



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0028069  
 (43) 공개일자 2014년03월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C07D 233/64** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7032819
- (22) 출원일자(국제) 2012년06월14일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년12월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2012/065795
- (87) 국제공개번호 WO 2012/173280  
 국제공개일자 2012년12월20일
- (30) 우선권주장  
 JP-P-2011-133712 2011년06월15일 일본(JP)

- (71) 출원인  
**다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤**  
 일본 오사카시 츠오구 도쇼마찌 4-1-1
- (72) 발명자  
**가와바타 요이치**  
 일본 오사카후 오사카시 요도가와구 주소촌마치  
 2쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤  
 나이  
**사와이 야스히로**  
 일본 오사카후 오사카시 요도가와구 주소촌마치  
 2쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤  
 나이  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**특허법인코리아나**

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **이미다졸 유도체의 제조 방법**

### (57) 요 약

본 발명은 공업적 생산에 적합한 이미다졸 유도체의 유리한 제조 방법을 제공한다.

화합물 (I) 을 그리냐르 시약 또는 마그네슘 시약 및 리튬 시약과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 화합물 (V) 와 반응시킴으로써 화합물 (VI) 을 제조한다.

(72) 발명자

간노 가즈아키

일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소흔마치 2  
쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나  
이

---

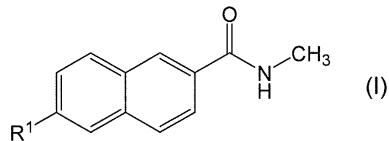
사와다 나오타카

일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소흔마치 2  
쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나  
이

## 특허청구의 범위

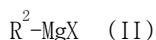
### 청구항 1

공정 (1): 식:



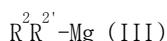
(식 중, R<sup>1</sup> 은 요오드 원자 또는 브롬 원자이다)

로 표시되는 화합물을 식:



(식 중, R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이고; X 는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다)

로 표시되는 화합물 또는 식:



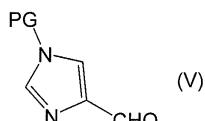
(식 중, R<sup>2'</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이고; R<sup>2</sup> 는 상기 정의한 바와 같다)

으로 표시되는 화합물 및 식:



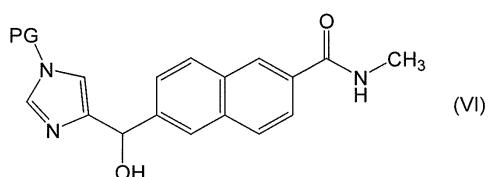
(식 중, R<sup>3</sup> 은 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이다)

로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 식:



(식 중, PG 는 보호기이다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 공정을 포함하는, 식:

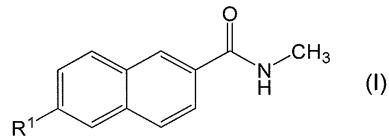


(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

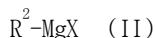
으로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 제조 방법.

## 청구항 2

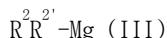
공정 (1): 식:

(식 중,  $R^1$  은 요오드 원자 또는 브롬 원자이다)

로 표시되는 화합물을 식:

(식 중,  $R^2$  는  $C_{1-6}$  알킬기 또는  $C_{6-12}$  아릴기이고; X 는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다)

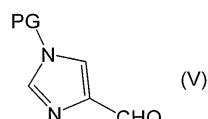
로 표시되는 화합물 또는 식:

(식 중,  $R^{2'}$  는  $C_{1-6}$  알킬기 또는  $C_{6-12}$  아릴기이고;  $R^2$  는 상기 정의한 바와 같다)

으로 표시되는 화합물 및 식:

(식 중,  $R^3$  은  $C_{1-6}$  알킬기 또는  $C_{6-12}$  아릴기이다)

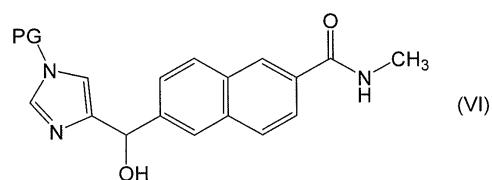
로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 식:



(식 중, PG 는 보호기이다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 공정;

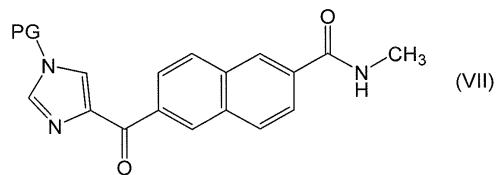
공정 (2): 공정 (1)에서 수득되는 식:



(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

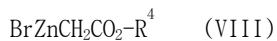
으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 산화시키는 공정;

공정 (3): 공정 (2)에서 수득되는 식:



(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

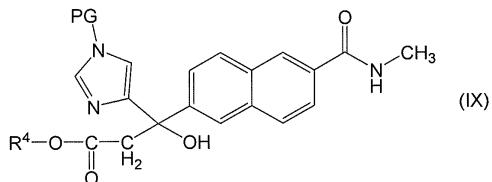
로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



(식 중,  $\text{R}^4$  는  $\text{C}_{1-6}$  알킬기이다)

로 표시되는 화합물과 반응시키는 공정;

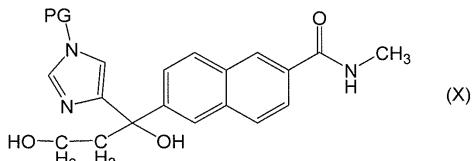
공정 (4): 공정 (3)에서 수득되는 식:



(식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 환원시키는 공정; 및

공정 (5): 공정 (4)에서 수득되는 식:

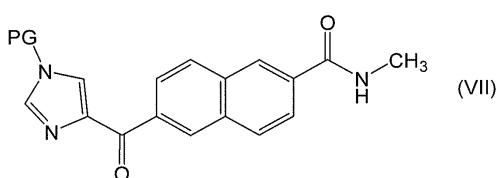


(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 고리화 및 탈보호시키는 공정을 포함하는, 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 제조 방법.

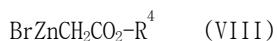
### 청구항 3

공정 (3a): 식:



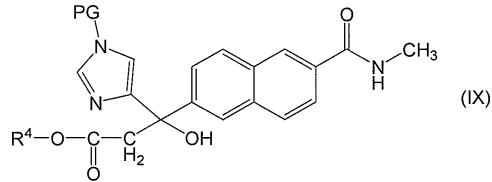
(식 중, PG 는 보호기이다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



(식 중,  $\text{R}^4$  는  $\text{C}_{1-6}$  알킬기이다)

로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 반응 혼합물에 시트르산을 첨가하는 공정을 포함하는, 식:

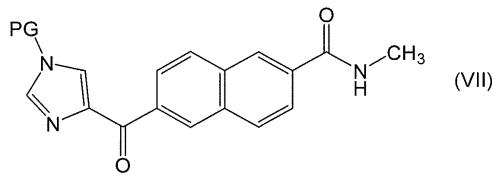


(식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 제조 방법.

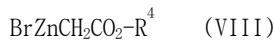
#### 청구항 4

공정 (3a): 식:



(식 중, PG 는 보호기이다)

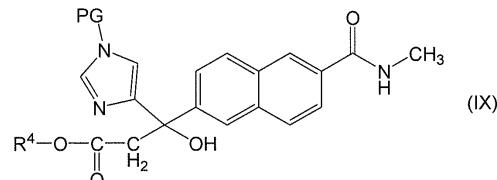
로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



(식 중,  $\text{R}^4$  는  $\text{C}_{1-6}$  알킬기이다)

로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 반응 혼합물에 시트르산을 첨가하는 공정;

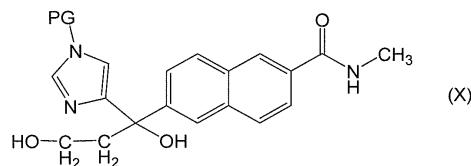
공정 (4): 공정 (3a)에서 수득되는 식:



(식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 환원시키는 공정; 및

공정 (5): 공정 (4)에서 수득되는 식:



(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 고리화 및 탈보호시키는 공정을 포함하는, 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 제조 방법.

#### 청구항 5

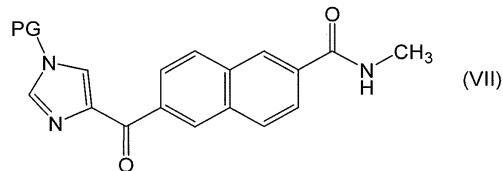
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, PG 가 트리틸인 방법.

**청구항 6**

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, PG 가 토실, 벤젠술포닐 또는 N,N-디메틸아미노술포닐인 방법.

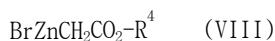
**청구항 7**

제 2 항에 있어서, 공정 (3) 이 공정 (3a): 식:



(식 중, PG 는 보호기이다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



(식 중,  $\text{R}^4$  는  $\text{C}_{1-6}$  알킬기이다)

로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 반응 혼합물에 시트르산을 첨가하는 공정인 방법.

**명세서****기술 분야**

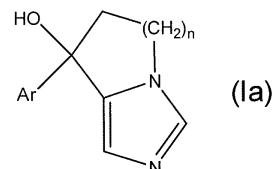
[0001]

본 발명은 이미다졸 유도체의 공업적으로 유리한 제조 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002]

하기 일반식 (Ia):



[0003]

(식 중, n 은 1 내지 3 의 정수이고, Ar 은 치환기(들)를 임의로 가지는 방향족 고리이다)

[0005]

로 표시되는 이미다졸 유도체 또는 이의 염은 높은 안전성 및 우수한 스테로이드  $\text{C}_{17,20}$  리아제 저해 활성을 가지며, 안드로겐 또는 에스트로겐이 악화 인자인 질환의 예방 또는 치료에 유용하다는 것이 알려져 있다 (특허문헌 1).

[0006]

상기 이미다졸 유도체의 제조 방법으로서는, 특허문헌 1 및 특허문헌 2 에 기재된 방법이 알려져 있다.

[0007]

그러나, 상기 이미다졸 유도체의 공업적 생산에 적합한 유리한 제조 방법이 여전히 요구되고 있다.

**선행기술문헌****특허문헌**

[0008]

(특허문헌 0001) 특허문헌 1: WO 02/40484

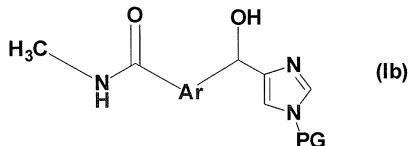
(특허문헌 0002) 특허문헌 2: WO 03/059889

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0009]

특허문헌 2 의 제조 방법에서는, 상기 일반식 (Ia) 의 합성 중간체인 하기 일반식 (Ib):



[0010]

[0011]

(식 중, Ar 은 치환기(들)를 임의로 가지는 방향족 탄화수소기이고, PG 는 이미다졸-보호기이다)

[0012]

의 합성 반응을 유기 리튬 화합물의 존재하에 -65 °C 의 초저온에서 수행할 필요가 있다.

[0013]

이러한 상황을 고려하여, 본 발명의 목적은 상기 일반식 (Ia) 로 표시되는 이미다졸 유도체, 특히 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 효율적이고 간편한 공업적 생산에 적합한 신규한 제조 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 다른 목적은 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 합성 중간체로서 유용한 화합물, 상세하게는 하기 화합물 (VI) 및 화합물 (IX) 의 효율적이고 간편한 공업적 생산에 적합한 제조 방법을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0014]

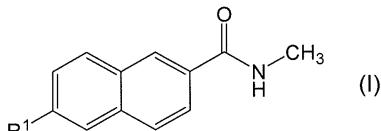
본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 검토를 하였으며, 상기 일반식 (Ib) 로 표시되는 화합물, 특히 하기 화합물 (VI) 의 합성 반응을 유기 리튬 화합물과 함께 유기 마그네슘 화합물을 사용함으로써, 온화한 조건하에서 진행시킬 수 있다는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하는데 이르렀다.

[0015]

따라서, 본 발명은 다음과 같다:

[0016]

[1] 공정 (1): 식:



[0017]

[0018]

(식 중, R<sup>1</sup> 은 요오드 원자 또는 브롬 원자이다)

[0019]

로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (I) 이라 한다) 을 식:

[0020]

R<sup>2</sup>-MgX (II)

[0021]

(식 중, R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이고; X 는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다)

[0022]

로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (II) 라 한다) 또는 식:

[0023]

R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>-Mg (III)

[0024]

(식 중, R<sup>2'</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이고; R<sup>2</sup> 는 상기 정의한 바와 같다)

[0025]

으로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (III) 이라 한다) 및 식:

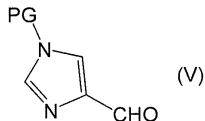
[0026]

R<sup>3</sup>-Li (IV)

[0027]

(식 중, R<sup>3</sup> 은 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이다)

[0028] 로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (IV) 라 한다) 과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 식:

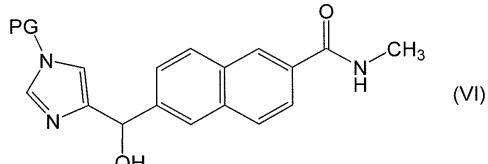


[0029]

(식 중, PG 는 보호기이다)

[0031]

로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (V) 라 한다) 과 반응시키는 공정을 포함하는, 식:



[0032]

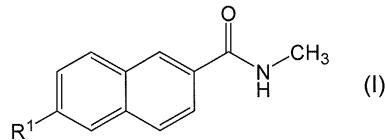
(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

[0034]

으로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (VI) 이라 한다) 의 제조 방법.

