(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07D 405/12
C07D 405/14
C07D 409/12

(11) 공개번호 10-2005-0033663
(43) 공개일자 2005년04월12일

(21) 출원번호 10-2005-7003854
(22) 출원일자 2005년03월04일
번역문 제출일자 2005년03월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/009872
국제출원출원일자 2003년09월05일
(87) 국제공개번호 WO 2004/021969
국제공개일자 2004년03월18일

(30) 우선권주장 02019997.2 2002년09월05일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 메디비르 아베
스웨덴 에스-141 44 후딘게 루나스티겐 7
(72) 발명자 안토노브 드미트리
스웨덴 에스-141 44 후딘게 루나슈티겐 7
순드 크리스티안
스웨덴 에스-141 44 후딘게 루나슈티겐 7
린드슈트룀 슈테판
스웨덴 에스-141 44 후딘게 루나슈티겐 7
살베르크 크리슈테르
스웨덴 에스-141 44 후딘게 루나슈티겐 7
(74) 대리인 이병호

심사청구 : 없음

(54) 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제

명세서

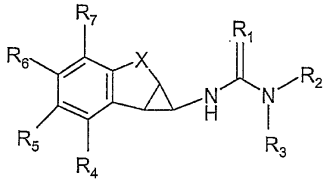
기술분야

본 발명은 HIV-1에 대해 활성이며 개선된 내성 및 약동학적 프로필을 갖는 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이러한 화합물의 합성시 신규한 중간체 및 항바이러스 방법 및 조성물에서의 당해 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

동시계류중이지만, 우선일 현재 미공개된 PCT 출원 제PCT/EP02/02328호 및 제PCT/EP02/02346호는 하기 화학식 I/II의 신규 NNRTI 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭을 청구하고 있다.

화학식 I



상기 화학식에서,

R_1은 O 또는 S이고;

R_2는 임의로 치환된 질소-함유 헤테로사이클[여기서, 질소는 (티오)우레아 결합에 대해 2번 위치에 위치한다]이고;

R_2는 임의로 치환된 질소-함유 헤테로사이클[여기서, 질소는 (티오)우레아 결합에 대해 2번 위치에 위치한다]이고;

R_3은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R_4 내지 R_7은 서로 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 할로C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알콕시, 할로C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬옥시C_1-C_6 알킬, 할로C_1-C_6 알킬옥시C_1-C_6 알킬, 하이드록시C_1-C_6 알킬, 아미노C_1-C_6 알킬, 카복시C_1-C_6 알킬, 시아노C_1-C_6 알킬, 아미노, 카복시, 카바모일, 시아노, 할로, 하이드록시 및 케토로부터 선택되고;

X는 $-(CH_2)_n-D-(CH_2)_m-$이거나, X는 $-(CR_aR_b)_c-$이며;

D는 $-NR_8-$, -O-, -S-, -S(=O)- 또는 $-S(=O)_2-$이고;

R_8은 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;

R_a 및 R_b는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 OH이거나, R_a 및 R_b는 함께 =O이며;

n 및 m은 독립적으로 0 또는 1이고;

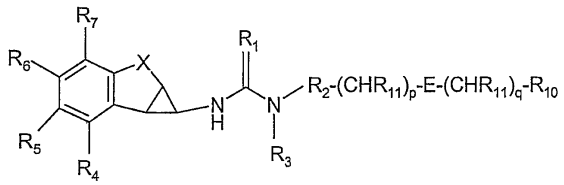
c는 1, 2 또는 3이다.

상기 문헌에 개시된 우레아 및 티오우레아 NNRTI가 역전사효소, 특히 HIV-1의 역전사효소에 대해 상당히 활성적이라 해도, 복제 정확도(fidelity)가 극히 결여되어 있고 이로 인해 신속한 내성 발달의 경향이 있는 HIV 바이러스는, 특히 RT 100, 103 및/또는 181 위치에서의 문제성 약물 이탈 돌연변이체에 대한 항바이러스 성능이 증진된 추가의 항레트로바이러스제에 대한 요구를 촉구한다.

발명의 간단한 설명

본 발명의 제1 양상에 따라서, 하기 화학식 Y의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭이 제공된다.

화학식 Y



상기 화학식에서,

R_1은 O 또는 S이고;

R_2는 질소-함유 헤테로사이클[여기서, 질소는 (티오)우레아 결합에 대해 2번 위치에 위치한다]이고;

R_3은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R_4 내지 R_7은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 할로C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알콕시, 할로C_1-C_6 알콕시, C_1- C_6 알킬옥시C_1-C_6 알킬, 할로C_1-C_6 알킬옥시C_1-C_6 알킬, 하이드록시C_1-C_6 알킬, 아미노C_1-C_6 알킬, 카복시C_1-C_6 알킬, 시아노C_1-C_6 알킬, 아미노, 카복시, 카바모일, 시아노, 할로, 하이드록시 및 케토로부터 선택되고;

X는 -$(CR_8R_8')_n$-D-$(CR_8R_8')_m$-이며;

D는 결합, -NR_9-, -O-, -S-, -S(=O)- 또는 -$S(=O)_2$-이고;

n 및 m은 독립적으로 0, 1 또는 2이며, 단 n 및 m은 D가 결합인 경우에 둘다 0이 아니며;

R_8 및 R_8'은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 할로C_1-C_3알킬 또는 하이드록시이거나, R_8 및 R_8'은 이들의 인접 C 원자와 함께 -C(=O)-이고;

R_9는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;

E는 -CH_2-, -CHOH-, -C=O-, -NR_9-, -O-, -S- 또는 -$S(=0)_2$-이고;

p 및 q는 독립적으로 0, 1 또는 2이며, 여기서 p+ q는 2이며;

R_{10}은 임의로 치환된, 포화 또는 불포화 5원 내지 7원 카보사이클릭 환, 또는 0, N 및 S로부터 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 임의로 치환된, 포화 또는 불포화 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 환이고;

R_{11}은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 할로 치환된 C_1-C_3알킬 또는 하이드록시이며, 단 -$(CHR_{11})_p$-E-$(CHR_{11})_q$-R_{10}은 비치환된 페녹시가 아니다.

R_1이 S(즉 티오우레아 유도체)인 경우도 매우 효능적이라도, R_1에 대해 통상적으로 바람직한 값은 O이다.

R_2에 대한 대표적 값은 티아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피페리딜, 피페라지닐, 및 벤조티아졸릴, 벤조피리딜, 벤조디아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 푸리닐 등과 같은 융합된 환을 포함하며, 이들 모두는 -$(CHR_9)_P$-E-$(CHR_9)_q$-R_{10} 치환체 이외에, 예를 들어, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_2-C_8 알케녹시, C_1-C_6 알콕시C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 할로C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알카노일옥시, C_1-C_4 알킬티오, 아미노(C_1-C_3 알킬-치환된 아미노를 포함), 카복시, 카바모일, 시아노, 할로, 하이드록시, 아미노메틸, 카복시메틸, 하이드록시메틸, 니트로, -SO_2Q 또는 -C(=O)Q[여기서, Q는 C_1-C_6 알킬, 할로치환된 C_1-C_6 알킬 등이다]에 의해 치환될 수 있다.

바람직한 R_2 값은 피리드-2-일 및 티아졸-2-일을 포함한다.

R_2 내의 헤테로원자는 예를 들어, C_1-C_6 알킬, 옥소 등으로 유도체화될 수 있지만, 바람직하게는 비유도체화된다. R_2에 대한 -$(CHR_9)_P$-E-$(CHR_9)_q$-R_{10} 치환체는 (티오)우레아 작용기에의 결합에 대해 오르토 또는 메타일 수 있지만, 바람직하게는 파라이다.

적절하게는, p 및 q는 0이고 E는 티오에테르, 2급 아민 또는 특히 에테르 작용기이다. 추가의 적절한 -CHR_{11}-E-CHR_{11}- 그룹은 1개 내지 3개 할로 또는 1 하이드록시 또는 케토 그룹에 의해 임의로 치환된 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이다. -CHR_{11}-E-CHR_{11}-에 대한 또 다른 추가의 적절한 배위는 옥시메틸 또는 옥시에틸이다.

대표적 R_{10} 그룹은 페닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 피리딜, 푸릴, 티아졸릴, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피페리딜, 피페라지닐 및 모르폴리닐을 포함한다.

R_{10}에 대한 임의의 치환체는 할로(예: 플루오로), 시아노, 모르폴리노메틸, 모르폴리노케토 등을 포함하는 1개 내지 3개의 치환체를 포함한다.

바람직한 R_{10} 그룹은 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,3,4-트리플루오로페닐, 2-시아노페닐, 3-시아노페닐, 4-시아노페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 3-시아노-5-플루오로페닐, 피리드-2-일, 피리드-3-일, 피리드-4-일, 5-플루오르피리드-3-일, 피페라지닐, 모르폴리닐 및 피페리딜을 포함한다.

따라서, 적절한 -(CHR$_{11}$)-E-(CHR$_{11}$)R$_{10}$ 값은 피리드-3-일옥시, 피리드-4-일옥시, 플루오로- 또는 시아노-치환된 피리드-3-일옥시, 플루오로- 또는 시아노-치환된 피리드-4-일옥시, 4-플루오로-3-N-모르폴리노메틸페녹시, 3-N-모르폴리노메틸페녹시, 4-플루오로-3-N-모르폴리노-케토-페녹시, 4-플루오로페녹시, 3-플루오로페녹시, 3,4-디플루오로페녹시, 4-시아노페녹시, 3-시아노페녹시, 4-시아노-3-플루오로페녹시, 3-시아노-4-플루오로페녹시, 3-시아노-5-플루오로페녹시 등을 포함한다.

R$_3$에 대한 통상적으로 바람직한 값은 H이다.

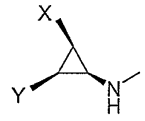
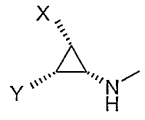
바람직하게는, R$_4$는 수소, 할로 또는 하이드록시, 특히 플루오로이다.

바람직하게는, R$_5$는 할로, C$_{1-3}$ 알킬카보닐, C$_{1-3}$알킬옥시 또는 H, 특히 플루오로이고, 가장 바람직하게는 H이다.

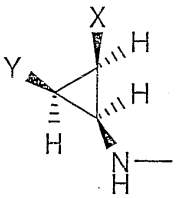
바람직하게는, R$_6$은 수소, 할로, C$_1$-C$_3$ 알킬옥시, C$_{1-3}$ 알킬카보닐, 시아노 또는 에티닐, 특히 메톡시 또는 플루오로이고, 가장 바람직하게는 H이다.

바람직하게는, R$_7$은 수소, 할로, C$_{1-3}$알킬옥시 또는 C$_{1-3}$알킬카보닐, 가장 바람직하게는 플루오로이다.

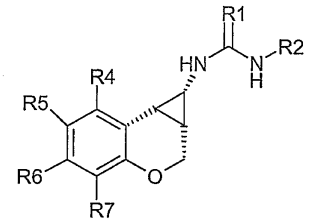
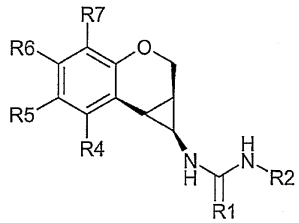
바람직하게는, R$_5$ 및 R$_6$은 H이고, R$_4$ 및 R$_7$은 할로이고, 가장 바람직하게는 둘다 플루오로이다.

화학식 I의 화합물은 라세미 혼합물로서 투여할 수 있지만, 바람직하게는 (티오)우레아 작용기를 매개하는 사이클로프로필 잔기인, X 및 페닐 환(하기 Y를 의미함)은 입체형태  또는  과 관련하여 적어도 75%, 예를 들어, 약 90% 이상 에난티오머적으로 순수하다.

화학식 I의 화합물의 바람직한 광학 이성체는 네가티브(-)의 광학 회전값을 나타낸다. 예를 들어, X가 -O-CH$_2$-인 경우에 이러한 이성체는 키랄 크로마토그램, 예를 들어, 키랄 AGP 150×10mm, 5㎛; 크롬 테크 엘티디 컬럼(Crom Tech LTD Colomn), 유속 4mL/분, 이동상: 아세토니트릴 중 89용적% 10mM HOAc/NH$_4$OAc)으로부터 덜 신속하게 용출되는 경향이 있다. 예비 x선 결정학 분석을 바탕으로 하여, 본 발명에서 유리한 절대 배위는 다음과 같다:



D에 대한 통상적으로 바람직한 값은 -O-이다. n 및 m에 대한 적절한 값은 1:0 및 1:1을 포함한다. n:m에 대한 바람직한 값은 0:2이고, 특히 0:1, 즉 크로만 유도체이다. 적절하게는 각각의 R$_8$ 및 R$_8$'은 H이다. 또는, n이 0이고 m이 1인 경우에 R$_8$은 유리하게는 H이고 R$_8$'은 OH이다.

특히 바람직한 화합물은 (1S,1aR,7bR)-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일에 상응하는 입체화학을 갖는다. 명확하게 하기 위해, 구조  는 구조  와 동일함을 주지한다.

C$_1$-C$_n$ 알킬(여기서, n은 3, 6, 7 등이다) 또는 저급 알킬이란 표현은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, n-헥실, 3-메틸 펜틸 등과 같은 그룹을 포함한다. "할로"란 용어는 클로로, 브로모, 플루오로 및 요오도, 특히 플루오로를 의미한다. C$_1$-C$_n$ 알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, t-부톡시와 같은 그룹을 의미한다. C$_2$-C$_n$ 알케닐은 비닐, 1-프로펜-2-일, 1-부텐-4-일, I-펜텐-5-일, 1-부텐-1-일 등과 같은 그룹을 의미한다. C$_1$-C$_n$ 알킬티오는 메틸티오, 에틸티오, t-부틸티오 등을 포함한다. C$_1$-C$_n$ 알카노일옥시는 아세톡시, 프로피온옥시, 포르밀옥시, 부티릴옥시 등을 포함한다. C$_2$-C$_n$ 알케녹시는 에테닐옥시, 프로페닐옥시, 이소-부톡시에테닐 등을 포함한다. 할로C$_1$-C$_n$ 알킬(할로

C_1-C_n 알킬옥시와 같은 잔기를 포함하는 복합 치환체 포함)은 트리플루오로메틸, 2-디클로로에틸, 3,3-디플루오로프로필 등을 포함하는, 본원에서 정의된 바와 같은 할로겐에 의해 1 내지 3회 치환된 알킬을 포함한다. "아민"이란 용어는 할로겐, C_1-C_7 아실옥시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 니트로, 카복시, 카바모일, 카바모일옥시 시아노, 메틸설포닐아미노 등에 의해 임의로 치환될 수 있는, NH_2, NHMe, $N(Me)_2$ 등과 같은 그룹을 포함한다. 카복시, 카복시메틸 및 카바모일은 상응하는 약제학적으로 허용되는 C_1-C_6 알킬 및 아릴 에스테르를 포함한다.

화학식 I의 화합물의 프로드럭은 환자에게 투여된 후에 화학식 I의 화합물을 생체내에서 방출시키는 화합물이다. 전형적 프로드럭은 R_4 내지 R_7 중의 어느 하나가 하이드록시 작용기를 나타내는 경우에는 약제학적으로 허용되는 에테르 및 특히 에스테르(포스페이트 에스테르를 포함)이거나, R_2 치환체 또는 R_4 내지 R_7 중 어느 하나가 아민 작용기를 나타내는 경우에는 약제학적으로 허용되는 아미드 또는 카바메이트이거나, R_2 치환체 또는 R_4 내지 R_7이 카복시 작용기를 나타내는 경우에는 약제학적으로 허용되는 에스테르이다. 약제학적으로 허용되는 에스테르에는 아세틸, 에타노일, 부티릴, t-부티릴 및 피발로일, 포스페이트 에스테르 및 설폰산 에스테르(즉, RSO_2OH(여기서, R은 저급 알킬 또는 아릴이다)로부터 유도된 에스테르)를 포함하는 알킬 에스테르이다. 약제학적으로 허용되는 에스테르는 저급 알킬 에테르 및 제WO00/47561호에 개시된 에테르, 특히 메톡시아미노아실 및 에톡시아미노아실을 포함한다.

화학식 I의 화합물은 본 발명의 추가의 양상을 형성하는 염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 락테이트, 글루코네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레에이트, 말레이트, 판토테네이트, 이세티오네이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 부티레이트, 디글루코네이트, 사이클로펜타네이트, 글루코헵타네이트, 글리세로포스페이트, 옥살레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 니코티네이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로프리오네이트, 타르트레이트, 락토비오네이트, 피볼레이트, 캄포레이트, 운데카노에이트 및 석시네이트를 포함하나 이에 제한되지 않는 유기 산, 특히 카복실산의 염, 유기 설폰산의 염, 예를 들어, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 2-하이드록시에탄 설포네이트, 캄포설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 벤젠설포네이트, p-클로로벤젠설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트; 및 무기 산의 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 설페이트, 비설페이트, 헤미설페이트, 티오시아네이트, 퍼설페이트, 인산 및 설폰산을 포함한다.

본원에서 사용된 하이드록시 보호 그룹은 문헌[참조: Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," (John Wiley & Sons, New York (1981))]에 기재되어 있는 O-보호 그룹 등과 같이 합성 공정 동안 바람직하지 않은 반응으로부터 하이드록실 그룹을 보호하는 치환체를 의미한다. 하이드록시 보호 그룹은 치환된 메틸 에테르, 예를 들어, 메톡시메틸, 벤질옥시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, t-부틸 및 기타 저급 알킬 에테르, 예를 들어, 이소프로필, 에틸 및 특히 메틸, 벤질 및 트리페닐메틸; 테트라하이드로피라닐 에테르; 치환된 에틸 에테르, 예를 들어, 2,2,2-트리클로로에틸; 실릴 에테르, 예를 들어, 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴 및 t-부틸디페닐실릴; 및 하이드록실 그룹을 카복실산 등과 반응시킴으로써 제조되는 에스테르, 예를 들어, 아세테이트, 프로피오네이트, 벤조에이트 에스테르를 포함한다.

마찬가지로, 본원에서 사용되는 N-보호 그룹은 문헌[참조: Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis,", John Wiley & Sons, New York (1981)]에 기재된 통상의 N-보호 그룹을 의미한다.

본 발명은 본 발명의 화합물과 이에 대한 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명의 추가의 양상은 HIV-1에 감염되었거나 HIV-1에 노출된 피험자에게 화학식 I의 화합물을 투여함을 포함하는, HIV의 억제 방법을 제공한다. HIV-1은 약물 이탈 돌연변이체, 예를 들어, 100, 103 및/또는 181 돌연변이, 특히 K103N에서의 돌연변이를 포함하는 HIV 균주를 포함할 수 있다.

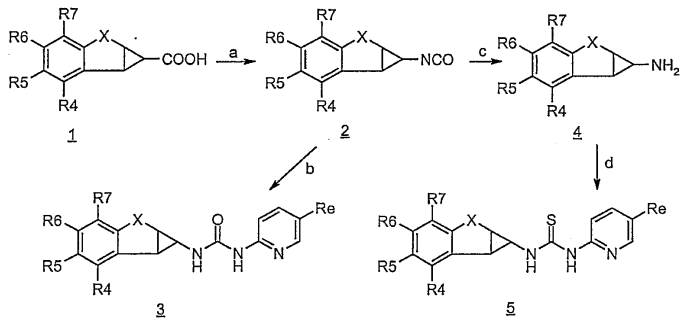
또한, 본 발명은 치료요법시, 예를 들어, HIV 감염 치료용 의약의 제조시 화학식 I의 화합물의 용도로 확장된다.

HIV에 의해 유발된 상태의 치료시, 화학식 I의 화합물은 바람직하게는 약 100 내지 5000nM, 예를 들어, 300 내지 2000nM의 혈장 수준을 수득하는 양으로 투여된다. 이는 제형의 생이용성에 따라 0.01 내지 10mg/kg/일, 바람직하게는 0.1 내지 2mg/kg/일의 용량 비율에 상응한다. 정상 성인에게 전형적인 용량 비율은 1일 1개 내지 4개의 용량 단위로서, 1일 약 0.05 내지 5g, 바람직하게는 0.1 내지 2g, 예를 들어, 500 내지 750mg일 것이다. 모든 약제에 있어, 용량 비율은 환자의 체격 및 대사 상태 뿐만 아니라 감염의 중증도에 따라 다양할 수 있으며, 공동 의약에 맞게 적용할 필요가 있을 수 있다.

HIV 억제제를 이용하여 통상적 실시를 지속할 경우에, 1 내지 3가지의 추가의 항바이러스제를 공동 투여하여 상승 반응을 제공하고 상보적인 내성 유형을 보장하는 것이 유리하다. 이러한 추가의 항바이러스제는 AZT, ddI, ddC, D4T, 3TC, DAPD, 알로부딘, 아바카비르, 아데포비르, 아데포비르 디피복실, 비스-POC-PMPA, GW420 867X, 포스카르넷, 하이드록시우레아, 훽스트 바이엘(Hoechst-Bayer) HBY 097, 에파비렌츠, 트로비리딘, 카프라비린, 네비라핀, 델라비리딘, 티프라나비르, 엠트리시타빈, PFA, H2G(오마시클로비르), MIV-606(발로마시클로비르 스테아레이트), TMC-126, TMC-125, TMC-120, 에파비렌츠, DMP-450, 로비리드, 리토나비르(칼레트라 포함), 로피나비르, 사퀴나비르, 라시나비르, 인디나비르, 암프레나비르, 암프레나비르 포스페이트, 넬피나비르 등을, 전형적으로 이들 각각의 활성 및 생이용율을 반영하는 몰비로 포함할 수 있다. 일반적으로, 이러한 비는 화학식 I의 화합물이 대해 25:1 내지 1:25일 수 있지만, 예를 들어, 리토나비르과 같은 사이토크롬 길항제의 경우에 보다 낮을 수 있다.

본 발명의 화합물은 전형적으로 다음과 같이 제조된다.

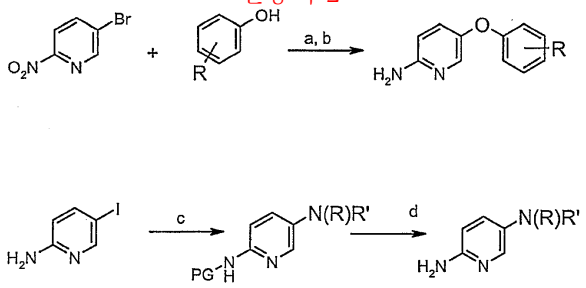
반응식 1



(a) DPPA, Et_3N, 톨루엔; (b) 치환된 2-아미노피리딘; (c) 수성 HCl, 디옥산; (d) 치환된 2-피리딜 이소티오시아네이트.

R_1이 O(우레아) 또는 S(티오우레아)이고 R_2가, 예를 들어, 5-치환된 피리드-2-일[여기서, Re는 $(CHR_{11})_p$-E-$(CHR_{11})_q$-R_{10} 잔기이다)이고 R_3이 H인 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 제시된 방법으로 제조한다. 사이클로프로판카복실산(1)(반응식 1)을 아실 아지드로 전환시키고 120℃로 가열시켜 커티어스(Curtius) 재배열을 유도하여 이소시아네이트(2)(반응식 1)를 제공한다. 이소시아네이트를 상응하게 치환된 2-아미노피리딘과 커플링시켜 우레아(3)(반응식 1)를 수득한다. 사이클로프로필아민(4)(반응식 1)을 생성시키는 단계(c)에서와 같이 이소시아네이트를 가수분해시킨 다음, 2-피리딜 이소티오시아네이트와 반응시켜 티오우레아(5)(반응식 1)를 제공한다. 티오포스겐 또는 티오카보닐디이미다졸 처리와 같은 공지된 방법을 사용하여, 임의로 환 치환된 2-아미노피리딘으로부터 이소티오시아네이트를 제조할 수 있다. 화학식 I의 R_3 변형은, 메틸로서의 R_3의 경우, 적절하게 아민-치환된 아미노-R_2, 즉 2-(N-메틸아미노)피리딘을 사용하여 상응하게 제조한다. 다수의 2-아미노피리딘은 시판중이며, 다른 것, 예를 들어, 반응식 2에 제시된 것들은 문헌에 기재되어 있다. 또한, R_1이 S인 화합물은 국제 공개특허공보 제WO 93/03022호에 기재되어 있는 바와 같은 이소티오시아네이트(2)(반응식 2)로부터 또는 아민(3)(반응식 2)와 상응하는 이소티오시아네이트 및 RC(=S)R'와 관련한 아미노-R_2로부터 제조할 수 있다. 반응식 1을 치환된 피리딜을 사용하여 예시하였으나, 상응하는 커플링이 기타 R_2 변형, 예를 들어, (-$(CHR_{11})_p$-E-$(CHR_{11})_q$-R_{10})-치환된 티아졸릴, 피라지닐, 벤조티아졸릴, 피리미디닐 등을 위해 사용될 수 있음이 쉽게 인지된다.

