



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0008399
 (43) 공개일자 2008년01월23일

(51) Int. Cl.

C07C 327/56 (2006.01) *C07C 327/38* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7028282

(22) 출원일자 2007년12월04일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년12월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/018653

국제출원일자 2006년05월11일

(87) 국제공개번호 WO 2006/124736

국제공개일자 2006년11월23일

(30) 우선권주장

60/681,263 2005년05월16일 미국(US)

(71) 출원인

신타 파마슈티칼스 코프.

미국 매사추세츠 렉싱턴 하트웰 애브뉴 45 (우:02421)

(72) 발명자

첸, 쇼우준

미국 01730 매사추세츠 베드포드 던스터 로드 19

시아, 즈-치앙

미국 01720 매사추세츠 액톤 매사추세츠 애브뉴

634

(74) 대리인

남상선

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 비스(티오-히드라지드 아미드) 염의 합성 방법**(57) 요 약**

본 발명은 중성 비스(티오-히드라지드 아미드), 유기 용매 및 염기를 배합하여 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액을 형성하는 단계; 및 이러한 용액과 메틸 3차-부틸 에테르를 배합함으로써 비스(티오-히드라지드 아미드)의 이염을 침전시키는 단계를 포함하여 비스(티오-히드라지드 아미드) 이염을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 본 발명은 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)와, 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 메틸 에틸 케톤으로부터 선택된 유기 용매를 배합하여 혼합물을 형성하는 단계; 이러한 혼합물에, 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 나트륨 메톡시드, 칼륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 및 칼륨 에톡시드로부터 선택된 염기를 2당량 이상으로 첨가하여 용액을 형성하는 단계; 및 이러한 용액과 메틸 3차-부틸 에테르를 배합하여 비스(티오-히드라지드 아미드)의 이염을 침전시키는 단계를 포함하여 비스(티오-히드라지드 아미드) 이염을 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 동결건조를 필요로 하지 않으며, 공정에 사용된 용매는 약제학적으로 허용되는 제제와 일치하는 낮은 수준으로 보다 용이하게 제거될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

중성 비스(티오-히드라지드 아미드), 유기 용매 및 염기를 배합하여 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액을 형성하는 단계; 및

상기 용액과 메틸 3차-부틸 에테르를 배합함으로써 비스(티오-히드라지드 아미드)의 이염(disalt)을 침전시키는 단계를 포함하여 비스(티오-히드라지드 아미드) 이염을 제조하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드) 각 몰당량에 대해 약 2 몰당량 이상의 염기가 사용되는 것인 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서, 유기 용매가 수흔화성 (water-miscible)인 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 유기 용매가 C1-C4 지방족 알코올, C1-C4 지방족 케톤, C2-C4 지방족 에테르, C2-C4 고리형지방족 에테르, 디옥산 디메틸 포름아미드, 디메틸 셜록시드, N-메틸 피롤리돈, 글리콜, 알킬 글리콜 에테르, 디옥산, 및 아세토니트릴로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5

제 4항에 있어서, 유기 용매가 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 3차-부틸 알코올, 아세톤, 테트라히드로푸란, 및 메틸 에틸 케톤으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 6

제 4항에 있어서, 유기 용매가 메탄올, 에탄올, 아세톤, 및 메틸 에틸 케톤으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 7

제 2항에 있어서, 염기가 아민; 암모늄 히드록시드; 알칼리 금속 히드록시드, 알칼리 금속 C1-C6 알콕시드, 또는 알칼리 금속 아미드인 방법.

청구항 8

제 7항에 있어서, 염기가 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 나트륨 C1-C6 알콕시드, 칼륨 C1-C6 알콕시드, 나트륨 아미드, 또는 칼륨 아미드인 방법.

청구항 9

제 7항에 있어서, 염기가 나트륨 히드록시드, 나트륨 메톡시드, 또는 나트륨 에톡시드로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

제 2항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 히드라이드, 알킬 알칼리 금속, 또는 아릴 알칼리 금속인 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서, 염기가 리튬 히드라이드, 나트륨 히드라이드, 칼륨 히드라이드, 부틸리튬, 부틸나트륨, 부틸칼륨, 페닐리튬, 페닐나트륨, 또는 페닐칼륨인 방법.

청구항 12

제 2항에 있어서, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 유기 용매에 실질적으로 불용성인 것인 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서, 먼저 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 유기 용매와 배합되어 혼합물을 형성하고, 이러한 혼합물에 염기가 첨가되어 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액을 형성하는 것인 방법.

청구항 14

제 12항에 있어서, 유기 용매 각 리터 당 약 0.25 내지 약 2.5 몰의 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 배합되는 것인 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 유기 용매 각 리터 당 약 0.75 내지 약 1.5 몰의 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 배합되는 것인 방법.

청구항 16

제 14항에 있어서, 약 2 내지 약 5 몰당량의 염기가 사용되는 것인 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서, 약 2.0 내지 약 2.5 몰당량의 염기가 사용되는 것인 방법.

청구항 18

제 16항에 있어서, 유기 용매 각 리터 당 약 1 몰의 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 배합되는 것인 방법.

청구항 19

제 18항에 있어서, 유기 용매가 에탄올인 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서, 염기가 약 2 내지 약 5 몰의 수성 나트륨 히드록시드인 방법.

청구항 21

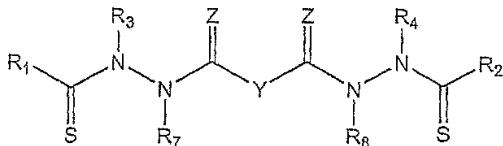
제 18항에 있어서, 유기 용매가 아세톤인 방법.

청구항 22

제 21항에 있어서, 염기가 약 2 내지 약 5 몰의 에탄올성 나트륨 에톡시드인 방법.

청구항 23

제 1항에 있어서, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 하기 구조식으로 표현되는 것인 방법:



상기 식에서,

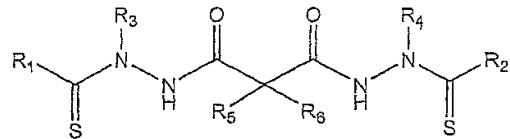
Y는 공유 결합 또는 치환되거나 비치환된 직쇄 히드로카르빌기이고;

R₁ 내지 R₄는 독립적으로 -H, 치환되거나 비치환된 지방족 기 또는 치환되거나 비치환된 아릴기이거나, R₁과 R₃, 및/또는 R₂와 R₄는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 방향족 고리에 융합되거나 융합되지 않은 비방향족 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

Z는 O 또는 S이다.

