	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0028069 (43) 공개일자 2014년03월07일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 233/64 (2006.01)		(71) 출원인 다케다 야쿠히 고교 가부시키키가이샤 일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
(21) 출원번호 10-2013-7032819	(22) 출원일자(국제) 2012년06월14일 심사청구일자 없음	(72) 발명자 가와바타 요이치 일본 오사카후 오사카시 요도가와구 주소혼마치 2쵸메 17-85 다케다 야쿠히 고교 가부시키키가이샤 나이
(85) 번역문제출일자 2013년12월10일	(86) 국제출원번호 PCT/JP2012/065795	사와이 야스히로 일본 오사카후 오사카시 요도가와구 주소혼마치 2쵸메 17-85 다케다 야쿠히 고교 가부시키키가이샤 나이 (뒷면에 계속)
(87) 국제공개번호 WO 2012/173280 국제공개일자 2012년12월20일	(30) 우선권주장 JP-P-2011-133712 2011년06월15일 일본(JP)	(74) 대리인 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 이미다졸 유도체의 제조 방법

(57) 요약

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 주소혼마치 2
쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나
이

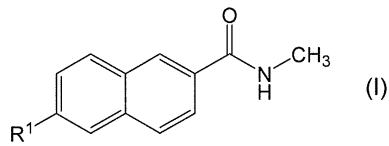
사와다 나오타카

일본 오사카후 오사카시 요도가와쿠 주소혼마치 2
쵸메 17-85 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤 나
이

특허청구의 범위

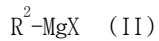
청구항 1

공정 (1): 식:



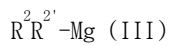
(식 중, R^1 은 요오드 원자 또는 브롬 원자이다)

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:



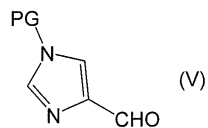
(식 중, $R^{2'}$ 는 C_{1-6} 알킬기 또는 C_{6-12} 아릴기이고; R^2 는 상기 정의한 바와 같다)

으로 표시되는 화합물 및 식:



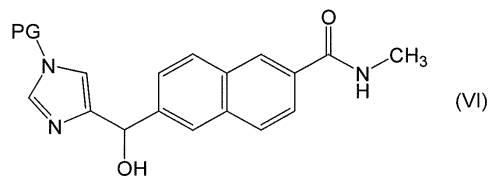
(식 중, R^3 은 C_{1-6} 알킬기 또는 C_{6-12} 아릴기이다)

로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 식:



(식 중, PG 는 보호기이다)

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

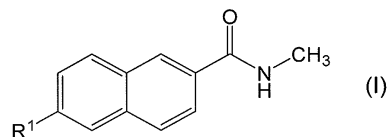


(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

으로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 제조 방법.

청구항 2

공정 (1): 식:



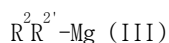
(식 중, R^1 은 요오드 원자 또는 브롬 원자이다)

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:



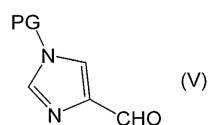
(식 중, $R^{2'}$ 는 C_{1-6} 알킬기 또는 C_{6-12} 아릴기이고; R^2 는 상기 정의한 바와 같다)

으로 표시되는 화합물 및 식:



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

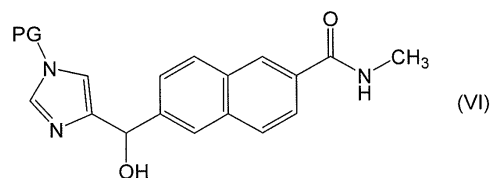
로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 식:



(식 중, PG 는 보호기이다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 공정;

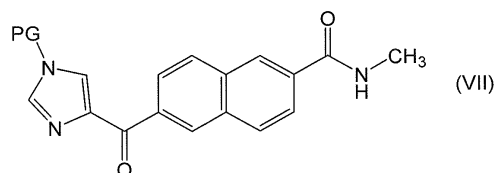
공정 (2): 공정 (1) 에서 수득되는 식:



(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

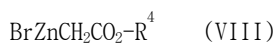
으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 산화시키는 공정;

공정 (3): 공정 (2) 에서 수득되는 식:



(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

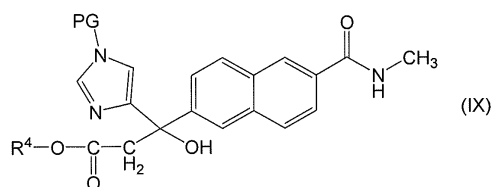
로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



(식 중, R⁴ 는 C₁₋₆ 알킬기이다)

로 표시되는 화합물과 반응시키는 공정;

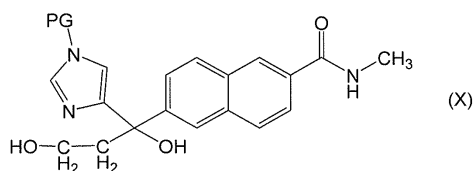
공정 (4): 공정 (3) 에서 획득되는 식:



(식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 환원시키는 공정; 및

공정 (5): 공정 (4) 에서 획득되는 식:

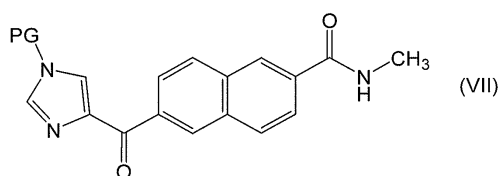


(식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

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

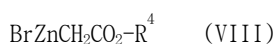
청구항 3

공정 (3a): 식:



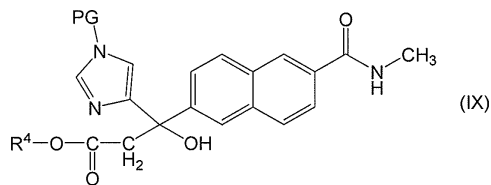
(식 중, PG 는 보호기이다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



(식 중, R⁴ 는 C₁₋₆ 알킬기이다)

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

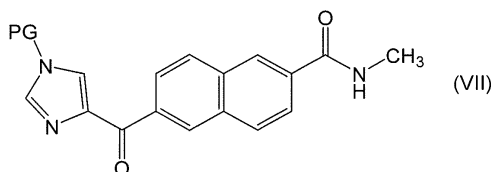


(식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 제조 방법.

