



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0029527
(43) 공개일자 2022년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) C07D 213/73 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0115748
(22) 출원일자 2021년08월31일
심사청구일자 2021년08월31일
(30) 우선권주장
1020200110236 2020년08월31일 대한민국(KR)

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
김원석
서울특별시 성북구 길음로 118, 415동 1403호 (길음동, 길음뉴타운)
권용주
서울특별시 영등포구 시흥대로 589-8, 201동 602호 (대림동, 신대림자이)
임세영
서울특별시 서대문구 이화여대1길 33, 802호 (대현동)
(74) 대리인
특허법인엠에이피에스

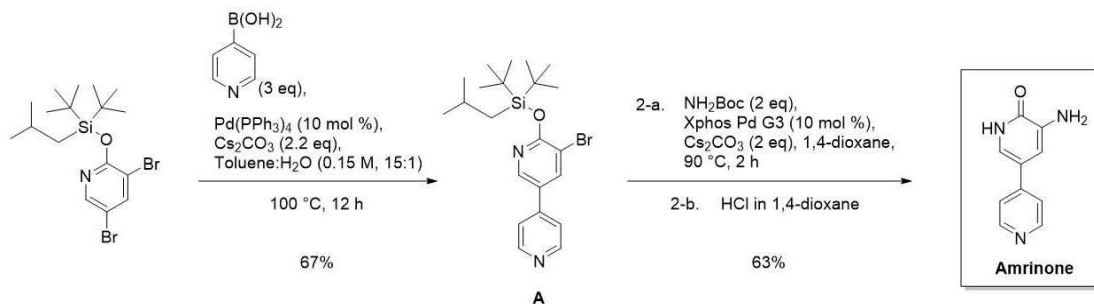
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 위치선택적 스즈키 커플링 반응을 포함하는 암리논 유도체의 제조방법

(57) 요약

본원은 위치선택적 스즈키 커플링 반응을 포함하는 암리논 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 9/04 (2018.01)

C07D 213/73 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711127186
과제번호	2019M1A2A2072417
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	기후변화대응기술개발(R&D)
연구과제명	도시 생활구조물 CIGS 태양전지용 고효율 고색순도 컬러링 원천기술 개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345334012
과제번호	2021R1A6A1A10039823
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	기초과학연구소
기 여 율	1/2
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2021.06.01 ~ 2022.02.28

명세서

청구범위

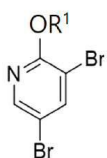
청구항 1

(a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 2-피리디닐 보론산, 3-피리디닐 보론산, 또는 4-피리디닐 보론산과 위치선택적 스즈키 커플링 반응시켜 중간 생성물을 수득하는 것; 및

(b) 상기 중간 생성물을 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물과 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 암리논 유도체를 수득하는 것

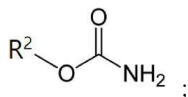
을 포함하는, 암리논 유도체의 제조방법:

[화학식 1]



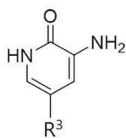
;

[화학식 2]



;

[화학식 3]



;

상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,

R^1 은 $-\text{Si}R^aR^bR^c$ 이며,

R^a , R^b , 및 R^c 는, 각각 독립적으로, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기이고,

R^2 는 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기이고,

R^3 는 2-피리디닐기, 3-피리디닐기, 또는 4-피리디닐기임.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 R^a , R^b , 및 R^c 는, 각각 독립적으로, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, iso-펜틸기, sec-펜틸기, tert-펜틸기, neo-펜틸기, 또는 3-펜틸기 중에서 선택되는 것이고,

상기 R^2 는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, iso-펜틸기, sec-펜틸기, tert-펜틸기, neo-펜틸기, 또는 3-펜틸기 중에서 선택되는 것인, 암리논 유도체

의 제조방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 (a) 및 상기 (b)는, 각각 독립적으로, Pd-함유 촉매 존재 하에서 수행되는 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 (a) 및 상기 (b)는, 각각 독립적으로, 염기 화합물 존재 하에서 수행되는 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 염기 화합물은 Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KOtBu , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , NaOH 및 NEt_3 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 (a)는 톨루엔: H_2O = 12:1 내지 18:1의 용매 존재 하에서 수행되는 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 (a)의 반응 온도는 80°C 내지 120°C 인 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 (a)의 반응 시간은 10 시간 내지 14 시간인 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 중간 생성물의 수득률은 60% 이상인 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 암리논 유도체의 수득률은 60% 이상인 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 (b)의 반응 온도는 70℃ 내지 110℃인 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 (b)의 반응 시간은 1 시간 내지 4 시간인 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 (b)는 산처리 하는 것을 추가 포함하는 것인, 암리논 유도체의 제조방법.

