



등록특허 10-2372149



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월07일

(11) 등록번호 10-2372149

(24) 등록일자 2022년03월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) C07D 471/02 (2006.01)

C07D 471/12 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2013.01)

C07D 471/02 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7009724(분할)

(22) 출원일자(국제) 2008년03월12일

심사청구일자 2021년04월01일

(85) 번역문제출일자 2021년04월01일

(65) 공개번호 10-2021-0038731

(43) 공개일자 2021년04월07일

(62) 원출원 특허 10-2020-7012082

원출원일자(국제) 2008년03월12일

심사청구일자 2020년04월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/003340

(87) 국제공개번호 WO 2008/112280

국제공개일자 2008년09월18일

(30) 우선권주장

60/906,473 2007년03월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20040180875 A1*

US20050239768 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 치환된 헤테로환 용합 감마-카르볼린 합성

(57) 요약

본 발명은 치환된 헤�테로환 용합 감마-카르볼린의 제조 방법, 이의 제조에 유용한 중간체, 및 이러한 중간체 및 이러한 헤�테로환 용합 감마-카르볼린의 제조 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07D 471/12 (2013.01)

C07D 471/14 (2013.01)

(72) 발명자

야오 웨이

미국 뉴저지주 07646 뉴 밀포드 쇠 드라이브 336

장 켄

미국 뉴저지주 08873 소머셋 스페너 스트리트 28

버드 제임스 데이비드

미국 뉴욕주 10003 뉴욕 아파트먼트 넘버3에이 퍼
스트 앤더슨 93

톰슨 앤드류 에스

미국 뉴저지주 07092 마운튼사이드 소밀 로드 1144

쳉 후아

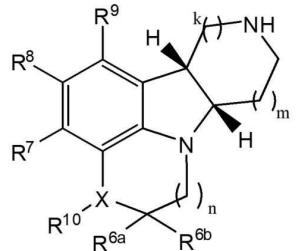
미국 뉴저지주 08536 플레인스보로 케일 리지 드라
이브 2611

명세서

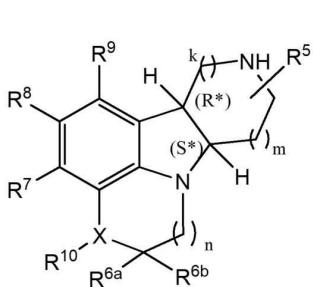
청구범위

청구항 1

염 형태의 하기 화학식 1I 또는 2I의 화합물:



화학식 1I



화학식 2I

상기 화학식에서,

k는 1이 고;

m은 1이 고;

n은 1이 고;

R⁵은 H이 고;

R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H이 고;

R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H이 고;

R¹⁰은 CH₃이 고;

X는 N이다.

청구항 2

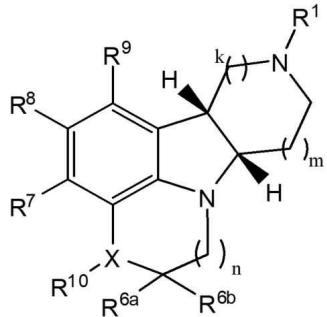
제1항에 있어서, 상기 화합물은 염산 염, 황산 염, 인산 염, 또는 트리플루오로아세테이트산 염으로부터 선택된 형태인 화합물.

청구항 3

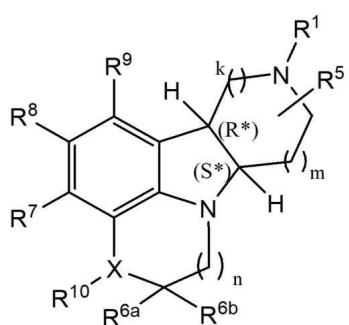
제2항에 있어서, 상기 화합물은 염산 염 형태인 화합물.

청구항 4

하기 화학식 1J 또는 2J의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서, 염 형태의 하기 화학식 1I 또는 2I의 화합물을 각각 (a) 화학식 G-Z-R¹³[상기 화학식에서 G는 프로필 할라이드이고, Z는 -C(O)-O-이고, R¹³은 4-플루오로페닐임]의 화합물; 및 (b) 염기로 N-알킬화하는 단계를 포함하는 제조 방법:



화학식 1J



화학식 2J

상기 화학식에서,

k 는 1이고;

m 은 1이고;

n 은 1이고;

R^1 은 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸이고;

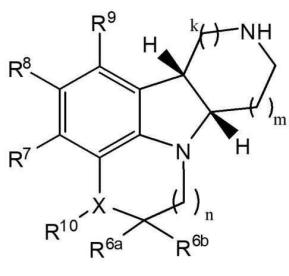
R^5 은 H 이고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 H 이고;

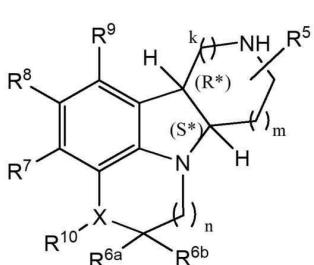
R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 H 이고;

R^{10} 은 메틸이고; 및

X 는 N 이고,



화학식 1I



화학식 2I

상기 화학식에서,

k 는 1이고;

m 은 1이고;

n 은 1이고;

R^5 은 H 이고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 H 이고;

R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 H 이고;

R^{10} 은 메틸이고; 및

X는 N이다.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화학식 G-Z-R¹³의 화합물은 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논, 4-브로모-4'-플루오로-부티로페논 및 4-요오도-4'-플루오로-부티로페논으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 화학식 G-Z-R¹³의 화합물은 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논인 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염기는 아민 염기, 및 알칼리 또는 알칼리 토금속의 수산화물, 중탄산 염 및 탄산 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 염기는 암모니아, 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민, 4-(디메틸아미노)페리딘(DMAP), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-논-5-엔(DBN), 1,5-디아자비시클로[5.4.0]운텍-5-엔(DBU), 탄산나트륨, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산바륨, 중탄산나트륨, 중탄산마그네슘, 중탄산칼슘, 중탄산칼륨, 중탄산세슘, 중탄산바륨, 수산화나트륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘, 수산화세슘, 및 수산화바륨으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 염기는 트리에틸아민 및 탄산세슘으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 화학식 G-Z-R¹³의 화합물은 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논이고, 상기 염기는 트리에틸아민 및 탄산세슘으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 11

제4항 내지 제6항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 염기 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 적절한 산과 반응시켜 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 툴루엔설폰산 부가 염 형태인 방법.

청구항 13

제4항 내지 제6항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 1I 또는 2I의 화합물은 염산 염, 황산 염, 인산 염, 또는 트리플루오로아세테이트산 염으로부터 선택된 형태인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 화학식 1I 또는 2I의 화합물은 염산 염 형태인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

본 출원은 본 명세서에서 그 내용 전체를 참고로 인용하는, 2007년 3월 12일 출원된 미국 가출원 제60/906,473

호의 우선권 주장을 청구한다.

발명의 분야

[0004] 본 발명은 치환된 헤테로환 용합 감마-카르볼린의 제조 방법, 이의 제조에 유용한 중간체, 및 이러한 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 치환된 헤�테로환 용합 감마-카르볼린은 비만, 불안, 우울증, 정신병, 정신 분열병, 수면 장애, 성 장애, 편두통, 두통과 관련된 병태, 사회 공포증, 및 위장관 운동성의 기능 장애와 같은 위장 장애를 비롯한 중추 신경계 질환의 치료에서 5-HT2 수용체, 특히 5-HT2A 및 5-HT2C 수용체의 작용 물질 또는 길항 물질로서 유용하다.

[0006] 거울상 이성체적으로 순수한 치환된 헤�테로환 용합 감마-카르볼린의 전통적인 제조 방법은 적절히 치환된 환형 케톤(예, 피페리딘-4-온)으로의 아릴 히드라진(예, 디히드로퀴녹살린-1-(2H)-아민, 2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-아민 또는 2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-아민)의 피서 인돌 고리화로 사환식 인돌 화합물(예, 1,3,7,8,9,10-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린)을 제공하는 것을 수반한다. 그 다음, 이 인돌 코어를 환원시켜 시스 또는 트랜스 사환식 디히드로인돌(예, 시스 또는 트랜스 사환식 인돌린) 생성물을 얻는데, 이는 거울상 이성체적으로 순수한 생성물을 얻기 위해 키랄 컬럼 크로마토그래피와 같은 소모성 정제 절차를 필요로 한다. 이 방법은 대체적으로 비효율적인데, 이는 라세미 생성물의 제조에 과량의 시약 및 반응 중간체를 필요로 하며, 이러한 생성물은 최종 단계에서 정제되어 기껏해야 25 내지 50%의 수율을 제공하기 때문이다. 따라서, 거울상 이성체적으로 순수한 치환된 헤�테로환 용합 감마-카르볼린의 제조를 위한 더욱 효율적인 공정이 필요하다.

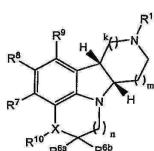
발명의 내용

발명의 개요

[0008] 본 발명은 유리 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 치환된 헤�테로환 용합 감마-카르볼린의 제조 방법, 이의 제조에 사용되는 중간체, 예컨대 거울상 이성체적으로 순수한 2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌형 중간체, 및 상기 중간체 및 상기 치환된 헤�테로환 용합 감마-카르볼린의 제조 방법을 제공한다.

[0009] 본 발명에 의해 제조된 치환된 헤�테로환 용합 감마-카르볼린 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 1J로 도시된 코어 구조로 표시된다:

[0010] 화학식 1J



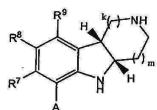
[0011]

[0012] 본 발명의 화합물의 예시적인 대표, 및 R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X, k, m 및 n은 미국 특허 제6,552,017호; 동 제6,548,493호; 동 제6,713,471호; 및 동 제6,849,619호, 미국 재발행 특허 제39,680호 및 동 제38,679호, 및 미국 출원 제10/787,941호 및 제10/786,935호에 개시되어 있으며, 이들 각각의 내용은 모두 본 명세서에서 참고로 인용한다. 이들 화합물은 비만, 불안, 우울증, 정신병, 정신 분열병, 수면 장애, 성 장애, 편두통, 두통과 관련된 병태, 사회 공포증, 및 위장관 운동성의 기능 장애와 같은 위장 장애를 비롯한 중추 신경계 질환의 치료에서 5-HT2 수용체 작용 물질 또는 길항 물질로서 유용한 것으로 밝혀졌다.

[0013] 따라서, 본 발명은 화학식 1C, 1D, 1E, 1E', 1F" 및 1G'로 하기 개시된 바의 실질적으로 거울상 이성체적으로 순수한 시스 디히드로인돌(또는 인돌린)형 화합물, 예컨대 화학식 1J의 화합물의 제조를 위한 중간체로서 유용한, 유리 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 이의 다른 입체 이성체 모두와 관련된, 예컨대 적어도 70%, 바람직하게는 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과의 하기 화학식(예, 1C, 1D, 1E, 1E', 1F" 및 1G')의 시스 화합물을 제공한다:

[0014] 1.1: 하기 화학식 1C의 화합물:

[0015] 화학식 1C



[0016]

[0017] 상기 화학식에서,

[0018] (i) k는 1 또는 2이고;

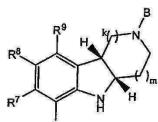
[0019] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0020] (iii) A는 Cl, Br, F 또는 I이며;

[0021] (iv) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이다.

[0022] 1.2: 하기 화학식 1D의 화합물:

[0023] 화학식 1D



[0024]

[0025] 상기 화학식에서,

[0026] (i) k는 1 또는 2이고;

[0027] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

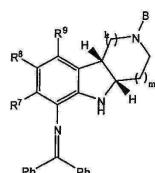
[0028] (iii) A는 Cl, Br, F 또는 I이며;

[0029] (iv) B는 보호기이고;

[0030] (v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이다.

[0031] 1.3: 하기 화학식 1E'의 화합물:

[0032] 화학식 1E'



[0033]

[0034] 상기 화학식에서,

[0035] (i) k는 1 또는 2이고;

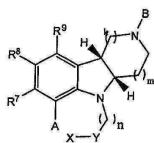
[0036] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0037] (iii) B는 보호기이며;

[0038] (iv) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이다.

[0039] 1.4: 하기 화학식 1E의 화합물:

[0040] 화학식 1E



[0041] 상기 화학식에서,

[0042] (i) k는 1 또는 2이고;

[0043] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0044] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

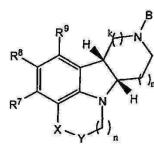
[0045] (iv) A는 Cl, Br, F 또는 I이며;

[0046] (v) B는 보호기이고;

[0047] (vi) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;[0048] (vii) X-Y-는 HO-CH₂- , HS-CH₂- , H(R')N-CH₂- 또는 H(R')N-C(O)-(식 중, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬임)이다.

[0049] 1.5: 하기 화학식 1F''의 화합물:

[0050] 화학식 1F''



[0051] 상기 화학식에서,

[0052] (i) k는 1 또는 2이고;

[0053] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

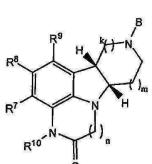
[0054] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0055] (iv) B는 보호기이고;

[0056] (v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;[0057] (vi) -X-Y-는 -(R')N-C(O)-(식 중, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬임)이다.

[0058] 1.6: 하기 화학식 1G'의 화합물:

[0059] 화학식 1G'



[0060] 상기 화학식에서,

[0061] (i) k는 1 또는 2이고;

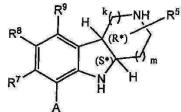
- [0065] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;
- [0066] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;
- [0067] (iv) B는 보호기이고;
- [0068] (v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;
- [0069] (vi) R¹⁰은 C₁-C₄알킬, 알케닐 또는 알키닐이다.
- [0070] 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 추가로 제공한다:
- [0071] 2.1. R¹⁰은 C₁-C₄알킬, 알케닐 또는 알키닐인, 화학식 1G'의 화합물.
- [0072] 2.2. R¹⁰은 메틸인, 화학식 1G'의 화합물.
- [0073] 2.3. -X-Y-는 -(R')N-C(O)-(식 중, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬임)인, 화학식 1F''의 화합물.
- [0074] 2.4. n은 1, 2 또는 3인, 화학식 1F'', 1G' 또는 2.1-2.3 중 어느 하나의 화합물.
- [0075] 2.5. n은 1인, 화학식 1F'', 1G 또는 2.1-2.3 중 어느 하나의 화합물.
- [0076] 2.6. X-Y-는 HO-CH₂-, HS-CH₂-, H(R')N-CH₂- 또는 H(R')N-C(O)-이고, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬인, 화학식 1E의 화합물.
- [0077] 2.7. X-Y-는 H(R')N-CH₂-이고, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬인, 화학식 1E의 화합물.
- [0078] 2.8. B는 보호기인, 화학식 1D, 1E, 1E', 1F'', 1G' 또는 2.1-2.7 중 어느 하나의 화합물.
- [0079] 2.9. B는 화학식이 -P-Z[식 중, P는 -C(O)-, -C(O)O- 또는 -S(O)₂-이고, Z는 알킬 또는 아릴알킬임]인, 화학식 1D, 1E, 1E', 1F'', 1G' 또는 2.1-2.7 중 어느 하나의 화합물.
- [0080] 2.10. B는 -C(O)O알킬인, 화학식 1D, 1E, 1E', 1F'', 1G' 또는 2.1-2.7 중 어느 하나의 화합물.
- [0081] 2.11. B는 -C(O)OEt 또는 -C(O)O*i*Pr인, 화학식 1D, 1E, 1E', 1F''', 1G' 또는 2.1-2.7 중 어느 하나의 화합물.
- [0082] 2.12. A는 Cl, Br, F 또는 I인, 화학식 1C, 1D 또는 2.8-2.11 중 어느 하나의 화합물.
- [0083] 2.13. A는 Cl인, 화학식 1C, 1D 또는 2.8-2.11 중 어느 하나의 화합물.
- [0084] 2.14. R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬인, 화학식 1C, 1D, 1E, 1E' 1F'', 1G' 또는 2.1-2.13 중 어느 하나의 화합물.
- [0085] 2.15. R⁷, R⁸ 및 R⁹는 H인, 화학식 1C, 1D, 1E, 1E' 1F', 1G' 또는 2.1-2.13 중 어느 하나의 화합물.
- [0086] 2.16. k 및 m은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인, 화학식 1C, 1D, 1E, 1E' 1F', 1G' 또는 2.1-2.15 중 어느 하나의 화합물.
- [0087] 2.17. k 및 m은 1인, 화학식 1C, 1D, 1E, 1E' 1F', 1G' 또는 2.1-2.15 중 어느 하나의 화합물.
- [0088] 2.18. 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 및 할로알킬은 독립적으로 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.
- [0089] 2.19. 아릴알킬 및 헤테로아릴알킬의 알킬은 독립적으로 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.
- [0090] 2.20. 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 독립적으로 3 내지 10 개의 탄소 원자를 포함하는, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.

[0091] 2.21. 상기 화합물은 유리 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의, 이의 다른 입체 이성체 모두에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과의 하기 화학식(예, 1C, 1D, 1E, 1E', 1F" 및 1G')의 시스 화합물을 포함하는, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.

[0092] 본 발명은 화학식 2C, 2D, 2E, 2E', 2F" 및 2G'로 하기 개시된 바의 실질적으로 광학적으로 순수한 시스 디히드로인돌(또는 인돌린)형 화합물, 예컨대 화학식 1J의 화합물의 제조를 위한 중간체로서 유용한, 유리 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 이의 다른 트랜스 이성체 모두와 관련된, 예컨대 적어도 70%, 바람직하게는 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과의 시스 이성체를 추가로 제공한다:

[0093] 1.7: 하기 화학식 2C의 화합물:

[0094] 화학식 2C



[0095]

[0096] 상기 화학식에서,

[0097] (i) k는 1 또는 2이고;

[0098] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

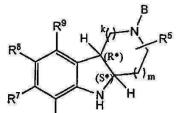
[0099] (iii) A는 Cl, Br, F 또는 I이며;

[0100] (iv) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

[0101] (v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헥테로시클로알킬, 힉드록시, C₁-C₆알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴C₁-C₆알킬이다.