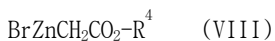
청구항 4

공정 (3a): 식:



(식 중, PG 는 보호기이다)

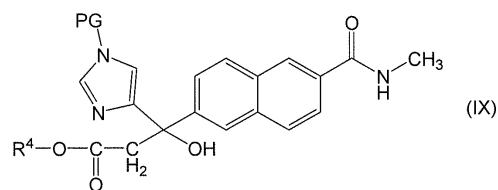
로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



(식 중, R⁴ 는 C₁₋₆ 알킬기이다)

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

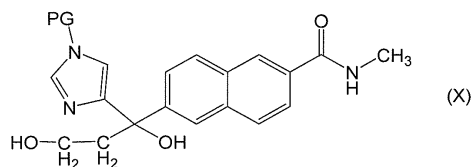
공정 (4): 공정 (3a) 에서 수득되는 식:



(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-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 제조 방법.

청구항 5

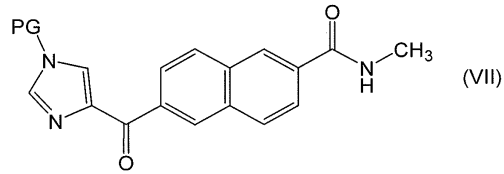
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, PG 가 트리틸인 방법.

청구항 6

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

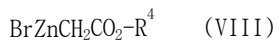
청구항 7

제 2 항에 있어서, 공정 (3) 이 공정 (3a): 식:



(식 중, PG 는 보호기이다)

로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



(식 중, R^4 는 C_{1-6} 알킬기이다)

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

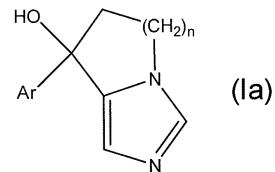
명세서

기술분야

[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)

[0004]

[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 방법으로서, 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

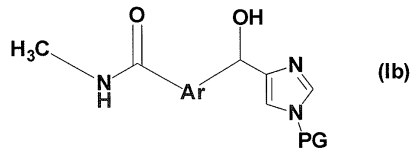
[0008] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: WO 02/40484

(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.

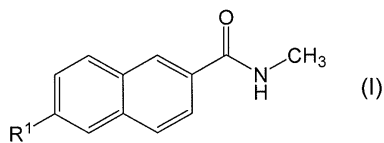
[0013] 이러한 상황을 고려하여, 본 발명의 목적은 상기 일반식 (Ia) 로 표시되는 이미다졸 유도체, 특히 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 효율적이고 간편한 공업적 생산에 적합한 신규한 제조 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 다른 목적은 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 합성 중간체로서 유용한 화합물, 상세하게는 하기 화합물 (VI) 및 화합물 (IX) 의 효율적이고 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^1 은 요오드 원자 또는 브롬 원자이다)

[0019] 로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (I) 이라 한다) 을 식:

[0020] $R^2\text{-MgX}$ (II)

[0021] (식 중, R^2 는 C_{1-6} 알킬기 또는 C_{6-12} 아릴기이고; X 는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다)

[0022] 로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (II) 라 한다) 또는 식:

[0023] $R^2R^{2'}\text{-Mg}$ (III)

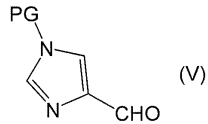
[0024] (식 중, $R^{2'}$ 는 C_{1-6} 알킬기 또는 C_{6-12} 아릴기이고; R^2 는 상기 정의한 바와 같다)

[0025] 으로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (III) 이라 한다) 및 식:

[0026] $R^3\text{-Li}$ (IV)

[0027] (식 중, R^3 은 C_{1-6} 알킬기 또는 C_{6-12} 아릴기이다)

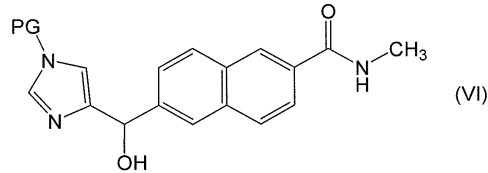
[0028] 로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (IV) 라 한다) 과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 식:



[0029]

[0030] (식 중, PG 는 보호기이다)

[0031] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (V) 라 한다) 과 반응시키는 공정을 포함하는, 식:

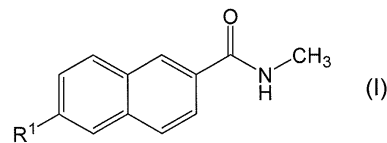


[0032]

[0033] (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]

[0037] (식 중, R¹ 은 요오드 원자 또는 브롬 원자이다)

[0038] 로 표시되는 화합물을 식:

[0039] R²-MgX (II)

[0040] (식 중, R² 는 C₁₋₆ 알킬기 또는 C₆₋₁₂ 아릴기이고; X 는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다)

[0041] 로 표시되는 화합물 또는 식:

[0042] R²R^{2'}-Mg (III)

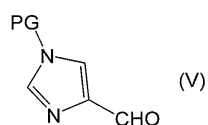
[0043] (식 중, R^{2'} 는 C₁₋₆ 알킬기 또는 C₆₋₁₂ 아릴기이고; R² 는 상기 정의한 바와 같다)

[0044] 으로 표시되는 화합물 및 식:

[0045] R³-Li (IV)

