



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0033781

(43) 공개일자 2016년03월28일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07C 319/02</i> (2006.01) <i>C07C 319/14</i> (2006.01)
 <i>C07C 321/08</i> (2006.01) <i>C07C 323/22</i> (2006.01)
 <i>C07C 327/22</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07C 319/02</i> (2013.01)
 <i>C07C 319/14</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7004651</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년07월23일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년02월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/065853</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/011206
 국제공개일자 2015년01월29일</p> <p>(30) 우선권주장
 1313238.6 2013년07월24일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인
 아백신 에이에스
 노르웨이, 엔-7052 트론드헤임, 노달 브룬즈 베이 2에이</p> <p>(72) 발명자
 산드베르크 마르셀
 노르웨이 엔-0349 오슬로 가우스타달린 21 신테티카 에이에스</p> <p>아우크러스트 인거 라이던
 노르웨이 엔-0349 오슬로 가우스타달린 21 신테티카 에이에스</p> <p>(74) 대리인
 제일특허법인</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **다중불포화된 케톤 화합물의 제조 방법**

(57) 요약

본 발명은, 하나 이상의 산화방지제의 존재 하에 미츠노부(Mitsunobu) 반응의 특정한 적용을 사용하는, 특정 다중불포화된 화합물의 제조에 관한 것이다. 본 발명자들은, 유리한 케톤 화합물로 궁극적으로 전환될 수 있는 약학적으로 허용가능한 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터 화합물을 직접 제조하는 방법을 발견하였으며, 이때 특정 미츠노부 화학을 사용하여, 원치않는 산화 및 시스/트랜스 이성질화를 실질적으로 감소시키거나 배제한다.

(52) CPC특허분류

C07C 321/08 (2013.01)

C07C 323/22 (2013.01)

C07C 327/22 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- (1) 제 1 용기 내에서, 카복실산 또는 티오산을, 포스핀 및 아조다이크아복실레이트 화합물의 존재 하에, 상기 용기 내의 본질적으로 모든 카복실산 또는 티오산을 탈보호시키는 조건 하에 조합하는(combining) 단계;
- (2) 제 2 용기 내에서, 다중불포화된 알코올 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 조합하는 단계; 및
- (3) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터를 형성하는 단계를 포함하는, 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터의 제조 방법.

청구항 2

- (1) 제 1 용기 내에서, 다중불포화된 티오산을, 포스핀 및 아조다이크아복실레이트 화합물의 존재 하에, 상기 용기 내의 본질적으로 모든 티오산을 탈보호시키는 조건 하에 조합하는 단계;
- (2) 제 2 용기 내에서, 다중불포화된 알코올 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 조합하는 단계;
- (3) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, 다중불포화된 티오에스터를 형성하는 단계; 및
- (4) 상기 단계 (3)의 다중불포화된 티오에스터에, 상기 단계 (2)에서 사용된 산화방지제와 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 가하고, 다중불포화된 티올을 제조하기에 충분한 조건 하에 상기 단계 (3)으로부터의 티오에스터를 환원시키는 단계를 포함하는, 다중불포화된 티올의 제조 방법.

청구항 3

- (1) 제 1 용기 내에서, 다중불포화된 티오산을, 포스핀 및 아조다이크아복실레이트 화합물의 존재 하에, 상기 용기 내의 본질적으로 모든 티오산을 탈보호시키는 조건 하에 조합하는 단계;
- (2) 제 2 용기 내에서, 하기 화학식 I의 다중불포화된 알코올 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 조합하는 단계:

[화학식 I]

R-OH

[상기 식에서, R은 C₉₋₂₃-다중불포화된 탄화수소임];

- (3) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, 다중불포화된 티오에스터를 형성하는 단계;
- (4) 상기 단계 (3)의 다중불포화된 티오에스터에, 상기 단계 (2)에서 사용된 산화방지제와 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 가하고, 다중불포화된 티올(RSH)을 제조하기에 충분한 조건 하에 상기 단계 (3)으로부터의 티오에스터를 환원시키는 단계; 및
- (5) 상기 다중불포화된 티올을, 임의적으로 추가 첨가된 산화방지제의 존재 하에, 하기 화학식 I의 화합물과 반응시켜, 이상적으로 하기 화학식 II의 다중불포화된 케톤 화합물을 형성하는 단계:

[화학식 I]

(LG)R³COX

[상기 식에서,

X는 전자-끌개(electron withdrawing) 기이고,

R^3 은, 이탈 기(LG)를 수반하는 C_{1-3} 알킬렌 기임]

[화학식 II]

R^2-CO-X

[상기 식에서,

R^2 는, 케톤 기로부터 β , γ 또는 δ 위치에 S 원자가 개입된 C_{10-24} 다중불포화된 탄화수소 기이고;

X는 전자-끌개 기임]

를 포함하는, 다중불포화된 케톤 화합물의 제조 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용가능한 산화방지제가 토코페롤인, 제조 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중불포화된 티오에스터가 HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상 순수한, 제조 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 다중불포화된 티오에스터가 HPLC(면적%)로 결정시 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상 또는 95% 이상 순수한, 제조 방법.

청구항 7

제 3 항에 있어서,

상기 다중불포화된 케톤이 HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상 순수한, 제조 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 다중불포화된 케톤이 HPLC(면적%)로 결정시 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상 또는 95% 이상 순수한, 제조 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 포스핀이 트라이페닐포스핀인, 제조 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 아조다이카복실레이트가 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(DIAD)인, 제조 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단계 (1)의 티오산 또는 산에 대해 과잉 물량의 포스핀 및 아조다이카복실레이트가 존재하는, 제조 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중불포화된 알코올이 하기 화학식 I의 알코올인, 제조 방법:

[화학식 I]

R-OH

상기 식에서, R은, 임의적으로 S, O, N, SO 및 SO₂로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자 또는 헤테로원자들의 그룹이 개입되고 임의적으로 치환된 C₉₋₂₃ 불포화된 탄화수소 기이고, 이때 상기 탄화수소 기는 2개 이상, 바람직하게는 4개 이상의 이중 결합을 포함한다.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중불포화된 알코올이, 5개의 이중 결합을 포함하는 C₁₈ 알코올인, 제조 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 다중불포화된 알코올이 (2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-올인, 제조 방법.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중불포화된 티오에스터가, 5개의 이중 결합을 포함하는 C₁₈ 다중불포화된 티오아세트산 에스터인, 제조 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 다중불포화된 티오아세트산 에스터가 S-((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일)에탄티오에이트인, 제조 방법.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

(A) 제 1 용기 내에서, 포스핀, 아조다이크복실레이트 및 티오아세트산을 용매 중에서 조합하여 혼합물을 형성하고, 상기 티오아세트산의 완전한 탈보호가 일어나도록 하는 단계;

(B) 제 2 용기 내에서, (2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-올(C₁₈ 알릴형(allylic) 알코올) 및 산화방지제를 조합하는 단계;

(C) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, S-((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일)에탄티오에이트를 제조하는 단계

를 포함하는 제조 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

임의적으로, (D) HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도로 에스터를 정제하는 조건 하에, 상기 단계 (C)에서 생성된 에스터를 건조-플래쉬 크로마토그래피로 처리하는 단계;

(E) 에스터 기를 환원시켜 대응 티올((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-티올)을 생성하

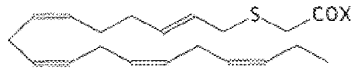
는 조건 하에, 상기 단계 (C) 또는 (D)에서 생성된 임의적으로 정제된 S-((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타에인-1-일) 에탄티오에이트를 금속 카보네이트, 예컨대 탄산 칼륨 및 토코페롤과 접촉시키는 단계

를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

(F) 하기 화합물



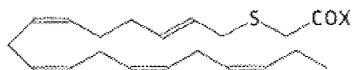
[상기 식에서, X는 CF_3 임]

을 생성하는 조건 하에, 상기 단계 (E)에서 생성된 티올을 3-브로모-1,1,1-트라이플루오로아세톤과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 20

제 3 항에 있어서,

상기 케톤이 하기 화합물인, 제조 방법:



상기 식에서, X는 CF_3 이다.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 다중불포화된 알코올이, 친전자성 환원제, 예컨대 DIBALH의 존재 하에 이의 대응 알데하이드의 환원에 의해 수득되는 것인, 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 일반적으로, 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 티오에스터에서 이의 대응 티올로의 전환 및 상기 티올에서 다중불포화된 케톤으로의 전환에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은, 다중불포화된 티오에스터 및 이에 따른 후속적인 티올 및 다중불포화된 케톤 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 이때 이러한 합성 동안 원치 않는 산화 및 시스/트랜스 이성질화 반응을 실질적으로 감소시키거나 배제한다.

배경 기술

[0002]

많은 생물학적으로 활성인 다중불포화된 지방산은 시스 배치의 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진다. 자유 라디칼은 이러한 결합으로부터 덜 바람직한 트랜스 배치로의 이성질화를 지원하는 것으로 보고되었다. 시스/트랜스 이성질화는, 예를 들어 생물학적 활성을 감소시키고/시키거나 합성을 복잡하게 만듦으로써, 약학 용도로 의도된 다중불포화된 화합물에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 문헌[C. Ferreri et al. (2007) Mol. Biotech. 37:19]; 문헌[Chatgililoglu, C et al. (2002) Free Rad. Biology & Medicine, 33: 1681]; 및 국제 특허 출원 공개 제 WO 2002/100991 호를 참조한다.

[0003]

전부는 아니지만 일부 자유 라디칼은 특정 다중불포화된 화합물의 시스/트랜스 이성질화를 지원하는 것으로 보고되었다. 라디칼-매개된 산화의 동역학은 제조할 불포화된 화합물의 화학적 성질, 온도, pH, 광의 존재 또는

부제, 산소 등을 비롯한 여러 매개변수에 의존하는 것으로 생각된다. 자유 라디칼은 환경에서 자연적으로 발생하거나, 특정 화학 반응으로부터 원치 않는 부산물로서 생성되는 것으로 보고되었다. 예를 들어, 문헌[Mengele, E.A et al. (2010) Mos. Univ. Chemistry Bull 65: 210]을 참조한다.

[0004] 산화 및 탄소-탄소 이중 결합의 시스/트랜스 이성질화를 감소시키려는 시도가 있었다. 하나의 접근법에서는, 원치 않는 산화 반응을 감소시키기 위해, 산화방지제, 예컨대 옥틸 갈레이트, 아스코르브산, 폴리페놀, 머캅토에탄올, 베타-카로텐, 또는 2,6,-다이-3급-부틸-4-메틸페놀(BHT)이 첨가되었다. 문헌[Mengele, E.A, ibid; Klein, E and N. Weber (2001) J. Agric. Food Chem. 49: 1224]; 및 문헌[Hung, W-L, et al. (2011) J. Agric. Food Chem. 1968]을 참조한다.

[0005] 특정 다중불포화된 트라이플루오로메틸 케톤 화합물이 유용한 생물학적 활성을 갖는 것으로 보고되었다. 예를 들어, 미국 특허 제 7,687,543 호; 및 문헌[Huiler, A et al. (2012) Br. J. Pharm. 167: 1691]을 참조한다.

[0006] 특정 다중불포화된 케톤의 제조 방법이 개시되었다. 특정 다중불포화된 트라이플루오로메틸 케톤의 합성을 개시하는 하나의 방법에서는, 미즈노부(Mitsunobu)-유형 반응을 사용하여, 알코올을 대응 티오에스터로 전환하였다. 다중불포화된 트라이플루오로메틸 케톤(문헌에서 화합물 18)을 71% 수율로 생성하는 다른 화학 반응이 언급되었다. 문헌[Holmeide, A and L. Skattebol (2000) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 2271]을 참조한다.

[0007] 약학 용도로 의도된 화합물은, 예컨대 70% 이상의 높은 수율로 제조되어야 한다는 일반적인 인식이 있다. 덜 만족스러운 수율은 원치 않는 부산물과 관련될 수 있다. 이는 주요 생성물(API)로부터 제거하기가 비싸거나 어려워져서, 추가의 약학적 개발을 어렵게 만들 수 있다. 또한, 규제 기관은 흔히 약학 용도로 의도된 화합물 중의 부산물의 자세한 분석을 요구한다. 이러한 요구는 대량생산 비용을 엄두도 못 낼 정도로 높게 만들 수 있다.

[0008] 미즈노부 반응은, 특히 포스핀 및 아조다이크복실레이트를 사용하여, 새로운 작용기(흔히, 에스터)를 1급 또는 2급 알코올에 부가하는 것을 포함하는 것으로 보고되었다. 이러한 반응의 기작은 복잡한 것으로 보고되었으며, 반응 중간체의 정체와 관련해서는 논란이 존재한다. 예를 들어, 문헌[But, T and P. Toy (2007) Chem. Asian J. 2: 1340]; 및 문헌[Swamy, K.C et al. (2009) Chem. Rev. 109: 2551]을 참조한다. 이는, 특정 미즈노부 반응의 결과를 예측하기 어렵게 만든다.