청구항 24

제 23항에 있어서, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 하기 구조식으로 표현되는 것인 방법:



상기 식에서,

R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 에틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-시아노페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 는 메틸이고; R_6 는 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-메톡시페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 는 메틸이고; R_6 는 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 에틸이고; R_5 는 메틸이고; R_6 는 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-시아노페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디메톡시페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디메톡시페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 는 메틸이고; R_6 는 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 3-시아노페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 3-플루오로페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-클로로페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 는 메틸이고; R_6 는 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2-디메톡시페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 3-메톡시페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,3-디메톡시페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,3-디메톡시페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 는 메틸이고; R_6 는 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디플루오로페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디플루오로페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 는 메틸이고; R_6 는 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디클로로페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디메틸페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

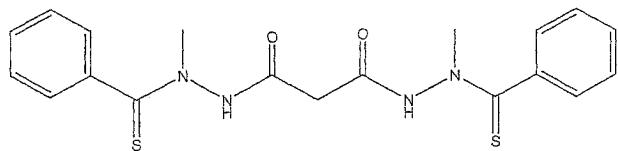
R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디메톡시페닐이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 는 메틸이고; R_6 는 $-H$ 이거나;

R_1 및 R_2 는 둘 모두 시클로프로필이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고; R_5 및 R_6 는 둘 모두 $-H$ 이거나;

R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 에틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅는 메틸이고; R₆는 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; Y'는 결합이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅는 메틸이고, R₆는 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅는 에틸이고, R₆는 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 메틸이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 에틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고; R₃는 메틸이고, R₄는 에틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-메틸시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-페닐시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-페닐시클로프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로부틸이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로펜틸이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로헥실이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로헥실이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 페닐이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 t-부틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 페닐이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 에틸이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이거나;
 R₁ 및 R₂는 둘 모두 n-프로필이고; R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고; R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H 이다.

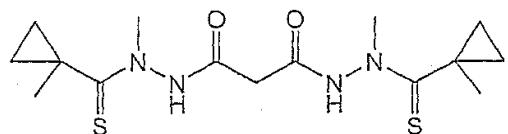
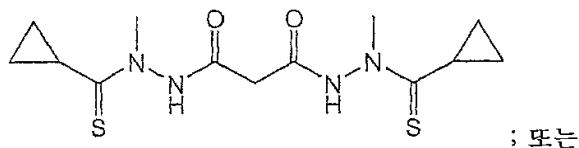
청구항 25

제 24항에 있어서, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 하기 화합물인 방법:



청구항 26

제 24항에 있어서, 비스(티오-히드라지드 아미드)가 하기 화합물인 방법:



청구항 27

중성 비스(티오-히드라지드 아미드)와, 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 메틸 에틸 케톤으로부터 선택된 유기 용매를 배합하여 혼합물을 형성하는 단계;

상기 혼합물에, 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 나트륨 메톡시드, 칼륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 및 칼륨 에톡시드로부터 선택된 염기를 2당량 이상으로 첨가함으로써 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액을 형성하는 단계; 및

상기 용액과 메틸 3차-부틸 에테르를 배합하여, 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액으로부터 비스(티오-히드라지드 아미드)의 이염을 침전시키는 단계를 포함하여 비스(티오-히드라지드 아미드) 이염을 제조하는 방법.

청구항 28

제 27항에 있어서, 유기 용매가 아세톤인 방법.

청구항 29

제 27항에 있어서, 염기가 에탄올성 나트륨 에톡시드인 방법.

청구항 30

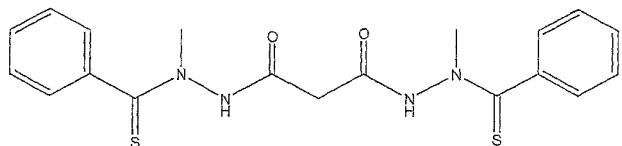
제 27항에 있어서, 유기 용매가 에탄올인 방법.

청구항 31

제 27항에 있어서, 염기가 수성 나트륨 히드록시드인 방법.

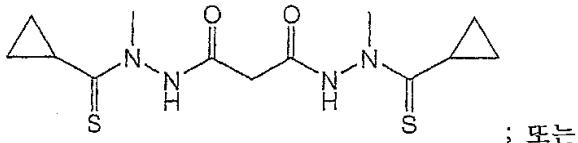
청구항 32

제 27항에 있어서, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 하기 화합물인 방법:

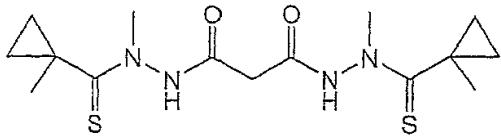


청구항 33

제 27항에 있어서, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 하기 화합물인 방법:



; 또는



명세서

<1>

관련 출원

<2>

본원은 2005년 5월 16일에 출원된 미국 가출원 번호 60/681,263을 우선권으로 주장한다. 상기 가출원의 전체 교시내용은 본원에 참조로 포함되어 있다.

배경기술

<3>

특정 비스(티오-히드라지드 아미드) 화합물은 약제, 특히 항암제로서 유용하다 (참조: 첸(Chen) 등의 미국 특허 제 6,825,235호, 미국 공개 특허 출원 제 20040229952호; 코야(Koya) 등의 미국 특허 제 6,762,204호 및 제 6,800,660호, 및 미국 공개 특허 출원 제 20050009920호, 제 20040235909호, 제 20040225016호 및 제 20030195258호; 이들 문헌의 전체 교시내용은 참조로 포함된다).

<4>

이러한 비스(티오-히드라지드 아미드) 화합물의 염은 적어도 부분적으로 용해도의 이유로 특히 유용한 것으로 믿어진다 (참조: 코야(Koya) 등의 미국 가특허출원 일련번호 60/582,596 (출원일: 2004년 6월 23일) 및 본원과 동시에 출원된 미국 가특허출원 일련 번호 (아직 부여되지 않았음; Atty. Docket No. 3211.1014-001); 이들 출원의 전체 교시내용은 참조로 포함된다). 그러나, 기존의 방법은 동결건조 단계를 포함하는데, 이는 에너지를 많이 필요로 하고 생산 조업으로 스케일업(scale up)시키기에 매우 부적합할 수 있다.

<5>

따라서, 비스(티오-히드라지드 아미드) 화합물의 염을 제조하기 위한 개선된 방법이 필요한 실정이다.