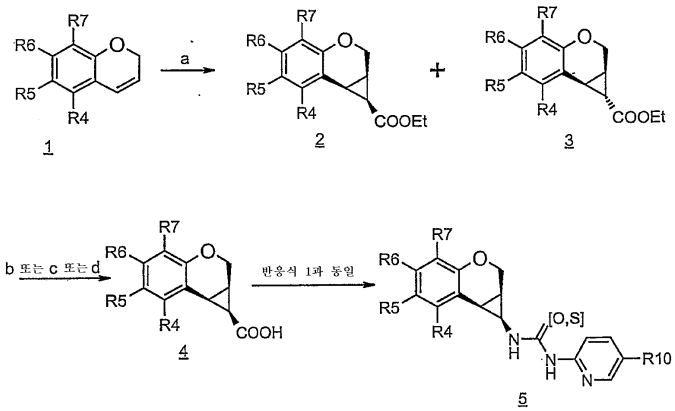
반응식 2



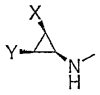
(a) 페놀, NaH, DMF; (b) 10% Pd/C, H_2 1atm, EtOH; (c) $Pd(OAc)_2$, BINAP, NaO-t-Bu, NH(R)R'; (d) 보호 그룹의 제거.

5-브로모-2-니트로피리딘 중의 브롬을 (치환된)페녹시 그룹으로 대체시킨 다음, 니트로 그룹을 환원시켜 치환된 2-아미노-5-페녹시피리딘을 수득한다. 티오에테를 결합을 갖는 화합물을 유사하게 제조할 수 있다. 부흐발트(Buchwald)에 의해 개발된 방법론을 헤테로사이클릭 환을 포함하는 질소 함유 5-치환체의 합성을 위해 사용할 수 있다. 상기 반응의 일반적 설명은 상기 반응식 2에 제시한다. 보호된 요오도피리딘 유도체를 Pd 촉매된 반응으로 적절한 아민과 반응시켜, 탈보호된 중간체를 생성시킴으로써 적절한 5-아미노치환된 피리딘을 수득한다.

반응식 3

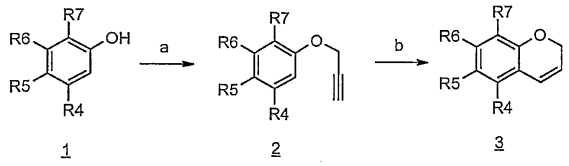


(a) 에틸 디아조아세테이트, 촉매, CH_2Cl_2; (b) 크로마토그래피한 다음, LiOH, H_2O 또는 MeOH로 환류시킴; (c) LiOH, H_2O 또는 MeOH로 환류시킨 다음, 크로마토그래피함; (d) 실온, NaOH, H_2O, MeOH에 이어서 LiOH, H_2O, MeOH로 환류시킴.

R_1이 O(우레아) 또는 S(티오우레아)이고 R_2가, 예를 들어, 5-치환된 피리드-2-일이고, R_3이 H이고 X가 -D-CH_2이며, 사이클로프로필 잔기가 상대적 배위  를 갖는 화학식 I의 화합물은 반응식 3에서 제시된 방법으로 제조한다. 에틸 디아조아세테이트를 이용한 크로멘(1)내 이중 결합의 사이클로프로판화(반응식 3)는 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 클로로포름 등의 용매 속에서 구리 또는 로듐(II) 염, 예를 들어, CuI, $(CuOTf)_2$-벤젠 및 $Rh_2(OAc)_4$에 의해 촉매된다. 당해 반응으로 모든 시스 상대적 배위를 갖는 사이클로프로판카복실산 에틸 에스테르(2)(반응식 3)와 이의 트랜스 이성체(3)(반응식 3)의 부분입체이성체 혼합물을 수득한다. 이 단계에서, 단계(b)에 기재되어 있는 바와 같이, 시스 및 트랜스 부분입체이성체를 컬럼 크로마토그래피로 분리한 다음, 단리된 화합물(2)(반응식 3)을 예를 들어, 수성 메탄올성 LiOH 속에서 환류시킴에 의해 가수분해시켜 모든 시스 사이클로프로판카복실산(4)의 라세미 혼합물을 수득한다(반응식 3). 또는, 단계(c)에서와 같이, 에틸 에스테르의 부분입체이성체 혼합물을 가수분해시키고, 사이클로프로판카복실산의 혼합물에서 분리시켜, 단리된 모든 시스 이성체를 수득한다. 단계(d)는 보다 낮은 온도에서의 트랜스(3)의 선택적 가수분해(반응식 3), 예를 들어, 주위 온도에서의 수성 메탄올성 NaOH를 사용한 처리에 의해 수행될 수도 있는 시스 에틸 에스테르(2)의 단리(반응식 3)를 포함한다. 이어서, 단리된 시스 에틸 에스테르를 통상의 방식으로 사이클로프로판카복실산(4)으로 가수분해시킨다(반응식 3). 사이클로프로판카복실산을 반응식 1에 개요된 방법에 적용시켜 우레아 또는 티오우레아(5)(반응식 3)를 수득한다. 크로멘(1)(반응식 3)을 반응식 4, 5 및 6에 제시된 방법으로 제조한다.

반응식 3을 D=O 변형을 이용하여 예시하였지만, 상응하는 조작은 D=S, S=O; $S(=O)_2$ 및 $D=NR_8$ 변형에 대해서도 적용할 수 있음이 명백할 것이다. R_8이 H인 경우, 질소를 전형적으로 통상의 2급 아민 보호 그룹, 예를 들어, 문헌[참조: Greene & Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed, Wiley NY 1991]에 기재되어 있는 보호 그룹으로 보호한다.

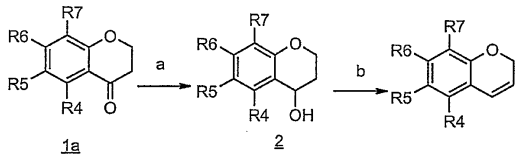
반응식 4



(a) 3-브로모프로핀, K_2CO_3, 아세톤; (b) N,N-디에틸아닐린 또는 PEG-200, 225℃.

반응식 4에는, 시판중인 이치환된 페놀, 예를 들어, 벤젠 환에서의 치환 패턴이 다음과 같이 이치환된 페놀부터의 다수를 포함하는 크로멘의 제조가 기재되어 있다: R4 및 R7은 할로이고; R4 및 R6은 할로이고; R5 및 R7은 할로이고; R4는 할로이고 R7은 C_{1-3} 알킬카보닐이고; R4는 하이드록시이면서 R5는 C_{1-3} 알킬카보닐이다. 아세톤 중의 K_2CO_3 또는 DMF 중의 NaH과 같은 염기의 존재하에, 시판되는 이치환된 페놀(1)(반응식 4)을 3-브로모프로핀과 반응시켜 할라이드를 친핵성 치환시킴으로써 에테르(2)(반응식 4)를 제공한다. N,N-디메틸아닐린 또는 폴리에틸렌 글리콜 속에서 에테르를 가열시킴으로써 폐환시켜 크로멘(3)(반응식 4)을 수득할 수 있다.

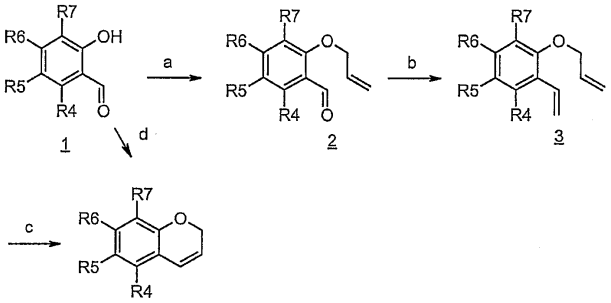
반응식 5



$NaBH_4$, EtOH; (b) p-톨루엔설폰산, 톨루엔, 환류.

반응식 5에는 시판중인 크로마논으로부터 용이하게 이용가능한 적절하게 치환된 크로마논, 예를 들어, R_4 내지 R_7내 위치 중 하나가 할로 또는 C_{1-3} 알콕시에 의해 치환된 크로마논으로부터의, 반응식 3에서 출발 물질로서 사용되는 크로멘의 제조가 기재되어 있다. 4-크로마논(1a)(반응식 5)내의 카보닐 그룹을 에탄올 중의 수소화붕소나트륨과 같은 적합한 환원제에 의해 상응하는 알콜로 전환시킴으로써 화합물(2)(반응식 5)을 수득한다. 톨루엔 중의 소량의 산, 예를 들어, p-TsOH로 알콜을 환류시켜, 화합물(2)(반응식 5)을 목적하는 크로멘(1)(반응식 3)으로 탈수시킨다. 상응하는 조작법은 다른 D 변형에 유용할 것이다. 예를 들어, 상응하는 2H-1-벤조티오피란을 유기 용매, 예를 들어, 에테르 속에서 금속 수소화물, 예를 들어, 수소화리튬알루미늄과 같은 환원제와 반응시킨 다음, 예를 들어, 황산칼륨 산 등으로 환류시키는 바와 같이 탈수시켜, 시판중인 (치환된) 티오크로만-4-온으로부터 용이하게 제조한다.

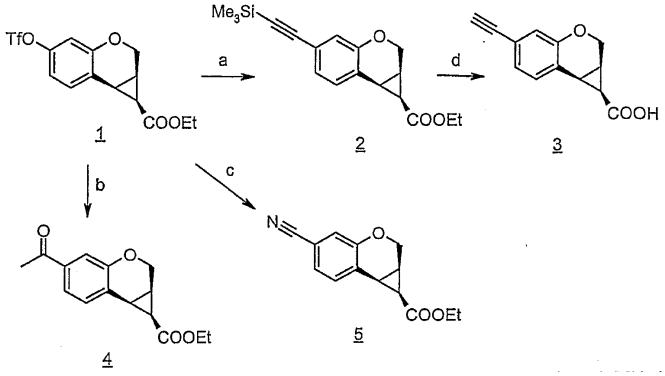
반응식 6



(a) 알릴 브로마이드, K_2CO_3, 아세톤; (b) Ph_3PCH_3Br, NaH, THF; (c) $Cl_2[Pcy_3]_2RuCHPh$, CH_2Cl_2; (d) $Ph_3P^+CH{=}CH_2\ Br^-$, DBU

반응식 3에서 출발 물질로서 사용하기 위한 크로멘을 반응식 6에 개요된 방법으로 제시된 바와 같이 치환된 o-하이드록시 벤즈알데히드로부터 제조한다. 아세톤 중의 K_2CO_3와 같은 염기의 존재하에 화합물(1)(반응식 6)을 알릴 브로마이드와 반응시켜 할라이드를 친핵성 치환시킴으로써 에테르(2)(반응식 6)를 수득한다. 위티그(Witting) 반응으로 알데히드 그룹을 올레핀으로 변환시키고, 화합물(3)(반응식 6)을 수득한다. 말단 이중결합 쌍은 단계(c)에서 루테늄 착체 그러브(Grubb) 촉매와 같은 촉매로 처리함으로써 복분해시켜 크로멘을 제조할 수 있다. 또는, 화합물(1)(반응식 6)을 상기 설명 중의 단계(d)에서 제시된 바와 같이 직접 폐환시킬 수 있다.

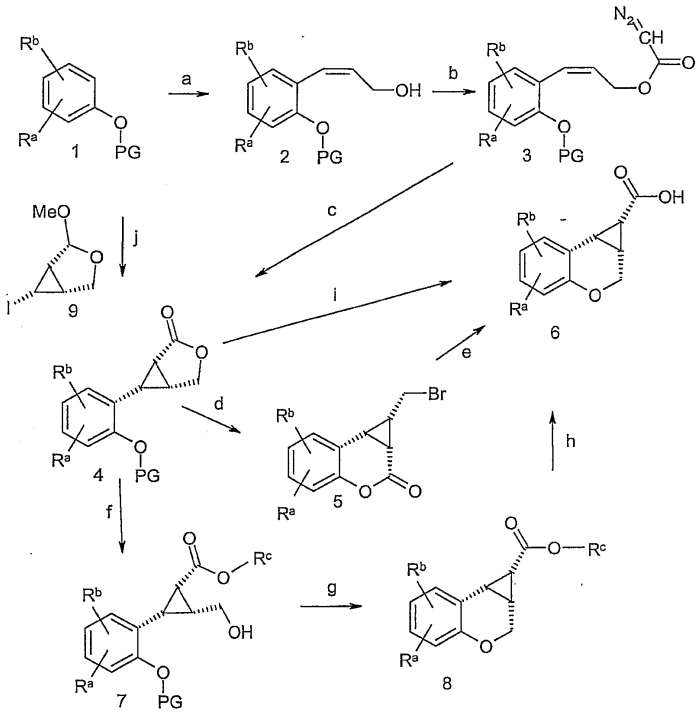
반응식 7



(a) Pd(0), DPPP, Et_3N, $(CH_3)_3SiC{\equiv}CH$; (b) Pd(0), 부틸 비닐 에테르, DMF; (c) Pd(0), $Zn(CN)_2$, DMF; (d) NaOH, H_2O, MeOH.

트리플레이트(1)(반응식 7)를 Pd(0) 촉매된 커플링시켜 트리플루오로메탄설포닐옥시 그룹을 치환시키고 R_6에 기타 치환기를 도입시킨다. 이로써, 반응식 7은 우레아 또는 티오우레아(5)(반응식 3)(여기서, R_6은 시아노, 에티닐 또는 C_{1-3} 알킬카보닐이다)를 제공하는 반응식 3에서 사용하기 위한 합성 중간체의 제조법을 제공한다.

반응식 8



(a) $BuLi/ZnCl_2$, THF; $Pd(OAc)_2$, BrCH=CHCOOEt; DIBAL

(b) TsNHN=CHCOCl; $PhNMe_2$, NEt_3, CH_2Cl_2

(c) Rh_2(5-R-MEPY)$_4$, 탈기된 무수 디클로로메탄

(d) 30% HBr, AcOH

(e) NaOH, H_2O

(f) NaOH; CO_2; I-PrI/DMSO

(g) IPrOH, HCl; DEAD, PPh_3, THF

(h) NaOH, MeOH:H_2O

(i) 1. BBr_3, CH_2Cl_2 2. CH_3CN 3. NaOH, 물

(j) 1. $BuLi/ZnCl_2$, THF; Pd(OAc) 2. 화합물(9)(반응식 8) 3. 존스(Jones) 시약(크롬산, 아세톤 중의 황산)

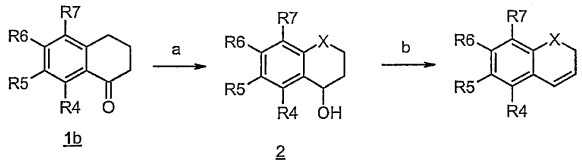
X가 $-CH_2-O-$인 화합물로의 통상의 경로를 반응식 8에 언급되어 있으며, 여기서 R^a 및 R^b는 필요에 따라 통상의 보호 그룹으로 적합하게 보호되는 임의의 치환기 R_4 내지 R_7이며, R^c는 저급 알킬 에스테르이다. 메틸, MOM 등과 같은 보호 그룹

에 의해 하이드록시-보호된, 임의로 치환된 페놀(1)(반응식 8)을 THF 등과 같은 용매 속에서 BuLi 등과 같은 염기와 반응시키고, 염화아연 등을 첨가하여 아연 염으로 변형시킨다. $Pd(OAc)_2$ 등과 같은 촉매를 저급 알킬-시스-3-할로아크릴레이트, 예를 들어, BrCH=CHCOOEt 등과 같은 활성화 아크릴레이트와 함께 가한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, DIBAL 등과 같은 환원제를 나누어서 첨가하고 급냉시켜 화합물(2)(반응식 8)을 수득한다. 글리옥실산 클로라이드 등과 같은 p-톨루엔설포닐하이드라존 등과 같은 하이드라존 및 N,N-디메틸아닐린 등과 같은 염기를 CH_2Cl_2 등과 같은 용매에 가한 다음, Et_3N 등과 같은 기타 염기를 첨가하여 화합물(3)(반응식 8)을 수득한다. 반응 생성물을 바람직하게는 탈기된 디클로로메탄 등의 용매 속에 용해시킨다. 키랄성 도일(Doyle) 촉매, 예를 들어, $Rh_2(5\text{-}R\text{-}MEPy)_4$[(US 5175311, 입수원: Aldrich 또는 Johnson Matthey] 등을 첨가하여 화합물(4)(반응식 8)을 높은 에난티오머적 과량(enantiomeric excess; ee)으로, 예를 들어, 80% ee 이상, 바람직하게는 90% ee 이상으로 수득한다. 바람직하게는, 당해 화합물을 먼저 디클로로메탄 중의 BBr_3와 반응시킨 다음, 반응 혼합물에 아세토니트릴을 첨가하고, 최종적으로 수산화나트륨을 첨가하여 화합물(6)(반응식 8)을 수득한다. 또한, 전해질, 바람직하게는 HBr 등을 AcOH 등과 같은 산과 함께 사용하여 당해 생성물(4)(반응식 8)을 개환한다. 산 조건하에, 자발적 폐환이 일어나서 크로메논(5)(반응식 8)이 형성된다. NaOH 등의 염기성 조건하에 적용시키는 경우, 크로메논은 재배열되어 크로멘사이클로프로필카복실산(6)(반응식 8)을 형성한다. 또한, 예를 들어, 페놀성 보호 그룹이 MOM인 경우, 화합물(4)(반응식 8)을 DMSO 등과 같은 용매 속에서 NaOH, 이산화탄소 및 저급 알킬 할라이드, 예를 들어, iPrI 등과 같은 염기성 조건에 적용시켜 락톤을 개방시키고 알킬 에스테르(7)(반응식 8)를 생성한다. 하이드록시 보호 그룹의 대체 및 유리 하이드록시메틸 잔기를 사용한 폐환이 iPrOH/HCl 등에 이어 DEAD; THF 등과 같은 유기 용매 중의 PPH_3과 같은 산성 조건에서 발생한다. 또한, 수렴 접근시, 화합물(1)(반응식 8)을 BuLi와 반응시키고 아연 염으로 전환시킨다. 상기 염을 팔라듐 촉매된 반응에서 사이클로프로필요오다이드(9)(반응식 8)와 반응시켜 존스 시약과 반응시킨 후에 화합물(4)(반응식 8)을 수득한다. 상기 카복실산을 또한 반응식 1에 제시되어 있는 바와 같이 이소시아네이트로 전환시킨 다음, 화학식 I의 헤테로아릴우레아 또는 헤테로아릴티오우레아로 전환시킨다.

화학식 I의 R_3 변형은, 메틸로서의 R_3의 경우, 적절하게 아민-치환된 아미노-R_2, 즉 5-치환된-2-(N-메틸아미노)피리딘 유도체를 사용하여 상응하게 제조한다. 반응식 1을 치환된 피리딜을 사용하여 예시하였으나, 상응하는 커플링이 기타 R_2 변형, 예를 들어, 임의로 치환된 티아졸릴, 피라지닐, 벤조티아졸릴, 피리미디닐 등을 위해 사용될 수 있음이 쉽게 인지된다.

X가 임의로 치환된 알킬렌인 화합물은 반응식 9에 의해 적절하게 제조한다:

반응식 9



1b 2

(a) $NaBH_4$, EtOH ; (b) p-톨루엔설폰산, 톨루엔, 환류;

반응식 9에는 공지된 일치환된 테트랄론 등으로부터의, 상기 반응식에서 출발 물질로서 사용되는 테트랄린, 인단 및 동족체의 제조법이 기재되어 있으며, 여기서, 위치 R_4 내지 R_7은 예를 들어, 할로 또는 $C_{1\text{-}3}$ 알콕시에 의해 치환된다. 1-테트랄론(1b)(반응식 9) 내의 카보닐 그룹을 에탄올 중의 수소화붕소나트륨과 같은 적합한 환원제에 의해 상응하는 알콜로 전환시켜 화합물(2)(반응식 9)를 수득한다. 톨루엔 중의 소량의 산, 예를 들어, p-TsOH로 알콜을 환류시켜, 화합물(2)(반응식 5)을 목적하는 테트랄린(1)(반응식 9)으로 탈수시킨다. 상응하는 반응은 n이 1 또는 3인 경우에 적용가능하다.

바람직한 화학식 I의 화합물은

(-)-시스-1-(5-(피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-시아노-피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(4-플루오로피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(4-시아노-피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(5-플루오로-피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(5-시아노-피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-시아노피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(4-플루오로피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(4-시아노피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(5-플루오로피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(5-시아노피리드-3-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-플루오로피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-시아노-피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-시아노피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-플루오로피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-시아노피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-시아노피리드-4-일옥시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(4-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(4-플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2,4-디플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2,3-디플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2,5-디플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2,6-디플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3,5-디플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3,4-디플루오로페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로-3-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-플루오로-2-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-플루오로-4-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(4-플루오로-3-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(3-플루오로-5-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(5-플루오로-3-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(4-플루오로-2-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로-4-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(5-플루오로-2-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로-5-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(6-플루오로-2-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아,

(-)-시스-1-(5-(2-플루오로-6-시아노페녹시)-피리딘-2-일)-3-(4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아 및

이들 화합물 각각의 상응하는 티오우레아; 및 약제학적으로 허용되는 이들이 염, 특히 에난티오머적으로 풍부한, 예를 들어, 80중량% 초과, 바람직하게는 90% ee를 초과, 예를 들어, 97% ee를 초과하거나 (-) 에난티오머를 포함하는 순수한 제제를 포함한다.

활성제를 단독으로 투여할 수도 있으나, 이를 약제학적 제형의 일부로서 제공하는 것이 바람직하다. 이러한 제형은 상기 활성제를 하나 이상의 허용되는 담체 또는 부형제 및 임의로 기타 치료 성분과 함께 포함할 수 있다. 담체(들)은 당해 제제의 기타 성분과 혼화성이라는 의미에서 허용되어야 하며, 수용자에게 무해해야 한다.

당해 제형은 직장내, 비강내, 국소적(구강 및 설하 포함), 질내 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함) 투여에 적합한 제형을 포함하나, 바람직하게는 당해 제형은 경구 투여되는 제형이다. 제형은 편의상 단위 용량형, 예를 들어, 정제 및 서방성 캡슐제로 제공될 수 있고, 약학 분야에 익히 공지되어 있는 임의의 방법으로 제조될 수 있다.

이러한 방법은 상기 정의된 활성제가 담체와 혼합되도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 당해 제형은 활성제를 액상 담체나 미분된 고체 담체 또는 둘다와 균일하고 친밀하게 혼합되도록 한 다음, 필요에 따라 생성물을 성형시킴으로써 제조한다. 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적으로 허용되는 담체 또는 비히클과 배합 또는 혼합되록함을 포함하는, 약제학적 조성물의 제조방법으로 확대된다. 약제학적 제형의 제조법은 약제학적 부형제와 염 형태인 활성 성분을 친밀하게 혼합함을 포함하는 경우, 흔히 성질상 비염기성인, 즉 산성 또는 중성인 부형제를 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에서 경구 투여용 제형은 개별 단위, 예를 들어, 예정량의 활성제를 함유하는 캡슐제, 샤세제 또는 정제; 산제 또는 입제; 수성액 또는 비수성액 중의 활성제의 액제 또는 현탁액제; 또는 수중유 액상 유제 또는 오일 액상 유제로서 및 거환제(bolus) 등과 같은 개별 단위로서 제시될 수 있다.

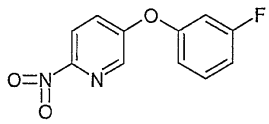
경구 투여용 조성물(예: 정제 및 캡슐제)과 관련하여, "적합한 담체"란 용어는 통상의 부형제 등과 같은 비히클, 예를 들어, 결합제, 예를 들어, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 슈크로즈 및 전분 등; 충전제 및 담체, 예를 들어, 옥수수 전분, 젤라틴, 락토즈, 슈크로즈, 미정질 셀룰로즈, 카올린, 만니톨, 인산이칼슘, 염화나트륨 및 알긴산; 및 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트 및 기타 금속성 스테아레이트, 스테아르산, 글리세롤 스테아레이트, 실리콘 유액, 활석 왁스, 오일 및 콜로이드성 실리카와 같은 윤활제를 포함한다. 풍미제, 예를 들어, 박하, 노루발풀 오일, 체리 풍미 등이 사용될 수도 있다. 착색제를 첨가하여 용량형을 용이하게 식별할 수 있도록 하는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 당해 정제를 당해 기술분야에 익히 공지되어 있는 방법으로 피복시킬 수 있다. 당해 정제는 임의로 하나 이상의 부가 성분과 함께 압축 또는 몰딩으로 제조될 수 있다. 압착된 정제는 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 표면활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태인 활성제를 압착시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액상 희석제로 습윤화된 분말화 화합물의 혼합물을 적합한 기계로 서형함으로써 제조될 수 있다. 당해 정제는 임의로 피복 또는 스코어(scoring)하고 활성제의 서방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화할 수 있다.