[0009] 많은 경우, 미즈노부 반응은, 알코올, 카복실산 반응물 및 포스핀을 용매 중에서 저온에서 함께 혼합함으로써 수행된다. 그 다음, 아조다이크복실레이트를 일반적으로 가하고, 이 반응물을 몇시간 동안 교반하여, 카복실산이 알코올과 반응하여 에스터를 형성하도록 한다. 본 발명자들은, 이러한 공정이 본 발명의 다중불포화된 화합물의 맥락에서 불순물을 제공함을 발견하였다. 예를 들어, 이러한 반응 순서는 흔히 원치 않는 산화, 및/또는 시스/트랜스 이성질화를 유발하고, 또한 HPLC 상의 분명한 불순물 피크를 유발한다.

[0010] 본 발명자들은, 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터 및 결과적으로 대응 다중불포화된 케톤(이는 적합한 정제 후, 생성물에 의한 최소한의 산화 및 시스/트랜스 이성질화를 갖는 약학 등급의 화합물을 생성함)의 제조 방법을 찾았다.

발명의 내용

[0011] 본 발명자들은, 미즈노부 반응의 사용이 통상적으로는, 약학 용도로 충분한 순도 및 수율을 갖는 다중불포화된 케톤을 제공하지 않음을 발견하였다. 그러나, 놀랍게도, 본 발명자들은, 하나 이상의 산화방지제의 존재 하에 특정 반응 순서가 사용되는 경우, 약학 용도에 적합한 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 미즈노부 화학이 사용될 수 있음을 발견하였다. 더욱 구체적으로, 본 발명자들은, 본원에서 논의되는 유리한 케톤 화합물로 궁극적으로 전환될 수 있는 약학적으로 허용가능한 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터 화합물을 직접 제조하는 방법을 발견하였으며, 이때 원치 않는 산화 및 시스/트랜스 이성질화를 실질적으로 감소시키거나 배제한다. 본 발명의 방법의 실시는, 본원에 개시된 용도를 비롯한 약학 용도에 적합한 다양한 다중불포화된 케톤 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0012] 따라서, 본 발명의 목적은, 본원에서 논의되는 유리한 케톤 화합물로 궁극적으로 전환될 수 있는 약학적으로 허용가능한 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터 화합물을 제조하는 것이며, 이때 원치 않는 산화 및 시스/트랜스 이성질화를 실질적으로 감소시키거나 배제한다. 본 발명의 방법은, 산화방지제의 존재 하에 특정 미즈노부 화학을 사용하여, 알코올에서 에스터 또는 더욱 바람직하게는 티오에스터로 전환시키는 것을 포함한다.

[0013] 또한, 본 발명의 목적은, 높은 순도, 예컨대 흔히 규제 기관에서 요구하는 순도로 표적 화합물을 제공하는 것이다. 미즈노부 반응의 맥락에서, 이는, 상기 다중불포화된 알코올의 첨가 이전에 상기 반응에서 본질적으로 모

든 티오산 또는 산 친핵체(acid nucleophile)를 탈보호시킴으로써 달성될 수 있는 것으로 제안되었다. 또한, 전술된 이로인 효과는, 상기 알코올을 상기 친핵체에 첨가하기 이전에 상기 다중불포화된 알코올을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제와 조합함으로써 증폭될 수 있는 것으로 생각된다. 놀랍게도, 산화방지제의 존재는 미츠노부 화학의 성공에 영향을 미치지 않는다.

[0014] 또한, 바람직하게는, 후속 반응에서의 산화 또는 시스/트랜스 이성질화에 대한 가능성을 최소화하기 위해, 상기 다중불포화된 케톤의 형성에 대한 후속 단계가, 동일하거나 상이한 약학적으로 허용가능한 산화방지제의 존재 하에 수행된다.

[0015] 사용되는 다중불포화된 알코올이, 상기 다중불포화된 알코올을 제조하기에 충분한 조건 하에, 다중불포화된 알데하이드와 적합한 친전자성 환원제의 접촉을 통해 제조되는 경우, 이 역시 본 발명의 범주 이내이다. 또한, 온화한 친전자성 환원제의 사용이 이중 결합의 원치않는 환원을 감소시켜, 전체 합성이 더 우수한 순도를 달성하도록 돕는 것으로 생각된다.

[0016] 따라서, 하나의 양태의 견지에서, 본 발명은,

[0017] (1) 제 1 용기 내에서, 카복실산 또는 티오산을, 포스핀 및 아조다이크복실레이트 화합물의 존재 하에, 상기 용기 내의 본질적으로 모든 카복실산 또는 티오산을 탈보호시키는 조건 하에 조합하는 단계;

[0018] (2) 제 2 용기 내에서, 다중불포화된 알코올 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 조합하는 단계; 및

[0019] (3) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터를 형성하는 단계

[0020] 를 포함하는, 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터의 제조 방법을 제공한다.

[0021] 또다른 양태의 견지에서, 본 발명은,

[0022] (1) 제 1 용기 내에서, 다중불포화된 티오산을, 포스핀 및 아조다이크복실레이트 화합물의 존재 하에, 상기 용기 내의 본질적으로 모든 티오산을 탈보호시키는 조건 하에 조합하는 단계;

[0023] (2) 제 2 용기 내에서, 다중불포화된 알코올 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 조합하는 단계;

[0024] (3) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, 다중불포화된 티오에스터를 형성하는 단계; 및

[0025] (4) 상기 단계 (3)의 다중불포화된 티오에스터에, 상기 단계 (2)에서 사용된 산화방지제와 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 가하고, 다중불포화된 티올을 제조하기에 충분한 조건 하에 상기 단계 (3)으로부터의 티오에스터를 환원시키는 단계

[0026] 를 포함하는, 다중불포화된 티올의 제조 방법을 제공한다.

[0027] 또다른 양태의 견지에서, 본 발명은,

[0028] (1) 제 1 용기 내에서, 다중불포화된 티오산을, 포스핀 및 아조다이크복실레이트 화합물의 존재 하에, 상기 용기 내의 본질적으로 모든 티오산을 탈보호시키는 조건 하에 조합하는 단계;

[0029] (2) 제 2 용기 내에서, 다중불포화된 알코올 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 조합하는 단계;

[0030] (3) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, 다중불포화된 티오에스터를 형성하는 단계;

[0031] (4) 상기 단계 (3)의 다중불포화된 티오에스터에, 상기 단계 (2)에서 사용된 산화방지제와 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 가하고, 다중불포화된 티올(RSH)을 제조하기에 충분한 조건 하에 상기 단계 (3)으로부터의 티오에스터를 환원시키는 단계; 및

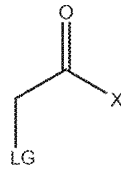
[0032] (5) 상기 다중불포화된 티올을, 임의적으로 추가 첨가된 산화방지제의 존재 하에, 하기 화학식 I의 화합물과 반응시켜, 이상적으로, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 다중불포화된 케톤 화합물을 형성하는 단계:

[0033] [화학식 I]

[0034] (LG)R³COX

[0035] [상기 식에서,

[0036] X는 전자-끌개(electron withdrawing) 기이고,



[0037] R³은, 이탈 기(LG)를 수반하는 알킬렌 기(예컨대, $\text{LG}-\text{CH}_2-$, 이때 X는 전자-끌개 기이고, LG는 이탈 기임)이다]

[0038] 를 포함하는, 다중불포화된 케톤 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0039] 또다른 양태의 견지에서, 본 발명은, 상기 정의된 바와 같은 방법의 생성물을 제공한다.

[0040] 또다른 양태의 견지에서, 본 발명은, 약학적으로 허용가능한 1,1,1-트라이플루오로-3-(((2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일)티오)프로판-2-온의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은,

[0041] (A) 제 1 용기 내에서, 트라이페닐포스핀, 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(DIAD) 및 티오아세트산을 용매 중에서 조합하여 혼합물을 형성하고, 이 혼합물을, 바람직하게는 0 내지 5°C에서 약 10 내지 60분 동안 반응시켜, 완전한 탈보호가 일어나도록 하는 단계;

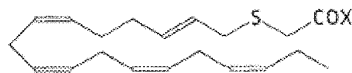
[0042] (B) 제 2 용기 내에서, (2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-올 및 (+/-)-α-토코페롤을 조합하는 단계;

[0043] (C) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을, 바람직하게는 10분 내지 1시간 동안 혼합하여, S-((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일) 에탄티오에이트를 제조하는 단계;

[0044] (D) HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도로 에스테르를 정제하는 조건 하에, 상기 단계 (C)에서 생성된 에스테르를 건조-플래쉬 크로마토그래피로 처리하는 단계;

[0045] (E) 에스테르 기를 환원시켜 대응 티올((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-티올)을 생성하는 조건 하에, 상기 단계 (D)에서 생성된 정제된 에스테르를 탄산 칼륨 및 (+/-)-α-토코페롤과 접촉시키는 단계;

[0046] (F) 하기 구조식의 케톤을 생성하는 조건 하에, 상기 단계 (E)에서 생성된 티올을 3-브로모-1,1,1-트라이플루오로아세톤과 접촉시키는 단계:



[0047]

[0048] [상기 식에서, X는 CF₃임]; 및

[0049] (G) HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도로 케톤을 정제하는 조건 하에, 상기 단계 (F)에서 생성된 조질 케톤을 건조-플래쉬 크로마토그래피로 정제하는 단계

[0050] 를 포함한다.

[0051] 또다른 양태의 견지에서, 본 발명은, 약학적으로 허용가능한 1,1,1-트라이플루오로-3-(((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-3,6,9,12,15-펜타엔-1-일)티오)프로판-2-온의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은,

[0052] (A) 제 1 용기 내에서, 트라이페닐포스핀, 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(DIAD) 및 티오아세트산을 용매 중에서 조합하여 혼합물을 형성하고, 이 혼합물을, 바람직하게는 0 내지 5°C에서 약 10 내지 60분 동안 반응시켜, 완전한 탈보호가 일어나도록 하는 단계;

[0053] (B) 제 2 용기 내에서, (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-3,6,9,12,15-펜타엔-1-올 및 (+/-)-α-토코페롤을 조합하는 단계;

[0054] (C) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을, 바람직하게는 10분 내지 1시간 동안 혼합하여, S-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-3,6,9,12,15-펜타엔-1-일) 에탄티오에이트를 제조하는 단계;

[0055] (D) HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도로 에스터를 정제하는 조건 하에, 상기 단계 (C)에서 생성된 에스터를 건조-플래시 크로마토그래피로 처리하는 단계;

[0056] (E) 에스터 기를 환원시켜 대응 티올((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-3,6,9,12,15-펜타엔-1-티올)을 생성하는 조건 하에, 상기 단계 (D)에서 생성된 정제된 에스터를 탄산 칼륨 및 (+/-)- α -토코페롤과 접촉시키는 단계;

[0057] (F) 조질의 하기 화합물



[0058]

[0059] [상기 식에서, X는 CF_3 임]

[0060] 을 생성하는 조건 하에, 상기 단계 (E)에서 생성된 티올을 3-브로모-1,1,1-트라이플루오로아세톤과 접촉시키는 단계; 및

[0061] (G) HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도로 케톤을 정제하는 조건 하에, 상기 단계 (F)에서 생성된 조질 케톤을 건조-플래시 크로마토그래피로 정제하는 단계

[0062] 를 포함한다.

[0063] 본 발명의 임의의 방법에서, 친전자성 환원제, 예컨대 DIBALH의 존재 하에 상기 다중불포화된 알코올이 이의 대응 알데하이드의 환원에 의해 수득되는 경우가 또한 바람직하다.

[0064] 또다른 양태의 견지에서, 본 발명은, 상기 정의된 바와 같은 방법의 생성물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0065] 도 1 내지 8은 본원의 다양한 실시예의 생성물을 나타내는 HPLC 크로마토그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 정의

[0067] 용어 "다중불포화된 에스터" 또는 "다중불포화된 티오에스터"는, 복수의 이중 결합 및, 물론, 에스터 또는 티오에스터 기를 함유하는 탄화수소쇄를 함유하는 화합물을 지칭한다.

[0068] "다중불포화된 알코올"은, 복수의 이중 결합 및, 물론, 알코올을 함유하는 탄화수소쇄를 함유하는 화합물을 지칭한다.

[0069] "다중불포화된 케톤"은, 복수의 이중 결합 및, 물론, 케톤을 함유하는 탄화수소쇄를 함유하는 화합물을 지칭한다.

[0070] "티오산"은, $-\text{CO}-\text{SH}$ 기를 함유하는 화합물이다. 본 발명의 방법의 단계 (1)에 사용되는 카복실산 또는 티오산은 일반적으로, 250 g/mol 이하의 Mw를 갖는 저 Mw 화합물이다.

[0071] 일반적으로, 본 발명의 임의의 다중불포화된 케톤은 500 g/mol 미만, 바람직하게는 450 g/mol 이하, 더욱 바람직하게는 400 g/mol 이하의 Mw를 가질 것이다.

[0072] 용어 "약학적으로 허용가능한"은, 일반적으로 비독성이고, 생물학적으로 바람직하지 않지 않고, 수의학 용도 및/또는 인간의 약학 용도에 허용가능한 약제의 제조에 유용함을 의미한다.

[0073] 본 발명은, 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터 및 궁극적으로 다중불포화된 티올 및 다중불포화된 케톤의 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 높은 수율 및 높은 순도를 제공한다. 특히, 적합한 정제 이후, 본 발명의 공정 단계는 약제 등급의 표적 화합물을 제공하는 것으로 생각된다.

