



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0033484  
(43) 공개일자 2010년03월30일

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)  
C07D 491/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7026783

(22) 출원일자 2008년06월11일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년12월22일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/004638

(87) 국제공개번호 WO 2009/000412

국제공개일자 2008년12월31일

(30) 우선권주장

07290801.5 2007년06월26일  
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

사노피-아벤티스

프랑스 75013 파리 에비뉴 드 프랑스 174

(72) 발명자

알론소 호르헤

독일 68163 만하임 발트파르크슈트라쎄 34

린텐슈미트 안드레아스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

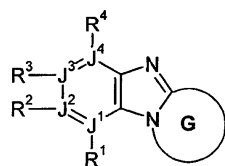
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 어닐링된 벤즈이미다졸 및 아자벤즈이미다졸의 위치선택적 금속 촉매된 합성

(57) 요약

본 발명은 벤즈이미다졸 및 아자벤즈이미다졸의 위치선택적 금속 촉매된 합성에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 위치선택적 합성방법에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R1, R2, R3, R4, J1, J2, J3, J4 및 G는 청구의 범위에서 정의한 바와 같다.

본 발명은 약제, 진단제, 액정, 중합체, 제조제, 살진균제, 살선충제, 살기생충제, 살곤충제, 살진드기제 및 살 절지동물체를 제조하는데 유용한 2-할로-니트로아렌 및 N-치환된 아미드로부터 출발하여 화학식 I의 광범위한 비대칭 다관능성 N-치환된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸로의 직접 금속(예: 팔라듐 또는 구리) 촉매된 위치선택적 방법을 제공한다.

(72) 발명자

**나차레 마르크**

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하 내

**알키엔 오마르**

모로코 탕헤르 넘버 2 랄라 샤피아 스트리트 3

**우르만 마티아스**

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하 내

**할란 니스**

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스  
도이칠란트 게엠베하

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

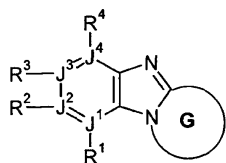
화학식 II의 화합물을 금속 촉매, 염기, 리간드 및 비양성자성 용매의 존재하에 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계,

상기 화학식 IV의 화합물을 환원 시약 및 제2 용매의 존재하에 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계 및

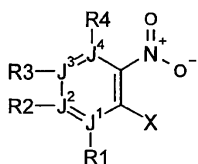
임의로, 상기 화학식 I의 화합물을 이의 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시키는 단계를 포함하는,

화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성체 형태, 및/또는 이들 형태의 임의의 비율의 혼합물, 및/또는 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염의 제조방법.

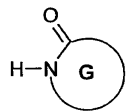
화학식 I



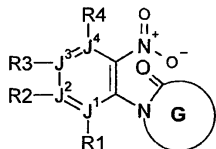
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 I, II, III 및 IV에서,

J1, J2, J3 및 J4는 서로 독립적으로 탄소 또는 질소 원자로부터 선택되며, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고,

G는 락탐 잔기의 질소 원자 이외에 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 4원 내지 15원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환이고, 상기 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나 옥소 또는 R5에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환되며,

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

- a) 수소 원자,
- b) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된  $-(C_1-C_4)-$ 알킬,
- c) 할로젠,

- d) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된 페닐옥시-,
  - e)  $-(C_1-C_3)-$ 플루오로알킬,
  - f)  $-N(R10)-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),
  - g) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된  $-(C_6-C_{14})-$ 아릴,
  - h) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된  $-(C_4-C_{14})-$ 헤테로아릴,
  - i) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된  $-(C_3-C_8)-$ 사이클로알킬,
  - j) 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하고 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된 3원 내지 7원 사이클릭 잔기,
  - k)  $-O-CF_3$ ,
  - l)  $-O-(C_1-C_4)-$ 알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),
  - m)  $-NO_2$ ,
  - n)  $-CN$ ,
  - o)  $-OH$ ,
  - p)  $-C(O)-R10$ ,
  - q)  $-C(O)-O-R11$ ,
  - r)  $-C(O)-N(R11)-R12$ ,
  - s)  $-N(R11)-R12$ ,
  - t)  $-N(R10)-SO_2-R10$ ,
  - v)  $-S-R10$ ,
  - w)  $-SO_n-R10$ (여기서, n은 1 또는 2이다) 또는
  - x)  $-SO_2-N(R11)-R12$ 이거나,
  - y) J1, J2, J3 또는 J4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고, R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4가 이들이 결합하고 있는 원자와 함께, 5원 또는 8원 환을 형성하고, 상기 환은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하고 치환되지 않거나 R14에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환되며, R10은 수소 원자,  $-(C_1-C_3)-$ 플루오로알킬 또는  $-(C_1-C_6)-$ 알킬이고, R11 및 R12는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
    - a) 수소 원자,
    - b) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된  $-(C_1-C_6)-$ 알킬,
    - c) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된  $-(C_6-C_{14})-$ 아릴- 또는
    - d) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된  $-(C_4-C_{14})-$ 헤테로아릴이고,
- R13은 할로젠,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-(C_1-C_8)-$ 알킬,  $-(C_1-C_8)-$ 알콕시,  $-CF_3$ , 페닐옥시-,  $-C(O)-R10$ ,  $-C(O)-O-R17$ ,  $-C(O)-N(R17)-R18$ ,  $-N(R17)-R18$ ,  $-N(R10)-SO_2-R10$ ,  $-S-R10$ ,  $-SO_n-R10$ (여기서, n은 1 또는 2이다),  $-SO_2-N(R17)-R18$ ,  $-(C_6-C_{14})-$ 아릴(여기서, 상기 아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환