발명의 상세한 설명

<6>

발명의 개요

<7>

비스(티오-히드라지드 아미드) 이염(disalt)이 약제학적 생산 조업으로 스케일업시키기에 적합한 방법으로 제조될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

<8>

비스(티오-히드라지드 아미드) 이염을 제조하는 방법은 중성 비스(티오-히드라지드 아미드), 유기 용매 및 염기를 배합하여 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액을 형성하는 단계; 및 이러한 용액과 메틸 3차-부틸 에테르를 배합함으로써 비스(티오-히드라지드 아미드)의 이염을 침전시키는 단계를 포함한다.

<9>

일부 구체예에서, 비스(티오-히드라지드 아미드) 이염을 제조하는 방법은 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)와, 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 메틸 에틸 케톤으로부터 선택된 유기 용매를 배합하여 혼합물을 형성하는 단계; 이러한 혼합물에, 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 나트륨 메톡시드, 칼륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 및 칼륨 에톡시드로부터 선택된 염기를 2당량 이상으로 침가함으로써 용액을 형성하는 단계; 및 이러한 용액과 메틸 3차-부틸 에테르를 배합하여 비스(티오-히드라지드 아미드)의 이염을 침전시키는 단계를 포함한다.

<10>

본 발명의 방법은 동결건조를 필요로 하지 않으며, 공정에 사용된 용매는 약제학적으로 허용되는 제제와 일치하는 낮은 수준으로 보다 용이하게 제거될 수 있다.

<11>

발명의 상세한 설명

<12>

이제 본 발명의 바람직한 구체예의 설명이 기술된다. 본 발명은 비스(티오-히드라지드 아미드) 이염을 제조하는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 중성 비스(티오-히드라지드 아미드), 유기 용매 및 염기를 배합하여 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액을 형성하는 단계; 및 이러한 용액과 메틸 3차-부틸 에테르를 배합함으로써 비

스(티오-히드라지드 아미드)의 이염을 침전시키는 단계를 포함한다. 본원에 사용되는 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)는 본원에 기재된 염기와 반응하여 이염을 형성할 수 있는 2개 이상의 수소를 지닌다.

<13> 전형적으로, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드) 각 몰당량에 대해 약 2 몰당량 이상의 염기가 사용되는데, 더욱 전형적으로 약 2 내지 약 5 당량, 바람직하게는 약 2.0 내지 약 2.5 당량이 사용된다.

<14> 적합한 염기는 비스(티오-히드라지드 아미드)와 반응하여 이염을 생성시킬 정도로 충분히 강력할 수 있다. 다양한 구체예에서, 염기는 아민 (예를 들어, 트리에틸아민, 디페닐아민, 부틸아민 등); 암모늄 히드록시드 (예를 들어, 테트라메틸암모늄 히드록시드, 테트라부틸암모늄 히드록시드 등); 알칼리 금속 히드록시드 (리튬 히드록시드, 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드 등), 알칼리 금속 C1-C6 알콕시드, 또는 알칼리 금속 아미드 (예를 들어, 나트륨 아미드, 리튬 디이소프로필 아미드 등)일 수 있다. 일부 구체예에서, 염기는 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 나트륨 C1-C6 알콕시드, 칼륨 C1-C6 알콕시드, 나트륨 아미드 또는 칼륨 아미드이고, 바람직하게는 나트륨 히드록시드, 나트륨 메톡시드 또는 나트륨 에톡시드이다.

<15> 다양한 구체예에서, 염기는 알칼리 금속 히드라이드 (예를 들어, 나트륨 히드라이드, 칼륨 히드라이드 등), 2가 금속 염기 (예를 들어, 마그네슘 욕시드), C1-C6 알킬 알칼리 금속 (예를 들어, 부틸리튬), 또는 아릴 알칼리 금속 (예를 들어, 페닐리튬)일 수 있다. 더욱 전형적으로, 염기는 리튬 히드라이드, 나트륨 히드라이드, 칼륨 히드라이드, 부틸리튬, 부틸나트륨, 부틸칼륨, 페닐리튬, 페닐나트륨 또는 페닐칼륨이다.

<16> 본원에 사용된 알칼리 금속은 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘 및 루비듐을 포함한다.

<17> 유기 용매는 염기가 비스(티오-히드라지드 아미드)와 유기 용매의 혼합물에 첨가되는 경우에 안정한 임의의 유기 용매일 수 있다. 전형적으로, 유기 용매는 본 발명의 방법에 의해 형성된 비스(티오-히드라지드 아미드) 염을 용해시켜서 용액을 형성하기에 충분히 극성이다. 다양한 구체예에서, 유기 용매는 수흔화성 (water-miscible)이다. 유기 용매는 일반적으로 C1-C4 지방족 알코올 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등), C1-C4 지방족 캐톤 (예를 들어, 아세톤, 메틸 에틸 캐톤, 2-부타논 등), C2-C4 지방족 에테르 (예를 들어, 디에틸 에테르, 디프로필 에테르, 디이소프로필 에테르 등), C2-C4 고리형지방족 에테르 (예를 들어, 테트라히드로푸란, 디옥산), 디메틸 포름아미드, 디메틸 살포시드, N-메틸 피롤리돈, 글리콜 (예를 들어, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 테트라메틸렌 글리콜 등), 알킬 글리콜 에테르 (예를 들어, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 등), 및 아세토니트릴로부터 선택될 수 있다. 더욱 전형적으로, 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올 (예를 들어, 1-프로판올, 2-프로판올), 부탄올 (예를 들어, 1-부탄올, 3차-부틸 알코올 등), 아세톤, 테트라히드로푸란 및 메틸 에틸 캐톤으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 메틸 에틸 캐トン으로부터 선택될 수 있다.

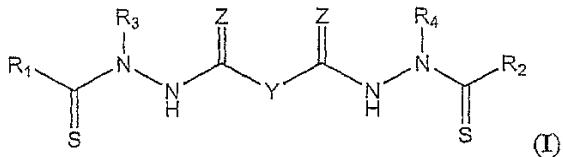
<18> 다양한 구체예에서, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)는 유기 용매에 실질적으로 불용성이어서 혼합물을 형성 할 수 있는데, 이로써 염기가 이러한 혼합물과 배합되면 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액을 형성한다. 전형적으로, 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액은 투명할 수 있다. 일반적으로, 유기 용매 각 리터당 약 0.25 내지 약 2.5 몰의 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 배합되거나, 전형적으로 유기 용매 각 리터당 약 0.75 내지 약 1.5 몰의 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 배합된다. 바람직하게는, 유기 용매 각 리터당 약 1 몰의 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)가 배합된다.

<19> 본원에 사용된 "비스(티오-히드라지드 아미드) 용액"은, 유기 용매, 중성 비스(티오-히드라지드 아미드) 및 염기로부터 형성되는 경우, 하나 이상의 종, 예를들어 중성 비스(티오-히드라지드 아미드), 비스(티오-히드라지드 아미드) 일염, 비스(티오-히드라지드 아미드) 이염 등을 포함할 수 있다.

