 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0023907 (43) 공개일자 2010년03월04일
<p>(51) Int. Cl. <i>C07D 235/18</i> (2006.01) <i>C07D 235/16</i> (2006.01) <i>C07D 235/08</i> (2006.01) <i>C07D 471/04</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7027120 (22) 출원일자 2008년06월11일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년12월24일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2008/004639 (87) 국제공개번호 WO 2009/000413 국제공개일자 2008년12월31일</p> <p>(30) 우선권주장 07290800.7 2007년06월26일 유럽특허청(EPO)(EP)</p>	<p>(71) 출원인 사노피-아벤티스 프랑스 75013 파리 에비뉴 드 프랑스 174</p> <p>(72) 발명자 알론소 호르헤 독일 68163 만하임 발트파르크슈트라쎄 34 린덴슈미트 안드레아스 독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스 도이칠란트 게엠베하 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 장훈</p>

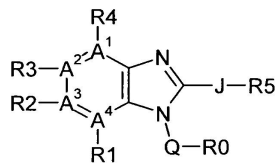
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 벤즈이미다졸 및 아자벤즈이미다졸의 위치선택적 구리 촉매화 합성

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물의 위치선택적 합성방법에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R0, R1, R2, R3, R4, R5, A1, A2, A3, A4, Q 및 J는 청구의 범위에서 정의한 바와 같다.

본 발명은 2-할로-니트로아렌 및 N-치환된 아미드로부터 화학식 I의 광범위한 비대칭 다관능성 N-치환된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸로의 직접 구리 촉매화 위치선택적 방법을 제공한다. 상기 방법은 약제, 진단제, 액정, 중합체, 제조제, 살진균제, 살선충제, 살기생충제, 살곤충제, 살진드기제 및 살절지동물물제를 제조하는 데 유용하다.

(72) 발명자

나차레 마르크

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

우르만 마티아스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

할란 니스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

르키엑 오마르

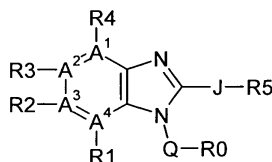
모로코 탕헤르 넘버 2 랄라 차피아 스트리트 3

특허청구의 범위

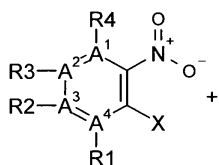
청구항 1

화학식 II의 화합물을 구리 촉매, 염기, 리간드 및 비양성자성 용매의 존재하에 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계, 화학식 IV의 화합물을 환원제 및 제2 용매의 존재하에 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계 및, 임의로, 화학식 I의 화합물을 이의 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성체 형태, 및/또는 이들 형태의 임의의 비율의 혼합물, 및/또는 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염의 제조방법.

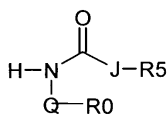
화학식 I



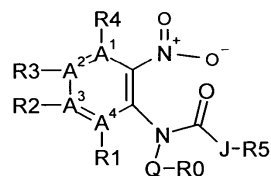
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 I, II, III 및 IV에서,

A1, A2, A3 및 A4는 서로 독립적으로 탄소 또는 질소 원자로부터 선택되며, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고,

Q는 $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다); 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)이고,

J는 공유결합; (C_1-C_6) -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌(여기서, 알케닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_2-C_6)$ -알키닐렌(여기서, 알키닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해

서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다); 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)이고,

R0, R1, R2, R3, R4 및 R5는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

a) 수소 원자,

b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

c) 할로젠,

d) 페닐옥시-(여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

e) $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,

f) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

g) $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

h) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

i) $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

j) 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하로 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

k) $-O-CF_3$,

l) $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

m) $-NO_2$,

n) $-CN$,

o) $-OH$,

p) $-C(O)-R_{10}$,

q) $-C(O)-O-R_{11}$,

r) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,

s) $-N(R_{11})-R_{12}$,

t) $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$,

v) $-S-R_{10}$,

w) $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다) 또는

x) $-SO_2-N(R_{11})-R_{12}$ 이거나,

y) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고,

R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4는, 이들이 결합하고 있는 원자와 함께, 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하로 함유하는 5원 또는 8원 환을 형성하고, 상기 환은 치환되지 않거나 R14에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환되며,

R10은 수소 원자, $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ -알킬이고,

R11 및 R12는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

a) 수소 원자,

b) $-(C_1-C_6)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

c) $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다) 또는

d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

R13은 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알콕시, $-CF_3$, 페닐옥시-, $-C(O)-R10$, $-C(O)-O-R17$, $-C(O)-N(R17)-R18$, $-N(R17)-R18$, $-N(R10)-SO_2-R10$, $-S-R10$, $-SO_n-R10$ (여기서, n 은 1 또는 2이다), $-SO_2-N(R17)-R18$, $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 상기 아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 상기 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하로 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

R14는 할로젠, $-OH$, $=O$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_4)$ -알콕시, $-NO_2$, $-C(O)-OH$, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알킬설포닐, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -알킬] $_2$, $-C(O)-NH_2$, $-S-R10$, $-N(R10)-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬, 또는 $-N(R10)-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -알킬] $_2$ 이고,

R17 및 R18은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

a) 수소 원자,

b) $-(C_1-C_6)$ -알킬,

c) $-(C_6-C_{14})$ -아릴- 또는

d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴이고,

X는 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 노나플레이트이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A1, A2, A3 및 A4가 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진으로부터 선택된 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고,

Q가 $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다); 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 아크리디닐, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아

지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인다닐, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,4-옥사제피닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트룰리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-b]피리딘, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)이고,

J가 공유결합; $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌(여기서, 알케닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다); 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)이고,

R0, R1, R2, R3, R4 및 R5가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

a) 수소 원자,

b) F,

c) Cl 또는 Br,

d) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

e) $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,

f) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

g) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

h) $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

i) 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피라졸로[3,4-b]피리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-

티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

j) $-O-CF_3$,

k) $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬이 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

l) $-N(R10)-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

m) $-CN$,

n) $-OH$,

o) 페닐옥시-(여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

p) $-C(O)-O-R11$,

q) $-C(O)-N(R11)-R12$,

r) $-N(R11)-R12$,

s) $-N(R10)-SO_2-R10$,

t) $-S-R10$,

v) $-SO_n-R10$ (여기서, n은 1 또는 2이다),

w) $-SO_2-N(R11)-R12$ 또는

x) $-C(O)-R10$ 이거나,

y) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고,

R10이 수소 원자, $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ -알킬이고,

R11 및 R12이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

a) 수소 원자,

b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),

c) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다) 또는

d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

R13이 F, Cl, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알콕시, $-CF_3$, 페닐옥시-, $-C(O)-R10$, $-C(O)-O-R17$, $-C(O)-N(R17)-R18$, $-N(R17)-R18$, $-N(R10)-SO_2-R10$, $-S-R10$, $-SO_n-R10$ (여기서, n은 1 또는 2이다), $-SO_2-N(R17)-R18$, 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 상기 헤테로아릴은 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

R14가 F, Cl, $-OH$, $=O$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_4)$ -알콕시, $-C(O)-OH$, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알킬설포닐, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -알킬]₂, $-S-R10$, $-N(R10)-C(O)-NH-$

(C_1-C_8) -알킬 또는 $-N(R_{10})-C(O)-N[(C_1-C_8)\text{-알킬}]_2$ 이고,

R17 및 R18이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

- a) 수소 원자,
- b) $-(C_1-C_4)\text{-알킬}$,
- c) 페닐 또는
- d) $-(C_4-C_{14})\text{-헤테로아릴}$ 이고,

X가 Cl, Br 또는 I인 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A1, A2, A3 및 A4가 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 벤젠 또는 피리딘으로부터 선택된 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고,

Q가 페닐이고,

J가 공유결합; $-(C_1-C_6)\text{-알킬렌}$ (여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); 페닐; 또는 피리딜이고,

R0, R1, R2, R3, R4 및 R5가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

- a) 수소 원자,
 - b) F,
 - c) Cl,
 - d) Br,
 - e) $-(C_1-C_4)\text{-알킬}$
 - f) $-O-(C_1-C_4)\text{-알킬}$,
 - g) $-C(O)-O-R_{11}$,
 - h) $-S-R_{10}$ 또는
 - i) $-C(O)-O-R_{10}$ 이거나,
 - h) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고, R10이 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)\text{-알킬}$ 이고,
 - R11이 a) 수소 또는 b) $-(C_1-C_4)\text{-알킬}$ 이고,
 - R14가 $-(C_1-C_8)\text{-알킬}$ 또는 $-C(O)-O-(C_1-C_4)\text{-알킬}$ 이고,
- X가 Cl, Br 또는 I인 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 2-메틸-1-페닐-1H-벤조이미다졸; 5-클로로-2-메틸-1-페닐-1H-벤조이미다졸; 2,7-디메틸-1-페닐-1H-벤조이미다졸; 5-메톡시-2-메틸-1-페닐-1H-벤조이미다졸; 2-메틸-1-페닐-1H-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르; 2-메틸-1-페닐-1H-벤조이미다졸-5-카보알데히드; 1,2-디페닐-1H-벤조이미다졸; 1-페닐-2-피리딘-3-일-1H-벤조이미다졸; 1-페닐-2-트리데실-1H-벤조이미다졸; 5-(1-페닐-1H-벤조이미다졸-2-일)-펜탄산 메틸 에스테르; 1-(4-메톡시-페닐)-2-메틸-1H-벤조이미다졸; 2,4-디메틸-1-페닐-1H-벤조이미다졸; 1-(2-메톡시-페닐)-2-메틸-1H-벤조이미다졸; 1-(2-클로로-페닐)-2-메틸-1H-벤조이미다졸; 2-메틸-1-(4-메