[0046] (식 중, R³ 은 C₁₋₆ 알킬기 또는 C₆₋₁₂ 아릴기이다)

[0047] 로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 식:

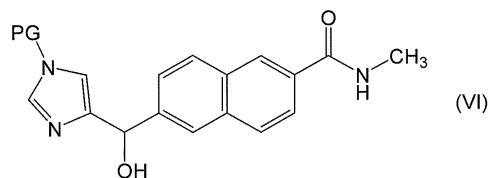


[0048]

[0049] (식 중, PG 는 보호기이다)

[0050] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 공정;

[0051] 공정 (2): 공정 (1) 에서 획득되는 식:

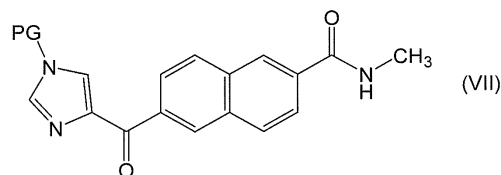


[0052]

[0053] (식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

[0054] 으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 산화시키는 공정;

[0055] 공정 (3): 공정 (2) 에서 획득되는 식:



[0056]

[0057] (식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

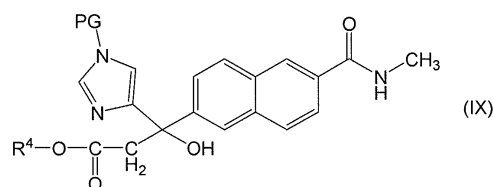
[0058] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (VII) 이라 한다) 을 식:



[0060] (식 중, R^4 는 C_{1-6} 알킬기이다)

[0061] 로 표시되는 화합물 (이하, 때때로 화합물 (VIII) 이라 한다) 과 반응시키는 공정;

[0062] 공정 (4): 공정 (3) 에서 획득되는 식:

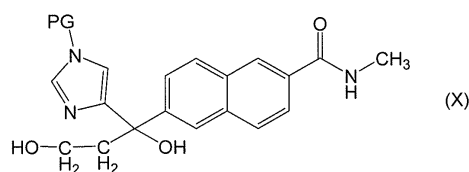


[0063]

[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 획득되는 식:

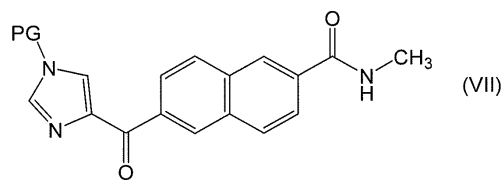


[0067]

[0068] (식 중, PG 는 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-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 또는 이의 염의 제조 방법.

[0070] [3] 공정 (3a): 식:



[0071]

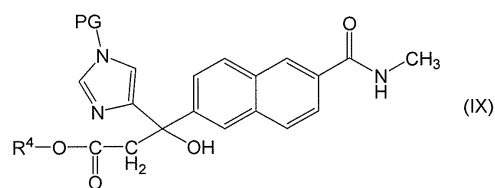
[0072] (식 중, PG 는 보호기이다)

[0073] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



[0075] (식 중, R^4 는 C_{1-6} 알킬기이다)

[0076] 로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 반응 혼합물에 시트르산을 첨가하는 공정을 포함하는, 식:

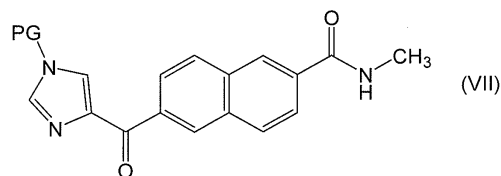


[0077]

[0078] (식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

[0079] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염의 제조 방법.

[0080] [4] 공정 (3a): 식:



[0081]

[0082] (식 중, PG 는 보호기이다)

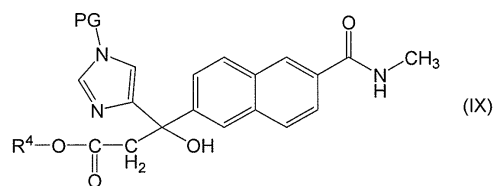
[0083] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 식:



[0085] (식 중, R^4 는 C_{1-6} 알킬기이다)

[0086] 로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 수득되는 반응 혼합물에 시트르산을 첨가하는 공정;

[0087] 공정 (4): 공정 (3a) 에서 수득되는 식:

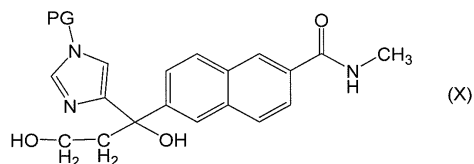


[0088]

[0089] (식 중, 각 기호는 상기 정의한 바와 같다)

[0090] 로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 환원시키는 공정; 및

[0091] 공정 (5): 공정 (4) 에서 획득되는 식:



[0092]

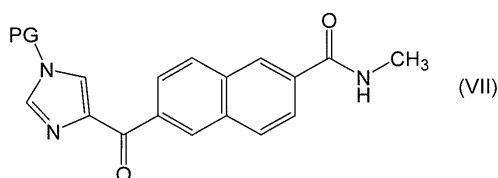
[0093] (식 중, PG 는 상기 정의한 바와 같다)

[0094] 으로 표시되는 화합물 또는 이의 염을 고리화 및 탈보호시키는 공정을 포함하는, 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[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]

[0099] (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, R^4 는 C_{1-6} 알킬기이다)

[0103] 로 표시되는 화합물과 반응시키고, 이어서 획득되는 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°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 향상시킬 수 있으며, 또한 최종 생성물인 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[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-피롤로[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-피롤로[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-피롤로[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_{1-6} 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 C₁₋₄ 알킬기이다.

[0109] 본 명세서에 있어서, "C₁₋₄ 알킬기" 는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 의미한다.

[0110] 본 명세서에 있어서, "C₆₋₁₂ 아릴기" 는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등을 의미한다.