<20> 바람직한 구체예에서, 유기 용매는 에탄올이다. 바람직하게는, 염기는 약 2 내지 약 5 몰, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 2.5 몰의 수성 나트륨 히드록시드이다.

<21> 바람직한 구체예에서, 유기 용매는 아세톤이다. 바람직하게는, 염기는 약 2 내지 약 5 몰, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 2.5 몰의 에탄올성 나트륨 에톡시드이다.

<22> 본 발명의 방법에 사용되는 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)는 하기 구조식 I로 표현될 수 있다:



<23>

<24> 상기 식에서, Y는 공유 결합 또는 치환되거나 비치환된 직쇄 히드로카르빌기이고,

<25>

R₁ 내지 R₄는 독립적으로 -H, 치환되거나 비치환된 지방족 기, 또는 치환되거나 비치환된 아릴기이거나, R₁과 R₃, 및/또는 R₂와 R₄는 이들이 결합되어 있는 탄소 및 질소 원자와 함께 방향족 고리에 융합되거나 융합되지 않은 비방향족 헤테로시클릭 고리를 형성하고,

<26>

Z는 O 또는 S이다.

<27>

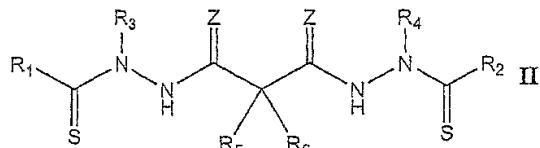
중성 비스(티오히드라지드) 아미드는 첸(Chen) 등의 미국 특허 제 6,825,235호, 및 코야(Koya) 등의 미국 특허 제 6,762,204호 및 제 6,800,660호에 기재된 방법, 및 공동 계류중이고 공동 소유인 미국 공개 특허 출원 제 20030195258호 (공개일: 2003년 10월 16일) 및 미국 특허 출원 일련 번호 10/758,589 (출원일: 2004년 1월 15일)에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 본원에 인용된 각각의 문헌의 전체 교시내용은 본원에 참조로 명확히 포함된다. 본 발명의 방법에 의해 생성된 염 및 이의 토토머를 표현하는 구조식의 예는 그 전체 교시내용이 본원에 참조로 포함된 코야 등의 미국 가특허출원 일련 번호 60/582,596 (출원일: 2004년 6월 23일)에 제공되어 있다.

<28>

한 가지 구체예에서, 구조식 I의 Y는 공유 결합, -C(R₅R₆)-, -(CH₂CH₂)-, 트랜스-(CH=CH)-, 시스-(CH=CH)- 또는 -(C≡C)- 기이고, 바람직하게는 -C(R₅R₆)-이다. R₁ 내지 R₄는 구조식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다. R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 -H, 치환된 지방족 기 또는 치환된 아릴기이거나, R₅는 -H이고 R₆는 치환되거나 비치환된 아릴기이거나, R₅ 및 R₆는 함께 취해져서 치환되거나 비치환된 C₂-C₆ 알킬렌기를 형성한다. 약제학적으로 허용되는 양이온은 하기에 상세히 설명된다.

<29>

특정 구체예에서, 비스(티오-히드라지드 아미드)는 하기 구조식 II로 표현된다:



<30>

<31> 상기 식에서, R₁ 내지 R₆ 및 약제학적으로 허용되는 양이온은 구조식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다.

<32>

구조식 I 및 II에서, R₁ 및 R₂는 동일하거나 상이하고/거나 R₃ 및 R₄는 동일하거나 상이하고; 바람직하게는, R₁ 및 R₂가 동일하고, R₃ 및 R₄가 동일하다. 구조식 I 및 II에서, Z는 바람직하게는 0이다. 전형적으로, 구조식 I 및 II에서, Z가 0이고; R₁ 및 R₂가 동일하고; R₃ 및 R₄가 동일하다. 더욱 바람직하게는, Z가 0이고; R₁ 및 R₂가 동일하고; R₃ 및 R₄가 동일하다.

<33>

다른 구체예에서, 비스(티오-히드라지드 아미드)는 구조식 II로 표현되는데, 여기서 R₁ 및 R₂는 각각 치환되거나 비치환된 아릴기, 바람직하게는 치환되거나 비치환된 페닐기이고; R₃ 및 R₄는 각각 치환되거나 비치환된 지방족 기, 바람직하게는 알킬기, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이고; R₅ 및 R₆는 상기 기재된 바와 같지만, R₅는 바람직하게는 -H이고, R₆는 바람직하게는 -H, 지방족 또는 치환된 지방족 기이다.

<34>

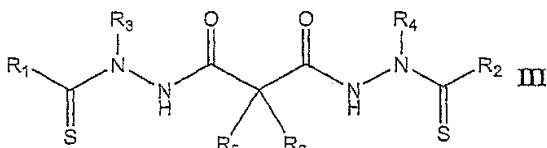
또한, R₁ 및 R₂는 각각 치환되거나 비치환된 아릴기이고; R₃ 및 R₄는 각각 치환되거나 비치환된 지방족 기이고; R₅는 -H이고; R₆는 -H, 지방족 또는 치환된 지방족 기이다. 바람직하게는, R₁ 및 R₂는 각각 치환되거나 비치환된 아릴기이고; R₃ 및 R₄는 각각 알킬기이고; R₅는 -H이고, R₆는 -H 또는 메틸이다. 더욱 더 바람직하게는, R₁ 및

R_2 는 각각 치환되거나 비치환된 페닐기이고; R_3 및 R_4 는 각각 메틸 또는 에틸이고; R_5 는 -H이고, R_6 는 -H 또는 메틸이다. R_1 및 R_2 로 표현되는 아릴기 및 R_3 , R_4 및 R_6 로 표현되는 지방족 기에 대한 적절한 치환기는 아릴 및 지방족 기에 대해 하기 설명되어 있다.

<35> 또 다른 구체예에서, 비스(티오-히드라지드 아미드)는 구조식 II로 표현되는데, 여기서 R_1 및 R_2 는 각각 치환되거나 비치환된 지방족 기, 바람직하게는 하나 이상의 알킬기로 치환되거나 비치환된 C3-C8 시클로알킬기, 더욱 바람직하게는 시클로프로필 또는 1-메틸시클로프로필이고; R_3 및 R_4 는 구조식 I에 대해 상기 기재된 바와 같고, 바람직하게는 치환되거나 비치환된 알킬기이고; R_5 및 R_6 는 상기 기재된 바와 같지만, R_5 는 바람직하게는 -H이고, R_6 는 바람직하게는 -H, 지방족 또는 치환된 지방족 기, 더욱 바람직하게는 -H 또는 메틸이다.