발명의 설명

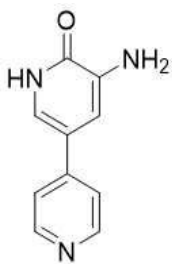
기술 분야

[0001] 본원은 위치선택적 스즈키 커플링 반응을 포함하는 암리논 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암리논(amrinone)은 포스포디에스테라제 (PDE; phosphodiesterase) 억제제로서 철분 펌핑 조력과 심장 박출량 개선 등 급성 비대상성 심부전의 치료에 단기적으로 심장 이식 수술을 기다리는 환자에게는 장기적으로 사용되고 있는 약물이다. 상기 포스포디에스테라제 억제제는 수축력을 강화시켜 심박출량을 증가시키며, 혈관 평활근을 직접 이완시킴으로써 말초혈관 저항과 심장으로 돌아오는 혈액 양을 감소시킨다. 하지만, 현재 암리논 조성물 및 투여 방법은 심각한 합병증, 심각한 부정맥, 또는 저혈압 사건을 유발할 수 있는 문제점이 있다.

[0003] 암리논은 정맥 주사로 투여되며 빠르게 분포하고 간 대사를 거쳐 콩팥으로 배설된다. 하기는 암리논의 구조를 나타낸 것이다:



[0004]

[0005] 이전에 보고된 "Synthesis of a stable pyridyl boronate and its reaction with aryl and heteroaryl halides, Durrant, Steven J. *et al*, *Heterocycles*, 2006, 70, 509-517" 및 "Process for preparing 5-amino-[3,4'-bipyridin]-6(1H)-one, Poslinska-Bucewka, Halina *et al*, Pol., 183826, 31 Jul 2002"에는 다섯 단계 이상의 합성법들이 개시되어 있으며, 현재 고온에서의 반응 조건 및 연이은 산, 염기 반응으로 비교적 온화한 합성 조건이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

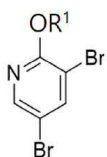
[0006] 본원은 위치선택적 스즈키 커플링 반응을 포함하는 암리는 유도체의 제조방법을 제공하고자 한다.

[0007] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

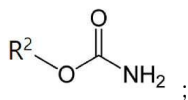
[0008] 본원의 제 1 측면은, (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 2-피리디닐 보론산, 3-피리디닐 보론산, 또는 4-피리디닐 보론산과 위치선택적 스즈키 커플링 반응시켜 중간 생성물을 수득하는 것; 및 (b) 상기 중간 생성물을 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물과 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 암리는 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 암리는 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0009] [화학식 1]



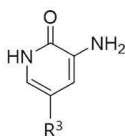
[0010] ;

[0011] [화학식 2]



[0012] ;

[0013] [화학식 3]



[0014] ;

[0015] 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,

[0016] R¹은 -SiRᵃRᵇRᶜ이며,

[0017] Rᵃ, Rᵇ, 및 Rᶜ는, 각각 독립적으로, 선형 또는 분지형의 C₁-5 알킬기이고,

[0018] R²는 선형 또는 분지형의 C₁-5 알킬기이고,

[0019] R³는 2-피리디닐기, 3-피리디닐기, 또는 4-피리디닐기임.

발명의 효과

[0020] 본원의 구현예들에 따른 위치선택적 스즈키 반응을 이용한 암리는 합성법은 종래의 암리는 합성법에 비하여 축소된 단계를 통해 암리는 유도체를 제조할 수 있는 특징이 있다.

[0021] 기존에 공개된 암리는 합성법의 탈보호기 반응에 수소 가스를 사용해야 하는 위험성이 있는 반면, 본원의 구현예들에 따른 위치선택적 스즈키 반응을 이용한 암리는 합성법은 비교적 온화한 조건의 산처리를 통해 탈보호기 반응을 수행할 수 있는 특징이 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은, 본원의 일 실시예에 있어서, 암리논의 합성 단계를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0024] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 “연결”되어 있다고 할 때, 이는 “직접적으로 연결”되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 “전기적으로 연결”되어 있는 경우도 포함한다.

[0025] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 “상에” 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.

[0026] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 “포함”한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 “약”, “실질적으로” 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.

[0028] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~ 하는 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.

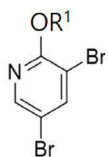
[0029] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 “이들의 조합(들)”의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0030] 본원 명세서 전체에서, “A 및/또는 B”의 기재는, “A 또는 B, 또는 A 및 B”를 의미한다.

[0032] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.