[0111] 본 명세서에 있어서, "보호기" 는 질소-보호기 (예를 들어, 포르밀기, C₁₋₆ 알킬-카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시-카르보닐기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐), 벤조일기, C₇₋₁₀ 아르알킬-카르보닐기 (예를 들어, 벤질카르보닐), C₇₋₁₄ 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐), 트리틸기, 프탈로일기, N,N-디메틸아미노메틸렌기, 치환 실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 디메틸페닐실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디에틸실릴), C₂₋₆ 알케닐기 (예를 들어, 1-알릴), 치환 C₇₋₁₀ 아르알킬기 (예를 들어, 2,4-디메톡시벤질), C₁₋₆ 알킬술포닐기 (예를 들어, 메탄술포닐), C₆₋₁₂ 아릴술포닐기 (예를 들어, 벤젠술포닐, 토실 (톨루엔술포닐)), N,N-디-C₁₋₆ 알킬아미노술포닐기 (예를 들어, N,N-디메틸아미노술포닐) 등) 를 의미한다.

상기 보호기는 할로젠 원자, C₁₋₆ 알콕시기 및 니트로기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0112] R¹ 은 바람직하게는 브롬 원자이다.

[0113] R² 는 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬기, 보다 바람직하게는 C₁₋₄ 알킬기, 더욱 바람직하게는 이소프로필이다.

[0114] R^{2'} 는 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬기, 보다 바람직하게는 C₁₋₄ 알킬기이다.

[0115] R³ 은 바람직하게는 C₁₋₄ 알킬기, 보다 바람직하게는 부틸이다.

[0116] R⁴ 는 바람직하게는 C₁₋₄ 알킬기, 보다 바람직하게는 에틸이다.

[0117] X 는 바람직하게는 염소 원자이다.

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

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

[0120] [공정 1]

[0121] 공정 1 에서는, 화합물 (I) 을 화합물 (II) 또는 화합물 (III), 및 화합물 (IV) 와 반응시키고, 이어서 수득되는 화합물을 화합물 (V) 와 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 C₁₋₆ 알킬마그네슘 할라이드; 및 페닐염화마그네슘, 페닐브롬화마그네슘 등과 같은 C₆₋₁₂ 아릴마그네슘 할라이드를 포함한다. 이들 중에서도, C₁₋₄ 알킬마그네슘 할라이드가 바람직하다. 할라이드는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드, 바람직하게는 클로라이드 또는 브로마이드, 보다 바람직하게는 클로라이드를 의미한다. 화합물 (II) 는 바람직하게는 이소프로필염화마그네슘이다.

[0124] 화합물 (III) 의 예는 디-C₁₋₆ 알킬마그네슘을 포함한다. 이들 중에서도, 디-C₁₋₄ 알킬마그네슘이 바람직하다. 화합물 (III) 은 바람직하게는 디부틸마그네슘이다.

[0125] 화합물 (IV) 의 예는 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등과 같은 C₁₋₆ 알킬리튬; 및 C₆₋₁₂ 아릴리튬을

포함한다. 이들 중에서도, C_{1-4} 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, 테트라히드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-트리메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로겐화 탄화수소 등을 포함한다. 이들은 단독으로 또는 2 종 이상의 적절한 비율의 혼합물로서 사용할 수 있다. 이들 중에서도, 상기 에테르 및 지방족 탄화수소가 바람직하고, 테트라히드로푸란, 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°C 이다. 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°C 에서 수행되고, 화합물 (IV) 의 첨가는 통상적으로 -40°C 내지 약 200°C , 바람직하게는 약 -40°C 내지 약 10°C 에서 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 hr 이다.
- [0134] 반응 종료후, 반응 생성물은 반응 혼합물로서 다음의 화합물 (V) 와의 반응에 사용된다. 공정 1a 는 질소 분위기 등과 같은 불활성 조건하에서 수행하는 것이 바람직하다.
- [0135] 원료인 화합물 (I) - 화합물 (IV) 는 자체 공지의 방법, 예를 들어 WO 03/059889 에 기재된 방법에 따라서 제조할 수 있다.
- [0136] 다음에, 공정 1a 에서 수득된 반응 생성물을 화합물 (V) 와 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 1a 에서 수득된 반응 생성물에 화합물 (V) 를 첨가 (바람직하게는 적하) 함으로써 수행하는 것이 바람직하다.
- [0139] 상기 반응은 통상적으로 용매중에서 수행된다. 상기 용매의 예는 공정 1a 에서 예시한 용매와 유사한 것을 포함한다.
- [0140] 반응 온도는 통상적으로 약 -40°C 내지 약 200°C , 바람직하게는 약 -40°C 내지 약 40°C 이다.
- [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 hr 이다.
- [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) 는 자체 공지의 방법에 따라서 제조할 수 있다.