틸설파닐페닐)-1*H*-벤조이미다졸; 1-(4-브로모-페닐)-2-메틸-1*H*-벤조이미다졸, 2,4-디메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르; 5-플루오로-2-메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸; 5-브로모-2-메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸; 1-(2-메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸-5-일)-에타논; 6-플루오로-2-메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸; 1-페닐-1*H*-벤조이미다졸; 6-메톡시-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸; 2-메틸-3-페닐-3*H*-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르; 2-메틸-1-페닐-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘; 2-메틸-3-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘; 5-메톡시-2-메틸-3-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘; 3-(1-페닐-1*H*-벤조이미다졸-2-일)-프로피온산 에틸 에스테르; 1-(2-클로로-페닐)-2-((*E*)-스티릴)-1*H*-벤조이미다졸 또는 2,5-디메틸-3-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘 중의 하나인 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 구리 촉매가 구리(I) 클로라이드, 구리(I) 브로마이드, 구리(I) 요오다이드 및 구리(I) 옥사이드로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 구리 촉매가 구리(I) 요오다이드인, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 염기가 카운터이온으로서 적합한 금속을 갖는 카보네이트, 포스페이트, 플루오라이드, 알콕사이드 및 하이드록사이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 염기가 탄산칼륨, 인산칼륨 및 탄산세슘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드가 에틸렌디아민, *N*-메틸에틸렌디아민, *N,N'*-디메틸-에탄-1,2-디아민, *N,N'*-디메틸-에탄-1,2-디아민 *N*-부틸에틸렌디아민, *N,N'*-디메틸에틸렌디아민, *N,N,N'*-트리메틸렌디아민, *N,N,N,N'*-테트라메틸렌-디아민, 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민, 시스-1,2-사이클로헥사노디아민, 시스/트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디메틸-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디에틸-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디프로필-1,2-사이클로헥사노디아민, 1,3-프로필렌디아민, 1,2-벤젠디아민, 페난트리딘, 아크리딘, 아크리딘 오렌지, 9-아미노아크리딘, 9-하이드록시-4-메톡시아크리딘, 프로플라빈, 4-(2-피리일아조)레조르시놀, 1,2-디하이드로-1-(2-(2-피리딜)-에틸)-3,6-피리다진디온, [1,10]페난트롤린, 5-니트로-[1,10]페난트롤린, 바토펜트롤린, 스피라마이신, 비스콘산 나트륨 염(bca), 1-(4-피리딜) 피리딘류 클로라이드, 2-피리딜아세트산 하이드로클로라이드, 8-머캅토퀴놀린 하이드로클로라이드, 디메틸아미노 아세트산, 피콜린산, 3-하이드록시피콜린산, 3-하이드록시 피콜린아미드, 글리콜, 피리딘, 2-아미노피리딘, 2-하이드록시피리딘, 3-시아노-피리딘, 4-시아노피리딘, 2-에틸피리딘, 2-아미노-6-메틸피리딘, 2-(아미노-메틸피리딘), 2-(하이드록시메틸피리딘), 2-하이드록시-6-메틸피리딘, 2-디메틸아미노피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 2-(2-하이드록시에틸)피리딘, 4-3급-부틸피리딘, 3-아세톡시피리딘, 2-페닐피리딘, 4-페닐피리딘, 4-벤조일피리딘, 2-(2-티에닐)피리딘, 2-벤질피리딘, 2-아닐리노피리딘, 3-피리딘프로판올, 1-(2-피리딜) 피페라진, 디-2-피리딜 케톤, 에틸 2-피리딜 아세테이트, 2-(2-디에틸아미노에틸)-피리딘, 4-(2-디에틸아미노에틸)-피리딘, 2,6-디-3급-부틸 피리딘, (*S,S*)-2,6-비스(4-이소프로필-2-옥사졸린-2-일) 피리딘, 2,3-피리딘 디카복실산, 2,6-피리딘 디카복실산, 3,5-피리딘 디카복실산, 1,3-디(4-피리딜)프로판, 2,3-디-3-피리딜-2,3-부탄디올, 2,2'-비피리딘, 2,2'-디피리딜, 4,4'-디메틸-2,2'-디피리딜, 3-하이드록시피리딘, 2-머캅토피리딘, 2-(2-메틸아미노에틸) 피리딘, 3-하이드록시 피콜린아민, 3-하이드록시피콜린산, 2,2':6',2"-터피리딘, 2-피콜린, 6,6'-비-2-피콜린, 2,4-루티딘, 2,6-루티딘- α -2,3-디올, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 피콜린아미드, 에틸 피콜리네이트, 에틸 이소니코티네이트, 퀴놀린, 2-페닐퀴놀린, 8-하이드록시퀴놀린, 8-아세톡시퀴놀린, 2-메틸-8-니트로퀴놀린, 7,8-벤조퀴놀린, 2-퀴놀리놀, 2-퀴놀린티올, 퀴놀린-4-카복실산, 2-페닐-4-퀴놀린 카복실산, 2,4-하이드록시 퀴놀린 모노나트륨 염, 8-에톡시퀴놀린-5-설폰산 나트륨 염, 8-하이드록시-5-니트로퀴놀린, 4-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴놀린, 8-하이드록시퀴놀린-5-설폰산 1수화물, 5-니트로퀴날드산, 이소퀴놀린, 이소퀴놀린-3-카복실산 수화물, 1,4,5-트리아자나프탈

렌, 퀴날딘, 4-클로로퀴날딘, 니코틴, 이소니코틴아민, 네오쿠프로인, 글리신, *N*-메틸글리신, *N,N*-디메틸-글리신, 글리신 핵실 에스테르, 라이신, 시스틴, α -알라닌, 아르기닌, 시스테인 또는 β -알라닌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비양성자성 용매가 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, *n*-메틸피롤리디논, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, (2-메톡시에틸)에테르 및 피리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물 사이의 반응이 60 내지 150℃, 바람직하게는 90 내지 110℃의 온도 범위에서 수행되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용매가 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세트산, 메틸렌클로라이드, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 피리딘, *p*-크실렌, 에틸아세테이트, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌 및 아세토니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환원제가 H_2 /라니-Ni, H_2 /Pd-C, H_2 /PtO₂, H_2 /Ru, NaBH₄/NiCl₂, NaBH₄/FeCl₂, H₃PO₂/Pd-C, Sn/HCl, SnCl₂/HCl, Fe/HOAc, Fe/HCl, FeSO₄/HCl, Fe/FeSO₄, Zn/HCl, Na₂S, 및 Na₂S₂O₄로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

청구항 14

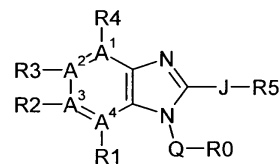
제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 IV의 화합물의 화학식 I의 화합물로의 환원 반응이 80 내지 140℃, 바람직하게는 110 내지 120℃의 온도 범위에서 수행되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 유용한 약제학적 활성 성분을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 화학식 I의 화합물의 위치선택적 합성방법에 관한 것이다.

화학식 I



[0002]

[0003] 위의 화학식 I에서,

[0003]

[0004] R0, R1, R2, R3, R4, R5, A1, A2, A3, A4, Q 및 J는 하기 정의한 바와 같다.

[0004]

배경기술

[0005] 본 발명은 2-할로-니트로아렌 및 N-치환된 아미드로부터 출발하여 화학식 I의 다양한 비대칭 다관능성 N-치환된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸을 제조하기 위한 직접 구리 촉매화, 위치선택적 방법에 관한 것이다.

[0006] 벤즈이미다졸은 약물 발견에 있어서 중요한 역할을 수행하며, 약제학적 연구에서 특별한 구조로서 확실히 간주될 수 있다(참조: D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, Chem. Rev. 2003, 103, 893-930). 다양한 생물학적 표적과의 상호작용을 매개하는 벤즈이미다졸 골격의 능력은 관찰된 생물학적 활성에 대한 다수의 보고에

의해서 뿐만 아니라 몇몇 벤즈이미다졸계 또는 아자벤즈이미다졸계 화합물이 약물로서 개발되거나 시판 중이고 이러한 유형의 헤테로사이클이 유용한 약제학적 활성 성분의 중요한 요소라는 사실에 의해서도 익히 자료가 제공되어 있다(참조: W. Wienen, M. Entzeroth, J. C. A. Van Meel, J. Stangier, U. Busch, T. Ebner, J. Schmid, H. Lehmann, K. Matzek, J. Kempthorne-Rawson, V. Gladigau, N. H. Haeu, *Cardiovascular Drug Rev.* 2000, 18, 127-156; N. H. Haeu, H. Nar, H. Priepeke, U. Ries, J-M. Stassen, W. Wienen, *J. Med. Chem.* 2002, 45, 1757-1766).

[0007]

물론, 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸의 용도는 상술한 약제학적 용도에 국한되지 않는다. 예를 들면, 상기 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸이 제초제, 살진균제, 살선충제, 살기생충제, 살곤충제, 살진드기제 및 살절지동물제와 같은 농업적 용도에서 또는 진단제, 액정 및 중합체로서 유용할 수 있음은 익히 공지되어 있다. 몇몇 경우에서, 상기 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸은 비대칭이고, 상기 이미다졸 잔기의 질소 원자들 중의 하나에 선택적으로 치환된다. 이러한 골격이 매우 중요한 반면, N-치환된 벤즈이미다졸 및 아자벤즈이미다졸로의 일반적인 위치선택적 경로는 아직 기술된 바 없다. 지금까지 입수 가능한 소수의 방법은 종종 가혹한 반응 조건을 요구하는 다단계 공정이며, 기재 범위가 제한되고 가격 효율성이 불량하므로 사용이 제한된다(참조: P. N. Preston, in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 40(Eds.: A. Weissberger, E. C. Taylor), John Wiley & Sons, New York, 1981. P. L. Beaulieu, B. Hache, E. von Moos, *Synthesis* 2003, 1683-1692. D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis* 2005, 47-56; Y. M. Yutilov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2005, 89, 159-270). 추가로, 상기 방법들은 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸을 제조하는 데 화학식 IV의 화합물을 결코 사용한 바 없다. 또한, 놀랍게도, 구리 촉매화 반응이 N-치환된 벤즈이미다졸 골격의 위치선택적 구축에 거의 사용되지 않았는데, 만일 그랬다면 상술한 단점은 제거되지 않는다.

[0008]

아릴 할라이드와 아미드 사이의 교차커플링을 위한 구리-촉매화 프로토콜이 보고되어 있으나, 2-할로니트로아렌을 사용하는 극소수의 예가 존재한다. 문헌은 1-요오도-2-니트로벤젠과 벤즈아미드, N-페닐아세트아미드 및 피롤리딘-2-온의 커플링을 세 개의 실시예에서 기술하고(참조: Wei Deng, Ye-Feng Wang, Yan Zou, Lei Liu, Qing-Xiang Guo, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2311-2315), 문헌은 1-요오도-2-니트로벤젠과 벤즈아미드의 커플링을 1개의 실시예에서 기술한다(참조: Artis Klapars, Xiaohua Huang, Stephen L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421-7428). 그러나, 상기 문헌은 상기 방법의 생성물이 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸의 위치선택적 합성을 위해 사용될 수 있음을 조금도 암시하고 있지 않다. 또한, 2-할로-니트로아렌과 N-치환된 아미드의 구리 촉매화 교차 커플링에 대한 일반적인 적용은 보이지 않는다.