<36> 또한, 비스(티오-히드라지드 아미드)는 구조식 II로 표현되는데, 여기서 R_1 및 R_2 는 각각 치환되거나 비치환된 지방족 기이고; R_3 및 R_4 는 구조식 I에 대해 상기 기재된 바와 같고, 바람직하게는 둘 모두 치환되거나 비치환된 알킬기이고; R_5 는 -H이고, R_6 는 -H 또는 치환되거나 비치환된 지방족 기이다. 바람직하게는, R_1 및 R_2 는 둘 모두 하나 이상의 알킬기로 치환되거나 비치환된 C3-C8 시클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 구조식 I에 대해 상기 기재된 바와 같고, 바람직하게는 알킬기이고; R_5 는 -H이고, R_6 는 -H 또는 지방족 또는 치환된 지방족 기이다. 더욱 바람직하게는, R_1 및 R_2 는 둘 모두 하나 이상의 알킬기로 치환되거나 비치환된 C3-C8 시클로알킬기이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 알킬기이고; R_5 는 -H이고, R_6 는 -H 또는 메틸이다. 더욱 바람직하게는, R_1 및 R_2 는 둘 모두 시클로프로필 또는 1-메틸시클로프로필이고; R_3 및 R_4 는 둘 모두 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 에틸이고; R_5 는 -H이고, R_6 는 -H 또는 메틸이다.

<37> 특정 구체예에서, 비스(티오-히드라지드 아미드)는 하기 구조식 III으로 표현된다:



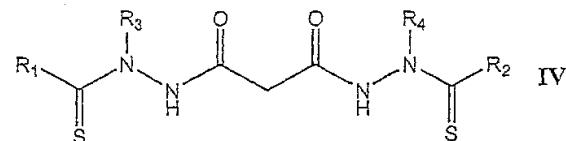
<38>

상기 식에서, R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 에틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-시아노페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 는 메틸이고, R_6 는 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-메톡시페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 는 메틸이고, R_6 는 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 에틸이고, R_5 는 메틸이고, R_6 는 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-시아노페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-메톡시페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디메톡시페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디메톡시페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 는 메틸이고, R_6 는 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 3-시아노페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 에틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 3-플루오로페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 4-클로로페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 는 메틸이고, R_6 는 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 2-디메톡시페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 3-메톡시페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,3-디메톡시페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디플루오로페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 및 R_6 는 둘 모두 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디플루오로페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두 메틸이고, R_5 는 메틸이고, R_6 는 -H이거나; R_1 및 R_2 는 둘 모두 2,5-디클로로페닐이고, R_3 및 R_4 는 둘 모두

모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2,5-디메틸페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2,5-디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2,5-디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅는 메틸이고, R₆는 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고, R₃는 메틸이고, R₄는 에틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-페닐시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로부틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로펜틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로헥실이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 페닐이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 에틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 페닐이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 t-부틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 페닐이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 에틸이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 페닐이고, R₅ 및 R₆는 둘 모두 -H이거나.

<40>

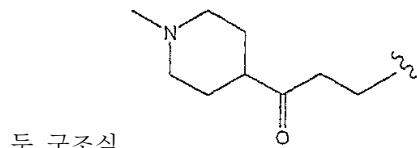
특정 구체예에서, 비스(티오-히드라지드 아미드)는 하기 구조식 IV로 표현된다:



<42>

상기 식에서, R₁ 및 R₂는 둘 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 o-CH₃-페닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 o-CH₃C(O)O-페닐이고, R₃ 및 R₄는 페닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 에틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 n-프로필이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 p-시아노페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 p-니트로페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 2,5-디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 n-부틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 p-클로로페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 3-니트로페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 3-시아노페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 3-플루오로페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 3-메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두

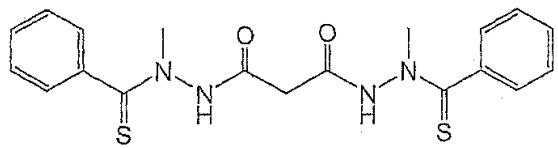
모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2,3-디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-메톡시-5-클로로페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 에틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2,5-디플루오로페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2,5-디메틸페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-메톡시-5-클로로페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 3,6-디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 폐닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 2-에틸페닐이고; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-메틸-5-피리딜이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁은 폐닐이고, R₂는 2,5-디메톡시페닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 *p*-CF₃-페닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 *o*-CH₃-페닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 -(CH₂)₃COOH이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 폐닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두



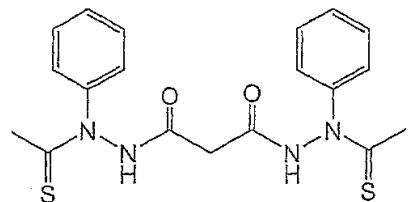
으로 표현되고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 폐닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 *n*-부틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 폐닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 *n*-펜틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 폐닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 2-피리딜이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로헥실이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 폐닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 2-에틸페닐이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 2,6-디클로로페닐이거나; R₁ 내지 R₄는 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 메틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 *t*-부틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 에틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 *t*-부틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 에틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-메틸시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 1-페닐시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 2-페닐시클로프로필이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁ 및 R₂는 둘 모두 시클로펜틸이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이거나; R₁은 시클로프로필이고, R₂는 폐닐이고, R₃ 및 R₄는 둘 모두 메틸이다.

<43>

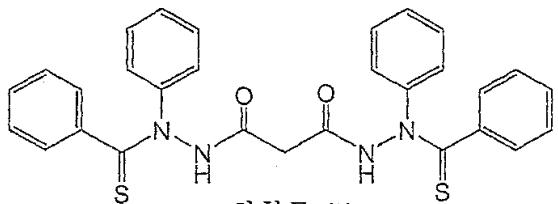
비스(티오-히드라지드 아미드)의 바람직한 예로는 하기 화합물 (1) 내지 (18) 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물이 있다:



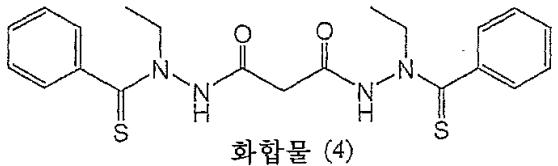
화합물 (1)