또는 삼치환된다),  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 상기 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),  $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,

R14는 할로젠,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-(C_1-C_4)$ -알콕시,  $-NO_2$ ,  $-C(O)-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -알킬설포닐,  $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -알킬] $_2$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-S-R_{10}$ ,  $-N(R_{10})-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬, 또는  $-N(R_{10})-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -알킬] $_2$ 이고,

R17 및 R18은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

- a) 수소 원자,
- b)  $-(C_1-C_6)$ -알킬,
- c)  $-(C_6-C_{14})$ -아릴- 또는
- d)  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴이고,

X는 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 노나플레이트이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 팔라듐 또는 구리가 금속 촉매로서 사용되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

J1, J2, J3 및 J4가 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진으로부터 선택된 환을 형성하고,

G가 아제티딘, 아제판, 아조칸, 아자-비사이클로[2.2.1]헵탄, 아자-비사이클로[2.2.2]옥탄, 아자사이클로옥타논, 아자사이클로노나논, 아자-트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸, 4,4-디메틸-3,5-디옥사-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-데칸, 3,5-디옥사-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-데칸, 4,4-디메틸-3,5-디옥사-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-데칸-9-온, 아조칸-2-온, 아조난, 1,4-디아제판, [1,4]디아조칸, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속사졸리딘, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 피페라진, 피페리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 1,2-디하이드로-피리딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 2,3-디하이드로-1H-피롤, 피롤린, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조신-2-온, 테트라하이드로피리딘, 티아디아진, 티아졸리딘, 티아졸린 또는 티오모르폴린으로부터 선택되고, 상기 G는 치환되지 않거나 옥소 또는 R5에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환되고,

R1, R2, R3, R4 및 R5가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

- a) 수소 원자,
- b) F,
- c) Cl,
- d) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- e)  $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,
- f) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된 페닐,
- g)  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 상기 헤테로아릴은 아크리디닐, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다

졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 테카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인다닐, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에판닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제판닐, 1,4-옥사제피닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-b]피리딘, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오펜놀릴, 티오펜닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다],

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

i) 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(상기 사이클릭 잔기는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 선택되고 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

j)  $-O-CF_3$ ,

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

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

m)  $-CN$ ,

n)  $-OH$ ,

o) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된 페닐옥시-,

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

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

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

- s)  $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$ ,
- t)  $-S-R_{10}$ ,
- v)  $-SO_n-R_{10}$ (여기서,  $n$ 은 1 또는 2이다),
- w)  $-SO_2-N(R_{11})-R_{12}$  또는
- x)  $-C(O)-R_{10}$ 이거나
- y) J1, J2, J3 또는 J4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고, R10이 수소 원자,  $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ -알킬이고,
- R11 및 R12가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- a) 수소 원자,
- b) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- c) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐 또는
- d)  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같고 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- R13이 F, Cl,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -알콕시,  $-CF_3$ , 페닐옥시-,  $-C(O)-R_{10}$ ,  $-C(O)-O-R_{17}$ ,  $-C(O)-N(R_{17})-R_{18}$ ,  $-N(R_{17})-R_{18}$ ,  $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$ ,  $-S-R_{10}$ ,  $-SO_n-R_{10}$ (여기서,  $n$ 은 1 또는 2이다),  $-SO_2-N(R_{17})-R_{18}$ , 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같고 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),  $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 잔기는 상기한 바와 같고 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- R14가 F, Cl,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-(C_1-C_4)$ -알콕시,  $-C(O)-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -알킬설포닐,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-C(O)-N-[(C_1-C_8)-알킬]_2$ ,  $-S-R_{10}$ ,  $-N(R_{10})-C(O)-NH-(C_1-C_8)-알킬$  또는  $-N(R_{10})-C(O)-N-[(C_1-C_8)-알킬]_2$ 이고,
- R17 및 R18이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- a) 수소 원자,
- b)  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- c) 페닐 또는
- d)  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같다)이고,
- X가 Cl, Br 또는 I인, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸;

7-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸;

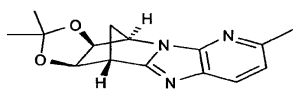
6-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸;

7-메톡시-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸;

5-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피콜로[1,2-a]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르;

2-메톡시-7,8-디하이드로-6*H*-피콜로[2',1':2,3]이미다조[4,5-b]피리딘;

2,6-디메틸-7,8-디하이드로-6*H*-피콜로[2',1':2,3]이미다조[4,5-b]피리딘;



1,2,3,4-테트라하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘;

3,9-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a;3',2'-d]이미다졸;

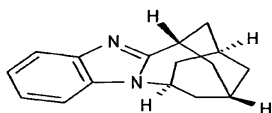
7-클로로-4,4-디페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘;

디메틸-(*S*)-7,8,9,10-테트라하이드로-6*H*-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]아제핀-6-일-아민;

3-메틸-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-4,4b,11-트리아자-사이클로옥타[a]인텐;

2-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5*H*-4,4b,12-트리아자-사이클로노나[a]인텐,

3-메틸-8,8-디페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a;3',2'-d]이미다졸,



2-메틸-8,8-디페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a:3',2'-d]이미다졸,

5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-1,4b,11-트리아자-사이클로옥트[a]인텐, 또는

3-메톡시-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5*H*-4b,12-디아자-사이클로논[a]인텐 중의 하나인 화학식 I의 화합물의 제조방법.