[0009]

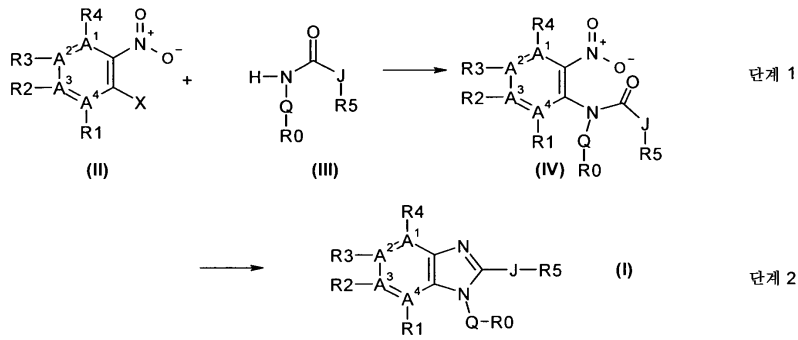
N-치환된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸에 대한 제한된 위치선택적 접근은 잠재적 약물 물질 또는, 예를 들면, 농업적 용도를 갖는 물질의 최적화를 막으며, 불량한 가격 효율성을 수반한다. 따라서, 본 발명은 약제학적 및 농업적 용도에서 생물학적 활성 화합물의 중간체 또는 최종 생성물을 제조하는 데 있어 유용하다.

[0010]

[발명의 요지]

[0011]

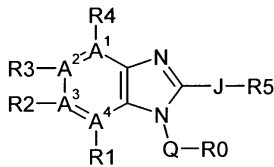
본 발명은 화학식 II의 2-할로-니트로아렌 및 화학식 III의 치환된 아미드로부터 출발하여 화학식 I의 다양한 비대칭 다관능성 N-치환된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸을 직접 구리 촉매화, 위치선택적 합성하는 경로를 제공한다. 따라서, 본 발명의 한 양태는 치환된 2-할로-니트로아렌을 화학식 IV의 중간체에 효율적이고 일반적으로 구리 촉매화 커플링(단계1)하는 방법이다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 효율적인 방법은 환원 시약을 사용한 화학식 IV의 중간체의 후속 환원성 아미노 고리화반응(단계 2)을 제공한다. 상기 과정은 단계 1의 조 반응 혼합물의 중간 정제 없이 또는 임의로 단계 1의 조 생성물을 셀라이트 패드를 통해 간단히 여과한 후 단일 용기에서 수행될 수 있다(원 포트 반응). 상기 방법의 경제적 이점은 정제 단계를 피하는 점에서 명백하며, 이는 전체 폐기물 하중을 감소시킨다. 상기 제공된 방법의 이점은 또한, 상기 방법이 N-치환된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸을 합성하기 위한 신규하고 직접적인 위치선택적 촉매적이고 온화하며 일반적인 방법을 포함한다는 것이다. 상기 방법이 매우 시간 및 비용 효율적이므로, 상기 원 포트 반응은 이러한 중요한 골격 부류에 보다 용이하게 접근하게 한다. 더욱이, 상기 반응 조건은 광범위한 관능기 및 용이하게 입수 가능하거나 심지어 시판 중인 다양한 출발 물질과 호환성이다.



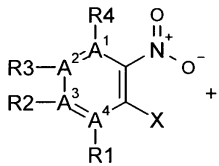
발명의 상세한 설명

1) 본 발명은, 화학식 II의 화합물을 구리 촉매, 염기, 리간드 및 비양성자성 용매의 존재하에 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계, 화학식 IV의 화합물을 환원제 및 제2 용매의 존재하에 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계 및, 임의로, 화학식 I의 화합물을 이의 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성체 형태, 및/또는 이들 형태의 임의의 비율의 혼합물, 및/또는 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염의 제조방법에 관한 것이다.

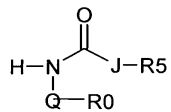
화학식 I



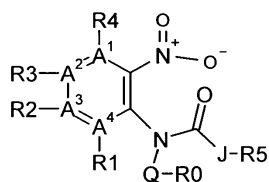
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 I, II, III 및 IV에서,

A1, A2, A3 및 A4는 서로 독립적으로 탄소 또는 질소 원자로부터 선택되며, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고,

Q는 -(C₁-C₆)-알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치

환된다); $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다); 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)이고,

[0022] J는 공유결합; $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌(여기서, 알케닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_2-C_6)$ -알키닐렌(여기서, 알키닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다); 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)이고,

[0023] R0, R1, R2, R3, R4 및 R5는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

[0024] a) 수소 원자,

[0025] b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

[0026] c) 할로젠,

[0027] d) 페닐옥시-(여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

[0028] e) $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,

[0029] f) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

[0030] g) $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

[0031] h) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

[0032] i) $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

[0033] j) 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하로 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

[0034] k) $-O-CF_3$,

[0035] l) $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

[0036] m) $-NO_2$,

[0037] n) $-CN$,

[0038] o) $-OH$,

[0039] p) $-C(O)-R_{10}$,

[0040] q) $-C(O)-O-R_{11}$,

[0041] r) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,

[0042] s) $-N(R_{11})-R_{12}$,

- [0043] t) $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$,
- [0044] v) $-S-R_{10}$,
- [0045] w) $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다) 또는
- [0046] x) $-SO_2-N(R_{11})-R_{12}$ 이거나,
- [0047] y) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고,
- [0048] R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4는, 이들이 결합하고 있는 원자와 함께, 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하로 함유하는 5원 또는 8원 환을 형성하고, 상기 환은 치환되지 않거나 R14에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환되며,
- [0049] R10은 수소 원자, $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ -알킬이고,
- [0050] R11 및 R12는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- [0051] a) 수소 원자,
- [0052] b) $-(C_1-C_6)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),
- [0053] c) $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다) 또는
- [0054] d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- [0055] R13은 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알콕시, $-CF_3$, 페닐옥시-, $-C(O)-R_{10}$, $-C(O)-O-R_{17}$, $-C(O)-N(R_{17})-R_{18}$, $-N(R_{17})-R_{18}$, $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$, $-S-R_{10}$, $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다), $-SO_2-N(R_{17})-R_{18}$, $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 상기 아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 상기 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하로 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- [0056] R14는 할로젠, $-OH$, $=O$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_4)$ -알콕시, $-NO_2$, $-C(O)-OH$, $-NH_2$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알킬설포닐, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬, $-C(O)-N-[(C_1-C_8)\text{-알킬}]_2$, $-C(O)-NH_2$, $-S-R_{10}$, $-N(R_{10})-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬, 또는 $-N(R_{10})-C(O)-N-[(C_1-C_8)\text{-알킬}]_2$ 이고,
- [0057] R17 및 R18은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,
- [0058] a) 수소 원자,
- [0059] b) $-(C_1-C_6)$ -알킬,
- [0060] c) $-(C_6-C_{14})$ -아릴- 또는
- [0061] d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴이고,
- [0062] X는 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 노나플레이트이다.
- [0063] 2) 본 발명은 또한,
- [0064] A1, A2, A3 및 A4가 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진으로부터 선택된 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고,

- [0065] Q가 $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다); 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 아크리디닐, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인다닐, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,4-옥사제피닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-b]피리딘, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오피놀릴, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)이고,
- [0066] J가 공유결합; $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌(여기서, 알케닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다); 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다)이고,
- [0067] R0, R1, R2, R3, R4 및 R5가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,
- [0068] a) 수소 원자,
- [0069] b) F,
- [0070] c) Cl 또는 Br,
- [0071] d) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),
- [0072] e) $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,
- [0073] f) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),
- [0074] g) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(상기 헤테로아릴은 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),
- [0075] h) $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치

환, 삼치환 또는 사치환된다),

- [0076] i) 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리딘논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),
- [0077] j) -O-CF₃,
- [0078] k) -O-(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬이 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),
- [0079] l) -N(R10)-(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),
- [0080] m) -CN,
- [0081] n) -OH,
- [0082] o) 페닐옥시-(여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),
- [0083] p) -C(O)-O-R11,
- [0084] q) -C(O)-N(R11)-R12,
- [0085] r) -N(R11)-R12,
- [0086] s) -N(R10)-SO₂-R10,
- [0087] t) -S-R10,
- [0088] v) -SO_n-R10(여기서, n은 1 또는 2이다),
- [0089] w) -SO₂-N(R11)-R12 또는
- [0090] x) -C(O)-R10이거나,
- [0091] y) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고,
- [0092] R10이 수소 원자, -(C₁-C₃)-플루오로알킬 또는 -(C₁-C₆)-알킬이고,
- [0093] R11 및 R12이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- [0094] a) 수소 원자,
- [0095] b) -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),
- [0096] c) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다) 또는
- [0097] d) -(C₄-C₁₄)-헥테로아릴(여기서, 헥테로아릴은 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- [0098] R13이 F, Cl, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, -CF₃, 페닐옥시-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10(여기서, n은 1 또는 2이다), -SO₂-N(R17)-R18, 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된

다), $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 상기 헤테로아릴은 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 상기한 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

[0099] R14가 F, Cl, -OH, =O, -CN, -CF₃, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_4)$ -알콕시, -C(O)-OH, -NH₂, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, $-(C_1-C_8)$ -알킬설폰닐, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N-[(C₁-C₈)-알킬]₂, -S-R10, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬 또는 -N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-알킬]₂이고,

[0100] R17 및 R18이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

[0101] a) 수소 원자,

[0102] b) $-(C_1-C_4)$ -알킬,

[0103] c) 페닐 또는

[0104] d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴이고,

[0105] X가 Cl, Br 또는 I인 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0106] 3) 본 발명은

[0107] A1, A2, A3 및 A4가 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 벤젠 또는 피리딘으로부터 선택된 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고,

[0108] Q가 페닐이고,

[0109] J가 공유결합; $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다); 페닐; 또는 피리딜이고,

[0110] R0, R1, R2, R3, R4 및 R5가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

[0111] a) 수소 원자,

[0112] b) F,

[0113] c) Cl,

[0114] d) Br,

[0115] e) $-(C_1-C_4)$ -알킬

[0116] f) -O-(C₁-C₄)-알킬,

[0117] g) -C(O)-O-R11,

[0118] h) -S-R10 또는

[0119] i) -C(O)-O-R10이거나,

[0120] h) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고,

[0121] R10이 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

[0122] R11이 a) 수소 또는 b) $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,

[0123] R14가 $-(C_1-C_8)$ -알킬 또는 -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬이고,

[0124] X가 Cl, Br 또는 I인 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0125] 본 발명의 방법 중의 단계 1에서 유용한 비양성자성 용매는, 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식

IV의 화합물, 구리 촉매, 염기 및 리간드가 가용성이거나 적어도 부분적으로 가용성이고 혼화성이며 상기 반응 조건하에 화학적으로 불활성이고 물 또는 산소를 불순물로서 함유하지 않는 용매이어야 한다. 이러한 비양성자성 용매의 예는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, n-메틸피롤리돈, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, (2-메톡시에틸) 에테르 또는 피리딘이다. 벤젠, 메시틸렌 또는 톨루엔이 바람직하다. 톨루엔이 가장 바람직하다.