경구 투여에 적합한 기타 제형은 풍미 기재, 통상적으로 슈크로즈 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성제를 포함하는 로젠지제; 불활성 기재, 예를 들어, 젤라틴 및 글리세린 중에 활성제, 또는 슈크로즈 및 아카시아를 포함하는 파스틸; 및 적합한 액상 담체 중에 활성제를 포함하는 구강세정제를 포함한다.

발명의 상세한 설명

이제, 본 발명의 각종 양상은 다음의 비제한적인 실시예를 참조하여 예로서만 예시될 것이다.

실시예 1

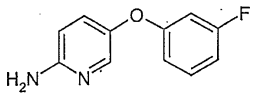


5-(3-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘

수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 0.11g, 2.7mmol)를 무수 디메틸포름아미드 3 내지 5ml와 혼합하고, 3-플루오로페놀(0.244ml, 2.7mmol)을 교반되는 현탁액에 첨가하였다. 가스 발생이 중단되고 반응 혼합물을 60℃에서 교반하면서 가열하고, 5-브로모-2-니트로피리딘(0.5g, 2.5mmol)을 반응 혼합물에 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 약 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 50ml와 혼합하고 메틸렌 클로라이드(3×20ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시키고 회전 증발하여 농축시켰다. 수득된 혼합물을 실리카(30g, EtOAc/헥산 1:3)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 목적하는 생성물 190mg(33% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.31 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.08-7.20 (m, 4H).

실시예 2

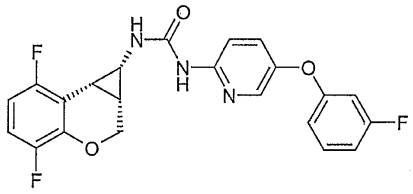


2,5-(3-플루오로페녹시)-2-피리딘아민

5-(3-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘을 에탄올 15 내지 20ml와 혼합하고 아르곤으로 버블링시켰다. Pd/C 약 20mg을 반응 혼합물에 첨가하고, 수소 가스를 정상압 및 주위 온도에서 3시간 내지 12시간 동안 적용시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 아르곤으로 버블링시키고 셀라이트를 통해 여과하고, 수득된 용액을 회전 증발로 농축시켜 목적하는 아미노피리딘 165mg(정량적 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.92 (d, ~1H), 7.22 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 6.62 (d tr, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.82 (dd, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.42 (br s, 2H).

실시예 3

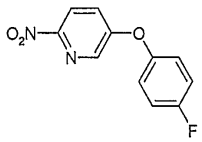


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

(1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(50mg, 0.22mmol, ~95% ee)을 톨루엔 (1.5ml), 트리에틸아민(1.1당량), 5-(3-플루오로페녹시)-2-아미노피리딘(1.1당량), DPPA(1.1당량)과 혼합하고 약 5분 동안 아르곤으로 버블링시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 밀폐된 바이알내에서 3시간 동안 110℃에서 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 회전 증발로 농축시키고 실리카(30g, 에틸아세테이트/헥산 1:1)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 목적하는 생성물을 베이지-백색 분말(60mg, 수율 64%)로서 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.57 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.79 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.64 (d tr, 1H), 6.56 (tr d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.80 (q, 1H), 2.59 (br tr, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H).). LC-MS: M^+ 428, M^- 426.

실시예 4

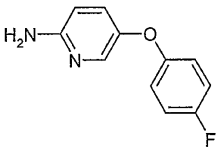


5-(4-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘

5-(4-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘을 4-플루오로페놀(0.3g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여 생성물 310 mg(54% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.31 (d, ~1H), 8.24 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.08-7.22 (m, 4H).

실시예 5

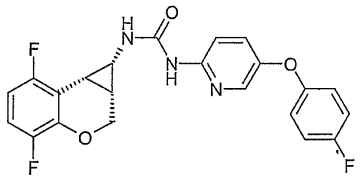


5-(4-플루오로페녹시)-2-피리딘아민

5-(4-플루오로페녹시)-2-피리딘아민을 5-(4-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘으로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 베이지색 분말로서 생성물 270mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.88 (d, 1H), 7.17 (dd, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.42 (br s, 2H).

실시예 6

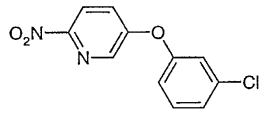


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 5-(4-플루오로페녹시)-2-피리딘아민(50mg, 0.24mmol)으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 순수한 생성물 20 mg(21% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.40 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 6.86-6.94 (m, 2H), 6.73-6.82 (m, 2H), 6.56 (d tr, 1H), 6.56 (tr d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.78 (q, 1H), 2.59 (br tr, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H). LC-MS: M^+ 428, M^- 426.

실시예 7

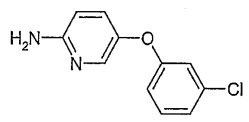


5-(3-클로로페녹시)-2-니트로피리딘

5-(3-클로로페녹시)-2-니트로피리딘을 3-클로로페놀(0.35g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여 생성물 280 mg(45% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.36 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.40 (app dd, 1H), 7.29 (ddd , 1H), 7.02 (ddd, 1H), 7.14 (app dd, 1H).

실시예 8

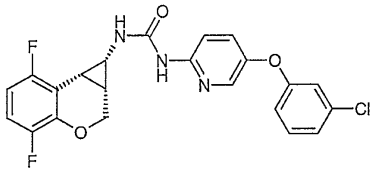


5-(3-클로로페녹시)-2-피리딘아민

5-(3-클로로페녹시)-2-피리딘아민을 5-(3-클로로페녹시)-2-니트로피리딘으로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 실리카(30g, EtOAc)상에서 컬럼 크로마토그래피한 후에 백색 분말로서 순수한 생성물 80 mg(수율 32%)을 수득하였다. .

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.90 (app dd, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 6.98-7.05 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.42 (br s, 2H).

실시예 9



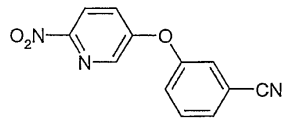
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-클로로페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-클로로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 5-(3-클로로페녹시)-2-피리딘아민(54mg, 0.24mmol)로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 순수한 생성물 28 mg(28% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.46 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.23-7.29 (M, ~2H), 7.09 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.56 (d tr, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.80 (app. q, 1H), 2.59 (br tr, 1H), 1.96 (m, 1H).

LC-MS: M^+ 410, M^- 408.

실시예 10

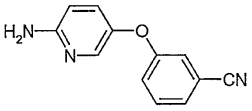


3-[(6-니트로-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴

5-(3-시아노페녹시)-2-니트로피리딘을 3-하이드록시벤조니트릴(0.32g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여, 반응 혼합물을 물로 세척한 후에 고체 물질을 수득하고, 이를 여과하여 수집하고 에테르로 세척하여 황색 결정 188mg(32% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.60 (app. dd, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H).

실시예 11

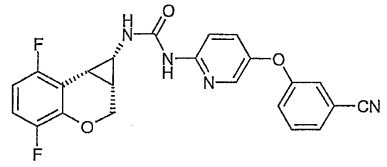


3-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴

3-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴을 3-[(6-니트로-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 실리카(30g, EtOAc)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한 후에 베이지색 분말 31mg을 수득하였다. 수율 19%.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.90 (d, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.32 (d tr, 1H), 7.14-7.22 (m, ~3H), 6.56 (d, 1H), 4.65 (br s, 2H).

실시예 12



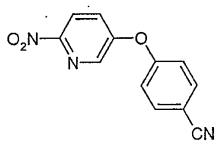
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-시아노페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-클로로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 3-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴(33mg, 0.15mmol)로부터 실시예 3과 유사하게 합성하였다. 반응 혼합물 중에 형성된 고체 물질을 여과하여 수집하고 에탄올로 세척하여, 옅은 베이지색 분말로서 순수한 생성물 15mg(25% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.35 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.78-6.86 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.59 (d tr, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.82 (q, 1H), 2.62 (br tr, 1H), 1.98 (m, 1H).

LC-MS: M^+ 435, M^- 433.

실시예 13

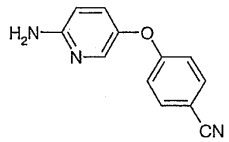


4-[(6-니트로-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴

5-(3-시아노페녹시)-2-니트로피리딘을 3-하이드록시벤조니트릴(0.7g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여, 생성물 555mg(46% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.40 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.20 (app d, 2H). LC-MS : M^-300 (+ CH_3COO^-).

실시예 14

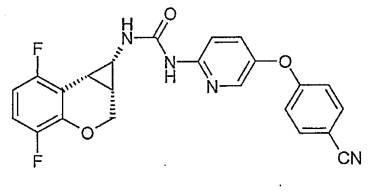


4-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴

5-(3-클로로페녹시)-2-피리딘아민을 4-[(6-니트로-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴(40 mg)로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여 갈색 오일 31mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.92 (d, 1H), 7.58 (app d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.97 (app d, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.56 (br s, 2H).

실시예 16

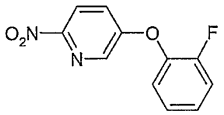


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-시아노페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-클로로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 3-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴(54mg, 0.24mmol)로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 예비 HPLC(XTerra MS C18 19×100 mm 컬럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물/아세토니트릴)에 의해 추가로 정제한 후에 백색 분말로서 생성물 18 mg(수율 31%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.41 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.63 (app d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 6.96 (app d, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.75-6.83 (m, 1H), 6.57 (tr d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.81 (q, 1H), 2.62 (br tr, 1H), 1.98 (m, 1H).

실시예 17

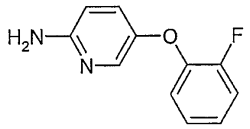


5-(2-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘

5-(4-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘을 4-플루오로페놀(0.3g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여, 생성물 326 mg(57% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.34 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.22-7.34 (m, 4H).

실시예 17A

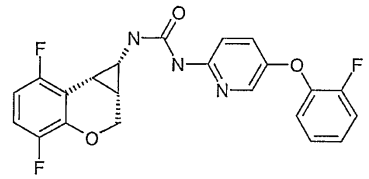


5-(2-플루오로페녹시)-2-피리딘아민

5-(4-플루오로페녹시)-2-피리딘아민을 5-(4-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘(326 mg)로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 실리카(25g, EtOAc/헥산 1:1)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한 후에 백색 결정으로서 생성물 200mg(70% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.90 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.55 (br s, ~2H).

실시예 18

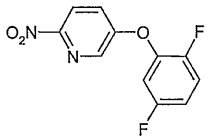


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2-플루오로페녹시-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 5-(4-플루오로페녹시)-2-피리딘아민(50mg, 0.24mmol)으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 생성물 60 mg(64% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.40 (br s, ~1H), 9.39 (br s, ~1H), 7.53 (d, 1H), 7.07-7.26 (m, 4H), 6.93-7.00 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.74 (app d tr, 1H), 6.53 (tr d, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.78 (app q, 1H), 2.57 (br tr, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H). LC-MS: M^+ 428, M^- 426.

실시예 19

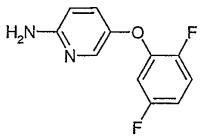


5-2,5-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘

5-(4-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘을 2,5-디플루오로페놀(0.35g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여 생성물 400 mg(64% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.35 (br d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 6.96- 7.06 (m, 2H).

실시예 20

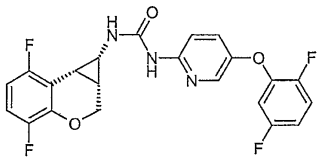


5-(2,5-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민

5-(4-플루오로페녹시)-2-피리딘아민을 5-(2,5-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘으로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 베이지색 분말로서 생성물 370mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.92 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 6.67-6.74 (m, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.44 (br s, 2H).

실시예 21

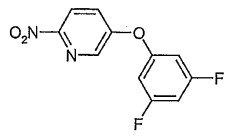


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2,5-디플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2,5-디플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 5-(2,5-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민(55mg, 0.24mmol)으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 순수한 생성물 40 mg(41% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.50 (brs, 1H), 9.45 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.28 (dd, ~1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75-6.84 (m, 2H), 6.61-6.66 (m, 1H), 6.56 (tr d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.82 (q, 1H), 2.59 (br tr, 1H), 1.93-1.99 (m, 1H). LC-MS: M^+ 446, M^- 444.

실시예 22

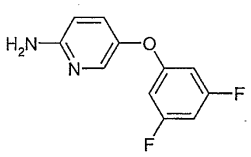


5-(3,5-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘

5-(3,5-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘을 3,5-디플루오로페놀(0.35g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여, 생성물 210mg(34% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.76 (tr tr, 1H), 7.63-6.70 (m, 2H).

실시예 23

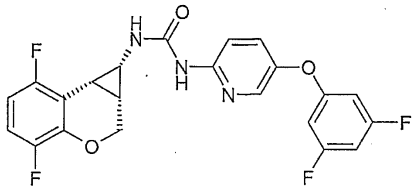


5-(3,5-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민

5-(3,5-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민을 5-(3,5-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘으로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 갈색-베이지색 분말로서 생성물 약 200mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.92 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.39-6.51 (m, 2H), 4.75 (br s, 2H).

실시예 24

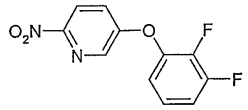


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3,5-디플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2,5-디플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 5-(2,5-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민(55mg, 0.24mmol)로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 순수한 생성물 60 mg(61% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.70 (brs, 1H), 9.45 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.77-6.85 (m, 1H), 6.51-6.61 (m, 2H), 6.39-6.46 (m, 2H), 4.48 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.83 (q, 1H), 2.60 (br tr, 1H), 1.94-2.10 (m, 1H).

실시예 25

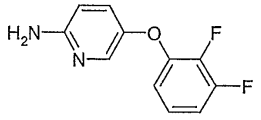


5-(2,3-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘

5-(2,3-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘을 2,3-디플루오로페놀(0.3g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 생성물 210mg(34% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.37 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 1H).

실시예 26

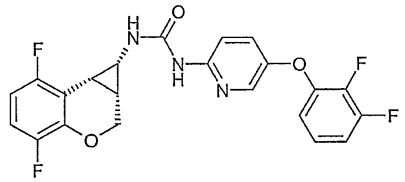


5-(2,3-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민

5-(2,3-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민을 5-(2,3-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘(210mg)로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 갈색 분말로서 생성물 180mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.92 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.84-6.99 (m, 2H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.52 (dd, 1H), 4.40 (br s, 2H).

실시예 27

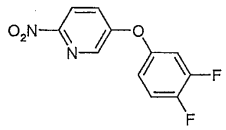


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2,3-디플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2,3-디플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 5-(2,3-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민(55mg, 0.24mmol)으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 순수한 생성물 50 mg(51% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.49 (br s, ~1H), 9.40 (br s, ~1H), 7.58 (d, 1H), 7.27 (dd, ~1H), 9.93- 7.06 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.56 (tr d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.82 (q, 1H), 2.59 (br tr, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H). LC-MS: M^+ 446, M^- 444.

실시예 28

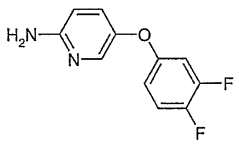


5-(3,4-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘

5-(3,4-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘을 3,4-디플루오로페놀(0.35g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여, 생성물 230 mg(37% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.33 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H).

실시예 29

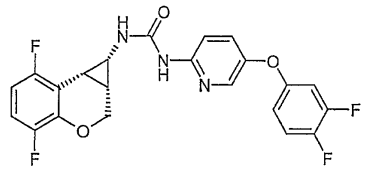


5-(3,4-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민

5-(3,4-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민을 5-(3,4-디플루오로페녹시)-2-니트로피리딘(230 mg)으로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 갈색 오일로서 생성물 160mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.89 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.07 (app q, 1H), 6.72-6.79 (m, 1H), 6.61- 6.67 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.46 (br s, 2H).

실시예 30

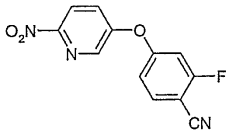


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3,4-디플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3,4-디플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 5-(3,4-디플루오로페녹시)-2-피리딘아민(55mg, 0.24mmol)으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 생성물 60 mg(61% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.50 (br s, ~1H), 9.45 (br s, ~1H), 7.60 (d, 1H), 7.25 (dd, ~1H), 7.12 (app q, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73-6.83 (m, 2H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.56 (tr d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.82 (q, 1H), 2.60 (br tr, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H). LC-MS: M^+ 446, M^- 444.

실시예 31

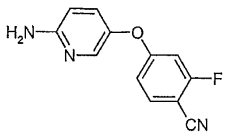


2-플루오로-4-[6-니트로-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴

2-플루오로-4-[(6-니트로-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴을 2-플루오로-4-하이드록시벤조니트릴(0.37g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여, 예비 HPLC(XTerra MS C18 19×100mm 컬럼, 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물/아세토니트릴)에 의해 추가로 정제한 후에 생성물 80mg(13% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.43 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H).

실시예 32

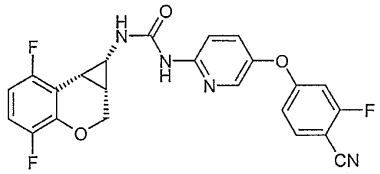


4-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]-2-플루오로벤조니트릴

4-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]-2-플루오로벤조니트릴을 2-플루오로-4-[(6-니트로-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴(70 mg)로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 암갈색 오일로서 생성물 58 mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.91 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.70 (br s, 2H).

실시예 33



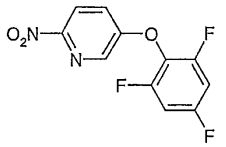
N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-시아노-3-플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-시아노-3-플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 4-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]-2-플루오로벤조니트릴(58mg, 0.24mmol)로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 순수한 생성물 46mg(46% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.77 (br s, ~1H), 9.45 (br s, ~1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (app tr, 1H), 7.32 (app dd, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 6.70 (app d tr, 1H), 6.54-6.62 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 3.85 (br q, 1H), 2.63 (br tr, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H).

LC-MS: M^+ 453, M^- 451.

실시예 34

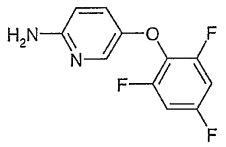


2-니트로-5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)피리딘

2-니트로-5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)피리딘을 2,4,6-트리플루오로페놀(0.4g, 2.7mmol)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여, 생성물 310mg(47% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.36 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.89 (app tr, 2H).

실시예 35

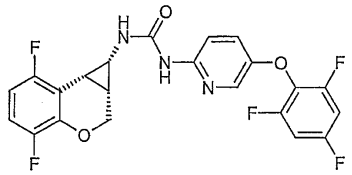


5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)-2-피리디닐아민

4-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]-2-플루오로벤조니트릴을 2-니트로-5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)피리딘(310 mg)으로부터 실시예 2와 유사하게 합성하여, 실리카 단층을 통해 여과하여 정제한 후 갈색 분말로서 생성물 280mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.83 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.77 (app tr, 2H), 6.48 (d, 1H).

실시예 36

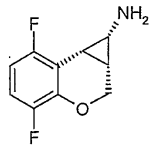


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'[5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아를 5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)-2-피리디닐아민(59mg, 0.24mmol)으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 백색 분말로서 생성물 25 mg(24% 수율)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.40 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.72-6.87 (m, 3H), 6.55 (tr d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 3.83 (q, 1H), 2.58 (br tr, 1H), 1.91- 1.98 (m, 1H). LC-MS: M^+ 464, M^- 462.

실시예 37

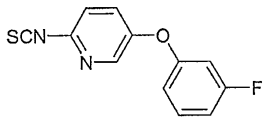


(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-아민

(1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(0.5g, 2.2mmol, ~95% ee)를 톨루엔(3ml), 트리에틸아민(0.34ml, 1.1당량), DPPA(0.52ml, 1.1당량)와 혼합하고, 약 5분 동안 아르곤으로 버블링시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 아르곤하에 120℃에서 1.5시간 동안 교반하면서 가열하였다. 이어서, 온도를 50℃로 강하시키고 디옥산 10ml 중의 10% 염산 3ml의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 회전 증발시켜 농축시켰다. 잔사를 물 및 에테르와 혼합하였다. 수성 상을 수집하고 28% 수성 암모니아를 사용하여 pH 11로 염기성화시키고 에테르(3×20ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시켰다. 회전 증발로 농축시켜, 황색 오렌지색 오일로서 조 생성물 310mg을 수득하였다. 생성물을 실리카(30g, EtOAc/헥산 1:2)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 무색 오일 220mg(50% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 6.85 (ddd, 1H), 6.60 (TRD, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 2.97 (tr, 1H), 2.28 (app tr, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.23 (br s, 2H).

실시예 38

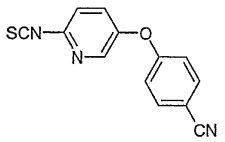


5-(3-플루오로페녹시)-2-이소티오시아나토피리딘

5-(3-플루오로페녹시)-2-피리딘아민(210mg, 1mmol)을 탈기된 무수 메틸렌 클로라이드(5ml) 속에 용해시키고, 티오포스겐(0.11ml, 1.3mmol)을 5 내지 10분 동안 주사기를 통해서 교반되는 용액에 첨가하였다. 티오포스겐을 첨가한 직후 반응 혼합물에 피리딘(0.18ml, 2mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 1.5 내지 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(15ml)에 붓고 메틸렌 클로라이드(3×20ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시켰다. 이어서, 용매를 회전 증발로 제거하고, 수득된 오일을 실리카(30g, EtOAc/헥산 1:3)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 암갈색-자주색 고체로서 생성물 190mg을 수득하였다. 수율 75%.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.20 (d, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.89 (dd tr, 1H), 6.80 (app dd, 1H), 6.74 (d tr, 1H).

실시예 39

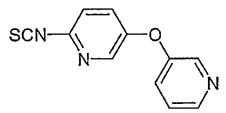


4-[(6-이소티오시아나토-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴

4-[(6-이소티오시아나토-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴을 4-[(6-아미노-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴(275mg, 1.3mmol)로부터 실시예 38과 유사하게 합성하여, 갈색-베이지색 분말로서 순수한 생성물 160mg(49% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.25 (d, 1H), 7.67 (app d, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (app d, 2H).

실시예 40

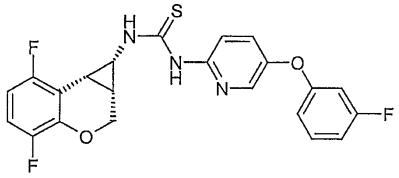


2-이소티오시아나토-5-(3-피리디닐옥시)피리딘

2-이소티오시아나토-5-(3-피리디닐옥시)피리딘을 5-(3-피리디닐옥시)-2-피리딘아민(200mg, 1mmol)으로부터 실시예 38과 유사하게 합성하여, 오렌지 핑크색 오일로서 순수한 생성물 110mg(45% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.43 (tr, 1H), 8.42 (tr, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.11 (app d, 1H). LC-MS: M^+ 198.

실시예 41

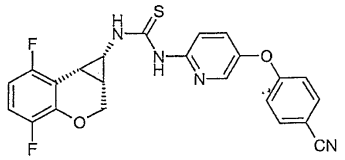


N-[1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-3-플루오로페녹시)-2-피리디닐]티오우레아

(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-아민(20mg, 0.1mmol)를 무수 아세토니트릴(1ml) 속에 용해시키고, 5-(3-플루오로페녹시)-2-이소티오시아나토피리딘(25mg, 0.1mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하고 아세토니트릴 및 디에틸 에테르로 세척하여, 베이지색 분말로서 순수한 생성물17mg(38% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.21 (br s, 1H), 7.45 (brd, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 6.87 (d tr, 1H), 6.79 (tr d, 1H), 6.72 (app dd, 1H), 6.56-6.69 (m, 3H), 4.46 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.17 (br q, 1H), 2.72 (br tr, 1H), 2.06-2.13 (m, 1H).

실시예 42

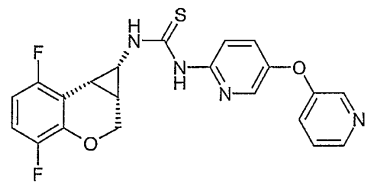


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-시아노페녹시)-2-피리디닐]티오우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-시아노페녹시)-2-피리디닐]티오우레아를 4-[(6-이소티오시아나토-3-피리디닐)옥시]벤조니트릴(52mg, 0.2mmol)로부터 실시예 41과 유사하게 합성하여, 베지지색-백색 분말로서 순수한 생성물 80mg(88% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 11.50 (d, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.65 (app d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.98 (app d, 2H), 6.78 (d tr, 1H), 6.59 (d tr, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.19 (br q, 1H), 2.74 (br tr, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H). LC-MS: M^- 449.