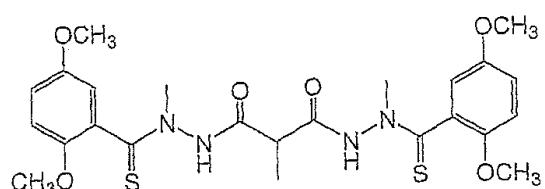
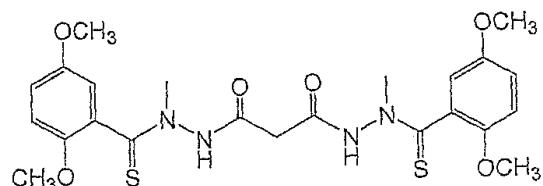
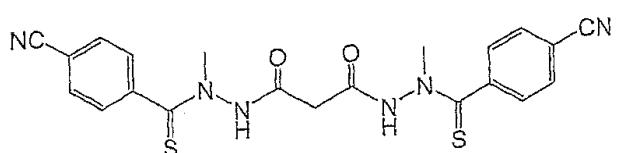
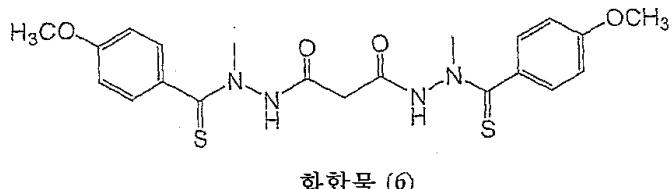
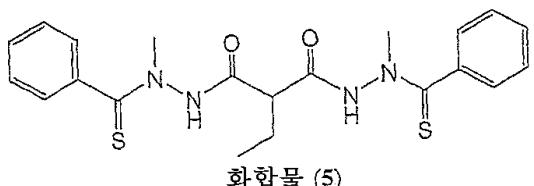
화합물 (2)

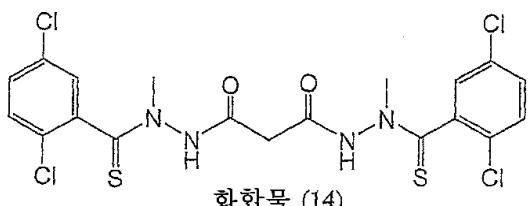
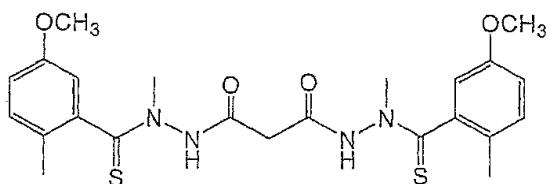
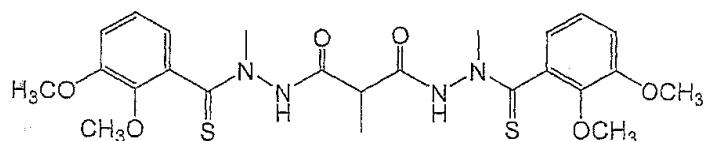
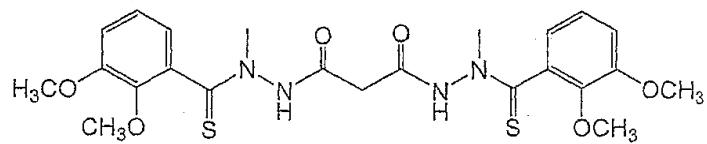
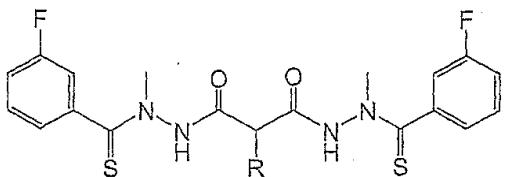


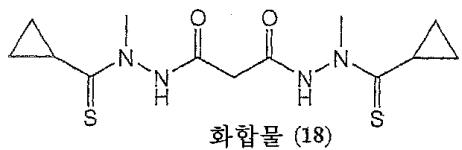
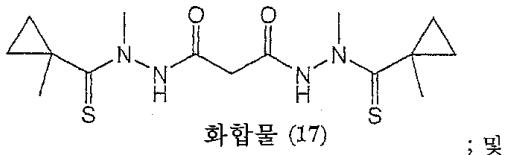
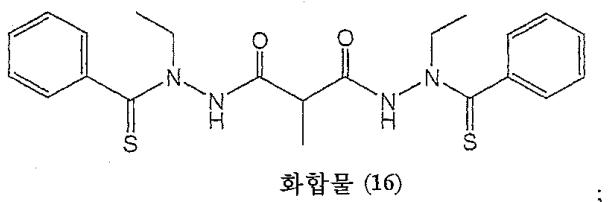
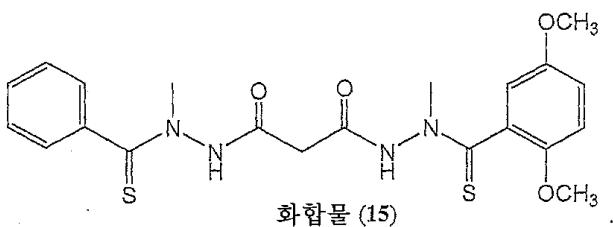
화합물 (3)



화합물 (4)





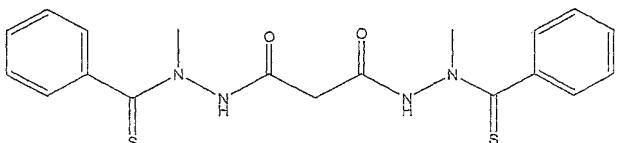


<47>

<48> 비스(티오-히드라지드 아미드)의 특정 예로는 화합물 (1), (17) 및 (18)이 있다.

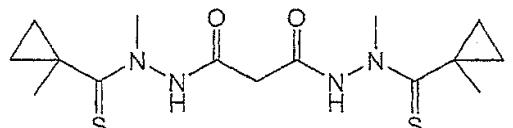
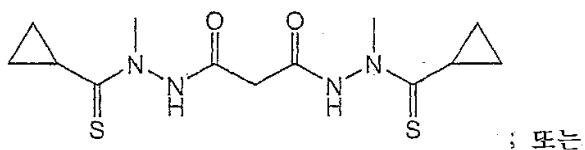
<49>