[0102] 1.8: 하기 화학식 2D의 화합물:

[0103] 화학식 2D



[0104]

[0105] 상기 화학식에서,

[0106] (i) k는 1 또는 2이고;

[0107] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0108] (iii) A는 Cl, Br, F 또는 I이며;

[0109] (iv) B는 보호기이고;

[0110] (v) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

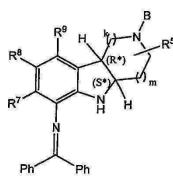
[0111]

(vi) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헥테로시클로알킬, 힉드록시, C₁-C₆알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴C₁-C₆알킬이다.

[0112]

1.9: 하기 화학식 2E'의 화합물:

[0113] 화학식 2E'



[0114]

상기 화학식에서,

(i) k는 1 또는 2이고;

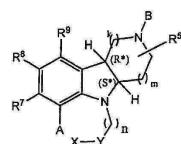
(ii) m은 0, 1 또는 2이고;

(iii) B는 보호기이며;

(iv) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;(v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헥테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴C₁-C₆알킬이다.

[0121] 1.10: 하기 화학식 2E의 화합물:

[0122] 화학식 2E



[0123]

상기 화학식에서,

(i) k는 1 또는 2이고;

(ii) m은 0, 1 또는 2이고;

(iii) n은 1, 2 또는 3이며;

(iv) A는 Cl, Br, F 또는 I이며;

(v) B는 보호기이고;

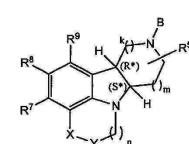
(vi) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;(vii) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헥테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴C₁-C₆알킬이며;

[0132]

(viii) X-Y-는 HO-CH₂-, HS-CH₂-, H(R')N-CH₂- 또는 H(R')N-C(O)-(식 중, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬임)이다.

[0133] 1.11: 하기 화학식 2F"의 화합물:

[0134] 화학식 2F"



[0135]

[0136] 상기 화학식에서,

[0137] (i) k는 1 또는 2이고;

[0138] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0139] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0140] (iv) B는 보호기이고;

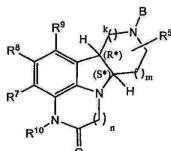
[0141] (v) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

[0142] (vi) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헥테로시클로알킬, 헥드록시, C₁-C₆알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴C₁-C₆알킬이며;

[0143] (vii) -X-Y-는 -(R')N-C(0)-(식 중, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬임)이다.

[0144] 1.12: 하기 화학식 2G의 화합물:

[0145] 화학식 2G



[0146] 상기 화학식에서,

[0147] (i) k는 1 또는 2이고;

[0148] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0149] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0150] (iv) B는 보호기이고;

[0151] (v) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

[0152] (vi) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헥테로시클로알킬, 헥드록시, C₁-C₆알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴C₁-C₆알킬이며;

[0153] (vii) R¹⁰은 H 또는 C₁-C₄알킬이다.

[0154] 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 추가로 제공한다:

[0155] 2.22. R¹⁰은 H 또는 C₁-C₄알킬인, 화학식 2G의 화합물.

[0156] 2.23. R¹⁰은 H인, 화학식 2G 또는 2.22의 화합물.

[0157] 2.24. R¹⁰은 메틸인, 화학식 2G 또는 2.22의 화합물.

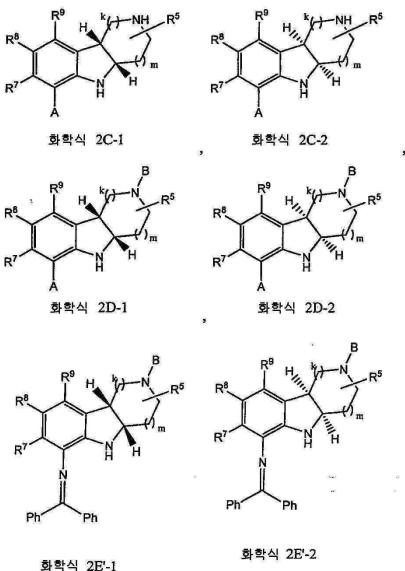
[0158] 2.25. -X-Y-는 -(R')N-C(0)-(식 중, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬임)인, 화학식 2F"의 화합물.

[0159] 2.26. -X-Y-는 -(R')N-C(0)-(식 중, R'는 H 또는 메틸임)인, 화학식 2F" 또는 2.25의 화합물.

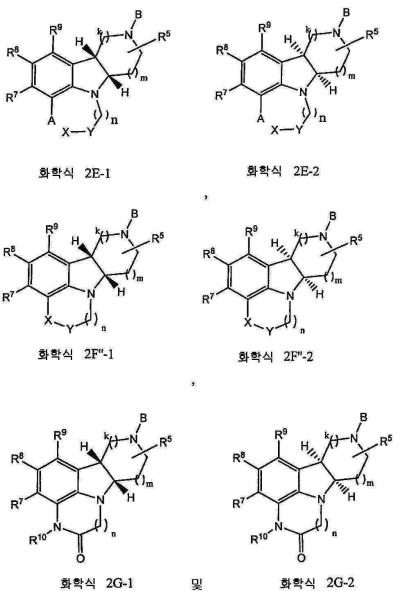
[0160] 2.27. X-Y-는 HO-CH₂-, HS-CH₂-, H(R')N-CH₂- 또는 H(R')N-C(0)-이고, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬인, 화학식 2E의 화

합물.

- [0162] 2.28. X-Y-는 $H(R')N-CH_2-$ 이고, R'는 H 또는 C_1-C_4 알킬인, 화학식 2E 또는 2.27의 화합물.
- [0163] 2.29. X-Y-는 $H(R')N-CH_2-$ 이고, R'는 H인, 화학식 2E 또는 2.27-2.28 중 어느 하나의 화합물.
- [0164] 2.30. X-Y-는 $H(R')N-CH_2-$ 이고, R'는 메틸인, 화학식 2E 또는 2.27-2.29 중 어느 하나의 화합물.
- [0165] 2.31. B는 보호기인, 화학식 2D, 2E, 2E', 2F", 2G 또는 2.22-2.30 중 어느 하나의 화합물.
- [0166] 2.32. B은 화학식이 $-P-Z$ [식 중, P는 $-C(0)-$, $-C(0)O-$ 또는 $-S(0)_2-$]이고, Z는 알킬 또는 아릴알킬임]인, 화학식 2D, 2E, 2E', 2F", 2G 또는 2.22-2.31 중 어느 하나의 화합물.
- [0167] 2.33. B는 $-C(0)O$ 알킬인, 화학식 2D, 2E, 2E', 2F", 2G 또는 2.22-2.32 중 어느 하나의 화합물.
- [0168] 2.34. B는 $-C(0)OEt$ 또는 $-C(0)OiPr$ 인, 화학식 2D, 2E, 2E', 2F", 2G 또는 2.1-1.7 중 어느 하나의 화합물.
- [0169] 2.35. n은 1, 2 또는 3인, 화학식 2E, 2F", 2G 또는 2.22-2.34 중 어느 하나의 화합물.
- [0170] 2.36. n은 1인, 화학식 2E, 2F", 2G 또는 2.22-2.35 중 어느 하나의 화합물.
- [0171] 2.37. A는 Cl, Br, F 또는 I인, 화학식 2C, 2D 또는 2.31-2.36 중 어느 하나의 화합물.
- [0172] 2.38. A는 Cl 또는 Br인, 화학식 2C, 2D 또는 2.31-2.37 중 어느 하나의 화합물.
- [0173] 2.39. R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_3-C_{10} 헤테로시클로알킬, 허드록시, C_1-C_6 알콕시, 니트로, 할로, 할로 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴 C_1-C_6 알킬인, 화학식 2C, 2D, 2E, 2E', 2F", 2G 또는 2.22-2.38 중 어느 하나의 화합물.
- [0174] 2.40. R^7 , R^8 및 R^9 는 H인, 화학식 2C, 2D, 2E, 2E', 2F', 2G 또는 2.22-2.39 중 어느 하나의 화합물.
- [0175] 2.41. k 및 m은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3인, 화학식 2C, 2D, 2E, 2E', 2F', 2G 또는 2.22-2.40 중 어느 하나의 화합물.
- [0176] 2.42. k 및 m은 1인, 화학식 2C, 2D, 2E, 2E', 2F', 2G 또는 2.22-2.41 중 어느 하나의 화합물.
- [0177] 2.43. k는 1이고 m은 1인, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.
- [0178] 2.44. R^5 는 H 또는 C_1-C_4 알킬인, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.
- [0179] 2.45. R^5 는 H인, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.
- [0180] 2.46. 알킬은 알킬, 알케닐 및/또는 알키닐을 포함하는, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.
- [0181] 2.47. 2개의 키랄 탄소 원자에서 2개의 수소 원자는 서로 시스 위치에 있어서, 하기와 같은 화학식을 갖는, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물:



[0182]



[0183]

[0184]

2.48. 시스 이성체는 유리 또는 염 형태의, 화학식 2C-1, 2D-1, 2E-1, 2E'-1, 2F''-1 및 2G-1의 화합물에서 선택되는, 상기 화학식 중 어느 하나의 화합물.

[0185]

방법

[0186]

다른 측면에서, 본 발명은 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 화학식 1C 또는 2.12-2.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 1C)을 제공하는데, 상기 방법은

[0187]

a) 하기 화학식 1A의 화합물을 하기 화학식 1B의 화합물로 환원시키는 단계; 및

[0188]

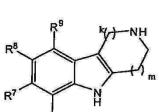
b) 키랄산 분할 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 하기 화학식 1B의 화합물의 거울상 이성체를 분리하는 단계

[0189]

를 포함한다:

[0190]

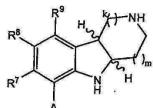
화학식 1A



[0191]

[0192]

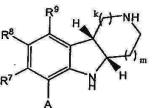
화학식 1B



[0193]

[0194]

화학식 1C



[0195]

[0196] 다른 구체예에서, 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 화학식 1C 또는 2.37-2.48 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 2C)을 제공하는데, 상기 방법은

[0197]

a) 하기 화학식 2A의 화합물을 하기 화학식 2B의 화합물로 환원시키는 단계; 및

[0198]

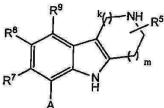
b) 키랄산 분할 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 하기 화학식 2B의 화합물의 거울상 이성체를 분리하는 단계

[0199]

를 포함한다:

[0200]

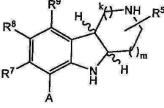
화학식 2A



[0201]

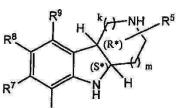
[0202]

화학식 2B



[0203]

화학식 2C



[0205]

화학식 1A

[0206] 화학식 1A의 화합물의 화학식 1B의 화합물로의 환원은 산(예, 아세트산 또는 트리플루오로아세트산)의 존재 하의 실란; 금속(예, 아연) 및 광산(예, 염산); 나트륨 및 액상 암모니아; 에탄올 중 나트륨을 포함하나 이에 한정되지 않는 환원제의 사용을 통해; 또는 보란-아민 치체(예, 테트라히드로푸란 중 보란-트리에틸아민); 또는 아세트산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 산의 존재 하의 시아노수소화붕소나트륨(sodium cyanoborohydride)의 사용을 통해 달성할 수 있다. 화학식 1A의 화합물의 화학식 1B의 화합물로의 전환은 또한 촉매 수소화를 통해 달성할 수 있는데, 여기서 화학식 1A의 화합물을 산화팔라듐, 팔라듐/탄소 또는 산화백금과 같은 촉매의 존재 하에 수소로 처리한다[문현(Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984) 참조]. 화학식 2A의 화합물의 화학식 2B의 화합물로의 환원은 화학식 1A 내지 1B의 화합물의 환원에 대해 기재한 것과 유사한 제제, 예컨대 산(예, 아세트산 또는 트리플루오로아세트산)의 존재 하의 실란(예, 트리에틸실란); 금속(예, 아연) 및 광산(예, 염산); 나트륨 및 액상 암모니아; 에탄올 중 나트륨의 사용을 통해; 또는 보란-아민 치체(예, 테트라히드로푸란 중 보란-트리에틸아민); NaBH(OAc)₃; 또는 아세트산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 산의 존재 하의 시아노수소화붕소나트륨의 사용을 통해 달성할 수 있다. 화학식 1A의 화합물의 화학식 1B의 화합물로의 전환은 또한 촉매 수소화를 통해 달성할 수 있는데, 여기서 화학식 1A의 화합물을 산화팔라듐, 팔라듐/탄소 또는 산화백금과 같은 촉매의 존재 하에 수소로 처리한다. 특히 바람직한 구체예에서, 환원은 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란의 사용을 통해 달성한다.

[0207]

일구체예에서, 화학식 1B의 화합물의 거울상 이성체 분리는 키랄산 분할에 의해 달성할 수 있는데, 여기서 키랄 설폰산 또는 모노 또는 디 카르복실산 또는 이의 유도체와 같은 키랄산을 사용한다. 이러한 산의 예는 (+/-)/(R/S) 타르타르산, (+/-)/(R/S) (모노- 또는 디-아세틸)타르타르산, (+/-)/(R/S) (모노- 또는 디-벤조일)타르타르산, (+/-)/(R/S) (모노- 또는 디-페발로일)타르타르산, (+/-)/(R/S) 만델산, (+/-)/(R/S) 아세톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 메톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 히드록시만델산, (+/-)/(R/S) 할로만델산(예, 4-플루오로만델산), (+/-)/(R/S) 락트산, 및 (+/-)/(R/S) 캠퍼 설폰산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 유사하게, 화학식 2B의 화합물의 거울상 이성체 분리는 키랄산 분할에 의해 달성할 수 있는데, 여기서 키랄 설폰산 또는 모노 또는 디 카르복실산 또는 이의 유도체와 같은 키랄산을 사용한다. 이러한 산의 예는 (+/-)/(R/S) 타르타르산, (+/-)/(R/S) (모노- 또는 디-아세틸)타르타르산, (+/-)/(R/S) (모노- 또는 디-벤조일)타르타르산, (+/-)/(R/S) (모노- 또는 디-페발로일)타르타르산, (+/-)/(R/S) 만델산, (+/-)/(R/S) 아세톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 메톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 히드록시만델산, (+/-)/(R/S) 할로만델산(예, 4-플루오로만델산), (+/-)/(R/S) 락트산, 및 (+/-)/(R/S) 캠퍼 설폰산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 화학식 1B 또는 2B의 화합물의 분할은 만델산을 사용하여 달성한다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 산은 (S)-(-)-만델산이다. 원하지 않는 거울상 이성체를 우선 제거하여 분할을 최적화할 수 있다. 따라서, 특히 바람직한 구체예에서, 분할은 우선 원하지 않는 거울상 이성체를 제거하기 위해 (R)-(-)-만델산을 첨가한 후, (S)-(+)-만델산을 첨가하여 소정의 생성물을 얻어 달성한다.

[0208]

다른 구체예에서, 화학식 1B의 화합물의 거울상 이성체 분리는 키랄 크로마토그래피를 사용하여, 예컨대 "CHIRALPAK® AD®"이라는 상표명으로 시판 중인 아밀로오스 트리스(3,5-디메틸페닐카르바메이트) 컬럼을 사용하여 달성할 수 있다. 화학식 1B의 라세미 화합물은 100-450 mL/분의 유속으로 에탄올과 같은 이동상으로 용리할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 화학식 1B의 라세미 화합물은 메탄올 또는 이소프로필 알콜과 같은 이동상으로 용리할 수 있다. 소정 화합물, 바람직하게는 화학식 1C 또는 2C의 화합물에 대한 분획을 수집 및 단리할 수 있다. 일구체예에서, 키랄 크로마토그래피는 CHIRALPAK® AD®, 20 μm, 5 cm ID×50 cm L 컬럼, 및 150 mL/분의 유속의 100% 에탄올 이동상의 사용을 포함한다. 다른 구체예에서, 키랄 크로마토그래피는 CHIRALPAK® AD®, 20 μm, 11 cm ID×25 cm L 컬럼, 및 400 mL/분의 유속의 100% 에탄올 이동상의 사용을 포함한다.

[0209]

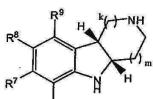
다른 구체예에서, 화학식 2B의 화합물의 거울상 이성체 분리는 화학식 1B의 화합물의 분리 방법에서 상기 설명한 바와 같이 키랄 크로마토그래피를 사용하여 달성할 수 있다.

[0210]

다른 측면에서, 본 발명은 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 1D 또는 2.8-2.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 1D)을 제공하는데, 상기 방법은 염기의 존재 하에 보호제로 하기 화학식 1C의 화합물의 피페리디노-아민을 보호하는 단계를 포함한다:

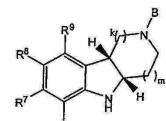
[0211]

화학식 1C



[0212]

화학식 1D



[0214]

추가의 구체예에서, 방법 1D의 보호제는 하기 화학식의 화합물을 포함한다:



[0216]

상기 화학식에서,

(i) Y는 할로겐, 이미다조일, 벤조트리아졸, N-(옥시)숙신이미드, 알콕시, -O-알킬아릴 또는 -O-아릴이며;

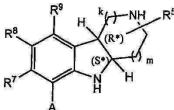
[0219]

(i) Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 -OR(식 중, R은 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬임)이고;

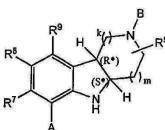
(ii) P 는 $-C(0)-$, $-C(0)0-$ 또는 $S(0)_2\circ$ 이다.

다른 구체예에서, 본 발명은 또한 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 2D 또는 2.31-2.48 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 2D)을 제공하는데, 상기 방법은 보호제로 하기 화학식 2C의 화합물의 피페리디노-아민을 보호하는 단계를 포함한다:

화학식 2C



화학식 2D



추가의 구체예에서, 방법 2D의 보호제는 하기 화학식의 화합물을 포함한다:



상기 화학식에서

(iii) Y는 할로젠, 이미다조일, 벤조트리아졸, N-(옥시)숙신이미드, 알콕시, 알콕시카르보닐, -O-알킬아릴 또는 -O-아릴이고;

(ii) Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알콕시카르보닐 또는 -OR(식 중, R은 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬임)이고;

(iv) P 는 $-C(0)-$, $-C(0)0-$, $-0-$ 또는 $S(0)_2$ 이다.