- [0144] [공정 2]
- [0145] 공정 2에서는, 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 술폰-아세트산, 퍼아이오디난 화합물, 디메틸 술폰-아세트산 무수물, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥시 라디칼-차아염소산, 벤젠술폰아미드-N-할로젠화 숙신이미드, N-할로젠화 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, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헥산, 펜탄, 헵탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 에틸 아세테이트, 아세트산 n-부틸 등과 같은 에스테르; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 시클로펜틸 메틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-트리메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 디클로로메탄, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등과 같은 지방족 할로젠화 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로젠화 탄화수소; 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등과 같은 케톤; 및 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰 등과 같은 비양성자성 극성 용매를 포함한다. 이들은 단독으로 또는 2 종 이상의 적절한 비율의 혼합물로서 사용할 수 있다. 이들 중에서도, 상기 지방족 할로젠화 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 분리할 수도 있으며, 또한 통상적인 분리 수단 (예를 들어, 재결정화, 증류, 크로마토그래피) 에 의해 용이하게 정제할 수 있다.
- [0154] [공정 3]
- [0155] 공정 3에서는, 화합물 (VII) 을 화합물 (VIII) 과 반응시켜 화합물 (IX) 를 수득한다.
- [0156] 화합물 (VIII) 은 식:
- [0157] $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{-R}^4$ (VIIIa)
- [0158] (식 중, 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, 할로젠화 구리, 할로젠화 은, 트리메틸실릴 클로라이드 및 분자체를 포함한다. 이들 중에서도, 트리메틸실릴 클로라이드가 바람직하다. 또한, 아연-구리 커플, Rieke-Zn, 아연-은-그래파이트, 염화아연-리튬, 염화아연-리튬 나프탈라이드, 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, 톨루엔, 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, 테트라히드로푸란, 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 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰시드 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 테트라히드로푸란이 보다 바람직하다. 용매중에는 소량의 물이 함유되는 것이 바람직하고, 이 양은 특히 바람직하게는 0.005 % 이하이다. 용매로서 테트라히드로푸란 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-메틸피롤리딘, 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, 톨루엔, 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, 테트라히드로푸란, 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 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰시드 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 테트라히드로푸란이 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 분리할 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-메틸피롤리딘 및 2,2'-(벤젠-1,3-디일비스[메탄디일(메틸이미노)])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 착화합물의 존재하에서 수행된다. 본 반응에는 금속 할라이드를 첨가할 수 있다.
- [0189] 금속 하이드라이드 착화합물의 예는 수소화붕소나트륨, 수소화붕소리튬, 수소화붕소칼륨, 수소화붕소시아노나트륨 등과 같은 알칼리 금속 하이드라이드 착화합물; 및 수소화붕소아연을 포함한다. 이들 중에서도, 수소화붕소나트륨, 수소화붕소리튬, 수소화붕소칼륨 등과 같은 알칼리 금속 하이드라이드 착화합물이 바람직하고, 수소화붕소나트륨 및 수소화붕소칼륨이 보다 바람직하며, 수소화붕소나트륨이 특히 바람직하다.
- [0190] 금속 하이드라이드 착화합물의 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, 톨루엔, 자일렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 헥산, 펜탄, 헵탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등과 같은 지방족 할로젠화 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로젠화 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, 디메틸술폰과 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, 테트라히드로푸란-에탄올 혼합 용매 및 테트라히드로푸란-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 °C 이다.
- [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 hr 이다.
- [0197] 반응 종료후, 수득되는 화합물 (X) 은 반응 혼합물 또는 미정제 생성물로서 다음의 반응에 사용할 수 있거나, 또는 통상적인 방법에 따라서 반응 혼합물로부터 분리할 수도 있으며, 또한 통상적인 분리 수단 (예를 들어, 재결정화, 증류, 크로마토그래피) 에 의해 용이하게 정제할 수 있다.
- [0198] [공정 5]
- [0199] 공정 5 에서는, 화합물 (X) 을 고리화 및 탈보호시킴으로써 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-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 메탄술폰닐 클로라이드, p-톨루엔술폰닐 클로라이드 등과 같은 할로젠화 술폰; 및 사염화탄소-트리페닐포스핀, N-클로로숙신이미드-트리페닐포스핀, 티오닐 클로라이드, 염화리튬, 사브롬화탄소-트리페닐포스핀, N-브로모숙신이미드-트리페닐포스핀, 삼브롬화인, 브롬화인, 브롬화나트륨, 요오드화나트륨, 이미다졸-요오드-트리페닐포스핀 등과 같은 할로젠화제를 포함한다. 이들 중에서도, 메탄술폰닐 클로라이드, p-톨루엔술폰닐 클로라이드 등과 같은 할로젠화 술폰이 바람직하고, 메탄술폰닐 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-메틸피롤리딘, 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, 테트라히드로푸란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 비스(2-메톡시에틸) 에테르 등과 같은 에테르; 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄, 사염화탄소 등과 같은 지방족 할로젠화 탄화수소; 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 벤조트리플루오라이드 등과 같은 방향족 할로젠화 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-메틸피롤리돈, 디메틸술폰과 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, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴 및 물이 보다 바람직하며, 테트라히드로푸란, 메탄올, 아세토니트릴 및 물이 더욱 바람직하고, 테트라히드로푸란-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 분리할 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 염기와 염, 유기 염기와 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 및 염기성 또는 산성 아미노산과의 염을 포함한다.
- [0212] 무기 염기와 염의 바람직한 예는 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리 토금속염; 알루미늄염; 및 암모늄염을 포함한다.
- [0213] 유기 염기와 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, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 p-톨루엔술폰산과의 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.

[0224] 참고예 1

[0225] 4-포르밀이미다졸 (30.0 g, 0.30 mol) 에 톨루엔 (300 mL) 및 트리에틸아민 (35.0 g, 0.34 mol) 을 첨가한 후, 이것에 N,N-디메틸아미노술폰일 클로라이드 (50.0 g, 0.34 mol) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70 °C 에서 20 hr 동안 교반하고, 불용성 물질을 여과하여 수집하고, 톨루엔 (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 조각을 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-디메틸아미노술폰일-4-포르밀-1H-이미다졸 (29.4 g, 0.14 mmol) 을 수득하였다. 수율 48 %.

[0226] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 의 계산값: 204.0365, 실측값: 204.0438.

[0227] 참고예 2

[0228] 4-포르밀이미다졸 (20.0 g, 208.14 mmol) 및 p-톨루엔술폰일 클로라이드 (43.7 g, 229.0 mmol) 를 N,N-디메틸 아세트아미드 (200 mL) 에 현탁시켰다. 수득된 현탁액에 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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).