일부 구체예에서, 비스(티오-히드라지드 아미드) 이염을 제조하는 방법은 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)와, 메탄올, 에탄올, 아세톤 및 메틸 에틸 케톤으로부터 선택된 유기 용매를 배합하여 혼합물을 형성하는 단계; 이러한 혼합물에, 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 나트륨 메톡시드, 칼륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 및 칼륨 에톡시드로부터 선택된 염기를 2당량 이상으로 첨가함으로써 용액을 형성하는 단계; 및 이러한 용액과 메틸 3차-부틸 에테르를 배합하여 비스(티오-히드라지드 아미드)의 이염을 침전시키는 단계를 포함한다. 바람직한 구체예에서, 유기 용매는 아세톤이고/거나; 염기는 에탄올성 나트륨 에톡시드이고/거나; 유기 용매는 에탄올이고/거나; 염기는 수성 나트륨 히드록시드이고/거나; 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)는 다음과 같고/거나:



<50>

<51> 중성 비스(티오-히드라지드 아미드)는 다음과 같다:



<52>

<53> "직쇄 히드로카르빌기"는 알킬렌기, 즉, $-(\text{CH}_2)_y-$ 이며, 여기서 하나 이상 (바람직하게는 하나)의 내부 메틸렌기가 결합기에 의해 치환되거나 비치환된다. y 는 양의 정수 (예를 들어, 1 내지 10), 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 또는 2이다. "결합기"는 직쇄 히드로카르빌내의 메틸렌을 치환하는 작용기를 의미한다.

적합한 결합기의 예로는 케톤 ($-C(0)-$), 알켄, 알킨, 페닐렌, 에테르 ($-O-$), 티오에테르 ($-S-$), 또는 아민 ($-N(R^a)$)이 있으며, 여기서 R^a 는 하기 정의되어 있다. 바람직한 결합기는 $-C(R_5R_6)$ -이며, 여기서 R_5 및 R_6 는 상기 정의되어 있다. 알킬렌기 및 히드로카르빌기에 대한 적절한 치환체는 비스(티오히드라지드) 아미드 및 택산(taxane)의 항암 활성을 실질적으로 간섭하지 않는 것들이다. R_5 및 R_6 는 Y로 표현되는 알킬렌 또는 히드로카르빌기에 대한 바람직한 치환체이다.

<54>

지방족 기는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄, 분지형 또는 시클릭 비방향족 탄화수소이다. 전형적으로 직쇄 또는 분지형 지방족 기는 1개 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 지니고, 시클릭 지방족 기는 3개 내지 약 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 3개 내지 약 8개의 탄소 원자를 지닌다. 지방족 기는 바람직하게는 직쇄 또는 분지형 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, n -프로필, 이소-프로필, n -부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 또는 옥틸, 또는 3개 내지 약 8개의 탄소 원자를 지닌 시클로알킬기이다. C1-C20 직쇄 또는 분지형 알킬기 또는 C3-C8 시클릭 알킬기가 또한 "저급 알킬"기로 언급된다.

<55>

"방향족 기"라는 용어는 "아릴", "아릴 고리", "방향족 고리", "아릴기" 및 "방향족 기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 방향족 기로는 카르보시클릭 방향족 기, 예를 들어 페닐, 나프тиль 및 안트라실, 및 헤테로아릴기, 예를 들어 이미다졸릴, 티에닐, 푸라닐, 피리딜, 피리미딜, 피라닐, 피라졸릴, 피롤릴, 피라지닐, 티아졸, 옥사졸릴 및 테트라졸이 있다. "헤테로아릴기"라는 용어는 "헤테로아릴", "헤테로아릴 고리", "헤테로방향족 고리" 및 "헤테로방향족 기"와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "헤테로아릴"이라는 용어는 질소, 황 및 산소와 같은 헤테로원자를 하나 이상 포함하지만 고리 당 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있는 모노시클릭 또는 멀티시클릭 방향족 헤테로사이클을 의미한다. 또한, 방향족 기는 카르보시클릭 방향족 고리 또는 헤테로아릴 고리가 하나 이상의 다른 헤테로아릴 고리에 융합되어 있는 융합된 폴리시클릭 방향족 고리 시스템을 포함한다. 예로는 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조티아졸, 벤조옥사졸, 벤즈이미다졸, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 및 이소인돌릴이 있다.

<56>

"아릴렌"이란 용어는 2개의 다른 결합에 의해 분자의 나머지에 연결된 아릴기를 의미한다. 예로서, 1,4-페닐렌 기의 구조가 하기 도시된다:



<57>

<58> 아릴렌기에 대한 치환체는 아릴기에 대해 하기 설명되어 있다.

<59>

비방향족 헤테로시클릭 고리는 고리내에 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자를 하나 이상 포함하는 비방향족 고리이다. 이러한 고리는 5원, 6원, 7원 또는 8원 고리일 수 있다. 예로는 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐 및 티아졸리디닐이 있다.

<60>

지방족 기 (알킬렌기를 포함함), 비방향족 헤테로시클릭 기, 벤질기 또는 아릴기 (카르보시클릭 및 헤테로아릴)상의 적절한 치환체는 비스(티오히드라지드) 아미드 및 택산의 항암 활성을 실질적으로 간섭하지 않는 것들이다. 치환체는 이러한 치환체가 없는 화합물과 비교하여 치환체를 지닌 화합물에서 항암 활성이 약 50% 이하로 감소되는 경우 항암 활성을 실질적으로 간섭하는 것이다. 적절한 치환체의 예로는 $-R^a$, $-OH$, $-Br$, $-Cl$, $-I$, $-F$, $-OR^a$, $-O-COR^a$, $\sim COR^a$, $-CN$, $-NO_2$, $-COOH$, $-SO_3H$, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-N(R^aR^b)$, $-COOR^a$, $-CHO$, $-CONH_2$, $-CONHR^a$, $-CON(R^aR^b)$, $-NHCOR^a$, $-NR^cCOR^a$, $-NHCONH_2$, $-NHCON(R^aR^b)H$, $-NHCON(R^aR^b)$, $-NR^cCONH_2$, $-NR^cCONR^aH$, $-NR^cCON(R^aR^b)$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NHR^a$, $-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-C(=NR^c)-NH_2$, $-C(=NR^c)-NHR^a$, $-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-N(R^aR^b)$, $-NH-C(=NR^c)-NH_2$, $-NH-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NH-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NR^dH-C(=NH)-NH_2$, $-NR^d-C(=NH)-NHR^a$, $-NR^d-C(-NH)-N(R^aR^b)$, $-NR^d-C(=NR^c)-NH_2$, $-NR^d-C(=NR^c)-NHR^a$, $-NR^d-C(=NR^c)-N(R^aR^b)$, $-NHNH_2$, $-NHNHR^a$, $-NHR^aR^b$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHR^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-CH=CHR^a$, $-CH=CR^aR^b$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CR^c=CHR^a$, $-CR^c=CR^aR^b$, $-CCR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, 및 $-S(O)_2R^a$ 가 있다. R^a 내지 R^d 는 각각 독립적으로 알킬기, 방향족 기, 비방향족 해

테로시클릭 기 또는 $-N(R^aR^b)$ 이며, 함께 취해져서 치환되거나 비치환된 비방향족 헤테로시클릭 기를 형성한다. R^a 내지 R^d 로 표현되는 알킬, 방향족 및 비방향족 헤테로시클릭 기 및 $-N(R^aR^b)$ 로 표현되는 비방향족 헤테로시클릭 기는 각각 독립적으로 $R^{\#}$ 으로 표현되는 하나 이상의 기로 치환되거나 비치환된다.