## 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매가 Pd-알카노에이트, Pd-알카노에이트 착물, Pd-아세트네이트, Pd-할라이드, Pd-할라이드 착물 및 Pd-포스핀 착물로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

## 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 팔라듐 촉매가 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트, 트리스(디벤질리덴-아세톤)디팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름 부가물, 팔라듐(II) 클로라이드, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸-팔라듐(II) 클로라이드, 아세트(2'-디-3급-부틸포스피노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II), (1,2-비스(디페닐포스피노)에탄)디클로로팔라듐(II), 비스[1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐(0), [(2*S*,3*S*)-비스(디페닐포스피노)-부탄] [에타3-알릴]팔라듐(II) 퍼클로레이트, 및 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토크논)팔라듐(0) 이량체로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

## 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 구리 촉매가 구리(I) 할로젠 염 및 구리 산화물로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

## 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 구리 촉매가 염화구리(I), 브롬화구리(I), 요오드화구리(I) 및 산화구리(I)로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

## 청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 염기가 상대이온으로서 적합한 금속을 갖는 카보네이트, 포



스페이트, 플루오라이드, 알콕사이드 및 하이드록사이드의 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 염기가 탄산칼륨, 인산칼륨 및 탄산세슘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 11

제1항, 제2항, 제5항, 제6항, 제9항 및 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드가 (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌, 4,5-비스(디페닐-포스포노)-9,9-디메틸크산텐, (R)-(-)-1-[(S)-2-(디페닐포스포노)페로세닐]에틸디사이클로헥실포스핀, 1,2-비스(디페닐포스포노)에탄, 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판, (R)-(-)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스포노)-페로세닐]에틸디-3급-부틸포스핀, (R)-(+)-1,1'-비스(디페닐포스포노)-2,2'-비스(*N,N*-디이소프로필아미도)페로센, (S,S)-1-[1-(디-3급-부틸포스포노)에틸]-2-(디페닐포스포노)페로센, (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-디아미노사이클로헥산-*N,N'*-비스(2-디페닐포스포노-1-나프토일), (-)-1,2-비스((2*S*,5*S*)-2,5-디이소-프로필포스포라노)-벤젠, 비스[(2-디페닐포스포노)페닐]에테르, (S)-(-)-2,2'-비스(디-파라-톨릴포스포노)-1,1'-비나필, 4,5-비스(비스(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-포스포노)-9,9-디메틸크산텐, 2,2'-비스[(2',4',6'-트리이소프로필)디사이클로헥실-포스포노]비페닐, 및 2,2'-비스(디-3급-부틸포스포노)비페닐, 및 트리-3급-부틸포스핀으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 12

제1항, 제2항, 제7항, 제8항, 제9항 및 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드가 에틸렌디아민, *N*-메틸 에틸렌디아민, *N,N'*-디메틸-에탄-1,2-디아민, *N,N'*-디메틸-에탄-1,2-디아민 *N*-부틸에틸렌디아민, *N,N'*-디메틸에틸렌디아민, *N,N,N'*-트리메틸에틸렌디아민, *N,N,N,N'*-테트라메틸에틸렌디아민, *트랜스*-1,2-사이클로헥사노디아민, *시스*-1,2-사이클로헥사노디아민, *시스/트랜스*-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디메틸-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디에틸-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디프로필-1,2-사이클로헥사노디아민, 1,3-프로필렌디아민, 1,2-벤젠디아민, 페난트리딘, 아크리딘, 아크리딘 오렌지, 9-아미노아크리딘, 9-하이드록시-4-메톡시아크리딘, 프로플라빈, 4-(2-피리일아조)레조르시놀, 1,2-디하이드로-1-(2-(2-피리디)-에틸)-3,6-피리다진디온, [1,10]페난트롤린, 5-니트로-[1,10]페난트롤린, 바토펠라놀린, 스피라마이신, 비신콘산 나트륨 염(bca), 1-(4-피리디)피리디늄 클로라이드, 2-피리디아세트산 하이드로클로라이드, 8-머캅토퀴놀린 하이드로클로라이드, 디메틸아미노 아세트산, 피콜린산, 3-하이드록시피콜린산, 3-하이드록시 피콜린아미드, 글리콜, 피리딘, 2-아미노피리딘, 2-하이드록시피리딘, 3-시아노피리딘, 4-시아노피리딘, 2-에틸피리딘, 2-아미노-6-메틸피리딘, 2-(아미노메틸피리딘), 2-(하이드록시메틸피리딘), 2-하이드록시-6-메틸피리딘, 2-디메틸아미노피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 2-(2-하이드록시에틸)피리딘, 4-3급-부틸피리딘, 3-아세톡시피리딘, 2-페닐피리딘, 4-페닐피리딘, 4-벤조일피리딘, 2-(2-티에닐)피리딘, 2-벤질피리딘, 2-아닐리노피리딘, 3-피리딘프로판올, 1-(2-피리디) 피페라진, 디-2-피리디 케톤, 에틸 2-피리디 아세테이트, 2-(2-디에틸아미노에틸)-피리딘, 4-(2-디에틸아미노에틸)피리딘, 2,6-디-3급-부틸 피리딘, (S,S)-2,6-비스(4-이소프로필-2-옥사줄린-2-일) 피리딘, 2,3-피리딘 디카복실산, 2,6-피리딘 디카복실산, 3,5-피리딘 디카복실산, 1,3-디(4-피리디)프로판, 2,3-디-3-피리디-2,3-부탄디올, 2,2'-비피리딘, 2,2'-디피리디, 4,4'-디메틸-2,2'-디피리디, 3-하이드록시피리딘, 2-머캅토피리딘, 2-(2-메틸아미노에틸) 피리딘, 3-하이드록시 피콜린아민, 3-하이드록시피콜린산, 2,2':6',2"-테르피리딘, 2-피콜린, 6,6'-비-2-피콜린, 2,4-루티딘, 2,6-루티딘- $\alpha$ -2,3-디올, 2,6-루티딘 2,4,6-콜리딘, 피콜린아미드, 에틸 피콜리네이트, 에틸 이소니코티네이트, 퀴놀린, 2-페닐퀴놀린, 8-하이드록시퀴놀린, 8-아세톡시퀴놀린, 2-메틸-8-니트로퀴놀린, 7,8-벤조퀴놀린, 2-퀴놀리놀, 2-퀴놀린티올, 퀴놀린-4-카복실산, 2-페닐-4-퀴놀린 카복실산, 2,4-하이드록시 퀴놀린 모노나트륨염, 8-에톡시퀴놀린-5-설폰산 나트륨 염, 8-하이드록시-5-니트로퀴놀린, 4-클로로-7-(트리플루오로메틸)퀴놀린, 8-하이드록시퀴놀린-5-설폰산 1수화물, 5-니트로퀴날드산, 이소퀴놀린, 이소퀴놀린-3-카복실산 수화물, 1,4,5-트리아자나프탈렌, 퀴날딘, 4-클로로퀴날딘, 니코틴, 이소니코티아민, 네오쿠프로인, 글리신, *N*-메틸글리신, *N,N*-디메틸글리신, 글리신 핵실 에스테르, 라이신, 시스틴,  $\alpha$ -알라닌, 아르기닌, 시스테인, 및  $\beta$ -알라닌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비양성자성 용매가 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 아세