[0074] 본 발명은, 다중불포화된 에스터 또는 티오에스터를 제조하고, 임의의 티오에스터를 환원시켜 티올을 형성하고, 규제 당국에서 흔히 요구하는 수율 및 순도로 화합물을 제공하는 조건 하에 상기 티올을 케톤으로 후속적으로 전환시키는 방법을 제공한다. 예를 들어, 또한 임의의 이론에 의해 구속되고자 하지 않으면서, 상기 단계 (2)에서 상기 다중불포화된 알코올을 첨가하기 이전에, 상기 단계 (1)에서 본질적으로 모든 산/티오산을 탈보호시

키고 이에 따라 소모함으로써, 상기 단계 (3)에서 원치않는 산화 생성물의 생성을 감소시키거나 심지어 배제할 수 있는 것으로 생각된다.

[0075] 본 발명의 방법에서 단계 (2)에 사용되는 출발 물질은 다중불포화된 알코올이다. 바람직하게는, 상기 알코올이 하기 화학식 I의 알코올이다:

[0076] [화학식 I]

[0077] R-OH

[0078] 상기 식에서, R은, 임의적으로 S, O, N, SO 및 SO₂로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자 또는 헤테로원자들의 그룹이 개입되고 임의적으로 치환된 C₉₋₂₃ 불포화된 탄화수소 기이고, 이때 상기 탄화수소 기는 2개 이상, 바람직하게는 4개 이상의 이중 결합을 포함한다.

[0079] 임의의 R 기에서, 이중 결합이 공액결합되지 않는 경우가 바람직하다. R 기는 바람직하게는 5 내지 9개의 이중 결합, 바람직하게는 5 내지 8개의 이중 결합, 예를 들면 5 내지 7개의 이중 결합, 예컨대 5 또는 6개의 이중 결합을 포함한다.

[0080] 또한, 상기 이중 결합이 하이드록실 기와 공액결합되지 않는 경우가 바람직하다.

[0081] R 기에 존재하는 이중 결합은 시스 또는 트랜스 배치일 수 있지만, 존재하는 이중 결합의 대다수(즉, 50% 이상)가 시스 배치인 경우가 바람직하다. 다른 유리한 실시양태에서, R 기에서의 모든 이중 결합이 시스 배치이거나, 모든 이중 결합은, OH 기에 가장 가까운 이중 결합(이는 트랜스 배치일 수 있음)을 제외하고는 시스 배치이다.

[0082] R 기는 9 내지 23개의 탄소 원자, 바람직하게는 11 내지 19개의 탄소 원자, 특히 16 내지 18개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 탄소 원자들은 바람직하게는 R 기에서 선형이다.

[0083] R 기에는 하나 이상의 헤테로원자 또는 헤테로원자들의 그룹이 개입될 수 있지만, 이는 바람직하지 않으며, R 기 주쇄는 바람직하게는 탄소 원자만 함유한다.

[0084] R 기는 임의적으로 치환될 수 있으며, 예를 들어 할로, C₁₋₆ 알킬(예컨대, 메틸) 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되는 3개 이하의 치환기를 수반할 수 있다. 이러한 치환기는, 존재하는 경우, 바람직하게는 비극성이고 작다(예컨대 메틸 기). 그러나, R 기가 비치환된 채로 남아 있는 경우가 바람직하다.

[0085] R 기는 바람직하게는 선형이다(즉, R 쇠에 분지가 없다). 이는 바람직하게는 천연 공급원, 예컨대 장쇄 지방산 또는 에스터로부터 유도된다. 특히, R 기는 아라키돈산, 도코사헥사엔산 또는 아이코사펜타엔산으로부터 유도될 수 있다.

[0086] 따라서, 본 발명에 사용되는 다중불포화된 알코올은 대응 지방산 또는 알데하이드로부터 유도된 것일 수 있다(하기 반응식 1에 도시된 바와 같음). 또한, 본 발명자들은, 상기 다중불포화된 알코올이 이의 대응 알데하이드로부터 유도되고, 상기 다중불포화된 알코올이 바람직하게는, 상기 다중불포화된 알코올을 제조하기에 충분한 조건 하에 다중불포화된 알데하이드를 적합한 친전자성 환원제와 접촉시킴을 포함하는 반응에서 수득됨을 발견하였다. 임의의 이론에 의해 구속되고자 하지 않으면서, 온화한 친전자성 환원제의 사용은 이중 결합의 원치않는 환원을 감소시킴으로써, 전체 합성이 더 우수한 수율 및 순도를 달성하도록 돕는 것으로 생각된다.

[0087] 이와 관련하여, 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBALH)의 사용이 특히 바람직하다. 놀랍게도, 본 발명자들은, 널리 공지된 일부 다른 환원제, 예컨대 나트륨 보로하이드라이드가 이러한 반응에 성공적으로 사용될 수 없으며, 그 이유는, 이것이 다수의 불순물 형성을 증가시키기 때문임을 발견하였다. DIBALH의 사용이 이성질화를 감소시키고, 이에 따라 불순물 형성을 최소화하는 것처럼 보이는 것은 놀라운 일이다.

[0088] 본 발명의 제 1 단계는 미즈노부 화학을 포함한다. 이러한 반응은 전형적으로, 알코올, 카복실산, 및 트라이페닐포스핀을 용매에 용해시키고, 이어서 용매에 용해된 아조다이카복실산을 첨가하는 것을 포함한다. 그러나, 이러한 방법은 본 발명의 경우에 효과가 없다.

[0089] 본 발명자들은, 본 발명의 화합물의 맥락에서 산화 및/또는 이성질화를 피하기 위해 반응 순서에 대한 변화를 제안한다. 본 발명자들이 사용하는 반응 순서가 상당한 이성질화 또는 산화 없이 우리의 표적 화합물을 제조할 가능성을 제공한다는 것을 놀라운 일이다. 따라서, 본 발명 이전까지는, 본 발명자들이 사용하는 특정 반응 순서가 원치않는 산화 및 시스/트랜스 이성질화의 문제를 해결할 것인지 불명확하였다. 더욱이, 본 발명자들이

사용하는 반응 순서가 심지어 산화방지제의 존재 하에 작용성이라는 것은 놀라운 일이다.

- [0090] 미츠노부 반응에 사용하는 것으로 공지된 임의의 아조다йка복실레이트 및 포스핀 화합물이 본원에 사용될 수 있다. 포스핀은, 구조식 R'_3P (이때, R은 유기 유도체, 전형적으로 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 기임)를 갖는 널리 공지된 유기인 화합물의 그룹이다. 아조다йка복실레이트는 구조식 $R''OOC-N=N-COO-R''$ (이때, R''은 유기 유도체, 예컨대 알킬 기 또는 아릴 기임)의 화합물이다.
- [0091] 따라서, 바람직한 포스핀은 하기 구조식을 포함한다:
- [0092] PY_3
- [0093] 상기 식에서, Y는 C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-12} 아릴알킬, C_{7-12} 알킬아릴, C_{3-10} 사이클로알킬, C_{4-10} -헤테로아릴, C_{6-10} -아릴O-이며, 임의의 이들은 임의적으로 NH_2 , NHR^a 및 NR^a_2 (이때, R^a 는 C_{1-6} 알킬임)로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.
- [0094] 적합한 헤테로아릴 기는 피리딘을 포함한다.
- [0095] 본 발명의 방법에 사용하기 바람직한 포스핀은 트리아릴포스핀, 예를 들면 트라이페닐포스핀 또는 알킬아릴포스핀, 예컨대 다이사이클로헥실페닐포스핀, 다이에틸페닐포스핀, 이소프로필다이페닐포스핀, 트라이부틸포스핀, 트라이사이클로헥실포스핀, 트라이헥실포스핀 및 트라이-n-옥틸포스핀이다. 관심 있는 다른 포스핀은 4-(다이메틸아미노)페닐다이페닐포스핀, 다이페닐-2-피리딜포스핀 및 페녹시다이페닐포스핀을 포함한다. 트리아릴포스핀, 예컨대 트라이페닐포스핀의 사용이 특히 바람직하다.
- [0096] 바람직한 아조다йка복실레이트 화합물은 하기 구조식의 화합물이다:
- [0097] $ZOOC-N=N-COO-Z$
- [0098] 상기 식에서, Z는 각각 독립적으로, C_{1-10} 알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-12} 아릴알킬, C_{7-12} 알킬아릴, C_{4-10} -헤테로아릴, C_{4-10} -헤테로사이클릭 또는 C_{3-10} 사이클로알킬이고, 임의의 이들은 임의적으로 할라이드로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.
- [0099] Z 기는 둘 다 바람직하게는 동일하다. 적합한 헤테로아릴 기는 피리딘을 포함한다. 적합한 헤테로사이클은 피페리딘 또는 피페라진을 포함한다.
- [0100] 적합한 아조다йка복실레이트 화합물은 전형적으로, 임의적으로 치환된 C_{1-6} -알킬 에스터, 예컨대 다이에틸 아조다йка복실레이트(DEAD), 다이-3급-부틸 아조다йка복실레이트 또는 다이이소프로필 아조다йка복실레이트(DIAD) 또는 임의적으로 치환된 아릴 에스터, 예컨대 다이-4-클로로벤질아조다йка복실레이트에 기초한다. 관심 있는 다른 화합물은 1,1'-(아조다йка보닐)다이피페리딘을 포함한다.
- [0101] 따라서, 일반적으로, 본 발명의 방법에 사용되는 포스핀 및 아조다йка복실레이트 화합물의 성질은 중요하지 않으며, 문헌에 공지된 임의의 공지된 포스핀 또는 아조다йка복실레이트 제제를 사용할 수 있다.
- [0102] 상기 다중불포화된 알코올은 카복실산 또는 티오산과 반응한다. 상기 카복실산 또는 티오산은 일반적으로 저분자량, 예컨대 250 g/mol 이하이다. 상기 카복실산 또는 티오산은 바람직하게는 1가 산 또는 모노티오산이다. 가장 바람직하게는, 이는 화합물 R^1COOH 또는 R^1COSH 이며, 이때 R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 기, C_{7-12} 알킬아릴 기 또는 C_{7-12} 아릴알킬 기(예컨대 벤질 또는 톨릴)이다. 이상적으로, R^1 은 에틸 또는 Me, 특히 Me이다.
- [0103] 따라서, 본 발명에서, 상기 정의된 바와 같은 화합물 R-OH와 화합물 R^1COOH 또는 R^1COSH 의 반응은 화합물 $R-OCOR^1$ 또는 $RSCOR^1$ 을 제공한다.
- [0104] 본 발명의 방법의 단계 (2)는 산화방지제(즉, 산화 반응을 억제하는 화합물)의 존재를 필요로 한다. 산화방지제가 소분자(예컨대, 500 g/mol 이하, 예컨대 250 g/mol 이하의 분자량을 갖는 분자)인 경우가 바람직하다. 산화방지제는 이상적으로는 FDA에 의해 사용이 승인된 것이어야 한다.
- [0105] 본 발명의 방법의 단계 (2)에 사용되는 산화방지제는 바람직하게는 부틸 하이드록시아니솔, 부틸 하이드록시톨루엔, 프로필 갈레이트, 토코페롤, 아스코르브산, 아스코빌 팔미테이트, 티오글리세롤, 티오글리콜산, 나트륨

바이설파이트, 나트륨 설파이트, 나트륨 메타바이설파이트, 에데테이트(edetate) 테트라나트륨, 또는 EDTA이다

[0106] 토코페롤, 특히(+/-)-알파-토코페롤의 사용이 특히 바람직하다.

[0107] 본 발명의 화합물이 주로 의학 용도에 사용되며, 따라서 사용되는 임의의 산화방지제가 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 것임을 이해할 것이다.

[0108] 상기 다중불포화된 알코올에 첨가되는 산화방지제의 양은 상기 다중불포화된 알코올의 0.01 내지 1 mol%, 0.1 내지 0.5 mol%일 수 있다.

[0109] 전형적인 미즈노부 반응은 복잡한 것으로 보고되었으며, 반응 중간체의 정체 및 활성화에 대해서는 논란이 존재한다. 그러나, 본 발명자들은, 상기 단계 (3)에서 다중불포화된 알코올을 첨가하기 이전에, 본질적으로 모든 산/티오산을 소모하는 것이, 결과적인 다중불포화된 에스터/티오에스터의 수율, 및 가장 중요하게는 순도를 많은 약학 용도에 허용가능한 수준으로 실질적으로 증가시킬 수 있음을 발견하였다. 본 발명자들은 또한, 약학적으로 허용가능한 산화방지제의 존재가, 많은 미즈노부 반응에서 사용되는 시약 및 조건에 의해 파괴되거나 달리 차단되거나 비활성화되지 않고, 원치않는 시스/트랜스 이성질화의 감소를 돕기 위해 본 발명의 방법에 사용될 수 있음을 알았다. 산화방지제의 존재가 상기 반응의 성공에 영향을 미치지 않음은 놀라운 일이다. 미즈노부 반응을 실질적으로 작용하게 하는 기작에 대한 불확실성을 고려하면, 추가적인 시약, 예컨대 산화방지제의 존재가 반응에서 생성되는 수많은 전이 중간체 화학종을 방해할 것인지에 대해서는 항상 의문이 존재한다.