[0230] 참고예 3

[0231] 4-포르밀이미다졸 (11.7 g, 121.8 mmol) 및 아세트오니트릴 (59 mL) 을 공급하고, 이것에 트리에틸아민 (13.6 g, 133.9 mmol) 을 30 °C 이하에서 첨가하였다. 그 후, 이것에 벤젠술폰일 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, 아세트오니트릴/물 (1:2, 부피비) 혼합 용매 (35 mL) 로 세정하였다. 수득된 습성 결정을 감압하에 50 °C 의 외부 온도에서 건조시켜 1-(페닐술폰일)-4-포르밀-1H-이미다졸 (20.0 g, 84.7 mmol) 을 수득하였다. 수율 70 %.

[0232] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 의 계산값: 237.0289, 실측값: 237.0330.

[0233] 참고예 4

[0234] 4-포르밀이미다졸 (10.0 g, 104.1 mmol) 의 테트라히드로푸란 (100 mL) 용액에 트리에틸아민 (12.6 g, 124.9 mmol) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘 (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

아세트레이트 (200 mL) 를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 감압하에서 약 30 mL 의 부피로 농축시켰다. 잔류물에 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 외부 온도에서 건조시켜 t-부틸 4-포르밀-1H-이미다졸-1-카르복실레이트 (16.0 g, 81.5 mmol) 를 수득하였다. 수율 78 %.

[0235] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.60 (s, 9H), 8.37-8.39 (m, 2H), 9.81 (s, 1H).

[0236] 참고예 5

[0237] 6-(7-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[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) 중의 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-피롤로[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-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 1 수화물의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

[0239] 참고예 6

[0240] 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[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-피롤로[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-피롤로[1,2-c]이미다졸-7-일)-N-메틸-2-나프타미드 무수물의 분말 X-선 회절 패턴을 나타낸다.

[0242] 참고예 7

[0243] 6-브로모-2-나프토산 (10.1 g, 40.1 mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드 (4.75 g, 65.0 mmol) 를 톨루엔 (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 톨루엔 (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 에틸 아세트레이트 (25 mL) 에 현탁시켰다. 결정을 여과하여 수집하고, 에틸 아세트레이트 (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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 계산값: 264.0024, 실측값: 264.0019; $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NOBr}$ 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.

[0245] 참고예 8

[0246] 질소 분위기하에서, o-브로모트리플루오로메틸벤젠 (1.35 kg, 6.00 mol) 을 테트라히드로푸란 (7.9 L) 에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C 로 냉각시키고, 이것에 1.6 mol/L n-부틸리튬 헥산 용액 (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 용액에 동일 온도에서 적하하고, 혼합물을 1.5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 1.6 mol/L n-부틸리튬 헥산 용액 (2.67 L, 4.27 mol) 및 1-트리틸-4-포르밀-1H-이미다졸 (1.21 kg, 3.58 mol) 의 THF (7.9 L) 용액을 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 %.

[0247] 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-술폰닐-1H-이미다졸-4-일)부탄-1,2,3,4-테트라올 (101.4 g) 을 수득하였다. 수율 50 %.

[0249] 참고예 10

[0250] 질소 기류하에서, (1R,2S,3R)-1-(2-술폰닐-1H-이미다졸-4-일)부탄-1,2,3,4-테트라올 (10 g, 45.4 mmol) 에 물 (40 mL) 을 첨가하고, 수득된 현탁액에 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, 탄산마름 (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 아황산 나트륨 (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 빙냉하에서 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 %.

[0251] 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 ℃) 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 ℃) 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 ℃ 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 ℃ 에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃ 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 의 계산값: 524.2338, 실측값: 524.2325; $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ 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 헥산 용액 (2.0 mL) 을 실온에서 적하하였다. 수득된 용액을 -13 ℃ 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 ℃ 에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2.5 hr 에 걸쳐 6 ℃ 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 ℃ 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 ℃ 로 승온시키고, 0.5 hr 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이것에 디이소프로필 에테르 (108 mL) 를 적하하였다. 혼합물을 5 ℃ 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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 C₃₅H₂₈N₃O₂ [M+H]⁺의 계산값: 522.2182; 실측값: 522.2177; C₃₅H₂₇N₃O₂의 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 현탁시키고, 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 정치시키고, 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] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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 C₃₉H₃₆N₃O₄ [M+H]⁺의 계산값: 610.2706, 실측값: 610.2698; C₃₉H₃₅N₃O₄의 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-나프틸}-3-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (10.0 g, 16.4 mmol)의 테트라히드로푸란 (80 mL) 및 테트라히드로푸란 (20 mL) 용액을 -5 °C에서 적하하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 8 hr 동안 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 hr 동안 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. 결정물을 여과하여 수집하고, 디이소프로필 에테르/에틸 아세테이트 (2:1, 부피비) 혼합 용매 (30 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정물을 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] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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 C₃₇H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺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 메탄술포닐 클로라이드 (3.03 g, 26.4 mmol)를 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 탄산나트륨 (3.73 g, 35.2 mmol)의 물 (40 mL) 용액을 첨가하고, 혼합물을 57 °C로 승온시키고, 5 hr 동안 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. 결정물을 여과하여 수집하고, 5 °C로 냉각시킨 에틸 아세테이트 (40 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정물을 감압하에서 건조시켜 미정제 6-((7S)-히드록시-6,7-디히드로-5H-피롤로[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-피롤로[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, 결정물을 여과하여 수집하고, 45 % 메탄올 (15 mL)로 세정하였다. 수득된 습성 결정물을 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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 $[\text{M}]^+$; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 의 분석 계산값: C, 70.34; H, 5.58; N, 13.67, 실측값: C, 70.31; H, 5.50; N, 13.66.

[0276] 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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); $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ 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.

[0279] 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 테트라히드로푸란 (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 %.