실시예 43

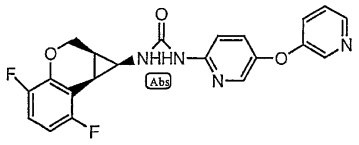


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일-N'-[5-(3-피리디닐옥시-2-피리디닐]티오우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-피리디닐옥시)-2-피리디닐]티오우레아를 2-이소티오시아나토-5-(3-피리디닐옥시)피리딘(58mg, 0.25mmol)으로부터 실시예 41과 유사하게 합성하여, 베지색 분말로서 순수한 생성물 40mg(37% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 11.48 (d, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (app dd, 2H), 7.24 (ddd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.78 (app d tr, 1H), 6.57 (d tr, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.18 (br q, 1H), 2.72 (br tr, 1H), 2.28 (app ddd, 1H). LC- MS : M^+ 427, M^- 425.

실시예 43



N-(1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로-1,1a2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(피리디닐옥시)-2-피리디닐]우레아

(1S,1aR,7BS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(226mg, 1.1mmol), 5-(피리딘-3-일옥시)-피리딘-2-일아민, DPPA 227㎕ (97%) 및 트리에틸아민 140㎕을 톨루엔 (3ml) 속에 용해시키고 3시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 속에 용해시키고 $HCl_{수성}$(0.01 M), 물 및 염수로 세척하였다. 크로마토그래피(실리카 겔, 에테르-2% 메탄올 에테르-5% 메탄올)로 정제하여 순수한 생성물(80mg, 20%)을 수득하였다.

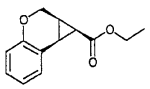
^{1}H-NMR($CDC1_3$-MeOD): 9.4 (br s, 1H), 8.49 (광역 s, 1H), 8.40-8. 37 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.30-7-27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.80 (q, 1H), 2.60 (t, 1H), 1.99-1.94, (m, 1H).

추가의 좌측 날개

다음의 좌측 날개를 실시예 3 및/또는 38 및/또는 41과 유사하게 및/또는 유럽 특허원 제540 143호에 기재된 상응하는 이미다졸-1-카보티온산(5-치환된-피리딘-1-일)아미드와 같은 활성화된 5-치환된-피리딘-2-일을 사용하여 상기 신규한 우측 날개에 커플링시킨다.

실시예 44

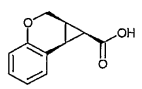
a) ±시스-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.



20℃에서 1,2-디클로로에탄(80ml) 중의 2H-크로멘(4.89g, 37mmol)과 $(CuOTf)_2$-벤젠(186mg, 0.37mmol)의 혼합물에 1,2-디클로로에탄(20ml) 중의 에틸 디아조아세테이트(8.44g, 74mmol)의 용액을 적가(3시간)하였다. 20℃에서 15분 후, 반응 혼합물을 H_20 (100ml)로 세척하였다. H_2O 상을 CH_2C1_2(50ml)로 세척하고, 합성 유기 상의 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중 20→50% EtOAc)하여, ±시스-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 1.96g(24%) 및 부산물로서의 ±트랜스-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 3.87g(48%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.26 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.97 (q, 2H), 2.44 (dd, 1H), 2.14 (dd, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.02 (t, 3H).

b) (±)-시스-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.

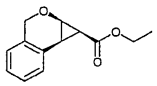


(±)-시스-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(1.96g, 9.0mmol), LiOH(539mg, 22.5mmol), H_20(10ml)와 MeOH (20ml)의 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 약 10 mL로 농축시키고, 4N HCl을 적가하여 백색 침전물을 수득하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (3×15ml)로 추출하고, 합한 유기 상의 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 EtOAc/헥산로부터 결정화시켜, 백색 고체로서 (±)-시스-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 435mg(25%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.80 (brs, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.14-1.98 (m, 2H).

실시예 45

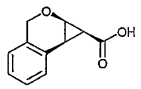
a) (±)-시스-1,1a,3,7b-테트라하이드로-2-옥사-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산 에틸 에스테르



(±)-시스-1,1a,3,7b-테트라하이드로-2-옥사-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산 에틸 에스테르를 1H-이소크로멘(3.57g, 27mmol)으로부터 실시예 44a와 유사하게 합성하여, (±)-시스-1,1a,3,7b-테트라하이드로-2-옥사-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산 에틸 에스테르 910 mg(15%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.34 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.95 (q, 2H), 2.43 (dd, 1H), 2.05 (dd, 1H), 1.04 (t, 3H).

b) (±)-시스-1,1a,3,7b-테트라하이드로-2-옥사-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산



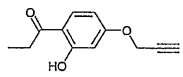
(±)-시스-1,1a,3,7b-테트라하이드로-2-옥사-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산을 (±)-시스-1,1a,3,7b-테트라하이드로-2-옥사-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산 에틸 에스테르(436mg, 2mmol)로부터 실시예 44b와 유사하게 합성하여, 백색 고체로서 (±)-시스-1,1a,3,7b-테트라하이드로-2-옥사-사이클로프로파[a]-나프탈렌-1-카복실산 86mg(22%)을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH_2Cl_2 중의 1→5% MeOH)하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.50 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), A. 87 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.38 (dd, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.15 (dd, 1H). 단계 b의 생성물.

실시예 46

(±)-시스-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-(7-하이드록시-6-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아

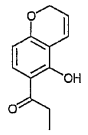
a) 1-(2-하이드록시-4-프로프-2-이닐옥시-페닐)-프로판-1-온



아세톤(500ml) 중의 2',4'-디하이드록시-프로피오페논(24.9g, 0.15 mol), 3-브로모-프로핀(24.2g, 0.20 mol) 및 K_2CO_3(20.7g, 0.15 mol)를 12시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 침전물을 여과하여 제거하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, H_20 중 0→2% MeOH)하여 1-(2-하이드록시-4-프로프-2-이닐옥시-페닐)-프로판-1-온 26.2g (85%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 12.80 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.72 (d, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.23 (t, 3H).

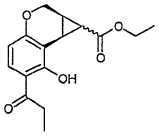
3b) 1-(5-하이드록시-2H-크로멘-6-일)-프로판-1-온.



1-(2-하이드록시-4-프로프-2-이닐옥시-페닐)-프로판-1-온(19.8g, 97mmol) 및 N,N-디에틸아닐린(100ml)을 3시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중 5→10% EtOAc)하여 정제한 다음, EtOAc/헥산으로부터 재결정화시켜 1-(5-하이드록시-2H-크로멘-6-일)-프로판-1-온 8.91g(45%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 13.00 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.67 (dt, 1H), 4.86 (DD, 2H), 2.90 (q, 2H), 1.19 (t, 3H).

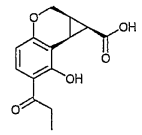
3c) 7-하이드록시-6-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.



20℃에서 1,2-디클로로에탄(8ml) 중의 1-(5-하이드록시-2H-크로멘-6-일)-프로판-1-온(511mg, 2.5mmol)과 $(Rh(II)Ac_2)_2$(11mg, 0.025mmol)의 혼합물에 1,2-디클로로에탄(2ml) 중의 에틸 디아조아세테이트(571mg, 5mmol)의 용액을 적가(3시간)하였다. 20℃에서 15분 후, 반응 혼합물을 H_20(10ml)로 세척하였다. H_20 상을 CH_2Cl_2(10ml)로 세척하고, 합한 유기 상의 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH_2Cl_2 중의 1→5% MeOH)하여 7-하이드록시-6-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(시스 및 트랜스 이성체의 33/64 혼합물) 300mg(41%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 13.13-13.07 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 4.65-3.92 (m, 4H), 3.01-1.95 (m, 5H), 1.29-1.08 (m, 6H).

3d) (±)-시스-7-하이드록시-6-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산

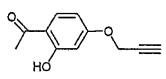


(±)시스-7-하이드록시-6-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산을 7-하이드록시-6-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(299mg, 1.03 mmol, 시스 및 트랜스 이성체의 33/64 혼합물)로부터 실시예 2b와 유사하게 합성하여, 백색 고체로서 (±)-시스-7-하이드록시-6-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 39.3 mg(15%) 및 부산물로서 (±)-트랜스-7-하이드록시-6-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH_2Cl_2 중의 1→5% MeOH)하여 정제하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 7.67 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 2.98 (q, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.10 (t, 3H).

실시예 47

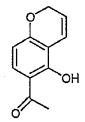
a) 1-(2-하이드록시-4-프로프-2-이닐옥시-페닐)-에타논



1-(2-하이드록시-4-프로프-2-이닐옥시-페닐)-에타논을 1-(2,4-디하이드록시-페닐)-에타논(20g, 131mmol)으로부터 실시예 46a와 유사하게 합성하여, 1-(2-하이드록시-4-프로프-2-이닐옥시-페닐)-에타논 22g(88%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 12.70 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.72 (d, 2H), 2.58-2.55 (m, 4H).

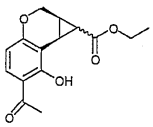
b) 1-(5-하이드록시-2H-크로멘-6-일)-에타논



1-(5-하이드록시-2H-크로멘-6-일)-에타논을 1-(2-하이드록시-4-프로프-2-이닐옥시-페닐)-에타논(17g, 89mmol)으로부터 실시예 46b와 유사하게 합성하여, 1-(5-하이드록시-2H-크로멘-6-일)-에타논 6.0g(35%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 12.92 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.79 (dt, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.71 (dt, 1H), 4.89 (dd, 2H), 2.55 (s, 3H).

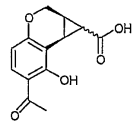
4c) 6-아세틸-7-하이드록시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르



6-아세틸-7-하이드록시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(시스 및 트랜스 이성체의 40/60 혼합물)를 1-(5-하이드록시-2H-크로멘-6-일)-에타논으로부터 실시예 46c와 유사하게 합성하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 13.05-12.97 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 6.43-6.33 (m, 1H), 4.63-3.94 (m, 4H), 3.02-1.96 (m, 6H), 1.31-1.08 (m, 3H).

d) 6-아세틸-7-하이드록시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.

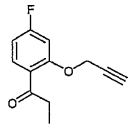


6-아세틸-7-하이드록시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산을 6-아세틸-7-하이드록시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(2g, 8.1 mmol, 시스 및 트랜스 이성체의 40/60 혼합물)로부터 실시예 44b와 유사하게 합성하여, 6-아세틸-7-하이드록시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(시스 및 트랜스 이성체의 40/60 혼합물) 300mg(17%)를 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH_2C1_2 중의 1→5% MeOH)로 정제하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.55-7.45 (m, 1H), 6.45-6.30 (m, 1H), 4.65-4.00 (m, 2H), 3.05-1.95 (m, 6H).

실시예 48

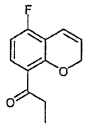
5a) 1-(4-플루오로-2-프로프-2-이닐옥시-페닐)-프로판-1-온.



0℃에서 DMF(20ml) 중의 NaH(95%, 278mg, 11mmol)의 혼합물에 DMF(5ml) 중의 1-(4-플루오로-2-하이드록시-페닐)-프로판-1-온(1.68g, 10mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 15분 후, 3-브로모-프로핀(3.02g, 20mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 0℃에서 1시간 후, 반응 혼합물을 실온이 되도록 하였다. 반응 혼합물을 H_20(100ml)로 추출하였다. H_20 상을 Et_2O(3×100ml)로 세척하고, 합한 유기 상의 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH_2Cl_2)로 정제하여 1-(4-플루오로-2-프로프-2-이닐옥시-페닐)-프로판-1-온 1.40g(68%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_{3)}$: 7.64 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.60 (ddd, 1H), 4.68 (d, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.58 (t, 1H), 1.03 (t, 3H).

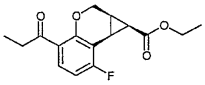
b) 1-(5-플루오로-2H-크로멘-8-일)-프로판-1-온.



1-(5-플루오로-2H-크로멘-8-일)-프로판-1-온을 1-(4-플루오로-2-프로프-2-이닐옥시-페닐)-프로판-1-온(1.34g, 6.5mmol)으로부터 실시예 46b와 유사하게 합성하여, 1-(5-플루오로-2H-크로멘-8-일)-프로판-1-온 619mg(46%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.60 (dd, 1H), 6.67-6.58 (m, 2H), 5.86 (dt, 1H), 4.76 (dd, 2H), 2.93 (q, 2H), 1.23 (t, 3H).

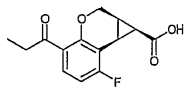
c) (±)-시스-7-플루오로-4-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르



(±)-시스-7-플루오로-4-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르를 방법 46c)에 따라서 1-(5-플루오로-2H- 크로멘-8-일)-프로판-1-온(619mg, 3mmol)으로부터 합성하여, (±)-시스-7-플루오로-4-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 142mg(16%) 및 부산물로서의 (±)-트랜스-7-플루오로-4-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.59 (dd, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 2H), 3.95 (q, 2H); 2.89 (q, 2H), 2.57 (dd, 1H), 2.20 (dd, 1H), 1.13-1.03 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 6H).

5d) (±)-시스-7-플루오로-4-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.



(±)-시스-7-플루오로-4-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산을 (±)-시스-7-플루오로-4-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 (140.3mg, 0.48mmol)로부터 실시예 44b와 유사하게 합성하여, 백색 고체로서 (±)-시스-7-플루오로-4-프로피오닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 83mg(65%)을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH_2Cl_2 중의 1→5% MeOH)하여 정제하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12.15 (brs, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.57 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.24 (dd, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.02 (t, 3H).

실시예 49

a) 6-플루오로-2-하이드록시-3-메톡시-벤즈알데히드.

디클로로메탄(25ml; 25mmol) 중의 1M 삼염화붕소를, 반응 온도를 -70℃로 유지하면서 디클로로메탄(30ml) 중의 6-플루오르-2,3-디메톡시-벤즈알데히드[참조: Cantrell, Amanda S.; Engelhardt, Per; Hoegberg, Marita; Jaskunas, S. Richard; Johansson, Nils Gunnar; et al.; J. Med. Chem.; 39; 21; 1996; 4261-4274](4.26g; 23mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 물로 가수분해시켰다. 유기 상을 분리시키고 물로 세척하고 진공하에 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, EA: Hex, 5: 1)하여, 황색 결정으로서 6-플루오로-2-하이드록시-3-메톡시-벤즈알데히드 3.72g(94%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 11.61 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.55 (app. t, 1H), 3.87 (s, 3H).

b) 5-플루오로-8-메톡시-2H-크로멘

6-플루오로-2-하이드록시-3-메톡시-벤즈알데히드(3.32g, 19mmol)를 아세토니트릴(20ml) 속에 용해시키고, DBU(2.97ml, 19mmol)를 첨가한 다음, 비닐트리페닐포스핀 브로마이드(7.2g, 19mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 48

시간 동안 환류하에 가열하고 물로 희석시키고 에테르(3×50ml)로 추출하였다. 유기 상을 물, 10% 수산화나트륨, 물 및 염수로 세척하고 진공하에 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EA: 헥산, 1: 20)하여 5-플루오로-8-메톡시-2H-크로멘 1.2g(34%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_{3)}$: 6.65 (m, 2H), 6.54 (t, 1H), 5.83 (dt, 1H), 4.88 (dd, 2H), 3.83 (s, 3H).

c) (±)-시스-7-플루오로-4-메톡시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.

표제 화합물을 5-플루오로-8-메톡시-2H-크로멘로부터 실시예 46c와 유사하게 합성하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 6.7-6.5 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.57 (app. t, 1H), 2.20 (app. t, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.08 (t, 3H).

d) (±)-시스-7-플루오로-4-메톡시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.

표제 화합물을 (±)-시스-7-플루오로-4-메톡시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르로부터 실시예 44b와 유사하게 합성하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 6.7-6.5 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.61 (app. t, 1H), 2.17 (app. t, 1H), 2.06 (m, 1H).

e) (±)-시스-1-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-(7-플루오로-4-메톡시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-우레아.

표제 화합물을 (±)-시스-7-플루오로-4-메톡시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 (62mg, 0.17mmol)로부터 실시예 44c와 유사하게 합성하였다. 수율 38mg(40%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 10.06 (br. s, 1H), 9.40 (br. d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (m, 2H), 4.48 (dd, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.90-3.72 (m, 4H), 2.64 (app. T, 1H), 1.96 (m, 1H).

실시예 50

a) 1-클로로-4-플루오로-2-프로프-2-이닐옥시-벤젠.

표제 화합물을 2-클로로-5-플루오로페놀(2.5g)로부터 실시예 15a)와 유사하게 합성하였다. 수율 2.8g(90%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.32 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.77 (d, 2H), 2.58 (t, 1H).

7b) 5-플루오로-8-클로로-2H-크로멘.

표제 화합물을 1-클로로-4-플루오로-2-프로프-2-이닐옥시-벤젠(2.8 g)으로부터 실시예 15b)와 유사하게 합성하였다. 수율: 0.97g(35%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.09 (dd, 1H), 6.63 (dt, 1H), 6.56 (t, 1H), 5.84 (dt, 1H), 4.95 (dd, 2H).

c) (±)-시스-7-플루오로-4-클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.

표제 화합물을 5-플루오로-8-클로로-2H-크로멘으로부터 실시예 15c)와 유사하게 합성하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_{3)}$: 7.14 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 2.60 (app. t, 1H), 2.23 (t, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.08 (t, 3H).

d) (±)-시스-7-플루오로-4-클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.

표제 화합물을 (±)-시스-7-플루오로-4-클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(850mg)으로부터 실시예 15d)와 유사하게 합성하였다. 수율: 43mg(96%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.86 (BR. s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.59 (t, 1H), 4.50 (m, 2H), 2.63 (t, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H).

실시예 51

a) 트리플루오로-메탄설폰산 4-포르밀-3-하이드록시-페닐 에스테르.

디클로로메탄(10ml) 중의 트리플산 무수물(1.77ml, 10.5mmol)의 용액을 -70℃에서 디클로로메탄(30ml) 중의 2,4-디하이드록시벤즈알데히드(1.38g, 10mmol)와 피리딘(0.85ml, 10.5mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 드라이 아이스 욕을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물 및 염수로 세척하고 진공하에 증발시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EA:Hex, 1:6)하여 트리플루오로-메탄설폰산 4-포르밀-3-하이드록시-페닐 에스테르 1.55g(57%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 11.28 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.95 (m, 2H).

b) 트리플루오로-메탄설폰산 3-알릴옥시-4-포르밀-페닐 에스테르.

탄산칼륨(1.6g, 11.5mmol) 및 알릴 브로마이드(1ml, 11.5mmol)를 아세톤(50ml) 중의 트리플루오로-메탄설폰산 4-포르밀-3-하이드록시-페닐 에스테르(1.55g, 5.7mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 교반하고 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, EA: Hex, 1:20)하여 트리플루오로-메탄설폰산 3-알릴옥시-4-포르밀-페닐 에스테르 1.3g(73%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 10.47 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.47 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.69 (d, 2H).

c) 트리플루오로-메탄설폰산 3-알릴옥시-4-비닐-페닐 에스테르.

메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(1.95g, 5.45mmol)를 0℃에서 THF(35ml) 중의 수소화나트륨(오일 중 60%)(0.25g, 6.3mmol)의 현탁액에 첨가하고, 이를 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 용액에 THF(15ml) 중의 트리플루오로-메탄설폰산 3-알릴옥시-4-포르밀-페닐 에스테르(1.3g, 4.2mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산으로 희석시키고 물로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고 증발시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EA: Hex, 1: 20)로 트리플루오로-메탄설폰산 3-알릴옥시-4-비닐-페닐 에스테르(0.68g, 53%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.51 (d, 1H), 7.02 (DD, 1H), 6.85 (DD, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.76 (dd, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.58 (dt, 2H).

d) 트리플루오로-메탄설폰산 2H-크로멘-7-일 에스테르.

디클로로메탄(5ml) 중의 트리플루오로-메탄설폰산 3-알릴옥시-4-비닐-페닐 에스테르(0.68g, 2.2mmol)의 용액에 Ru-촉매(그러브스 촉매(Grubb's catalyst)) (36mg, 2mol%)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2시간이 경과한 후, 반응을 종결하고(GC), 반응 혼합물을 어떠한 후처리도 없이 다음 단계에서 사용하였다. 분석용 샘플은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EA: Hex, 1: 20)에 의해 용매를 제거한 후에 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 6.97 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.39 (dt, 1H), 5.81 (dt, 1H), 4.98 (dd, 2H).

e) (±)시스-5-트리플루오로메탄설포닐옥시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.

$Rh(OAc)_2$(19mg, 2mol%)를 상기 용액(10d)에 첨가하고, 디클로로메탄 1ml 중의 EDA(0.44ml, 4.4mmol)의 용액을 실온에서 5시간에 걸쳐서 주사기 펌프를 사용하여 첨가하였다. 반응이 완료되면(GC) 디클로로메탄을 증발시키고 잔사를 에틸 아세테이트 속에 용해시키고 염화암모늄 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 증발시키고 시스- 및 트랜스-이성체의 조 혼합물(1:1.3)을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, EA:Hex, 1:6)하여 분리시켜, ±시스-5-트리플루오로메탄설포닐옥시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 0.4g(50%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.29 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.98 (m, 2H), 2.45 (t, 1H), 2.19 (t, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.03 (t, 3H).

f) (±)-시스-5-시아노-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.

(±)-시스-트리플루오로메탄설포닐옥시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(154mg, 0.42mmol), $Pd(OAc)_2$(9mg, 10 mol%) 및 PPh_3(44mg, 40 mol%)를 DMF(4ml)와 혼합하고, 온화한 질소 스트림을 10분 동안 반응 혼합물을 통해 통과시켰다. Zn(CN)(74mg, 0.63mmol)를 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 염화암모늄으로 추출하였다. 유기 상을 증발시키고 잔사를 크로마토그래피(실리카 겔, EA: Hex 1: 5)하여 (±)시스-5-시아노-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 53mg(52%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.33 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.50 (dd, 1H), 4.25 (dd, 1H), 3.99 (q, 2H), 2.46 (t, 1H), 2.25 (t, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.06 (t, 3H).

g) ±시스-5-시아노-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.

±시스-5-시아노-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(53mg, 0.22mmol) 및 NaOH(35mg, 0.88mmol)를 메탄올과 물의 혼합물(1:1)(5ml) 속에 용해시켰다. 반응 혼합물을 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 메탄올을 진공하에 증발시키고 물 20ml를 첨가하였다. 수성 상을 농축시키고, 1M HCl을 사용하여 pH 약 2로 산성화시키고 에테르로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고 (±)-시스-5-시아노-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 42mg(90%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.33 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.31 (dd, 1H), 2.53 (app. t, 1H), 2.27 (app. t, 1H), 2.16 (m, 1H).

실시예 52

a) (±)-시스-5-트리메틸실라닐에티닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.

(±)-시스-5-트리플루오로메탄설포닐옥시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(152mg, 0.41mmol), DPPP(38mg, 20 MOL%), $Pd(dba)_2$(24mg, 10mol%), CuI(3mg, 4 mol%)를 트리에틸아민 3ml와 혼합하고, 온화한 질소 스트림을 10분 동안 반응 혼합물을 통해 통과시켰다. 트리메틸실릴-아세틸렌(0.088ml, 0.62mmol)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고 반응 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물 및 염수로 세척하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EA: Hex, 1:15)로 정제하여 ±시스-5-트리메틸실라닐에티닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 0.1g(77%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.15 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.96 (q, 2H), 2.38 (t, 1H), 2.13 (t, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.04 (t, 3H), 0.22 (s, 9H).

b) ±시스-5-에티닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산

±시스-5-트리메틸실라닐에티닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 (0.1g, 0.32mmol) 및 수산화나트륨(0.076g, 1.9mmol)을 메탄올:물 (1: 1)의 혼합물(5ml) 속에 용해시켰다. 반응 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 가열한 다음, 1M HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시키고 에테르로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고 증발시켜 ±시스-5-에티닐-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 66mg(97%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.17 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.46 (t, 1H), 2.13 (t, 1H), 2.07 (m, 1H).

실시예 53

<u>±시스-1-(5-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-일)-3-(5-시아노-피리딘-2-일)-우레아</u>

a) ±시스-5-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.

±시스-5-트리플루오로메탄설포닐옥시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(117mg, 0.32mmol), DPPP(7.3mg, 50 MOL%), $Pd(OAc)_2$(2mg, 25 mol%) 및 트리에틸 아민(0.09ml, 0.64mmol)을 DMF(3ml)와 혼합하고, 온화한 질소 스트림을 10분 동안 반응 혼합물을 통해 통과시켰다. 부틸 비닐 에테르(0.21ml, 1.6mmol)를 첨가하고 바이알을 밀봉하고 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 5% HCl(5ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 포화 염화암모늄으로 세척하고 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EA: Hex, 1: 5)로 정제하여 ±시스-5-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 76mg(91%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.52 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.51-(dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.98 (q, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (t, 1H), 2.23 (t, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.05 (t, 3H).

b) ±시스-5-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.

표제 화합물을 실시예 51g와 유사하게 ±시스-5-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(76mg, 29mmol)로부터 합성하였다. 수율 66mg(97%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.52 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.52 (dd, 1H), 4.26 (dd, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (t, 1H), 2.25 (t, 1H), 2.13 (m, 1H).