[0110] 전형적으로, 1:1:1 비의 시약들이 미즈노부 반응에 사용될 것이다. 본 발명의 방법에서, 본 발명자들은 산 또는 티오산을 본질적으로 완전히, 바람직하게는 완전히 탈보호시키기 위해 충분한 포스핀 및 아조다이카복실레이트의 사용을 필요로 한다. 따라서, 특히, 과량의 산 또는 티오산이 존재해서는 안된다. 사실, 과량의 미즈노부 시약이 사용되는 경우가 바람직하다.

[0111] 단계 (1)에서의 반응은 저온, 바람직하게는 10℃ 미만, 예컨대 0 내지 5℃를 사용하여 제어될 수 있다. 상기 산 또는 티오산에서 이의 대응 카복실레이트 또는 티오카복실레이트 이온으로의 탈보호를 보장하기 위해, 단계 (1)의 혼합물을 이상적으로는 10분 내지 1시간, 예컨대 20분 이상 또는 30분 이상의 기간 동안 그대로 둔다. 완전한 탈보호를 보장하기 위해, 상기 산 또는 티오아세트산 대비 과량의 미즈노부 시약이 존재해야 함을 이해할 것이다.

[0112] 따라서, 이상적으로는, 상기 산 또는 티오산 대비 포스핀 및 아조카복실레이트 시약이 둘 다 1.1 몰 당량 이상으로 존재해야 한다. 이는, 완전한 탈보호가 일어나도록 보장할 것이다.

[0113] 이상적으로는, 포스핀, 아조다이카복실레이트 및 산/티오산의 블렌드가 용액, 특히 투명 용액을 형성한다. 반응이 일어나는 용기의 측면에 달라붙은 물질이 있어서는 안된다. 상기 탈보호는 빠르게 일어나기 때문에, 완전한 탈보호는 우수한 교반과 함께 매우 빠르게(최소한, 수초 이내), 확실하게는 10분의 기간 내에 일어나야 한다.

[0114] 완전한 탈보호가 일어나지 않은 경우, 그 자체는, 높은 수준의 불순물 면에서 최종 생성물에 드러난다. 완전한 탈보호되지 않은 경우, 최종 생성물 중에 10 중량% 이상의 불순물을 관찰할 수 있다.

[0115] 순도 면에서의 이로운 효과는, 상기 알코올을 상기 단계 (1)의 반응 물질에 첨가하기 이전에, 상기 단계 (2)에서 상기 다중불포화된 알코올을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제와 조합함으로써 증축되는 것으로 생각된다. 바람직하게는, 이들 단계 및 다중불포화된 케톤을 제조하기 위한 후속 단계가, 상기 반응의 시스/트랜스 이성질화에 대한 가능성을 최소화하도록, 동일하거나 상이한 약학적으로 허용가능한 산화방지제의 존재 하에 수행된다.

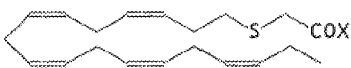
[0116] 본 발명의 방법의 단계 (3)에서의 실제 반응은 10분 내지 1시간이 걸릴 수 있으며, 임의의 편리한 온도, 예컨대 주위 온도에서 수행될 수 있다.

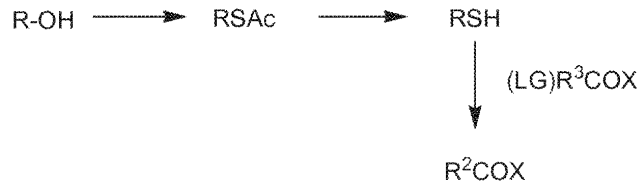
[0117] 다중불포화된 알코올의 몰량은 존재하는 산 또는 티오산의 양의 화학량론적 양임을 이해할 것이다. 티오에스터 또는 에스터가 형성되면, 이는 편리하게 후처리될 수 있으며, 예를 들어 건조-플래시 크로마토그래피로 처리될 수 있다. 이상적으로는, 상기 에스터 또는 티오에스터는 이 시점에서 HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도를 가져야 한다. 더욱 바람직하게는, 상기 순도는 91% 이상, 예컨대 92% 이상, 이상적으로는 93% 이상, 특히 94% 또는 심지어 95% 이상이어야 한다.

[0118] 본 발명의 방법은 상기 에스터 또는 티오에스터를 높은 수율로, 예컨대 70% 이상으로 생성하는 것으로

밝혀졌다. 또한, 본원의 실시예에서 보여지는 바와 같이, 본 발명은 HPLC 상에서 검출가능한 불순물의 존재를 제거할 수 있다.

- [0119] 바람직한 실시양태에서, 이어서, 본 발명의 방법에서 형성된 티오에스터 자체는 이의 대응 티올로 전환된다. 부반응, 불순물 형성 및 존재하는 이중 결합의 시스/트랜스 이성질화를 막기 위해, 이는 임의의 통상적인 환원 공정을 사용하여, 예컨대 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드를 사용하여 이론상 수행될 수 있지만, 본 발명자들은 이러한 반응을 산화방지제의 존재 하에 수행하는 것을 제안한다. 이론상으로는, 티오에스터의 형성으로부터의 잔량의 산화방지제가 존재하는 경우, 추가의 산화방지제가 필요하지 않을 수 있지만, 상기 산화방지제가 바람직하게는 이러한 단계에 첨가된다. 그러나, 전형적으로, 티오에스터의 형성 동안 첨가된 임의의 산화방지제는 티오에스터의 정제 동안 제거되며, 이에 따라 추가의 산화방지제가 필요하다.
- [0120] 이러한 산화방지제는 상기 방법의 단계 (2)에서 첨가된 것과 동일하거나 상이할 수 있다. 산화방지제는 바람직하게는 부틸 하이드록시아니솔, 부틸 하이드록시톨루엔, 프로필 갈레이트, 토코페롤, 아스코르브산, 아스코빌 팔미테이트, 티오글리세롤, 티오글리콜산, 나트륨 바이설파이트, 나트륨 설파이트, 나트륨 메타바이설파이트, 에데이트 테트라나트륨, 및 EDTA로부터 선택된다.
- [0121] 토코페롤의 사용이 특히 바람직하다. 또한, 첨가된/존재하는 산화방지제의 양은, 존재하는 다중불포화된 티오에스터 대비 대략 0.01 내지 1 mol%, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 mol%일 수 있다.
- [0122] 또한, 전술된 유리한 효과는, 다중불포화된 티올을 제조하기에 충분한 조건 하에, 다중불포화된 티오에스터를 적합한 온화한 친전자성 환원제와 접촉시킴을 포함하는 반응에서 다중불포화된 티올을 제조함으로써 추가로 개선될 수 있다. 임의의 이론에 의해 구속되고자 하지 않으면서, 하기 논의되는 바와 같은 온화한 친전자성 환원제의 사용이, 이중 결합의 원치않는 환원을 감소시켜, 전체 합성이 더 우수한 수율 및 순도를 달성하는 것을 돕는 것으로 생각된다.
- [0123] 적합한 환원제는 이상적으로는 금속 카보네이트, 예컨대 탄산 칼륨이다. 용매, 예컨대 메탄올의 사용이 적합하다.
- [0124] 따라서, 추가의 양태에 따라, 본 발명은, 약학적으로 허용가능한 다중불포화된 티올의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0125] (1) 제 1 용기 내에서, 티오산을, 포스핀 및 아조다리카복실레이트 화합물의 존재 하에, 상기 용기 내의 본질적으로 모든 티오산을 탈보호시키는 조건 하에 조합하는 단계;
- [0126] (2) 제 2 용기 내에서, 다중불포화된 알코올 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 산화방지제를 조합하는 단계;
- [0127] (3) 대응 다중불포화된 티오에스터를 제조하기에 충분한 조건 하에, 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하는 단계; 및
- [0128] (4) 상기 다중불포화된 티오에스터를 제 2 약학적으로 허용가능한 산화방지제와 접촉시키고, 다중불포화된 티올을 제조하기에 충분한 조건 하에, 생성 혼합물을 반응시키는 단계
- [0129] 를 포함한다.
- [0130] 따라서, 바람직한 티오에스터는 구조식 R-SCOR¹의 에스터이며, 이때 R 및 R¹은 상기 정의된 바와 같다. 바람직한 티올은 간단히 RSH이다.
- [0131] 이상적으로는, 상기 티올은 이 시점에서 HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도를 가져야 한다. 더욱 바람직하게는, 상기 순도는 91% 이상, 예컨대 92% 이상, 이상적으로는 93 % 이상, 특히 94% 또는 95% 이상이어야 한다.
- [0132] 본 발명의 방법은 상기 티올을 높은 수율로, 예컨대 70% 이상으로 제공하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 본원의 실시예에서 보여지는 바와 같이, 본 발명은 HPLC 상에서 검출가능한 불순물의 존재를 제거할 수 있다.
- [0133] 물론, 본 발명의 방법은 이상적으로, 약학 용도에 적합한 다양한 약학적으로 허용가능한 다중불포화된 케톤을 목적으로 한다. 바람직한 화합물은 전자-끌개 기, 및 케톤 기로부터 α , β , γ 또는 δ 위치에 황 원자를 포함하는 케톤 기를 포함한다. 전자-끌개 기 또는 EWG는 반응 중심으로부터 전자들을 끌어당긴다.
- [0134] 따라서, 본 발명의 바람직한 표적인 다중불포화된 케톤은 하기 화학식 II의 케톤이다:

- [0135] [화학식 II]
- [0136] R^2-CO-X
- [0137] 상기 식에서,
- [0138] R^2 는, 케톤 기로부터 α , β , γ 또는 δ 위치에 S 원자가 개입된 C_{10-24} 다중불포화된 탄화수소 기이고;
- [0139] X는 전자-끌개 기(EWG)이다.
- [0140] 본 발명의 임의의 화합물에 적합한 저자-끌개 기(X)는 CN, 페닐, $CHal_3$, $CHal_2H$, 또는 $CHalH_2$ 이며, 이때 Hal은 할로젠, 특히 F를 나타낸다. EWG는 특히 $CHal_3$, 예컨대 CF_3 이다.
- [0141] S 원자가 카보닐에 대해 베타 위치인 경우가 가장 바람직하다.
- [0142] 임의의 R^2 기에서, 이중 결합이 공액결합되지 않은 경우가 바람직하다. R^2 기는 바람직하게는 5 내지 9개의 이중 결합, 바람직하게는 5 내지 8개의 이중 결합, 예컨대 5 내지 7개의 이중 결합, 예컨대 5 또는 6개의 이중 결합을 포함한다.
- [0143] 또한, 상기 이중 결합이 하이드록실 기와 공액결합되지 않은 경우가 바람직하다.
- [0144] R^2 기에 존재하는 이중 결합은 시스 또는 트랜스 배치일 수 있지만, 존재하는 대부분(즉, 50% 이상)의 이중 결합이 시스 배치인 경우가 바람직하다. 다른 유리한 실시양태에서, R^2 기에서 모든 이중 결합은 시스 배치이거나, 모든 이중 결합은, S 기에 가장 가까운 이중 결합(이는 트랜스 배치일 수 있음)을 제외하고는 시스 배치이다.
- [0145] R^2 기는 10 내지 24개의 탄소 원자, 바람직하게는 12 내지 20개의 탄소 원자, 특히 17 내지 19개의 탄소 원자를 가질 수 있다.
- [0146] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은, 하기 식 (a)의 약학적으로 허용가능한 1,1,1-트라이플루오로-3-(((2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타에인-1-일)티오)프로판-2-온 또는 관련 화합물 (b)의 제조 방법을 제공한다(또한, 본원의 반응식 1 참조):
- [0147]  (a)
- [0148]  (b)
- [0149] 상기 식들에서, X는 CF_3 이다.
- [0150] 따라서, 본 발명의 방법의 마지막 단계는, 티올을 적합한 케톤과 반응시켜, 화학식 II의 목적 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 반응하는 케톤 화합물은 바람직하게는 하기 화학식 1의 케톤이다:
- [0151] [화학식 1]
- [0152] $(LG)R^3COX$
- [0153] 이때 R^3 은, 하기 반응식과 같이, 단계 (2)에서 사용되는 다중불포화된 알코올의 R 기와 함께 화학식 II에서 R^2 기를 형성한다:



[0154]

[0155] 상기 식에서, R³은 바람직하게는 C₁₋₃-알킬렌, 예컨대 메틸렌이고, LG는, 티올 기로 친핵적으로 치환된 이탈 기를 나타낸다.

[0156]

이탈 기는, 불균일 분해성(heterolytic) 결합 분할에서 한쌍의 전자와 함께 떠나는 분자 단편이다. 물론, 바람직하게는, (LG)R³-COX는 화합물 LG-CH₂-COX를 나타내며, 이때 LG는 이탈 기, 예컨대 할라이드, 토실, 메실 등이다. 이상적으로는, LG는 할라이드, 예컨대 Br이다. X는 상기 화학식에서 정의된 바와 같은 전자-끌개 기, 바람직하게는 역시 CF₃이다. 가장 바람직하게는 (LG)R³-COX는 BrCH₂-COCF₃이다.