[0126] 본 발명의 방법에서 유용한 염기는 염기성 유기 또는 무기 화합물이며, 사용되는 구리 중 촉매의 촉매 활성을 억제하거나 화학식 IV의 화합물의 커플링된 중간체 종이 환원성 아미노고리화반응을 겪는 것을 방해하지 않으면서 양성자 수용체로서 작용한다. 이러한 염기의 적합한 부류는, 예를 들면, 카운터이온으로서 적합한 금속을 갖는 카보네이트, 포스페이트, 플루오라이드, 알콕사이드 및 하이드록사이드이다. 카보네이트 및 포스페이트가 본 발명의 방법에서 바람직한 염기이다. 탄산칼륨 또는 인산칼륨과 특히 탄산세슘이 바람직한 염기이다.

[0127] 상기 염기는 일반적으로, 화학식 II의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여, 적절한 과량으로 사용된다. 유용한 범위는, 화학식 II의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여, 1.1 내지 2배 과량이다. 상기 염기는, 화학식 I의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여, 바람직하게는 1.4배 과량으로 사용된다.

[0128] 상기 방법에서 유용한 구리 촉매는 하기 부류로부터 선택될 수 있다: 구리(I) 할로겐 염 및 구리 옥사이드. 대표적인 예는 구리(I) 클로라이드, 구리(I) 브로마이드, 구리(I) 요오다이드 및 구리(I) 옥사이드를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 바람직한 촉매는 구리(I) 요오다이드이다.

[0129] 상기 구리 촉매는 일반적으로, 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여, 0.1 내지 30몰% 범위의 양으로 사용된다. 유용한 범위는, 화학식 I의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여, 1 내지 9 몰%의 구리 촉매이다.

[0130] 상기 방법에서 유용한 리간드는 단좌 또는 이좌 아민 리간드이며, 하기 화합물로부터 선택될 수 있다: 에틸렌디아민, N-메틸에틸렌디아민, N,N'-디메틸-에탄-1,2-디아민, N,N'-디메틸-에탄-1,2-디아민 N-부틸에틸렌-디아민, N,N'-디메틸에틸렌디아민, N,N,N'-트리메틸렌디아민, N,N,N,N'-테트라메틸렌디아민, 트랜스-1,2-사이클로헥사노-디아민, 시스-1,2-사이클로헥사노디아민, 시스/트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민, N,N'-디메틸-1,2-사이클로헥사노디아민, N,N'-디에틸-1,2-사이클로헥사노디아민, N,N'-디프로필-1,2-사이클로헥사노디아민, 1,3-프로필렌디아민, 1,2-벤젠디아민, 페난트리딘, 아크리딘, 아크리딘 오렌지, 9-아미노아크리딘, 9-하이드록시-4-메톡시아크리딘, 프로플라빈, 4-(2-피리일아조) 레조르시놀, 1,2-디하이드로-1-(2-(2-피리딜)-에틸)-3,6-피리다진디온, [1,10]페난트롤린, 5-니트로-[1,10]페난트롤린, 바토펜트롤린, 스피라마이신, 비신콘산 나트륨 염(bca), 1-(4-피리딜) 피리디늄 클로라이드, 2-피리딜아세트산 하이드로클로라이드, 8-머캅토퀴놀린 하이드로클로라이드, 디메틸아미노 아세트산, 피콜린산, 3-하이드록시피콜린산, 3-하이드록시 피콜린아미드, 글리콜, 피리딘, 2-아미노피리딘, 2-하이드록시피리딘, 3-시아노피리딘, 4-시아노피리딘, 2-에틸피리딘, 2-아미노-6-메틸피리딘, 2-(아미노메틸피리딘), 2-(하이드록시메틸피리딘), 2-하이드록시-6-메틸피리딘, 2-디메틸아미노피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 2-(2-하이드록시에틸)-피리딘, 4-3급-부틸피리딘, 3-아세톡시피리딘, 2-페닐피리딘, 4-페닐피리딘, 4-벤조일피리딘, 2-(2-티에닐)피리딘, 2-벤질피리딘, 2-아닐리노피리딘, 3-피리딘프로판올, 1-(2-피리딜) 피페라진, 디-2-피리딜 케톤, 에틸 2-피리딜 아세테이트, 2-(2-디에틸아미노에틸)-피리딘, 4-(2-디에틸아미노에틸) 피리딘, 2,6-디-3급-부틸 피리딘, (S,S)-2,6-비스(4-이소프로필-2-옥사졸린-2-일)피리딘, 2,3-피리딘 디카복실산, 2,6-피리딘 디카복실산, 3,5-피리딘 디카복실산, 1,3-디(4-피리딜)프로판, 2,3-디-3-피리딜-2,3-부탄디올, 2,2'-비피리딘, 2,2-디피리딜, 4,4'-디메틸-2,2'-디피리딜, 3-하이드록시피리딘, 2-머캅토피리딘, 2-(2-메틸아미노에틸)피리딘, 3-하이드록시 피콜린아민, 3-하이드록시피콜린산, 2,2':6',2'-터피리딘, 2-피콜린, 6,6'-비-2-피콜린, 2,4-루티딘, 2,6-루티딘- α -2,3-디올, 2,6-루티딘 2,4,6-콜리딘, 피콜린아미드, 에틸 피콜리네이트, 에틸 이소니코티네이트, 퀴놀린, 2-페닐퀴놀린, 8-하이드록시퀴놀린, 8-아세톡시퀴놀린, 2-메틸-8-니트로퀴놀린, 7,8-벤조퀴놀린, 2-퀴놀리놀, 2-퀴놀린티올, 퀴놀린-4-카복실산, 2-페닐-4-퀴놀린 카복실산, 2,4-하이드록시-퀴놀린 모노나트륨 염, 8-에톡시퀴놀린-5-설폰산 나트륨 염, 8-하이드록시-5-니트로퀴놀린, 4-클로로-7-(트리플루오로메틸)-퀴놀린, 8-하이드록시퀴놀린-5-설폰산 1수화물, 5-니트로퀴날드산, 이소퀴놀린, 이소퀴놀린-3-카복실산 수화물, 1,4,5-트리아자나프탈렌, 니코틴, 이소니코틴아민, 퀴날딘, 4-클로로퀴날딘, 네오쿠프로인, 글리신, N-메틸글리신, N,N'-디메틸글리신, 글리신 헥실 에스테르, 라이신, 시스틴, α -알라닌, 아르기닌, 시스테인 또는 β -알라닌.

[0131] 가장 바람직한 리간드는 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민 및 N-메틸에틸렌-디아민이다.

[0132] 상기 아민 리간드는 일반적으로, 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여, 0.1 내지 60몰% 범

위의 양으로 사용된다. 유용한 범위는, 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여, 5 내지 15 몰%이다. 가장 바람직하게는, 상기 아민 리간드는 상기 구리 공급원에 대해 2의 비로 사용된다.

[0133] 상기 반응 단계 1은 60 내지 150℃의 온도 범위에서 수행된다. 유용한 온도는 약 90 내지 110℃이다. 일반적으로, 상기 반응은 불활성 대기(예: 아르곤 또는 질소 대기)하에서와 같이 공기 및 습기를 배제하면서 대기압에서 수행된다. 단계 1에서의 반응 시간은 3 내지 48시간(h)의 범위이다.

[0134] 화학식 IV의 화합물을 제2 단계에서 반응시키기 전에 상기 화합물을 여과하거나 분리시킬 수 있다. 또한, 동일한 반응 용기에서 어떠한 분리 단계도 없이 반응 단계 2를 수행할 수도 있다.

[0135] 단계 2에서 유용한 용매 또는 본 발명의 방법에서의 제2 용매는 비양성자성 또는 양성자성 용매이며, 여기서 화학식 IV의 화합물 또는 화학식 I의 화합물이 가용성이거나 적어도 부분적으로 가용성이고 상기 반응 조건, 관련 구조 및 시약들과 혼화성이다. 이러한 비양성자성 또는 양성자성 용매의 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세트산, 메틸렌 클로라이드, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 피리딘, *p*-크실렌, 에틸아세테이트, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌 또는 아세토니트릴이다. 메탄올, 에탄올, 아세트산, 메틸렌 클로라이드, 디메틸포름아미드, 피리딘, *p*-크실렌 및 이소프로판올이 바람직하다. 아세트산이 가장 바람직하다.

[0136] 본 발명의 방법 중의 단계 2에서 환원성 아미노고리화에 유용한 환원 시약은 하기 예로부터 선택될 수 있으나, 이로 제한되지는 않는다: H₂/라니-Ni, H₂/Pd-C, H₂/PtO₂, H₂/Ru, NaBH₄/NiCl₂, NaBH₄/FeCl₂, H₃PO₂/Pd-C, Sn/HCl, SnCl₂/HCl, Fe/HOAc, Fe/HCl, FeSO₄/HCl, Fe/FeSO₄, Zn/HCl, Na₂S, 및 Na₂S₂O₄. Fe/HOAc가 환원성 아미노고리화 용 시약으로서 바람직하다.

[0137] 상기 반응 단계 2는 80 내지 140℃의 온도 범위에서 수행된다. 유용한 온도는 약 110 내지 120℃이다. 단계 2에 대한 반응 시간은 15 내지 120분의 범위이다.

[0138] 상기 각각의 반응 단계의 진행은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면, 박층 실리카 겔 크로마토그래피, 가스 크로마토그래피, 핵 자기 공명, 적외선 분광계, 및 자외선 검측 또는 질량 분광계와 조합된 고압 액체 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다. 바람직하게는, 질량 분광계와 조합된 박층 실리카 겔 크로마토그래피 및 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)가 사용된다.

