 7.67 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.09 (m, 2H), 6.60 - 5.80 (ddd, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.91 - 2.57 (m, 2H).