[0157]

이러한 최종 반응 단계는, 상기 정의된 바와 같은 산화방지제의 존재 하에 수행될 수 있다. 또한, 산화방지제는 본질적으로 티오에스터 환원 단계로부터 이어진 대로 존재할 수 있으며, 시나리오상, 추가의 산화방지제를 첨가할 필요는 없을 수 있다. 그러나, 예컨대 형성된 티올이 정제되어, 이에 따라 산화방지제가 제거된 경우, 추가의 산화방지제를 첨가하는 것도 본 발명의 범주 이내이다.

[0158]

산화방지제가 사용되는 경우, 토크페롤의 사용이 특히 바람직하다. 또한, 첨가된/존재하는 산화방지제의 양은 다중불포화된 티올의 함량 대비 대략 0.01 내지 1 mol%, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 mol%이다.

[0159]

본원에 기술된 임의의 반응이 산소의 부재 하에, 예컨대 Ar 대기 하에 수행될 필요가 있음을 이해할 것이다.

[0160]

이상적으로는, 상기 케톤은 이 시점에서 HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도를 가져야 한다. 더욱 바람직하게는, 상기 순도는 91% 이상, 예컨대 92% 이상, 이상적으로는 93 % 이상, 특히 94% 또는 심지어 95% 이상이어야 한다.

[0161]

본 발명의 방법은 케톤을 높은 수율로, 예컨대 70% 이상으로 생성하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 본원 실시예에서 보여지는 바와 같이, 본 발명은 HPLC 상에서 검출가능한 불순물의 존재를 제거할 수 있다.

[0162]

가장 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 적어도 하기 단계를 포함한다:

[0163]

(A) 제 1 용기 내에서, 포스핀, 아조다이카복실레이트 및 티오아세트산을 용매 중에서 조합하여 혼합물을 형성하고, 상기 티오아세트산의 완전한 탈보호가 일어나도록 하는 단계;

[0164]

(B) 제 2 용기 내에서, (2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-올(C18 알릴형 알코올) 및 산화방지제를 조합하는 단계;

[0165]

(C) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, S-((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타에인-1-일) 에탄티오에이트를 제조하는 단계.

[0166]

더욱 구체적으로, 본 발명의 방법은 하기 단계를 필요로 한다:

[0167]

(A) 제 1 용기 내에서, 트라이페닐포스핀, 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(DIAD) 및 티오아세트산을 용매 중에서 조합하여 혼합물을 형성하고, 상기 티오아세트산의 완전한 탈보호가 일어나도록 하는 단계;

[0168]

(B) 제 2 용기 내에서, (2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-올 및 토크페롤을 조합하는 단계;

[0169]

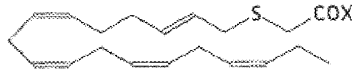
(C) 상기 제 1 및 제 2 용기의 내용물을 혼합하여, S-((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타에인-1-일) 에탄티오에이트를 제조하는 단계.

[0170]

이어서, (D) S-((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타에인-1-일) 에탄티오에이트를, HPLC(면적%)로 결정시 상기 90% 이상의 순도로 에스터를 정제하는 조건 하에, 건조-플래시 크로마토그래피로 처리하는 경우가 또한 바람직하다.

[0171] 또한, 상기 단계 (C) 또는 (D) 이후에,
 [0172] (E) 에스터 기를 환원시켜, 대응 티올((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-티올)을 생성하는 조건 하에, 상기 단계 (C) 또는 (D)에서 생성된 임의적으로 정제된 S-((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일) 에탄티오에이트를 금속 카보네이트, 예컨대 탄산 칼륨, 및 토크페롤과 접촉시키는 경우가 바람직하다.

[0173] 이어서, (F) 하기 화합물



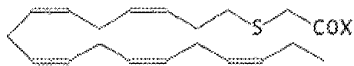
[0174]

[0175] [상기 식에서, X는 CF₃임]

[0176] 을 생성하는 조건 하에, 상기 단계 (E)에서 생성된 티올을 3-브로모-1,1,1-트라이플루오로아세톤과 접촉시키는 경우가 바람직하다.

[0177] 상기 화합물은 건조-플래시 크로마토그래피에서 HPLC(면적%)로 결정시 90% 이상의 순도로 정제되어, 약학적으로 허용가능한 화합물을 제공할 수 있다.

[0178] 또다른 양태에서, 본 발명은, 출발 알코올을 (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-3,6,9,12,15-펜타엔-1-올로 적절히 치환하는 상기 프로토콜에 따라, 약학적으로 허용가능한 하기 1,1,1-트라이플루오로-3-(((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-3,6,9,12,15-펜타엔-1-일)티오)프로판-2-온을 제조하는 방법을 제공한다:



[0179]

[0180] 상기 식에서, X는 CF₃이다.

[0181] 본 발명의 방법에서 제조된 화합물이, 예를 들어 만성 염증성 장애에서의 다양한 용도를 가짐이 이해될 것이다. 상기 화합물은 널리 공지된 기술을 사용하여 약학 조성물로 배합될 수 있다. 이러한 기술에 대한 추가의 논의는 여기서 필요하지 않다.

[0182] 이제, 본 발명은 하기 비제한적인 실시예 및 첨부된 도면을 참조하여 기술될 것이다.

[0183] **실시예**

[0184] **실시예 1**(1,1,1-트라이플루오로-3-(((2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일)티오)프로판-2-온 합성의 개요)

[0185] 하기 정보는, 다중불포화된 케톤의 합성에 대한 일반적인 개요를 제공한다. 하기 반응식 1을 참조하면, 단계 A 및 단계 B는 하기 실시예 6에서 보다 자세히 언급된다.

[0186] C18 알릴형 알코올의 제조에 대한 모든 단계(하기 반응식 1)는, 알데하이드에서 알코올로의 환원에서, 나트륨 보로하이드라이드 대신 다이이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBAL)를 사용하여 트랜스 이중 결합의 과-환원을 감소시키는 하나의 변형을 사용하되, 본질적으로 문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 2271-2276 (Skattebol and Holmeide)]에 기술된 바와 같이 수행되었다. 마지막 3개의 단계 동안(하기 반응식 1), 하기 예방/변형이 도입되었다:

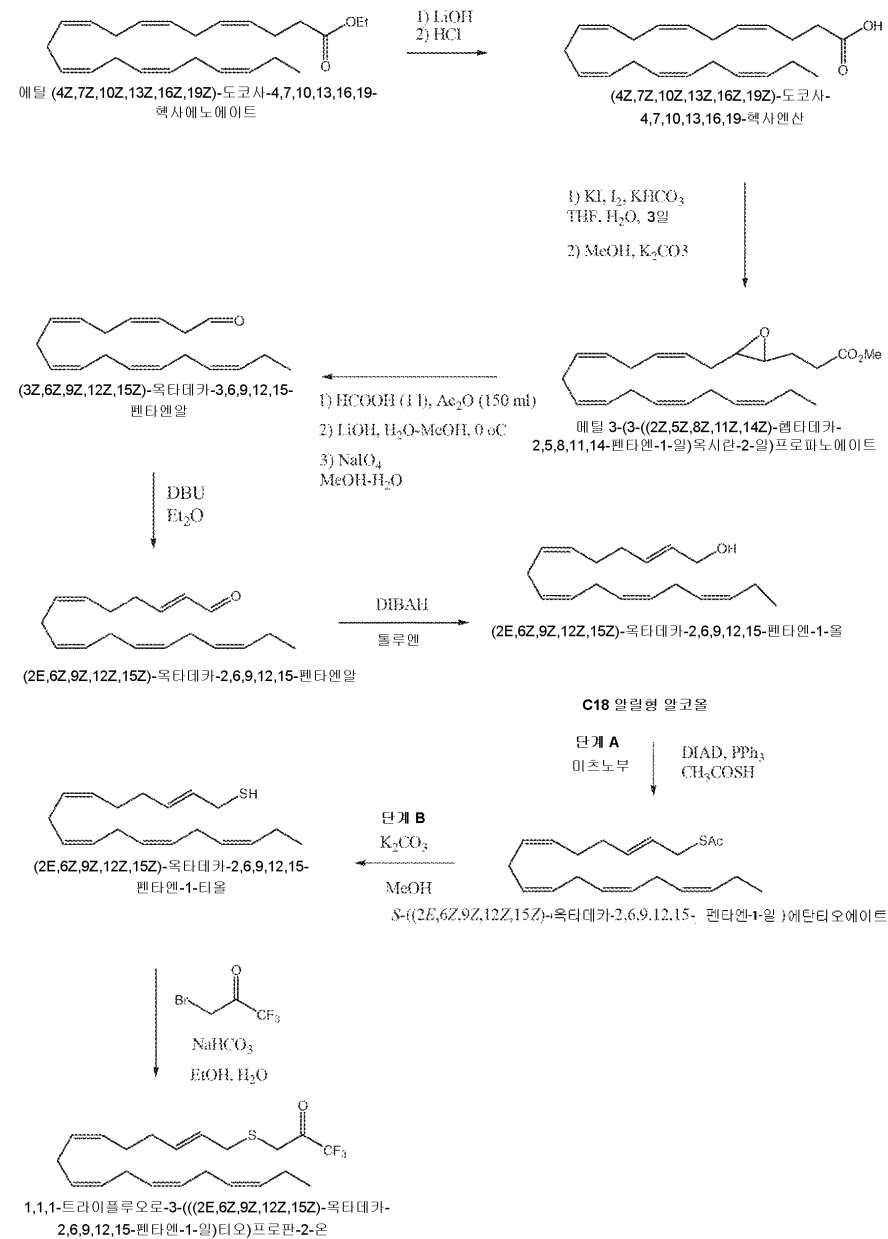
[0187] 모든 반응은 아르곤 대기 하에 수행되었다. 흠(fume) 후드 내의 광은 꺼야 했다. 광 보호와 관련된 다른 예방책은 불필요한 것으로 간주하였다. 또한, 마지막 3개의 단계(각각, (A), (B) 및 (C)로 지칭됨)는 알파-토크페롤의 존재 하에 수행한다. 이성질화를 방지하기 위해, 미즈노부 반응에서는 시약 첨가 순서가 중요하게 생각된다. C18 알릴형 알코올의 도입 이전에 모든 티오아세트산이 완전히 반응하는 것이 지극히 중요한 것으로 예상된다. 또한, 단계 (A)의 조질 및 정제된 생성물은 둘 다 아르곤으로 플러쉬되고, 격막으로 캡핑되고, 저장시 냉장고에 배치된다. 단계 (B)는 정제 없이 수행되지만, 저장이 필요한 경우, 조질 생성물은 역시 아르곤 대기 하에 -18℃에서 저장되어야 한다. 마지막 단계 동안, 조 생성물 및 정제된 물질 둘 다 아르곤 하에 유지되는 것이 보장되도록 세심한 주의가 요구된다.

[0188]

[반응식 1]

[0189]

1, 1, 1-트라이플루오로-3-(((2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2, 6, 9, 12, 15-펜타엔-1-일)티오)프로판-2-온의 합성의 개요



[0190]

[0191]

비교예 2(다중불화된 티오에스터의 생성이, 주요 생성물 피크 가까이로 이동하는 오염물을 생성함)



[0192]

[0193]

흡 후드 내의 광은 켜다. 광 보호와 관련된 다른 예방책은 불필요한 것으로 간주하였다. 아르곤 하에, 유리 마개를 갖는 200 ml 부피 플라스크 내에서 하기 용액을 제조하였다.

[0194]

(2E, 6Z, 9Z, 12Z, 15Z)-옥타데카-2, 6, 9, 12, 15-펜타엔-1-올((1), 15.0 g, 57.6 mmol), 티오아세트산(5.00 ml, 70.0 mmol) 및 알파-토코페롤(30.4 mg)을 건조 THF(150 ml) 내에서 조합하였다. 이 용액을 0℃로 냉각하였다.

[0195] 1 L의 환저 플라스크 내에, 트라이페닐포스핀(18.1 g, 69.1 mmol) 및 이어서 건조 THF(300 ml)를 넣었다. 이 플라스크에 교반 막대를 첨가하고, 아르곤으로 플러쉬하고, 격막으로 캡핑하고, 빙욕 내에 침지하고, 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 시린지를 사용하여 격막을 통해 다이이소프로필아조다리카복실레이트(13.6 ml, 57.6 mmol)를 한꺼번에 가하고, 이 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 건조 THF 중의 (2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-올, 티오아세트산 및 알파-토코페롤의 예비냉각된 용액을 한꺼번에 가했다. 이 냉각 욕을 제거하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 투명한 황색 용액을 감압 하에 증발시켜(회전식 증발기), THF를 제거하였다. 잔사에 다이에틸 에터(120 ml)를 가하고, 이 플라스크를 회전식 증발기 상에서 실온에서 10분 동안 회전시켰다. 이 혼합물을 소결 유리(glass sinter)(유형 3)를 통해 여과하고, 잔사를 에터로 세척하였다(2 x 50 ml). 합친 여액을 감압 하에 증발시켰다(회전식 증발기). 잔사에 헵탄(100 ml)을 가하고, 이 플라스크를 실온에서 10분 동안 회전시켰다. 이를 소결 유리를 통해 여과하고, 헵탄으로 세척하고(2 x 25 ml), 농축하여, 24.8 g의 조 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 플래시 크로마토그래피 및 플래시 크로마토그래피(헵탄 : EtOAc 구배)로 정제를 수행하여, 12.5 g(68%)의 S-((2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일) 에탄티오에이트를 무색 오일로서 수득하였다.