화학식 1C 또는 2C의 화합물의 보호제의 예는 염화벤질옥시카르보닐(Cbz-Cl), 염화트리페닐메틸, 클로로포름산에틸, t-부톡시카르보닐 무수물(BOC₂), 벤질 N-숙신이미딜 카르보네이트 또는 벤조일 할라이드(예, 염화벤조일 또는 브롬화벤조일), (벤질옥시카르보닐)-벤조 트리아졸, 벤질 할라이드(예, 염화벤질 또는 브롬화벤질), 1-아렌 설포닐 클로라이드 또는 톨루엔 설포닐 클로라이드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 보호제의 다른 예는 p-메톡시벤질 에테르이다. 본 명세서에 개시된 보호제는 소모성이 아니길 의도한다. 아민 보호제의 추가의 예에 대해서는, 주제에 대한 다수의 일반 서적 중 하나, 예컨대 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora Green(publisher: John Wiley & Sons)]을 참조하며, 이의 개시 내용은 본 명세서에서 참고로 인용한다. 화학식 1C의 화합물에 보호제를 첨가시, 이에 따라 치환기 B는 하기 화학식의 기를 포함한다:



상기 학학식에서

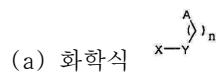
(i) Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 -OR(식 중, R은 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬임)이고:

(ii) P 는 $\neg C(0)\neg$, $\neg C(0)0\neg$ 또는 $S(0)_2$ 이다.

이 구체예의 보호 단계는 일반적으로 부틸 리튬 또는 금속 수소화물(예, 수소화칼륨), 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 탄산염(예, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨), 또는 유기 아민(예, 트리에틸아민)과 같은 염기의 첨가를 필요로 한다. 바람직하게는, 화학식 1D 또는 2D의 화합물의 보호제는 클로로포름산에틸 또는 BOC 무수물이다. 특히 바람직한 구체예에서, 삼기 보호제는 클로로포름산에틸이고, 삼기 염기는 트리에틸아민이다.

다른 출처에서, 본 발명은 또한 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 1E 또는

2.6-2.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 1E)을 제공하는데, 상기 방법은 하기 화학식 1D의 화합물을



[상기 화학식에서,

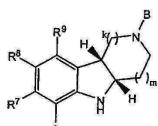
(i) A는 Cl, F, Br 또는 I이며;

(ii) X-Y는 $-H'OCCH_2-$, $-HSCH_2-$, $-H(R')N-CH_2-$ 또는 $-H(R')N-C(O)-$ (식 중, R' 는 H 또는 C_1-C_4 알킬임)이며;

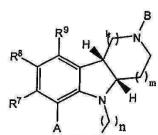
(iii) n 은 1, 2 또는 3임]

의 친핵성 할로겐화알킬 및 (b) 염기로 N-알킬화하는 단계를 포함한다:

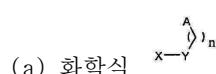
화학식 1D



화학식 1E



다른 구체예에서, 본 발명은 또한 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 2E 또는 2-27-2-48 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 2F)을 제공하는데 상기 방법은 하기 화학식 2F의 화합물을



[상기] 화학식에서.

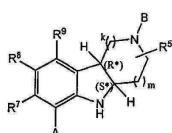
(j) A는 Cl, F, Br 또는 [이면;

(ii) X-Y는 $-H'OC\text{H}_2-$, $-HS\text{CH}_2-$, $-H(R')N-\text{CH}_2-$ 또는 $-H(R')N-\text{C}(O)-$ (식 중, R' 는 H 또는 C_1-C_4 알킬일)이며;

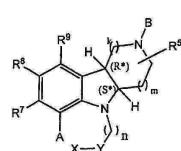
(iii) n 은 1, 2 또는 3임]

의 치핵성 학로계화악기 및 (b) 열기로 N-악기화하는 단계를 포함하다:

화학식 2D



한하시 2F



방법 1E 또는 2E에 대한 친핵성 할로겐화알킬의 예는 2-클로로아세트아미드, 2-브로모아세트아미드, 클로로아세트산, 클로로프로프리온산, 2-클로로에탄티오 S-산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 방법 1E 또는 2E에 유용한 염기의 예는 유기 염기, 예컨대 아민 염기[예. 암모늄, 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸 아민 또는

4-(디메틸아미노)페리딘(DMAP); 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-논-5-엔(DBN), 1,5-디아자비시클로[5.4.0]운텍-5-엔(DBU)]; 또는 무기 염기, 예컨대 수소화물(예, 수소화나트륨, 수소화리튬 또는 수소화칼륨), 알콕시드[예, 나트륨, 칼륨 또는 리튬 t-부톡시드 및 K(OAr), Na(OAr)], 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 탄산염, 중탄산염, 인산염 또는 수산화물(예, 나트륨, 마그네슘, 칼슘, 칼륨, 세슘 또는 바륨 탄산염, 중탄산염, 수산화물 또는 인산염)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 임의로, 이러한 N-알킬화 반응은 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨, 바람직하게는 요오드화칼륨과 같은 요오드화물 공급원의 존재 하에 달성할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 화학식 1E 또는 2E[식 중, X-Y는 H(R')N-C(O)- 또는 H(R')N-CH₂-이고, R'는 H이며, n은 1임]의 화합물은 N,N'-디이소프로필에틸 아민 및 요오드화칼륨의 존재 하에 2-클로로아세트아미드를 사용하여 제조한다. 다른 바람직한 구체예에서, 디옥산 용매 중 클로로아세트아미드, 요오드화칼륨, 이소프로필에틸아민을 사용한다.

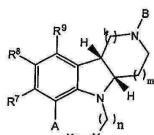
[0259] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 1F 또는 2.3-2.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 1F)을 제공하는데, 상기 방법은 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 1E의 화합물을

[0260] (a) 주기율표의 8 내지 11 족으로 구성된 군에서 선택되는 전이 금속 촉매; 및

[0261] (b) 염기

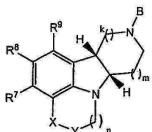
[0262] 로 처리하는 단계를 포함한다:

[0263] 화학식 1E



[0264]

[0265] 화학식 1F



[0266]

[0267] 상기 화학식 1F에서,

[0268] (i) k는 1 또는 2이고;

[0269] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0270] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0271] (iv) B는 보호제이며;

[0272] (v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;

[0273] (vi) X-Y는 -OCH₂-,-SCH₂-,-(R')N-CH₂- 또는 -(R')N-C(O)-(식 중, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬임)이다.

[0274] 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 2F 또는 2.25-2.48 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 2F)을 제공하는데, 상기 방법은 상기 설명한 바의 하기 화학식 2E의 화합물을

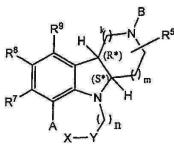
[0275] (a) 주기율표의 8 내지 11 족으로 구성된 군에서 선택되는 전이 금속 촉매; 및

[0276] (b) 염기

[0277] 로 처리하는 단계를 포함한다:

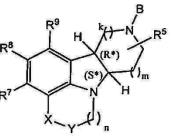
[0278]

화학식 2E



[0279]

화학식 2F



[0281]

상기 화학식 2F에서,

[0283] (i) k는 1 또는 2이고;

[0284] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0285] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0286] (iv) B는 보호기이고;

[0287] (v) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;[0288] (vi) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헥테로시클로알킬, 히드록시, C₁-C₆알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헥테로아릴 또는 헥테로아릴C₁-C₆알킬이며;[0289] (vii) -X-Y-는 -OCH₂- , -SCH₂- , -(R')N-CH₂- 또는 -(R')N-C(O)-(식 중, R'는 H 또는 C₁-C₄알킬임)이다.

[0290]

방법 1F 또는 2F의 전이 금속 촉매는 주기율표의 8 내지 11족에서 선택되는 전이 금속(예, 팔라듐, 구리, 니켈, 백금, 루테늄 또는 로듐)의 원자, 이온, 염 또는 착체일 수 있다. 이러한 전이 금속 촉매의 예는 본 명세서에서 그 전체를 참고로 인용하는 미국 특허 제6,759,554호 B2; 동 제6,395,916호 B1; 동 제6,307,087호 B1에 개시된 바의, 구리 촉매, 예컨대 CuI, CuCl, CuBr, CuBr₂, Cu(II) 아세테이트, Cu₂Cl₂, Cu₂O, Cu, 또는 팔라듐 또는 니켈 촉매, 예컨대 Pd₂(dba)₂, Pd/C, PdCl₂, Pd(OAc)₂, (CH₃CN)₂PdCl₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐[Pd₂(dba)₃], Ni(아세틸아세토네이트)₂, NiCl₂[P(C₆H₅)₂] 및 Ni(1,5-시클로옥타디엔)₂를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 구체예에서, 전이 금속 촉매는 구리 촉매이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 촉매는 CuI이다.

[0291]

방법 1F 또는 2F에 유용한 염기는 단지 예시로서 아민 염기[예, 트리에틸아민, 트리메틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운텍-7-엔-(DBU) 또는 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO)], 수소화물(예, 수소화나트륨, 수소화리튬 또는 수소화칼륨), 알콕시드(예, 나트륨 또는 칼륨 tert-부톡시드), 탄산염(예, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘) 또는 인산염(예, 인산칼륨)을 비롯한 당업계에 잘 알려진 브론스테드 염기 또는 루이스 염기일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 염기는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 탄산염(예, 나트륨, 칼륨, 세슘, 바륨 등)이다. 특히, 상기 염기는 탄산칼륨이다.

[0292]

또 다른 구체예에서, 방법 1F는 화학식 1E의 화합물을 전이 금속 촉매와 결합하는 것으로 공지된 한자리 또는 두자리 리간드로 처리하는 단계를 추가로 포함한다. 이러한 리간드는 하기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

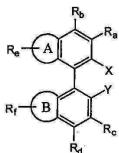
[0293]

(1) 임의로 치환된 아릴 알콜, 1,2-디아민, 1,2-아미노알콜, 이미다졸륨 카르벤, 4-(디메틸아미노)페리딘, 2-(아미노메틸)페리딘, 4,7-디페닐-1,10-페난트롤린, 4,7-디메틸-1,10-페난트롤린, 5-메틸-1,10-페난트롤린, 5-클로로-1,10-페난트롤린 및 5-니트로-1,10-페난트롤린과 같은 페놀 또는 아민 리간드;

[0294] (2) N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폐시드 및 1-메틸-2-페롤리디논;

[0295] (3) 하기 화학식 1로 표시되는 리간드:

[0296] 화학식 1



[0297]

[0298] [상기 화학식에서,

[0299] * A 및 B는 독립적으로 단환식 또는 다환식 시클로알케닐, 시클로알케닐, 아릴 및 헤테로환식 고리로 구성된 군에서 선택되는 융합 고리를 나타내며, 상기 고리는 고리 구조 내에 4 내지 8 개의 원자를 가지며;

[0300] * X는 NR₂, P(알킬)₂, P(시클로알킬)₂, AsR₂ 또는 OR을 나타내고;

[0301] * Y는 H, 알킬, NR₂ 또는 AsR₂를 나타내며;

[0302] * X 및 Y는 동일하지 않고;

[0303] * 각각의 경우에 대해 R, R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 세론아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 --(CH₂)_m--R₈₀을 나타내고;

[0304] * 각각의 경우에 대해 R_e 및 R_f는 독립적으로 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 세론아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 --(CH₂)_m--R₈₀을 나타내고;

[0305] * A 및 B는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_e 및 R_f로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0306] * R_a 및 R_b, 또는 R_c 및 R_d, 또는 양쪽은 함께 임의로 상기 고리의 주체에 총 5 내지 7 개의 원자를 갖는 고리를 나타내며; 상기 고리는 이의 주체에 0, 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 가지며; 상기 고리는 치환 또는 비치환되고;

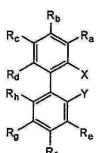
[0307] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0308] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0309] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임];

[0310] (4) 하기 화학식 2로 표시되는 리간드:

[0311] 화학식 2



[0312]

- [0313] [상기 화학식에서,
- [0314] * X는 PR_2 를 나타내고;
- [0315] * Y는 H, NR_2 , OR 또는 SR을 나타내며;
- [0316] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤�테로아르알킬 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$ 을 나타내고;
- [0317] * 각각의 경우에 대해 R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g 및 R_h 는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데하يد, 에스테르, 헤테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤�테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 설품아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$ 을 나타내고;
- [0318] * R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g 및 R_h 로 구성된 군에서 선택되는, 서로 오르토 관계에 있는 치환기의 1 이상의 쌍은 함께 임의로 상기 고리의 주쇄에 총 5 내지 7 개의 원자를 갖는 고리를 나타내며; 상기 고리는 이의 주쇄에 0, 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 가지며; 상기 고리는 치환 또는 비치환되고;
- [0319] * R_{80} 은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;
- [0320] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;
- [0321] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임];
- [0322] (5) 하기 화학식 3으로 표시되는 리간드:
- [0323] 화학식 3
-
- [0324]
- [0325] [상기 화학식에서,
- [0326] * X는 NR_2 , P(알킬)₂, P(시클로알킬)₂, AsR_2 또는 OR을 나타내고;
- [0327] * Y는 H, 알킬, NR_2 , AsR_2 또는 OR을 나타내며;
- [0328] * X 및 Y는 동일하지 않고;
- [0329] * 각각의 경우에 대해 R, R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데하يد, 에스테르, 헤�테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤�테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 설품아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$ 을 나타내고;
- [0330] * 각각의 경우에 대해 R_e 및 R_f 는 독립적으로 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데하يد, 에스테르, 헤�테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤�테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 설품아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$ 을 나타내고;

[0331] * 비나프틸 코어의 B 및 B' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_e 및 R_f로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0332] * R_a 및 R_b, 또는 R_c 및 R_d, 또는 양쪽은 함께 임의로 상기 고리의 주쇄 내 총 5 내지 7 개 원자로 구성된 고리를 나타내고; 상기 고리는 이의 주쇄에 0, 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 가지며; 상기 고리는 치환 또는 비치환되고;

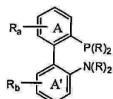
[0333] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0334] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0335] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임];

[0336] (6) 하기 화학식 4로 표시되는 리간드:

[0337] 화학식 4



[0338]

[상기 화학식에서,

[0340] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤�테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 및 -(CH₂)_m-R₈₀으로 구성된 군에서 선택되고;

[0341] * 비페닐 코어의 A 및 A' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R₁ 및 R₂로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0342] * 각각의 경우에 대해 R_a 및 R_b는 독립적으로 알킬, 헤�테로알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 아르알킬, 헤�테로아르알킬, 할로겐, -SiR₃ 및 -(CH₂)_m-R₈₀으로 구성된 군에서 선택되고;

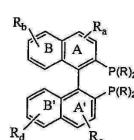
[0343] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤�테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0344] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0345] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임];

[0346] (7) 하기 화학식 5로 표시되는 리간드:

[0347] 화학식 5



[0348]

[상기 화학식에서,

[0350] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤�테로알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 아르알킬, 헤�테로아르알킬 및 -(CH₂)_m-R₈₀으로 구성된 군에서 선택되고;

[0351] * 비나프틸 코어의 A, B, A' 및 B' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_a, R_b, R_c 및 R_d로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0352] * 각각의 경우에 대해 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 알킬, 헤�테로알킬, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 아르알킬, 헤�테로아르알킬, 할로겐, -SiR₃ 및 -(CH₂)_m-R₈₀으로 구성된 군에서 선택되고;

[0353] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤�테로환 또는 다중환을 나타내고;

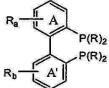
[0354] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0355] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일의 거울상 이성체이며;

[0356] * 단, R이 시클로알킬 또는 아릴일 경우, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 1 이상이 존재함];

[0357] (8) 하기 화학식 6으로 표시되는 리간드:

[0358] 화학식 6



[0359]

[상기 화학식에서,

[0361] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 및 -(CH₂)_m-R₈₀으로 구성된 군에서 선택되고;

[0362] * 비페닐 코어의 A 및 A' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_a 및 R_b로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환될 수 있고;

[0363] * 각각의 경우에 대해 R_a 및 R_b는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로젠, -SiR₃ 및 -(CH₂)_m-R₈₀으로 구성된 군에서 선택되고;

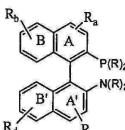
[0364] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0365] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0366] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 형태로 또는 단일 거울상 이성체로서 제공될 수 있음]; 및

[0367] (9) 하기 화학식 7로 표시되는 리간드:

[0368] 화학식 7



[0369]

[상기 화학식에서,

[0371] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 및 -(CH₂)_m-R₈₀으로 구성된 군에서 선택되고;

[0372] * P(R)₂는 P(알킬)₂ 또는 P(시클로알킬)₂를 나타내고;

[0373] * 비나프탈 코어의 A, B, A' 및 B' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_a, R_b, R_c 및 R_d로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0374] * 각각의 경우에 대해 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로젠, -SiR₃ 및 -(CH₂)_m-R₈₀으로 구성된 군에서 선택되고;

[0375] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0376] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0377] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임].