<61> $R^{\#}$ 은 R^+ , $-OR^+$, $-O(할로알킬)$, $-SR^+$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, $-N(R^+)_2$, $-NHCO_2R^+$, $-NHC(O)R^+$, $-NHNHC(O)R^+$, $-NHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHC(O)N(R^+)_2$, $-NHNHCO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-OC(O)R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-S(O)R^+$, $-NHSO_2N(R^+)_2$, $-NHSO_2R^+$, $-C(S)=N(R^+)_2$, 또는 $-C(NH)-N(R^+)_2$ 이다.

<62> R^+ 은 $-H$, C1-C4 알킬기, 모노시클릭 헤테로아릴기, 비방향족 헤테로시클릭 기 또는 폐닐기이며, 이는 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로, $-CN$, $-NO_2$, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민으로 치환되거나 비치환된다. 임의적으로, $-N(R^+)_2$ 기는 비방향족 헤테로시클릭 기인데, 단, 2차 고리 아민을 포함하는 $-N(R^+)_2$ 및 R^+ 로 표현되는 비방향족 헤테로시클릭 기는 아실화 또는 알킬화되거나, 아실화 또는 알킬화되지 않는다.

<63> R_1 내지 R_4 로 표현되는 폐닐기를 포함하는 폐닐기에 대한 바람직한 치환체로는 C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시, C1-C4 할로알킬, C1-C4 할로알콕시, 폐닐, 벤질, 피리딜, $-OH$, $-NH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ 또는 $-CN$ 이 있다.

<64> R_1 내지 R_4 로 표현되는 지방족 기를 포함하는 지방족 기에 대한 바람직한 치환체로는 C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시, C1-C4 할로알킬, C1-C4 할로알콕시, 폐닐, 벤질, 피리딜, $-OH$, $-NH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$ 또는 $-CN$ 이 있다.

<65> R_1 및 R_2 로 표현되는 시클로알킬기를 포함하는 시클로알킬기에 대한 바람직한 치환체는 알킬기, 예를 들어 메틸기 또는 에틸기이다.

<66> 본 발명에서 사용되는 특정 화합물은 다양한 입체이성질체 (예를 들어, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체)로서 수득될 수 있고, 본 발명은 개시된 화합물의 모든 이성질체 형태 및 라세미 혼합물, 및 순수한 이성질체 및 라세미 혼합물을 포함하는 이들의 혼합물로 피검체를 처리하는 방법을 포함하는 것으로 이해된다. 입체이성질체는 임의의 적절한 방법, 예를 들어 크로마토그래피에 의해 분리되고, 단리될 수 있다.

실시예

<67> 실시예 1 내지 3: 이나트륨 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액의 제조

<68> 비스(티오-히드라지드 아미드)의 샘플 (화합물 1, 15g)을 40ml의 무수 에탄올과 배합하여 슬러리로서 혼합물을 형성한다. 수성 나트륨 히드록시드 (3.0ml H₂O 중의 3.0g NaOH)를 상기 혼합물에 첨가하여 실온에서 교반시킨다. 이러한 혼합물을 35°C가 넘지 않게 냉각시켰다. 수성 나트륨 히드록시드 첨가 용기를 1ml의 물 및 5ml의 에탄올로 세정하고, 세정액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 110분간 교반시켰다. 생성된 황색 이나트륨 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액을 하기 실시예를 위해 3개의 동일한 부분으로 분할하였다.

<69> 실시예 1: 63% 수율의 비스(티오-히드라지드 아미드) 이나트륨 염

<70> 상기 황색 이나트륨 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액의 1/3 부분을 17ml의 메틸 3차-부틸 에테르와 배합하고, 60분간 교반시켰다 (30분 이내에 침전이 일어남). 생성된 슬러리를 여과하고, 10ml의 에틸 아세테이트:메틸 3차-부틸 에테르 1:1 혼합물로 세척한 후, 5ml의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 잔류 용매를 진공에 의해 제거하여, 3.51g (63%)의 화합물 (1)의 이나트륨 염을 얹은 황색 고형물로서 수득하였다. 황색 오염물이 관찰되었다.

<71> 실시예 2: 87% 수율의 순수한 비스(티오-히드라지드 아미드) 이나트륨 염

<72> 상기 황색 이나트륨 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액의 1/3 부분을 17ml의 메틸 3차-부틸 에테르와 배합하고, 60분간 교반시켰다 (30분 이내에 침전이 일어남). 생성된 결죽한 슬러리에 추가로 17ml의 메틸 3차-부틸 에테르를 첨가하고, 추가로 14시간 동안 교반시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 10ml의 에틸

아세테이트:메틸 3차-부틸 에테르 1:1 혼합물로 세척한 후, 10m1의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 잔류 용매를 진공에 의해 제거하여, 4.84g (87%)의 화합물 (1)의 이나트륨 염을 얇은 황색 고형물로서 수득하였다. 황색 오염물은 관찰되지 않았다.

<73> 실시예 3: 96% 수율의 순수한 비스(티오-히드라지드 아미드) 이나트륨 염

<74> 상기 황색 이나트륨 비스(티오-히드라지드 아미드) 용액의 1/3 부분을 17m1의 메틸 3차-부틸 에테르와 배합하고, 60분간 교반시켰다 (30분 이내에 침전이 일어남). 생성된 결죽한 슬러리에 추가로 34m1의 메틸 3차-부틸 에테르를 첨가하고, 추가로 14시간 동안 교반시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 10m1의 에틸 아세테이트:메틸 3차-부틸 에테르 1:1 혼합물로 세척한 후, 10m1의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 잔류 용매를 진공에 의해 제거하여, 5.35g (96%)의 화합물 (1)의 이나트륨 염을 얇은 황색 고형물로서 수득하였다. 황색 오염물은 관찰되지 않았다.

<75> 본 발명이 바람직한 구체예를 참조로 하여 구체적으로 설명되었지만, 당업자라면 형태 및 세부사항에 관해 첨부된 청구의 범위를 벗어나지 않는 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.