[0139] 본 발명의 방법에 의해 수득된 화합물에 대해 유용한 분리 및 정제는, 예를 들면, 셀라이트 함유 카트릿지를 통한 여과, 수성 후처리, 유기 용매를 사용한 추출, 증류, 결정화, 실리카 상의 크로마토그래피, 및 정상상 또는 역상 위에서의 고압 액체 크로마토그래피와 같이 당업자에게 익히 공지되어 있다. 바람직한 방법은 이들 예시를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0140] "(C₁-C₈)-알킬" 또는 "(C₁-C₈)-알킬렌"의 예는 탄소 원자를 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 함유하는 알킬 잔기로서, 예를 들면, 메틸, 메틸렌, 에틸, 에틸렌, 프로필렌, 프로필, 부틸, 부틸렌, 펜틸, 펜틸렌, 헥실, 헵틸 또는 옥틸, 이들 모든 잔기의 *n*-이성체, 이소프로필, 이소부틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 이소헥실, 2급-부틸, *t*Bu, 3급-펜틸, 2급-부틸, 3급-부틸 또는 3급-펜틸이다.

[0141] "(C₂-C₆)-알케닐" 또는 "(C₂-C₆)-알케닐렌"의 예는 탄소 원자를 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 함유하는 알케닐로서, 예를 들면, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(= 알릴), 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 5-헥세닐 또는 1,3-펜타디에닐이다.

[0142] "(C₂-C₆)-알키닐" 또는 "(C₂-C₆)-알키닐렌"의 예는 탄소 원자를 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 함유하는 알키닐로서, 예를 들면, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 또는 2-부티닐이다.

[0143] 용어 "(C₃-C₈)-사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸과 같이 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원 탄소환을 함유하는 사이클로알킬 잔기로서 이해되며, 상기 잔기 또한 치환되고/되거나 불포화될 수 있다. 불포화 사이클릭 알킬 그룹 및 불포화 사이클로알킬 그룹은, 예를 들면, 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐이다.

[0144] 용어 "A1, A2, A3 및 A4는 서로 독립적으로 탄소 또는 질소 원자로부터 선택되며, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성한다"는, 예를 들면, 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 잔기를 지칭한다.

[0145] 용어 "(C₆-C₁₄)-아릴"은 환 중에 탄소 원자를 6개 내지 14개 함유하는 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로 이해된다. -(C₆-C₁₄)-아릴 라디칼의 예는 페닐, 나프틸(예: 1-나프틸 및 2-나프틸), 비페닐(예: 2-비페닐, 3-비페닐 및 4-비페닐), 안트릴 또는 플루오레닐이다. 비페닐 라디칼, 나프틸 라디칼 및 특히 페닐 라디칼이 바람직한 아릴 라디칼이다.

[0146] 용어 "(C₄-C₁₄)-헤테로아릴"은 4 내지 14개의 탄소 환원 중의 하나 이상이 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 대체된 모노환, 디환 또는 트리환 시스템을 지칭한다. 예를 들면, 아크리디닐, 아자인돌(1H-피롤로 피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인다닐, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티오파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,4-옥사제피닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-b]피리딘, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오펜, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐이다.

[0147] 용어 "헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기"는 헤테로사이클의 구조를 지칭하며, 예를 들면, 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티오파, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸이다.

[0148] 용어 "R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4가, 이들이 결합하고 있는 원자와 함께, 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개 이하로 함유하는 5원 또는 8원 환을 형성한다"는, 예를 들면, 아제핀, 아지린, 아조칸, 아조칸-2-온, 사이클로헵틸, 사이클로헥실, 사이클로옥탄, 사이클로옥텐, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, [1,4]디아조칸, 디옥사진, 디옥사졸, [1,4]디옥소칸, 1,3-디옥솔란, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 푸란, 이미다졸, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이소티아졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 이속사졸린, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티오파, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사지리딘, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 옥소칸, 옥소칸-2-온, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 페닐, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸피롤, 피라졸리딘, 피라졸린, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조

신-2-온, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 티아졸, 1,3-티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸인 잔기를 지칭한다.

[0149] 용어 " $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬"은 부분 또는 완전 불소화 알킬-잔기이며, 이는 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF_2$, $-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2F$, $-CH_2-CHF-CF_3$, $-CH_2-CHF-CHF_2$, $-CH_2-CHF-CH_2F$, $-CH_2-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CF_2-CF_3$, $-CH_2-CF_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_2F$, $-CHF-CHF-CF_3$, $-CHF-CHF-CHF_2$, $-CHF-CHF-CH_2F$, $-CHF-CH_2-CF_3$, $-CHF-CH_2-CHF_2$, $-CHF-CH_2-CH_2F$, $-CHF-CF_2-CF_3$, $-CHF-CF_2-CHF_2$, $-CHF-CF_2-CH_2F$, $-CF_2-CHF-CF_3$, $-CF_2-CHF-CHF_2$, $-CF_2-CHF-CH_2F$, $-CF_2-CH_2-CF_3$, $-CF_2-CH_2-CHF_2$, $-CF_2-CH_2-CH_2F$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CHF_2$ 또는 $-CF_2-CF_2-CH_2F$ 와 같은 잔기로부터 유도될 수 있다.

[0150] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬, 특히 바람직하게는 염소 또는 브롬이다.

[0151] 용어 "트리플레이트"는 트리플루오로-메탄설폰산 에스테르 또는 트리플루오로메탄설포네이트에 관한 것이다.

[0152] 용어 "노나플레이트"는 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로-1-부탄설폰산 에스테르 또는 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로-1-부탄설포네이트를 지칭한다.

[0153] 용어 "A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 부재한다"는 상기 질소 원자가 어떠한 잔기에 의해서도 치환되지 않는 잔기를 지칭하며, 예를 들면, A1이 질소 원자이고 A2, A3 및 A4가 각각 탄소 원자이며 R4가 부재하고 R1, R2 및 R3이 각각 수소 원자인 경우 잔기 피리딘이 형성된다. R1, R2 및 R3이 각각 수소 원자가 아니지만 상기 잔기 중의 하나가 b) 내지 x)로 특정되는 경우, 치환된 피리딘 잔기가 형성된다. A1 및 A2가 각각 질소 원자이고 A3 및 A4가 각각 탄소 원자이고 R4 및 R3이 부재하며 R1 및 R2가 각각 수소 원자인 경우, 잔기 피리다진이 형성된다. R1 및 R2가 각각 수소 원자이지만 잔기 중의 하나가 b) 내지 x)로 특정되는 경우, 치환된 피리다진 잔기가 형성된다.

[0154] 화학식 I의 화합물에서 존재하는 광학 활성 탄소 원자는 서로 독립적으로 R 배위 또는 S 배위를 가질 수 있다. 화학식 I의 화합물은 순수한 에난티오머 또는 순수한 부분입체이성체의 형태로 존재하거나 에난티오머 들 및/또는 부분입체이성체들의 혼합물 형태, 예를 들면, 라세메이트 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 에난티오머와 에난티오머 혼합물 뿐만 아니라 순수한 부분입체이성체와 부분입체이성체 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 I의 입체 이성체 2개 이상의 혼합물을 포함하며, 이는 상기 혼합물 중의 입체이성체의 모든 비를 포함한다. 화학식 I의 화합물이 E 이성체 또는 Z 이성체(또는 시스 이성체 또는 트랜스 이성체)로서 존재할 수 있다면, 본 발명은 순수한 E 이성체 및 순수한 Z 이성체 뿐만 아니라 임의의 비율의 E/Z 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 토터머 형태를 포함한다.

[0155] E/Z 이성체를 포함하는 부분입체이성체는, 예를 들면, 크로마토그래피에 의해 개별 이성체들로 분리될 수 있다. 라세메이트는 통상적인 방법에 의해, 예를 들면, 키랄 상에서의 크로마토그래피에 의해 또는 분리에 의해, 예를 들면, 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득한 부분입체이성체성 염의 재결정화에 의해 2개의 에난티오머로 분리될 수 있다. 입체화학적으로 균일한 화학식 I의 화합물은 또한 입체화학적으로 균일한 출발 물질을 사용하거나 입체선택적 반응을 사용하여 수득할 수 있다.

[0156] 화학식 I의 화합물의 제조에 적용될 수 있는 일반 합성 과정에서 사용하기 위한 출발 물질 또는 빌딩 블록은 당분야에서 통상적인 기술자가 용이하게 입수할 수 있다. 다수의 경우, 이들은 시판 중이거나 문헌에 기술되어 있다. 또는, 이들은 용이하게 입수 가능한 전구체 화합물로부터 문헌에 기술된 과정과 유사하게 또는 본원에 기술된 과정과 유사하게 제조될 수 있다.

[0157] 추가로, 화학식 I에서 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸 환 시스템의 헤테로사이클릭 핵 중에서도 벤젠 핵 중에서 목적하는 치환기를 수득하기 위해, 상기 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸 합성 동안 상기 환 시스템 내로 도입되는 관능기는 화학적으로 개질될 수 있다. 예를 들면, 2-위치에서 수소 원자를 함유하는 벤즈이미다졸 역시, 2-메틸 벤즈이미다졸을 벤즈이미다졸-2-카복실산으로 산화시킨 다음 후속 탈카복실화에 의해 수득되거나 각각의 위치에서 에스테르 그룹을 함유하는 벤즈이미다졸로부터 수득될 수 있다. 2-위치에서 카복실산 그룹

및 아세트산 그룹은 카복실산의 쇠 연장에 대한 통상적인 반응에 의해 이들의 동족체로 전환될 수 있다.

[0158] 특히, 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸 환 시스템에 존재하는 그룹은 다양한 반응에 의해 개질될 수 있으므로, 목적하는 잔기 R0, R1, R2, R3, R4 및 R5가 수득된다. 예를 들면, 니트로 그룹은 기술된 반응 조건하에 또는 설파이드, 디티오나이트, 착물 수소화물과 같은 다양한 환원제에 의해 또는 촉매적 수소화반응에 의해 아미노 그룹으로 환원될 수 있다. 니트로 그룹의 환원은 또한 화학식 I의 화합물의 합성 중의 후속 스테이지에서 수행될 수 있으며, 니트로 그룹의 아미노 그룹으로의 환원은 또한, 예를 들면, 시아노 그룹과 같은 그룹을 황화 수소와 반응시키는 경우 또는 그룹을 수소화시키는 경우 또 다른 관능기 상에서 수행되는 반응과 동시에 일어날 수 있다. 벤젠 핵에 존재하는 에스테르 그룹은 상응하는 카복실산으로 가수분해될 수 있으며, 이는 활성화된 다음 표준 조건하에 아민 또는 알콜과 반응할 수 있다. 벤젠 핵에 존재하는 에테르 그룹, 예를 들면, 벤질옥시 그룹 또는 기타 용이하게 분해 가능한 에테르 그룹은 분해하여 하이드록실 그룹을 제공할 수 있으며, 이는 이후 다양한 제제, 예를 들면, 에테르화제 또는 활성화제와 반응시켜 상기 하이드록실 그룹을 기타 그룹으로 대체할 수 있다. 황 함유 그룹은 유사하게 반응할 수 있다.