[0035]

[2] 공정 (1): 식:



[0036]

(식 중, R<sup>1</sup> 은 요오드 원자 또는 브롬 원자이다)

[0038]

로 표시되는 화합물을 식:

[0039]

R<sup>2</sup>-MgX (II)

[0040]

(식 중, R<sup>2</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이고; X 는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다)

[0041]

로 표시되는 화합물 또는 식:

[0042]

R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>-Mg (III)

[0043]

(식 중, R<sup>2'</sup> 는 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이고; R<sup>2</sup> 는 상기 정의한 바와 같다)

[0044]

으로 표시되는 화합물 및 식:

[0045]

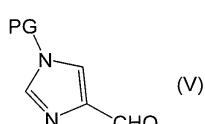
R<sup>3</sup>-Li (IV)

[0046]

(식 중, R<sup>3</sup> 은 C<sub>1-6</sub> 알킬기 또는 C<sub>6-12</sub> 아릴기이다)

[0047]

로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 식:



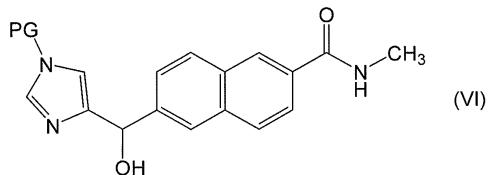
[0048]

(식 중, PG 는 보호기이다)

[0050]

로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 공정;

[0051] 공정 (2): 공정 (1)에서 수득되는 식:

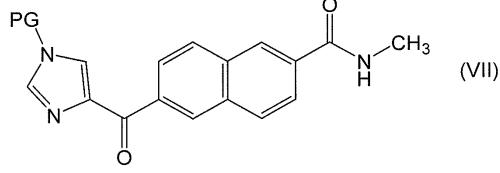


[0052]

(식 중, PG는 상기 정의한 바와 같다)

[0054] 으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 산화시키는 공정;

[0055] 공정 (3): 공정 (2)에서 수득되는 식:



[0056]

[0057] (식 중, PG는 상기 정의한 바와 같다)

[0058] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (VII)이라 한다) 을 식:

[0059]

$\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2-\text{R}^4$  (VIII)

[0060]

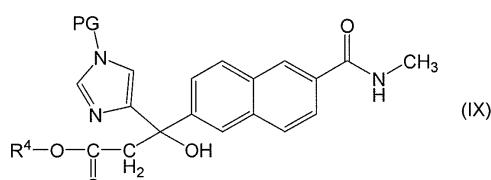
(식 중,  $\text{R}^4$ 는  $\text{C}_{1-6}$  알킬기이다)

[0061]

로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (VIII)이라 한다) 과 반응시키는 공정;

[0062]

공정 (4): 공정 (3)에서 수득되는 식:



[0063]

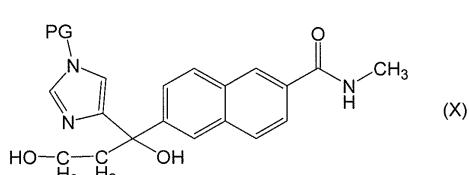
[0064] (식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

[0065]

로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (IX)라 한다) 을 환원시키는 공정; 및

[0066]

공정 (5): 공정 (4)에서 수득되는 식:



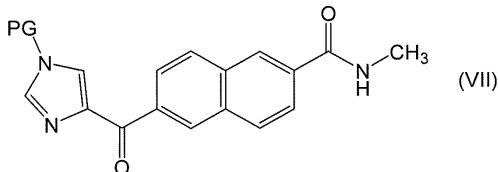
[0067]

[0068] (식 중, PG는 상기 정의한 바와 같다)

[0069]

으로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (X)이라 한다) 을 고리화 및 탈보호시키는 공정을 포함하는, 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 제조 방법.

[0070] [3] 공정 (3a): 식:



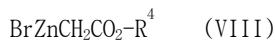
[0071]

(식 중, PG 는 보호기이다)

[0073]

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:

[0074]

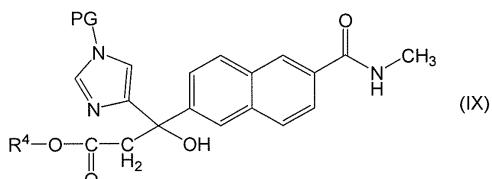


[0075]

(식 중,  $\text{R}^4$  는  $\text{C}_{1-6}$  알킬기이다)

[0076]

로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 반응 혼합물에 시트르산을 첨가하는 공정을 포함하는, 식:



[0077]

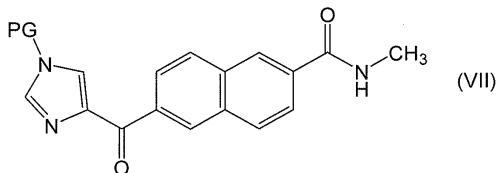
(식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

[0079]

로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 제조 방법.

[0080]

[4] 공정 (3a): 식:



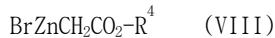
[0081]

(식 중, PG 는 보호기이다)

[0083]

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:

[0084]



[0085]

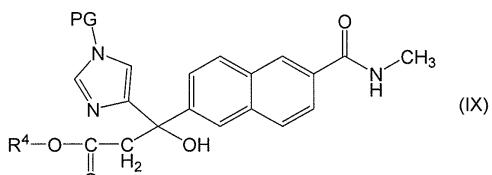
(식 중,  $\text{R}^4$  는  $\text{C}_{1-6}$  알킬기이다)

[0086]

로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 반응 혼합물에 시트르산을 첨가하는 공정:

[0087]

공정 (4): 공정 (3a)에서 수득되는 식:



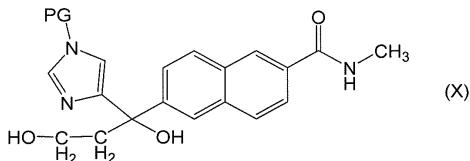
[0088]

(식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

[0089]

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 환원시키는 공정; 및

[0091] 공정 (5): 공정 (4)에서 수득되는 식:



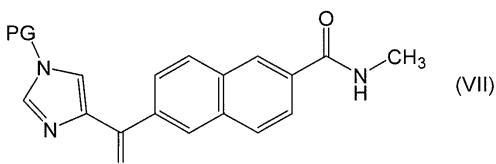
[0092] (식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

[0094] 으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 고리화 및 탈보호시키는 공정을 포함하는, 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 제조 방법.

[0095] [5] 상기 [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 있어서, PG 가 트리틸인 방법.

[0096] [6] 상기 [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 있어서, PG 가 토실, 벤젠술포닐 또는 N,N-디메틸아미노술포닐인 방법.

[0097] [7] 상기 [2] 에 있어서, 공정 (3) 이 공정 (3a): 식:



[0098] (식 중, PG 는 보호기이다)

[0100] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:

[0101]  $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{-R}^4$  (VIII)

[0102] (식 중,  $\text{R}^4$  는  $\text{C}_{1-6}$  알킬기이다)

[0103] 로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 반응 혼합물에 시트르산을 첨가하는 공정인 방법.

### 발명의 효과

[0104] 화합물 (VI) 의 제조에서 유기 금속 시약으로서 유기 리튬 화합물과 유기 마그네슘 화합물을 사용하는 본 발명의 제조 방법은, 반응을 초저온 (예를 들어,  $-65^\circ\text{C}$ )에서 수행하는 것이 필요하지 않다.

[0105] 또한, 화합물 (IX)의 제조에서 반응 종료후에 시트르산의 첨가에 의한 반응 혼합물의 처리는 화합물 (IX)의 분해, 및 반응 혼합물중에 잔류하는 아연의 양을 억제한다. 그 결과, 화합물 (IX)의 수율 및 순도를 향상 시킬 수 있으며, 또한 최종 생성물인 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염, 및 최종 생성물에 이르는 각 공정의 목적 생성물의 수율 및 순도도 향상시킬 수 있다.

[0106] 따라서, 본 발명의 제조 방법은 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 효율적이고 간편한 공업적 생산에 적합한 제조 방법이다.

### 도면의 간단한 설명

[0107] 도 1 은 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 1수화물의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

도 2 는 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 무수물의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0108] 본 명세서에 있어서, "C<sub>1-6</sub> 알킬기" 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, n-헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디

메틸부틸, 2-에틸부틸 등을 의미하며, 바람직하게는  $C_{1-4}$  알킬기이다.

[0109] 본 명세서에 있어서, " $C_{1-4}$  알킬기"는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 의미한다.

[0110] 본 명세서에 있어서, " $C_{6-12}$  아릴기"는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등을 의미한다.

[0111] 본 명세서에 있어서, "보호기"는 질소-보호기(예를 들어, 포르밀기,  $C_{1-6}$  알킬-카르보닐기,  $C_{1-6}$  알콕시-카르보닐기(예를 들어, tert-부톡시카르보닐), 벤조일기,  $C_{7-10}$  아르알킬-카르보닐기(예를 들어, 벤질카르보닐),  $C_{7-14}$  아르알킬옥시-카르보닐기(예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐), 트리틸기, 프탈로일기, N,N-디메틸아미노메틸렌기, 치환 실릴기(예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 디메틸페닐실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디에틸실릴),  $C_{2-6}$  알케닐기(예를 들어, 1-알릴), 치환  $C_{7-10}$  아르알킬기(예를 들어, 2,4-디메톡시벤질),  $C_{1-6}$  알킬술포닐기(예를 들어, 메탄술포닐),  $C_{6-12}$  아릴술포닐기(예를 들어, 벤젠술포닐, 토실(톨루엔술포닐)), N,N-디- $C_{1-6}$  알킬아미노술포닐기(예를 들어, N,N-디메틸아미노술포닐) 등)를 의미한다.

상기 보호기는 할로겐 원자,  $C_{1-6}$  알콕시기 및 니트로기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0112]  $R^1$ 은 바람직하게는 브롬 원자이다.

[0113]  $R^2$ 는 바람직하게는  $C_{1-6}$  알킬기, 보다 바람직하게는  $C_{1-4}$  알킬기, 더욱 바람직하게는 이소프로필이다.

[0114]  $R^2'$ 는 바람직하게는  $C_{1-6}$  알킬기, 보다 바람직하게는  $C_{1-4}$  알킬기이다.

[0115]  $R^3$ 은 바람직하게는  $C_{1-4}$  알킬기, 보다 바람직하게는 부틸이다.

[0116]  $R^4$ 는 바람직하게는  $C_{1-4}$  알킬기, 보다 바람직하게는 에틸이다.

[0117] X는 바람직하게는 염소 원자이다.

[0118] PG는 바람직하게는 트리틸이다. 다른 구현예에 있어서, PG는 바람직하게는 토실, 벤젠술포닐 또는 N,N-디메틸아미노술포닐이다.

[0119] 이하에서, 본 발명의 제조 방법의 각 공정에 대해 설명한다.

[공정 1]

[0121] 공정 1에서는, 화합물(I)을 화합물(II) 또는 화합물(III), 및 화합물(IV)와 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 화합물(V)과 반응시켜 화합물(VI)을 수득한다.

[0122] 먼저, 화합물(I)을 화합물(II) 또는 화합물(III), 및 화합물(IV)와 반응시킨다(공정 1a). 상기 반응에 의해 생성되는 중간체는 마그네시오화된 메틸아미도기를 가져 안정화되기 때문에, 다음의 화합물(V)와의 반응을 온화한 조건하에서 수행할 수 있다.

[0123] 화합물(II)의 예는 메틸염화마그네슘, 에틸염화마그네슘, 이소프로필염화마그네슘, 메틸브롬화마그네슘, 에틸브롬화마그네슘, 이소프로필브롬화마그네슘 등과 같은  $C_{1-6}$  알킬마그네슘 할라이드; 및 페닐염화마그네슘, 페닐브롬화마그네슘 등과 같은  $C_{6-12}$  아릴마그네슘 할라이드를 포함한다. 이들 중에서도,  $C_{1-4}$  알킬마그네슘 할라이드가 바람직하다. 할라이드는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드, 바람직하게는 클로라이드 또는 브로마이드, 보다 바람직하게는 클로라이드를 의미한다. 화합물(II)은 바람직하게는 이소프로필염화마그네슘이다.

[0124] 화합물(III)의 예는 디- $C_{1-6}$  알킬마그네슘을 포함한다. 이들 중에서도, 디- $C_{1-4}$  알킬마그네슘이 바람직하다. 화합물(III)은 바람직하게는 디부틸마그네슘이다.

[0125] 화합물(IV)의 예는 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등과 같은  $C_{1-6}$  알킬리튬; 및  $C_{6-12}$  아릴리튬을

포함한다. 이들 중에서도, C<sub>1-4</sub> 알킬리튬이 바람직하다. 화합물 (IV)는 바람직하게는 n-부틸리튬이다.

[0126] 화합물 (II) 또는 화합물 (III)의 사용량은 화합물 (I)에 대해서, 통상적으로 약 0.1 내지 약 10 당량, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 3 당량이다.

[0127] 화합물 (IV)의 사용량은 화합물 (I)에 대해서, 통상적으로 약 1 내지 약 10 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 3 당량이다.

[0128] 반응은, 목적 생성물의 수율 및 순도를 향상시키기 위해서, 화합물 (I)에 화합물 (II) 또는 화합물 (III)을 첨가(바람직하게는 적하)한 후, 수득된 혼합물에 화합물 (IV)를 첨가(바람직하게는 적하)함으로써 수행하는 것이 바람직하다.

[0129] 반응은 통상적으로 용매중에서 수행된다.

[0130] 용매는 반응에 악영향을 주지 않는 한 특별히 제한은 없으며, 이의 예는 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헥산, 펜탄, 헵탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 시클로펜틸 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-트리메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로겐화 탄화수소 등을 포함한다. 이들은 단독으로 또는 2종 이상의 적절한 비율의 혼합물로서 사용할 수 있다. 이들 중에서도, 상기 에테르 및 지방족 탄화수소가 바람직하고, 테트라하이드로푸란, 헥산, 헵탄 및 톨루엔이 보다 바람직하다.

[0131] 용매의 사용량은 화합물 (I)에 대해서, 통상적으로 1 내지 100 배, 바람직하게는 10 내지 80 배이다.