[0196] 도 1 및 2는 이러한 합성에서의 생성물의 크로마토그램을 보여준다. 도 1 및 2에서 주요 생성물 피크의 바로 오른쪽에 숄더(shoulder)로서 부산물을 볼 수 있다.

[0197] **실시예 3**(다중불포화된 알코올의 첨가 이전의 티오아세트산의 사전 첨가가 오염물의 존재를 감소시킴)



[0198] 흡 후드 내의 광은 꺼야 한다. 광 보호와 관련된 다른 예방책은 불필요한 것으로 간주하였다.

[0199]

[0200] 트라이페닐포스핀(6.06 g, 23.1 mmol)을 칭량하고, 자석 교반 막대를 장착한 1 L의 환저 플라스크로 옮기고, 건조 THF(300 ml)에 용해시키고, 아르곤으로 플러쉬하고, 격막으로 캡핑하고, 빙수 욕에 침지하였다. 이 용액을 0.5℃에서 11분 동안 교반하였다.

[0201] 이 반응 혼합물에 다이이소프로필 아조다리카복실레이트(DIAD)(4.50 ml, 20.8 mmol)를 한꺼번에 가하고, 이 혼합물을 0.5℃에서 32분 동안 교반하였다.

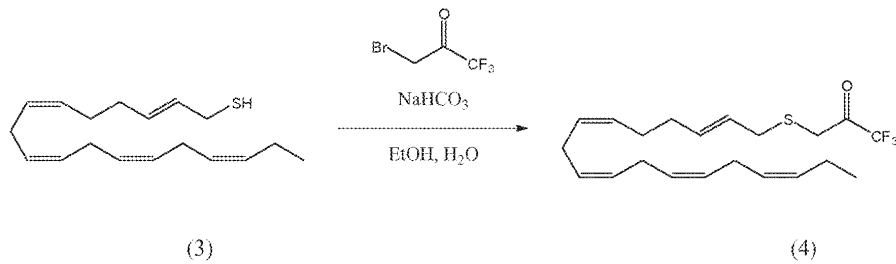
[0202] 이 반응 혼합물에 티오아세트산(1.50 ml, 21 mmol)을 한꺼번에 가하고, 이 혼합물을 3.5℃에서 15분 동안 교반하였다.

[0203] 알파-토코페롤(9.8 mg) 및 옥타데카-2(E),6(Z),9(Z),12(Z),15(Z)-펜타엔-1-올(5.00 g, 19.2 mmol)을 칭량하고, 에rlenmeyer(Er lenmeyer) 플라스크로 옮기고, 건조 THF(50 mL)에 용해시키고, 상기 반응 혼합물에 한꺼번에 가했다. 첨가 후, 냉각 욕을 제거하고, 이 혼합물을 47분 동안 교반하였다.

[0204] 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사에 다이에틸 에터(40 ml)를 가하고, 이 플라스크를 회전식 증발기 상에서 실온에서 10분 동안 회전시켰다. 이 혼합물을 소결 유리(유형 3)를 통해 여과하고, 잔사를 에터로 세척하였다(2 x 15 ml). 합친 여액을 감압 하에 증발시켰다(회전식 증발기). 잔사에 헵탄(35 ml)을 가하고, 이 플라스크를 실온에서 10분 동안 회전시켰다. 이를 소결 유리를 통해 여과하고, 헵탄으로 세척하고(2 x 10 ml), 농축하여, 조 생성물을 황색 오일로서 수득하였다. 건조 플래시 크로마토그래피(헵탄:EtOAc 구배)로 정제를 수행하여, 4.52 g(74%)의 S-((2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일) 에탄티오에이트를 무색 오일로서 수득하였다.

[0205] 도 3 및 4는 실시예 2로부터의 불순물이 존재하지 않음을 보여준다.

[0206] **비교예 4**(산화방지제의 부재 하에, 다중불포화된 트라이플루오로케톤의 생성은 주요 생성물 피크 가까이로 이동하는 오염물을 생성함)



[0207]

[0208]

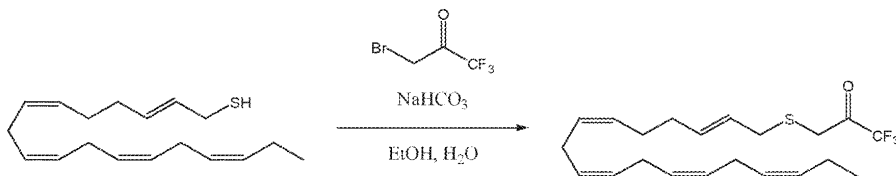
에탄올(1200 ml) 및 물(805 ml) 중의 (2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-티올(52.36 g, 189.4 mmol)의 용액에 탄산 수소 나트륨(33.48 g, 397.7 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 15분 동안 교반하였다. 3-브로모-1,1,1-트라이플루오로아세톤(23.6 ml, 227.3 mmol)을 한꺼번에 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 40분 동안 교반하고, 분별 깔때기로 옮기고, 수성 상을 헵탄으로 추출하였다(2 x 1 L). 유기 층을 염수(250 ml)로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 건조 플래시 크로마토그래피(헵탄 : EtOAc 구배)로 처리하여, 43.19 g(59%)의 1,1,1-트라이플루오로-3-(((2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일)티오)프로판-2-온을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0209]

도 5 및 6은, 산화방지제(알파-토코페롤)의 부재 하에 AVX001의 합성에서의 생성물의 크로마토그램을 보여준다. 도 5 및 6에서, 주요 생성물 피크 가까이로 이동하는 솔더로서 오염물을 볼 수 있다.

[0210]

실시예 5(산화방지제 존재 하에, 다중불포화된 트라이플루오로케톤의 생성은 오염물의 존재를 제거함)



[0211]

[0212]

에탄올(120 ml) 및 물(80 ml) 중의 (2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-티올(5.06 g, 18.3 mmol)의 용액에 탄산 수소 나트륨(3.23 g, 38.43 mmol)을 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 15분 동안 교반하였다. 3-브로모-1,1,1-트라이플루오로아세톤(2.3 ml, 22.0 mmol)을 한꺼번에 가했다. 이 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 35분 동안 교반하고, 분별 깔때기로 옮기고, 수성 상을 헵탄으로 추출하였다(2 x 100 ml). 유기 층을 염수(30 ml)로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헵탄 : EtOAc 구배)로 처리하여, 5.51 g(78%)의 1,1,1-트라이플루오로-3-(((2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일)티오) 프로판-2-온을 무색 오일로서 수득하였다. 도 7 및 8은, 산화방지제(알파-토코페롤)의 존재 하에 트라이플루오로케톤의 합성에서의 생성물의 크로마토그램을 보여준다. 흡 후드 내의 광은 꺼야 한다. 광 보호와 관련된 다른 예방책은 불필요한 것으로 간주하였다.

[0213]

실시예 6(1,1,1-트라이플루오로-3-(((2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-옥타데카-2,6,9,12,15-펜타엔-1-일)티오)프로판-2-온(4)의 합성)

[0214]

하기에서는 상기 다중불포화된 트라이플루오로케톤의 제조 절차를 보여준다. 원치않는 오염물의 존재를 배제하거나 감소시키기 위해, 상기 다중불포화된 알코올을 첨가하기 이전에 티오산을 별도의 반응에서 소모하였다. 또한, 원치않는 산화를 감소시키거나 배제하기 위해, 알파-토코페롤을 별도의 반응 챔버에서 상기 알코올과 혼합하였다. 이들 단계 및 하기 도시되는 다른 단계는 상기 화합물의 수율 및 순도를 93% 이상(면적%) 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

[0215]

A. 단계 A(상기 반응식 1 참조)

[0216]

트라이페닐포스핀(6.05 g $\pm$ 0.10 g)을 칭량하고, 자석 교반 막대를 장착한 1 L의 환저 플라스크로 옮기고, 건조 THF(310 mL $\pm$ 15 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 플러쉬하고, 격막으로 캡핑하고, 빙수 욕에 침지하였다. 이 용액을 0 내지 5°C에서 10 내지 20분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(DIAD)(4.55 mL $\pm$ 0.09 mL)를 한꺼번에 가했다. 이 혼합물을 0 내지 5°C에서 30 내지 40분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 티오아세트산(1.50 mL $\pm$ 0.03 mL)(A)을 한꺼번에 가했다. 이 혼합물을 0 내지 5°C에서

15 내지 20분 동안 교반하였다.

[0217] 알파-토코페롤(10 mg $\pm$ 0.2 mg) 및 옥타데카-2(E),6(Z),9(Z),12(Z),15(Z)-펜타엔-1-올(C-18 알코올)(A)(5.00 g $\pm$ 0.10 g)을 칭량하고, 에를렌마이어 플라스크로 옮기고, 건조 THF(50 mL $\pm$ 2.5 mL)에 용해시키고, 이어서 상기 반응 혼합물에 한꺼번에 가했다.

[0218] 첨가 이후, 냉각 욕을 제거하고, 이 혼합물을 45 내지 55분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수욕의 온도는 30°C 이하였다. 결과적인 조 생성물을 HPLC로 분석하였다(하기 참조). 잔사를 아르곤으로 플러쉬하고, 격막으로 캡핑하고, 냉장고에 두었다.

[0219] 이러한 합성을 3회 수행하고, 배취들을 합치고, 크로마토그래피로 정제하였다.

[0220] **정제.** 허용 기준을 통과한 조 생성물만 합쳤다. 잔사에, 헵탄(50 mL $\pm$ 2.5 mL)을 가하고, 이 플라스크를 회전식 증발기에서 실온에서 5 내지 15분 동안 회전시켰다. 이 혼합물을 소결 유리(등급 3)를 통해 여과하고, 이 플라스크에 헵탄(25 mL $\pm$ 1 mL)을 가하고, 소용돌이를 만들고, 소결 유리 깔때기를 통해 여과하였다. 침전물을 헵탄(25 mL $\pm$ 1 mL)으로 세척하였다. 여액 및 세척액을 감압 하에 농축하였으며, 수욕의 온도는 30°C 이하였다. 잔사를 아르곤으로 플러쉬하고, 격막으로 캡핑하여 저장하고, 냉장고에 두었다.

[0221] **건조-플레이 크로마토그래피.** 실리카 겔(500 g $\pm$ 25 g)을 1000 mL의 소결 유리 깔때기(등급 3)로 옮기고, 헵탄(500 mL)으로 예비-용리하였다. 조 생성물에 헵탄(20 내지 40 mL)을 가하고, 이 혼합물을 칼럼 상에 적재하였다. 이 칼럼을 250 mL $\pm$ 25 mL의 분획들로 용리하였다. 정밀 등급(graded) 에를렌마이어 플라스크(250 mL)는 이러한 목적을 위한 충분한 정확도를 가졌다. 헵탄:EtOAc(100:1) 용리액의 제조시, 이 플라스크는, 25 mL의 EtOAc를 사전에 개봉되지 않은 2500 mL의 헵탄 플라스크에 첨가하기에 충분히 정확하였다. 분획들을 TLC(용리액 헵탄:EtOAc 95:5)로 분석하였다. 생성물 R_f: 약 0.4, PMA 침지 또는 암모늄 몰리브데이트/황산 세륜 침지를 사용한 염색. 전체 생성물이 칼럼에서 나올 때까지 계속 용리하였다. 분획들을 수집하였으며, 이때 93%(면적%) 이상의 순도를 갖는 생성물이 존재하였으며, RRT=1.03에서의 피크는 4%(면적%) 이하이고, RRT =0.59에서의 피크는 1%(면적%) 이하였다. 물질을 1 L의 환저 플라스크로 옮기고, 감압 하에 35°C의 온도에서 증발시켜, 13.5 g(73.8%)의 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 이 생성물을 약-18°C에서 아르곤 대기 하에 저장하였다.