토니트릴, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, n-메틸피롤리딘, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, (2-메톡시에틸)에테르 및 피리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물 사이의 반응이 60℃ 내지 150℃, 바람직하게는 70℃ 내지 90℃의 온도 범위에서 수행되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 제2 용매가 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세트산, 메틸렌 클로라이드, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 피리딘, p-크실렌, 에틸아세테이트, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌 및 아세토니트릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 제2 용매가 메탄올, 에탄올, 아세트산, 메틸렌 클로라이드, 디메틸포름아미드, 피리딘 및 p-크실렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

#### 청구항 17

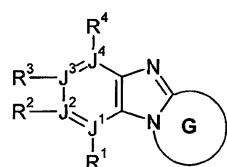
제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 환원제가 H<sub>2</sub>/라니-Ni, H<sub>2</sub>/Pd-C, H<sub>2</sub>/PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>/Ru, NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>/FeCl<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/Pd-C, Sn/HCl, SnCl<sub>2</sub>/HCl, Fe/HOAc, Fe/HCl, FeSO<sub>4</sub>/HCl, Fe/FeSO<sub>4</sub>, Zn/HCl, Na<sub>2</sub>S, 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물의 제조방법.

### 명세서

#### 기술분야

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

[0002] 화학식 I



[0003]

[0004] 위의 화학식 I에서,

[0005] R1, R2, R3, R4, J1, J2, J3, J4 및 G는 하기 정의한 바와 같다.

#### 배경기술

[0006] 본 발명은 2-할로-니트로아렌 및 락탐으로부터 출발하여 화학식 I의 다양한 비대칭 다관능성 어닐링된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸을 제조하기 위한 직접 금속 촉매된 위치선택적 방법에 관한 것이다. 바람직한 금속은 팔라듐 및 구리이다. 어닐링된 벤즈이미다졸은 약물 발견에 있어서 중요한 역할을 수행하며, 약제학적 연구에서 특별한 구조로서 확실히 간주될 수 있다. 융합 환 구조를 함유하는 몇 가지 벤즈이미다졸 유도체는 항염증 활성, 진통 활성, 항관절염 활성, 항종양 활성, 또는 이들 활성의 조합을 가질 수 있다[참조: A. J. Charlson, J. S. Harrington, *Carbohydrate Research* **1975**, *43*, 383-387; P. Bender U.S. Patent 4186205, 1980; *Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 181195; H. G. Alpermann *Arzneim.-Forsch.* **1966**, *16*, 1641; R. Zhou, E. B. Skibo *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4321-4331].

[0007] 이러한 골격이 매우 중요한 반면, 어닐링된 벤즈이미다졸 및 어닐링된 벤즈이미다졸로의 일반적인 위치선택적 경로는 아직 기재된 바 없다. 지금까지 입수 가능한 소수의 방법은 종종 가혹한 반응 조건을 요구하는 다단계 공정이며, 기재 범위가 제한되고 가격 효율성이 불량하므로 사용이 제한된다[참조: J. R. McLure, J. H.

Custer, H. D. Schwarz, D. A. Lill, *Synlett*, 710-712; E. B. Skibo, I. Islam, W. G. Schulz, R. Zhou, L. Bess, R. Boruah *Synlett*, **1996**, 297-309; F. Aldabbagh, W. R. Bowman *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4109-4122].

[0008] 아릴 할라이드와 락탐 사이의 교차커플링용 팔라듐-촉매된 프로토콜이 보고되어는 있지만(참조: J. Yin, S. L. Buchwald *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1101-1104; D. J. Madar, H. Kopecka, D. Pireh, J. Pease, M. Pliushchev, R. J. Sciotti, P. E. Wiedeman, S. W. Djuric *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3681-3684), 2-할로-니트로아렌 유도체를 사용하는 단 하나의 예가 보고되어 있다. 문헌[R. G. Browning, V. Badarinarayana, H. Mahmud, C. J. Lovely, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 359-365]은 이러한 예에서 1-브로모-2-니트로-벤젠 및 피롤리딘-2-온 유도체를 중간 수율로 커플링하는 것을 기술한다.