[0132] 반응 온도는 통상적으로 약 -40 °C 내지 약 200 °C, 바람직하게는 약 -40 °C 내지 약 40 °C이다. 화합물 (I)에 화합물 (II) 또는 화합물 (III)을 첨가한 후, 수득된 혼합물에 화합물 (IV)를 첨가하는 경우, 화합물 (II) 또는 화합물 (III)의 첨가는 통상적으로 약 -40 °C 내지 약 200 °C, 바람직하게는 약 -10 °C 내지 약 40 °C에서 수행되고, 화합물 (IV)의 첨가는 통상적으로 -40 °C 내지 약 200 °C, 바람직하게는 약 -40 °C 내지 약 10 °C에서 수행된다.

[0133] 반응 시간은 화합물 (I) - 화합물 (IV)의 종류 및 반응 온도에 따라 다르나, 통상적으로 약 5 min 내지 약 48 hr, 바람직하게는 약 1 hr 내지 약 12 hr이다.

[0134] 반응 종료후, 반응 생성물은 반응 혼합물로서 다음의 화합물 (V)와의 반응에 사용된다. 공정 1a는 질소 분위기 등과 같은 불활성 조건하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0135] 원료인 화합물 (I) - 화합물 (IV)는 자체 공지의 방법, 예를 들어 WO 03/059889에 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0136] 다음에, 공정 1a에서 수득된 반응 생성물을 화합물 (V)과 반응시켜 화합물 (VI)을 수득한다(공정 1b).

[0137] 화합물 (V)의 사용량은 화합물 (I)에 대해서, 통상적으로 약 0.1 내지 약 10 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 3 당량이다.

[0138] 반응은, 공정 1a에서 수득된 반응 생성물에 화합물 (V)를 첨가(바람직하게는 적하)함으로써 수행하는 것이 바람직하다.

[0139] 상기 반응은 통상적으로 용매중에서 수행된다. 상기 용매의 예는 공정 1a에서 예시한 용매와 유사한 것을 포함한다.

[0140] 반응 온도는 통상적으로 약 -40 °C 내지 약 200 °C, 바람직하게는 약 -40 °C 내지 약 40 °C이다.

[0141] 반응 시간은 화합물 (V)의 종류 및 반응 온도에 따라 다르나, 통상적으로 약 5 min 내지 약 48 hr, 바람직하게는 약 1 hr 내지 약 12 hr이다.

[0142] 반응 종료후, 수득된 화합물 (VI)은 반응 혼합물 또는 미정제 생성물로서 다음의 반응에 사용할 수 있거나, 또는 통상적인 방법에 따라서 반응 혼합물로부터 단리할 수도 있으며, 또한 통상적인 분리 수단(예를 들어, 재결정화, 증류, 크로마토그래피)에 의해 용이하게 정제할 수 있다.

[0143] 화합물 (V)은 자체 공지의 방법에 따라서 제조할 수 있다.

## [공정 2]

[0145] 공정 2 에서는, 화합물 (VI) 을 산화시켜 화합물 (VII) 을 수득한다.

[0146] 산화는 통상적으로 용매중에서 산화제를 사용하여 수행한다.

[0147] 산화제의 예는 크롬산-아세트산, Jones 시약, 무수 크롬산-피리딘 착물, 이산화망간, 탄산은-셀라이트, 디메틸 술폭시드-옥살릴 클로라이드, 알루미늄 알콕시드-케톤, 테트라프로필암모늄-페루테네이트, 사산화루테늄, 차아염소산-아세트산, 퍼아이오디난 화합물, 디메틸 술폭시드-아세트산 무수물, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥시라디칼-차아염소산, 벤젠술펜아미드-N-할로겐화 숙신이미드, N-할로겐화 숙신이미드, 브롬, 수소화나트륨 등을 포함한다. 이들 중에서도, 이산화망간 및 수소화나트륨이 바람직하고, 이산화망간이 특히 바람직하다.

[0148] 산화제의 사용량은 화합물 (VI) 에 대해서, 통상적으로 약 1 내지 약 30 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 당량이다.

[0149] 용매는 반응에 악영향을 주지 않는 한 특별히 제한은 없으며, 이의 예는 벤젠, 툴루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헥산, 펜탄, 헬탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 에틸 아세테이트, 아세트산 n-부틸 등과 같은 에스테르; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 시클로펜틸 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-트리메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 디클로로메탄, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등과 같은 지방족 할로겐화 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로겐화 탄화수소; 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등과 같은 케톤; 및 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폭시드 등과 같은 비양성자성 극성 용매를 포함한다. 이들은 단독으로 또는 2 종 이상의 적절한 비율의 혼합물로서 사용할 수 있다. 이들 중에서도, 상기 지방족 할로겐화 탄화수소, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드 및 N,N-디메틸아세트아미드가 바람직하다.

[0150] 용매의 사용량은 화합물 (VI) 에 대해서, 통상적으로 1 내지 100 배, 바람직하게는 5 내지 80 배이다.

[0151] 반응 온도는 통상적으로 약 -40 °C 내지 약 200 °C, 바람직하게는 약 0 °C 내지 약 100 °C 이다.

[0152] 반응 시간은 화합물 (VI) 및 산화제의 종류 및 반응 온도에 따라 다르나, 통상적으로 약 5 min 내지 약 48 hr, 바람직하게는 약 1 내지 약 12 hr 이다.

[0153] 반응 종료후, 수득된 생성물은 반응 혼합물 또는 미정제 생성물로서 다음의 반응에 사용할 수 있거나, 또는 통상적인 방법에 따라서 반응 혼합물로부터 단리할 수도 있으며, 또한 통상적인 분리 수단 (예를 들어, 재결정화, 증류, 크로마토그래피)에 의해 용이하게 정제할 수 있다.

## [공정 3]

[0155] 공정 3 에서는, 화합물 (VII) 을 화합물 (VIII) 과 반응시켜 화합물 (IX) 를 수득한다.

[0156] 화합물 (VIII) 은 식:



[0158] (식 중,  $\text{R}^4$  는 상기 정의한 바와 같다)

[0159] 로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (VIIIa) 라 한다) 및 아연으로부터 제조된다.

[0160] 상기 제조는 통상적으로 용매중, 활성화제의 존재하에서 화합물 (VIIIa) 를 아연과 반응시킴으로써 수행된다.

[0161] 아연은 분말상, 플레이크상, 와이어상 또는 호일상의 형태, 특히 바람직하게는 분말상의 형태로 사용된다. 아연은 산으로의 세정에 의해 통상적인 전처리를 실시할 수 있거나, 또는 시판품을 그대로 사용할 수 있다.

[0162] 아연의 사용량은 화합물 (VIIIa) 에 대해서 과량인 것이 바람직하다. 구체적으로는, 화합물 (VIIIa) 에 대해서, 바람직하게는 1 당량 이상, 보다 바람직하게는 1 내지 50 당량, 더욱 바람직하게는 1 내지 5 당량, 특히 바람직하게는 1 내지 3 당량이다.

[0163] 활성화제의 예는 요오드화수소산, 1,2-디브로모에탄, 할로겐화 구리, 할로겐화 은, 트리메틸실릴 클로라이드 및 분자체를 포함한다. 이들 중에서도, 트리메틸실릴 클로라이드가 바람직하다. 또한, 아연-구리 커플, Rieke-Zn, 아연-은-그래파이트, 염화아연-리튬, 염화아연-리튬 나프트할라이드, 초음파로 활성화시킨 아연 및

아연 화합물 등을 사용할 수 있다.

[0164] 활성화제의 사용량은 화합물 (VIIia) 에 대해서, 통상적으로 약 0.01 내지 약 1 당량, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.2 당량이다.

[0165] 반응은, 목적 생성물의 수율 및 순도를 향상시키기 위해서, 아연에 활성화제를 첨가한 후, 수득된 혼합물에 화합물 (VIIia) 를 첨가 (바람직하게는 적하) 함으로써 수행하는 것이 바람직하다.

[0166] 용매는 반응에 악영향을 주지 않는 한 특별히 제한은 없으며, 이의 예는 벤젠, 툴루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헥산, 펜탄, 헵탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등과 같은 에스테르; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 시클로펜틸 메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등과 같은 지방족 할로겐화 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로겐화 탄화수소; 및 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸파롤리돈, 디메틸슬록시드 등과 같은 비양성자성 극성 용매를 포함한다. 이들은 단독으로 또는 2 종 이상의 적절한 비율의 혼합물로서 사용할 수 있다. 이들 중에서도, 상기 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소 및 에테르가 바람직하고, 시클로펜틸 메틸 에테르 및 테트라하이드로푸란이 보다 바람직하다. 용매중에는 소량의 물이 함유되는 것이 바람직하고, 이 양은 특히 바람직하게는 0.005 % 이하이다. 용매로서 테트라하이드로푸란 등과 같은 에테르를 사용하는 경우에는, 필요에 따라서, 이것에 안정화제 (예를 들어, 2,6-디-t-부틸-4-메틸-페놀 등) 를 첨가할 수 있다.

[0167] 용매의 사용량은 화합물 (VIIia) 에 대해서, 통상적으로 1 내지 100 배, 바람직하게는 5 내지 30 배이다.

[0168] 활성화제의 첨가는 통상적으로 약 -40 °C 내지 약 100 °C, 바람직하게는 0 °C 내지 약 60 °C 에서 수행된다. 반응 시간은 활성화제의 종류 및 반응 온도에 따라 다르나, 통상적으로 약 5 min 내지 약 10 hr, 바람직하게는 약 5 min 내지 약 2 hr 이다.

[0169] 화합물 (VIIia) 의 첨가는 통상적으로 약 -40 °C 내지 약 100 °C, 바람직하게는 약 0 °C 내지 약 60 °C 에서 수행된다. 반응 시간은 화합물 (VIIia) 의 종류 및 반응 온도에 따라 다르나, 통상적으로 약 5 min 내지 약 10 hr, 바람직하게는 약 5 min 내지 약 2 hr 이다.

[0170] 화합물 (VIIia) 는 자체 공지의 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0171] 이렇게 제조된 화합물 (VIII) 은 반응 혼합물로서 다음의 화합물 (VII) 과의 반응에 사용된다.

[0172] 화합물 (VIII) 의 사용량은 화합물 (VII) 에 대해서, 통상적으로 약 1 내지 약 10 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 당량이다.

[0173] 또한, 반응을 촉진하기 위해서, 아민을 화합물 (VIII) 에 첨가할 수 있다. 이러한 아민의 예는 피리딘, 루티딘, 퀴놀린, 비피리딜 등과 같은 방향족 아민; 및 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 시클로헥실 디메틸아민, 4-디메틸아미노피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸파롤리딘, N-메틸모르폴린, N,N'-테트라메틸에틸렌디아민 등과 같은 3 차 아민을 포함한다.

[0174] 아민의 사용량은 화합물 (VII) 에 대해서, 통상적으로 약 1 내지 약 20 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 당량이다.

[0175] 용매는 반응에 악영향을 주지 않는 한 특별히 제한은 없으며, 이의 예는 벤젠, 툴루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헥산, 펜탄, 헵탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등과 같은 에스테르; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 시클로펜틸 메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등과 같은 지방족 할로겐화 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로겐화 탄화수소; 및 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸파롤리돈, 디메틸슬록시드 등과 같은 비양성자성 극성 용매를 포함한다. 이들은 단독으로 또는 2 종 이상의 적절한 비율의 혼합물로서 사용할 수 있다. 이들 중에서도, 상기 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소 및 에테르가 바람직하고, 시클로펜틸 메틸 에테르 및 테트라하이드로푸란이 보다 바람직하다.

[0176] 반응 온도는 통상적으로 약 -80 °C 내지 약 150 °C, 바람직하게는 -40 °C 내지 약 20 °C 이다.

[0177] 반응 시간은 화합물 (VII) 및 화합물 (VIII) 의 종류 및 반응 온도에 따라 다르나, 통상적으로 약 5 min 내지

약 20 hr, 바람직하게는 약 30 min 내지 약 5 hr 이다.

[0178] 반응 종료후, 바람직하게는 반응 혼합물에 산을 첨가한다. 반응 혼합물에 산을 첨가함으로써, 화합물 (VIII) 과 혼합되는 아연 (화합물 (VIII)) 의 반응 혼합물중에 잔류하는 아연) 을 제거할 수 있다. 또한, 반응 혼합물에 산을 첨가함으로써, 화합물 (IX) 를 고수율로 수득할 수 있다.

[0179] 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과 같은 무기산; 및 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과 같은 유기산을 포함한다. 이들 중에서도, 화합물 (VIII) 과 혼합되는 아연을 효율적으로 제거할 수 있고, 반응 생성물인 화합물 (IX) 의 분해를 방지할 수 있기 때문에, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 푸마르산 및 말레산이 바람직하고, 시트르산이 특히 바람직하다.

[0180] 산의 사용량은 화합물 (VIII) 에 대해서, 통상적으로 약 1 내지 약 100 배, 바람직하게는 약 5 내지 약 20 배이다.

[0181] 산을 첨가한 후, 수득되는 화합물 (IX) 는 반응 혼합물 또는 미정제 생성물로서 다음의 반응에 사용할 수 있거나, 또는 통상적인 방법에 따라서 반응 혼합물로부터 단리할 수도 있으며, 또한 통상적인 분리 수단 (예를 들어, 재결정화, 증류, 크로마토그래피) 에 의해 용이하게 정제할 수 있다.

[0182] 상기 화합물 (VII) 과 화합물 (VIII) 을 비대칭 리간드의 존재하에서 반응시킴으로써 광학 활성 화합물 (IX) 를 수득할 수 있다.

[0183] 비대칭 리간드의 예는 광학 활성 아미노알코올 유도체, 광학 활성 알코올 유도체 및 광학 활성 아민 유도체를 포함한다. 광학 활성 아미노알코올 유도체의 예는 신코닌, 신코니딘, 퀴니딘, 키닌 등과 같은 신코나 알칼로이드; N-메틸에페드린, 노르에페드린, 3-옥소-(디메틸아미노)이소보르네올, 1-메틸-2-피롤리딘메탄올, 1-벤질-2-피롤리딘메탄올, 2-[히드록시(디페닐)메틸]-1-메틸파롤리딘 및 2,2'-{벤젠-1,3-디일비스[메탄디일(메틸아미노)]}비스(1-페닐프로판-1-올)을 포함한다. 광학 활성 알코올 유도체의 예는 1,2-비나프톨을 포함한다. 광학 활성 아민 유도체의 예는 스트리크닌 및 스파르테인을 포함한다. 비대칭 리간드의 선택에 의해서 원하는 입체 배치를 갖는 화합물 (IX) 를 수득할 수 있다.