[0222] **B. 합성 단계 B - 상기 반응식 1 참조**

[0223] **용액 제조.** 진한 HCl(12.3 $\pm$ 0.25 mL)을, 약간의 수돗물을 함유하는 250 mL의 눈금이 새겨진 실린더에 가하고, 추가의 수돗물을 (150 mL) 눈금까지 충전하고, 혼합하였다. NaCl(= 40 g)을 에를렌마이어 플라스크 내에서 수돗물(110 mL $\pm$ 10 mL)과 혼합하였다. 흡 후드 내의 광은 켜다. 광 보호와 관련된 다른 예방책은 불필요한 것으로 간주하였다. 알파-토코페롤(27.2 mg)을 칭량하고, MeOH(130 mL)을 칭량하고, 용해시키고, 티오아세트산 S-옥타데카-2(E),6(Z),9(Z),12(Z),15(Z)-펜타엔일 에스터(13.5 g)를 갖고 자석 교반 막대 및 100 mL의 적가 깔때기를 장착한 1 L의 환저 플라스크로 옮겼다. 이 반응 혼합물에 K₂CO₃(6.45 g)를 한꺼번에 가했다. 아르곤으로 플러쉬하고, 격막으로 캡핑하였다. 실온에서 30 내지 40분 동안 교반하였다. 이 반응 플라스크를 빙수 욕에 침지하고, 1M HCl(150 mL)을 적가 깔때기를 통해 조심스럽게 적가하고, 이어서 분별 깔때기로 옮기고, 헵탄으로 추출하였다[2 x 200mL]. 합친 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 자석 교반 막대를 장착한 에를렌마이어 플라스크로 옮기고, Na₂SO₄(70.4 g)를 가했다. 필요한 경우, 추가의 Na₂SO₄를 가할 수 있다. 이 현탁액을 10 내지 20분 동안 교반하였다. 이 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 헵탄(=25 mL)으로 세척하고, 1 L의 환저 플라스크로 옮기고, 35°C에서 감압 하에 증발시켰다. 이 조 생성물(12.0 g, 정량적 수율)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 이 생성물을 -18°C 이하에서 아르곤 대기 하에 저장하였다.

[0224] **C. 다중불포화된 트라이플루오로케톤의 제조(반응식 1 참조)**

[0225] **용액 제조**

[0226] NaCl(= 40 g)을 수돗물(I)(110 mL)과 혼합하였다. 흡 후드 내의 광은 켜다. 광 보호와 관련된 다른 예방책은 불필요한 것으로 간주하였다. NaHCO₃(7.68 g)를 칭량하고, EtOH(290 mL) 및 수돗물(192 mL)을 측정하고, 옥타데카-2(E),6(Z),9(Z),12(Z),15(Z)-펜타엔-1-티올(12.0 g)을 함유하는 1 L의 플라스크로 옮기고, 아르곤으로 플러쉬하였다. 이를 실온에서 15 내지 20분 동안 격렬히 교반하였다. 3-브로모-1,1,1-트라이플루오로아세톤(5.4 mL)을 한꺼번에 가하고, 35 내지 45분 동안 격렬히 교반하였다. 물질을 분별 깔때기로 옮기고, 헵탄으로 추출하였다(I)(2 x 200 mL). 합친 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 자석 교반 막대를 장착한 에를렌마이어 플

라스크로 옮기고, $\text{Na}_2\text{SO}_4(1)(60 \text{ g})$ 를 가했다. 필요한 경우 추가의 Na_2SO_4 를 가할 수 있다. 이 현탁액을 10 내지 20분 동안 교반하였다.

[0227] 이 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 헵탄(=25 mL)으로 세척하고, 1 L의 환저 플라스크로 옮기고, 35°C에서 감압 하에 증발시켰다.

[0228] **건조-플래시 크로마토그래피.** 실리카(500 g $\pm$ 25 g)를 1000 mL의 소결 유리 깔때기(등급 3)로 옮겼다. 이를 헵탄(500 $\pm$ 25 mL)으로 사전-용리시켰다. 헵탄(20 내지 25 mL)을 조 생성물에 가하고, 이 혼합물을 칼럼 상에 적재하였다. 이 칼럼을 350 mL $\pm$ 20 mL의 분획들로 용리하였다. 정밀 등급 500 mL 에를렌마이어 플라스크는 이러한 측정을 위한 충분한 정확도를 가진다. 헵탄:EtOAc(100:x) 용리액의 제조시, 이 플라스크는, 25 mL의 EtOAc를 사전에 개봉되지 않은 2500 mL의 헵탄 플라스크에 첨가하기에 충분히 정확하였다. 분획들을 TLC(용리액 헵탄:EtOAc 80:20)로 분석하였다. 생성물 R_f : 약 0.26, PMA 침지 또는 암모늄 몰리브데이트/황산 세륨 침지로 염색함. 전체 생성물이 컬럼에서 나올 때까지 계속 용리하였다. 헵탄 - 헵탄:EtOAc(100:1) - (100:2) - (100:3) - (100:10)으로 용리하였다. 분획 #21 이후에 생성물의 앞쪽에서 불순물이 나오는 경우, 분획 #22로부터 (100:10)를 사용할 수 있고, 그렇지 않은 경우, (100:2) 또는 (100:3)로 계속한다. 생성물 앞쪽에서 불순물이 칼럼에서 나오는 경우, (100:10)을 사용할 수 있다.

[0229] TLC에 의해 순수하거나 단지 소량의 불순물이 존재하는 분획들을 HPLC로 분석하였다. HPLC 규격(면적%) 이내의 순도를 갖는 생성물을 함유하는 분획들을 수집하였다. 물질을 1 L의 환저 플라스크로 옮기고, 35°C에서 감압 하에 증발시켰다. 압력이 평형화되면, 회전식 증발기에 아르곤을 충전하였다. 헵탄을 사용하여, 접이식 필터를 통해 250 mL의 환저 플라스크로 옮기고, 35°C에서 감압 하에 증발시켰다. 초기 증발이 끝나면, 고 진공 펌프를 회전식 증발기에 연결하고, 1 내지 2시간 동안 증발시켜, 10.29 g(61%)의 생성물을 무색 오일로서 수득하였다. 이 생성물을 -18°C 이하에서 아르곤 대기 하에 저장하였다.

[0230] 필요한 경우, 하기 물질 및 방법을 본 실시예 6에 사용하였다.

[0231] **1. TLC:** 필요한 경우, 생성물의 작은 시료를 용리액으로서 헵탄:EtOAc(80:20)을 사용하여 TLC로 분석하였다. 생성물 R_f : 대략 0.26, PMA 침지 또는 암모늄 몰리브데이트/황산 세륨 침지를 사용하는 염색. 단지 소량의 불순물만 용인된다.

[0232] **2. HPLC**

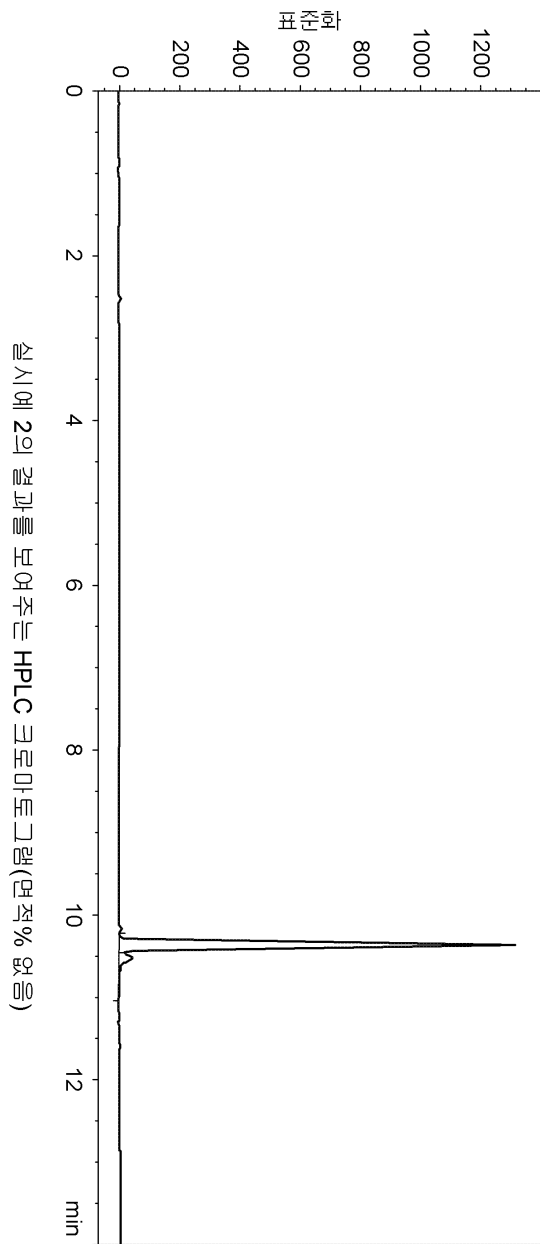
[0233] **HPLC/UV 조건**

분석 칼럼	EC-C18, 150 x 4.6 mm, 2.7 μm 입자 크기	
유동	1.5 ml/min	
정지 시간	22 min	
온도	15°C	
검출기	UV 210:8 ref 360:100 PW >0.05 min	
이동 상	A: ACN/물(70:30) w/0.02 부피%의 폼산	
	B: ACN w/0.02 부피%의 폼산	
이동 상 구배 프로그램	시간	% B
	초기	0 %
	12 min	80 %
	20 min	100 %

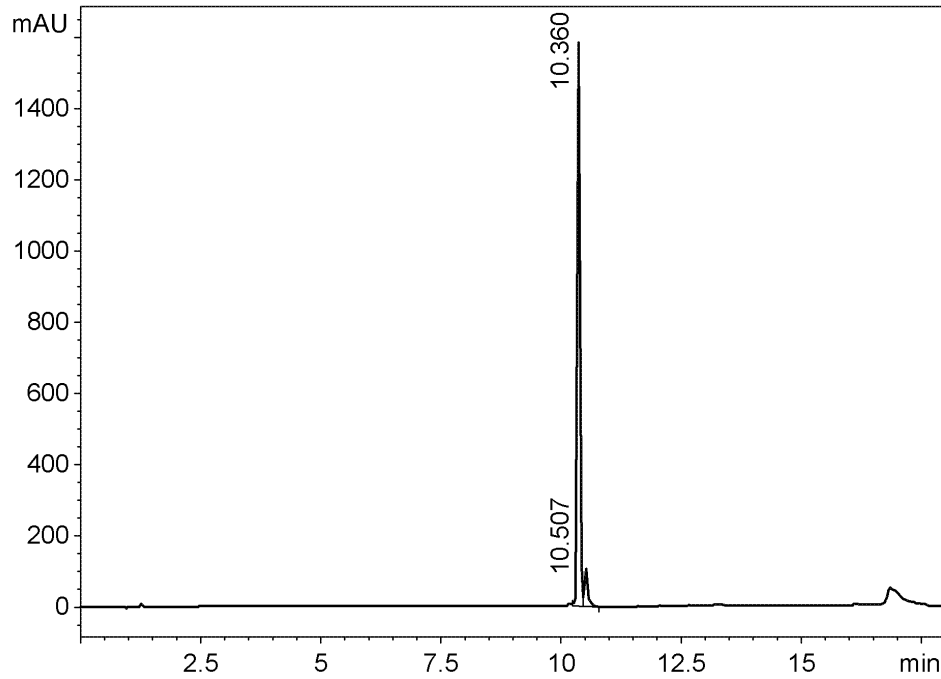
[0234]