실시예 54

±시스-5-메톡시-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.

표제 화합물을 2-하이드록시-4- 메톡시벤즈알데히드로부터 실시예 51과 유사하게 합성하였다.

실시예 55

a) N-아세틸-1,2-디하이드로퀴놀린

퀴놀린(19.37g, 150mmol)을 무수 디에틸 에테르(500ml) 속에 용해시키고 불활성 대기하에 0℃로 냉각시켰다. 톨루엔(100ml, 150mmol) 중의 1.5M DIBAL을 2시간에 걸쳐서 적가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 아세트산 무수물(500ml)을 30분에 걸쳐서 적가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. H_20를 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하고 농축시켜 N-아세틸-1,2-디하이드로퀴놀린(11.5g, 44%)를 수득하였다.

b) ±시스-(N-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]퀴놀린)-1-카복실산 에틸 에스테르.

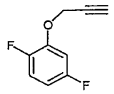
±시스-(N-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]퀴놀린)-1-카복실산 에틸 에스테르를 실시예 44a에 기재된 공정에 따라서 N-아세틸-1,2-디하이드로퀴놀린(10g, 58mmol)으로부터 제조하였다. 생성물을 실리카(EtOAc/헥산 5%→50%)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 ±시스-(N-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]퀴놀린)-1-카복실산 에틸 에스테르 (2.0g, 13%)을 수득하였다.

c) ±시스-(N-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]퀴놀린)-1-카복실산.

±시스-(N-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]퀴놀린)-1-카복실산(425mg, 24%)를 실시예 44b에 기재된 공정에 따라서 ±시스-(N-아세틸-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]퀴놀린)-1-카복실산 에틸 에스테르 (2.0mg, 7.7mmol)로부터 제조하였다.

실시예 56

a) 2,4-디플루오로-2-프로피닐옥시벤젠



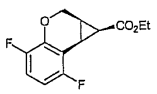
시판되는 2,5-디플루오로페놀(20g, 0.15 mol), K_2CO_3(53g, 0.38 mol) 및 시판되는 3-브로모프로핀(45g, 0.38 mol)을 아세톤(300ml) 속에 용해시키고 밤새 환류시키고 냉각시키고 여과하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물을 에테르 속에 용해시키고 물과 염수로 세척하였다. 유기 상을 증발시키고, 조 생성물을 소량의 에테르 속에 재용해시키고 염기성 Al_20_3의 컬럼을 통해 여과하였다. 증발 및 건조시켜 2,4-디플루오로-2-프로프-이닐옥시-벤젠 20g(80%)을 수득하였다.

b) 5,8-디플루오로-2H-크로멘



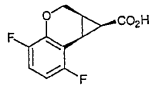
2,4-디플루오로-2-프로피닐옥시벤젠(20g, 0.12mol)을 N,N,-디에틸 아닐린(100ml) 속에 용해시키고 아르곤 대기하에 6시간 내지 8시간 동안 오일 욕을 이용하여 225℃에서 가열하였다. 에테르(150ml)를 첨가하고, 아닐린을 2M $HCl_{(수성)}$을 이용하여 추출함으로써 제거하였다. 크로마토그래피(실리카 겔, n-헥산)로 정제하여 5,8-디플루오로-2H-크로멘 5.8g(29%)을 수득하였다.

c) ±시스-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르.



5,8-디플루오로-2H-크로멘(5g, 0.03 mol), $(Rh(II)Ac_2)_2$(0.39g, 0.00089 mol)를 1,2-디클로로에탄(60ml) 또는 에탄올 비함유 클로로포름 속에 용해시켰다. 동일한 용매 중의 에틸 디아조아세테이트(9.4ml, 0089 mol)를 N_2 대기하에 약 5시간에 걸쳐서 적가하였다. 이어서, 용매를 진공하에 제거하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 속에 용해시키고 $NaHCO_3$(수성), 물 및 염수로 세척하고 용매를 제거하였다. 생성물(33% 시스, 66% 트랜스)를 크로마토그래피(n-헥산 중의 0→10% 에틸 아세테이트)하여 표제 화합물 2.2g(30%)를 수득하였다.

d) 시스-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.

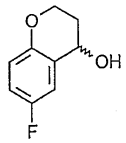


시스-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(2g, 0.008 mol)를 80℃에서 2시간 동안 메탄올-물(25%) 중의 1M LiOH 속에서 가열하였다. 용적을 절반으로 감소시키고 산성화시켰다. 에테르로 추출한 다음, 크로마토그래피(실리카 겔, 에테르)하여 순수한 표제 화합물(35%)을 수득하였다.

실시예 57

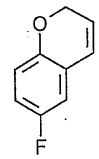
<u>추가의 중간체</u>

a) 6-플루오로크로만-4-올



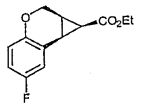
6-플루오로크로만-4-온(10g, 61mmol)을 에탄올(100ml) 속에 용해시켰다. $NaBH_4$(과량)을 첨가하고 얼음 욕에서 냉각시켰다. 이어서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 정치시킨 다음, 4시간 동안 환류시켰다. 크로마토그래피(실리카 겔, 에테르-헥산, 1: 5)하여 순수한 6-플루오로-크로만-4-올 8.0g(80%)을 수득하였다.

b) 6-플루오로-2H-크로멘



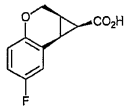
6-플루오로크로만-4-올(8g, 48mmol) 및 톨루엔-4-설폰산(1g)을 톨루엔 속에 용해시키고 밤새 환류시키고 후속적으로 물을 제거하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고 $NaHCO_3$(수성)로 세척하고 크로마토그래피(실리카 겔, n-헥산)로 정제하여 순수한 6-플루오로-2H-크로멘 4.2g(52%)을 수득하였다.

c) ±시스-6-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르



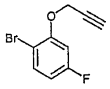
상기 화합물을 6-플루오로-2H-크로멘을 사용하는 것을 제외하고는 시스-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르와 유사하게 제조함으로써 표제 화합물 1.9(29%)을 수득하였다.

d) 시스-6-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산



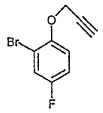
상기 화합물을 시스-6-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르(1.9g, 8mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 시스-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산과 유사하하게 제조함으로써 순수한 시스-6-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 350mg(21%)을 수득하였다.

e) 1-브로모-4-플루오로-2-프로프-2-이닐옥시-벤젠



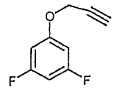
상기 화합물을 2-브로모-5-플루오르페놀(15g, 78mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 2,4-디플루오로-2-프로프-이닐옥시-벤젠과 유사하게 제조함으로써 1-브로모-4-플루오로-2-프로프-2-이닐옥시-벤젠 15.6g(87%)을 수득하였다.

f) 2-브로모-4-플루오로-1-프로프-2-이닐옥시-벤젠



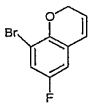
상기 화합물을 2-브로모-4-플루오로-페놀(15g, 78mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 2,4-디플루오로-2-프로프-이닐옥시-벤젠과 유사하게 제조함으로써 2-브로모-4-플루오로-1-프로프-2-이닐옥시-벤젠 15.0g(84%)을 수득하였다.

g) 1,3-디플루오로-5-프로프-2-이닐옥시-벤젠



상기 화합물을 3,5-디플루오로-페놀(14g, 107mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 2,4-디플루오로-2-프로피닐옥시벤젠과 유사하게 제조함으로써 1,3-디플루오로-5-프로프-2-이닐옥시-벤젠 12g(67%)을 수득하였다.

h) 8-브로모-6-플루오로-2H-크로멘



상기 화합물을 2-브로모-4-플루오로-1-프로프-2-이닐옥시벤젠(15g, 65mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 5,8-디플루오로-2H-크로멘과 유사하게 제조함으로써 표제 화합물을(7g, 46%)을 수득하였다.

i) 8-브로모-5-플루오로-2H-크로멘



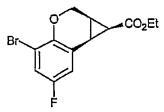
상기 화합물을 1-브로모-4-플루오로-2-프로프-2-이닐옥시벤젠(15g, 65mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 5,8-디플루오로-2H-크로멘과 유사하게 제조함으로써표제 화합물(3.7g, 25mmol)을 수득하였다.

j) 5,7-디플루오로-2H-크로멘



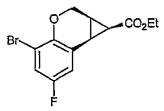
상기 화합물을 1,3-디플루오로-5-프로프-2-이닐옥시벤젠 (18g, 107mmol) 및 용매로서 PEG-200을 사용하는 것을 제외하고는 5,8-디플루오로-2H-크로멘과 유사하게 제조함으로써 표제 화합물 (4g, 23%)을 수득하였다.

k) +/-시스-4-브로모-6-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르



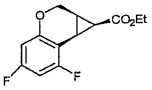
상기 화합물을 8-브로모-6-플루오로-2H-크로멘 5g(22mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 +/-시스-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르와 유사하게 제조함으로써 +/-시스-6-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 1.9g(30%)를 수득하였다.

l) +/-시스-4-브로모-7-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르



상기 화합물을 8-브로모-5-플루오로-2H-크로멘 3.5g(15.3mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 +/-시스-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르와 유사하게 제조함으로써 +/-시스-4-브로모-7-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 1.6g(33%)을 수득하였다.

m) +/-시스-5, 7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르



상기 화합물을 5,7-디플루오로-2H-크로멘 2g(12mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 +/-시스-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르와 유사하게 제조함으로써 +/-시스-5,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 에틸 에스테르 0.9g(29%)를 수득하였다.

실시예 58

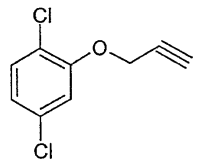
a) 라세미체 시스-7-플루오로-4-클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산의 분해

라세미체 시스-7-플루오로-4-클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 0.32g(1.32mmol)을 고온의 아세토니트릴(50ml) 속에 용해시키고 (1R,2R)-2-벤질옥시사이클로펜틸아민(0.25g, 1.32mmol)을 첨가하였다. 수득된 용액을 결정화되도록 정치시켰다. 수시간 후, 모액을 경사 분리하고 결정을 아세토니트릴로 세척하였다. 아세토니트릴로부터의 제2 결정화를 수행하여 순수한 부분입체이성체성 염 92 mg을 수득하였다. 염을 1M HCl로 처리하고, 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고 증발시켜 에난티오머 시스-7-플루오로-4-클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산 0.05g을 수득하였다.

실시예 59

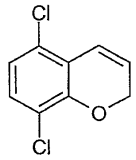
+/-시스-N-(5-시아노-2-피리디닐)-N'-(4,7-디클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일)우레아

a) 1,4-디클로로-2-(2-프로피닐옥시)벤젠



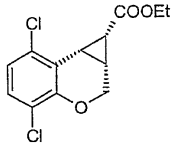
아세톤(100ml) 중의 2,5-디클로로페놀(8g, 49mmol)을 탄산칼륨(13.6g, 98mmol)과 톨루엔(11ml, 98mmol) 중의 프로파길 브로마이드의 80% 용액과 혼합하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과하고 제거하고 아세톤으로 세척하였다. 수득된 아세톤 용액을 회전 증발로 농축시키고 5시간 동안 진공하에서 유지시켰다. 생성물을 황색 오일로서 정량적 수율로 수득하였다. 이를 추가의 정제없이 추가의 변환을 위해 사용하였다.

b) 5,8-디클로로-2H-크로멘



1,4-디클로로-2-(2-프로피닐옥시)벤젠을 탈기시키고 224℃에서 4시간 동안 아르곤하에 교반하면서 가열시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 쿠겔로(Kugelrohr) 장치(150-175℃/4.1×10^{-2}mbar)에서 증류시켜, 백색 고체로서 목적하는 생성물 3.58g을 수득하였다. 출발 디클로로페놀로부터의 수율 36%.

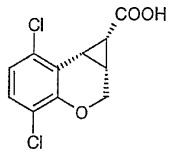
c) +/-시스-에틸 4,7-디클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실레이트



5,8-디클로로-2H-크로멘(3.15g, 16mmol), (Rh(II) $Ac_2)_2$(30mg, 0.1mol%)를 탈기된 무수 메틸렌 클로라이드(3ml) 속에 용해시켰다. 동일한 용매 중의 에틸 디아조아세테이트(3ml, 2당량)를 N_2 대기하에 약 5시간에 걸쳐서 0.4ml/시간의 유속으로 주사기를 이용하여 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 NH_4Cl(수성), 물 및 염수로 세척하고, 용매를 제거하였다. 생성물(45% 시스, 55% 트랜스)를 실리카(200g, 에틸 아세테이트/n-헥산 1: 15)상에서 크로마토그래피하여 순수한 시스 생성물(라세미체) 0.9g을 수득하였다. 수율 20%. M^+=287.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.15 (d, 1H, J=8.5Hz), 6.91 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.59 (dd, 1H, J1=12.02, J2=7.03), 4.48 (dd, 1H, J1=12.02, J2=4.10), 4.07-3.94 (m, 3H), 2.62 (t, 1H, J=8.8Hz), 2.27 (t, 1H, J=8.36Hz), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.1 (t, 3H).

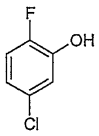
d) +/-시스-4,7-디클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산



+/-시스-에틸 4,7-디클로로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실레이트를 메탄올(3ml) 및 NaOH(1.5당량, 3ml)의 수용액과 혼합하고 60℃에서 1.5시간 동안 교반하면서 가열하였다. 염기성 반응 혼합물을 헥산으로 추출한 결과, 출발 물질이 존재하지 않는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 과량의 3M HCl 용액(pH=1)로 산성화시켰다. 형성된 침전물을 흡인하여 수집하고 물로 세척하였다. 수득된 백색 고체를 고진공하에 건조시켰다(수율 80%).

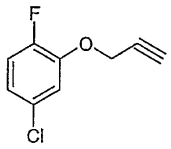
실시예 59A

a) 5-클로로-2-플루오로페놀



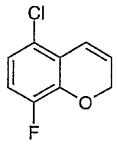
5-클로로-2-플루오로아닐린(10g, 68mmol)을 6M 황산 속에 용해시키고 얼음/염수 욕에서 -5℃로 냉각시켰다. 최소량의 물 중의 $NaNO_2$(5.2g, 76mmol)의 용액을 -2℃보다 높지 않은 온도에서 교반되는 현탁액에 적가하였다. 첨가 후, 형성된 청정한 황색 용액을 냉각시키면서 추가로 30분 동안 교반하였다. $CuSO_4$를 물(80ml) 속에 용해시키고 황산(32ml)과 혼합하였다. 디아조늄 염 용액을 예열된(160℃) 황산구리 용액에 적가하고, 생성물을 증기 증류하여 반응 플라스크로부터 제거하였다. 반응은 완결되기까지 약 2시간이 소요되었다. 물/페놀 용액을 에테르로 추출하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시켰다. 농축시켜 조 페놀 4g(40%)을 수득하였다.

b) 4-클로로-1-플루오로-2-(2-프로피닐옥시)벤젠



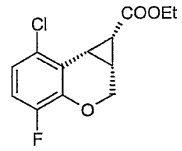
4-클로로-1-플루오로-2-(2-프로피닐옥시)벤젠를 실시예 33a와 유사하게 4-클로로-1-플루오로페놀(4g, 27mmol)로부터 합성하여, 황색 오일로서 생성물(실리카상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제함, 에틸 아세테이트/n-헥산 1:15) 4.6g을 수득하였다. 수율 90%.

c) 5-클로로-8-플루오로-2H-크로멘



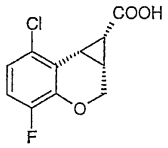
5-클로로-8-플루오로-2H-크로멘을 실시예 33b)와 유사하게 4-클로로-1-플루오로-2-(2-프로피닐옥시)벤젠(4.6g, 25mmol)으로부터 합성하여, 무색 오일로서 생성물(알루미나상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제함, 에틸 아세테이트/N-헥산 1:15) 1g을 수득하였다. 수율 22%.

d) 에틸 +/-시스-7-클로로-4-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실레이트



에틸 +/-시스-7-클로로-4-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실레이트를 5-클로로-8-플루오로-2H-크로멘(1g, 5.4mmol)으로부터 실시예 33c와 유사하게 합성하여, 백색 고체로서 +/-시스 생성물(실리카상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제함, 에틸 아세테이트/n-헥산 1: 20) 360 mg을 수득하였다. 수율 25%.

e) +/-시스-7-클로로-4-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산

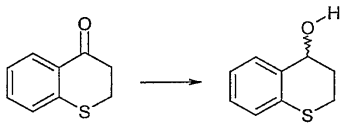


+/-시스-7-클로로-4-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산을 에틸 +/-시스-7-클로로-4-플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실레이트(360mg, 1.3mmol)로부터 실시예 33d와 유사하게 합성하여 +/-시스 산 259mg(80%)을 수득하였다.

실시예 60

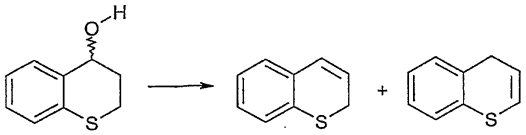
N-[(1S,1aR,7bR) 또는 (1R,1aS,7bS)-1.1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c][1]벤조티오피란-1-일]-N'-(5-시아노-2-피리디닐)우레아

a) 3,4-디하이드로-2H-1-벤조티오피란-4-올



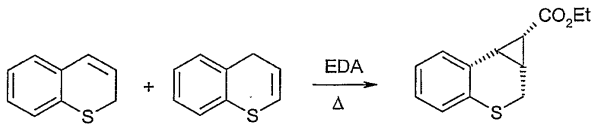
에테르(27ml) 중의 티오크로만-4-온(9g)의 용액을 에테르(54ml) 중의 수소화알루미늄리튬(0.53g) 혼합물에 천천히 첨가하였다. 첨가를 종결한 후, 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음을 첨가한 다음, 물 및 이어서 20% H_2SO_4의 용액을 첨가하였다. 수성상을 에테르로 2회 세척하였다. 에테르 상을 2N NaOH로 2회 세척하고 물로 1회 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고 증발시켰다. 수시간 후 투명한 오일(8.9 g)이 결정화되었다. Rdt = 97%

b) 2H-1-벤조티오피란 및 4H-1-벤조티오피란



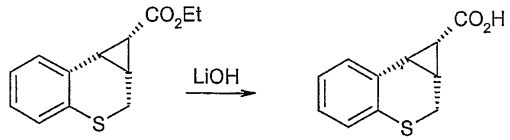
4-티오크로만올(8.9 g) 및 황산칼륨 산(0.89 g)을 플라스크내에 위치시키고 1mm까지 흡인시켰다. 상기 플라스크를, 알콜이 용융될 때까지, 90℃에서 가열된 욕조속에 놓아두었다. 자기 교반기를 가동시키고, 욕조를 천천히 120℃가 되도록 하였다. 신속하게 탈수시키고, 생성물과 물의 혼합물을 증류시키고 빙냉 저장기에 수집하였다. 생성물을 에테르 속에 용해시키고 건조시켰다. 조 생성물(7g, Rdt= 88%)은 정제하지 않았다. NMR은 10%의 4H-1-벤조티오피란이 존재함을 나타냈다.

c) 에틸 에스테르 1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c][1]벤조티오피란-1-카복실산(1S,1aR,7bR) 또는 (1R,1aS,7bS)



에틸 디아조아세테이트를 140℃에서 티오크로멘 500 mg에 천천히 첨가하였다. 반응을 가스 크로마토그래피로 점검하고 모든 출발 물질이 소비되면(약 7시간) 중단시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(헥산 중 5% 에테르)로 정제하였다. 시스 이성체(46,5mg, Rdt = 6%)를 NMR 분광분석법으로 확인하였다.

d) 1,1a,2,7b, 테트라하이드로-사이클로프로파[c] [1]벤조티오피란-1-카복실산, (1S,1aR,7bR) 또는(1R,1aS,7bS)

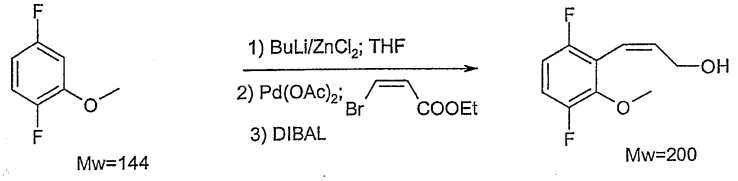


메탄올/25% H_20 5ml 중의 시스 이성체(46,5 mg), LiOH(4당량, 19 mg)를 1시간 동안 환류시켰다. 진공하에 용매를 증발시킨 후, 잔사를 물 속에 용해시키고 에테르로 세척하였다. 수성상을 농축 HCl로 산성화시키고 디클로로메탄으로 2회 세척하였다. 건조시킨 후, 유기 상을 증발시켜 목적하는 산(30 mg)을 수득하였다. Rdt = 73%.

실시예 61

(1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산

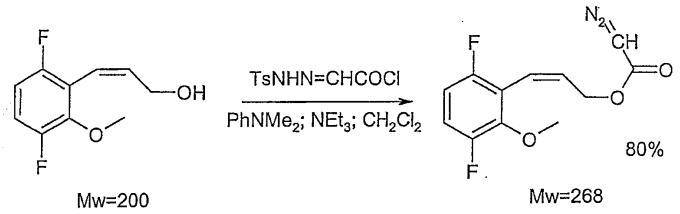
a) (2Z)-3-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-2-프로펜-1-올



헥산(9.6ml; 0.024 mol) 중의 BuLi(2.5M)를 -70℃에서 무수 THF(30ml) 중의 2,5-디플루오로아니솔(2.88g, 0.02 mol)의 교반되는 용액에 첨가한 다음, 2시간 후 무수 THF(50ml) 중의 염화아연(3.6g; 0.026 mol)을 첨가하였다. 반응 온도를 실온으로 승온시킨 다음, 실온에서 30분 동안 지속적으로 교반하였다. $Pd(OAc)_2$(8mg; 0.2mol%)를 첨가한 다음, 에틸 시스-3-브로모아크릴레이트(3.58g; 0.02 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 예열된 오일 욕에 위치시키고 1시간 동안 환류하에 가열하였다. 수득된 반응 혼합물을 -78℃로 급냉시키고, DIBAL(헥산 중 1M 용액) 60ml(0.06 mol)를 적가하였다. -78℃에서 2시간 동안 지속적으로 교반하고 실온에서 1시간 동안 지속적으로 교반하였다. 반응물을 물로 급냉시키고 모든 고체를 HCl을 첨가하여 용해시켰다. 유기 상을 에테르로 희석시키고 분리시키고 5N HCl 및 염수로 세척하고 진공하에 증발시켰다. 잔사를 쿠겔로 장치(1.5×10^{-2} mbar, 150℃)에서 증류시켜, 약 6%의 다른 위치이성체를 함유하는 조 (2Z)-3-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-2-프로펜-1-올 3.7g(92%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.00 (m, 1H) ; 6.77 (m, 1H) ; 6.31 (app. d, 1H) ; 6.12 (app. dt, 1H) ; 4.08 (br. t, 2H); 3.89 (d, 3H); 1.80 (br. t, 1H).

b) (2Z)-3-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)프로프-2에닐 디아조아세테이트

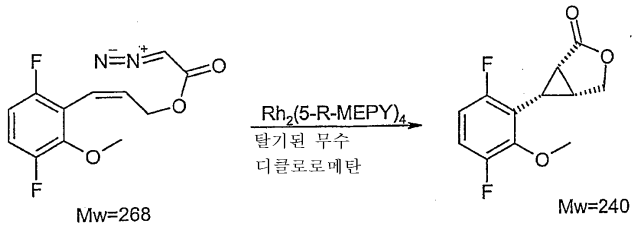


Mw=200 Mw=268

글리옥실산 클로라이드(5.16g; 0.02 mol)의 p-톨루엔설포닐하이드로존을 5℃에서 무수 CH_2Cl_2(50ml) 중의 (2Z)-3-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-2-프로펜-1-올(3.6 g; 0.018 mol)의 용액에 첨가하고 N,N-디메틸아닐린(2.5ml; 0.02 mol)을 천천히 첨가하였다. -5℃에서 30분 동안 교반한 후, Et_3N(12ml ; 0.09 mol)을 천천히 첨가하였다. 수득된 혼합물을 -5℃에서 15분 동안 교반한 다음, 실온에서 30분 동안 교반하고, 이때 물(약 50ml)을 첨가하였다. 유기 상을 분리시키고 물 및 염수로 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피(실리카, EA: Hex; 1: 15)하여, 황색 고체로서 생성물 3.86g(80%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.00 (m, 1H) ; 6.76 (m, 1H) ; 6.41 (app. d, J=12.2 Hz; 1H); 6.00 (app. dt, J=12.2; 6.10 Hz; 1H) ; 4.71 (BR. s, 1H) ; 4.67 (DT, 2H) ; 3.89 (d, 3H).

c) (1S,5R,6S)-6-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-3-옥사비사이클로[3.1.0] 헥산-2-온

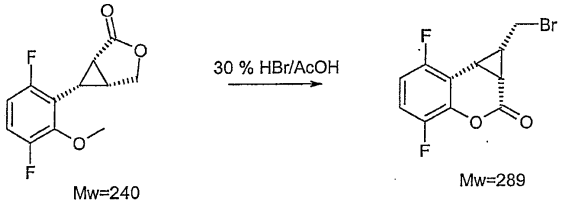


Mw=268 Mw=240

(2Z)-3-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)프로프-2에닐 디아조아세테이트(3.45g, 0.013 mol)을 탈기된 무수 디클로로메탄 100ml 속에 용해시키고, 주위 온도에서 아르곤하에 약 6시간에 걸쳐서 디클로로메탄 50ml 중의 키랄 도일(Doyle) 촉매(입수원: Aldrich, 또한 Johnsson Matthey로부터도 입수가능함, 10mg, 0.1mol%)에 적가하였다. 첨가를 종결함으로써 초기의 청색이 올리브색으로 변색되었다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카, EA: Hex, 1:5→1:1)로 정제하여, 무색 오일로서 (1S,5R,6S)-6-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-3-옥사비사이클로[3.1.0]헥산-2-온 2.72g(88%)을 수득하였다. 이 단계에서 Chiracel OD 컬럼(헥산 중 10% IPA)를 사용하여 에난티오머 순도를 점검하였다-94% ee.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.00 (m, 1H); 6.72 (m, 1H) ; 4.33 (dd, 1H) ; 4.10 (d, 1H) ; 4.02 (d, 3H); 2.66 (m, 2H); 2.37 (t, 1H).

d) (1S,1aR,7bS)-1-(브로모메틸)-4,7-디플루오로-1a,7b-디하이드로사이클로프로파[c]크로멘-2(1H)-온.