[0184] 비대칭 리간드의 사용량은 화합물 (VII) 에 대해서, 통상적으로 약 0.01 내지 약 5 당량, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 2 당량이다.

[0185] 공정 3 은 또한 상기 화합물 (VIII) 대신에, 브롬 원자를 요오드 원자로 대체한 화합물 (VIII) 을 사용하여 수행할 수 있다.

[0186] [공정 4]

[0187] 공정 4 에서는, 화합물 (IX) 를 환원시켜 화합물 (X) 을 수득한다.

[0188] 반응은 통상적으로 용매중, 금속 하이드라이드 치화합물의 존재하에서 수행된다. 본 반응에는 금속 할라이드를 첨가할 수 있다.

[0189] 금속 하이드라이드 치화합물의 예는 수소화붕소나트륨, 수소화붕소리튬, 수소화붕소칼륨, 수소화붕소시아노나트륨 등과 같은 알칼리 금속 하이드라이드 치화합물; 및 수소화붕소아연을 포함한다. 이들 중에서도, 수소화붕소나트륨, 수소화붕소리튬, 수소화붕소칼륨 등과 같은 알칼리 금속 하이드라이드 치화합물이 바람직하고, 수소화붕소나트륨 및 수소화붕소칼륨이 보다 바람직하며, 수소화붕소나트륨이 특히 바람직하다.

[0190] 금속 하이드라이드 치화합물의 사용량은 화합물 (IX) 1 mol 에 대해서, 통상적으로 1 내지 50 mol, 바람직하게는 2 내지 10 mol 이다.

[0191] 금속 할라이드의 예는 염화알루미늄, 브롬화알루미늄 등과 같은 할로겐화 알루미늄; 요오드화리튬, 염화리튬, 브롬화리튬 등과 같은 할로겐화 리튬; 염화마그네슘, 브롬화마그네슘 등과 같은 할로겐화 마그네슘; 염화칼슘, 브롬화칼슘 등과 같은 할로겐화 칼슘; 염화아연, 브롬화아연 등과 같은 할로겐화 아연; 염화철, 염화주석 및 불화붕소를 포함한다. 이들 중에서도, 염화칼슘, 브롬화칼슘 등과 같은 할로겐화 칼슘; 및 염화아연, 브롬화아연 등과 같은 할로겐화 아연이 바람직하고, 염화칼슘, 브롬화칼슘 등과 같은 할로겐화 칼슘이 보다 바람직하며, 염화칼슘이 특히 바람직하다.

[0192] 금속 할라이드의 사용량은 화합물 (IX) 1 mol 에 대해서, 통상적으로 0.1 내지 10 mol, 바람직하게는 0.1 내지

5 mol 이다.

[0193] 용매는 반응에 악영향을 주지 않는 한 특별히 제한은 없으며, 이의 예는 벤젠, 틀루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헥산, 펜탄, 헵탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등과 같은 지방족 할로겐화 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로겐화 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 2-메틸-1-프로판올 등과 같은 알코올; 및 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술포시드 등과 같은 비양성자성 극성 용매를 포함한다. 이들은 단독으로 또는 2 종 이상의 적절한 비율의 혼합물로서 사용할 수 있다. 이들 중에서도, 상기 에테르 및 알코올이 바람직하고, 에테르-알코올 혼합 용매가 보다 바람직하며, 테트라하이드로푸란-에탄올 혼합 용매 및 테트라하이드로푸란-메탄올 혼합 용매가 특히 바람직하다.

[0194] 용매의 사용량은 화합물 (IX)에 대해서, 1 내지 50 배, 바람직하게는 10 내지 30 배이다.

[0195] 반응 온도는 통상적으로 약 -80 °C 내지 약 200 °C, 바람직하게는 약 -40 °C 내지 약 40 °C이다.

[0196] 반응 시간은 화합물 (IX), 금속 하이드라이드 착화합물 및 금속 할라이드의 종류 및 반응 온도에 따라 다르나, 통상적으로 약 5 min 내지 약 48 hr, 바람직하게는 약 3 내지 약 24 hr이다.

[0197] 반응 종료후, 수득되는 화합물 (X)은 반응 혼합물 또는 미정제 생성물로서 다음의 반응에 사용할 수 있거나, 또는 통상적인 방법에 따라서 반응 혼합물로부터 단리할 수도 있으며, 또한 통상적인 분리 수단 (예를 들어, 재결정화, 증류, 크로마토그래피)에 의해 용이하게 정제할 수 있다.

[0198] [공정 5]

[0199] 공정 5에서는, 화합물 (X)을 고리화 및 탈보호시킴으로써 6-(7-히드록시-6,7-디하이드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염을 수득한다.

[0200] 이 반응은 통상적으로 용매중에서, (i) 화합물 (X)을 히드록실의 이탈기로의 전환제와 반응시키고, (ii) 수득되는 화합물을 염기와 반응 (고리화 및 탈보호) 시킴으로써 수행된다.

[0201] 상기 (i) 및 (ii)의 반응은 동시에 또는 특별한 순서없이 단계적으로 수행될 수 있다.

[0202] 히드록실의 이탈기로의 전환제의 예는 메탄술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드 등과 같은 할로겐화 술포닐; 및 사염화탄소-트리페닐포스핀, N-클로로숙신이미드-트리페닐포스핀, 티오닐 클로라이드, 염화리튬, 사브롬화탄소-트리페닐포스핀, N-브로모숙신이미드-트리페닐포스핀, 삼브롬화인, 브롬화인, 브롬화나트륨, 요오드화나트륨, 이미다졸-요오드-트리페닐포스핀 등과 같은 할로겐화제를 포함한다. 이들 중에서도, 메탄술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드 등과 같은 할로겐화 술포닐이 바람직하고, 메탄술포닐 클로라이드가 특히 바람직하다.

[0203] 히드록실의 이탈기로의 전환제의 사용량은 화합물 (X)에 대해서, 통상적으로 1 내지 10 당량, 바람직하게는 1 내지 5 당량, 특히 바람직하게는 1 내지 2 당량이다.

[0204] 염기의 예는 유기 염기 및 무기 염기를 포함한다. 유기 염기의 예는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 트리(n-프로필)아민, 트리(n-부틸)아민, 시클로헥실디메틸아민, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린 등과 같은 3 차 아민; 및 피리딘, 루티딘, N,N-디메틸아닐린 등과 같은 방향족 아민을 포함한다. 이들 중에서도, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등과 같은 3 차 아민이 바람직하다. 무기 염기의 예는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화칼슘, 수산화바륨 등과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 수산화물; 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등과 같은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 탄산염; 및 인산일수소이나트륨, 인산일수소이칼륨, 인산삼나트륨, 인산삼칼륨 등과 같은 인산염을 포함한다. 이들 중에서도, 탄산나트륨 및 탄산수소칼륨이 바람직하다.

[0205] 염기의 사용량은 화합물 (X)에 대해서, 통상적으로 0.1 내지 10 당량, 특히 바람직하게는 1 내지 2 당량이다.

사용되는 염기는 단독, 또는 2 종 이상을 조합한 것일 수 있다. 예를 들어, 염기를 2 종 이상 조합하여 사용하는 경우, 화합물 (X)과 히드록실의 이탈기로의 전환제의 반응에 아민을 첨가할 수 있으며, 상기 반응에 의해 수득되는 생성물과 반응 혼합물중에 존재하는 염기의 반응 (고리화 및 탈보호)에 무기 염기를 첨가할 수 있다.

- [0206] 용매는 반응에 악영향을 주지 않는 한 특별히 제한은 없으며, 이의 예는 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헥산, 펜탄, 헵탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 시클로펜틸 메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등과 같은 지방족 할로겐화 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로겐화 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 2-메틸-1-프로판올 등과 같은 알코올; 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸파롤리돈, 디메틸슬록시드 등과 같은 비양성자성 극성 용매; 및 물을 포함한다. 이들은 단독으로 또는 2 종 이상의 적절한 비율의 혼합물로서 사용할 수 있다. 이들 중에서도, 상기 방향족 탄화수소, 에테르, 비양성자성 극성 용매 및 물이 바람직하고, 톨루엔, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 및 물이 보다 바람직하며, 테트라하이드로푸란, 메탄올, 아세토니트릴 및 물이 더욱 바람직하고, 테트라하이드로푸란-물 혼합 용매가 특히 바람직하다.
- [0207] 용매의 사용량은 화합물 (X)에 대해서, 1 내지 50 배, 바람직하게는 5 내지 30 배이다.
- [0208] 반응 종료후, 수득되는 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드는 통상적인 방법에 따라서 반응 혼합물로부터 단리할 수 있으며, 또한 통상적인 분리 수단 (예를 들어, 재결정화, 증류, 크로마토그래피)에 의해 용이하게 정제할 수 있다.
- [0209] 예를 들어, 정제는 미정제 생성물을 물-메탄올에 용해시키고, 수득된 용액에 냉각하에서 물을 적하함으로써 수행된다.
- [0210] 본 명세서에 있어서, 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드는 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 및 6-((7R)-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드를 포함한다.
- [0211] 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드는 염의 형태, 바람직하게는 약리학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 상기 염의 예는 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 및 염기성 또는 산성 아미노산과의 염을 포함한다.
- [0212] 무기 염기와의 염의 바람직한 예는 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리 토금속염; 알루미늄염; 및 암모늄염을 포함한다.
- [0213] 유기 염기와의 염의 바람직한 예는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민[트리스(히드록시메틸)메틸아민], tert-부틸아민, 시클로헥실아민, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 N,N-디벤질에틸렌디아민과의 염을 포함한다.
- [0214] 무기산과의 염의 바람직한 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산 또는 인산과의 염을 포함한다.
- [0215] 유기산과의 염의 바람직한 예는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 속신산, 말산, 메탄솔폰산, 벤zen솔폰산 또는 p-톨루엔솔폰산과의 염을 포함한다.
- [0216] 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예는 아르기닌, 리신 또는 오르니틴과의 염을 포함한다.
- [0217] 산성 아미노산과의 염의 바람직한 예는 아스파르트산 또는 글루탐산과의 염을 포함한다.
- [0218] 본 명세서에 있어서, 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드는 수화물 또는 비-수화물의 형태일 수 있다. 이들은 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드에 포함된다.
- [0219] 화합물 (V), 화합물 (VI), 화합물 (VII), 화합물 (IX) 및 화합물 (X)은 염의 형태일 수 있으며, 이의 예는 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드의 염과 유사한 것들을 포함한다.
- [0220] 본 발명의 제조 방법에 의해 수득되는 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염은, WO 2009/057795 등에 기재된 방법에 따라서, 안드로겐-비의존성 전립선암 등의 예방제 또는 치료제로서 사용될 수 있다.
- [0221] 실시예
- [0222] 이하에서, 참고예 및 실시예를 들어 본 발명을 보다 구체적으로 설명하지만, 이들에 의해 본 발명이 한정되는

것은 아니다.

[0223] 참고예 및 실시예에 있어서, 실온은 약 25 °C 를 의미한다.

#### 참고예 1

[0225] 4-포르밀이미다졸 (30.0 g, 0.30 mmol) 에 툴루엔 (300 mL) 및 트리에틸아민 (35.0 g, 0.34 mol) 을 첨가한 후, 이것에 N,N-디메틸아미노술포닐 클로라이드 (50.0 g, 0.34 mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70 °C 에서 20 hr 동안 교반하고, 불용성 물질을 여과하여 수집하고, 툴루엔 (300 mL) 으로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정에 물 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (300 mL) 를 첨가하고, 결정을 실온에서 교반하면서 용해시켰다. 유기층과 수성층을 분리하였다. 수득된 수성층을 에틸 아세테이트 (200 mL) 로 추출하고, 유기층과 수성층을 분리하였다. 수득된 유기층과 미리 수득한 유기층을 합하였다. 이들 조작을 2 회 반복하고, 유기층을 감압하에서 완전히 농축시켜 미정제 결정 (32.0 g) 을 수득하였다. 미정제 결정에 에틸 아세테이트 (90 mL) 를 첨가하고, 결정을 약 60 °C 로 가열하면서 용해시켰다. 이 용액을 30 °C 로 서서히 냉각시켜 재결정화시키고, 이것에 헥산 (180 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트/헥산 (1:2, 부피비) 혼합 용매 (45 mL) 로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 1-N,N-디메틸아미노술포닐-4-포르밀-1H-이미다졸 (29.4 g, 0.14 mmol) 을 수득하였다. 수율 48 %.

[0226]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.93 (s, 6H), 7.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.95 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 204.0365, 실측값: 204.0438.

#### 참고예 2

[0228] 4-포르밀이미다졸 (20.0 g, 208.14 mmol) 및 p-툴루엔술포닐 클로라이드 (43.7 g, 229.0 mmol) 를 N,N-디메틸아세트아미드 (200 mL) 에 혼탁시켰다. 수득된 혼탁액에 트리에틸아민 (23.2 g, 229.0 mmol) 을 10 °C 이하에서 적하하고, 혼합물을 10 °C 이하에서 1 hr 이상 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 n-헵탄 (60 mL) 을 30 °C 이하에서 첨가하였다. 수득된 용액에 물 (240 mL) 을 30 °C 이하에서 적하하여 결정화시켰다. 혼합물을 실온에서 1 hr 이상 동안 교반하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 물 (300 mL) 로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C 의 외부 온도에서 건조시켜 1-토실-4-포르밀-1H-이미다졸 (44.2 g, 176.6 mmol) 을 수득하였다. 수율 85 %.