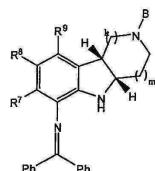
[0378] 폐놀 또는 아민 리간드의 예는 본 명세서에서 참고로 인용하는 미국 특허 제6,759,554호 B2; 동 제6,395,916호 B1; 동 제6,307,087호 B1, 문헌[Klapars, A. et al., J. Am. Chem. Soc. (2002) 124, 7421-7428; Kang, S.,

et al., *Synlett*, 3, 427-430 (2002); Sugahara, M. and Ukita, T., *Chem. Pharm. Bull.* (1997) 45, 719-721]에 개시된 바의, 2-페닐페놀, 2,6-디메틸페놀, 2-이소프로필페놀, 1-나프톨, 8-히드록시퀴놀린, 8-아미노퀴놀린, DBU, 2-(디메틸아미노)에탄올, N,N-디에틸살리실아미드, 2-(디메틸아미노)글리신, N,N,N',N'-테트라메틸-1,2-디아미노에탄, 4,7-디페닐-1,10-페난트롤린, 4,7-디메틸-1,10-페난트롤린, 5-메틸-1,10-페난트롤린, 5-클로로-1,10-페난트롤린, 5-니트로-1,10-페난트롤린, 4-(디메틸아미노)파리딘, 2-(아미노메틸)파리딘, (메틸아미노)디아세트산, 시스-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산의 혼합물, 시스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산의 혼합물, 에탄올아민, 1,2-디아미노에탄, N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄, N,N-디메틸-2-히드록시벤즈아미드, N,N-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, (2-히드록시페닐)(파롤리딘-1-일)메탄온, 비페닐-2-올, 2-파리딜페놀, 1,2-벤젠디아민, 암모니아, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드 및 1-메틸-2-파롤리디논을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0379] 또 다른 구체예에서, 방법 2F는 화학식 2E의 화합물을 전이 금속 촉매와 결합하는 것으로 공지된 한자리 또는 두자리 리간드로 처리하는 단계를 추가로 포함한다. 이러한 리간드의 예는 방법 1F에 상기 개시된 리간드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 구체예에서, 방법 1F 또는 2F의 리간드는 임의로 치환된 1,2-디아민 리간드이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 리간드는 N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄, 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산, N-부틸에틸렌디아민이다. 가장 바람직한 구체예에서, 상기 리간드는 N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄이다. 임의의 이론에 구속시키려는 것은 아니지만, 리간드는 금속 촉매를 안정화 및 용해시킴으로써 반응을 촉진하는 것으로 여겨진다.

[0380] 다른 구체예에서, 본 발명은 또한 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 1E' 또는 2.8-2.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 1E')을 제공하는데, 상기 방법은 화학식 1D의 화합물을 (a) 벤조페논 이민; (b) 주기율표의 8 내지 11 족에서 선택되는 전이 금속 촉매; (c) 염기; 및 (d) 하기로 구성된 군에서 선택되는 리간드로 처리하는 단계를 포함한다:

[0381] 화학식 1E'

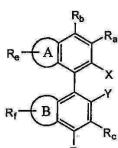


[0382]

[0383] (1) 임의로 치환된 아릴 알콜, 1,2-디아민, 1,2-아미노알콜, 이미다졸륨 카르벤, 4-(디메틸아미노)파리딘, 2-(아미노메틸)파리딘, 4,7-디페닐-1,10-페난트롤린, 4,7-디메틸-1,10-페난트롤린, 5-메틸-1,10-페난트롤린, 5-클로로-1,10-페난트롤린 및 5-니트로-1,10-페난트롤린과 같은 페놀 또는 아민 리간드;

[0384] (2) 하기 화학식 1로 표시되는 리간드:

[0385] 화학식 1



[0386]

[0387] [상기 화학식에서,

[0388]

* A 및 B는 독립적으로 단환식 또는 다환식 시클로알케닐, 시클로알케닐, 아릴 및 헤테로환식 고리로 구성된 군에서 선택되는 융합 고리를 나타내며, 상기 고리는 고리 구조 내에 4 내지 8 개의 원자를 가지며;

[0389]

* X는 NR₂, P(알킬)₂, P(시클로알킬)₂, AsR₂ 또는 OR을 나타내고;

[0390]

* Y는 H, 알킬, NR₂ 또는 AsR₂를 나타내며;

- [0391] * X 및 Y는 동일하지 않고;
- [0392] * 각각의 경우에 대해 R, R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데하يد, 에스테르, 헤테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 설휐아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$ 을 나타내고;
- [0393] * 각각의 경우에 대해 R_e 및 R_f는 독립적으로 할로겐, 알킬, 알케닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데하يد, 에스테르, 헤테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 설휐아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$ 을 나타내고;
- [0394] * A 및 B는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_e 및 R_f로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;
- [0395] * R_a 및 R_b, 또는 R_c 및 R_d, 또는 양쪽은 함께 임의로 상기 고리의 주쇄에 총 5 내지 7 개의 원자를 갖는 고리를 나타내며; 상기 고리는 이의 주쇄에 0, 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 가지며; 상기 고리는 치환 또는 비치환되고;
- [0396] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;
- [0397] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;
- [0398] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임];
- [0399] (3) 하기 화학식 2로 표시되는 리간드:
- [0400] 화학식 2
-
- [0401]
- [0402] [상기 화학식에서,
- [0403] * X는 PR₂를 나타내고;
- [0404] * Y는 H, NR₂, OR 또는 SR을 나타내며;
- [0405] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$ 을 나타내며;
- [0406] * 각각의 경우에 대해 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g 및 R_h는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데하يد, 에스테르, 헤테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 설휐아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_{80}$ 을 나타내고;
- [0407] * R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g 및 R_h로 구성된 군에서 선택되는, 서로 오르토 관계에 있는 치환기의 1 이상의 쌍은 함께 임의로 상기 고리의 주쇄에 총 5 내지 7 개의 원자를 갖는 고리를 나타내며; 상기 고리는 이의 주쇄에 0,

1 또는 2 개의 헤테로 원자를 가지며; 상기 고리는 치환 또는 비치환되고;

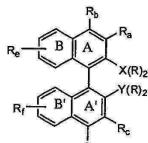
[0408] * R_{80} 은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0409] * m 은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0410] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임];

[0411] (4) 하기 화학식 3으로 표시되는 리간드:

[0412] 화학식 3



[0413]

[0414] [상기 화학식에서,

[0415] * X는 NR_2 , $P(\text{알킬})_2$, $P(\text{시클로알킬})_2$, AsR_2 또는 OR 을 나타내고;

[0416] * Y는 H , 알킬, NR_2 , AsR_2 또는 OR 을 나타내며;

[0417] * X 및 Y는 동일하지 않고;

[0418] * 각각의 경우에 대해 R , R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 설휐아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 $--(CH_2)_m--R_{80}$ 을 나타내고;

[0419] * 각각의 경우에 대해 R_e 및 R_f 는 독립적으로 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록실, 알콕실, 실릴옥시, 아미노, 니트로, 설프히드릴, 알킬티오, 이민, 아미드, 포스포릴, 포스포네이트, 포스핀, 카르보닐, 카르복실, 카르복스아미드, 무수물, 실릴, 티오알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 셀레노알킬, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로알킬, 니트릴, 구아니딘, 아미딘, 아세탈, 케탈, 아민 옥시드, 아릴, 헤테로아릴, 아지드, 아지리딘, 카르바메이트, 에폭시드, 히드록삼산, 이미드, 옥심, 설휐아미드, 티오아미드, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 또는 $--(CH_2)_m--R_{80}$ 을 나타내고;

[0420] * 비나프틸 코어의 B 및 B' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_e 및 R_f 로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0421] * R_a 및 R_b , 또는 R_c 및 R_d , 또는 양쪽은 함께 임의로 상기 고리의 주쇄 내 총 5 내지 7 개 원자로 구성된 고리를 나타내고; 상기 고리는 이의 주쇄에 0, 1 또는 2 개의 헤테로 원자를 가지며; 상기 고리는 치환 또는 비치환되고;

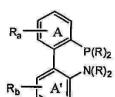
[0422] * R_{80} 은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0423] * m 은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0424] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임];

[0425] (5) 하기 화학식 4로 표시되는 리간드:

[0426] 화학식 4



[0427]

[0428] [상기 화학식에서,

[0429] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 및 $-(CH_2)_m-R_{80}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

[0430] * 비페닐 코어의 A 및 A' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_a 및 R_b로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0431] * 각각의 경우에 대해 R_a 및 R_b는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로겐, -SiR₃ 및 $-(CH_2)_m-R_{80}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

[0432] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0433] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0434] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임];

[0435] (6) 하기 화학식 5로 표시되는 리간드:

[0436] 화학식 5



[0437]

[0438] [상기 화학식에서,

[0439] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 및 $-(CH_2)_m-R_{80}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

[0440] * 비나프틸 코어의 A, B, A' 및 B' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_a, R_b, R_c 및 R_d로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0441] * 각각의 경우에 대해 R_a, R_b, R_c 및 R_d는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로겐, -SiR₃ 및 $-(CH_2)_m-R_{80}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

[0442] * R₈₀은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

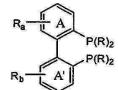
[0443] * m은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0444] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일의 거울상 이성체이며;

[0445] * 단, R이 시클로알킬 또는 아릴일 경우, R_a, R_b, R_c 또는 R_d 중 1 이상이 존재함];

[0446] (7) 하기 화학식 6으로 표시되는 리간드:

[0447] 화학식 6



[0448]

[0449] [상기 화학식에서,

[0450] * 각각의 경우에 대해 R은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 및 $-(CH_2)_m-R_{80}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

[0451] * 비페닐 코어의 A 및 A' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_a 및 R_b로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환될 수 있고;

[0452] * 각각의 경우에 대해 R_a 및 R_b 는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로겐, $--SiR_3$ 및 $--(CH_2)_m--R_{80}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

[0453] * R_{80} 은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

[0454] * m 은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0455] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물의 형태로 또는 단일 거울상 이성체로서 제공될 수 있음];

[0456] (8) 하기 화학식 7로 표시되는 리간드:

[0457] 화학식 7



[0458]

[0459] [상기 화학식에서,

[0460] * 각각의 경우에 대해 R 은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬 및 $--(CH_2)_m--R_{80}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

[0461] * $P(R)_2$ 는 $P(\text{알킬})_2$ 또는 $P(\text{시클로알킬})_2$ 를 나타내고;

[0462] * 비나프틸 코어의 A, B, A' 및 B' 고리는 각각 독립적으로 비치환되거나, 또는 R_a , R_b , R_c 및 R_d 로 안정성 및 원자가 규칙에 의해 부여된 한계 이하로 몇 번이든지 치환되고;

[0463] * 각각의 경우에 대해 R_a , R_b , R_c 및 R_d 는 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 할로겐, $--SiR_3$ 및 $--(CH_2)_m--R_{80}$ 으로 구성된 군에서 선택되고;

[0464] * R_{80} 은 비치환 또는 치환된 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로환 또는 다중환을 나타내고;

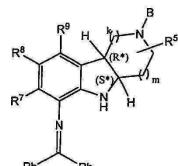
[0465] * m 은 0 이상 8 이하 범위의 정수이고;

[0466] * 키랄일 경우, 리간드는 거울상 이성체의 혼합물 또는 단일 거울상 이성체임]; 및

[0467] (9) 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸.

[0468] 다른 구체예에서, 본 발명은 또한 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 2E' 또는 2.31-2.48의 화합물의 제조 방법(방법 2E')을 제공하는데, 상기 방법은 화학식 2D의 화합물을 (a) 벤조페논 이민; (b) 주기율표의 8 내지 11 족에서 선택되는 전이 금속 촉매; (c) 염기; 및 (d) 방법 1E에 상기 설명한 바의 리간드로 구성된 군에서 선택되는 리간드로 처리하는 단계를 포함한다:

[0469] 화학식 2E'



[0470]

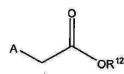
[0471] 방법 1E' 및 2E'의 유용한 전이 금속은 주기율표의 8 내지 11 족에서 선택되는 전이 금속(예, 팔라듐, 구리, 니켈, 백금, 루테늄 또는 로듐)의 원자, 이온, 염 또는 착체를 포함한다. 이러한 전이 금속 촉매의 예는 구리 촉매[예, CuI, CuCl, CuBr, CuBr_2, Cu(II) 아세테이트, Cu_2Cl_2, Cu_2O, Cu]를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

유용한 전이 금속 촉매의 다른 예는 본 명세서에서 참고로 인용하는 미국 특허 제6,759,554호 B2; 동 제6,395,916호 B1; 동 제6,307,087호 B1에 개시된 바의, Pd_2(dba)_2, Pd/C, PdCl_2, Pd(OAc)_2, (CH_3CN)_2PdCl_2, Pd[P(C_6H_5)_3]_4, 비스(디벤질리텐아세톤) 팔라듐[Pd_2(dba)_2], Ni(아세틸아세토네이트)_2, NiCl_2[P(C_6H_5)]_2 및

$\text{Ni}(1,5\text{-시클로옥타디엔})_2$ 를 포함하나 이에 한정되지 않는 팔라듐 또는 니켈의 치체를 포함한다.

[0472] 방법 1E' 및 2E'의 유용한 전이 금속의 예는 예컨대 아민, 트리에틸 아민, N,N'-디이소프로필에틸 아민 또는 4-(디메틸아미노)파리딘(DMAP); 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,5-디아자비시클로[5.4.0]운텍-5-엔(DBU) 및 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO); 무기 염기, 예컨대 수소화물(예, 수소화나트륨, 수소화리튬 및 수소화칼륨), 알콕시드[예, 나트륨, 칼륨 또는 리튬 t-부톡시드, K(OAr) 또는 Na(OAr)], 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 탄산염, 중탄산염, 인산염 또는 수산화물(예, 나트륨, 마그네슘, 칼슘, 칼륨, 세슘, 바륨 탄산염, 중탄산염, 수산화물 및 인산염), 및 칼륨 헥사메틸디실라잔을 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 방법 1E'는 화학식 1D의 화합물을 (1) 벤조페논 이민; (2) $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$; (3) 나트륨 tert-부톡시드; 및 (4) 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈로 처리하는 단계를 포함한다.

[0473] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 1F'' 또는 2.3-2.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 1F'')을 제공하는데, 상기 방법은 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한



바의 하기 화학식 1E'의 화합물을 (1) 화학식

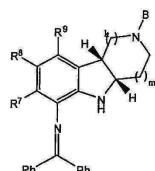
[0474] [상기 화학식에서,

[0475] (i) A는 Cl, Br 또는 I이며;

[0476] (ii) R^{12} 는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬임]

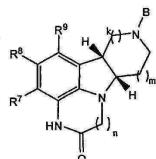
[0477] 의 알킬 할로아세테이트; 및 (2) 염기로 처리하는 단계를 포함한다:

[0478] 화학식 1E'



[0479]

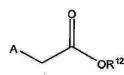
화학식 1F''



[0481]

[0482] 방법 1E'의 또 다른 구체예에서, 화학식 1E'의 화합물을 알킬 할로아세테이트로 처리시, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨이 존재한다. 특히 바람직한 구체예에서, 방법 1E'는 화학식 1D의 화합물을 (1) 에틸 브로모아세테이트; (2) 탄산나트륨; 및 (3) 요오드화칼륨으로 처리하는 단계를 포함한다.

[0483] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 2F'' 또는 2.25-2.48 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 2F'')을 제공하는데, 상기 방법은 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한



바의 하기 화학식 2E'의 화합물을 (1) 화학식

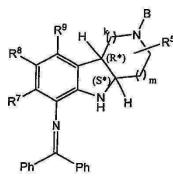
[0484] [상기 화학식에서,

[0485] (i) A는 Cl, Br 또는 I이며;

[0486] (ii) R^{12} 는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬임]

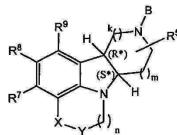
[0487] 의 알킬 할로아세테이트; 및 (2) 염기로 처리하는 단계를 포함한다:

[0488] 화학식 2E'



[0489]

화학식 2F"



[0491]

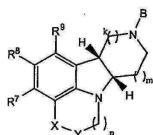
[0492] 방법 2E'의 또 다른 구체예에서, 화학식 2E'의 화합물을 알킬 할로아세테이트로 처리시, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨이 존재한다.

[0493]

[0493] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 유리 또는 염 형태의 화학식 1G 또는 2.1-2.21 중 어느 하나의 화합물을 제조 방법(방법 1G)을 제공하는데, 상기 방법은 하기 화학식 1F'의 화합물을 N-알킬화하는 단계를 포함한다:

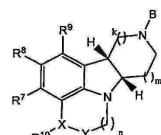
[0494]

화학식 1F'



[0495]

화학식 1G



[0497]

상기 화학식 1F'에서,

[0499]

(i) k는 1 또는 2^o이고;

[0500]

(ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0501]

(iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0502]

(iv) B는 보호제이며;

[0503]

(v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

[0504]

(vi) X-Y는 -(R')N-CH₂- 또는 -(R')N-C(O)-(식 중, R'는 H임)이며;

[0505]

상기 화학식 1G에서,

[0506]

(i) k는 1 또는 2^o이고;

[0507]

(ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0508]

(iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0509]

(iv) B는 보호기이고;

[0510]

(v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;

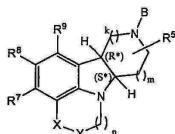
킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;

[0511] (vi) X-Y는 $-\overset{k}{\underset{\text{H}}{\text{N}(\text{O})}}-$ 또는 $-\overset{k}{\underset{\text{H}}{\text{N}\text{CH}_2}}-$ 이고;

[0512] (vii) R¹⁰은 C₁-C₄알킬, 알케닐 또는 알키닐이다.

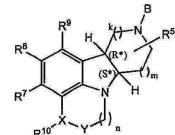
[0513] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 2G' 또는 2.22-2.48 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법(방법 2G)을 제공하는데, 상기 제조 방법은 하기 화학식 2F'의 화합물을 N-알킬화하는 단계를 포함한다:

[0514] 화학식 2F'



[0515]

[0516] 화학식 2G'



[0517]

[0518] 상기 화학식 2F'에서,

[0519] (i) k는 1 또는 2이고;

[0520] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0521] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0522] (iv) B는 보호기이고;

[0523] (viii) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

[0524] (v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헤테로시클로알킬, 히드록시, C₁-C₆알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴C₁-C₆알킬이며;

[0525] (vi) -X-Y-는 -(R')N-CH₂- 또는 -(R')N-C(O)- (식 중, R'는 H임)이고;

[0526] 상기 화학식 2G'에서,

[0527] (i) k는 1 또는 2이고;

[0528] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0529] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0530] (iv) B는 보호기이고;

[0531] (v) R⁵는 H 또는 C₁-C₄알킬이고;

[0532] (vi) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₁₀시클로알킬, C₃-C₁₀헤테로시클로알킬, 히드록시, C₁-C₆알콕시, 니트로, 할로, 할로C₁-C₆알킬, 아릴, 아릴C₁-C₆알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴C₁-C₆알킬이며;

[0533] (vii) X-Y는 $-\text{N}(\text{O})-$ 또는 $-\text{NCH}_2-$ 이고;

[0534] (viii) R^{10} 은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다.