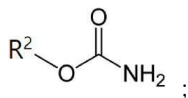
[0034] 본원의 제 1 측면은, (a) 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 2-피리디닐 보론산, 3-피리디닐 보론산, 또는 4-피리디닐 보론산과 위치선택적 스즈키 커플링 반응시켜 중간 생성물을 수득하는 것; 및 (b) 상기 중간 생성물을 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물과 반응시켜 하기 화학식 3으로서 표시되는 암리논 유도체를 수득하는 것을 포함하는, 암리논 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0035] [화학식 1]



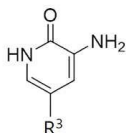
[0036] ;

[0037] [화학식 2]



[0038] ;

[0039] [화학식 3]



[0040] ;

- [0041] 상기 화학식 1 내지 화학식 3에서,
- [0042] R^1 은 $-SiR^aR^bR^c$ 이며,
- [0043] R^a , R^b , 및 R^c 는, 각각 독립적으로, 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기이고,
- [0044] R^2 는 선형 또는 분지형의 C_{1-5} 알킬기이고,
- [0045] R^3 는 2-피리디닐기, 3-피리디닐기, 또는 4-피리디닐기임.
- [0046] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^a , R^b , 및 R^c 는, 각각 독립적으로, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, iso-펜틸기, sec-펜틸기, tert-펜틸기, neo-펜틸기, 또는 3-펜틸기 중에서 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^a , R^b , 및 R^c 는, 각각 독립적으로, iso-부틸기 또는 tert-부틸기일 수 있다.
- [0047] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^2 는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, iso-프로필기, n-부틸기, iso-부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, iso-펜틸기, sec-펜틸기, tert-펜틸기, neo-펜틸기, 또는 3-펜틸기 중에서 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^2 는 tert-부틸기일 수 있다.
- [0048] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 R^1 은 디-tert-부틸이소부틸실릴(di-tert-butylisobutylsilyl)기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0049] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a) 및 상기 (b)는, 각각 독립적으로, Pd-함유 촉매 존재 하에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 Pd-함유 촉매는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐($Pd(PPh_3)_4$), 팔라듐 아세테이트($Pd(OAc)_2$) 및 (2-디사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트 ((2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate, XPhos Pd G3) 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0050] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a) 및 상기 (b)는, 각각 독립적으로, 염기 화합물 존재 하에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 염기 화합물은 Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $KOtBu$, Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , $NaOH$ 및 NEt_3 중에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이는, 상기 (a) 및 상기 (b)가 염기성 조건 하에서 수행됨을 의미하는 것일 수 있다.
- [0051] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)는, 톨루엔: H_2O = 약 12:1 내지 약 18:1의 용매 존재 하에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 톨루엔: H_2O 의 비는 약 12:1 내지 약 18:1, 약 12:1 내지 약 17:1, 약 12:1 내지 약 16:1, 약 12:1 내지 약 15:1, 약 13:1 내지 약 18:1, 약 13:1 내지 약 17:1, 약 13:1 내지 약 16:1, 약 13:1 내지 약 15:1, 약 14:1 내지 약 18:1, 약 14:1 내지 약 17:1, 약 14:1 내지 약 16:1, 또는 약 14:1 내지 약 15:1일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)는, 톨루엔: H_2O = 약 15:1의 용매 존재 하에서 수행되는 것이 가장 바람직하다.
- [0052] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)의 반응 온도는 약 80℃ 내지 약 120℃인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)의 반응 온도는 약 80℃ 내지 약 120℃, 약 80℃ 내지 약 115℃, 약 80℃ 내지 약 110℃, 약 80℃ 내지 약 105℃, 약 85℃ 내지 약 120℃, 약 85℃ 내지 약 115℃, 약 85℃ 내지 약 110℃, 약 85℃ 내지 약 105℃, 약 90℃ 내지 약 120℃, 약 90℃ 내지 약 115℃, 약 90℃ 내지 약 110℃, 약 90℃ 내지 약 105℃, 약 95℃ 내지 약 120℃, 약 95℃ 내지 약 115℃, 약 95℃ 내지 약 110℃, 또는 약 95℃ 내지 약 105℃인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)의 반응 온도는 약 100℃인 것이 가장 바람직하다.
- [0053] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)의 반응 시간은 약 10 시간 내지 약 14 시간인 것일 수 있으나, 이에 제한

되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)의 반응 시간은 약 10 시간 내지 약 14 시간, 약 10 시간 내지 약 13 시간, 약 10 시간 내지 약 12 시간, 약 11 시간 내지 약 14 시간, 약 11 시간 내지 약 13 시간, 약 11 시간 내지 약 12 시간, 약 12 시간 내지 약 14 시간, 또는 약 12 시간 내지 약 13 시간인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)의 반응 시간은 약 12 시간인 것이 가장 바람직하다.