[0229]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (s, 1H), 7.54–7.56 (m, 2H), 8.06–8.08 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

#### 참고예 3

[0231] 4-포르밀이미다졸 (11.7 g, 121.8 mmol) 및 아세토니트릴 (59 mL) 을 공급하고, 이것에 트리에틸아민 (13.6 g, 133.9 mmol) 을 30 °C 이하에서 첨가하였다. 그 후, 이것에 벤젠술포닐 클로라이드 (23.7 g, 133.9 mmol) 의 THF (35 mL) 용액을 30 °C 이하에서 적하하고, 혼합물을 실온에서 1 hr 이상 동안 교반하였다. 반응후, 이것에 물 (94 mL) 을 30 °C 이하에서 적하하여 결정화시키고, 혼합물을 실온에서 1 hr 이상 동안 교반하고, 10 °C 이하로 냉각시키고, 1 hr 이상 동안 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 아세토니트릴/물 (1:2, 부피비) 혼합 용매 (35 mL) 로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C 의 외부 온도에서 건조시켜 1-(페닐술포닐)-4-포르밀-1H-이미다졸 (20.0 g, 84.7 mmol) 을 수득하였다. 수율 70 %.

[0232]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.74–7.77 (m, 2H), 7.88–7.89 (m, 1H), 8.19–8.21 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 237.0289, 실측값: 237.0330.

#### 참고예 4

[0234] 4-포르밀이미다졸 (10.0 g, 104.1 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (100 mL) 용액에 트리에틸아민 (12.6 g, 124.9 mmol) 및 촉매량의 4-디메틸아미노파리딘 (2.5 g, 20.8 mmol) 을 첨가하였다. 이것에 디-t-부틸-디카보네이트 (27.3 g, 124.9 mmol) 의 THF (50 mL) 용액을 30 °C 이하에서 적하하고, 혼합물을 실온에서 1 hr 이상 동안 교반하였다. 반응후, 이것에 물 (100 mL) 을 30 °C 이하에서 적하하여 반응액을 급냉시키고, 이것에 에틸

아세테이트 (200 mL) 를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 약 30 mL 의 부피로 농축시켰다. 전류물에 디이소프로필 에테르 (100 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 20 mL 의 부피로 농축시켰다. 이들 조작을 2 회 반복하여 부피를 약 20 mL 로 조정하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르 (20 mL) 로 세정한 후, 물 (50 mL) 로 2 회 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C 의 외부온도에서 건조시켜 t-부틸 4-포르밀-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (16.0 g, 81.5 mmol) 를 수득하였다. 수율 78 %.

[0235]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60 (s, 9H), 8.37–8.39 (m, 2H), 9.81 (s, 1H).

#### 참고예 5

[0237] 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 (5.20 kg, 16.9 mol), 에탄올 (130 L) 및 활성탄 (260 g) 을 실온에서 교반하고, 불용성 물질을 여과 제거하고, 에탄올 (15.6 L) 로 세정하였다. 상기 조작을 3 회 반복하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 이것에 (2S,3S)-타르트라닐산 (15.95 kg, 70.8 mol) 및 에탄올 (20.8 L) 을 첨가하였다. 혼합물을 약 50 °C 로 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 약 4 hr 동안 교반하고, 약 0 °C 로 냉각시키고, 약 1 hr 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하여 수집하고, 에탄올 (31.2 L) 로 세정하였다. 에탄올 (156 L) 中의 상기 수득된 습성 결정 (약 23 kg) 을 실온에서 약 2 hr 동안 교반하고, 혼합물을 약 0 °C 로 냉각시키고, 약 1 hr 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하여 수집하고, 에탄올 (31.2 L) 로 세정하였다. 수득된 습성 결정 (약 20 kg) 을 1 mol/L 수산화나트륨 수용액 (104 L) 에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 약 1 hr 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하여 수집하고, 물 (93.6 L) 로 세정하고, 감압하에서 일정량까지 건조시켜 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 1 수화물 (4.11 kg, 12.6 mol) 을 수득하였다. 수율 25 %. 5.6 wt% 물 함유 (Karl-Fisher 물 측정에 의함).

[0238] 도 1 에 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 1 수화물의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

#### 참고예 6

[0240] 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 1 수화물 (4.05 kg, 12.4 mol) 을 60 % 메탄올 수용액 (118 L) 에 첨가하고, 약 70 °C 로 가열하면서 용해시켰다. 이것에 활성탄 (203 g) 을 동일 온도에서 첨가하고, 불용성 물질을 여과 제거하고, 60 % 메탄올 수용액 (11.6 L) 으로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 약 73 °C 로 가열하여 석출된 결정을 용해시키고, 용액을 약 55 °C 로 냉각시키고, 이것에 물 (25.9 L) 을 첨가하였다. 냉각시키면서, 혼합물을 실온에서 약 1 hr 동안, 이어서 약 0 °C 에서 약 2 hr 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하여 수집하고, 50 % 메탄올 수용액 (12.2 L) 으로 세정하고, 감압하에서 일정량까지 건조시켜 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 무수물 (3.13 kg, 10.2 mol) 을 수득하였다. 수율 82 %.

[0241] 도 2 에 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 무수물의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

#### 참고예 7

[0243] 6-브로모-2-나프토산 (10.1 g, 40.1 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (4.75 g, 65.0 mmol) 를 툴루엔 (80 mL) 에 첨가하였다. 반응 혼합물에 티오닐 클로라이드 (5.7 g, 48.2 mmol) 를 45 내지 50 °C 에서 적하하고, 혼합물을 1 hr 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을, 트리에틸아민 (11.4 g, 112.4 mmol) 및 40 % 메틸아민 메탄올 용액 (8.1 g, 104.4 mmol) 을 툴루엔 (80 mL) 에 첨가하여 제조한 용액에 10 내지 25 °C 에서 적하하고, 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL) 을 적하하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 메탄올/물 (2:8) 혼합 용매 (25 mL) 로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 습성 결정 전량을 N,N-디메틸아세트아미드 (70 mL) 에 첨가하고, 60 °C 로 가열하면서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이것에 물 (140 mL) 을 적하하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 물 (80 mL) 로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 습성 결정 전량을 실온에서 교반하면서 에틸아세테이트 (25 mL) 에 혼탁시켰다. 결정을 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트 (5 mL) 로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드 (9.4 g, 35.6 mmol) 를 수득하였다. 수율 89 %.

[0244]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.93 – 8.03 (m, 3H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NOBr [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 264.0024, 실측값: 264.0019; C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>NOBr 의 분석 계산값: C, 54.57; H, 3.82; N, 5.30; Br, 30.25, 실측값: C, 54.56; H, 3.70; N, 5.34; Br, 30.23.

#### 참고예 8

[0246] 질소 분위기하에서, o-브로모트리플루오로메틸벤젠 (1.35 kg, 6.00 mol) 을 테트라하이드로푸란 (7.9 L) 에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70 °C 로 냉각시키고, 이것에 1.6 mol/L n-부틸리튬 혼합액 (3.75 L, 6.00 mol) 을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 약 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물을, 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드 (1.13 kg, 4.28 mol) 를 질소 분위기하에 -70 °C 에서 THF (62.2 L) 에 첨가하여 제조한 혼합액에 동일 온도에서 적하하고, 혼합물을 1.5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 1.6 mol/L n-부틸리튬 혼합액 (2.67 L, 4.27 mol) 및 1-트리틸-4-포르밀-1H-이미다졸 (1.21 kg, 3.58 mol) 의 THF (7.9 L) 혼합액을 동일 온도에서 순차적으로 적하하고, 혼합물을 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10 °C 로 승온시키고, 이것에 20 w/v% 염화암모늄 수용액 (17.0 L) 을 -10 내지 0 °C 에서 적하하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트 (11.3 L) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트 (11.3 L) 로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 6-[히드록시(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드 (1.31 kg, 2.50 mol) 를 수득하였다. 수율 58 %.

#### 참고예 9

[0248] 글루코사민 염산염 (200 g, 0.928 mol) 에 물 (300 mL) 및 암모늄 티오시아네이트 (212 g, 2.78 mol, 3.0 당량) 를 25 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 80 내지 89 °C 에서 8 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 60 °C 로 냉각시키고, 이것에 물 (300 mL) 및 시드 결정을 첨가하고, 혼합물을 25 내지 40 °C 에서 15 hr 동안 교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 물 (100 mL) 로 2 회 세정하고, 일정량까지 진공 건조 (50 °C) 시켜 (1R,2S,3R)-1-(2-슬파닐-1H-이미다졸-4-일)부탄-1,2,3,4-테트라올 (101.4 g) 을 수득하였다. 수율 50 %.

#### 참고예 10

[0250] 질소 기류하에서, (1R,2S,3R)-1-(2-슬파닐-1H-이미다졸-4-일)부탄-1,2,3,4-테트라올 (10 g, 45.4 mmol) 에 물 (40 mL) 을 첨가하고, 수득된 혼탁액에 30 % 과산화수소수 (15.4 g, 136 mmol, 3.0 당량) 의 물 (40 mL) 희석 수용액을 17 내지 43 °C 에서 10 min 에 걸쳐 적하하였다 (화합물이 서서히 용해되어 균일한 담황색 용액이 수득되었다). 반응 혼합물을 24 내지 36 °C 에서 4 hr 동안 교반하고, 탄산바륨 (27 g, 136 mmol, 3.0 당량) 을 24 내지 26 °C 에서 5 min 에 걸쳐 첨가하고 (pH 7 로 중화), 혼합물을 25 내지 26 °C 에서 1 hr 20 min 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 물 (40 mL) 로 세정하였다. 여과액 및 세정액에 아황산나트륨 (11.4 g, 90.8 mmol, 2.0 당량) 을 20 내지 32 °C 에서 5 min 에 걸쳐 첨가하였다. 수득된 수용액을 26 내지 32 °C 에서 1 hr 30 min 동안 교반하여 (1R,2S,3R)-1-(1H-이미다졸-4-일)부탄-1,2,3,4-테트라올의 수용액을 수득하였다. 이 수용액에 과요오드산나트륨 (29.1 g, 136 mmol, 3.0 당량) 을 12 내지 30 °C 에서 10 min 에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 27 내지 30 °C 에서 1 hr 30 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 과요오드산나트륨 (2.91 g, 13.6 mmol, 0.3 당량) 을 27 내지 30 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 27 내지 30 °C 에서 2 hr 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 물 (10 mL) 로 4 회 세정하였다. 여과액 및 세정액에 메탄올 (500 mL) 을 첨가하고, 무기염을 여과 제거하고, 메탄올 (50 mL) 로 2 회 세정하였다. 여과액 및 세정액에 활성탄 (3 g, SHIRASAGI A, 상품명) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 메탄올로 세정하였다. 여과액 및 세정액을 감압하에서 농축시켜 미정제 화합물 (9.37 g) 을 수득하였다. 미정제 화합물에 물 (3 mL) 및 시드 결정을 첨가하여 결정화시키고, 혼합물을 실온에서 24 hr 동안, 이어서 냉장하에서 2 hr 동안 교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 냉수 (1 mL) 로 세정하고, 일정량까지 진공 건조 (50 °C) 시켜 4(5)-포르밀이미다졸 (2.35 g) 을 수득하였다. 수율 54 %.

#### 참고예 11

[0252] 4(5)-포르밀이미다졸 (2 g, 20.8 mmol) 에 DMAc (30 mL) 및 트리에틸아민 (3.5 mL, 25.0 mmol, 1.2 당량) 을 첨가한 후, 이것에 트리틸 클로라이드 (4.06 g, 14.6 mmol, 0.7 당량) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물에 물 (60 mL) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 hr 동안

교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 물로 세정하고, 일정량까지 진공 건조 ( $50^{\circ}\text{C}$ ) 시켜 미정제 화합물 (4.6 g) 을 수득하였다. 미정제 화합물 (0.2 g) 에 메탄올 (1 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 메탄올 (0.2 mL) 로 세정하고, 일정량까지 진공 건조 ( $50^{\circ}\text{C}$ ) 시켜 1-트리틸-4-포르밀-1H-이미다졸 (0.14 g) 을 수득하였다. 수율 65 %.

#### [0253] 실시예 1

[0254] 질소 분위기하에서, 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드 (7.0 g, 26.5 mmol) 를 테트라히드로푸란 (175 mL) 에 첨가한 후, 이것에 2.0 mol/L 이소프로필염화마그네슘 테트라히드로푸란 용액 (13.7 mL) 을 실온에서 적하하였다. 반응 혼합물을  $-30^{\circ}\text{C}$  로 냉각시키고, 이것에 1.6 mol/L n-부틸리튬 헥산 용액 (26.6 mL) 을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1-트리틸-4-포르밀-1H-이미다졸 (13.5 g, 39.9 mmol) 의 테트라히드로푸란 (140 mL) 용액을  $-20^{\circ}\text{C}$  에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$  로 승온시키고, 1 hr 동안 교반하고, 이것에 20 w/v% 염화암모늄 수용액 (105 mL) 을 적하하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 약 90 mL 의 부피로 농축시켰다. 잔류물에 테트라히드로푸란 (140 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 90 mL 의 부피로 농축시켰다. 잔류물에 아세톤 (140 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 140 mL 의 부피로 농축시켰다. 이들 조작을 3 회 반복하였다. 잔류물에 아세톤을 첨가하여 부피를 약 180 mL 로 조정하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 아세톤 (70 mL) 으로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 6-[히드록시(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드 (10.3 g, 19.7 mmol) 를 수득하였다. 수율 74 %.

[0255]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.84 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 5.76 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.98–7.13 (m, 6H), 7.28 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.32–7.50 (m, 9H), 7.55 (dd,  $J = 8.5$ , 1.6 Hz, 1H), 7.83–7.99 (m, 4H), 8.37 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 524.2338, 실측값: 524.2325; C<sub>35</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 의 분석 계산값: C, 80.28; H, 5.58; N, 8.02, 실측값: C, 80.17; H, 5.80; N, 7.81.