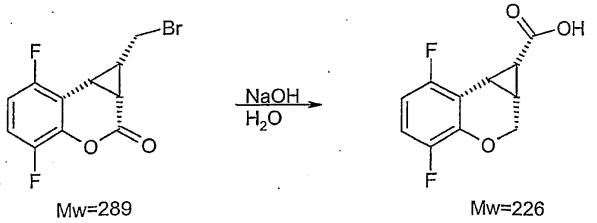


Mw=240 Mw=289

(1S,5R,6S)- 6-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-3-옥사비사이클로[3.1.0]헥산-2-온(130mg, 0.55mmol)를 30% HBr/AcOH(6mmol) 1.2ml와 혼합하고, 90℃에서 약 4시간 동안 교반하면서 밀봉된 용기내에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고 물과 혼합하고 디에틸 에테르(3×20ml)로 추출하였다. 에테르 추출물을 중탄산나트륨 포화 용액과 염수로 세척하였다. 황산마그네슘에서 건조시켰다. 농축시켜 백색 고체 물질 160mg을 수득하였다. 98% 수율.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.08 (m, 1H) ; 6.88 (m, 1H) ; 3.44 (dd, 1H) ; 3.06 (t, 1H) ; 2.96 (dd, 1H) ; 2.64 (DD, 1H) ; 2.46 (m, 1H).

e) (1S,1aR,7BS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산.



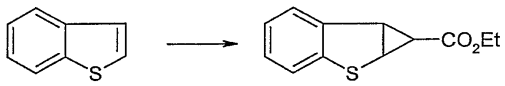
Mw=289 Mw=226

(1S,1aR,7bS)-1-(브로모메틸)-4,7-디플루오로-1a,7b-디하이드로사이클로프로파[c]크로멘-2(1H)-온(360mg, 1.2mmol)을 물 5ml 중의 NaOH(0.1g, 2.5mmol)의 용액과 혼합하고 90℃에서 1시간 동안 교반하면서 가열하였다. 완결 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 디에틸 에테르(2×20ml)로 추출하였다. 수성상을 농축 HCl로 산성화시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 수집하여 순수한 생성물 180mg을 수득하였다. 모액을 에테르로 추출하고 염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시켰다. 농축시켜 추가의 생성물 70mg(15% 이하의 불순물을 함유함)을 수득하였다. 전체 수율: 약 92%.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 6.86 (m, 1H) ; 6.54 (m, 1H) ; 4.48 (m, 2H); 2.62 (t, 1H) ; 2.20 (t, 1H) ; 2.11 (m, 1H).

실시예 62

a) 시스 에틸 에스테르 1a, 6b-디하이드로-1H-벤조[b]사이클로프로파[d]티오펜-1-카복실산, (1S, 1aS, 6bR) 또는 (1R, 1aR, 6bS)



에틸 디아조아세테이트를 140℃에서 티오펜 10g에 천천히 첨가하였다. 반응을 가스 크로마토그래피로 점검하고 7시간 후에 종결시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(헥산 중의 5% 에테르)로 정제하였다. 시스 이성체(917mg, Rdt = 6%)를 NMR 분광분석법으로 확인하였다.

참조문헌: Badger G. M. et al, J. Chem. Soc. , 1958, 1179-1184.

Badger G. M. et al, J. Chem. Soc. , 1958,4777-4779.

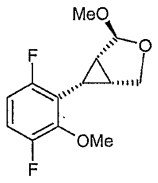
b) 시스 1a, 6b-디하이드로-1H-벤조[b]사이클로프로파[d]티오펜-1-카복실산, (1S,1aS,6bR) 또는(1R,1aR,6bS)



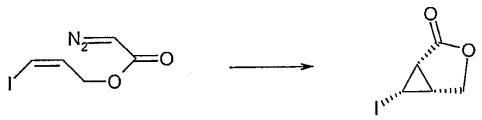
메탄올/25% H_20 15ml 중의 시스 이성체(443 mg)와 LiOH(193 mg)의 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 진공하에 용매를 증발시킨 후, 잔사를 물속에 용해시키고 에테르로 세척하였다. 수성상을 농축 HCl로 산성화시키고 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 건조 후, 유기 상을 증발시켜 목적하는 산(313.6 mg)을 수득하였다. Rdt = 81%.

실시예 63

(1S,5R,6S)-6-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-2-메톡시-3-옥사비사이클로[3.1.0]헥산

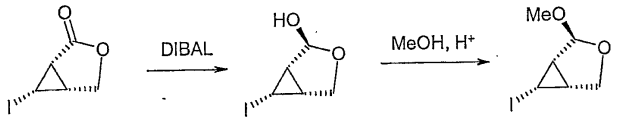


a) 요오도-3-옥사비사이클로 [3.1.0] 헥산-2-온



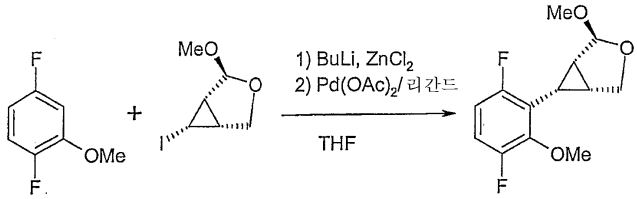
표제 화합물을 문헌[참조: Doyle J Amer Chem Soc 117(21) 5763-5775 (1993)]에 기재된 바와 같이, 상기 도시된 입체화학으로 합성하였다.

b) 요오도-2-메톡시-3-옥사비사이클로[3,1,0]헥산



표제 화합물을 문헌[참조: Martin et al Tett Lett 39 1521-1524 (1998)]에 기재되어 있는 바와 같이, 상기 도시된 입체화학으로 합성하였다.

c) (1S,5R,6S)-6-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-2-메톡시-3-옥사비사이클로[3.1.0]헥산

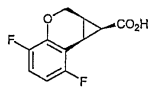


2,4-디플루오로아니솔(90mg, 0.62mmol)을 탈기된 무수 THF(7ml) 속에 용해시키고 N_2하에 -78℃로 냉각시켰다. 헥산(0.30ml, 0.77mmol)중의 2.5M nBuLi를 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. $ZNCl_2$(150mg, 1.1mmol)를 무수 THF(7ml) 중의 용액으로서 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 주위 온도로 가온시켰다. 요오도-2-메톡시-3-옥사비사이클로헥산(150mg, 0.63mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.5mg, 6.2μmol) 및 리간드 트리스(2,4-디-3급-부틸페닐)포스파이트(40mg, 62μmol)를 무수 THF(7ml) 속에서 혼합하고 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일 동안 환류하에 가열하고 H_20로 급냉시켰다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 층을 분리시키고, 유기 층을 H_20 및 수성 포화 NaCl로 세척하고 $MgS0_4$에서 건조시키고 여과하고 농축시켜, 다르게는 2,4-디-플루오로-5-(사이클로프로필아세탈)아니솔을 의미하기도 하는 표제 화합물을 수득하였다. 실리카(EtOAc/헥산 1:3)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 화합물(4) 50mg(31%)을 수득하였다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) δ (ppm): 6.88-6.94 (m, 1 H, ArH), 6.68-6.73 (m, 1 H, ArH), 4.82 (s, 1 H, *CH*OCH_3), 3.97-3.98 (m, 1 H, C*H*OCH) 3.94 (s, 3H, OC*H*3), 3.79-3.81 (m, 1 H, C*H*OCH) 3.30 (s, 3H, OCH_3), 2.13-2.19 (m, 2H, 2x C*H*-사이클로프로필); 1.89 (tr, J=7.81 HZ, 1 H, C*H* 사이클로프로필).

실시예 64

<u>시스4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산</u>



CH_2Cl_2(5.8ml; 5.8 mmol 2.1당량) 중의 1M BBr_3 용액을 0℃에서 출발 락톤인 (1S,5R,6S)-6-(3,6-디플루오로-2-메톡시페닐)-3-옥사비사이클로[3.1.0]헥산-2-온(실시예 42c로부터)(0.66 g; 2.75mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴(5.8ml)을 첨가하고, 0℃에서 3시간 동안 지속적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 물을 첨가하여 급냉시키고, 유기 상을 분리시켰다. 수성상을 CH_2Cl_2로 추출하고, 합한 유기 상을 증발시켰다. 물(약 5ml) 중의 NaOH(0.33g; 8.25 mmol; 3당량)을 수득된 잔사에 첨가하고 80℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하여 비산성 불순물을 제거하였다. 수성상 중의 잔류 에테르를 진공하에 증발시키고 농축시켰다. HCl을 첨가하고 pH가 약 3이 되도록 하였다. 약 1시간 후, 고체를 여과 제거하여, 갈색 고체로서 최종 조 산 0.497g(80%)을 수득하였다. 조 산을 EtOH/H_20(40/60 v/v) 6ml 속에 용해시키고 활성탄으로 처리하였다. 고온의 용액을 여과하고 결정화를 위해 정치시켰다. 수율 0.4g(64%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 10.32 (br s, ~1H), 7.68 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.62 (dt, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.56 (m, - H), 1, 96 (m, 1H). LC-MS: M^+ 434.

실시예 65

a) 1,1a,66a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 에틸 에스테르.

인덴을 디클로로에탄 100ml으로 희석시켰다. CuI 약 10mg 및 $Pd(OAc)_2$ 약 10mg을 첨가하였다. 수득된 혼합물 25ml를 에틸디아조아세테이트 25ml에 적가하고 30분 동안 환류시켰다. 용액을 EtOAc/헥산 구배로 용출시키면서 Al_20_3를 통해 여과하였다. 용출물을 100℃ 및 2mmHg에서 활발히 증발시켜 표제 화합물(36g)을 수득하였다.

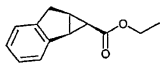
b) 1,1a,66a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-아민.

단계 a)의 생성물을 2시간 동안 10:1 MeOH:H_2O 200mg 중의 NaOH 약 50g와 함께 비등시켰다. 혼합물을 물로 희석시키고 디클로로에탄으로 세척하고 HOAc로 증발시키고 디클로로에탄으로 추출하고 물로 세척하고 설페이트로 건조시키고 여과한 다음, 증발시켜 산 25g(순도 95%)을 수득하였다. DPPA 275.2 δ=1.128 10ml, 46.5 mmol TEA(7.1ml 1.1당량) 및 산(질량 174.12, 0.9ee) 7.3g을 톨루엔 200ml 속에서 혼합하고 약 2시간 동안 환류시켰다. 생성물을 증발시키고 디옥산 200ml 속에 용해시켰다. HCl(수성) 25ml 및 물 25ml를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 60분 동안 교반하였다. 용액을 물/디클로로에탄 속에 산/염기로 분배시켰다. 유기 상을 건조시키고 여과하여 증발시켰다. 생성물을 실리카 60 컬럼을 통해 여과하여 85% 순수한 시스 아민 660mg(mol wt 145.11)을 수득하였다.

실시예 66

<u>±시스-1-(5-시아노-피리딘-2-일)-31,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-일)-우레아.</u>

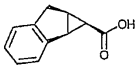
a) 시스-1,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 에틸 에스테르



80℃에서 1,2-디클로로에탄(200ml) 중의 인덴(11.6g, 100mmol)과 Cu_2Br_2(0.10g, 0.35mmol)의 혼합물을 1,2-디클로로에탄(35ml) 중의 에틸 디아조아세테이트(17.1g, 150mmol)의 용액에 적가(3시간)하였다. 80℃에서 15분 후, 반응 혼합물을 H_20(200ml)로 세척하였다. H_20 상을 CH_2Cl_2(50ml)로 세척하고, 합한 유기 상의 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 5→10% EtOAc)하여 ±시스-1,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 에틸 에스테르 3.63g(18%) 및 부산물로서의 ±트랜스-1,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 에틸 에스테르 6.68g(33%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.30-7.05 (m, 4H), 3.81 (q, 2H), 3.36 (d, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.99 (dd, 1H), 0.92 (t, 3H).

b) 시스-1,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산



±시스-1,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산을 ±시스-1,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 에틸 에스테르(3.53g, 15.5mmol), LiOH(539mg, 22.5mmol), H_20(10ml) 및 MeOH(20ml)로부터 합성하고, 이를 2시간 동안 가열 환류시키고 농축시키고 산성화시켜, 백색 고체로서 ±시스-1,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 1.62g(62%)을 침전시켰다. 생성물은 결정화되지 않았다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 10.95 (br s, 1H), 7.35-7.02 (m, 4H), 3.29 (d, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.91 (dd, 1H).

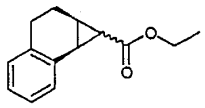
반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 벤젠(20ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1N HCl(30ml), H_20(30ml) 및 염수(30ml)로 세척하였다. 유기 상의 용매를 감압하에 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, CH_2Cl_2 중의 4→5% MeOH)하여 ±시스-1-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-(1,1a,6,6a-테트라하이드로-사이클로프로파[a]인덴-1-일)-우레아 25mg(5%)를 수득하였다.

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 9.58 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.17- 7.05 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.05 (dd, 1H).

실시예 67

±시스-1-(5-시아노-피리딘-2-일)-3-(1a,2,3,7b-테트라하이드로-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-일)-우레아.

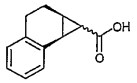
a) 1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산 에틸 에스테르



1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산 에틸 에스테르를 실시예 66과 유사하게 1,2-디하이드로나프탈렌(3.91g, 30mmol)으로부터 합성하여, 1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산 에틸 에스테르(시스 및 트랜스 이성체의 56/39 혼합물) 688mg(11%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.35-6.95 (m, 4H), 4.30-3.85 (m, 2H), 2.90-1.00 (m, 10H).

b) 1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산

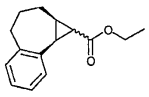


1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산을 실시예 66b와 유사하게 1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산 에틸 에스테르(688mg, 3.18mmol, 시스 및 트랜스 이성체의 56/39 혼합물)으로부터 합성하여, 1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산(시스 및 트랜스 이성체의 56/39) 540mg(90%)를 수득하였다. 생성물은 결정화되지 않았다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 11.36 (br s, 1H), 7.30-6.95 (m, 4H), 2.80-1.65 (m, 7H).

실시예 68

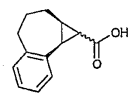
a) 1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로-벤조[a]사이클로프로파[c]사이클로헵텐-1-카복실산 에틸 에스테르.



1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로-벤조[a]사이클로프로파[c]사이클로헵텐-1-카복실산 에틸 에스테르를 실시예 66a와 유사하게 6,7-디하이드로-5H-벤조사이클로헵(4.40g, 30.5mmol)으로부터 합성하여, 1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로-벤조[a]사이클로프로파[c]사이클로헵텐-1-카복실산 에틸 에스테르(시스 및 트랜스 이성체의 1/10 혼합물) 3.43g(49%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.40-6.90 (m, 4H), 4.30-4.00 (m, 2H), 3.30-0.50 (m, 12H).

b) 1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로-벤조[a]사이클로프로파[c]사이클로헵텐-1-카복실산.

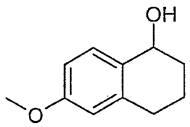


1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로-벤조[a]사이클로프로파[c]사이클로헵텐-1-카복실산을 실시예 66과 유사하게 1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로-벤조[a]사이클로프로파[c]사이클로헵텐-1-카복실산 에틸 에스테르(3.43g, 14.9 mmol, 시스 및 트랜스 이성체의 1/10 혼합물)로부터 합성하여, 1,1a,2,3,4,8b-헥사하이드로-벤조[a]사이클로프로파[c]사이클로헵텐-1-카복실산(시스 및 트랜스 이성체의 1/10 혼합물) 2.81g(93%)을 수득하였다. 생성물은 결정화되지 않았다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 10.76 (br s, 1H), 7.40-7.00 (m, 4H), 3.30-0.50 (m, 9H).

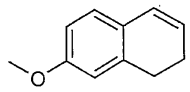
실시예 69

a) 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-올



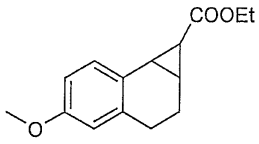
6-메톡시테트랄론(10g, 0.057mol)을 무수 에탄올 150ml와 혼합하고, 수소화붕소나트륨(1.2당량)을 교반되는 혼합물에 분획으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 회전 증발로 농축시키고 물 100ml와 혼합하고 45℃에서 1시간 동안 가열하였다. 수득된 혼합물을 디에틸 에테르(3×80ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4에서 건조시키고 회전 증발로 농축시켜, 황색 오일 10.39g을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

b) 7-메톡시-1,2-디하이드로나프탈렌



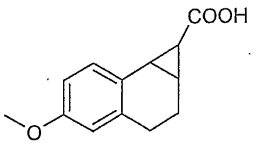
조 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-올(10.3g, 0.058mol)을 톨루엔 100ml 속에 용해시키고 오일 욕(115℃)에서 가열하였다. p-톨루일설폰산(20mg)을 반응 혼합물에 첨가하고, 약 1시간 동안 환류시켰다. 반응을 GC로 모니터링하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, $NaHCO_3$ 용액, 물 및 염수로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4에서 건조시켰다. 농축시켜 담갈색 오일 8.87g을 수득하였다. 수율: 96%.

c) 에틸 5-메톡시-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트



7-메톡시-1,2-디하이드로나프탈렌(8.8g, 0.055mol)을 탈기된 무수 메틸렌 클로라이드 10ml 및 로듐 아세테이트 20mg(a약 0.1mol%)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 질소로 버블링시키고, 에틸 디아조아세테이트(2당량, 탈기된 무수 메틸렌 클로라이드 중의 50% 용액)를 주위 온도에서 교반되는 용액에 주사기를 통해 천천히(유속: 약 1ml/시간) 첨가하였다. 첨가시 가스가 발생하기 시작하였다. 반응을 GC로 모니터링하였다. 추가량의 촉매를 반응 동안 첨가하였다(약 20mg). 시스/트랜스의 GC-비는 21: 48이었다. GC 데이타에 따라서 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 용액 및 염수로 세척하였다. 메틸렌 클로라이드 용액을 Na_2SO_4에서 건조시켰다. 농축시켜 황색 오일로서 조 생성물 13g을 수득하였다. 실리카(200g, 에틸 아세테이트/헥산 1: 20)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 트랜스 이성체만이 순수한 형태로 수득되었다. 요구되는 시스 형태는 사용된 기술로 정제될 수 없었다. 요구되는 생성물이 보다 풍부한 분획을 합하고(200mg, GC에 따른 시스/트랜스 비 70:30) 변환을 위해 사용하였다.

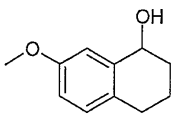
d) 5-메톡시-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산



에틸 5-메톡시-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트(0.2g, 0.8mmol)를 메탄올 2ml 속에 용해시키고, 물 2ml 중의 수산화나트륨(0.2g, 50mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 염기성 반응 혼합물을 헥산으로 추출한 결과, 출발 물질이 존재하지 않는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 과량의 3M HCl 용액(pH=1)으로 산성화시키고 에틸아세테이트(3×15ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 회전 증발로 농축시켜, 백색 고체로서 시스/트랜스 산 0.15g을 수득하였다.

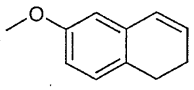
실시예 70

a) 7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레놀



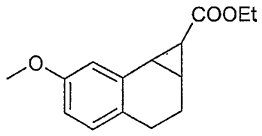
7-메톡시-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레놀을 7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레논(5g, 28mmol)으로부터 실시예 69a와 유사하게 합성하여 조 생성물 약 5g(정량적 수율)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

b) 6-메톡시-1,2-디하이드로나프탈렌



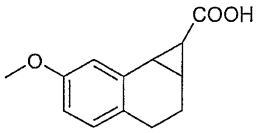
6-메톡시-1,2-디하이드로나프탈렌을 7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레놀로부터 실시예 69b와 유사하게 합성하여, 황갈색 오일로서 생성물 4.4g을 수득하였다(7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레논으로부터 96% 수율).

c) 에틸 6-메톡시-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트



에틸 6-메톡시-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트를 0.7ml/시간의 첨가율에서 6-메톡시-1,2-디하이드로나프탈렌(4.4g, 28mmol)으로부터 실시예 67과 유사하게 합성하여, 오렌지-갈색 오일로서 조 생성물 9.68g을 수득하였다. 실리카(200g, 에틸아세테이트/헥산 1: 10)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 다음과 같은 3개의 분획을 수득하였다: 시스 이성체(GC에 따라 75%)가 풍부한 분획-0.16g, 혼합된 분획-1.76g 및 순수한 트랜스 이성체를 함유한 분획-1g. 전체 수율: 45%.

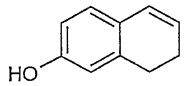
d) 6-메톡시-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산



6-메톡시-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산을 에틸 6-메톡시-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트(0.16g, 0.65mmol)로부터 실시예 69d)와 유사하게 합성하여, 백색 결정으로서 생성물 0.1g을 수득하였다. 수율 71%.

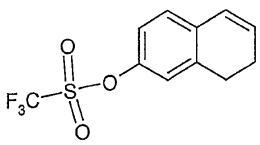
실시예 71

a) 7,8-디하이드로-2-나프탈레놀



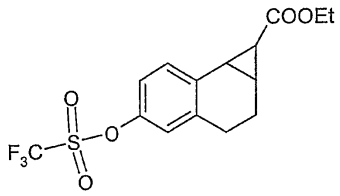
7-메톡시-1,2-디하이드로나프탈렌(6.4g, 40mmol)을 무수 DMF 속에 용해시키고 아르곤으로 버블링시키고, 나트륨 에틸티올레이트(2.5당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 160℃에서 약 4시간 동안 교반하면서 가열하였다. 반응을 GC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 3M HCl로 산성화시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물과 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 회전 증발로 농축시켰다. 실라카(200g, 에틸아세테이트/헥산)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 목적하는 페놀 5.36g을 수득하였다. 수율: 92%.

b) 7,8-디하이드로-2-나프탈레닐 트리플루오로메탄설포네이트



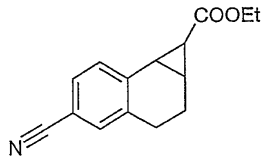
7,8-디하이드로-2-나프탈레놀(5.3g, 37mmol)을 무수 메틸렌클로라이드 중의트리에틸아민(6.2ml, 44mmol)과 혼합하고 얼음/염수 욕에서 아르곤하에 냉각시켰다. 트리플산 무수물(7.4ml, 44mmol)을 10분 동안 주사기를 통해 교반되는 용액에 첨가하였다. 온도를 실온 이하로 천천히 승온시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시켰다. 조 생성물을 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 갈색 액체 9g이 수득되었다. 수율 88%.

c) 에틸 5-{[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시}-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트



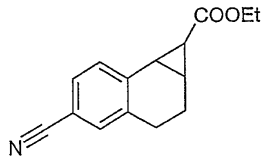
에틸 5-{[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시}-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트를 1ml/시간의 첨가율에서 7,8-디하이드로-2-나프탈레닐 트리플루오로메탄설포네이트(9g, 32mmol)로부터 실시예 5c와 유사하게 합성하여, 오렌지-갈색 오일로서 생성물 13g을 수득하였다. 실리카(200g, 에틸아세테이트/헥산 1:15)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 시스 이성체가 풍부한 분획(GC에 따라서 80%) -0.64g을 수집하여 추가의 변환을 위해 사용하였다.

d) 에틸 5-시아노-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트



에틸 5-{[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시}-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트(0.2g, 0.5mmol)를 DMF(4ml) 중의 $Zn(CN)_2$(0.82mmol) 및 $Pd(Ph3P)_4$(56mg, 10 mol%)와 혼합하고, 5분 동안 아르곤으로 버블링시키고 100℃에서 14시간 동안 밀폐된 바이알내에서 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 회전 증발로 농축시키고 포화 NH_4Cl과 혼합하고 에틸아세테이트(3× 15ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4하에 건조시켰다. 농축시켜 오일로서 생성물 0.12g(수율 90%)을 수득하였다.

d) 5-시아노-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산

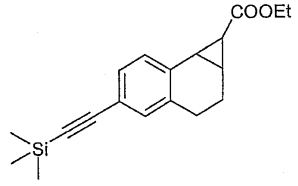


5-시아노-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산을 에틸 5-시아노-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트(0.12g, 0.5mmol)로부터 실시예 69d와 유사하게 합성하여, 백색 결정으로서 생성물 0.1g을 수득하였다. 수율 94%.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.70 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.46-7.63 (m, 4H), 7.32 (br s, 1H), 3.18-3.10 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.34 (t, 1H), 2.01-1.80 (br m, 2H), 1.78-1.69 (br m, 1H).