[0009] 아릴 할라이드와 락탐 사이의 교차커플링을 위한 구리-촉매된 프로토콜이 보고되어는 있으나, 2-할로니트로아렌을 사용하는 극소수의 예가 존재한다. 문헌[Wei Deng, Ye-Feng Wang, Yan Zou, Lei Liu, Qing-Xiang Guo, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2311-2315]은 1-요오도-2-니트로벤젠과 피롤리딘-2-온의 커플링을 기술한다.

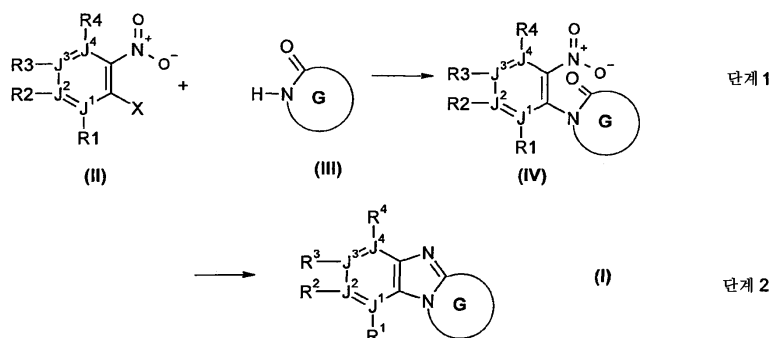
[0010] 그러나, 2-할로-니트로아렌, 특히 2-클로로-니트로아렌, 및 락탐의 팔라듐 촉매된 교차커플링에 대한 일반적인 적용은 보이지 않으며, 또한 어닐링된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸의 위치선택적 합성도 사용되지 않는다.

[0011] 어닐링된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸을 어닐링하는 제한된 위치선택적 접근은 잠재적 약물 물질 또는, 예를 들면, 농업적 용도를 갖는 물질의 최적화를 방지하며, 불량한 가격 효율성을 수반한다. 따라서, 본 발명은 약제학적 및 농업적 용도에서 생물학적 활성 화합물의 중간체 또는 최종 생성물을 제조하는데 있어 유용하다.

[0012] [발명의 요약]

[0013] 본 발명은 화학식 II의 2-할로-니트로아렌 및 화학식 III의 락탐으로부터 출발하여 다양한 화학식 I의 비대칭 다관능성 어닐링된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸을 직접 금속 촉매된 위치선택적 합성하는 경로를 제공한다. 바람직한 금속은 팔라듐 및 구리이다. 따라서, 본 발명의 한 양태는 치환된 2-할로-니트로아렌을 화학식 IV의 중간체에 효율적이고 일반적으로 팔라듐 촉매 커플링(단계 1)하는 방법이다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 효율적인 방법은 화학식 IV의 중간체의 후속 환원성 아미노 폐환반응(단계 2)을 제공하며, 이는 단계 1의 미정제 반응 혼합물로 수행되거나 임의로 환원 시약을 사용하여 셀라이트 패드를 거쳐 단순히 여과한 후 수행될 수 있다.

[0014] 상기 제공된 방법의 이점은, 상기 방법이 어닐링된 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸을 합성하기 위한 신규하고 직접적인 위치선택적 촉매적이고 온화하며 일반적인 방법을 포함한다는 것이며, 이는 또한 단일 용기 과정으로도 수행될 수 있다. 따라서, 상기 방법은 매우 시간 및 비용 효율적이다. 더욱이, 상기 반응 조건은 광범위한 관능기와, 용이하게 입수 가능하거나 심지어 시판 중인 다양한 출발 물질과 병용 가능하다.

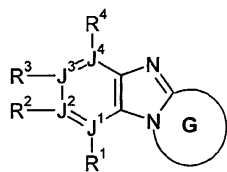


[0015]

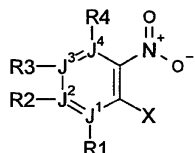
### 발명의 상세한 설명

[0016] 화학식 I의 화합물 및/또는 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성체 형태, 및/또는 이들 형태의 임의의 비율의 혼합물, 및/또는 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염의 제조방법은, 화학식 II의 화합물을 금속 촉매, 염기, 리간드 및 비양성자성 용매의 존재하에 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계, 상기 화학식 IV의 화합물을 환원 시약 및 제2 용매의 존재하에 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계 및, 임의로, 화학식 I의 화합물을 이의 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시키는 단계를 포함한다.

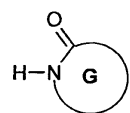
화학식 I



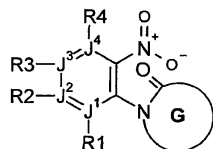
화학식 II



화학식 III



화학식 IV



위의 화학식 I, II, III 및 IV에서,

J1, J2, J3 및 J4는 서로 독립적으로 탄소 또는 질소 원자로부터 선택되며, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고,

G는 락탐 잔기의 질소 원자 이외에 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 4원 내지 15원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환이고, 상기 헤테로사이클릭 환은 치환되지 않거나 옥소 또는 R5에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환되며,