[0159] 본 발명의 경우 상기 관능기가 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸 환에 부착된다는 사실로 인해, 특정 경우 반응 조건을 특정하게 채택하거나 원칙적으로 전환 반응에 사용될 수 있는 다양한 시약으로부터 특정 시약을 선택하거나 아니면 목적하는 전환을 달성하기 위한 특정한 측정의 수행, 예를 들면, 보호 그룹 기술을 사용할 필요가 있을 수 있다. 그러나, 이러한 경우 적합한 반응 변형태 및 반응 조건을 발견하는 것은 당분야의 숙련자에게 전혀 문제가 되지 않는다.

[0160] 화학식 I의 화합물의 제조과정에서, 각각의 합성 단계에서 바람직하지 않은 반응 또는 부반응을 감소시키거나 방지하는 관능기를 이후 목적하는 관능기로 전환될 전구체 그룹의 형태로 도입하거나 관능기를 합성 문제에 적합한 보호 그룹 전략에 의해 일시적으로 차단하는 것이 통상 유리하거나 필요할 수 있다. 이러한 전략은 당업자에게 널리 공지되어 있다(참조예: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991; P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994). 전구체 그룹의 예로서, 시아노 그룹이 언급될 수 있으며, 이는 후속 단계에서 카복실산 유도체로 변형되거나 환원에 의해 아미노메틸 그룹으로 변형될 수 있다. 보호 그룹은 고체 상의 의미를 가질 수 있으며, 고체 상으로부터의 분해는 보호 그룹의 제거를 의미한다. 이러한 기술의 사용은 당업자에게 공지되어 있다(참조: Burgess K(Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York: Wiley, 2000). 예를 들면, 페놀성 하이드록시 그룹은 트리틸-폴리스티렌 수지에 부착될 수 있으며, 이는 보호 그룹으로서 작용하고, 상기 분자는 상기 합성의 후속 스테이지에서 TFA 처리에 의해 상기 수지로부터 분해된다.

[0161] 상기 합성 과정에서 반응을 가속 또는 촉진시키거나 가능하게 하기 위해 전자파의 도움을 받는 것이 유리하거나 심지어 다수의 경우 필수적일 수 있다. 일부 반응은, 예를 들면, 문헌에 기술되어 있다[참조: J. L. Krstenansky, I. Cotteril, Curr. Opin. Drug. Disc. & Development., 4(2000), 454; P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57(2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, Drug Discovery Today, 8(2001) 406; S. Caddick, Tetrahedron, 51(1995) 10403].

[0162] 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염은 생리학적으로 허용되는 무독성 염, 특히 약제학적으로 유용한 염이다. 산성 그룹, 예를 들면, 카복실 그룹(COOH)을 함유하는 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들면, 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염(예: 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염 및 칼슘염) 뿐만 아니라, 생리학적으로 허용되는 4급 암모늄 이온(예: 테트라메틸암모늄 또는 테트라에틸암모늄)과의 염, 및 암모니아 및 생리학적으로 허용되는 유기 아민(예: 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민)과의 산 부가염을 포함한다. 화학식 I의 화합물에 함유된 염기성 그룹, 예를 들면, 아미노 그룹 또는 구아니디노 그룹은, 예를 들면, 무기산(예: 염산, 브롬산, 황산, 질산 또는 인산) 또는 유기 카복실산 및 설폰산(예: 포름산, 아세트산, 옥살산, 시트르산, 락트산, 말산, 석신산, 말론산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 메탄설폰산 또는 p-톨루엔설폰산)과의 산 부가염을 형성한다. 염기성 그룹과 산성 그룹(예: 구아니디노 그룹 및 카복실 그룹)을 동시에 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 쥘비테이온(베타인)으로서 존재할 수 있으며, 이 역시 본 발명의 범위에 포함된다. 화학식 I의 화합물의 염은 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 의해, 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 용매 또는 분산제 중에서 무기산, 유기산, 무기 염기 또는 유기 염기와 배합함으로써 수득할 수 있거나 기타 염으로부터 양이온 교환 또는 음이온 교환에 의해 수득할 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함하며, 이의 낮은 생리학적인 허용도로 인해 직접적으로 약제에 사용하는 것은 적합하지 않지만, 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 추가 화학적 개질을 수행하기 위한 중간체로서 또는 생리학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 출발 물질로서는 적합하다.

[0163] 본 발명의 추가 양태는, 약제, 진단제, 액정, 중합체, 제조제, 살진균제, 살선충제, 살기생충제, 살곤충제, 살진드기제 및 살절지동물체를 제조하기 위한, 본 발명에 따르는 방법에 의해 제조된 화학식 I의 화합물의 용도이다. 추가로, 화학식 I의 화합물은 기타 화합물, 특히 기타 약제학적 활성 성분들을 제조하기 위한 합성 중간체로서 사용될 수 있으며, 이는 화학식 I의 화합물로부터, 예를 들면, 치환기의 도입 또는 관능기의 개질에 의해 수득될 수 있다.

[0164] 본 발명에서 유용한 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 시퀀스는 하기 실시예에 개략적으로 나타내었다. 본 발명의 다양한 양태의 설명 뿐만 아니라 이를 위한 실제적인 과정이 적절한 경우 기술되었다. 당분야의 숙련가들은 실시예에 기술된 조건 및 방법의 공지된 변형태가 본 발명의 화합물을 합성하는 데 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

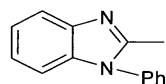
실시예

[0165] 화합물 합성의 최종 단계에서 트리플루오로아세트산 또는 아세트산과 같은 산이 사용되는 경우, 예를 들면, 트리플루오로아세트산이 tBu 그룹을 제거하기 위해 사용되는 경우 또는 화합물이 일부 경우 후처리 과정, 예를 들면, 동결-건조 공정의 세부사항에 따라 이러한 산을 함유하는 용출제를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제되는 경우, 상기 화합물은 부분적으로 또는 완전히, 사용된 산의 염 형태로, 예를 들면, 아세트산염 또는 트리플루오로아세트산염 또는 염산염의 형태로 수득된다.

[0166] 사용된 약어:

[0167]	계산된 값	계산치
[0168]	디메틸설폭사이드	DMSO
[0169]	에틸아세테이트	EtOAc
[0170]	고속원자폭격법	FAB
[0171]	아세트산	HOAc
[0172]	고압 액체 크로마토그래피	HPLC
[0173]	질량 분광계를 사용한 액체 크로마토그래피	LC-MS
[0174]	융점	mp
[0175]	페닐	Ph
[0176]	3급-부틸	tBu
[0177]	트리플루오로아세트산	TFA

[0178] 실시예 1: 2-메틸-1-페닐-1H-벤즈이미다졸.

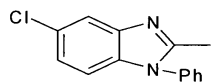


[0179]

[0180] 무수 톨루엔(3mL) 중의 2-요오도니트로벤젠(125mg, 0.5mmol), N-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol), CuI(4.8mg, 0.025mmol), N-메틸에틸렌디아민(4.4μl, 0.05mmol), 인산칼륨(212mg, 1mmol)을 함유하는 반응물을 3분 동안 무수 아르곤으로 퍼징하였다. 이어서, 상기 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응물을 3mL의 물로 가수분해시키고, 에틸 아세테이트로 세정하면서 바리안 카트릿지 챔 엘루트(Varian cartridge Chem Elut) 12198007을 통해 여과시켰다. 상기 조 혼합물을 10mL의 빙초산에 용해시키고, 철 분말(279mg, 5mmol)의 존재하에 30분 동안 환류시켰다. 상기 산을 감압하에 제거하고, 상기 잔사를 포화 중탄산나트륨 용액에 현탁시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수득한 조 물질은 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 황색 고체(82mg, 78% 수율)로서 수득하였다. mp 46-48 °C. ¹H NMR δ 2.63(m, 3 H), 7.32(d, J = Hz, 1 H), 7.47(t, J = Hz, 1 H), 7.53(t, J = Hz, 1 H), 7.66-7.72(m, 5 H), 7.88(d, J = 7.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR δ 12.6, 111.8, 115.1, 125.3, 127.1, 130.2, 130.3, 132.9, 133.8, 152.2, 158.3. HRMS(FAB): C₁₄H₁₃N₂ [M+H]⁺에 대한 계산치: 209.1079; 실측치: 209.1072. 상기 동일한 반응을 또한 25mmol 규모로 수행하여 최종

생성물을 75% 수율(3.9g)로 수득한다. 동일한 생성물을 2-브로모니트로벤젠(101mg, 0.5mmol)으로부터 80% 수율(83mg)로 수득하였다.

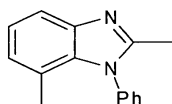
[0181] 실시예 2: 5-클로로-2-메틸-1-페닐-1*H*-벤즈이미다졸.



[0182]

[0183] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 4-클로로-1-브로모-2-니트로벤젠(118mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(68mg, 56% 수율)로서 수득되었다. mp 109-111°C. ¹H NMR(DMSO) δ 2.52(s, 3 H), 7.22(d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.34(d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.48-7.59(m, 5 H), 7.86(s, 1 H); ¹³C NMR δ 13.5, 112.2, 116.4, 123.9, 126.9, 127.9, 129.7, 130.1, 133.9, 138.5, 154.0, 157.0. HRMS(FAB): C₁₄H₁₂N₂Cl [M+H]⁺에 대한 계산치: 243.0689; 실측치: 243.0684.

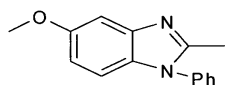
[0184] 실시예 3: 2,7-디메틸-1-페닐-1*H*-벤즈이미다졸.