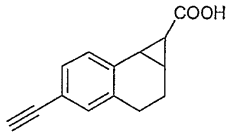
실시예 71A

a) 에틸 5-[(트리메틸실릴)에티닐]-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트



에틸 5-{[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시}-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트(0.2g, 0.5mmol)를 Et_3N(2.5ml) 중의 트리메틸실릴아세틸렌(0.2ml, 1.37mmol), DPP(35mg, 10mol%), $Pd(dba)_2$(30mg, 10 mol%) 및 CuI(3 mg)와 혼합하고, 5분 동안 아르곤으로 버블링시키고 95℃에서 14시간 동안 밀폐된 용기내에서 교반하면서 가열하였다. 반응을 GC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 회전 증발로 농축시키고 포화 NH_4Cl와 혼합하고 에틸아세테이트(3× 15ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4하에 건조시켰다. 농축시켜 오일로서 생성물 0.15g(수율 87%)을 수득하였다.

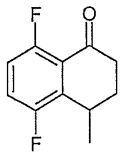
b) 5-에티닐-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산



에틸 5-[(트리메틸실릴)에티닐]-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트(0.2g, 0.64mmol)를 메탄올 4ml 속에 용해시키고, 물 2ml 중의 수산화나트륨(0.05g, 1.2mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 65℃에서 6시간 동안 교반하였다. 염기성 반응 혼합물을 헥산으로 추출한 결과, 출발 물질이 존재하지 않는 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 과량의 3M HCl 용액(pH=1)으로 산성화시키고 에틸아세테이트(3×15ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 회전 증발로 농축시켜, 백색 고체로서 시스/트랜스 산의 혼합물(85:15) 0.12g을 수득하였다. 수율 88%.

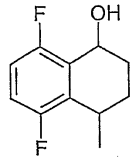
실시예 72

a) 5,8-디플루오로-4-메틸-3,4-디하이로-1(2H)-나프탈레논



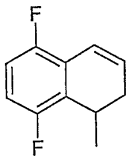
1,4-디플루오로벤젠(22ml, 210mmol)을 감마-발레로락톤(4ml, 42mmol)과 혼합하고, $AlCl_3$(28g, 210mmol)를 교반되는 반응 혼합물에 분획으로서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 16시간(오일 욕 110℃) 동안 교반하면서 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고(얼음/염수 욕), 얼음/농축 HCl을 첨가하고 균질한 혼합물이 수득될 때까지 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고 물(4×10ml) 및 중탄산나트륨 용액(3×100ml)으로 세척하였다. 유기 추출물을 Na_2SO_4에서 건조시켰다. 회전 증발로 농축시켜, 황색 분말로서 생성물 6.7g을 수득되었다. 수율 81%.

b) 5,8-디플루오로-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레놀



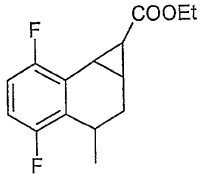
5,8-디플루오로-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레놀을 5,8-디플루오로-4-메틸-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논으로부터 실시예 69a와 유사하게 합성하여 조 생성물 1.8g을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

c) 5,8-디플루오로-1-메틸-1,2-디하이드로나프탈렌



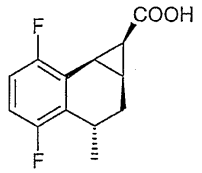
5,8-디플루오로-1-메틸-1,2-디하이드로나프탈렌을 5,8-디플루오로-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레놀(1.8g, 9.1mmol)으로부터 실시예 69b로부터 합성하여, 황갈색 오일로서 생성물 1.5g(5,8-디플루오로-4-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레논으로부터 90% 수율)을 수득하였다.

d) 에틸 4,7-디플루오로-3-메틸-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트



에틸 4,7-디플루오로-3-메틸-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트를 0.5ml/시간의 첨가율에서 5,8-디플루오로-1-메틸-1,2-디하이드로나프탈렌 (3.5g, 19mmol)으로부터 실시예 69c와 유사하게 합성하여 황갈색 오일로서 조 생성물 수득하였다. 실리카(200g, 에틸아세테이트/헥산 1:15)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여, 무색 오일로서 EDA의 이량체와 함께 부분입체이성체 에스테르의 혼합물 5.2g(GC 비: 안티-45%; 40%/트랜스:시스/, 신-11%; 2.3%/트랜스:시스).

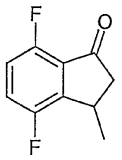
e) +/-안티-시스-4,7-디플루오로-3-메틸-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산



에틸 4,7-디플루오로-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트(5.25g, 20mmol, 시스 및 트랜스 이성체 약 50:50 혼합물)를 메탄올 2.5ml 속에 용해시키고, 물 2.5ml 중의 수산화나트륨(0.4g, 10mmol) 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산(3×30ml)으로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 회전 증발로 농축시켜, 무색 오일로서 시스 에스테르 1.12g(에틸 및 메틸 에스테르의 혼합물-GC에 따라서 94%)를 수득하였다. 수득된 혼합물을 메탄올 1.5ml 속에 용해시키고, 물 1.5ml 중의 수산화나트륨(0.2g, 5mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 95℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 과량의 3M HCl 용액 (pH=1)으로 산성화시키고 에틸아세테이트(3×15ml)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 회전 증발로 농축시켜, 옅은 오렌지색 결정으로서 안티-+/-시스 산 0.93g을 수득하였다. 수율 20%(출발 시스 이성체에 대해 계산한 경우의 대략적 수율).

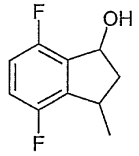
실시예 73

a) 4,7-디플루오로-3-메틸-1-인다논



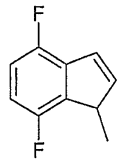
4,7-디플루오로-3-메틸-1-인다논을 베타-부티롤락톤(4ml, 52mmol)으로부터 실시예 72a와 유사하게 합성하여, 황색 분말 7.19g(GC에 따른 상응하는 인다논과 테트랄론의 85:15 혼합물)을 수득하였다. 생성물을 실리카(200g, 에틸아세테이트/헥산)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 순수한 생성물 3.7g(40% 수율)과 함께, 혼합된 분획 및 순수한 테트랄론을 함유하는 분획을 수득하였다.

b) 4,7-디플루오로-3-메틸-1-인단올



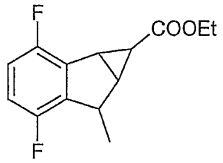
4,7-디플루오로-3-메틸-1-인단올을 4,7-디플루오로-3-메틸-1-인다논(3.7g, 20mmol)으로부터 실시예 69와 유사하게 합성하여, 조 생성물 약 3.75g(정량적 수율)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

c) 4,7-디플루오로-1-메틸-1H-인덴



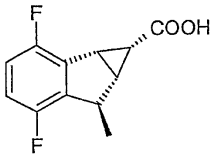
4,7-디플루오로-1-메틸-1H-인덴을 4,7-디플루오로-3-메틸-1-인단올(3.75g, 9.1mmol)로부터 실시예 66과 유사하게 합성하여, 베이지색 액체로서 생성물 2.36g(70% 수율)을 수득하였다.

d) 에틸 2,5-디플루오로-6-메틸-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실레이트



에틸 2,5-디플루오로-6-메틸-1,1a,6, 6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실레이트를 0.4ml/시간의 첨가율에서 4,7-디플루오로-1-메틸-1H-인덴(1.32g, 7.9mmol)으로부터 실시예 69c와 유사하게 합성하여, 황갈색 오일로서 조 생성물을 수득하였다. 실리카(100g, 에틸아세테이트/헥산 1:15)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여, 무색 오일로서 부분입체이성체 에스테르 시스- 및 트랜스-에스테르의 혼합물(NMR에 따른 시스/트랜스 비: 84:16) 0.61g을 수득하였다. 수율 30%.

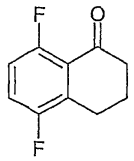
e) 안티-+/-시스-2,5-디플루오로-6-메틸-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산



안티-+/-시스-2,5-디플루오로-6-메틸-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산을 가열하면서 먼저 NaOH 20mol%를 이용하고 이어서 과량의 NaOH를 이용하여 단계적 가수분해하여, 에틸 2,5-디플루오로-6-메틸-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실레이트(0.61g, 2.4mmol)로부터 실시예 34와 유사하게 합성함으로써, 백색 결정으로서 생성물 380mg을 수득하였다. 수율 70% (출발 시스 이성체에 대해 계산한 경우의 대략적 수율).

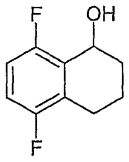
실시예 74

a) 5,8-디플루오로-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논



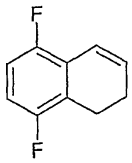
5,8-디플루오로-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논을 실시예 73a에 기재된 공정에 따라서 4,7-디플루오로-3-메틸-1-인다논과 함께 합성하였다. 실리카상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시켰다. 순수한 생성물 0.77g이 수득되었다. 수율 8%.

b) 5,8-디플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레놀



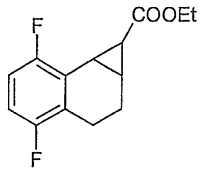
5,8-디플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레놀을 5,8-디플루오로-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논(0.77g, 4.2mmol)으로부터 실시예 69a과 유사하게 합성하여 조 생성물(정량적 수율)을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

c) 5,8-디플루오로-1,2-디하이드로나프탈렌



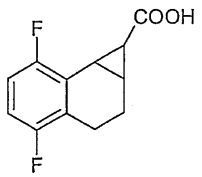
5,8-디플루오로-1,2-디하이드로나프탈렌을 5,8-디플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로-1-나프탈레놀로부터 실시예 69b와 유사하게 합성하여, 갈색 액체로서 조 생성물 0.67g(5,8-디플루오로-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논으로부터 90% 수율)을 수득하였다. 환원시킨 다음, 탈수시킴으로써 5,8-디플루오로-3,4-디하이드로-1(2H)-나프탈레논 및 4,7-디플루오로-3-메틸-1-인다논으로부터 추가량의 생성물을 또한 수득하였다. 상응하는 인덴과 나프탈렌의 혼합물은 실리카(에틸 아세테이트/헥산 1:20)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리하기가 용이하다.

d) 에틸 4,7-디플루오로-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트



에틸 4,7-디플루오로-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트를 0.4ml/시간의 첨가율에서 5,8-디플루오로-1,2-디하이드로나프탈렌(0.7g, 4.2mmol)으로부터 실시예 69c와 유사하게 합성하여, 황갈색 오일로서 조 생성물을 수득하였다. 실리카(100g, 에틸아세테이트/헥산 1:15)상에서 컬럼 크로마토그래피하여, 무색 오일로서 시스- 및 트랜스-에스테르의 혼합물 0.45(GC에 따른 시스/트랜스 비: 33: 67). 4,7-디플루오로-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산.

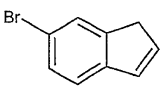
e) 4,7-디플루오로-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산



4,7-디플루오로-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실산을 먼저 실온에서 과량의 NaOH를 이용한 다음, 가열(60℃, 1.5시간)하면서 과량의 NaOH를 이용하여 단계적 가수분해하여 에틸 4,7-디플루오로-1a,2,3,7b-테트라하이드로-1H-사이클로프로파[a]나프탈렌-1-카복실레이트(0.45g, 1.8mmol)로부터 실시예 72e와 유사하게 합성함으로써, 백색 결정으로서 생성물 80g(HPLC에 따른 시스/트랜스 비: 78:22).

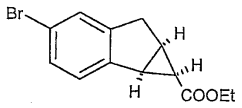
실시예 75

a) 6-브로모인덴



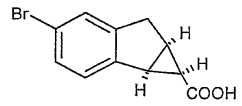
상기 화합물을 5-브로모-1-인다논(4.0g, 18.8mmol)으로부터 실시예 69a 및 69b와 유사하게 제조하여 6-브로모인덴 2.4g(65%)을 수득하였다.

b) (±)-시스-에틸 4-브로모-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실레이트



상기 화합물을 6-브로모인덴(1.95g, 10mmol)으로부터 실시예 69c와 유사하게 제조하였다. 헥산으로 시작하고 이어서 헥산과 2% 디에틸 에테르를 사용하고 마지막으로 헥산과 5% 디에틸 에테르를 사용하면서 실리카 겔상에서 정제하여 시스-에스테르 670mg(24%)를 수득하였다.

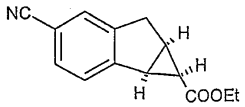
c) (±)-시스-4-브로모-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산



상기 산을 실시예 75b로부터의 화합물 330mg(1.77mmol)로 시작하여, 실시예 69d와 유사하게 합성하여, (±)-시스-4-브로모-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 232mg(79%)을 수득하였다.

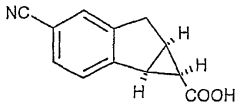
실시예 76

a) (±)-시스-에틸 4-시아노-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실레이트



상기 화합물을 (±)-시스-에틸 4-브로모-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실레이트(200mg, 0.7mmol)로부터 실시예 71d와 유사하게 제조하여, 용리제로서 헥산과 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카상에서 정제하여 (±)-시스-에틸 4-시아노-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실레이트 73mg(46%)을 수득하였다.

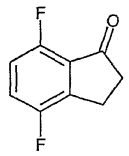
b) (±)-시스-4-시아노-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산



상기 산을 실시예 76a로부터의 화합물 73mg(0.32mmol)로 시작하여 실시예 69d와 유사하게 합성하여, (±)-시스-4-시아노-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 59mg(95%)을 수득하였다.

실시예 77

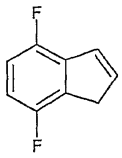
a) 4,7-디플루오로-1-인다논



2,5-디플루오로신남산(5.0g, 27.2mmol)을 에탄올 25ml 속에 용해시키고 촉매량의 탄소상 10% Pd를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 정상압에서 수소화시켰다. 용매를 셀라이트를 통해 여과하고 증발시켜 조 3-(2,5-디플루오로페닐)-프로피온산을 수득하였다. 상기 산을 톨루엔 75ml 속에 용해시키고 티오닐 클로라이드 5ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐서 +110℃에서 가열하였다. 용매를 증발시켜 조 3-(2,5-디플루오로페닐)-프로피오닐 클로라이드를 수득하

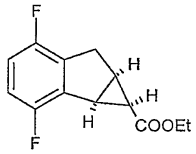
고, 이를 이황화탄소 25ml 속에 용해시키고 이황화탄소 100ml 중의 염화알루미늄 4mg의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시키고, 후처리하고 에탄올로부터 재결정한 후 4,7-디플루오로-1-인다논 975mg(22%)을 수득하였다.

b) 4,7-디플루오로인덴



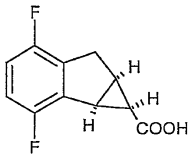
상기 화합물을 4,7-디플루오로-1-인다논 (975mg, 5.8mmol)로부터 실시예 69a 및 69b와 유사하게 제조하여, 4,7-디플루오로인덴 475mg(54%)을 수득하였다.

c) (±)-시스-에틸 2,5-디플루오로-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실레이트



상기 화합물을 4,7-디플루오로인덴(475mg, 3.13mmol)으로부터 실시예 69c와 유사하게 제조하였다. 헥산으로 시작하고 이어서 헥산과 2% 디에틸 에테르를 사용하고 마지막으로 헥산과 5% 디에틸 에테르를 사용하면서 실리카 겔상에서 정제하여22%의 트랜스-에스테르와 배합된 시스-에스테르 205mg을 수득하였다.

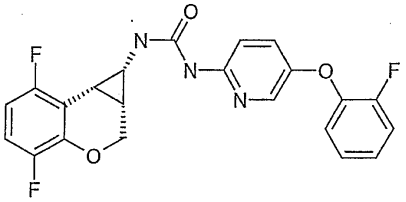
d) (±)-시스-2,5-디플루오로-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산



상기 산을 실시예 77c로부터의 시스-에스테르 205 mg로 시작하여 실시예 69d와 유사하게 합성하여, 상응하는 트랜스-산의 소수 분획을 함유하는 (±)-시스-2,5-디플루오로-1,1a,6,6a-테트라하이드로사이클로프로파[a]인덴-1-카복실산 120 mg을 수득하였다.

실시예 78

N-[[(1S1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-2-플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아



a) 5-(2-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘

수소화나트륨(광유중의 60% 분산액, 0.11g, 2.7mmol)을 무수 디메틸포름아미드 3 내지 5ml와 혼합하고, 2-플루오로페놀(0.24ml, 2.7mmol)을 교반되는 현탁액에 첨가하였다. 가스 발생이 중단되었을 때, 반응 혼합물을 60℃에서 교반하면서 가열하고, 5-브로모-2-니트로피리딘(0.5g, 2.5mmol)을 반응 혼합물에 한번에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 50ml와 혼합하고 메틸렌 클로라이드(3×20ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시키고 회전 증발로 농축시켰다. 수득된 생성물을 실리카(30g, EtOAc/헥산 1:3)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 목적하는 생성물 326mg(57% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.34 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 4H).

b) 5-(2-플루오로페녹시)-2-피리딘아민

5-(2-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘(326 mg)을 에탄올 15 내지 20ml와 혼합하고 아르곤으로 버블링시켰다. Pd/C 약 20mg을 반응 혼합물에 첨가하고, 수소 가스를 정상압 및 주위 온도에서 3시간 동안 적용하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 아르곤으로 버블링시키고 셀라이트를 통해 여과하고, 수득된 용액을 회전 증발로 농축시켜 목적하는 아미노피리딘 200mg(정량적 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.90 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.51 (br s, 2H).

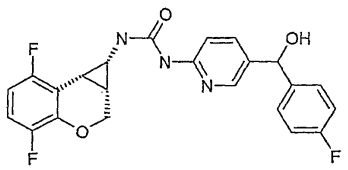
c) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2-플루오로페녹시)-2-피리디닐]우레아

(1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(50mg, 0.22mmol, 약 95% ee)를 톨루엔(1.5ml), 트리에틸아민(1.1당량), 5-(3-플루오로페닐)-2-아미노피리딘(1.1당량), DPPA(1.1당량)과 혼합하고 약 5분 동안 아르곤으로 버블링시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 밀폐된 바이알내에서 3시간 동안 110℃에서 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 회전 증발로 농축시키고 실리카(30g, 에틸아세테이트/헥산 1:1)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 목적하는 생성물을 백색 분말(61mg, 수율 64%)로서 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.44 (br s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.00-7.27 (m, 4H), 6.93- 6.99 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.54 (d tr, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.79 (q, 1H), 2.57 (br tr, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H).

실시예 79

N-[(1s,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-{5-[(4-플루오로페닐)(하이드록시)메틸]-2-피리디닐}우레아



a) (6-클로로-3-피리디닐)(4-플루오로페닐)메타논.

염화알루미늄(2g)을 플루오로벤젠 3ml 속에 현탁시켰다. 플루오로벤젠 2ml 중의 6-클로로니코티노일 클로라이드(1g, 5.7mmol)를 주사기를 이용하여 교반되는 반응 혼합물에 첨가하고 밀폐된 바이알내에서 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 용출시키고 수성 수산화나트륨(pH>8.5)으로 염기성화시켰다. 형성된 침전물을 여과하여 제거하였다. 유기 용액을 물로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시키고 회전 증발로 농축시켰다. 목적하는 생성물을 실리카(EtOAc/헥산)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 1.22g(90%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.75 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.82-7.87 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.21 (tr, 2H).

b) (6-아미노-3-피리디닐) (4-플루오로페닐) 메타논.

(6-클로로-3-피리디닐)(4-플루오로페닐)메타논(0.3g)을 Ace 앰풀(가압하의 작용용으로 적합) 내에서 무수 에탄올 3ml 및 액체 암모니아 7ml와 혼합하였다. 상기 앰풀을 테플론 마개(CAPFE 0-링)으로 밀폐시키고 145℃에서 14시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 회전 증발로 농축시켜 오렌지-갈색 오일 0.22g을 수득하였다. 수득된 오일을 1N HCl과 혼합하고, 형성된 침전물을 여과(출발 물질)하여 수집하였다. 산성 용액을 EtOAc로 세척하고 1N NaOH로 염기성화시켰다. 염기성 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 아민 60mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.5(d, ~1H), 7.98 (dd, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.15 (tr, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.95 (br s, 2H); LC-MS: M^+ 217, M^- 215.

c) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-플루오로벤조yl)-2-피리디닐]우레아

(1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(40mg, 0.18mmol, 약 95% ee)을 톨루엔(1ml), 트리에틸아민(1.1당량), (6-아미노-3-피리디닐)(4-플루오로페닐)메타논(1.1당량), DPPA(1.1당량)와 혼합하고 아르곤으로 버블링시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 밀폐된 바이알내에서 3시간 동안 110℃에서 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 회전 증발로 농축시키고 실리카(30g, 에틸아세테이트/헥산 1:4)상에서 정제하

였다. 수득된 마지막 분획은 목적하는 생성물과 함께 출발 아미노피리딘(25%, NMR 데이타)를 함유하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 속에 용해시키고 1N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘에서 건조시켰다. 농축시켜 백색 분말로서 생성물(30mg, 수율 39%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.74 (brd, 1H), 9.57 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.80 (M, 2H), 7.22 (t, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.57 (tr d, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.86 (q, 1H), 2.65 (br tr, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H). LC-MS: M^+ 440, M^- 438.

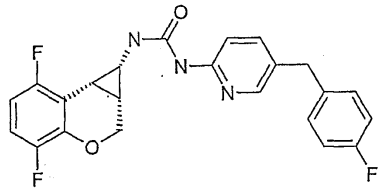
d) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-[(4-플루오로페닐)(하이드록시) 메틸]-2-피리디닐}우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-플루오로벤조일)-2-피리디닐]우레아(20mg)을 메탄올 속에 용해시키고 수소화붕소나트륨(약 20mg)을 반응 혼합물에 소량으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 약 3시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 1N HCl로 산성화시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘에서 건조시키고 농축시켰다. 실리카(EtOAc/헥산)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 순수한 생성물 12mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.60 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.47 (d tr, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.52-6.62 (m, 2H), 5.72 (br s, 1H), 4.43 (d tr, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.76 (q, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.58 (br tr, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H).

실시예 80

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일-N'-[5-(4-플루오로벤질)-2-피리디닐우레아



a) 5-(4-플루오로벤질)-2-피리디닐아민.

(6-아미노-3-피리디닐)(4-플루오로페닐)메타논(30mg, 0.138mmol)을 트리플루오로아세트산 1ml속에 용해시켰다. 황산 16l(2.2당량) 및 Et_3SiH 50l를 첨가하고 밀폐된 바이알 내에서 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 2N 수산화나트륨으로 염기성화시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 농축시키고 실리카(10g, EtOAc/헥산 1: 1)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여, 목적하는 생성물 12mg(43% 수율)을 수득하였다.

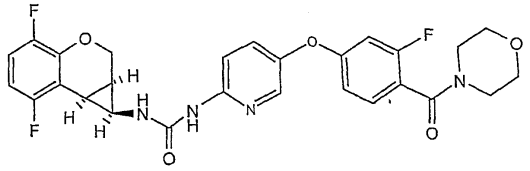
b) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(4-플루오로벤질)-2-피리디닐]우레아.

(1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(11mg, 0.05mmol, ~95% ee)를 톨루엔(1ml), 트리에틸아민(1.1당량), 5-(4-플루오로벤질)-2-피리디닐아민(1.1당량), DPPA(1.1당량)과 혼합하고 아르곤으로 버블링시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 밀폐된 용기내에서 3시간 동안 110℃에서 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 회전 증발로 농축시키고 실리카 (10g, 에틸아세테이트/헥산 1:1)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 순수한 생성물 4mg(19%)을 수득하였다.