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

a) 수소 원자,

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

c) 할로젠,

d) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된 페닐옥시-,

e)  $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,

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

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

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

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

j) 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하고 치환되지 않거나 R13에 의

해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된 3원 내지 7원 사이클릭 잔기,

- [0035] k)  $-O-CF_3$ ,
- [0036] l)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),
- [0037] m)  $-NO_2$ ,
- [0038] n)  $-CN$ ,
- [0039] o)  $-OH$ ,
- [0040] p)  $-C(O)-R_{10}$ ,
- [0041] q)  $-C(O)-O-R_{11}$ ,
- [0042] r)  $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$ ,
- [0043] s)  $-N(R_{11})-R_{12}$ ,
- [0044] t)  $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$ ,
- [0045] v)  $-S-R_{10}$ ,
- [0046] w)  $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다) 또는
- [0047] x)  $-SO_2-N(R_{11})-R_{12}$ 이거나,
- [0048] y) J1, J2, J3 또는 J4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고,
- [0049] R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4가 이들이 결합하고 있는 원자와 함께, 5원 또는 8원 환을 형성하고, 상기 환은 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하고 치환되지 않거나 R14에 의해 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환되며,
- [0050] R10은 수소 원자,  $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ -알킬이고,
- [0051] R11 및 R12는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- [0052] a) 수소 원자,
- [0053] b) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된  $-(C_1-C_6)$ -알킬,
- [0054] c) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된  $-(C_6-C_{14})$ -아릴- 또는
- [0055] d) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴이고,
- [0056] R13은 할로젠,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -알콕시,  $-CF_3$ , 페닐옥시-,  $-C(O)-R_{10}$ ,  $-C(O)-O-R_{17}$ ,  $-C(O)-N(R_{17})-R_{18}$ ,  $-N(R_{17})-R_{18}$ ,  $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$ ,  $-S-R_{10}$ ,  $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다),  $-SO_2-N(R_{17})-R_{18}$ ,  $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 상기 아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 상기 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),  $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- [0057] R14는 할로젠,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-(C_1-C_4)$ -알콕시,  $-NO_2$ ,  $-C(O)-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -알킬설포닐,  $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -알킬]<sub>2</sub>,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-S-R_{10}$ ,  $-N(R_{10})-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬, 또는  $-N(R_{10})-C(O)-N-[(C_1-C_8)$ -알킬]<sub>2</sub>이고,
- [0058] R17 및 R18은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하며,

- [0059] a) 수소 원자,
- [0060] b)  $-(C_1-C_6)-$ 알킬,
- [0061] c)  $-(C_6-C_{14})-$ 아릴- 또는
- [0062] d)  $-(C_4-C_{14})-$ 헤테로아릴이고,
- [0063] X는 Cl, Br, I, 트리플레이트 또는 노나플레이트이다.
- [0064] 본 발명은 또한 팔라듐 또는 구리가 금속 촉매로서 사용되는 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.
- [0065] 본 발명은 또한,
- [0066] J1, J2, J3 및 J4가 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진으로부터 선택된 환을 형성하고,
- [0067] G가 아제티딘, 아제판, 아조칸, 아자-비사이클로[2.2.1]헵탄, 아자-비사이클로[2.2.2]옥탄, 아자사이클로옥타논, 아자사이클로노나논, 아자-트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸, 4,4-디메틸-3,5-디옥사-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-데칸, 3,5-디옥사-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-데칸, 4,4-디메틸-3,5-디옥사-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-데칸-9-온, 아조칸-2-온, 아조난, 1,4-디아제판, [1,4]디아조칸, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속사졸리딘, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 피페라진, 피페리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 1,2-디하이드로-피리딘, 피롤리딘, 피롤리디논, 2,3-디하이드로-1H-피롤, 피롤린, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조신-2-온, 테트라하이드로피리딘, 티아디아진, 티아졸리딘, 티아졸린 또는 티오모르폴린으로부터 선택되고, 상기 G는 치환되지 않거나 옥소 또는 R5에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환되고,
- [0068] R1, R2, R3, R4 및 R5가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- [0069] a) 수소 원자,
- [0070] b) F,
- [0071] c) Cl,
- [0072] d) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된  $-(C_1-C_4)-$ 알킬,
- [0073] e)  $-(C_1-C_3)-$ 플루오로알킬,
- [0074] f) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된 페닐,
- [0075] g)  $-(C_4-C_{14})-$ 헤테로아릴[여기서, 상기 헤테로아릴은 아크리디닐, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인다닐, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,4-옥사제피닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트

라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜닐, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오펜닐, 티오펜닐, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다],

[0076] h) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된  $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬, 또는

[0077] i) 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(상기 사이클릭 잔기는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸로부터 선택되고 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환된다),

[0078] j)  $-O-CF_3$ ,

[0079] k)  $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

[0080] l)  $-N(R10)-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된다),

[0081] m)  $-CN$ ,

[0082] n)  $-OH$ ,

[0083] o) 치환되지 않거나 R13에 의해 1회 내지 3회 치환된 페닐옥시-,

[0084] p)  $-C(O)-O-R11$ ,

[0085] q)  $-C(O)-N(R11)-R12$ ,

[0086] r)  $-N(R11)-R12$ ,

[0087] s)  $-N(R10)-SO_2-R10$ ,

[0088] t)  $-S-R10$ ,

[0089] v)  $-SO_n-R10$ (여기서, n은 1 또는 2이다),

[0090] w)  $-SO_2-N(R11)-R12$  또는

[0091] x)  $-C(O)-R10$ 이거나

[0092] y) J1, J2, J3 또는 J4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상이 부재하고,

[0093] R10이 수소 원자,  $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬 또는  $-(C_1-C_6)$ -알킬이고,