[0535] 방법 1G 또는 2G의 N-알킬화는 화학식 2F'의 화합물을 염기(예, 탄산칼륨)의 존재 하에 임의로 치환된 할로겐화 알킬(예, 요오드화메틸, 요오도에탄)로 처리함으로써 달성할 수 있다.

[0536] 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 2G의 화합물의 제조 방법(방법 3G')을 제공하는데, 상기 방법은 화학식 2E' [식 중, X-Y는 $\text{HN}(\text{R}')\text{CH}_2$ 또는 $\text{HN}(\text{R}')-\text{C}(0)-\text{임}$]의 화합물을 방법 2F'에 개시된 바와 같이 (i) 전이 금속 촉매; (ii) 염기 및 (iii) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드로 처리하는 단계를 포함한다.

[0537] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 또한

[0538] a) 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 화학식 2D의 화합물을 (i) 화학식 $\xrightarrow{\Delta} \text{X}-\text{Y}^n$ 의 친핵성 할로겐화알킬, (ii) 염기 및 (iii) 디옥산과 같은 용매 중 요오드화칼륨으로 처리하는 단계; 및

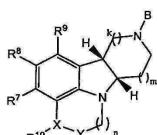
[0539] b) (i) 주기율표의 8 내지 11 족으로 구성된 군에서 선택되는 전이 금속 촉매; (ii) 염기; 및 (iii) 임의로 전이 금속 촉매와 결합하는 것으로 공지된 한자리 또는 두자리 리간드를 첨가하는 단계

[0540] 를 포함하는, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 화학식 2G의 화합물의 제조 방법(방법 3G)을 제공한다.

[0541] 방법 3G의 단계 (a)의 친핵성 할로겐화알킬, 염기 및 칼륨은 방법 1E 및 2E에 상기 기재한 것들일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 친핵성 할로겐화알킬은 클로로아세트아미드 또는 N-메틸 클로로아세트아미드이고, 염기는 이소프로필에틸아민이다. 방법 3G의 단계 (b)의 전이 금속 촉매의 예는 방법 1F 및 2F에 기재된 것들[예, 구리 촉매, 예컨대 CuI , CuCl , CuBr , CuBr_2 , $\text{Cu}(\text{II})$ 아세테이트, Cu_2Cl_2 , Cu_2O , Cu , 또는 팔라듐 또는 니켈 촉매, 예컨대 $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$, Pd/C , PdCl_2 , Pd(OAc)_2 , $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$, 비스(디벤질리덴아세톤) 팔라듐 [$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$], $\text{Ni}(\text{아세틸아세토네이트})_2$, $\text{NiCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$ 및 $\text{Ni}(1,5\text{-시클로옥타디엔})_2$]일 수 있다. 특별한 구체예에서, 촉매는 CuI 이다. 방법 3G의 전이 금속 촉매와 결합하는 것으로 공지된 한자리 또는 두자리 리간드의 예는 방법 1F 및 2F에 상기 기재된 것들을 포함한다.

[0542] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 1H의 화합물의 제조 방법(방법 1H)을 제공하는데, 상기 방법은 하기 화학식 1G의 화합물의 케톤을 메틸렌으로 환원시키는 단계를 포함한다. 이러한 환원은 금속 수소화물[예, 디이소부틸 알루미늄 수소화물(DIBAL), 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 수소화물(RED-A1) 또는 시아노수소화붕소나트륨]; 보란(예, $\text{BH}_3\text{-THF}$); 또는 유기 보란[예, 비스(벤질옥시)보란]으로 구성된 군에서 선택되는 환원제의 사용을 통해 달성할 수 있다. 대안적으로, 이러한 전환은 또한 촉매(예, 팔라듐/탄소, 산화팔라듐 등)의 존재 하에 수소를 사용한 촉매 수소화; 염기, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재 하에 히드라진 수화물로 케톤을 가열하는 것에 의한 울프-키쉬너(Wolff-Kishner) 환원[문헌[Todd, Org. React. 4, 378-422 (1948)] 참조}; 또는 염산과 같은 수성 광산 및 아연 아밀감으로 케톤을 가열하는 것에 의한 클레멘센(Clemmensen) 환원[문헌[Vedejs, Org. React. 22, 401-422 (1975)] 참조}을 통해 달성할 수 있다. 또한 이러한 환원을 달성할 수 있는 다른 시약은 인산트리이소프로필, 황산의 존재 하의 구리, 및 염산의 존재 하의 주석을 포함한다.

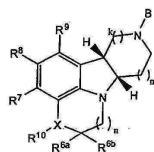
[0543] 화학식 1G



[0544]

[0545]

화학식 1H



[0546]

상기 화학식 1G에서,

(i) k는 1 또는 2이고;

(ii) m은 0, 1 또는 2이고;

(iii) n은 1, 2 또는 3이며;

(iv) B는 보호기이고;

(v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;(vi) X-Y는 $\text{N}(\text{C}(=\text{O})\text{R})$ 이고;(vii) R¹⁰은 C₁-C₄알킬, 알케닐 또는 알키닐이며;

상기 화학식 1H에서,

(i) k는 1 또는 2이고;

(ii) m은 0, 1 또는 2이고;

(iii) n은 1, 2 또는 3이며;

(iv) B는 보호기이고;

(v) R⁷, R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;

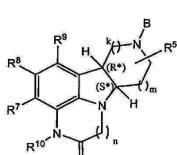
(vi) X는 N이며;

(vii) R¹⁰은 H 또는 C₁-C₄알킬이고;(viii) R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 H로 구성된 군에서 선택된다.

다른 측면에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 2H의 화합물의 제조 방법(방법 2H)을 제공하는데, 상기 방법은 유리 또는 염 형태의, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 2G'의 화합물의 케톤을 메틸렌으로 환원시키는 단계를 포함한다. 이러한 환원은 방법 1H에서 상기 설명한 바의 군에서 선택되는 환원제의 사용을 통해 달성할 수 있다. 다른 구체예에서, 케톤의 환원은 9-보라비시클로[3.3.1]노난(9-BBN)의 사용을 포함한다.

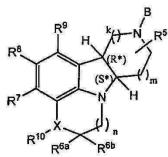
[0565]

화학식 2G'



[0566]

[0567] 화학식 2H



[0568]

상기 화학식 2H에서,

[0569]

(i) k는 1 또는 2이 고;

[0570]

(ii) m은 0, 1 또는 2이 고;

[0571]

(iii) n은 1, 2 또는 3이 며;

[0572]

(iv) B는 보호기이 고;

[0573]

(v) R<sup>5</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이 고;

[0574]

(vi) R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>헤테로시클로알킬, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알콕시, 니트로, 할로, 할로C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 아릴, 아릴C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이 며;

[0575]

(vii) X는 N이 며;

[0576]

(viii) R<sup>10</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이 고;

[0577]

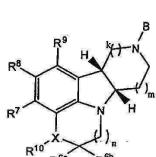
(ix) R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H로 구성된 군에서 선택된다.

[0578]

다른 측면에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 1I의 화합물의 제조 방법(방법 1I)을 제공하는데, 상기 방법은 하기 화학식 1H의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함한다:

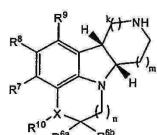
[0579]

화학식 1H



[0580]

화학식 1I



[0581]

상기 화학식 1H에서,

[0582]

(i) k는 1 또는 2이 고;

[0583]

(ii) m은 0, 1 또는 2이 고;

[0584]

(iii) n은 1, 2 또는 3이 며;

[0585]

(iv) B는 보호제이 며;

[0586]

(v) R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

[0587]

(vi) R<sup>10</sup>, R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

[0588]

(vii) R<sup>5</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬이 고;

[0589]

(viii) R<sup>6a</sup> 및 R<sup>6b</sup>는 H, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

[0590] (vi) X는 N, O 또는 S이고;

[0591] (vii) R^{10} 은 X가 N일 경우 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나, 또는 X가 O 또는 S일 경우 존재하지 않고;

[0592] (viii) R^{6a} 및 R^{6b} 는 H이며;

[0593] 상기 화학식 1I에서,

[0594] (i) k는 1 또는 2이고;

[0595] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0596] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0597] (iv) R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;

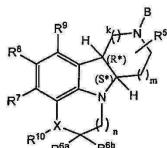
[0598] (v) X는 N, S 또는 O이고;

[0599] (vi) R^{10} 은 X가 N일 경우 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나, 또는 X가 O 또는 S일 경우 존재하지 않고;

[0600] (vii) R^{6a} 및 R^{6b} 는 H이다.

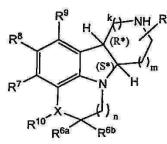
[0601] 다른 구체예에서, 본 발명은 하기 화학식 2I의 화합물의 제조 방법(방법 2I)을 제공하는데, 상기 방법은 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 2H의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함한다:

[0602] 화학식 2H



[0603]

[0604] 화학식 2I



[0605]

[0606] 상기 화학식 2I에서,

[0607] (i) k는 1 또는 2이고;

[0608] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0609] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0610] (iv) R^5 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[0611] (v) R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_3-C_{10} 헤테로시클로알킬, 히드록시, C_1-C_6 알콕시, 니트로, 할로, 할로 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴 C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로아릴 C_1-C_6 알킬이며;

[0612] (vi) X는 N, S 또는 O이고;

[0613] (vii) R^{10} 은 X가 N일 경우 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나, 또는 X가 O 또는 S일 경우 존재하지 않고;

[0614] (viii) R^{6a} 및 R^{6b} 는 H이다.

[0615] 방법 1I 또는 2I의 보호기에 대한 탈보호 조건은 당연히 보호기의 선택에 따라 달라지며, 산 또는 염기 촉매화 또는 촉매 수소화를 수반할 수 있다. 따라서, 예컨대 보호제가 아실기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐기(예, 에톡시카르보닐) 또는 아로일기일 경우, 탈보호는 예컨대 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨으로의 가수 분해에 의해 달성할 수 있다. 대안적으로, 아실 보호제, 예컨대 t-부톡시카르보닐기는 예컨대 염산, 황산, 인산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 적절한 산으로 처리하여 제거할 수 있다. 아릴메톡시카르보닐 보호제, 예컨대 벤질옥시카르보닐기는 예컨대 팔라듐/탄소와 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해, 또는 봉소 트리스(트리플루오로아세테이트)와 같은 루이스 산으로의 처리에 의해 제거할 수 있다. 상기 탈보호 단계에 유용한 시약의 추가의 예에 대해서는, 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons)] 참조.

[0616] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 하기 화학식 1J의 화합물의 제조 방법(방법 1J)을 제공하는데, 상기 방법은 본

명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 1I의 화합물을 (a) 화학식 $G-Z^{R^{13}}$

[0617] [상기 화학식에서,

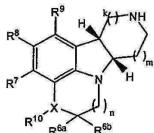
[0618] (i) Z는 $-C(O)-$, $-O-$ 또는 $S(O)_2-$ 이고;

[0619] (ii) R^{13} 은 임의로 치환된 아릴, 아릴알킬, 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고;

[0620] (iii) G는 C₁-C₈할로겐화알킬(예, 염화프로필)임]

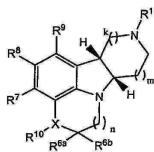
[0621] 의 화합물; 및 (b) 염기로 N-알킬화시키는 단계를 포함한다:

[0622] 화학식 1I



[0623]

[0624] 화학식 1J



[0625]

[0626] 상기 화학식 1J에서,

[0627] (i) k는 1 또는 2이고;

[0628] (ii) m은 0, 1 또는 2이고;

[0629] (iii) n은 1, 2 또는 3이며;

[0630] (iv) X는 N, S 또는 O이며;

[0631] (v) R^7 , R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, 또는 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 니트로, 할로, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이고;

[0632] (vi) R^{10} 은 X가 N일 경우 H 또는 C₁-C₄알킬이거나, 또는 R^{10} 은 X가 O 또는 S일 경우 존재하지 않고;

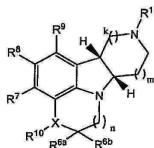
[0633] (vii) R^{6a} 및 R^{6b} 는 H이고;

릴 설피닐C₁-C₆알킬이다.

[0655] 방법 1J 또는 2J에 유용한 염기는 브론스테드 또는 루이스 염기일 수 있다. 이러한 염기의 예는 아민 염기[예, 암모늄, 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸 아민 또는 4-(디메틸아미노)페리딘(DMAP); 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-논-5-엔(DBN), 1,5-디아자비시클로[5.4.0]운텍-5-엔(DBU)]; 또는 수소화물(예, 수소화나트륨, 수소화리튬 또는 수소화칼륨), 알콕시드[예, 나트륨, 칼륨 또는 리튬 t-부톡시드 및 K(OAr), Na(OAr)], 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 탄산염, 중탄산염, 인산염 또는 수산화물(예, 나트륨, 마그네슘, 칼슘, 칼륨, 세슘 또는 바륨 탄산염, 중탄산염, 수산화물 또는 인산염)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 임의로, 방법 1I는 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨의 사용을 추가로 포함한다. 바람직한 구체예에서, 화학식 1I의 화합물을 트리에틸 아민 및 요오드화칼륨의 존재 하에 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논으로 알킬화시킨다.

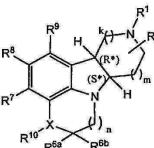
[0656] 다른 측면에서, 본 발명은 본 명세서에서 상기 설명한 바의 하기 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법(방법 1K)을 포함하는데, 상기 방법은 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 2종의 혼합물 중에서 하기 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 유리 염기를 적절한 산과 반응시켜 본 발명의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 얻는 단계를 포함하며; 일반적으로 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적절한 산은 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 설팜산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 과모산(pamoic acid), 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 실리실산, 설피닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산 등을 포함한다.

[0657] 화학식 1J



[0658]

[0659] 화학식 2J



[0660]

[0661] 본 발명은 하기와 같은 화학식 1C-1J(예, 화학식 1C, 1D, 1E, 1E', 1F'', 1G', 1G, 1H, 1I 및 1J)의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0662] 3.1 화학식 1I의 화합물을 1-(3-클로로프로포시)-4-플루오로벤젠 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 임의의 화학식 1J의 화합물의 제조 방법.

[0663] 3.2 화학식 1I의 화합물을 1-(3-클로로프로포시)-4-플루오로벤젠 및 트리에틸아민으로 처리하는 단계를 포함하는, 임의의 화학식 1J의 화합물의 제조 방법.

[0664] 3.3 화학식 1I의 화합물을 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 임의의 화학식 1J의 화합물의 제조 방법.

[0665] 3.4 화학식 1I의 화합물을 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논 및 트리에틸아민으로 처리하는 단계를 포함하는, 임의의 화학식 1J의 화합물의 제조 방법.

[0666] 3.5 화학식 1H의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1J, 1I 또는 방법 3.1-3.4 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0667] 3.6 화학식 1H의 화합물을 수산화나트륨으로 탈보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1J, 1I 또는 방법 3.1-3.4 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0668] 3.7 화학식 1H의 화합물을 트리플루오로아세트산으로 탈보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1J, 1I 또는 방법

3.1-3.4 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0669] 3.8 화학식 1G'의 화합물을 환원제로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1H 또는 방법 3.1-3.7 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0670] 3.9 화학식 1G'의 화합물을 보란-THF로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1H 또는 방법 3.1-3.7 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0671] 3.10 화학식 1F의 화합물을 할로겐화알킬 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1G 또는 방법 3.1-3.9 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0672] 3.11 화학식 1F의 화합물을 요오드화메틸 및 탄산칼륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1G 또는 방법 3.1-3.9 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0673] 3.12 화학식 1E'의 화합물을 (a) A-(CH₂)-C(0)-OR(식 중, R은 H 또는 알킬임); 및 (b) 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1G, 1F" 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0674] 3.13 화학식 1E'의 화합물을 에틸 브로모아세테이트 및 탄산나트륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1G, 1F" 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0675] 3.14 화학식 1E'의 화합물을 에틸 브로모아세테이트, 탄산나트륨 및 요오드화칼륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1G, 1F" 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0676] 3.15 화학식 1E의 화합물을 주기율표의 8 내지 11 족에서 선택되는 전이 금속 촉매 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0677] 3.16 화학식 1E의 화합물을 구리 촉매 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0678] 3.17 화학식 1E의 화합물을 CuI 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0679] 3.18 화학식 1E의 화합물을 CuI 및 브론스테드 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0680] 3.19 화학식 1E의 화합물을 CuI 및 탄산칼륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0681] 3.20 화학식 1E의 화합물을 8 내지 11 족에서 선택되는 전이 금속 촉매, 염기 및 한자리 또는 두자리 리간드로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0682] 3.21 화학식 1E의 화합물을 CuI, 탄산칼륨 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F 또는 방법 3.1-3.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0683] 3.22 화학식 1D의 화합물을 (a) 본 명세서에서 상기 설명한 바의 화학식 X-Y-(CH₂)_n-A의 화합물; 및 (b) 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1E 또는 방법 3.1-3.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0684] 3.23 화학식 1D의 화합물을 2-클로로아세트아미드 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1E 또는 방법 3.1-3.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0685] 3.24 화학식 1D의 화합물을 2-클로로아세트아미드, 디이소프로필에틸아민 및 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1E 또는 방법 3.1-3.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0686] 3.25 화학식 1D의 화합물을 벤조페논 이민; 팔라듐 촉매; 염기 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F" 또는 1E' 또는 방법 3.1-3.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0687] 3.26 화학식 1D의 화합물을 벤조페논 이민; Pd₂(dba)₂; 나트륨 t-부톡시드; 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F" 또는 1E' 또는 방법 3.1-3.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0688] 3.27 화학식 1C의 화합물을 보호제로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F", 1E, 1E', 1D 또는 방법