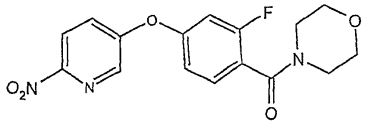
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.60 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.99 (tr, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.45 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.74- 3.86 (m, 3H), 2.59 (br tr, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H). LC-MS : M^+ 426.

실시예 81

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노카복시아미도)페녹시)-2-피리디닐]우레아



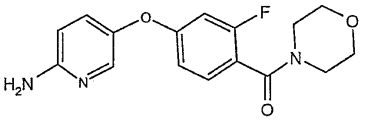
a) 5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노카복시아미도)페녹시)-2-니트로피리딘



칼륨 3급-부톡시드(452mg, 4.03mmol)를 DMF(6ml) 중의 3-플루오로-4-(N-모르폴리노카복시아미도)페놀(907mg, 4.03mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 60℃로 가열하고, 5-브로모-2-니트로 피리딘(724mg, 3.57mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔사를 물 및 메틸렌 클로라이드 간에서 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨에서 건조시키고 증발시켰다. 수득된 혼합물을 실리카 겔(O - ½-1% EtOH/메틸렌 클로라이드)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 목적하는 생성물 743mg(60% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.39 (d, 1H), 8. 30 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.68 (tr, 2H), 3.39 (tr, 2H).

b) 5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노카복시아미도)페녹시)-2-피리딘아민



5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노카복시아미도)페녹시)-2-피리딘아민을 수소하에 2시간 동안 교반한 후에 5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노카복시아미도)페녹시)-2-니트로피리딘으로부터 실시예 2와 유사하게 합성하였다. 조 생성물을 실리카 겔 (0 내지 10% EtOH/메틸렌 클로라이드)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물 411mg을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.90 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.49 (br, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.65 (tr, 2H), 3.37 (tr, 2H).

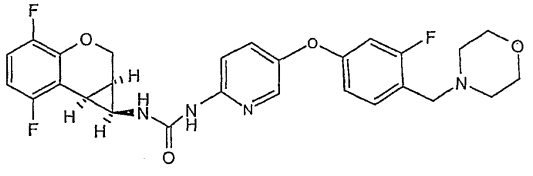
c) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노카복시아미도)페녹시)-2-피리디닐]우레아.

표제 화합물을 5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노카복시아미도)페녹시)-2-피리딘아민(47mg, 0.15mmol)으로부터, 반응 혼합물을 EtAc 및 5% 시트르산에 이어서 포화 수성 $NaHCO_3$ 간에서 추출함으로써 후처리하였다는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사하게 합성하여, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (0 내지 3½% EtOH/메틸렌 클로라이드) 후에 백색 분말로서 순수한 생성물 34mg을 수득하였다.

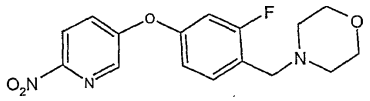
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.25 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.81 (tr d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.60 (d tr, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.84-3.75 (m, 5H), 3.66 (tr, 2H), 3.38 (tr, 2H), 2.62 (tr, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H). LC-MS: M^+ 541, M^-539.

실시예 82

N-(((1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파FC1크로멘-1-일]-N'-[5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노메틸)페녹시)-2-피리디닐]우레아



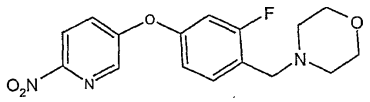
a) 5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노메틸)페녹시)-2-니트로피리딘



THF(1M, 0.79ml, 0.79mmol) 중의 보란을 0℃로 냉각시켰다. THF 중의 5-(4-(N-모르폴리노카복시아미도)-3-플루오로페녹시)-2-니트로피리딘(363mg, 1.05mmol)의 농축 용액을 아르곤하에 주사기를 통해 첨가하였다. 첨가가 완료된지 수분 후, 냉각제를 제거하고 반응 혼합물을 75℃로 가열하고 1시간 30분 동안 교반하였다. 6M HCl(0.15ml)을 첨가하고 혼합물을 가스 발생이 중지될 때까지 교반하였다. THF를 증발시키고, 잔류 용액을 거의 포화된 Na_2CO_3 용액을 첨가하여 염기성화시켰다. 수득된 수성 층을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 이를 황산나트륨을 통해 건조시키고 증발시켰다. 표제 화합물을 실리카(0 내지 6% EtOH/메틸렌 클로라이드)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 잔사로부터 분리시켜, 황색 분말 73mg(21% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.34 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.49 (tr, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 3.73 (tr, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.50 (tr, 4H).

b) 5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노메틸)페녹시)-2-피리딘아민



황화나트륨 9수화물(58mg, 0.24mmol) 및 황(14mg, 0.447mmol)의 고온의 청정한 수용액(0.25ml)을 5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노메틸)페녹시)-2-니트로피리딘(72mg, 0.216mmol)의 물-디옥산 혼합물(1.12ml, 1:1.5 v/v)에 첨가하였다. 수득된 용액을 80℃에서 가열하고 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 휘발성 물질을 증발시키고 잔사를 디옥산과 공증발시켰다. 잔사를 30% MeOH-클로로포름 속에서 슬러리화시키고, 불용성 물질을 여과 제거하고 여액을 증발시켰다. 표제 화합물을 실리카(1 내지 4% EtOH/ 메틸렌 클로라이드)상에서 컬럼 크로마토그래피하여, 수득된 잔사로부터 분리하여 황색 분말 18mg(28% 수율)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.91 (d, 1H), 7.26 (tr, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.70 (tr, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.46 (tr, 4H).

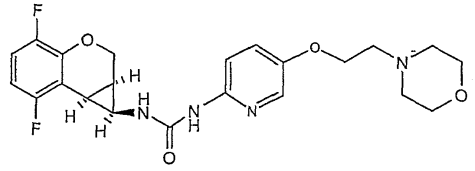
c) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노메틸)페녹시)-2-피리디닐]우레아

표제 화합물을 5-(3-플루오로-4-(N-모르폴리노메틸)페녹시)페녹시2-피리딘아민(27mg, 0.089mmol)으로부터, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 및 5% 시트르산에 이이서 포화 수성 $NaHCO_3$ 간에서 추출하여 후처리하였다는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사하게 합성하여, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0 내지 4% EtOH/메틸렌 클로라이드) 후에 백색 분말로서 순도가 98%를 초과하는 생성물 30mg(72% 수율)을 수득하였다.

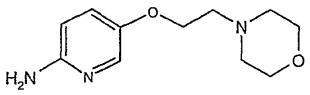
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.25 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.32 (tr, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.81 (TRD, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.64-6.56 (m, 3H), 4.47 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.71 (tr, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.60 (tr, 1H), 2.48 (tr, 4H), 2.01-1.95 (m, 1H). LC-MS: M^+ 527, M^- 525.

실시예 83

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-2-(N-모르폴리노)에톡시-2피리디닐]우레아



a) 5-(2-(N-모르폴리노)에톡시)-2-피리딘아민



나트륨(26mg, 1.14mmol)을 2-(N-모르폴리노)에탄올(9.5ml) 속에 용해시켰다. 이어서, 2- 아미노-5-요오도피리딘(500mg, 2.27mmol)을 첨가한 다음, 구리 분말(202mg, 3.18mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 160℃에서 40시간 동안 교반하였다. 이어서, 고체를 여과 제거하고 휘발성 물질을 증발시켰다. 잔사를 메틸렌 클로라이드 속에서 슬러리화시키고, 불용성 물질을 셀라이트를 통해 여과 제거하였다. 잔류 오일 중의 표제 화합물을 실리카(0 내지 8% EtOH/메틸렌 클로라이드)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시켰다. 수율 110mg(21%).

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 7.80 (br s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.25 (br s, 2H), 4.06 (tr, 2H), 3.74 (tr, 4H), 2.76 (tr, 2H), 2.56 (tr, 4H).

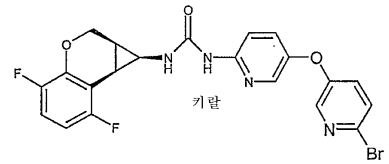
b) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(2-(N-모르폴리노)에톡시)-2-피리디닐]우레아

표제 화합물을 5-(2-N- 모르폴리노ETH옥시)-2-피리딘아민(33mg, 0.15mmol)으로부터, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 및 5% 시트르산에 이이서 포화 수성 $NaHCO_3$ 간에서 추출하여 후처리하였다는 것을 제외하고는 실시예 3과 유사하게 합성하여, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(2 내지 10% EtOH/ 메틸렌 클로라이드) 후에 백색 분말로서 순도가 95%를 초과하는 생성물 12.6mg을 수득하였다.

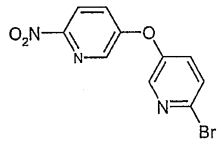
^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.45 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 4.45 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.06 (tr, 2H), 3.84 (q, 1H), 3.75 (m, 4H), 2.78 (tr, 2H), 2.61-2.54 (m, 5H), 2.01-1.95 (m, 1H). LC-MS: M^+ 447, M^-445.

실시예 84

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-{5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-피리디닐}우레아



a) 5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-니트로피리딘



5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-니트로피리딘을 5-브로모-2-니트로피리딘 (203mg, 1mmol) 및 2-브로모-3-하이드록시피리딘(제W0 9825920호에 따라 제조함)로부터 실시예 1과 유사하게 합성하여 생성물 65mg(22%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.38 (d, 1H), 8.31-8. 28 (m, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.35 (dd (1H)

b) 5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-피리디닐아민

5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-니트로피리딘 65mg, 0.22mmol)을 아세트(1.5ml) 및 물(2ml) 속에 용해시키고 50℃로 가열하였다. 철 분말(42mg, 0.75mmol)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 정치시켰다. 여과하고 실리카(에틸 아세테이트/헥산 2:1)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하여 목적하는 생성물 57mg(수율 97%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.11 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H).

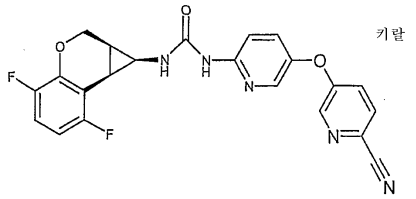
c) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-{5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-피리디닐}우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-{5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-피리디닐}우레아를 5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-피리디닐아민(37mg, 0.14mmol) 및 (1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(32mg, 0.14mmol)으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여, 순수한 생성물 25mg(36%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.4 (br s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.57 (m, H), 4.49 (dd, 1H), 4.30 (dd, 1H), 4.83 (q, 1H), 2.62 (t, 1H), 1.98 (m, 1H).

실시예 85

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-[(6-시아노-3-피리디닐)옥시]-2-피리디닐}우레아

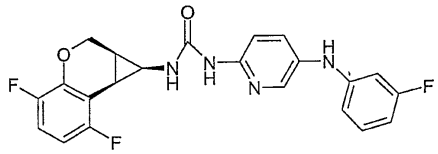


N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-{5-[(6-브로모-3-피리디닐)옥시]-2-피리디닐}우레아(100mg, 0.2mmol), 시안화아연(70mg, 0.6mmol) 및 테르트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(46mg, 20 mol%)을 DMF 속에 용해시키고 85℃에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 1M 탄산칼륨 간에서 추출하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하고, 조 생성물을 크로마토그래피(실리카, 디에틸 에테르 중의 1% 메탄올)하여 순수한 생성물 25mg(28%)을 수득하였다.

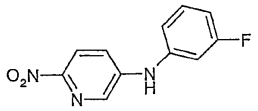
^{1}H-NMR($CDCl_3$+ MeOD): 8.10 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 6.64- 6.58 (m, H), 4.46 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 3.74 (q, 1H), 2.61 (t, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H).

실시예 86

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-플루오로아닐리노)-2-피리디닐]우레아.



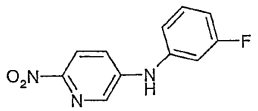
a) N-(3-플루오로페닐)-6-니트로-3-피리딘아민



상기 화합물을 문헌[참조: Tetrahedron Lett. Vol. 38, No 36, pp. 6359-6362 1997]에서 유사한 화합물에 대해 기재된 촉매적 아민화 공정을 사용하여 2-니트로-5-브로모피리딘 및 3-플루오로아닐린으로부터 제조하였다.

8.62 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.69 (dt (1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.61 (ddd, 1H), 6.39 (d, 1H).

b) N^5-(3-플루오로페닐)-2,5-피리딘디아민



상기 화합물을 메탄올 속에서 촉매적 수소화(대기압하에 레이니(Raney) 니켈)에 의해 N-(3-플루오로페닐)-6-니트로-3-피리딘아민(210mg, 0.9mmol)으로부터 용이하게 제조하여, 목적하는 생성물(180mg, 98%)을 용이하게 제조하였다.

c) N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-플루오로아닐리노)-2-피리디닐]우레아

N-[(1S,1aR,7bR)-4,7-디플루오로-1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-일]-N'-[5-(3-플루오로아닐리노)-2-피리디닐]우레아를 N^5-(3-플루오로페닐)-2,5-피리딘디아민(180mg, 0.88mmol) 및 (1S,1aR,7bS)-4,7-디플루오로- 1,1a,2,7b-테트라하이드로사이클로프로파[c]크로멘-1-카복실산(200mg, 0.88mmol)으로부터 실시예 3과 유사하게 합성하여 94mg(25%)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 9.2 (br s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.2-7.15 (m, 2H), 6.9-6.8 (m, 1H), 6.65-6.53 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 4.4 (dd, 2H), 3.8 (q, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.0-1.95 (m, 1H).

생물학적 결과

돌연변이 HIV 균주 및 돌연변이 RT의 분리 및/또는 선별을 포함하여 효소 수준에서 세포 배양물내 시험 화합물의 검정에 대한 광범위한 지침은 문헌[참조: DAIDS Virology Manual for HIV Laboratories complied by Division of AIDS, NIAID USA 1997]에서 찾아볼 수 있다. 각종 약물 이탈 돌연변이체에 대한 원리를 포함하는 내성 연구는 문헌[참조: HIV Resistance Collaborative Group Data Analysis Plan for Resistance Studies, revised 31 August 1999]에 기재되어 있다.

본 발명의 화합물을, 단백질 결합의 기여도를 나타내는, 바람직하게는 40 내지 50% 사람 혈청의 존재하에서의 측정법을 포함한, 예를 들어, MT-4세포에서 XTT를 이용한 다수의 측정법[참조: Weislow et al, J Nat Cancer Inst 1989, vol 81 no 8,577 et seq]을 사용하여 HIV 활성에 대해 검정하였다. 간략하게 언급하면, XTT 검정은 $HIV\text{-}1_{IIIB}$(야생형) 또는 돌연변이 바이러스, 예를 들어, RT Ile 100, Cys 181 또는 Asn 103 돌연변이를 보유한 바이러스에 의해 웰당 10 내지 20 $TCID_{50}$로 감염된 96웰 마이크로플레이트(2×10^4개 세포/웰)에 접종된, 10% 태아 송아지 혈청(또는 경우에 따라서는 40 내지 50% 사람 혈청), 페니실린 및 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 배지에서 성장시킨 사람 T 세포주 MT4 세포를 사용한다. 일련의 희석된 시험 화합물을 각각의 웰에 첨가하고 배양물을 CO_2가 풍부한 대기에서 37℃로 항온처리하고 세포의 생존성을 XTT 생체염료(vital dye)를 이용하여 5일째에 측정한다. 결과는 전형적으로 ED_{50}(μM)으로서 제시한다.

당해 화합물은 바람직하게는 야생형 바이러스 및 HIV 바이러스, 특히 약물 이탈 돌연변이체를 포함하는 바이러스에 대해 효능이 있다. 약물 이탈 돌연변이는 선행 기술의 항바이러스의 선택 압력으로 인해 환자에서 발생하며 이러한 항바이러스제에 대한 농축된 내성을 부여하는 돌연변이이다. 상기 인용한 문헌[Data Analysis Plan]에는 현재 시판중인 각각의 항바이러스제 부류에 대한 관련 약물 이탈 돌연변이가 요약되어 있다. 약물 이탈 클론은 특정 항바이러스 치료요법이 실패한 HIV 환자로부터 용이하게 분리된다. 또는, 공지된 유전적 배경하에서의 RT 돌연변이의 제조가, 민감성 프로필화시 이러한 돌연변이체의 용도를 제시하는 제WO 97/27319호, 제WO 99/61658호 및 제WO 00/73511호에 제시되어 있다.

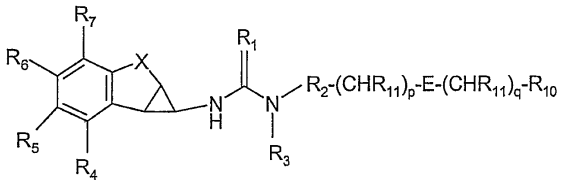
K103은 NNRTI 치료요법의 범주에서 특별히 관련되는 약물 이탈 돌연변이이며, 본 발명의 화합물은 특히, 사람 혈청의 존재를 모사하는 검정에서 상기 돌연변이에 대해 낮은 ED_{50}을 갖는다. 상기 예시된 바와 같은 본 발명의 화합물은 이러한 검정에서 전형적으로 마이크로몰 수준 이하의 활성을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 Y의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 프로드럭.

화학식 Y



상기 화학식에서,

R_1은 O 또는 S이고;

R_2는 질소-함유 헤테로사이클[여기서, 질소는 (티오)우레아 결합에 대해 2번 위치에 위치한다]이고;

R_3은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

R_4 내지 R_7은 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알카노일, 할로C_1-C_6 알카노일, C_1-C_6 알콕시, 할로C_1-C_6 알콕시, C_1- C_6 알킬옥시C_1-C_6 알킬, 할로C_1-C_6 알킬옥시C_1-C_6 알킬, 하이드록시C_1-C_6 알킬, 아미노C_1-C_6 알킬, 카복시C_1-C_6 알킬, 시아노C_1-C_6 알킬, 아미노, 카복시, 카바모일, 시아노, 할로, 하이드록시 및 케토로부터 선택되고;

X는 -$(CR_8R_8')_n$-D-$(CR_8R_8')_m$-이며;

D는 결합, -NR_9-, -O-, -S-, -S(=O)- 또는 -$S(=O)_2$-이고;

n 및 m은 독립적으로 0, 1 또는 2이며, 단 n 및 m은 D가 결합인 경우에 둘다 0이 아니며;

R_8 및 R_8'은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 할로C_1-C_3알킬 또는 하이드록시이거나, R8 및 R8'은 이들의 인접 C 원자와 함께 -C(=O)-이고;

R_9는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;

E는 -CH_2-, -CHOH-, -C(=O)-, -NR_9-, -O-, -S- 또는 -$S(=0)_2$-이고;

p 및 q는 독립적으로 0, 1 또는 2이며, 여기서 p+ q는 ≤2이며;

R_{10}은 임의로 치환된, 포화 또는 불포화 5원 내지 7원 카보사이클릭 환, 또는 0, N 및 S로부터 선택되는 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 임의로 치환된, 포화 또는 불포화 5원 내지 7원 헤테로사이클릭 환이고;

R_{11}은 독립적으로 H, C_1-C_3알킬, 할로C_1-C_3알킬 또는 하이드록시이며, 단 -$(CHR_{11})_p$-E-$(CHR_{11})_q$-R_{10}은 비치환된 페녹시가 아니다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_1이 O인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R_2가 피리딜, 이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 또는 티아졸릴인 화합물.

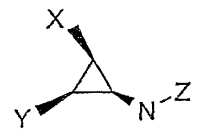
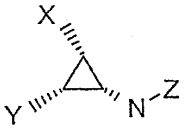
청구항 4.

제3항에 있어서, R_2가 5번 위치에서 -$(CHR_{11})_p$-E-$(CHR_{11})_q$-R_{10} 잔기에 의해 치환된 피리드-2-일인 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, R_3이 H인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 사이클로프로필 잔기가 부분 화학식  또는  [여기서, X는 제1항에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 Y에 도시된 (치환된) 페닐 환에 대한 브릿지이며, Z는 제1항에 따른 화학식 Y에 도시된 (티오)우레아-R_2-$(CHR_{11})_p$-E-$(CHR_{11})_q$-R_{10} 잔기에 대한 결합이다]에 도시된 입체형태의 에난티오머적 과량(enantiomeric excess)을 갖는 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 네가티브 광학 활성을 나타내는 이성체의 에난티오머적 과량을 포함하는 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, D가 -O-인 화합물.

청구항 9.

제8항에 있어서, n이 0이고 m이 1인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, R_4가 수소, 플루오로 또는 하이드록시인 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서, R_5가 수소, 플루오로, C_{1-3} 알킬카보닐 또는 C_{1-3} 알킬옥시인 화합물.

청구항 12.

제1항에 있어서, R_6이 수소, 할로, C_{1-3} 알킬옥시, C_{1-3} 알킬카보닐, 시아노 또는 에티닐인 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서, R_6이 수소, 메톡시 또는 플루오로인 화합물.

청구항 14.

제1항에 있어서, R_7이 수소, 할로, C_{1-3} 알킬옥시 또는 C_{1-3} 알킬카보닐인 화합물.

청구항 15.

제14항에 있어서, R_7이 플루오로인 화합물.

청구항 16.

제1항에 있어서, R_5 및 R_6이 H이고 R_4 및 R_7이 플루오로인 화합물.

청구항 17.

제16항에 있어서, X가 $-OCH_2$이고, R_1이 O이며 R_2가 피리드-2-일이며 R_3이 H인 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서, $-(CHR_{11})_p-E-(CHR_{11})_q$가 -O- 또는 -S-인 화합물.

청구항 19.

제1항에 있어서, $-(CHR_{11})_p-E-(CHR_{11})_q-$가 -CHOH-인 화합물.

청구항 20.

제1항에 있어서, $-(CHR_{11})_p-E-(CHR_{11})_q-$가 -O-메틸렌 또는 -O-에틸렌인 화합물.

청구항 21.

제20항에 있어서, R_{10}이 N-모르폴리노인 화합물.

청구항 22.

제1항에 있어서, R_{10}이 비치환되거나 치환된, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 페닐, 피리딜, 이속사졸릴, 푸릴, 피리미딜, 피라지닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 트리아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐인 화합물.

청구항 23.

제22항에 있어서, R_{10}이 할로페닐 또는 사이클로페닐인 화합물.

청구항 24.

제23항에 있어서, R_{10}이 플루오로페닐 또는 플루오로시아노페닐인 화합물.

청구항 25.

제22항에 있어서, R_{10}이 피리드-3-일 또는 피리드-4-일인 화합물.

청구항 26.

제25항에 있어서, R_{10}이 시아노 또는 플루오로 치환된 피리드-3-일 또는 피리드-4-일인 화합물.

청구항 27.

제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 이에 대한 약제학적으로 허용되는 비히클 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 28.

제27에 있어서, 1개 내지 3개의 추가 HIV 항바이러스제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 29.

HIV-1 감염의 예방 또는 치료용 의약의 제조에 있어 제1항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 30.

제29항에 있어서, HIV-1 감염이 약물 이탈 돌연변이체인 용도.

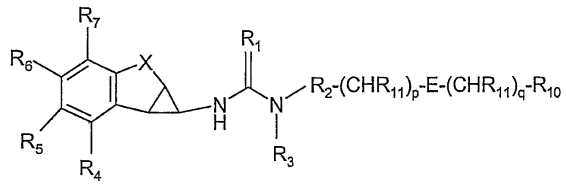
청구항 31.

제30항에 있어서, 약물 이탈 돌연변이체가 K1031 돌연변이를 포함하는 용도.

요약

하기 화학식 Y의 화합물은 HIV 항바이러스제로서의 용도를 갖는다.

화학식 Y



상기 화학식에서,

R_1은 O 또는 S이고;

R_2는 질소-함유 헤테로사이클이고;

R_3은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

X는 $-(CR_8R_8')_n-D-(CR_8R_8')_m-$이며;

D는 결합, $-NR_9-$, -O-, -S-, -S(=O)- 또는 $-S(=O)_2-$이고;

n 및 m은 독립적으로 0, 1 또는 2이며,

R_8 및 R_8'은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 할로C_1-C_3알킬 또는 하이드록시이거나, R_8 및 R_8'은 이들의 인접 C 원자와 함께 -C(=O)-이고;

R_9는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬이며;

E는 CH_2-, -CHOH-, -C=O-, $-NR_9-$, -O-, -S- 또는 $-S(=0)_2-$이고;

n 및 m은 독립적으로 0, 1 또는 2이며;

p 및 q는 독립적으로 0, 1 또는 2이며, 여기서 p+ q는 ≤2이고;

R_{10}은 임의로 치환된 카보사이클 또는 헤테로사이클이며;

R_{11}은 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, 할로 치환된 C_1-C_3알킬 또는 하이드록시이다.

색인어

비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 항바이러스제, HIV, 약물 이탈 돌연변이