[0094] R11 및 R12가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

[0095] a) 수소 원자,



- [0096] b) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- [0097] c) 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 페닐 또는
- [0098] d)  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같고 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- [0099] R13이 F, Cl, -CN, =O, -OH,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -알콕시,  $-CF_3$ , 페닐옥시-,  $-C(O)-R_{10}$ ,  $-C(O)-O-R_{17}$ ,  $-C(O)-N(R_{17})-R_{18}$ ,  $-N(R_{17})-R_{18}$ ,  $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$ ,  $-S-R_{10}$ ,  $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다),  $-SO_2-N(R_{17})-R_{18}$ , 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같고 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다),  $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다), 또는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기(여기서, 상기 잔기는 상기한 바와 같고 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 일치환, 이치환 또는 삼치환된다)이고,
- [0100] R14가 F, Cl, -OH, =O, -CN,  $-CF_3$ ,  $-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-(C_1-C_4)$ -알콕시,  $-C(O)-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -알킬,  $-(C_1-C_8)$ -알킬설포닐,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬,  $-C(O)-N-[(C_1-C_8)\text{-알킬}]_2$ ,  $-S-R_{10}$ ,  $-N(R_{10})-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬 또는  $-N(R_{10})-C(O)-N-[(C_1-C_8)\text{-알킬}]_2$ 이고,
- [0101] R17 및 R18이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- [0102] a) 수소 원자,
- [0103] b)  $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- [0104] c) 페닐 또는
- [0105] d)  $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기한 바와 같다)이고,
- [0106] X가 Cl, Br 또는 I인 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.
- [0107] 본 발명은 또한 하기과 같은 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다:
- [0108] 2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸;
- [0109] 7-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸;
- [0110] 6-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸;
- [0111] 7-메톡시-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸;
- [0112] 5-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르;
- [0113] 2-메톡시-7,8-디하이드로-6*H*-피롤로[2',1':2,3]이미다조[4,5-b]피리딘;
- [0114] 2,6-디메틸-7,8-디하이드로-6*H*-피롤로[2',1':2,3]이미다조[4,5-b]피리딘;
- [0115] 1,2,3,4-테트라하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0116] 3,9-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a;3',2'-d]이미다졸;
- [0117] 7-클로로-4,4-디페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘;
- [0118] 디메틸-(S)-7,8,9,10-테트라하이드로-6*H*-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]아제핀-6-일-아민;
- [0119] 3-메틸-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-4,4b,11-트리아자-사이클로옥타[a]인텐;
- [0120] 2-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5*H*-4,4b,12-트리아자-사이클로노나[a]인텐,
- [0121] 3-메틸-8,8-디페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a;3',2'-d]이미다졸,
- [0122] 2-메틸-8,8-디페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a;3',2'-d]이미다졸,



- [0123] 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-1,4b,11-트리아자-사이클로옥트[a]인텐, 또는
- [0124] 3-메톡시-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5H-4b,12-디아자-사이클로논[a]인텐.
- [0125] 본 발명의 방법 중의 단계 1에서 유용한 비양성자성 용매는 용매이어야 하며, 여기서 화학식 II, III 및 IV의 화합물, 금속 촉매, 염기 및 리간드는 가용성이거나 적어도 부분적으로 가용성이고 혼화성이며, 반응 조건하에 화학적으로 불활성이고 특정 물 또는 산소를 불순물로서 함유하지 않는다. 상기 비양성자성 용매의 예는 다음과 같다: 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, n-메틸피롤로디논, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, 디글라임((2-메톡시에틸)에테르) 또는 피리딘. 벤젠, 메시틸렌 또는 톨루엔이 바람직하다. 톨루엔이 가장 바람직하다.
- [0126] 본 발명의 방법에서 유용한 염기는 염기성 유기 또는 무기 화합물이고, 사용되는 금속 촉매, 예를 들면, 팔라듐 또는 구리 종의 촉매 활성을 억제하거나 화학식 IV의 화합물의 커플링된 중간체 종의 환원성 아미노페환을 막지 않으면서 양성자 수용체로서 작용한다. 이러한 염기의 적합한 부류는, 예를 들면, 상대이온으로서 적합한 금속을 갖는 카보네이트, 포스페이트, 플루오라이드, 알콕사이드 및 하이드록사이드이다. 카보네이트 및 포스페이트가 본 발명의 방법에서 바람직한 염기이다. 탄산칼륨 또는 인산칼륨과 특히 탄산세슘이 바람직한 염기이다.
- [0127] 상기 염기는 일반적으로 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 적절한 과량으로 사용된다. 유용한 범위는 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 1.1 내지 2배 과량이다. 상기 염기는 화학식 I의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 바람직하게는 1.4배 과량으로 사용된다.
- [0128] 본 방법에서 유용한 팔라듐 촉매는 하기 부류로부터 선택될 수 있다: Pd-알카노에이트, Pd-알카노에이트 착물, Pd-아세트네이트, Pd-할라이드, Pd-할라이드 착물, Pd-포스핀 착물. 대표적인 예는 하기 촉매들을 포함하지만 이로 제한되지는 않는다: 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름 부가물, 팔라듐(II) 클로라이드, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸팔라듐(II) 클로라이드, 아세토(2'-디-3급-부틸포스피노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II), (1,2-비스(디페닐포스피노)에탄)디클로로팔라듐(II), 비스[1,2-비스(디페닐포스피노)에탄]팔라듐(0), [(2S,3S)-비스(디페닐포스피노)부탄] [에타3-알릴]팔라듐(II) 퍼클로레이트, 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)이미다졸-2-일리덴(1,4-나프토퀴논)팔라듐(0) 이량체. 바람직한 촉매는 팔라듐(II) 아세테이트, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸팔라듐(II) 및 특히 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트이다.
- [0129] 상기 팔라듐 촉매는 일반적으로 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 1 내지 10몰% 범위의 양으로 사용된다. 유용한 범위는 화학식 I의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 1 내지 9몰%의 팔라듐 촉매이다.
- [0130] 팔라듐 촉매를 사용하는 본 발명의 방법에서 유용한 리간드는 단좌 또는 이좌 포스핀 리간드이고, 하기 화합물로부터 선택될 수 있지만 이로 한정되지는 않는다: (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌, (9,9-디메틸-9h-크산텐-4,5-디일)비스[디페닐 포스핀], (R)-(-)-1-[(S)-2-(디페닐포스피노)페로세닐] 에틸디사이클로헥실포스핀, 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄, 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, (R)-(-)-1-[(S)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]-에틸디-3급-부틸포스핀, (R)-(+)-1,1'-비스(디페닐포스피노)-2,2'-비스(N,N'-디이소프로필아미도)페로센, (S,S)-1-[1-(디-3급-부틸포스피노)에틸]-2-(디페닐포스피노)페로센, (1R,2R)-(+)-1,2-디아미노사이클로헥산-N,N'-비스(2-디페닐포스피노-1-나프토일), (-)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디이소-프로필포스폴라노)-벤젠, 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르, (S)-(-)-2,2'-비스(디-파라-톨릴포스피노)-1,1'-비나필, 4,5-비스(비스(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-포스피노)-9,9-디메틸크산텐, 2,2'-비스[(2',4',6'-트리이소프로필)디사이클로헥실포스피노]-비페닐, 2,2'-비스(디-3급-부틸포스피노)비페닐, 트리-3급-부틸포스핀.
- [0131] 가장 바람직하게는, (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌 또는 (9,9-디메틸-9h-크산텐-4,5-디일)비스[디페닐 포스핀]은 특히 포스핀 자체는 전혀 함유하지 않는 팔라듐 공급원[예: 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 팔라듐(II) 클로라이드]과 조합하여 사용된다. 가장 바람직한 리간드는 (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌이다.
- [0132] 상기 포스핀 리간드는 일반적으로 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 1 내지 10몰% 범위의 양으로 사용된다. 유용한 범위는 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 1 내지 9몰%의 포스핀 리간드이다. 가장 바람직하게는, 상기 포스핀 리간드는 상기 팔라듐 공급원에 대해 등몰비로 사용된다.