3.1-3.26 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0689] 3.28 화학식 1C의 화합물을 염기의 존재 하에 본 명세서에서 상기 설명한 바의 화학식 Y-P-Z의 보호체로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D 또는 방법 3.1-3.26 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0690] 3.29 화학식 1C의 화합물을 클로로포름산에틸 및 염기로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D 또는 방법 3.1-3.26 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0691] 3.30 화학식 1C의 화합물을 클로로포름산에틸 및 트리에틸아민으로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D 또는 방법 3.1-3.26 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0692] 3.31 화학식 1C의 화합물을 Boc 무수물 및 염기로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D 또는 방법 3.1-3.26 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0693] 3.32 (a) 화학식 1A의 화합물을 환원제로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물을 키랄산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0694] 3.33 (a) 화학식 1A의 화합물을 시아노수소화붕소나트륨으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물을 키랄산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0695] 3.34 (a) 산의 존재 하에 화학식 1A의 화합물을 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물을 키랄산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0696] 3.35 (a) 화학식 1A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물의 거울상 이성체를 키랄산 분할 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0697] 3.36 (a) 화학식 1A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물의 거울상 이성체를 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0698] 3.37 (a) 화학식 1A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물의 거울상 이성체를 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0699] 3.38 (a) 화학식 1A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 아밀라아제 트리스(3,5-디메틸페닐카르바메이트) 컬럼을 이용하여 화학식 1B의 화합물의 거울상 이성체를 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0700] 3.39 (a) 화학식 1A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 아밀라아제 트리스(3,5-디메틸페닐카르바메이트) 컬럼을 이용하여 화학식 1B의 화합물의 거울상 이성체를 분리하고 에탄올 이동상으로 소정 생성물을 용리하는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0701] 3.40 (a) 화학식 1A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물을 (S)-(+)-만델산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0702] 3.41 (a) 화학식 1A의 화합물을 환원제로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물을 (S)-(+)-만델산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C 또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0703] 3.42 (a) 화학식 1A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 1B의 화합물을 (S)-(+)-만델산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 1J-1F, 1F'', 1E, 1E', 1D, 1C

또는 방법 3.1-3.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

- [0704] 본 발명은 하기와 같은 화학식 2C-2J(예, 화학식 2C, 2D, 2E, 2E', 2F, 2G', 2G, 2H, 2I 및 2J)의 화합물의 제조 방법을 추가로 제공한다:
- [0705] 4.1 화학식 2J의 화합물의 유리 염기를 산으로 처리하여 본 발명의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 얻는 단계를 포함하는, 임의의 화학식 2J의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염의 제조 방법.
- [0706] 4.2 산이 염산, 브롬화수소산, 황산, 세파산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 실리실산, 세파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산 및 이세티온산으로 구성된 군에서 선택되는 상기 방법 4.1.
- [0707] 4.3 화학식 2I의 화합물을 1-(3-클로로프로포시)-4-플루오로벤젠 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J 또는 4.1-4.2의 화합물의 제조 방법.
- [0708] 4.4 화학식 2I의 화합물을 1-(3-클로로프로포시)-4-플루오로벤젠 및 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민으로 처리하는 단계를 포함하는, 임의의 화학식 2J의 화합물의 제조 방법.
- [0709] 4.5 화학식 2I의 화합물을 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논 및 염기으로 처리하는 단계를 포함하는, 임의의 화학식 2J의 화합물의 제조 방법.
- [0710] 4.6 화학식 2I의 화합물을 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논 및 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민으로 처리하는 단계를 포함하는, 임의의 화학식 2J의 화합물의 제조 방법.
- [0711] 4.7 화학식 2H의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는, 화학식 2J, 2I 또는 방법 4.1-4.6 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0712] 4.8 화학식 2H의 화합물을 염기(예, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)로 탈보호하는 단계를 포함하는, 화학식 2J, 2I 또는 방법 4.1-4.7 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0713] 4.9 화학식 2H의 화합물을 트리플루오로아세트산으로 탈보호하는 단계를 포함하는, 화학식 2J, 2I 또는 방법 4.1-4.7 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0714] 4.10 화학식 2G'의 화합물을 환원제로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2H 또는 방법 4.1-4.9 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0715] 4.11 화학식 2G'의 화합물을 보란-THF로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2H 또는 방법 4.1-4.9 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0716] 4.12 화학식 2F의 화합물을 할로겐화알킬 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2G 또는 방법 4.1-4.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0717] 4.13 화학식 2F의 화합물을 요오드화메틸 및 탄산칼륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2G 또는 방법 4.1-4.11 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0718] 4.14 화학식 1E'의 화합물을 (a) A-(CH₂)-C(O)-OR(식 중, R은 H 또는 알킬임); 및 (b) 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2G, 2F" 또는 방법 4.1-4.13 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0719] 4.15 화학식 2E'의 화합물을 에틸 브로모아세테이트 및 탄산나트륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2G, 2F" 또는 방법 4.1-4.14 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0720] 4.16 화학식 2E'의 화합물을 에틸 브로모아세테이트, 탄산나트륨 및 요오드화칼륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2G, 2F" 또는 방법 4.1-4.13 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0721] 4.17 화학식 2E의 화합물을 주기율표의 8 내지 11 족에서 선택되는 전이 금속 촉매 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F 또는 방법 4.1-4.13 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0722] 4.18 화학식 2E의 화합물을 구리 촉매 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F 또는 방법 4.1-4.13 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

- [0723] 4.19 화학식 2E의 화합물을 CuI 및 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F 또는 방법 4.1-4.13 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0724] 4.20 화학식 2E의 화합물을 CuI 및 브론스테드 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F 또는 방법 4.1-4.13 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0725] 4.21 화학식 2E의 화합물을 CuI 및 탄산칼륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F 또는 방법 4.1-4.13 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0726] 4.22 한자리 또는 두자리 리간드를 더 포함하는, 화학식 2J-2F 또는 방법 4.1-4.21 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0727] 4.23 화학식 2E의 화합물을 8 내지 11 족에서 선택되는 전이 금속 촉매, 염기 및 한자리 또는 두자리 리간드로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F 또는 방법 4.1-4.13 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0728] 4.24 화학식 3E의 화합물을 CuI, 탄산칼륨 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F 또는 방법 4.1-4.23 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0729] 4.25 화학식 2D의 화합물을 (a) 본 명세서에서 상기 설명한 바의 화학식 X-Y-(CH₂)_n-A의 화합물; 및 (b) 염기로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2E 또는 방법 4.1-4.24 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0730] 4.26 화학식 2D의 화합물을 2-클로로아세트아미드 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2E 또는 방법 4.1-4.24 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0731] 4.27 화학식 2D의 화합물을 2-클로로아세트아미드, 디이소프로필에틸아민 및 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨으로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2E 또는 방법 4.1-4.24 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0732] 4.28 화학식 2D의 화합물을 벤조페논 이민; 팔라듐 촉매; 염기; 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F" 또는 2E' 또는 방법 4.1-4.24 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0733] 4.29 화학식 2D의 화합물을 벤조페논 이민; Pd₂(dba)₂; 나트륨 t-부톡시드; 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈로 처리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F" 또는 2E' 또는 방법 4.1-4.24 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0734] 4.30 화학식 2C의 화합물을 보호제로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D 또는 방법 4.1-4.29 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0735] 4.31 화학식 2C의 화합물을 염기의 존재 하에 본 명세서에서 상기 설명한 바의 화학식 Y-P-Z의 보호제로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D 또는 방법 4.1-4.30 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0736] 4.32 화학식 2C의 화합물을 클로로포름산에틸 및 염기로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D 또는 방법 4.1-4.30 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0737] 4.33 화학식 2C의 화합물을 클로로포름산에틸 및 트리에틸아민으로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D 또는 방법 4.1-4.32 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0738] 4.34 화학식 1C의 화합물을 Boc 무수물 및 염기로 보호하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D 또는 방법 4.1-4.31 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0739] 4.35 (a) 화학식 2A의 화합물을 환원제로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물을 키랄산으로 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.35 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0740] 4.36 (a) 화학식 2A의 화합물을 시아노수소화붕소나트륨로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물을 키랄 산으로 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F", 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.35 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.
- [0741] 4.37 (a) 화학식 2A의 화합물을 산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물을 키랄산으로 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F", 2E, 2E',

2D, 2C 또는 방법 4.1-4.35 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0742] 4.38 (a) 화학식 2A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물의 거울상 이성체를 키랄산 분할 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F'', 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.33 또는 4.37 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0743] 4.39 (a) 화학식 2A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물의 거울상 이성체를 키랄산 분할 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F'', 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.35 또는 4.37-4.38 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0744] 4.40 (a) 화학식 2A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물을 (S)-(+)-만델산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F'', 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.39 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0745] 4.41 (a) 화학식 2A의 화합물을 환원제로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물을 (S)-(+)-만델산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F'', 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.39 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0746] 4.42 (a) 화학식 2A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물을 (S)-(+)-만델산으로 분할시키는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F'', 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.39 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0747] 4.43 (a) 화학식 2A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물의 거울상 이성체를 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F'', 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.35 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

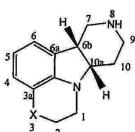
[0748] 4.44 (a) 화학식 2A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물의 거울상 이성체를 아밀라아제 트리스(3,5-디메틸페닐카르바메이트) 컬럼을 이용하여 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F'', 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.35 또는 4.43 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

[0749] 4.45 (a) 화학식 2A의 화합물을 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란으로 환원시키는 단계; 및 (b) 화학식 2B의 화합물의 거울상 이성체를 아밀라아제 트리스(3,5-디메틸페닐카르바메이트) 컬럼을 이용하여 분리하고, 소정의 생성물을 에탄올, 메탄올 또는 이소프로필 알콜 이동상으로 용리하는 단계를 포함하는, 화학식 2J-2F, 2F'', 2E, 2E', 2D, 2C 또는 방법 4.1-4.35 또는 4.43-4.44 중 어느 하나의 화합물의 제조 방법.

발명의 상세한 설명

[0750] 본 명세서에 기재된 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 본 명세서에서 설명 및 예시한 바의 방법을 이용하여, 그리고 그와 유사한 방법 및 화학 분야에 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 명세서에 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속 시간 및 워크업 절차를 비롯한 모든 제안된 반응 조건은 당업자가 용이하는 인지할 수 있어야 하는, 그 반응에 대해 표준인 조건으로 선택되어야 한다. 따라서, 종종 반응을 고온에서 또는 더 길거나 짧은 기간 동안 실시해야 할 필요가 있을 수 있다. 분자의 다양한 부분 상에 존재하는 작용기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이 있어야 함을 유기 합성 분야의 당업자는 이해한다. 상업적으로 구입 가능하지 않을 경우, 이를 공정에 대한 출발 물질은 공지된 화합물의 합성과 유사한 기술을 이용하여 화학 분야로부터 선택된 절차에 의해 제조할 수 있다. 본 명세서에 기재된 모든 참고 문헌은 본 명세서에서 그 전체를 참고로 인용한다.

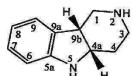
[0752] k가 1이고 m이 1이며 n이 1일 경우, 본 명세서에서 설명한 바의 사환식 고리계의 번호 매기기를 하기에 예로서 나타낸다:



[0753]

[0754] k가 1이고 m이 1이며 n이 1일 경우, 본 명세서에서 설명한 바의 헥사히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌 유도체의 번

호 매기기를 하기에 예로서 나타낸다:



[0755]

[0756] 구체예에 대해 용어를 특별히 정의하지 않을 경우, 본 명세서에서 사용된 용어는 일반적으로 하기와 같이 정의된다.

[0757]

용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 이의 산 또는 염기 염을 제조하여 모화합물을 개질시키는 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 광산 또는 유기산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알킬리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염은 예컨대 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예컨대, 이러한 통상적인 비독성 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 질산 등과 같은 무기산에서 유래된 것들; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 실리실산, 질파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 틀루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산 등과 같은 유기 산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0758]

본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 수 중 또는 유기 용매 중, 또는 이 둘의 혼합물 중에서, 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있으며, 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 수성 매질이 바람직하다. 적절한 염의 리스트는 그 개시 내용을 본 명세서에서 참고로 인용하는 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418)에서 찾을 수 있다.

[0759]

용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄형 및 직쇄형 포화 지방족 탄화수소 기 모두를 포함시키고자 하며, 예컨대, " C_1-C_6 알킬"은 탄소 원자 1 내지 6 개의 알킬을 지칭한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0760]

"알케닐" 또는 "알케닐렌"은 특정 수의 탄소 원자, 및 사슬을 따라 임의의 안정한 지점에서 생길 수 있는 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 배열의 탄화수소쇄를 포함시키고자 한다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 4-메틸-3-펜테닐 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0761]

"알키닐" 또는 "알키닐렌"은 사슬을 따라 임의의 안정한 지점에서 생길 수 있는 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 배열의 탄화수소쇄를 포함시키고자 하며, 예로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이 있다.

[0762]

"알콕시" 또는 "알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착된 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바의 알킬기를 나타낸다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, i-프로포시, n-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시 및 s-펜톡시를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 유사하게, "알킬티오"는 황 가교를 통해 부착된 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바의 알킬기를 나타낸다.

[0763]

본 명세서에서 사용된 바의 "할로", "할로겐" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다. 따라서, 본 명세서에서 "할로겐화알킬"은 요오드화메틸 또는 요오도부탄과 같이 상기 정의된 바의 알킬기에 부착된 할로겐 기를 지칭한다.

[0764]

"시클로알킬"은 1 이상의 지방족 고리를 포함하는 단환식 또는 다환식 고리계를 포함시키고자 한다. 따라서, "시클로알킬"은 단순히 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐 등을 지칭할 수 있다. 시클로알킬이 다환계일 경우, 이러한 계는 지방족, 비지방족, 헤테로방향족 또는 헤테로 비방향족 고리에 융합된 지방족 고리, 예컨대 옥타히드로-1H-인덴, 2,3-디히드로-1H-인덴 또는 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린을 포함할 수 있다.

[0765]

본 명세서에서 용어 "헤테로시클로알킬"은 O, N 및 S로 구성된 군에서 선택되는 1 이상의 헤테로 원자를 함유하

는 1 이상의 지방족 고리를 포함하는 단환계 또는 다환계를 지칭한다. 따라서, 헤테로시클로알킬은 피페리디닐, 피페라지닐, 2-페롤리도닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 2H-페릴 또는 1,2,3,4-테트라하이드로-1,8-나프ти리딘을 지칭할 수 있다.

[0766] 본 명세서에서 사용된 바의 용어 "아릴"은 1 이상의 방향족 고리를 포함하는 안정한 5 내지 7 원 단환식 또는 다환식, 또는 7 내지 14 원 다환식 고리계(즉, $4n+2 P_i$ 전자를 함유하는 평면 고리, 여기서 n은 정수임)를 의미하고자 한다. 따라서, 용어 "아릴"은 폐닐, 나프틸 및 이의 유도체를 포함한다. 용어 "아릴"은 또한 1 이상의 방향족 또는 비방향족 또는 헤테로방향족 고리에 융합된 1 이상의 방향족 고리(예, 2,3-디히드로-1H-인덴)를 포함하는 다환식 고리계를 포함하고자 한다.

[0767] 본 명세서에서 사용된 바의 용어 "헤테로환", "헤테로환식 고리" 또는 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 헤테로 원자를 함유하는 1 이상의 방향족 고리를 포함하는 안정한 5 내지 7 원 단환식 또는 다환식, 또는 7 내지 14 원 다환식 고리를 의미하고자 한다. 따라서, "헤테로환" 또는 "헤테로환식 고리" 또는 "헤테로아릴"은 단일 헤테로방향족 고리, 또는 다른 헤테로방향족 고리에 또는 비헤테로방향족 또는 비방향족 고리에 융합된 헤테로방향족 고리를 포함할 수 있다. 헤테로환식 고리는 안정한 구조를 생성시키는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자에서 이의 웨던트 기에 부착될 수 있다. 본 명세서에 설명된 헤테로환식 고리는 생성되는 화합물이 안정될 경우 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로환 또는 헤테로아릴 기의 예는 1H-인다졸, 티아졸일, 푸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 피릴, 인돌 또는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0768] 용어 "다환식" 또는 "다환"은 함께 융합된 1 이상의 방향족, 비방향족(즉, 지환족), 헤테로방향족 또는 헤테로비방향족(헤테로-지환족) 고리를 포함하는 융합 고리계를 의미하고자 한다.

[0769] 본 명세서에서 사용된 바의 용어 "치환된"은 지정된 원자 상의 임의의 1 이상의 수소가 지정된 기로부터 선택된 것으로 대체된 것을 의미하며, 단, 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않아야 하며, 치환으로 안정된 화합물이 생성되어야 한다. 따라서, 임의로 치환된 알킬은 1 이상의 수소가 할로겐, 히드록시, 아미노, 설프히드릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬(예, CH_2Cl , CF_3 , CH_3CH_2Br 등), 아민, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알콕시, 카르복시, 카르보닐, 실릴, 알킬아미노, 알킬아미도, 니트로, 시아노, 할로, $-S(O)$ -알킬, $-S(O)_2$ -알킬, R-시클로알킬, R-헤테로시클로알킬, R-C(O)-, R-C(O)-OR', R-O-R', $-N(R)(R')$ (식 중, R 및 R'는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클로알킬임)를 포함하나 이에 한정되지 않는 지정된 기로부터 선택된 것으로 대체된 상기 정의된 바의 알킬기를 지칭할 수 있다.

[0770] 용어 "분할"은 당업계의 용어이며, 부분 입체 이성체 염을 형성시키기 위해 유기 산 또는 염기를 라세미 혼합물의 성분과 반응시키고 상기 염을 예컨대 결정화 기술에 의해 분리함으로써, 라세미 혼합물의 이의 거울상 이성체로 분리하는 것을 지칭한다. 용어 "키랄산 분할"은 키랄산을 사용하여 라세미 혼합물을 이의 거울상 이성체로 분리하는 것을 지칭한다.