#### [0256] 실시예 2

[0257] 질소 분위기하에서, 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드 (1.0 g, 3.79 mmol) 를 테트라히드로푸란 (25 mL) 에 첨가한 후, 이것에 1.0 mol/L 디부틸마그네슘 헵탄 용액 (2.0 mL) 을 실온에서 적하하였다. 수득된 용액을  $-13^{\circ}\text{C}$  로 냉각시키고, 이것에 1.6 mol/L n-부틸리튬 헥산 용액 (2.6 mL) 을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1-트리틸-4-포르밀-1H-이미다졸 (1.4 g, 4.2 mmol) 의 테트라히드로푸란 (15 mL) 용액을  $-11^{\circ}\text{C}$  에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2.5 hr 에 걸쳐  $6^{\circ}\text{C}$  로 승온시키고, 이것에 20 w/v% 염화암모늄 수용액 (30 mL) 을 적하하였다. 유기층을 분리하고, 정량하여 6-[히드록시(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드 (1.2 g, 2.24 mmol) 를 수득하였다. 수율 71 %.

#### [0258] 실시예 3

[0259] 6-[히드록시(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드 (10.0 g, 19.1 mmol) 및 이산화망간 (10.0 g, 115.0 mmol) 을 N,N-디메틸아세트아미드 (25 mL) 와 에틸 아세테이트 (63 mL) 의 혼합 용매에 첨가하고, 혼합물을  $60^{\circ}\text{C}$  에서 3 hr 동안 교반하였다. 불용성 물질을 동일 온도에서 여과 제거하고, 에틸 아세테이트 (60 mL) 로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 감압하에서 30 mL 의 부피로 농축시켰다. 잔류물에 디이소프로필 에테르 (100 mL) 를 적하하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르 (30 mL) 로 세정하여 미정제 습성 결정 (26.4 g) 을 수득하였다. 미정제 습성 결정 (10.8 g) 을 에틸 아세테이트 (54 mL) 에 첨가하고, 혼합물을  $60^{\circ}\text{C}$  로 승온시키고, 0.5 hr 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이것에 디이소프로필 에테르 (108 mL) 를 적하하였다. 혼합물을  $5^{\circ}\text{C}$  로 냉각시키면서 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트 (2:1, 부피비) 혼합 용매 (27 mL) 로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 N-메틸-6-[(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (8.2 g, 15.7 mmol) 를 수득하였다. 수율 82 %.

[0260]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.85 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 7.17–7.22 (m, 6H), 7.40–7.50 (m, 9H), 7.69 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 8.5$ , 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 18.4$ , 8.7 Hz,

2H), 8.21 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.68 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 522.2182; 실측값: 522.2177; C<sub>35</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 의 분석 계산값: C, 80.59; H, 5.22; N, 8.06, 실측값: C, 80.51; H, 5.17, N, 8.10.

#### [0261] 실시예 4

[0262] 6-[히드록시(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드 (10.0 g, 19.1 mmol) 및 이산화망간 (6.6 g, 75.9 mmol) 을 N,N-디메틸아세트아미드 (85 mL) 에 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 2 hr 동안 교반하였다. 불용성 물질을 동일 온도에서 여과 제거하고, N,N-디메틸아세트아미드 (40 mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 40 °C로 냉각시키고, 이것에 물 (60 mL)을 적하하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 물 (50 mL)로 세정하였다. 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 미정제 결정 (9.5 g)을 수득하였다. 에틸 아세테이트 (100 mL)를 40 °C로 승온시키고, 이것에 미정제 결정 (9.5 g)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 50 °C로 승온시키고, 0.5 hr 동안 교반하였다. 용매 (20 mL)를 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 실온으로 냉각시키고, 이것에 디이소프로필 에테르 (80 mL)를 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트 (1:1, 부피비) 혼합 용매 (30 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 N-메틸-6-[(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (8.9 g, 17.1 mmol)를 수득하였다. 수율 89 %.

#### [0263] 실시예 5

[0264] 질소 분위기하에서, 6-[히드록시(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드 (1.0 g, 1.91 mmol)를 N,N-디메틸아세트아미드 (50 mL)에 첨가한 후, 수소화나트륨 (오일, 0.15 g, 3.85 mmol)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 약 60 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (50 mL) 및 1 mol/L 염산 (5 mL)을 실온에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 45 min 간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 2 hr 동안 교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 물 (30 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 N-메틸-6-[(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (0.89 g, 1.71 mmol)를 수득하였다. 수율 90 %.

#### [0265] 실시예 6

[0266] 질소 분위기하에서, 아연 분말 (15.0 g, 229.4 mmol)을 테트라히드로푸란 (57 mL)에 혼탁시키고, 이것에 트리메틸실릴 클로라이드 (1.5 mL, 11.5 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물을 40 °C로 가열하고, 이것에 에틸 브로모아세테이트 (12.7 mL, 114.5 mmol)의 테트라히드로푸란 (144 mL) 용액을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 정착시키고, 과량의 아연을 여과 제거하여, (브로모(2-에톡시-2-옥소에틸)아연을 함유하는 반응 혼합물 (이하, Reformatsky 시약으로 약기함)을 수득하였다. 제조한 Reformatsky 시약 (89.6 mL, 2.5 eq. 상당)을 0 °C로 냉각시키고, 이것에 신코닌 (7.1 g, 24.0 mmol), 피리딘 (6.2 mL, 76.8 mmol) 및 테트라히드로푸란 (80 mL)을 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물을 -25 °C로 냉각시키고, 이것에 N-메틸-6-[(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (10.0 g, 19.2 mmol) 및 테트라히드로푸란 (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 45 min 동안 교반하였다. 이것에 Reformatsky 시약 (35.7 mL, 1.0 eq. 상당)을 동일 온도에서 첨가하고, 혼합물을 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (140 mL) 및 20 w/v% 시트르산 수용액 (140 mL)을 10 °C 이하에서 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 5 °C에서 10 % 염화나트륨-함유 20 w/v% 시트르산 수용액 (100 mL) (2 회), 5 w/v% 수성 중탄산나트륨 (100 mL) (3 회) 및 물 (100 mL)로 세정하였다. 유기층을 감압하에서 60 mL의 부피로 농축시켰다. 잔류물에 메탄올 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 60 mL의 부피로 농축시켰다. 잔류물에 메탄올을 첨가하여 부피를 200 mL로 조정하였다. 이것에 물 (20 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 hr 동안 교반하였다. 그 후, 이것에 물 (140 mL)을 동일 온도에서 적하하고, 혼합물을 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 메탄올/물 (1:3, 부피비) 혼합 용매 (60 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 에틸 (3S)-3-히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (11.3 g, 18.5 mmol)를 수득하였다. 수율: 97 %. 거울상이성질체 초과량: 96 %ee.

[0267] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.20 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 6.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 6H), 7.31 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 9H), 7.73 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz,

1H), 7.82–7.95 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.58 (q, J = 4.7 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>39</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 610.2706, 실측값: 610.2698; C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 의 분석 계산값: C, 76.83; H, 5.79; N, 6.89, 실측값: C, 76.79; H, 5.95; N, 6.81.

[0268]

실시예 7

[0269]

무수 염화칼슘 (4.55 g, 41.0 mmol)의 에탄올 (62.5 mL) 용액에 수소화붕소나트륨 (3.11 g, 82.0 mmol)을 -7 °C에서 첨가하고, 혼합물을 -7 °C에서 30 min간 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸(3S)-3-히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프ти]-3-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (10.0 g, 16.4 mmol)의 테트라하이드로푸란 (80 mL) 및 테트라하이드로푸란 (20 mL) 용액을 -5 °C에서 적하하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 8 hr동안 교반하고, 이것에 물 (80 mL), 1 mol/L 염산 (82 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL)를 5 °C에서 적하하고, 혼합물을 교반하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (82 mL)을 5 °C에서 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 동일 온도에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (82 mL)을 5 °C에서 다시 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 동일 온도에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 9.5로 조정하였다. 분리한 유기층을 10 w/v% 염수 (100 mL)로 세정하였다. 분리한 유기층에 물 (120 mL)을 첨가하고, 혼합물을 60 °C로 4 hr동안 가열하면서 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에 동일 온도에서 약 38 mL의 부피로 농축시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트 (80 mL)를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 38 mL의 부피로 농축시켰다. 이들 조작을 3회 반복하였다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하여 부피를 약 38 mL로 조정하였다. 이것에 디이소프로필 에테르 (75 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5 °C로 냉각하면서 교반하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트 (2:1, 부피비) 혼합 용매 (30 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (8.7 g, 15.3 mmol)를 수득하였다. 수율 94 %. 거울상이성질체 초과량: 94 %ee.

[0270]

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.19–2.35 (m, 1H), 2.40–2.49 (m, 1H), 2.83 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.38 (ddd, J = 19.2, 8.8, 5.4 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.7 (s, 1H), 6.9 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00–7.12 (m, 6H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34–7.45 (m, 9H), 7.75 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.82–7.97 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.6 (q, J = 4.3 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>의 계산값: 568.2600, 실측값: 568.2590.

[0271]

실시예 8

[0272]

THF (100 mL) 및 물 (63 µg, 3.5 mmol)에 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (10.0 g, 17.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 °C로 냉각시키고, 이것에 에틸디이소프로필아민 (3.41 g, 26.4 mmol) 및 메탄솔포닐 클로라이드 (3.03 g, 26.4 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 hr동안 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산나트륨 (3.73 g, 35.2 mmol)의 물 (40 mL) 용액을 첨가하고, 혼합물을 57 °C로 승온시키고, 5 hr동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에서 농축시켜 잔류물의 부피를 45 mL로 조정하였다. 이것에 에틸 아세테이트 (50 mL)를 45 °C에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키면서 교반한 후, 5 °C로 냉각시켰다. 결정을 여과하여 수집하고, 5 °C로 냉각시킨 에틸 아세테이트 (40 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 미정제 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 (5.3 g, 17.3 mmol)를 수득하였다. 수율 98 %.

[0273]

실시예 9

[0274]

실시예 8에서 수득한 미정제 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-페롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 (5.0 g, 16.3 mmol)를 메탄올 (97.5 mL) 및 정제수 (38 mL)에 첨가하고, 70 °C로 가열하면서 용해시키고, 이것에 활성탄 (0.25 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 20 min간 교반하고, 활성탄을 여과 제거하고, 72 % 메탄올 (5 mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 이것에 정제수 (35.5 mL)를 55 내지 60 °C에서 적하하였다. 반응 혼합물을 30 °C로 냉각하면서 교반하고, 이것에 정제수 (35.5 mL)를 동일 온도에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 2 °C로 냉각하면서 교반하고, 결정을 여과하여 수집하고, 45 % 메탄올 (15 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 6-

((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 (4.17 g, 13.6 mmol) 를 수득하였다. 수율 83 %. 거울상이성질체 초과량: 99 %ee.

[0275]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.84 (m, 1H), 2.88 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.93 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.09 (brs, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.65 (q, J = 4.4 Hz, 1H); MS (EI) m/z 307 [M]<sup>+</sup>; C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 의 분석 계산값: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67, 실측값: C, 70.31; H, 5.50; N, 13.66.

#### 실시예 10

[0277] 톨루엔 (100 mL), THF (20 mL) 및 1 mol/L 염산 (100 mL) 의 혼합물에 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (10.0 g, 17.6 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C 에서 2 hr 동안 강하게 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 수성층을 분리하고, 수득된 수성층을 메틸 tert-부틸 에테르 (100 mL 및 50 mL) 로 2 회 세정하였다. 수득된 수성층에 메탄올 (10 mL) 을 첨가한 후, 이것에 탄산염 (10.6 g) 및 물 (10 mL) 을 첨가하였다. 수득된 슬러리를 실온에서 하룻밤 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 10 % 수성 메탄올로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 미정제 결정 (5.56 g) 을 수득하였다. 미정제 결정 (4 g) 을 메탄올 (30 mL) 과 물 (3 mL) 의 혼합물에 첨가하였다. 50 °C 에서 1 hr 동안 교반한 후, 슬러리에 물 (50 mL) 을 50 °C 에서 1 hr 에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 50 °C 에서 1 hr 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 실온에서 3 hr 동안 교반한 후, 결정을 여과하여 수집하고, 물로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (3.69 g, 11.3 mmol) 를 수득하였다. 수율 89 %.

[0278]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33-2.39 (m, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 2.83 및 2.79 (d, J = 4.4 Hz, total 3H), 3.33 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 4.54 및 4.59 (br s, total 1H), 5.58 및 5.97 (s, total 1H), 6.83 및 6.94 (s, total 1H), 7.47 및 7.58 (s, total 1H), 7.53 및 7.75 (d, J = 8.5 Hz, total 1H), 7.83-7.99 (m, 3H), 8.03 및 8.06 (s, 1H), 8.36 및 8.38 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 11.75 및 11.83 (s, total 1H); C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 의 분석 계산값: C, 66.45; H, 5.89; N, 12.91; O, 14.75, 실측값: C, 66.19; H, 5.99; N, 12.72.

#### 실시예 11

[0280] 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (1.0 g, 3.1 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (100 mL) 용액에 N-에틸디이소프로필아민 (2.39 g, 18.4 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (2.11 g, 18.4 mmol) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 3 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산나트륨 (1.31 g, 12.3 mmol) 의 물 (3 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 이것에 에틸 아세테이트 (25 mL) 를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 메탄올 (16.7 mL) 및 물 (6.4 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 65 °C 로 가열하고, 이것에 활성탄 (45 mg) 을 첨가하였다. 동일 온도에서 30 min 간 교반한 후, 활성탄을 여과 제거하고, 메탄올 (1.1 mL) 로 세정하였다. 여과액에 물 (6.4 mL) 을 55 °C 에서 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 30 min 간 교반하였다. 혼합물에 물 (6.4 mL) 을 동일 온도에서 첨가하고, 혼합물을 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C 로 냉각시키고, 2 hr 동안 교반하였다. 수득된 석출 결정을 여과하여 수집하고, 45 % 수성 메탄올 (3 mL) 로 세정하고, 감압하에서 건조시켜 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 (540 mg, 1.8 mmol) 를 수득하였다. 수율 57 %.