[0185]

[0186] 무수 톨루엔(3mL) 중의 2-브로모-3-니트로톨루엔(108mg, 0.5mmol), *N*-페닐-아세트아미드(81mg, 0.6mmol) 및 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민(6μL, 0.05mmol), 인산칼륨(212mg, 1mmol), 구리(I)요오다이드(9.5mg, 0.05mmol)를 함유하는 반응 튜브를 3분 동안 무수 아르곤으로 퍼징하였다. 이어서, 상기 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 반응물을 3mL의 물로 가수분해하고, 에틸 아세테이트로 세정하면서 바리안 카트릿지 캄 엘루트 12198007을 통해 여과하였다. 상기 조 혼합물을 10mL의 빙초산에 용해시키고, 철 분말(279mg, 5mmol)의 존재하에 30분 동안 환류시켰다. 상기 산을 감압하에 제거하고, 상기 잔사를 포화 중탄산나트륨 용액 중에서 현탁시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 수득된 조 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 상기 표제 화합물을 담황색 고체(46mg, 41%)로서 수득되었다. mp 107-109°C. ¹H NMR(DMSO) δ 1.83(s, 3 H), 2.34(s, 3 H), 7.02(d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.22(t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.53(d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.55-7.63(m, 5 H); ¹³C NMR δ 13.3, 17.1, 114.8, 121.7, 123.0, 125.5, 128.6, 129.4, 129.9, 136.0, 144.5, 151.2, 157.2. HRMS(FAB): C₁₅H₁₅N₂ [M+H]⁺에 대한 계산치: 223.1235; 실측치: 223.1231.

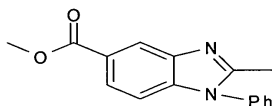
[0187] 실시예 4: 5-메톡시-2-메틸-1-페닐-1*H*-벤즈이미다졸.



[0188]

[0189] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 4-요오도-3-니트로아니솔(140mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 담황색 고체(80mg, 67%)로서 수득되었다. mp 88-90°C. ¹H NMR(DMSO) δ 2.61(s, 3 H), 3.88(s, 3 H), 7.07(d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.25(d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.38(br s, 1 H), 7.65-7.73(m, 5 H); ¹³C NMR δ 12.5, 55.9, 97.7, 112.6, 114.7, 126.9, 127.8, 130.2, 130.3, 132.8, 133.1, 151.2, 157.6, 157.8. HRMS(FAB): C₁₅H₁₃N₂O [M+H]⁺에 대한 계산치: 239.1184; 실측치: 239.1180.

[0190] 실시예 5: 2-메틸-1-페닐-1*H*-벤즈이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르.

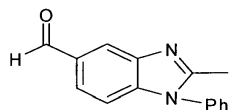


[0191]

[0192] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 4-브로모-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(130mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트-

아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 무색 결정(78mg, 59%)으로서 수득되었다. mp 108-110°C. ^1H NMR(DMSO) δ 2.55(s, 3 H), 3.78(s, 3 H), 7.30(d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.52-7.71(m, 5 H), 7.92(d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.30(br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.6, 52.1, 110.8, 118.5, 124.7, 124.8, 127.0, 129.7, 130.1, 134.0, 137.9, 153.7, 157.8, 166.2. HRMS(FAB): $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 267.1134; 실측치: 267.1128.

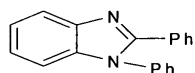
[0193] 실시예 6: 2-메틸-1-페닐-1*H*-벤즈이미다졸-5-카르보알데히드.



[0194]

[0195] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 4-디메톡시메틸-1-요오도-2-니트로벤젠(155mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트-아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 담황색 오일(30mg, 25% 수율)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.50(s, 3 H), 7.31(d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.61-7.68(m, 5 H), 7.82(d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.25(s, 1 H), 10.10(s, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.6, 111.4, 120.1, 124.2, 127.0, 129.8, 130.2, 132.3, 139.1, 154.7, 158.3, 192.4. HRMS(FAB): $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 237.1028; 실측치: 237.1024.

[0196] 실시예 7: 1,2-디페닐-1*H*-벤즈이미다졸.



[0197]

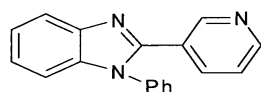
[0198] a) 2단계 공정

[0199] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 벤즈아닐라이드(118mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 담황색 고체(95mg, 70%)로서 수득되었다. mp 105-107°C. ^1H NMR(DMSO) δ 7.24(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.35-7.62(m, 12 H), 7.84(d, J = 7.6 Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 111.0, 118.1, 123.7, 124.1, 127.5, 127.9, 128.4, 129.2, 129.3, 130.0, 130.2, 135.5, 136.2, 139.3, 151.3. HRMS(FAB): $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 271.1235; 실측치: 271.1230.

[0200] b) 원 포트 반응

[0201] 무수 톨루엔(1.5mL) 중의 1-요오도-2-니트로벤젠(124mg, 0.5mmol), *N*-페닐-벤즈아미드(118mg, 0.6mmol), CuI(4.8mg, 0.025mmol), *N*-메틸에틸렌디아민(4.4 μL , 0.05mmol), 인산칼륨(212mg, 1mmol)을 함유하는 반응 튜브를 3분 동안 무수 아르곤으로 퍼징하였다. 100°C에서 18시간 동안 가열시킨 후, 상기 철 분말(10몰당량) 및 빙초산(5mL)을 직접 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 30분 동안 환류 가열하였다. 추가로 10몰당량의 철 분말을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 추가로 30분 동안 환류 가열한다. 상기 용매들을 감압하에 제거하고, 상기 조 물질을 포화 중탄산나트륨 용액에 대해 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기 상을 건조시키고, 상기 용매를 회전식 증발기 상에서 제거하였다. 이어서, 상기 잔사를 분취용 HPLC에 의해 정제하여, 상기 표제 화합물을 고체(90mg, 67% 수율)로서 수득하였다.

[0202] 실시예 8: 1-페닐-2-피리딘-3-일-1*H*-벤즈이미다졸.

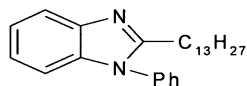


[0203]

[0204] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 니코틴아닐라이드(119mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 갈색 고체(91mg, 67%)로서 수득되었다. mp 110-112°C. ^1H NMR(DMSO) δ 7.26(d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.32-7.63(m, 8

H), 7.86(d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.89(d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.62(d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 8.72(br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 111.0, 118.7, 123.8, 124.0, 124.4, 125.4, 127.6, 129.5, 130.2, 135.2, 136.4, 137.7, 140.3, 148.6, 149.6, 158.3. HRMS(FAB): $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 272.1188; 실측치: 272.1180.

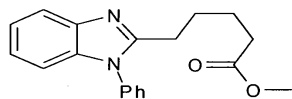
[0205] 실시예 9: 1-페닐-2-트리데실-1*H*-벤즈이미다졸.



[0206]

[0207] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 미리스트아닐라이드(182mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 무색 오일(160mg, 85%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 0.74(t, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 1.14-1.28(m, 20 H), 1.68(p, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.83(t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.14(d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.29(dd, $J = 8.1, 7.7$ Hz, 1 H), 7.47(dd, $J = 8.1, 7.7$ Hz, 1 H), 7.56-7.68(m, 5 H), 7.74(d, $J = 7.7$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.9, 22.0, 26.3, 26.4, 28.3, 28.4, 28.7, 28.8, 28.9, 29.9, 31.2, 110.7, 116.9, 123.5, 123.7, 127.2, 129.6, 130.1, 134.2, 135.0, 137.6, 154.7. HRMS(FAB): $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 377.2957; 실측치: 377.2953.

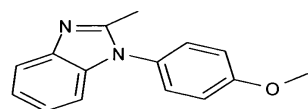
[0208] 실시예 10: 5-(1-페닐-1*H*-벤조이미다졸-2-일)-펜탄산 메틸 에스테르.



[0209]

[0210] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 5-페닐카바모일-펜탄산 메틸 에스테르(141mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 갈색 오일(66mg, 43%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 1.50-1.74(m, 4 H), 2.27(d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.89(d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 3.52(s, 3 H), 7.22(d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.38(식별가능한 t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.46(식별가능한 t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.52-7.72(m, 5 H), 7.79(d, $J = 7.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 23.3, 25.3, 25.4, 32.2, 50.9, 111.3, 115.6, 124.3, 124.4, 126.8, 130.0, 132.4, 133.2, 133.4, 153.9, 172.3. HRMS(FAB): $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 309.1603; 실측치: 309.1595.

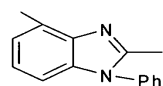
[0211] 실시예 11: 1-(4-메톡시페닐)-2-메틸-1*H*-벤즈이미다졸.



[0212]

[0213] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 *p*-아세트아니사이드(99mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 무색 고체(86mg, 72%)로서 수득되었다. mp 121-123°C. ^1H NMR(DMSO) δ 2.61(s, 3 H), 3.87(s, 3 H), 7.23(d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 7.28(d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.52(dd, $J = 8.1, 7.4$ Hz, 1 H), 7.48(dd, $J = 7.8, 7.4$ Hz, 1 H), 7.59(d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 7.83(d, $J = 7.8$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 12.6, 55.6, 111.7, 115.1, 115.3, 125.1, 125.3, 128.4, 132.5, 134.1, 152.3, 158.2, 160.2. HRMS(FAB): $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 239.1184; 실측치: 239.1179.

[0214] 실시예 12: 2,4-디메틸-1-페닐-1*H*-벤즈이미다졸:

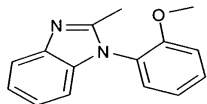


[0215]

[0216] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 3-브로모-2-니트로톨루엔(108mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg,

0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 갈색 고체(37mg, 33%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.46(s, 3 H), 2.55(s, 3 H), 6.88(d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.04-7.11(m, 2 H), 7.50-7.64(m, 5 H); ^{13}C NMR δ 13.8, 16.3, 107.5, 122.5, 122.6, 126.8, 129.9, 135.1, 135.3, 150.3, 158.3.

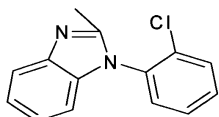
[0217] 실시예 13: 1-(2-메톡시-페닐)-2-메틸-1H-벤조이미다졸



[0218]

[0219] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(124mg, 0.5mmol) 및 *N*-(2-메톡시페닐)-아세트아미드(99mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(60mg, 50%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.29(s, 3 H), 3.73(s, 3 H), 6.88(d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.08-7.18(m, 3 H), 7.31(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.41(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.54-7.58(m, 2 H); ^{13}C NMR δ 13.5, 55.6, 109.6, 112.9, 118.2, 121.0, 121.5, 121.9, 123.5, 129.0, 130.7, 136.2, 142.4, 151.9, 154.6.

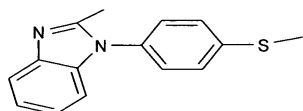
[0220] 실시예 14: 1-(2-클로로-페닐)-2-메틸-1H-벤조이미다졸



[0221]

[0222] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(124mg, 0.5mmol) 및 *N*-(2-클로로페닐)-아세트아미드(102mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(74mg, 61%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.63(s, 3 H), 7.34(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.41(t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.64(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.82(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.92(d, J = 8.6 Hz, 2 H).