[0281] 실시예 12

[0282] 질소 분위기하에서, 6-브로모-N-메틸-2-나프타미드 (10.0 g, 38 mmol) 를 테트라히드로푸란 (250 mL) 에 첨가한 후, 이것에 2.0 mol/L 이소프로필염화마그네슘 테트라히드로푸란 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-디메틸아미노술포닐-4-포르밀-1H-이미다졸 (11.6 g, 57 mmol) 의 테트라히드로푸란 (200 mL) 용액을 -20 °C 에서 적하하고, 혼합물을 동

일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물을 0 °C 로 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 mL 의 부피로 농축시켰다. 수득된 잔류물에 테트라히드로푸란 (140 mL) 을 첨가하고, 수득된 반응 혼합물을 감압하에서 약 80 mL 의 부피로 농축시켰다. 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트 (250 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 80 mL 의 부피로 농축시켰다. 이들 조작을 3 회 반복하였다. 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하여 부피를 약 200 mL 로 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 계산값: 389.1205, 실측값: 389.1273.

[0285] 실시예 13

[0286] 실시예 10 에서 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 °C 에서 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 mL 로 조정하였다. 이것에 물 (150 mL) 을 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 이들 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 의 계산값: 387.1049, 실측값: 387.1118.

[0288] 실시예 14

[0289] 질소 분위기하에서, 아연 분말 (15.0 g, 229.4 mmol) 을 테트라히드로푸란 (57 mL) 에 현탁시키고, 이것에 트리메틸실릴 클로라이드 (1.5 mL, 11.5 mmol) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물을 40 °C 로 가열하고, 반응 혼합물에 에틸 브로모아세테이트 (12.7 mL, 114.5 mmol) 의 테트라히드로푸란 (144 mL) 용액을 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 40 °C 에서 30 min 간 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 min 간 교반하고, -20 °C 로 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 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 Reformatsky 시약 (25.0 mL, 1.25 eq. 상당) 을 -20 °C 에서 첨가하고, 수득된 반응 혼합물을 30 min 간 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 20 w/v% 시트르산 수용액 (100 mL) 을 10 °C 이하에서 첨가하였다. 분리한 유기층을 5 °C 에서 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 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 메탄올 (50 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 20 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 이들 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 감압하에서 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ [M+H] $^+$ 의 계산값: 475.1573, 실측값: 475.1635.

[0291] 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 감압하에서 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ [M+H] $^+$ 의 계산값: 433.1467, 실측값: 433.1535.

[0294] 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 혼합물에 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 감압하에서 약 130 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 테트라히드로푸란 (200 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 130 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 아세톤 (200 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 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 감압하에 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (s, 3H), 2.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.05 (d,

$J = 5.0$ 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, $J = 5.0$ Hz, 1H); HRMS (ESI) m/z $C_{23}H_{22}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 의 계산값: 436.1286, 실측값: 436.1322.

[0297] 실시예 17

[0298] 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 °C 에서 7 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물로부터 불용성 물질을 60 °C 에서 여과 제거하고, N,N-디메틸아세트아미드 (33 mL) 로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 40 °C 로 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 °C 의 외부 온도에서 건조시켜 미정제 결정 (6.6 g) 을 수득하였다. 에틸 아세테이트 (66 mL) 를 40 °C 로 승온시키고, 이것에 미정제 결정 (6.6 g) 을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 50 °C 로 승온시키고, 0.5 hr 이상 동안 교반하고, 용매 13 mL 를 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 °C 의 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] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 5.0$ 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, $J = 15.0$ Hz, 2H), 8.69 (q, 1H), 8.86 (s, 1H); HRMS (ESI) m/z $C_{23}H_{20}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 의 계산값: 434.1130, 실측값: 434.1168.

[0300] 실시예 18

[0301] 실시예 14 에 기재된 방법에 따라서 Reformatsky 시약을 수득하였다. 수득된 Reformatsky 시약 (27.1 mL, 2.5 eq. 상당) 을 0 °C 로 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 °C 로 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 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 1 hr 동안 교반하였다. Reformatsky 시약 (5.4 mL, 0.5 eq. 상당) 을 -25 °C 에서 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 °C 에서 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] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.83 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 3.19 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.68 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.85-7.94 (m, 3 H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.26-8.41 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 4.7$ 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 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 -10 °C 에서 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 테트라히드로푸란 (73 mL)/에탄올 (10 mL) 및 테트라히드로푸란 (5 mL) 용액을 -10 °C 에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 5 °C 에서 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 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C 에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (14 mL)

을 5 °C 에서 다시 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C 에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 물 (10 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 9.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 물 (120 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 3 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에 60 °C 에서 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 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).

[0306] 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 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 -10 °C 에서 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 테트라히드로푸란 (73 mL)/에탄올 (10 mL) 및 테트라히드로푸란 (5 mL) 용액을 -10 °C 에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 7 °C 에서 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 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C 에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (14 mL) 을 5 °C 에서 다시 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C 에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 물 (10 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 9.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 물 (120 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 3 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에 60 °C 에서 농축시켜 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (2.3 g, 7.0 mmol) 를 수득하였다.

[0308] 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 °C 로 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 °C 로 승온시키고, 5 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 농축시켰다. 이것에 메탄올 (4 mL) 및 활성탄 (40 mg) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 20 min 간 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 2 회 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 %.

[0310] 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 °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. 반응 혼합물에 1-(페닐술포닐)-4-포르밀-1H-이미다졸 (13.4 g, 56.8 mmol) 의 테트라히드로푸란 (100 mL) 용액을 -20 °C 에서 적하하고, 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 hr 에 걸쳐 0 °C 로 승온시키고, 이것에 20 w/v% 염화암모늄 수용액 (150 mL) 을 적하하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 약 130 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 테트라히드로푸란 (200 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 130 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트 (200 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 200 mL 의 부피로 농축시켰다. 이들 조작을 3 회 반복하여 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하여 부피를 약 200 mL 로 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 °C 의 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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).