#### 실시예 12

[0282] 질소 분위기하에서, 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드 (10.0 g, 38 mmol) 를 테트라하이드로푸란 (250 mL) 에 첨가한 후, 이것에 2.0 mol/L 이소프로필염화마그네슘 테트라하이드로푸란 용액 (19 mL) 을 실온에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 -20 °C 로 냉각시키고, 반응 혼합물에 1.6 mol/L n-부틸리튬 헥산 용액 (40 mL) 을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 1-N,N-디메틸아미노슬포닐-4-포르밀-1H-이미다졸 (11.6 g, 57 mmol) 의 테트라하이드로푸란 (200 mL) 용액을 -20 °C 에서 적하하고, 혼합물을 동

일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물을 0 °C로 승온시키고, 1 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물에 20 w/v% 염화암모늄 수용액 (150 mL) 을 적하하였다. 반응 혼합물을 유기층과 수성층으로 분리하고, 수득된 유기층을 감압하에서 약 90 mL의 부피로 농축시켰다. 수득된 잔류물에 테트라히드로푸란 (140 mL) 을 첨가하고, 수득된 반응 혼합물을 감압하에서 약 80 mL의 부피로 농축시켰다. 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트 (250 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 80 mL의 부피로 농축시켰다. 이를 조작을 3 회 반복하였다. 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하여 부피를 약 200 mL로 조정하여, 6-[히드록시(1-N,N-디메틸아미노술포닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드를 함유하는 에틸 아세테이트 용액을 수득하였다.

[0283] 수득된 6-[히드록시(1-N,N-디메틸아미노술포닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드의 NMR 데이터를 하기에 나타냈다.

[0284]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.76-2.88 (m, 9H), 5.82 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 1.58 Hz, 1H), 7.84-8.02 (m, 4H), 8.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.1 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 389.1205, 실측값: 389.1273.

### 실시예 13

[0286] 실시예 10에서 수득한 6-[히드록시(1-N,N-디메틸아미노술포닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]-N-메틸-2-나프타미드를 함유하는 에틸 아세테이트 용액에 이산화망간 (20.6 g, 237.2 mmol) 및 에틸 아세테이트 (200 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 10 hr 동안 교반하였다. 동일 온도에서 반응 혼합물로부터 불용성 물질을 여과 제거하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 감압하에서 농축시켜 부피를 약 300 mL로 조정하였다. 이것에 물 (150 mL)을 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 이를 조작을 2 회 반복하였다. 유기층을 합하고, 실온에서 약 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 디이소프로필 에테르 (150 mL)를 적하하고, 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트 (2:1, 부피비) 혼합 용매 (90 mL)로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 N-메틸-6-[(1-N,N-디메틸아미노술포닐-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (8.9 g, 22.9 mmol)를 수득하였다. 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드로부터의 총 수율: 60 %.

[0287]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.84-2.91 (m, 3H), 2.93 (s, 6H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14-8.23 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>의 계산값: 387.1049, 실측값: 387.1118.

### 실시예 14

[0289] 질소 분위기하에서, 아연 분말 (15.0 g, 229.4 mmol)을 테트라히드로푸란 (57 mL)에 혼탁시키고, 이것에 트리 메틸실릴 클로라이드 (1.5 mL, 11.5 mmol)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 30 min간 교반하였다. 반응 혼합물을 40 °C로 가열하고, 반응 혼합물에 에틸 브로모아세테이트 (12.7 mL, 114.5 mmol)의 테트라히드로푸란 (144 mL) 용액을 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 40 °C에서 30 min간 교반하고, 실온에서 정치시키고, 과량의 아연을 여과 제거하여, 브로모(2-에톡시-2-옥소에틸)아연을 함유하는 반응 혼합물 (이하, Reformatsky 시약으로 약기함)을 수득하였다. 수득된 Reformatsky 시약 (49.7 mL, 2.5 eq. 상당)을 0 °C 이하로 냉각시키고, Reformatsky 시약에 신코닌 (3.8 g, 12.9 mmol), 피리딘 (3.4 mL, 41.4 mmol) 및 테트라히드로푸란 (32 mL)을 첨가하였다. 수득된 반응 혼합물을 15 min간 교반하고, -20 °C로 냉각시키고, 반응 혼합물에 N-메틸-6-[(1-N,N-디메틸아미노술포닐-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (4.0 g, 10.4 mmol) 및 테트라히드로푸란 (12 mL)을 첨가하였다. 수득된 반응 혼합물을 -20 °C에서 1 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 Reformatsky 시약 (25.0 mL, 1.25 eq. 상당)을 -20 °C에서 첨가하고, 수득된 반응 혼합물을 30 min간 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 20 w/v% 시트르산 수용액 (100 mL)을 10 °C 이하에서 첨가하였다. 분리한 유기층을 5 °C에서 10% 염화나트륨-함유 20 w/v% 시트르산 수용액 (100 mL) (2 회), 5 w/v% 수성 중탄산나트륨 (100 mL) (3 회) 및 물 (100 mL)로 세정하였다. 유기층을 감압하에서 20 mL의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 메탄올 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 20 mL의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 이를 조작을 다시 반복하

였다. 수득된 잔류물에 물 (8 mL) 을 첨가하고, 수득된 용액을 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (32 mL) 을 적하하고, 혼합물을 교반하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 메탄올 /물 (1:3, 부피비) 혼합 용매 (30 mL) 로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하여 건조시켜 에틸 (3S)-3-히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-N,N-디메틸아미노술포닐-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (4.29 g, 9.04 mmol) 를 수득하였다. 수율 87 %. 거울상이성질체 초과량: 85 %ee.

[0290]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.78 (s, 6H), 2.84 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 1.73 Hz, 1H), 7.85-7.99 (m, 3H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 475.1573, 실측값: 475.1635.

#### 실시예 15

[0292] 무수 염화칼슘 (2.05 g, 18.5 mmol) 의 에탄올 (26.5 mL) 용액에 수소화붕소나트륨 (1.40 g, 36.9 mmol) 을 -17 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 -16 내지 -7 °C 에서 30 min 간 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 에틸 (3S)-3-히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-N,N-디메틸아미노술포닐-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (3.5 g, 7.38 mmol) 의 테트라히드로푸란 (36 mL) 용액을 -20 °C 에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 0 °C 에서 6 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물에 물 (36 mL), 1 mol/L 염산 (37 mL) 및 에틸 아세테이트 (90 mL) 를 5 °C 에서 적하하고, 혼합물을 교반하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (37 mL) 을 5 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 5 °C 에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 약 pH 7.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (37 mL) 을 5 °C 에서 다시 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 동일 온도에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 약 pH 7.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 물 (45 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 약 pH 9.5 로 조정하였다. 분리한 유기층을 10 w/v% 염수 (45 mL) 로 세정하였다. 분리한 유기층에 물 (54 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 4 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하여 완전히 농축시켜 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1-N,N-디메틸아미노술포닐-1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (2.1 g, 4.83 mmol) 를 수득하였다. 수율 66 %. 거울상이성질체 초과량: 86 %ee.

[0293]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.34-2.47 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.82-2.86 (m, 3H), 3.35-3.48 (m, 2H), 4.50 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1.73 Hz, 1H), 7.87-7.98 (m, 3H), 8.06-8.14 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.57 (q, J = 4.3 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 433.1467, 실측값: 433.1535.

#### 실시예 16

[0295] 질소 분위기하에서, 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드 (10.0 g, 37.9 mmol) 를 테트라히드로푸란 (250 mL) 에 첨가하고, 수득된 용액에 2.0 mol/L 이소프로필염화마그네슘 테트라히드로푸란 용액 (18.9 mL) 을 실온에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 -30 °C 로 냉각시키고, 이것에 1.65 mol/L n-부틸리튬 헥산 용액 (37.9 mL) 을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 이상 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물을 1-토실-4-포르밀-1H-이미다졸 (14.2 g, 56.8 mmol) 의 테트라히드로푸란 (200 mL) 용액을 -20 °C 에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물을 2 hr 에 걸쳐 0 °C 로 승온시키고, 이것에 20 w/v% 염화암모늄 수용액 (150 mL) 을 적하하였다. 분리한 유기층을 감압하여 약 130 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 테트라히드로푸란 (200 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하여 약 130 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 아세톤 (200 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하여 약 200 mL 의 부피로 농축시켰다. 이들 조작을 3 회 반복하여 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 아세톤을 첨가하여 부피를 약 260 mL 로 조정하였다. 수득된 용액을 실온에서 2 hr 이상 동안 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 아세톤 (100 mL) 으로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하여 50 °C 의 외부 온도에서 건조시켜 6-(히드록시(1-토실-1H-이미다졸-4-일)메틸)-N-메틸-2-나프타미드 (8.5 g, 19.5 mmol) 를 수득하였다. 수율 52 %.

[0296]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.40 (s, 3H), 2.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.05 (d,

$J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.49–7.51 (m, 3H), 7.55–7.56 (m, 1H), 7.88–7.92 (m, 4H), 7.98–7.99 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.58–8.59 (q,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 1H); HRMS (ESI) m/z  $C_{23}H_{22}N_3O_4S$  [M+H]<sup>+</sup> 의 계산값: 436.1286, 실측값: 436.1322.

#### [0297] 실시예 17

6-(히드록시(1-토실-1H-이미다졸-4-일)메틸)-N-메틸-2-나프타미드 (8.2 g, 18.8 mmol) 및 이산화망간 (14.7 g, 169.1 mmol) 을 N,N-디메틸아세트아미드 (70 mL)에 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 7 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물로부터 불용성 물질을 60 °C에서 여과 제거하고, N,N-디메틸아세트아미드 (33 mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 40 °C로 냉각시키고, 이것에 물 (49 mL)을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 0.5 hr 이상 동안, 이어서 실온에서 1 hr 이상 동안 교반하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 물 (51 mL)로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C의 외부 온도에서 건조시켜 미정제 결정 (6.6 g)을 수득하였다. 에틸 아세테이트 (66 mL)를 40 °C로 승온시키고, 이것에 미정제 결정 (6.6 g)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 50 °C로 승온시키고, 0.5 hr 이상 동안 교반하고, 용매 13 mL를 감압하에서 증발시켰다. 수득된 잔류물을 실온으로 냉각시키고, 이것에 디이소프로필 에테르 (53 mL)를 동일 온도에서 적하하고, 혼합물을 교반하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트 (1:1, 부피비) 혼합 용매 (20 mL)로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C의 외부 온도에서 건조시켜 N-메틸-6-[(1-토실-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (6.5 g, 15.0 mmol)를 수득하였다. 수율 79 %.

[0299]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 2.85 (d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ , 3H), 7.55–7.56 (m, 2H), 8.01–8.02 (m, 1H), 8.12–8.17 (m, 5H), 8.49 (s, 1H), 8.61–8.64 (d,  $J = 15.0 \text{ Hz}$ , 2H), 8.69 (q, 1H), 8.86 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z  $C_{23}H_{22}N_3O_4S$  [M+H]<sup>+</sup>의 계산값: 434.1130, 실측값: 434.1168.

#### [0300] 실시예 18

[0301] 실시예 14에 기재된 방법에 따라서 Reformatsky 시약을 수득하였다. 수득된 Reformatsky 시약 (27.1 mL, 2.5 eq. 상당)을 0 °C로 냉각시키고, 이것에 신코닌 (2.1 g, 7.2 mmol) 및 피리딘 (1.9 mL, 23.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물을 -25 °C로 냉각시키고, 이것에 N-메틸-6-[(1-토실-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (2.5 g, 5.76 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 Reformatsky 시약 (10.9 mL, 1.0 eq. 상당)을 -25 °C에서 첨가하고, 혼합물을 1 hr 동안 교반하였다. Reformatsky 시약 (5.4 mL, 0.5 eq. 상당)을 -25 °C에서 다시 첨가하고, 혼합물을 1 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (35 mL) 및 20 w/v% 시트르산 수용액 (35 mL)을 10 °C 이하에서 첨가하였다. 분리한 유기층을 5 °C에서 10 % 염화나트륨-함유 20 w/v% 시트르산 수용액 (35 mL) (2 회), 5 w/v% 수성 중탄산나트륨 (35 mL) (3 회) 및 물 (35 mL)로 세정하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 농축시켜 에틸 (3S)-3-히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-토실-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (2.92 g, 5.6 mmol)를 수득하였다. 수율: 97 %.

[0302]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.79 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H), 2.39 (s, 3H), 2.83 (d,  $J = 4.7 \text{ Hz}$ , 3H), 3.19 (d,  $J = 14.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.30 (d,  $J = 14.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.76 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H), 6.13 (s, 1H), 7.44–7.52 (m, 3H), 7.68 (dd,  $J = 8.7, 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.85–7.94 (m, 3 H), 7.97 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 2H), 8.00–8.03 (m, 1H), 8.26–8.41 (m, 2H), 8.57 (d,  $J = 4.7 \text{ Hz}$ , 1H).

#### [0303] 실시예 19

[0304] 무수 염화칼슘 (1.86 g, 16.3 mmol)의 에탄올 (32 mL) 용액에 수소화붕소나트륨 (1.27 g, 33.6 mmol) 및 에탄올 (5 mL)을 -10 °C에서 첨가하고, 혼합물을 -10 °C에서 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물에, 에틸 (3S)-3-히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-토실-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (2.5 g, 5.6 mmol)의 테트라하이드로푸란 (73 mL)/에탄올 (10 mL) 및 테트라하이드로푸란 (5 mL) 용액을 -10 °C에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 5 °C에서 6 hr 동안 교반하고, 수득된 반응 혼합물에 물 (100 mL), 1 mol/L 염산 (40 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL)를 10 °C 이하에서 적하하고, 혼합물을 교반하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (14 mL)을 5 °C에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (14 mL)

을 5 °C에서 다시 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 9.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 물(120 mL)을 첨가하고, 혼합물을 60 °C로 가열하고, 3 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에 60 °C에서 농축시켜 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1-토실-1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드(2.9 g, 6.1 mmol)를 수득하였다.