[0771] 용어 "크로마토그래피"는 당업계에 잘 알려져 있으며, 혼합물을 정지상과 상호 작용시키고 혼합물의 성분을 에탄올, 메탄올, 아세토니트릴, 물 또는 이의 혼합물과 같은 이동상으로 용리하는 것에 의한 혼합물의 분리 기술을 지칭한다. 용어 "키랄 크로마토그래피"는 정지상이 키랄인 크로마토그래피를 지칭한다.

[0772] 용어 "키랄산"은 화학식 1B의 화합물과 부분 입체 이성체 염을 형성할 수 있는 임의의 광학적으로 활성이 있는 산을 지칭한다. 본 명세서에서 용어 "모노 또는 디 카르복실산" 또는 "설폰산"은 1 또는 2 개의 작용기 및 설폰산 기를 각각 포함하는 임의의 화합물을 지칭한다. 이러한 산의 예는 $(+/-)/(R/S)$ 타르타르산, $(+/-)/(R/S)$ (모노- 또는 디-아세틸)타르타르산, $(+/-)/(R/S)$ (모노- 또는 디-벤조일)타르타르산, $(+/-)/(R/S)$ (모노- 또는 디-피발로일)타르타르산, $(+/-)/(R/S)$ 만델산, $(+/-)/(R/S)$ 아세톡시페닐 아세트산, $(+/-)/(R/S)$ 메톡시페닐 아세트산, $(+/-)/(R/S)$ 히드록시만델산, $(+/-)/(R/S)$ 할로만델산(예, 4-플루오로만델산), $(+/-)/(R/S)$ 락트산, 및 $(+/-)/(R/S)$ 캡퍼 설폰산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0773] 용어 "보호제"는 작용기를 차단 또는 차폐하기 위해 보호가 필요한 원자와 반응하는 임의의 화합물을 지칭한다. 이는 통상적으로 잠재성으로 반응성이 있는 작용기를 일시적으로 개질하여 원하지 않는 화학 변형으로부터 이를 보호하기 위해 사용한다. 바람직한 보호제는 반응 조건과 상용성이 있거나 이에 안정하며, 보호가 더 이상 필요하지 않은 나중 시점에서 용이하게 개열되는 것이다. 보호제의 예에 대해서는, 예컨대 본 명세서에서 그 개시 내용을 참고로 인용하는 문헌["Protectiv Groups in Organic Synthesis" by Theodora Green (publisher: John

Wiley & Sons)] 참조.

혼합물, 에탄올아민, 1,2-디아미노에탄, N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄, N,N-디메틸-2-히드록시벤즈아미드, N,N-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, 플루오로-N,N-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, 클로로-N,N'-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, (2-히드록시페닐)(파롤리딘-1-일)메탄온, 비페닐-2-올, 2-피리딜페놀, 1,2-벤젠디아민, 암모니아, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 1-메틸-2-피롤리디논 또는 이의 혼합물 뿐 아니라, 본 명세서에서 상기 설명한 바의 비페닐 및 비나프틸 리간드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특정 구체예에서, 리간드의 사용량은 화학량론적 양 또는 과잉량일 수 있다. 다른 구체예에서, 리간드는 반응을 위한 용매로서 사용될 수 있다. 따라서, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 1-메틸-2-피롤리디논 또는 다른 액상 아민과 같은 시약은 용매 뿐 아니라 반응을 위한 리간드로서 작용할 수 있다.

[0781] 용어 "N,N'-디메틸에틸렌디아민"은 "N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄"과 상호 교환적으로 사용된다.

[0782] 용어 "친핵성 할로겐화알킬"은 분자의 한 부분 상에 할로겐화알킬 작용기를, 그리고 분자의 다른 부분 상에 친핵성 기를 갖는 임의의 화합물을 지칭한다. 용어 "친핵성" 또는 "친핵체"는 당업계에 잘 인지되어 있으며, 반응 전자쌍을 갖는 화학적 부분을 지칭한다. 따라서, 친핵성 할로겐화알킬의 예는 2-클로로아세트아미드, 클로로아세트산, 클로로프로프리온산 뿐 아니라 하기 화학식의 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



[0783] [0784] 상기 화학식에서, A는 할로 기이고, X는 -N-, -O- 또는 -S- 기와 같은 친핵체이다.

[0785] 용어 "환원"은 하나의 산화 상태로부터 더 낮은 산화 상태로 분자의 작용기가 전환되는 것을 지칭한다. 용어 "환원제"는 하나의 산화 상태로부터 더 낮은 산화 상태로 분자의 작용기를 전환시키는 데에 있어서 효과가 있는 것으로 당업계에 공지된 임의의 화합물 또는 착체를 지칭한다. 환원은 직접적인 전자, 수소화물 또는 수소-원자 전이를 통해 달성될 수 있다. 방법 1C에 유용한 통상적인 환원제는 촉매[예, 레이니 니켈, 목탄상 팔라듐, 봉소화니켈(nickel boride), 백금 금속 또는 이의 산화물, 산화로듐, 산화루테늄 및 산화아연, 펜타시아노코발테이트(II) $\text{Co}(\text{CN})_5^{3-}$]의 존재 하의 금속 수소화물(예, 리튬 알루미늄 수소화물, 수소화붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨) 및 수소를 포함한다. 촉매 수소화는 통상적으로 실온에서 그리고 주위 압력 이상에서 수행하지만, 더 높은 온도 및 압력이 더욱 저항성 있는 이중 결합에 필요할 수 있다. 이중 결합의 단일 결합으로의 전환에 유용한 다른 환원제는 실란 및 산; 시아노수소화붕소나트륨 및 산; 아연 및 산; 나트륨 및 액상 암모니아; 에탄올 중 나트륨; 및 보란-트리에틸아민을 포함한다. 방법 1H에서와 같은 케톤의 메틸렌으로의 환원에 유용한 통상적인 환원제는 금속 수소화물[예, 디이소부틸 알루미늄 수소화물(DIBAL), 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 수소화물(Red-Al) 또는 시아노수소화붕소나트륨]; 보란(예, $\text{BH}_3\text{-THF}$); 또는 유기 보란[예, 비스(벤질옥시)보란]을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 대안적으로, 이러한 전환은 또한 촉매(예, 니켈, 목탄상 팔라듐, 봉소화니켈, 백금 금속, 산화백금, 산화팔라듐, 산화로듐, 산화루테늄 또는 산화아연)의 존재 하의 수소를 사용한 촉매 수소화; 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기의 존재 하의 케톤과 히드라진 수화물의 가열에 의한 울프-키쉬너 환원{문헌[Todd, Org. React. 4, 378-422 (1948)] 참조}; 또는 케톤과, 염산과 같은 수성 광산 및 아연 아말감의 가열에 의한 클레멘센 환원{문헌[Vedejs, Org. React. 22, 401-422 (1975)] 참조}을 통해 달성 할 수 있다. 또한 이러한 환원을 달성할 수 있는 다른 시약은 트리이소프로필 포스페이트, 황산의 존재 하의 구리, 및 염산의 존재 하의 주석을 포함한다. 환원제의 추가의 예에 대해서는, 문헌["Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" by Jerry March, p. 771-790, John Wiley & Sons, Inc. (Fourth Edition)] 참조.

[0786] 용어 "알킬화"는 치환 또는 첨가에 의해 알킬 라디칼이 유기 화합물에 도입되는 것을 지칭한다. 따라서, 용어 "N-알킬화"는 유기 화합물의 질소 원자 상에 알킬 라디칼이 도입되는 것을 지칭한다.

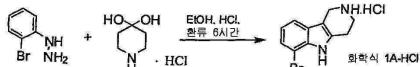
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0787] 본 발명의 화합물은 하기 반응식을 통해 제조할 수 있다:

[0788] 실시예 1: 6-브로모-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 염산 염[중간체-1]의 제조

[0789] (2-브로모페닐) 히드라진 염산염(50.0 g, 219 mmol), 4-피페리돈 일수화물 염산염(36.0 g, 230 mmol), 에탄올(500 mL) 및 염산(50 mL)을 혼합하여 6-브로모-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 염산 염을 제조할 수 있다. 생성된 혼합물을 6 시간 동안 가열 환류하고, 실온으로 냉각시킨 후, 여과하고, 에탄올로 세정한 후,

고체로 건조시켰다.



실시예 2: [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-페리도[4,3-b]인들의 제조

6-브로모-2,3,4,5-테트라히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌 염을 트리플루오로아세트산(630 mL, 8.48 mmol) 및 트리에틸실란(172 mL)과 혼합하여 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌을 제조할 수 있다. 혼합물을 19 시간 동안 질소 분위기 하에서 실온에서 교반하였다. 과잉의 트리플루오로아세트산 및 트리에틸실란을 전공 하에서 제거하였다. 헥산(550 mL)을 잔류 오일에 첨가하고, 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 헥산을 디캔팅하였다. 추가의 250 mL의 헥산을 첨가하고, 1시간 동안 교반한 후, 디캔팅하였다. pH 10이 될 때까지 2N 수산화나트륨을 잔류 오일에 첨가한 후, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 조합하고, 염수로 세정한 후, 건조시켰다(Na_2SO_4).

50°C(오일조)에서 라세미체 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌(8 g, 31.6 mmol)을 메탄올(160 mL)에 용해시킨 후, (R)-만델산(4.8 g, 31.6 mmol)을 일부씩 첨가하여 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌의 거울상 이성체 분리를 수행할 수 있다. 생성된 투명한 용액을 수분 동안 50°C에서 교반하고, 에테르(80 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 백색 침전(R-만델레이트 염, 3.7 g)을 여과하였다. HPLC 분석은 >99%ee를 나타냈다. 여액을 농축시키고, 1N 수산화나트륨(100 mL)으로 처리한 후, 디클로로메탄(2×50 mL)으로 2회 추출하였다. 디클로로메탄 층을 조합하고, 염수(2×200 mL)로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 디클로로메탄 용액을 오일로 농축시키고(5.59 g,) 50°C에서 메탄올(90 mL)에 재용해시켰다. (S)-(+)-만델산(3.53 g, 23.2 mmol)을 일부씩 첨가하였다. 생성된 투명 용액을 수분 동안 50°C에서 교반하고, 에테르(45 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 백색 침전(S-만델레이트 염, 4.19 g)을 여과하였다. HPLC 분석은 >99%ee를 나타냈다. R-만델레이트: $[\alpha]_D^{25} = -98.1$, S-만델레이트: $[\alpha]_D^{25} = +102$, 용매: DMSO. 대안적으로, 분할은 메탄올과 t-부틸메틸에테르(MTBE)의 혼합물 중에서 수행할 수 있다.

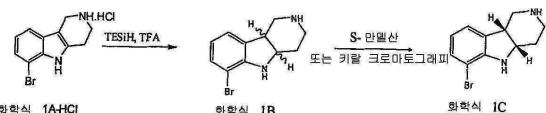
대안적으로, 50°C에서 라세미체 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌(9.61 g, 38.0 mmol)을 메탄올(190 mL)에 용해시키고, (S)-(+)-만델산(5.78 g, 38.0 mmol)을 일부씩 첨가하여 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌을 분리할 수 있다. 생성된 투명한 용액을 수 분 동안 50°C에서 교반하고, 에테르(95 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시켰다. 백색 침전(S-만델레이트 염, 4.1 g)을 여과하였다. HPLC 분석은 >99%ee를 나타냈다.

(질소 분위기 하에서) 40 내지 50°C로 승온시킴으로써 라세미-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌(그 자체로는 1710 g, 이론상 1570 g, 6.21 mol)을 메탄올(24 l)에 용해시켜 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌의 거울상 이성체 분리를 또한 수행할 수 있다. 혼합물에 (R)-(-)-만델산(944 g, 6.2 mol)을 일제히 첨가하였다. 가열 맨틀에 대한 전원을 끄고, MTBE(13 l)를 혼합물에 채웠다. 생성된 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시키고, 교반하면서 30 내지 40 시간 동안 15 내지 25°C에서 숙성시켰다. 생성물을 백색 내지 회백색 침전으로서 여과에 의해 단리하고, 밤새 주위 온도에서 공기 건조시켰다. 이로써 580 g(23%)의 중간체-2 R-만델레이트 염을 얻었다. 키랄 HPLC 분석은 원하지 않는 더욱 느리게 이동하는 거울상 이성체가 단일 피크로서 존재함을 보여주었다(>99%ee).

여액을 농축하고, 물(25 ℓ)로 희석시킨 후, 교반하고, pH 종이로 측정시 pH ~14로 50% NaOH(800 mL)로 처리하였다. 유리 염기를 디클로로메탄(2×17 ℓ 및 1×6 ℓ)으로 추출하였다. DCM 총을 조합하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하여 고상 유리 염기(~1150 g)를 얻었다. 유리 염기를 질소 분위기 하에서 40 내지 50°C로 승온시켜 메탄올(17 ℓ)에 용해시키고, (S)-(+)-만델산(692 g, 4.55 mol)을 첨가하였다. 가열 팬틀을 끄고, 용액에 MTBE(8.5 ℓ)를 일제히 첨가하였다. 생성된 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시키고, 30 내지 40 시간 동안 숙성시켰다. 생성물을 백색 내지 회백색 침전으로서 여과에 의해 단리하고, 밤새 주위 온도에서 공기 건조시켰다. 이로써 828 g(33%)의 S-만델레이트 염을 얻었다. 키랄 HPLC 분석은 더욱 빨리 이동하는 거울상 이성체가 존재하면서(>99%ee) 2종의 다른 불순물(이는 원하지 않는 거울상 이성체 직전에 용리함)이 각각 ~1% 존재함을 보여주었다. R-만델레이트: [α]_D²⁵ = -98.1, S-만델레이트: [α]_D²⁵ = +102, 용매: DMSO(3 mL DMSO 중 약 10 mg).

키랄 HPLC 조건: ChiralPak AD-H, 250×4.6 mm, 0.1% 디에틸아민을 함유하는 헥산 중 30% IPA, 유속 0.8 mL/분, 254 nm에서 UV 검출. 샘플은 IPA 중 염을 초음파 처리하여 제조하였다.

[0797] 키랄 분할에 대한 대안으로서, CHIRALPAK® AD® 컬럼, 20 μm, 5 cm id×50 cm L을 이용한 분취용 크로마토그래피에 의해 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌의 거울상 이성체 분리를 또한 달성할 수 있다. 26.4 g, 23.0 g 및 14.8 g의 라세미 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌을 교반하면서(임의로 저온 가열하면서) 100% 에탄올에 각각 용해시킨 후, 0.4 μm 필터를 통해 여과하였다. 공급물을 25 mL 부피로 각각 주입하고, 25°C에서 150 mL/분의 유속으로 100% 에탄올로 용리하였다. 대안적으로, 420 g의 라세미 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌을 유사하게 용해시키고, 여과하고, 유속 400 mL/분으로 CHIRALPAK® AD® 컬럼, 20 μm, 11 cm ID×25 cm L 상에 55 mL 부피로 주입하였다. 생성물을 330 nm의 자외선 광장에서 검출하였다. 생성물을 수집하고, 용매를 40°C에서 그리고 50 내지 70 mbar의 진공 하에서 회전 증발기 상에서 증발시켰다. 생성물을 30°C 컬럼 온도에서의 AD-H 4.6 mm ID×250 mm 컬럼, 0.7 mL/분의 유속으로의 100% 에탄올 이동상을 이용하여 키랄 HPLC 분석을 통해 생성물을 분석하고, 200 nm, 230 nm, 250 nm, 280 nm 또는 325 nm에서 검출하였다. 30°C의 컬럼 온도에서의 Eclipse, 5 μm XDB-C8, 4.6 mm ID×250 mm 컬럼, 1 mL/분의 유속으로의 75:25 메탄올/0.1% 수성 디에틸아민을 이용하여 비키랄 HPLC 분석에 의해 생성물을 또한 분석하고, 250 nm, 200 nm, 230 nm, 280 nm 또는 325 nm에서 검출하였다. 단리된 생성물은 >98% ee였다.



화학식 1A-HCl

화학식 1B

화학식 1C

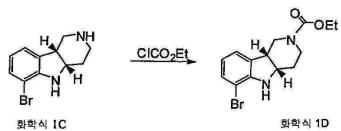
[0798]

[0799] 실시예 3: (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트의 제조

[0800] 우선 50% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 유리 염기로서 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌(36.0 g, 0.142 mol)을 얻은 후, 생성물을 MTBE로 추출하여 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트를 제조할 수 있다. 그 다음, 빙수조에서 THF(300 mL) 및 트리에틸아민(24 mL) 중 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌(36.0 g, 0.142 mol)의 화합물의 혼탁액을 냉각시켜 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트로 전환시킬 수 있다. 1 시간에 걸쳐 주사 펌프를 통해 클로로포름산에틸을 적가하였다(13.5 mL, 0.142 mol). 빙수조를 제거하고, 반응 혼합물을 추가 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시키고, 용매를 증발시켜 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.20–1.35 (m, 3H), 1.73–1.85 (m, 1H), 1.85–1.99 (m, 1H), 3.22–3.52 (m, 3H), 3.52–3.66 (m, 1H), 3.66–3.95 (Br, 1H), 3.95–4.21 (m, 4H), 6.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[0801] [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌(화학식 1C의 화합물) 유리 염기의 사용에 대한 대안으로서, [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌의 (S)-만델레이트 염으로부터 시작하여 반응을 또한 수행할 수 있다. 100 mL의 등근 플라스크에 자기 교반 막대, 압력 평형 부가 깔때기, 및 부가 깔때기 상부의 질소 입구를 구비시켰다. 플라스크에 S-만델레이트 출발 물질(5 g, 12.35 mmol), Na₂CO₃(2.88 g, 27.17 mmol) 및 25 mL의 THF를 채웠다. 25°C(가열 차단 온도)에서 황색 반응 혼합물에 5 mL의 THF 중 클로로포름산에틸의 용액(1.64 g, 15.11 mmol)을 약 70 분에 걸쳐 적가하였다. 배취를 추가 10 분 동안 25°C에서 교반하고, HPLC에 의해 확인하였다. 2% 미만의 출발 물질이 HPLC에 의해 관찰되었으며, 소정 생성물은 약 90%로 등록되었다. 배취에 12.5 mL의 EtOH를 첨가하고, 배취를 감압 하에서 농축하여 약 30 mL의 용매(대부분의 THF)를 제거하였다. 그 다음, 배취에 37.5 mL의 H₂O를 첨가하였으며, 생성된 혼합물은 pH 종이에 의해 pH > 9를 나타냈다. 그 다음, 황색 혼합물을 약 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 여과하였다. 고체를 25 mL의 H₂O로 린성하였다. 약 16 시간 동안 58°C의 진공 오븐에서 건조시킨 후, 3.9442 g의 황색 고체를 얻었다 (98% 수율). 고체의 ¹H NMR이 일치하였고, (S)-만델산이 없는 것으로 나타났다. 생성물의 HPLC 분석은 소정 화

합물이 >99% 순도로 존재함으로 나타냈다. LC-MS는 M/e = 326 (M+1)을 갖는 피크를 나타냈다.