[0054] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 중간 생성물의 수득률은 약 60% 이상인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 중간 생성물의 수득률은 약 60% 이상, 약 61% 이상, 약 62% 이상, 약 63% 이상, 약 64% 이상, 약 65% 이상, 약 66% 이상, 또는 약 67% 이상인 것일 수 있다.

[0055] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 암리논 유도체의 수득률은 약 60% 이상인 것일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 암리논 유도체의 수득률은 약 60% 이상, 약 61% 이상, 약 62% 이상, 약 63% 이상인 것일 수 있다.

[0056] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)는 1,4-디옥산, 테트라하이드로퓨란, 및 2-메틸테트라하이드로퓨란 중에서 선택되는 용매 존재 하에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0057] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)의 반응 온도는 약 70℃ 내지 약 110℃, 약 70℃ 내지 약 105℃, 약 70℃ 내지 약 100℃, 약 70℃ 내지 약 95℃, 약 75℃ 내지 약 110℃, 약 75℃ 내지 약 105℃, 약 75℃ 내지 약 100℃, 약 75℃ 내지 약 95℃, 약 80℃ 내지 약 110℃, 약 80℃ 내지 약 105℃, 약 80℃ 내지 약 100℃, 약 80℃ 내지 약 95℃, 약 85℃ 내지 약 110℃, 약 85℃ 내지 약 105℃, 약 85℃ 내지 약 100℃, 또는 약 85℃ 내지 약 95℃인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)의 반응 온도는 약 90℃인 것이 가장 바람직하다.

[0058] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)의 반응 시간은 약 1 시간 내지 약 4 시간인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)의 반응 시간은 약 1 시간 내지 약 4 시간, 약 1 시간 내지 약 3 시간, 약 1 시간 내지 약 2 시간, 약 2 시간 내지 약 4 시간, 또는 약 2 시간 내지 약 3 시간인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)의 반응 시간은 약 2 시간인 것이 가장 바람직하다.

[0059] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)는 산처리 하는 것을 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서 상기 산처리는 HCl, 및 트리플루오로아세트산 (trifluoroacetic acid, TFA) 중에서 선택되는 하나 이상의 산 화합물에 의해 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0061] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

[0064] 1. 암리논 합성법 (Amrinone synthesis method)

[0065] ① 시작 물질로서 3,5-디브로모-2-하이드록시피리딘 (3,5-dibromo-2-hydroxypyridine)의 하이드록시기의 H가 디-tert-부틸이소부틸실릴(di-tert-butyisobutylsilyl, BIBS)기로 치환된 것을 사용하였고, 커플링 물질로서 4-피리디닐 보론산 (4-pyridinyl boronic acid, 3 당량)을 사용하였으며, 촉매 Pd(PPh₃)₄ 10 몰%, Cs₂CO₃ 2.2 당량, 및 톨루엔:H₂O = 15:1의 조건에서 커플링 반응을 수행하여, 피리딘 고리의 5번 탄소에 치환된 중간 생성물인 화합물 A(도 1 참조)를 수득하였다. 반응온도 100℃, 반응시간 12 시간의 반응 조건에서 상기 화합물 A의 수득률은 67%이었다.

[0066] ② 상기 화합물 A 에 tert-부틸 카바메이트(tert-butyl carbamate) 2 당량, (2-디사이클로헥실포스포노-2', 4', 6' -트리이소프로필-1,1' -바이페닐)[2-(2' -아미노-1,1' -바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트 ((2-Dicyclohexylphosphino-2', 4', 6' -triisopropyl-1,1' -biphenyl)[2-(2' -amino-1,1' -biphenyl)]palladium(II) methanesulfonate, XPhos Pd G3) 10 몰%, Cs₂CO₃ 2 당량, 및 1,4-디옥산 용매 0.17 M를 첨가한 후 90℃의 온도로 2 시간 동안 반응을 진행하였다. TLC로 상기 화합물 A가 모두 반응된 것을 확인한 후, 1,4-디옥산(1,4-dioxane)이 첨가된 HCl을 5 당량 첨가하고, 반응온도 90℃, 반응시간 1 시간의 조건에서 반응을 진행하였다. 반응 완료 후 온도를 낮추어 용매를 제거하고, DMSO 용매로 반복적으로 여과하여 타겟

물질인 암리논을 63%의 수율로 수득하였다.

[0068] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

[0069] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1