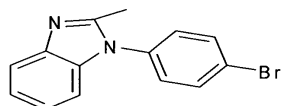
[0223] 실시예 15: 2-메틸-1-(4-메틸설파닐페닐)-1H-벤조이미다졸



[0224]

[0225] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(124mg, 0.5mmol) 및 *N*-(4-메틸설파닐페닐)-아세트아미드(109mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(74mg, 58%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.58(s, 3 H), 2.64(s, 3 H), 7.37(d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44(dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1 H), 7.48-7.52(m, 1 H), 7.54(d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.61(d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.86(d, J = 7.3 Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 12.6, 14.3, 111.8, 115.1, 125.2, 126.7, 127.5, 129.3, 132.7, 133.8, 141.5, 152.2, 158.2.

[0226] 실시예 16: 1-(4-브로모-페닐)-2-메틸-1H-벤조이미다졸

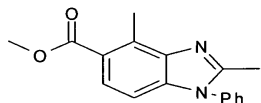


[0227]

[0228] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(124mg, 0.5mmol) 및 *N*-(4-브로모페닐)-아세트아미드(128mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(109mg, 76%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.63(s, 3 H), 7.34(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.41(t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.64(d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.82(d, J = 7.9 Hz, 1 H),

7.92(d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR δ 12.8, 111.7, 115.4, 123.6, 125.1, 125.2, 129.3, 132.5, 133.3, 134.5, 152.8, 157.6.

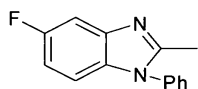
[0229] 실시예 17: 2,4-디메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸-5-카복실산 메틸 에스테르



[0230]

[0231] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 4-브로모-2-메틸-3-니트로벤조산 메틸 에스테르 및 *N*-페닐아세트아미드 (81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.49(s, 3 H), 2.62(s, 3 H), 7.18(d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.28(d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.52-7.61(m, 6 H); ^{13}C NMR δ 13.5, 14.7, 51.8, 108.0, 123.7, 125.9, 126.9, 129.7, 130.1, 130.2, 134.0, 136.5, 138.0, 152.8, 167.2.

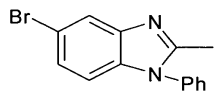
[0232] 실시예 18: 5-플루오로-2-메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸



[0233]

[0234] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-브로모-4-플루오로-2-니트로벤젠 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 갈색 고체(69mg, 61%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.49(s, 3 H), 7.17-7.32(m, 2 H), 7.61-7.73(m, 6 H).

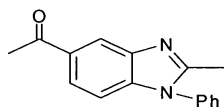
[0235] 실시예 19: 5-브로모-2-메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸



[0236]

[0237] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 2,5-디브로모니트로벤젠(140mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(87mg, 61%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.52(s, 3 H), 7.18(d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.43(d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.58-7.68(m, 5 H), 7.98(br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.5, 112.5, 115.5, 119.5, 126.4, 126.9, 129.6, 130.1, 134.0, 139.0, 154.2, 156.8.

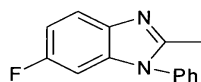
[0238] 실시예 20: 1-(2-메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸-5-일)-에탄논



[0239]

[0240] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-(4-브로모-3-니트로페닐)-에탄논(122mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드 (81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(78mg, 62%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.54(s, 3 H), 2.68(s, 3 H), 7.27(d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.58-7.71(m, 5 H), 7.92(d, $J = 8.86$ Hz, 1 H), 8.35(br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 13.8, 27.0, 110.4, 117.9, 123.5, 126.7, 129.7, 130.0, 132.4, 133.9, 137.9, 153.8, 157.2, 197.0.

[0241] 실시예 21: 6-플루오로-2-메틸-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸

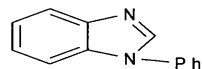


[0242]

[0243] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-브로모-5-플루오로-2-니트로벤젠 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 갈색 고체(75mg,

66%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.50(s, 3 H), 7.11(d, 1 H), 7.21-7.29(m, 1H), 7.59-7.69(m, 5 H), 7.79(br s, 1 H).

[0244] 실시예 22: 1-페닐-1*H*-벤조이미다졸



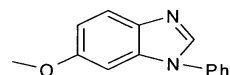
[0246] a) 2단계 공정

[0247] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(124mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐-포름아미드(73mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(70mg, 72%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 7.28-7.33(m, 2 H), 7.49(d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.59-7.68(m, 5 H), 7.79(d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.56(br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 110.6, 119.9, 122.4, 123.6, 123.9, 127.6, 130.0, 133.1, 135.9, 143.8.

[0248] b) 원 포트 반응

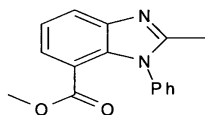
[0249] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(124.5mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐-포름아미드(73mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 7(원 포트 반응)에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 황색 고체(70mg, 72%)로서 수득되었다.

[0250] 실시예 23: 6-메톡시-1-페닐-1*H*-벤조이미다졸



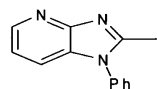
[0252] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 2-요오도-4-메톡시-1-니트로벤젠(140mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐-포름아미드(73mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 1에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 점성 오일(62mg, 56%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.58(s, 3 H), 2.64(s, 3 H), 7.37(d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44(dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1 H), 7.48-7.52(m, 1 H), 7.54(d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.61(d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.86(d, J = 7.3 Hz, 1 H).

[0253] 실시예 24: 2-메틸-3-페닐-3*H*-벤조이미다졸-4-카복실산 메틸 에스테르



[0255] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 2-브로모-3-니트로벤조산 메틸 에스테르 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 점성 오일(40mg, 30%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.41(s, 3 H), 3.08(s, 3 H), 7.39-7.63(m, 7 H), 7.96(br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 14.1, 51.8, 117.2, 121.1, 123.0, 124.9, 137.0, 139.3, 139.6, 137.0, 140.2, 155.2, 165.7.

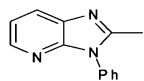
[0256] 실시예 25: 2-메틸-1-페닐-1*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘.



[0258] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 3-브로모-2-니트로피리딘(101mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 갈색 점성 오일(49mg, 47% 수율)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 2.54(s, 3 H), 7.35-7.68(m, 6 H), 7.77(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.58(br s, 1 H); ^{13}C NMR δ 14.0, 118.9, 120.1, 126.8, 128.5, 129.6, 130.1, 133.9,

143.0, 151.6, 156.7. HRMS(FAB): $C_{13}H_{12}N_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 210.1031; 실측치: 210.1026.

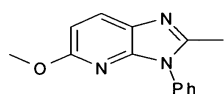
[0259] 실시예 26: 2-메틸-3-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘.



[0260]

상기 표제 화합물은 출발 물질로서 2-브로모-3-니트로피리딘(101mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 담황색 점성 오일(55mg, 53%)로서 수득되었다. 1H NMR(DMSO) δ 2.48(s, 3 H), 7.24(dd, 1 H), 7.53-7.63(m, 5 H), 8.02(d, 1 H), 8.20(d, 1 H); ^{13}C NMR δ 14.6, 118.3, 125.9, 127.4, 128.7, 129.3, 134.1, 134.3, 143.0, 148.7, 152.9. HRMS(FAB): $C_{13}H_{12}N_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 210.1031; 실측치: 210.1027.

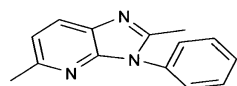
[0262] 실시예 27: 5-메톡시-2-메틸-3-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘.



[0263]

상기 표제 화합물은 출발 물질로서 2-브로모-6-메톡시-3-니트로피리딘(116mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 담황색 고체(112mg, 94%)로서 수득되었다. mp 114-116°C. 1H NMR(DMSO) δ 2.56(s, 3 H), 3.76(s, 3 H), 6.85(d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.53-7.68(m, 5 H), 8.12(d, J = 8.6 Hz, 1 H). ^{13}C NMR δ 13.8, 53.4, 107.7, 122.9, 127.0, 128.0, 128.4, 129.2, 132.6, 144.1, 150.3, 161.1. HRMS(FAB): $C_{14}H_{14}N_3O$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 240.1237; 실측치: 240.1234.

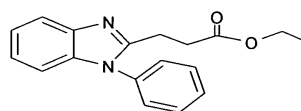
[0265] 실시예 28: 2,5-디메틸-3-페닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘.



[0266]

상기 표제 화합물은 출발 물질로서 2-브로모-6-메틸-3-니트로피리딘(108mg, 0.5mmol) 및 *N*-페닐아세트아미드(81mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 3에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 갈색 점성 오일(57mg, 51%)로서 수득되었다. 1H NMR(DMSO) δ 2.42(s, 3 H), 3.31(s, 3 H), 7.11(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51-7.63(m, 5 H), 7.89(d, J = 8.0 Hz, 1 H); ^{13}C NMR δ 14.6, 23.8, 118.0, 126.1, 127.7, 128.7, 129.4, 132.1, 134.8, 148.3, 150.9, 151.1. HRMS: $C_{14}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 224.1188; 실측치: 224.1184.

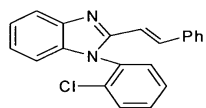
[0268] 실시예 29: 3-(1-페닐-1*H*-벤즈이미다졸-2-일)-프로피온산 에틸 에스테르



[0269]

상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(124.5mg, 0.5mmol) 및 4-페닐-카바모일-부티르산 에틸 에스테르(133mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 7(원 포트 반응)에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 고체(68mg, 46%)로서 수득되었다. 1H NMR(DMSO) δ 1.12(t, 3H), 2.88(t, 2H), 3.10(t, 2H), 4.03(q, 2H), 7.21(d, 1H), 7.39(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.72(m, 3H), 7.78(d, 1 H). $[M+H]^+$: 295.15.

[0271] 실시예 30: 1-(2-클로로-페닐)-2-((E)-스티릴)-1*H*-벤즈이미다졸



[0272]

[0273] 상기 표제 화합물은 출발 물질로서 1-요오도-2-니트로벤젠(124.5mg, 0.5mmol) 및 *N*-(2-클로로-페닐)-3-페닐아크릴아미드(154mg, 0.6mmol)를 사용하여 실시예 7(원 포트 반응)에서 기술된 바와 유사한 과정으로 제조되며, 이로써 상기 표제 화합물이 고체(35mg, 21%)로서 수득되었다. ^1H NMR(DMSO) δ 6.73(d, 1 H), 7.03(d, 1H), 7.31(t, 1H), 7.39(m, 4H), 7.58(d, 2 H), 7.70(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.88(dd, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.08.