[0305]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.36–2.47 (m, 1H), 2.38 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 3H), 2.59–2.71 (m, 1H), 2.83 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 3H), 3.61–3.68 (m, 1H), 3.68–3.76 (m, 1H), 4.45–4.47 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.42–7.45 (m, 1H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.68 (dt,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84–7.93 (m, 2H), 7.93–8.03 (m, 4H), 8.27–8.40 (m, 2H), 8.48–8.65 (m, 1H).

#### 실시예 20

[0307] 무수 염화칼슘(1.86 g, 16.3 mmol)의 에탄올(32 mL) 용액에 수소화붕소나트륨(1.27 g, 33.6 mmol) 및 에탄올(5 mL)을 -10 °C에서 첨가하고, 혼합물을 -10 °C에서 30 min간 교반하였다. 반응 혼합물에, 에틸(3S)-3-히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-토실-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트(2.5 g, 5.6 mmol)의 테트라히드로푸란(73 mL)/에탄올(10 mL) 및 테트라히드로푸란(5 mL) 용액을 -10 °C에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 7 °C에서 21 hr 동안 교반하고, 수득된 반응 혼합물에 물(100 mL), 1 mol/L 염산(40 mL) 및 에틸 아세테이트(200 mL)를 10 °C 이하에서 적하하고, 혼합물을 교반하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산(14 mL)을 5 °C에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 9.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 물(120 mL)을 첨가하고, 혼합물을 60 °C로 가열하고, 3 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에 60 °C에서 농축시켜 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드(2.3 g, 7.0 mmol)를 수득하였다.

#### 실시예 21

[0309] THF(4.8 mL)에 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1-토실-1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드(479.6 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 °C로 냉각시키고, 이것에 에틸디이소프로필아민(505.9 mg, 4.0 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드(458.8 mg, 4.0 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산나트륨(530.0 mg, 5.0 mmol)의 물(2 mL) 용액을 첨가하고, 혼합물을 57 °C로 승온시키고, 5 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 농축시켰다. 이것에 메탄올(4 mL) 및 활성탄(40 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 20 min간 교반하고, 활성탄을 여과 제거하고, 메탄올(2 mL)로 세정하였다. 여과액 및 세정액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 메탄올(1 mL), 에틸 아세테이트(5 mL) 및 THF(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10 % 염화나트륨-함유 5 w/v% 중탄산나트륨 수용액(15 mL)으로 2회 세정하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 농축시켜 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드(135.4 mg, 0.44 mmol)를 수득하였다. 수율 44 %.

#### 실시예 22

[0311] 질소 분위기하에서, 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드(10.0 g, 37.9 mmol)를 테트라히드로푸란(250 mL)에 첨가하고, 수득된 용액에 2.0 mol/L 이소프로필염화마그네슘 테트라히드로푸란 용액(18.9 mL)을 실온에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 -30 °C로 냉각시키고, 이것에 1.65 mol/L n-부틸리튬 헥산 용액(37.9 mL)을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 이상 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1-(페닐술포닐)-4-포르밀-1H-이미다졸(13.4 g, 56.8 mmol)의 테트라히드로푸란(100 mL) 용액을 -20 °C에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 hr에 걸쳐 0 °C로 승온시키고, 이것에 20 w/v% 염화암모늄 수용액(150 mL)을 적하하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 약 130 mL의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 테트라히드로푸란(200 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 130 mL의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트(200 mL)를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 200 mL의 부피로 농축시켰다. 이들 조작을 3회 반복하여 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하여 부피를 약 200 mL로 조정하였다. 수득된 반응 혼합물을 실온에서 2

hr 이상 동안 교반하여 결정을 수득하였다. 결정을 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C의 외부 온도에서 건조시켜 6-(히드록시(1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)메틸)-N-메틸-2-나프타미드 (9.2 g, 21.8 mmol)를 수득하였다. 수율 58 %.

[0312]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 5.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69–7.72 (m, 2H), 7.81–7.84 (m, 1H), 7.90–7.94 (m, 4H), 8.11–8.13 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.57–8.59 (q, 1H).

### 실시예 23

[0314] 6-(히드록시(1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)메틸)-N-메틸-2-나프타미드 (8.8 g, 20.88 mmol) 및 이산화망간 (16.4 g, 187.9 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드 (75 mL)에 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 9.5 hr 동안 교반하였다. 불용성 물질을 반응 혼합물로부터 60 °C에서 여과 제거하고, DMAc (35 mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 40 °C로 냉각시키고, 이것에 물 (53 mL)을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 0.5 hr 이상 동안, 이어서 실온에서 1 hr 이상 동안 교반하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 물 (44 mL)로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C의 외부 온도에서 건조시켜 미정제 결정 (6.3 g)을 수득하였다. 에틸 아세테이트 (63 mL)를 40 °C로 승온시키고, 이것에 미정제 결정 (6.3 g)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 50 °C로 승온시키고, 0.5 hr 이상 동안 교반하였다. 용매 13 mL를 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물을 실온으로 냉각시키고, 이것에 디이소프로필 에테르 (53 mL)을 동일 온도에서 적하하고, 혼합물을 교반하여 결정을 수득하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트 (1:1, 부피비) 혼합 용매 (20 mL)로 세정하여 습성 결정을 수득하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C의 외부 온도에서 건조시켜 N-메틸-6-[(1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)카르보닐]-2-나프타미드 (6.2 g, 14.9 mmol)를 수득하였다. 수율 72 %.

[0315]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.86 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 7.76 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 7.88 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.12 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.67 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.71 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).

### 실시예 24

[0317] 실시예 14에 기재된 방법에 따라서 Reformatsky 시약을 수득하였다. 수득된 Reformatsky 시약 (27.3 mL, 2.5 eq. 상당)을 0 °C 이하로 냉각시키고, 이것에 신코닌 (2.6 g, 8.9 mmol), 피리딘 (2.3 mL, 23.0 mmol) 및 THF (24 mL)를 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물을 -25 °C로 냉각시키고, 이것에 N-메틸-6-((1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)카르보닐)-2-나프타미드 (3.0 g, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 수득된 반응 혼합물을 -20 °C에서 1 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 Reformatsky 시약 (10.9 mL, 1.0 eq. 상당)을 -25 °C에서 첨가하고, 혼합물을 1.5 hr 동안 교반하였다. 이것에 Reformatsky 시약 (10.9 mL, 1.0 eq. 상당)을 -25 °C에서 다시 첨가하고, 혼합물을 1.5 hr 동안 교반하였다.

수득된 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (42 mL) 및 20 w/v% 시트르산 수용액 (42 mL)을 10 °C 이하에서 첨가하였다. 분리한 유기층을 5 °C에서 10 % 염화나트륨-함유 20 w/v% 시트르산 수용액 (30 mL, 2 회), 5 w/v% 수성 중탄산나트륨 (30 mL, 3 회) 및 물 (30 mL)로 순차적으로 세정하였다. 유기층을 감압하에서 18 mL의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 메탄올 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 18 mL의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물에 메탄올을 첨가하여 부피를 30 mL로 조정하였다. 이것에 물 (3 mL)을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 1 hr 동안 교반하였다. 그 후, 이것에 물 (21 mL)을 동일 온도에서 적하하고, 혼합물을 교반하였다. 수득된 결정을 여과하여 수집하고, 메탄올/물 (1:3, 부피비) 혼합 용매 (9 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에서 건조시켜 에틸 (3S)-3-(히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-(페닐술포닐)-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (3.2 g, 6.3 mmol)를 수득하였다. 수율 88 %. 거울상이성질체 초과량: 61 %ee.

[0318]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.78 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 2.82 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.19 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.76 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 3H), 7.79 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.87–7.92 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.09–8.12 (m,

2H), 8.34 (s, 1H), 8.58 (q, J = 5.0 Hz, 1H).

### [0319] 실시예 25

[0320] 무수 염화칼슘 (0.84 g, 7.4 mmol)의 에탄올 (9 mL) 용액에 수소화붕소나트륨 (0.57 g, 14.8 mmol)을 -15 °C에서 첨가하고, 혼합물을 -10 °C에서 30 min간 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 (3S)-3-히드록시-3-{6-[메틸아미노]카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-페닐술포닐-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (1.5 g, 3.0 mmol)의 테트라하이드로푸란 (75 mL)/에탄올 (15 mL) 용액을 -10 °C에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 5 °C에서 8 hr 동안 교반하고, 수득된 반응 혼합물에 물 (12 mL), 1 mol/L 염산 (15 mL) 및 에틸 아세테이트 (30 mL)를 10 °C 이하에서 적하하고, 혼합물을 교반하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (15 mL)을 5 °C에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (15 mL)을 5 °C에서 다시 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5로 조정하였다. 분리한 유기층에 물 (15 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 9.5로 조정하였다. 분리한 유기층을 10 w/v% 염수 (15 mL)로 세정하였다. 분리한 유기층에 물 (18 mL)을 첨가하고, 혼합물을 60 °C로 가열하고, 3 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 농축시켜 6-[1(S)-1,3-디히드록시-1-(1-페닐술포닐-1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (1.2 g, 2.5 mmol)를 수득하였다. 수율 83%. 거울상이성질체 초과량: 62 %ee.

[0321]  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.13–2.17 (m, 1H), 2.34–2.42 (m, 1H), 2.83 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 3.52–3.54 (m, 2H), 4.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.28–7.33 (m, 2H), 7.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 3H), 7.80 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.95–8.01 (m, 3H), 8.04–8.12 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.62 (q, J = 5.0 Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>의 계산값: 466.1392, 실측값: 466.1436.

### [0322] 실시예 26

[0323] 질소 분위기하에서, 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드 (5.0 g, 18.9 mmol)를 테트라하이드로푸란 (125 mL)에 첨가하고, 수득된 용액에 2.0 mol/L 이소프로필염화마그네슘 테트라하이드로푸란 용액 (9.5 mL)을 실온에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 -30 °C로 냉각시키고, 이것에 1.65 mol/L n-부틸리튬 헥산 용액 (18.9 mL)을 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 이상 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 t-부틸 4-포르밀-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (6.7 g, 34.1 mmol)의 테트라하이드로푸란 (50 mL) 용액을 -20 °C에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물을 2 hr에 걸쳐 0 °C로 승온시키고, 이것에 20 w/v% 염화암모늄 수용액 (75 mL)을 적하하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 약 65 mL의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 테트라하이드로푸란 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 65 mL의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 아세톤 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 100 mL의 부피로 농축시켰다. 이들 조작을 3 회 반복하여 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물을 농축 건조시켜 t-부틸 4-(히드록시(6-메틸카르바모일)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (10.5 g)를 수득하였다.

[0324] HRMS (ESI) m/z C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>의 계산값: 382.1722, 실측값: 382.1759.

### [0325] 실시예 27

[0326] t-부틸 4-(히드록시(6-메틸카르바모일)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (10.2 g) 및 이산화망간 (15.0 g, 172.5 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드 (35 mL)에 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 14 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물로부터 불용성 물질을 60 °C에서 여과 제거하고, N,N-디메틸아세트아미드 (25 mL)로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 감압하에서 농축시키고, 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 물 (50 mL)을 첨가하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 농축시켜 t-부틸 4-(6-(메틸카르바모일)-2-나프토일)-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (11.4 g)를 수득하였다.

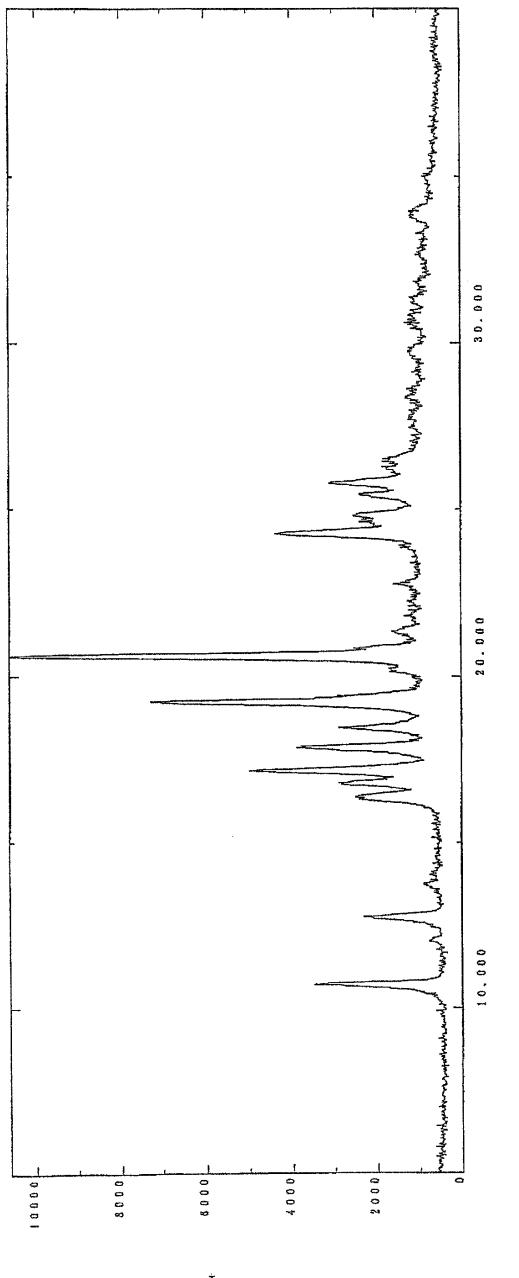
[0327] HRMS (ESI) m/z C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>의 계산값: 380.1566, 실측값: 380.1607.

[0328] 산업상 이용가능성

- [0329] 본 발명의 제조 방법에 의하면, 안드로겐 또는 에스트로겐이 악화 인자인 질환의 예방 또는 치료에 유용한 이미다졸 유도체를 온화한 조건하에서 효율적이고 공업적으로 제조할 수 있다.
- [0330] 본 출원은 일본에서 출원된 특허 출원 제 2011-133712 호를 기초로 하고 있으며, 그 내용은 모두 본원에 포함된다.

## 도면

### 도면1



도면2