[0313] 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 °C 에서 9.5 hr 동안 교반하였다. 불용성 물질을 반응 혼합물로부터 60 °C 에서 여과 제거하고, DMAc (35 mL) 로 세정하였다. 여과액과 세정액을 합하고, 40 °C 로 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 °C 의 외부 온도에서 건조시켜 미정제 결정 (6.3 g) 을 수득하였다. 에틸 아세테이트 (63 mL) 를 40 °C 로 승온시키고, 이것에 미정제 결정 (6.3 g) 을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 50 °C 로 승온시키고, 0.5 hr 이상 동안 교반하였다. 용매 13 mL 를 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 °C 의 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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).

[0316] 실시예 24

[0317] 실시예 14 에 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 °C 로 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 °C 에서 1 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물에 Reformatsky 시약 (10.9 mL, 1.0 eq. 상당) 을 -25 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 1.5 hr 동안 교반하였다. 이것에 Reformatsky 시약 (10.9 mL, 1.0 eq. 상당) 을 -25 °C 에서 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 °C 에서 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 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 메탄올 (30 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 18 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물에 메탄올을 첨가하여 부피를 30 mL 로 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] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 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 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 -10 °C 에서 30 min 간 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 (3S)-3-히드록시-3-{6-[(메틸아미노)카르보닐]-2-나프틸}-3-(1-페닐술폰닐-1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트 (1.5 g, 3.0 mmol) 의 테트라히드로푸란 (75 mL)/에탄올 (15 mL) 용액을 -10 °C 에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 5 °C 에서 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 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C 에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 0.2 mol/L 염산 (15 mL) 을 5 °C 에서 다시 첨가하고, 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 5 °C 에서 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 7.5 로 조정하였다. 분리한 유기층에 물 (15 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 0.5 mol/L 수산화나트륨 수용액에 의해 pH 9.5 로 조정하였다. 분리한 유기층을 10 w/v% 염수 (15 mL) 로 세정하였다. 분리한 유기층에 물 (18 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 60 °C 로 가열하고, 3 hr 동안 교반하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 농축시켜 6-[(1S)-1,3-디히드록시-1-(1-페닐술폰닐-1H-이미다졸-4-일)프로필]-N-메틸-2-나프타미드 (1.2 g, 2.5 mmol) 를 수득하였다. 수율 83 %. 거울상이성질체 초과량: 62 %ee.

[0321] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 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 C₂₄H₂₄N₃O₅S [M+H]⁺ 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 테트라히드로푸란 (125 mL) 에 첨가하고, 수득된 용액에 2.0 mol/L 이소프로필염화마그네슘 테트라히드로푸란 용액 (9.5 mL) 을 실온에서 적하하였다. 수득된 반응 혼합물을 -30 °C 로 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 테트라히드로푸란 (50 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 (75 mL) 을 적하하였다. 분리한 유기층을 감압하에서 약 65 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 테트라히드로푸란 (100 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 65 mL 의 부피로 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물에 아세톤 (100 mL) 을 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 약 100 mL 의 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 C₂₁H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺ 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 °C 에서 14 hr 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물로부터 불용성 물질을 60 °C 에서 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 C₂₁H₂₂N₃O₄ [M+H]⁺ 의 계산값: 380.1566, 실측값: 380.1607.

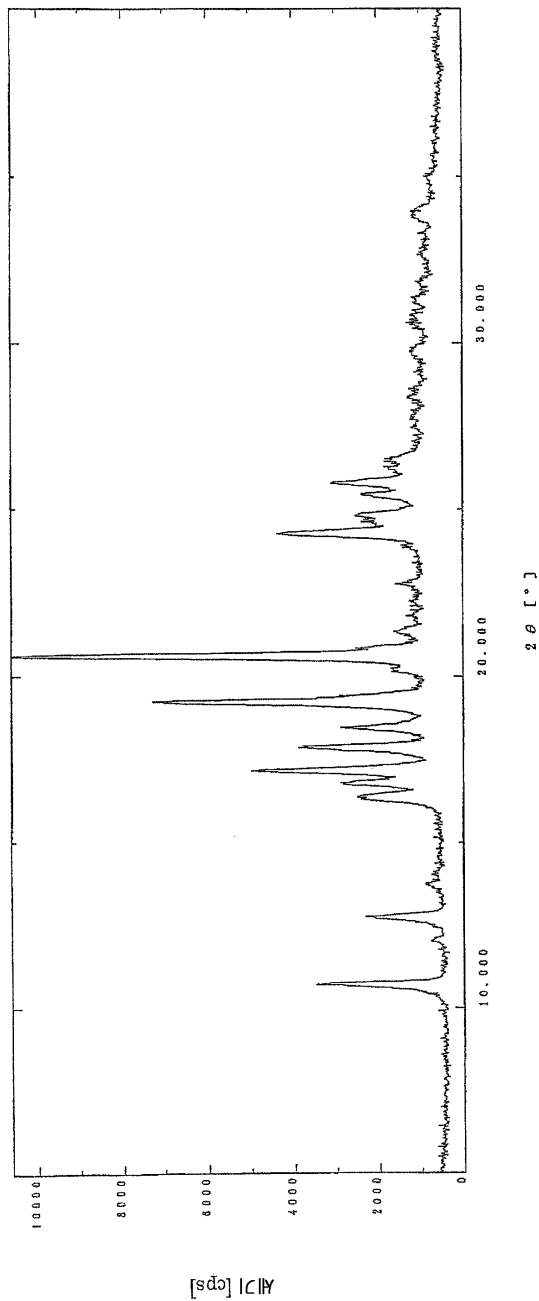
[0328] 산업상 이용가능성

[0329] 본 발명의 제조 방법에 의하면, 안드로겐 또는 에스트로겐이 악화 인자인 질환의 예방 또는 치료에 유용한 이미 다졸 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