도면

도면1



도면2

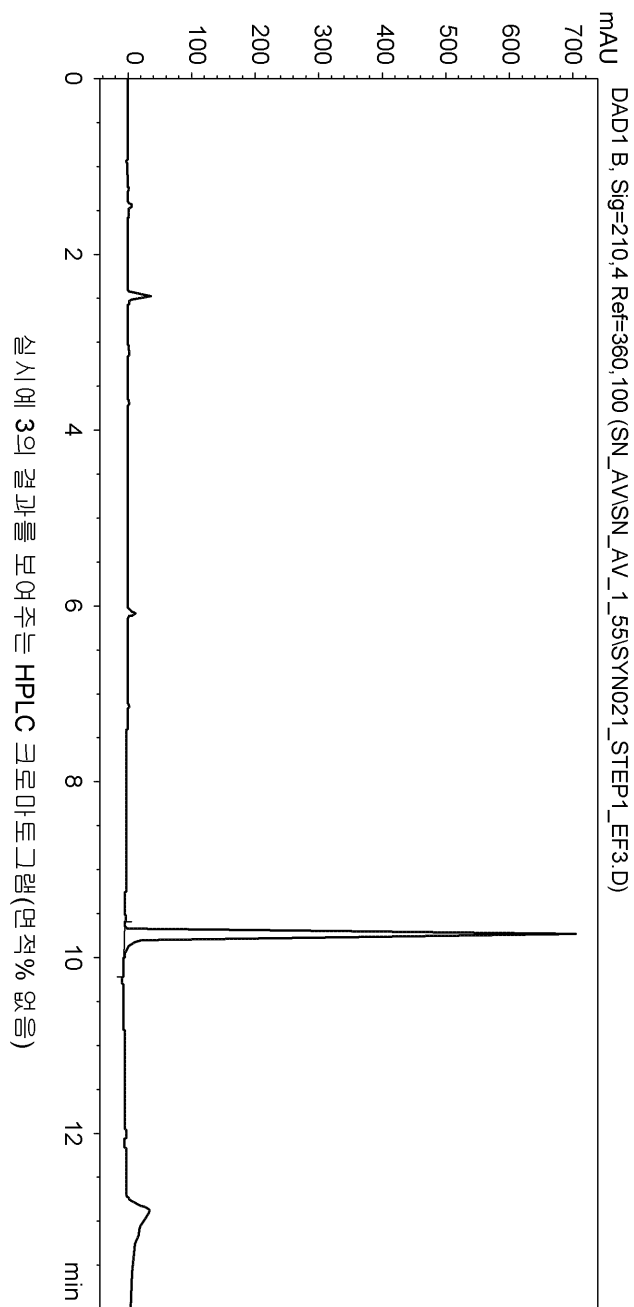


신호 1: DAD1 B, Sig=210, 4 Ref=360, 100

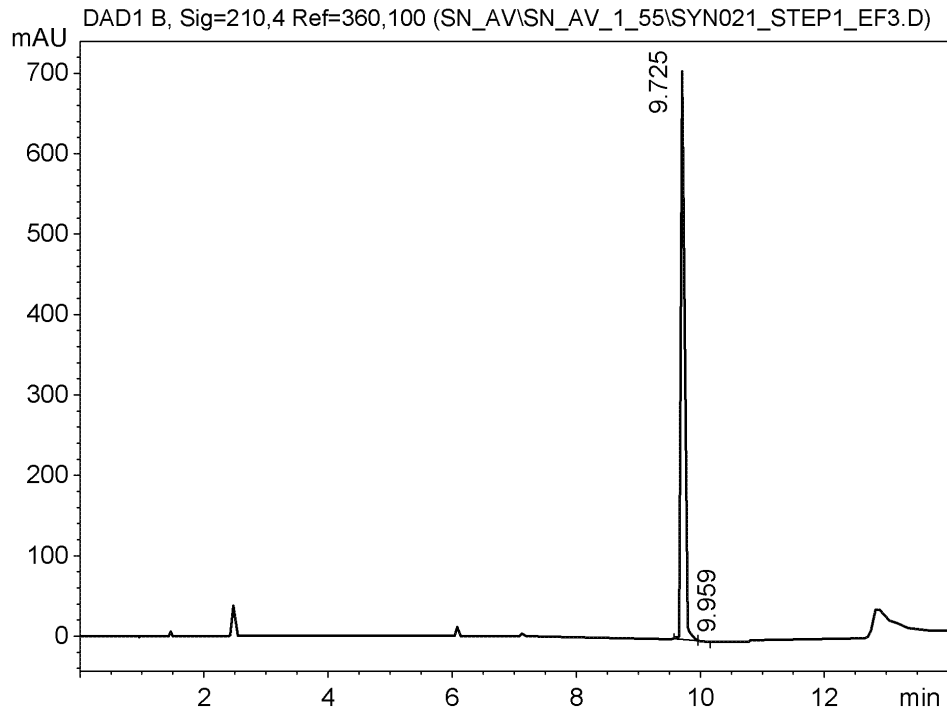
피크 번호	RT (min)	유형	폭 (min)	면적	면적%	높이	명칭
1	10.360	MF	0.065	6214.439	92.614	1593.639	
2	10.507	FM	0.079	495.595	7.386	103.964	

실시에 2의 결과를 보여주는 HPLC 크로마토그램(면적% 있음)

도면3



도면4

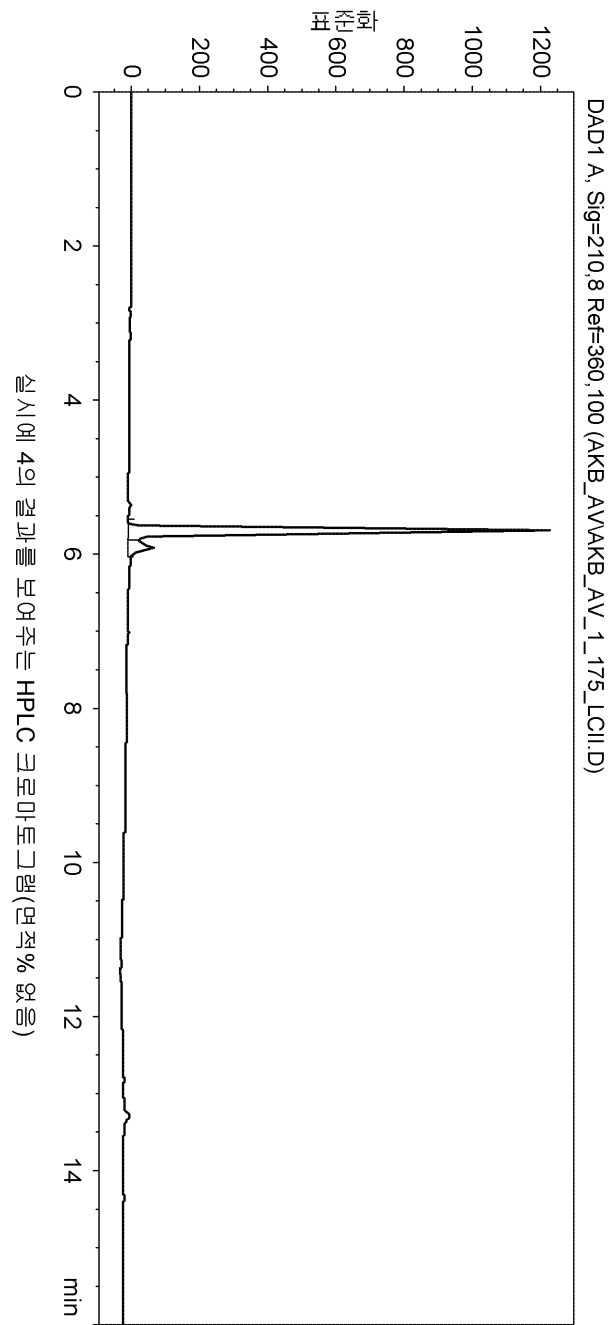


신호 1: DAD1 B, Sig=210, 4 Ref=360, 100

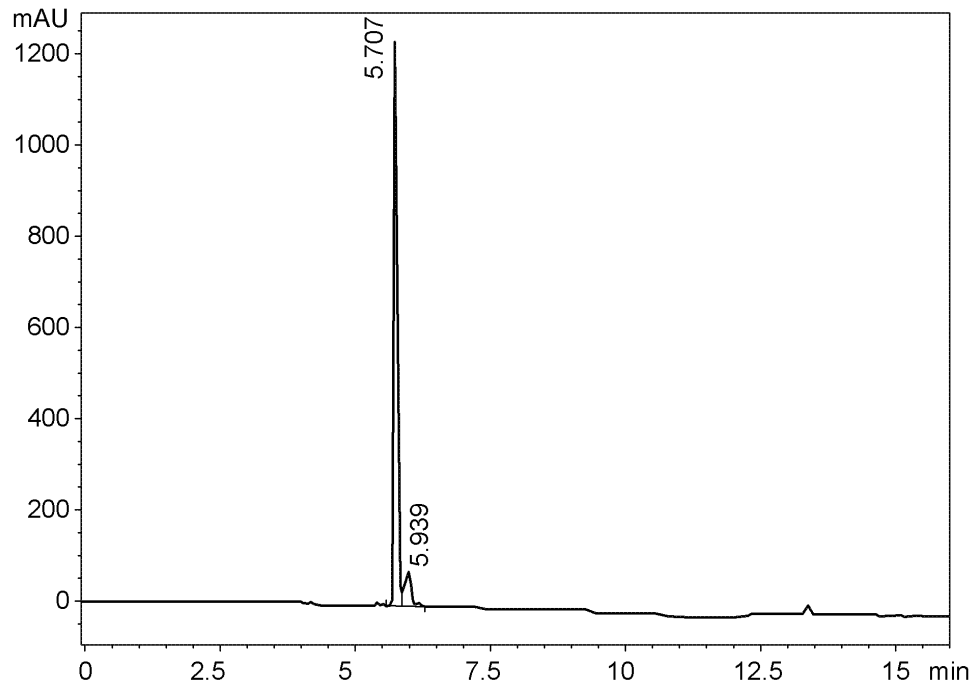
피크 번호	RT (min)	유형	폭 (min)	면적	면적%	높이	명칭
1	9.725	MF	0.063	2685.342	99.714	712.012	
2	9.959	FM	0.082	7.705	0.286	1.572	

실시예 3의 결과를 보여주는 HPLC 크로마토그램(면적% 있음)

도면5



도면6

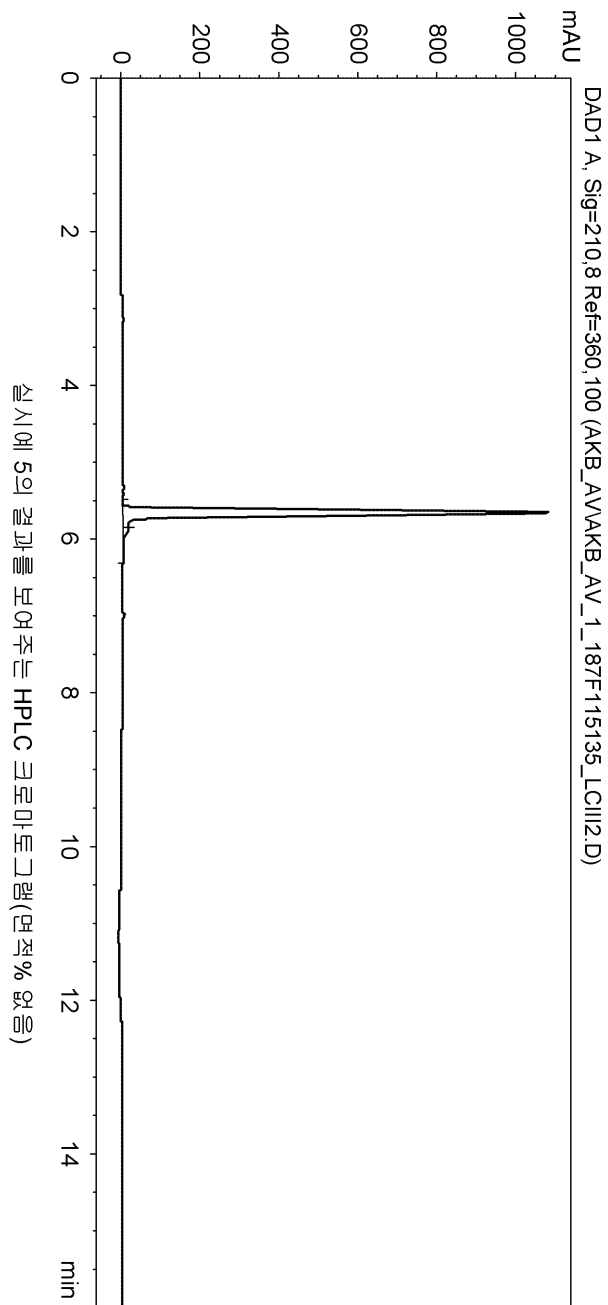


신호 1: DAD1 A, Sig=210, 8 Ref=360, 100

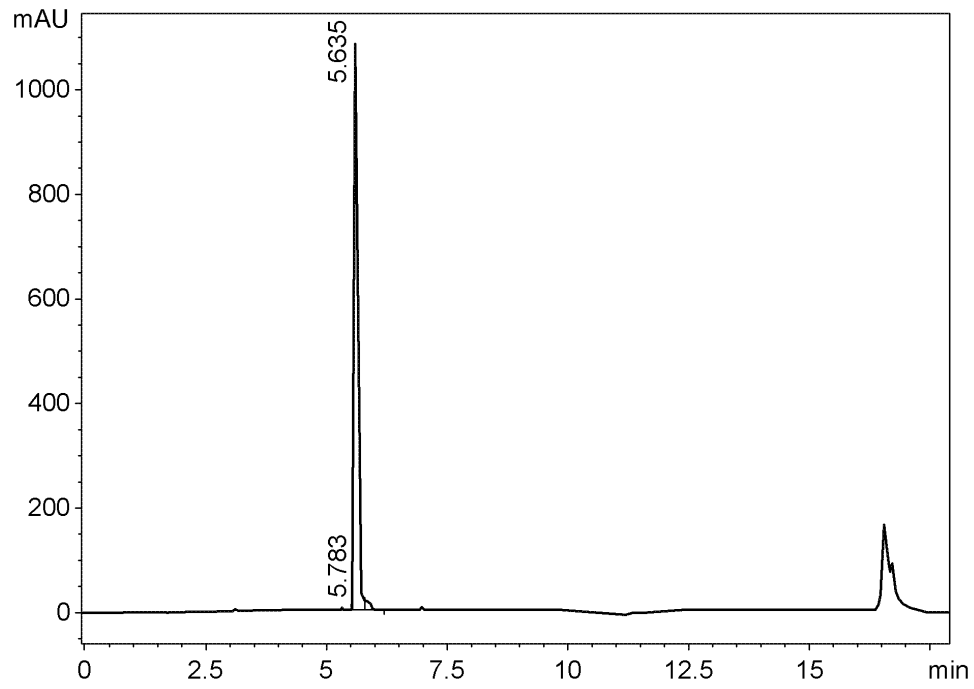
피크 번호	RT (min)	유형	폭 (min)	면적	면적%	높이	명칭
1	5.707	MF	0.072	5382.040	90.007	1238.745	
2	5.939	FM	0.137	597.524	9.993	72.642	

실시에 4의 결과를 보여주는 HPLC 크로마토그램(면적% 있음)

도면7



도면8



신호 1: DAD1 A, Sig=210, 8 Ref=360, 100

피크 번호	RT (min)	유형	폭 (min)	면적	면적%	높이	명칭
1	5.635	MF	0.072	4690.823	96.972	1090.707	
2	5.783	FM	0.168	146.495	3.028	14.499	

실시에 5의 결과를 보여주는 HPLC 크로마토그램(면적% 있음)