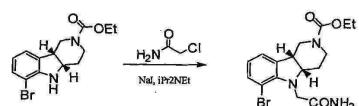


[0802]

실시예 4: [4aS,9bR]-에틸 5-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트의 제조

[0804]

아세토니트릴(80 mL) 중 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트(5.648 g, 17.4 mmol), 2-클로로로아세트아미드(7.32 g, 78.2 mmol), 요오드화칼륨(19.2 g, 77.7 mol) 및 디이소프로필에틸아민(19 mL, 115 mmol)의 혼탁액을 27 시간 동안 가열 환류시켜 (4aS,9bR)-에틸 5-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트를 제조할 수 있다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 물(200 mL)을 잔류물에 첨가한 후, 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 고체를 여과하고, 에탄올로 세정하고, 건조시켰다.

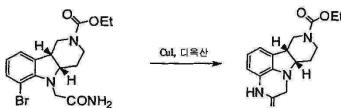


[0805]

실시예 5: (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-2-옥소-1H-페리도[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트의 제조

[0807]

디옥산(20 mL) 중 [4aS,9bR]-에틸 5-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트(254 mg, 1.34 mmol), 요오드화제1구리(254 mg, 1.34 mol), 탄산칼륨(3.96 g, 28.7 mmol) 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.31 mL, 2.87 mmol)의 혼탁액을 4.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 다른 부분의 요오드화제1구리(250 mg, 1.32 mmol) 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.33 mL, 3.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가 3 시간 동안 가열 환류시킨 후, 약 66 시간 동안 73°C에서 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 100:3:3 디클로로메탄:트리에틸아민:메탄올을 사용하여 짧은 알루미나 컬럼을 통과시켰다. 컬럼으로부터의 생성된 용매를 고체로 증발시키고, 디클로로메탄에 재용해시켰다. 디클로로메탄 용액을 염수로 세정하고, 인산나트륨으로 건조시킨 후, 고체로 농축하였다(3.7 g, 95%, HPLC에 의해 83% 순수).

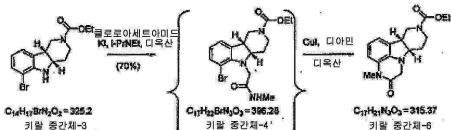


[0808]

실시예 5-A: (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-2-옥소-1H-페리도[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트의 제조

[0810]

상기 실시예 5에 대한 대안으로서, 화학식 1D의 화합물로부터 출발하여 원판 방법으로 (6bR,10aS)-에틸 3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-2-옥소-1H-페리도[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트도 제조할 수 있다. 2 L 4목 등근 바닥 플라스크에 자기 교반기, 환류 응축기, 질소 입구, 제어기가 있는, 테플론으로 덮인 K형 온도 탐침, 및 가열 맨틀을 구비시켰다. 플라스크에 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트(250 g, 769 mmol), 클로로로아세트아미드(124 g, 1153 mmol, 1.5 당량), 요오드화칼륨(191.5 g, 1160 mmol, 1.5 당량), 디이소프로필 에틸아민(266 mL, 1531 mmol, 2.0 당량) 및 디옥산(625 mL)을 채웠다. 출발 기질의 3%가 HPLC에 의해 관찰될 때까지(약 48 시간), 약 103°C의 환류 온도로 반응물을 가열하였다. N-메틸 클로로로아세트아미드 및 디이소프로필 에틸아민의 추가 충전물이 필요할 수도 있다. 그 다음, 반응물을 약 80°C로 냉각시키고, 이 온도에서 요오드화구리(29.2 g, 153.8 mmol, 0.2 당량), 탄산칼륨(232.5 g, 1682 mmol, 2.2 당량), 디메틸에틸렌 디아민(49.6 mL, 461 mmol, 0.6 당량) 및 추가의 디옥산(375 mL)을 첨가하였다. 그 다음, 반응물을 재가열 환류시키고, HPLC에 의해 모니터링하였다. 약 103°C에서 환류가 일어났다. 반응물을 HPLC에 의해 모니터링하였다.



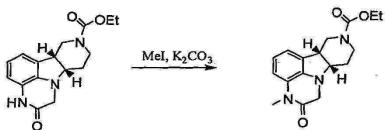
[0811]

[0812]

실시예 6: (6bR,10aS)-에틸 3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-3-메틸-2-옥소-1H-페리도[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트의 제조

[0813]

(6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-2-옥소-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트(17.3 g, 57.4 mmol), K₂CO₃(15.8 g, 114 mmol) 및 요오드화메틸(66 mL, 1060 mmol)을 2 L 압력병에 넣고, 500 mL의 아세톤을 첨가하였다. 병을 5.5 시간 동안 109°C에서 오일조에서 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 아세톤 및 과잉의 요오드화메틸을 진공 하에서 제거하고, 200 mL의 물을 첨가한 후, DCM으로 추출하였다. DCM 총을 조합하고, 염수로 세정하고, 건조시켰다(Na₂SO₄). 용매를 증발시켜 (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-3-메틸-2-옥소-1H-페리도[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트를 얻었다.



[0814]

[0815]

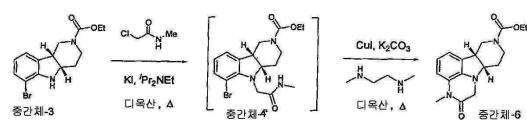
실시예 6-A: (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-3-메틸-2-옥소-1H-페리도[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트의 제조

[0816]

상기 실시예 6에 대한 대안으로서, 화학식 1D의 화합물로부터 출발하여 원판 방법으로 (6bR,10aS)-에틸 3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-3-메틸-2-옥소-1H-페리도[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트도 제조할 수 있다. 2 L 4목 둥근 바닥 플라스크에 자기 교반기, 환류 응축기, 질소 입구, 제어기가 있는, 테플론으로 덮인 K형 온도 탐침, 및 가열 맨틀을 구비시켰다. 플라스크에 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라하이드로-1H-페리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트(250 g, 769 mmol), N-메틸 클로로아세트아미드(124 g, 1153 mmol, 1.5 당량), 요오드화칼륨(191.5 g, 1160 mmol, 1.5 당량), 디이소프로필 에틸아민(266 mL, 1531 mmol, 2.0 당량) 및 디옥산(625 mL)을 채웠다. 출발 기질의 3%가 HPLC에 의해 관찰될 때까지(약 48 시간), 약 103°C의 환류 온도로 반응물을 가열하였다. N-메틸 클로로아세트아미드 및 디이소프로필 에틸아민의 추가 충전물이 필요 할 수도 있다. 그 다음, 반응물을 약 80°C로 냉각시키고, 이 온도에서 요오드화구리(29.2 g, 153.8 mmol, 0.2 당량), 탄산칼륨(232.5 g, 1682 mmol, 2.2 당량), 디메틸에틸렌 디아민(49.6 mL, 461 mmol, 0.6 당량) 및 추가의 디옥산(375 mL)을 첨가하였다. 그 다음, 반응물을 재가열 환류시키고, HPLC에 의해 모니터링하였다. 약 103°C에서 환류가 일어났다. 반응물을 HPLC에 의해 모니터링하였다.

[0817]

완료시, 반응물을 약 40°C로 냉각시키고, 플래쉬 등급 실리카겔(625 g, 2.5 g/g)의 마개에 부었다. 이를 (진공 하에서) 6.25 L의 에틸 아세테이트로 용리하였다. 용리액을 고상 잔류물(320 g)로 농축한 후, 고온 에탄올(800 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 다음 날, 이를 0 내지 5°C로 냉각시키고, 1 시간 동안 숙성시킨 후, 여과하였다. 케이크를 냉 에탄올(150 mL)로 세정하고, 공기 건조시켜 170 g(70%)의 생성물을 HPLC에 의해 >99A% 순수한 백색 고체로서 얻었다. 15 분에 걸쳐 HPLC 10:90 내지 90:10 CH₃CN:H₂O. 2 분 동안 90:10으로 유지. 0.025% TFA 완충액, 1.5 mL/분, 220 nm에서 UV, Phenomenex Jupiter C18 컬럼 4.6 mm × 250 mm. 생성물은 총 이온 크로마토그램에서 LC/MS에 의해 75A% 순수하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.28(t, J = 6.9Hz, 3H), 1.86-1.96(m, 2H), 2.72(br, 1H), 3.09-3.48(m, 7H), 3.86-4.21(m, 5H), 6.75(dd, J = 1.2, 7.8Hz, 1H), 6.82(t, J = 7.8Hz, 1H), 6.90(dd, J = 1.2, 7.2Hz, 1H).



[0818]

[0819]

실시예 7: (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트의 제조

[0820]

실온에서 15 분에 걸쳐 50 mL의 THF 중 (6bR, 10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-2-옥소-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트(18.0 g, 약 57 mmol)의 혼탁액에 BH₃ · THF(THF 중 1M, 143 mL, 143 mmol)를 적가하여 (6bR, 10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트를 제조할 수 있다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉수조에서 냉각시키고, 150 mL의 6N HCl을 적가하였다. THF를 진공 하에서 제거한 후, pH 9가 될 때까지 2N NaOH를 첨가한 후, 500 mL의 DCM으로 추출하였다. DCM 층을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 미정제 (6bR, 10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]-퀴녹살린-8-카르복실레이트를 얻었다.

[0821]

대안적으로, (6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린은 하기와 같이 제조할 수 있다: THF(약 50 mL)를 사용하여 오버헤드 교반기, 질소 입구 및 K형 테플론으로 덮인 온도 탐침을 구비한 5 L 3목 등근 바닥 플라스크에 (6bR, 10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-2-옥소-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트(218 g, 691.3 mmol)를 채웠다. 반응 용기를 3 회 진공/N₂ 페징한 후, 부가 깔때기를 통해 THF 중 BH₃-THF 착체의 1M 용액(1962 mL, 1962 mmol, 2.8 당량)을 천천히 첨가하였다. 그 다음, 생성된 투명 용액을 60°C에서 가열하였다. 그 다음, 결과로 나온 배취를 약 17 시간 동안 60°C에서 교반하였고, HPLC에 의해 미반응 기질이 약 3.0%인 89.0%의 소정 생성물을 나타냈다. 배취를 추가 3 시간 동안 60°C에서 교반한 후, 냉조에서 약 10°C로 냉각시켰다. 배취에 내부 온도를 25°C 이하로 유지하면서 부가 깔때기를 통해 MeOH(327 mL, 8073 mmol, 11.7 당량)를 천천히 첨가하였다. 결과로 나온 배취를 약 30 분 동안 냉조에서 교반하고, 진공 하에서 농축하여 황색 페이스트를 얻었다. 그 다음, 미정제 페이스트를 EtOAc(2180 mL)와 H₂O(2180 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과한 후, 감압 하에서 농축하여 227.6 g의 황색 액체를 얻었다. 액체의 HPLC 분석은 RRt 0.62에서 불순물이 2.6%이고 출발물질이 2.5%인 89%의 소정 생성물을 나타냈다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.28 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.79-1.95 (m, 2H), 2.74-2.92 (m, 5H), 3.02-3.22 (m, 2H), 3.22-3.38 (m, 3H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.78-4.24 (m, 4H), 6.41(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.7Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 14.9, 24.7, 37.7, 39.9, 41.4, 44.4, 45.8, 50.7, 61.4, 65.0, 109.3, 113.3, 120.6, 128.8, 135.1, 138.2, 155.6.



[0822]

실시예 8: (6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린의 제조

[0823]

(6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트(약 18.5 g, 57 mmol), KOH(12.7 g, 226 mmol) 및 n-부탄올을 300 mL 압력병에 넣고, 3 시간 동안 120°C의 오일조에서 가열하였다. n-부탄올을 진공 하에서 제거하고, 300 mL의 물을 첨가한 후, DCM으로 추출하였다. DCM 층을 조합하고, 염수로 세정한 후, 건조시켰다(Na₂SO₄). 용매를 증발시켜 (6bR, 10aS)-에틸-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린을 얻었다.

[0824]

대안적으로, 5 L 3목 등근 바닥 플라스크에, 나머지 중간체-7을 진한 HCl(1090 mL)에 미정제 상태로 용해시킨 후, (6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트를 5 L 반응 용기에 첨가하였다. 생성된 용액을 15 시간 동안 95°C에서 가열하였다. 그 다음, 배취를 냉조에서 약 10°C로 냉각시키고, MTBE(1090 mL)를 첨가하였다. 그 다음, 배취에 내부 온도를 30°C 이하로 유지하면서 부가 깔때기를 통해 25% NaOH 용액(1308 mL)을 천천히 첨가하였다. 수층은 NaOH 용액 첨가 후 pH > 14를 나타냈다. 그 다음, 배취에 EtOAc(1090 mL)를 첨가하고, 생성된 암색 혼합물을 약 5 분 동안 냉조에서 교반하였다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(1090 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(1090 mL)로 세정하고, 여과한 후, 감압 하에서 농축하여 166.8 g의 암갈색 액체(이론적 수득량 158.5 g)를 얻었다. 액체의 HPLC 분석은 88.1%의 소정 생성물을 나타냈다. 생성물의 ¹H NMR이 일치하였고, 5%를 초과하는 단일 불순물을 나타내지 않았다.

다. LC-MS 분석은 $M/e = 230$ ($M+1$)인 약 93%의 주요 피크를 나타냈다. 생성물을 냉실에서 질소 분위기 하에 보관하였다. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.71–1.97 (m, 2 H), 2.58–2.70 (m, 1 H), 2.80–2.92 (m, 6 H), 2.98–3.12 (m, 2 H), 3.26–3.37 (m, 3 H), 3.55–3.64 (m, 1 H), 6.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H), 6.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H).



[0826]

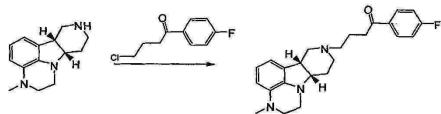
[0827] 실시예 9: 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논의 제조

[0828]

디옥산(65 mL) 및 툴루엔(65 mL) 중 (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린(약 11.8 g, 약 50 mmol), 4-클로로-4'-플루오로부티로페논(15.0 g, 74.8 mmol), 트리에틸아민(30 mL, 214 mmol) 및 요오드화칼륨(12.6 g, 76 mmol)의 혼탁액을 7 시간 동안 가열 환류시켰다. 여과 및 용매의 증발 후, 200 mL의 DCM을 첨가하였다. DCM 용액을 염수로 세정하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 약 55 mL로 농축하였다. 농축액을 600 mL의 0.5N HCl 에테르 용액에 적가하였다. 고체를 여과하고, 에테르로 세정한 후, 물에 용해시켰다. 생성된 수용액을 2N NaOH로 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. DCM 층을 조합하고, 염수(2×200 mL)로 세정하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 크로마토그래피하여 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논을 얻었다.

[0829]

디옥산의 사용에 대한 대안으로서, 3-펜타논 중에서 반응을 수행할 수 있다. 기계적 교반기, 질소 입구, 환류용축기 및 온도 탐침이 구비된 5 ℥ 3목 둥근 바닥 플라스크에 230 g의 (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-페리도-[3',4':4,5]-페롤로[1,2,3-데]퀴녹살린(1 mol), 249.78 g의 KI(1.5 mol, 1.5 당량), 194.12 g의 $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.5 mol, 1.5 당량), 301.76 g의 4-클로로-4'-플루오로부티로페논(1.5 mol, 1.5 당량) 및 2300 mL의 3-펜타논을 채웠다. 생성된 혼합물을 17 시간 동안 95°C(내부 온도)에서 가열한 후, HPLC로 반응 완료를 확인하였다. 그 다음, 배취를 빙조로 약 10°C로 냉각시킨 후, 5% NaOH 용액(2300 mL)을 첨가하였다. 그 다음, 분리된 수층을 EtOAc(2300 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 EtOAc로 예비 패킹된 실리칼 젤(15 g)의 패드를 통해 여과하였다. 그 다음, 실리카 젤을 EtOAc(2300 mL)로 플러싱하였다. 조합된 여액을 감압 하에서 농축하여 암갈색 액체를 얻었다. 그 다음, 액체에 EtOAc(2300 mL)를 첨가하고, 1.5 N HCl 용액(2300 mL)을 첨가하였다. 배취를 약 20 분 동안 실온에서 교반하고, 층을 절단하였다. 분리된 유기층을 1.5 N HCl 용액(1150 mL)으로 추출하고, 층을 분리하였다. 조합된 수층을 빙조에서 약 10°C로 냉각시키고, EtOAc(2300 mL)를 첨가하였다. 그 다음, 교반 혼합물에 내부 온도를 25°C 이하로 유지하면서 부가 칼때기를 통해 25% NaOH 용액(1000 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 20 분 동안 빙조에서 교반하고, 층을 분리하였다. 수층은 pH 종이에 의해 11 내지 12의 pH를 나타냈다. 수층을 EtOAc(1150 mL)로 재추출하고, 층을 절단하였다. 조합된 유기층을 염수(1150 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 (230 g) 상에서 건조시킨 후, 여과하고, 진공 하에서 농축하여 368.8 g의 암갈색 액체를 얻었다. 미정제 유리 염기를 암냉실에서 질소 분위기 하에서 보관하였다.



[0830]