- [0133] 본 발명의 방법에서 유용한 구리 촉매는 하기 부류로부터 선택될 수 있다: 구리(I) 할로젠 염 및 구리 산화물. 대표적인 예는 하기 부류를 포함하지만 이로 제한되지는 않는다: 염화구리(I), 브롬화구리(I), 요오드화구리(I) 및 산화구리(I). 바람직한 촉매는 요오드화구리(I)이다.
- [0134] 상기 구리 촉매는 일반적으로 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 0.1 내지 30몰% 범위의 양으로 사용된다. 유용한 범위는 화학식 I의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 1 내지 9몰%의 구리 촉매이다.
- [0135] 구리 촉매를 사용하는 본 발명의 방법에서 유용한 리간드는 단좌 또는 이좌 아민 리간드이고, 하기 화합물들로부터 선택될 수 있지만 이로 제한되지는 않는다: 에틸렌디아민, *N*-메틸에틸렌디아민, *N,N'*-디메틸-에탄-1,2-디아민, *N,N'*-디메틸-에탄-1,2-디아민 *N*-부틸에틸렌디아민, *N,N'*-디메틸에틸렌디아민, *N,N,N'*-트리메틸에틸렌디아민, *N,N,N,N'*-테트라메틸에틸렌디아민, 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민, 시스-1,2-사이클로헥사노디아민, 시스/트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디메틸-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디에틸-1,2-사이클로헥사노디아민, *N,N'*-디프로필-1,2-사이클로헥사노디아민, 1,3-프로필렌디아민, 1,2-벤젠디아민, 페난트리딘, 아크리딘, 아크리딘 오렌지, 9-아미노아크리딘, 9-하이드록시-4-메톡시아크리딘, 프로플라빈, 4-(2-피리일아조)레조르시놀, 1,2-디하이드로-1-(2-(2-피리딜)-에틸)-3,6-피리다진디온, [1,10]페난트롤린, 5-니트로-[1,10]페난트롤린, 바토페난트롤린, 스피라마이신, 비스콘산 나트륨 염(bca), 1-(4-피리딜)피리딘 클로라이드, 2-피리딜아세트산 하이드로클로라이드, 8-머캅토퀴놀린 하이드로클로라이드, 디메틸아미노 아세트산, 피콜린산, 3-하이드록시피콜린산, 3-하이드록시 피콜린아미드, 글리콜, 피리딘, 2-아미노피리딘, 2-하이드록시피리딘, 3-시아노피리딘, 4-시아노피리딘, 2-에틸피리딘, 2-아미노-6-메틸피리딘, 2-(아미노메틸피리딘), 2-(하이드록시메틸피리딘), 2-하이드록시-6-메틸피리딘, 2-디메틸아미노피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 2-(2-하이드록시에틸)피리딘, 4-3급-부틸피리딘, 3-아세톡시피리딘, 2-페닐피리딘, 4-페닐피리딘, 4-벤조일피리딘, 2-(2-티에닐)피리딘, 2-벤질피리딘, 2-아닐리노피리딘, 3-피리딘프로판올, 1-(2-피리딜) 피페라진, 디-2-피리딜 케톤, 에틸 2-피리딜 아세테이트, 2-(2-디에틸아미노에틸)-피리딘, 4-(2-디에틸아미노에틸)피리딘, 2,6-디-3급-부틸 피리딘, (S,S)-2,6-비스(4-이소프로필-2-옥사졸린-2-일) 피리딘, 2,3-피리딘 디카복실산, 2,6-피리딘 디카복실산, 3,5-피리딘 디카복실산, 1,3-디(4-피리딜)프로판, 2,3-디-3-피리딜-2,3-부탄디올, 2,2'-비피리딘, 2,2'-디피리딜, 4,4'-디메틸-2,2'-디피리딜, 3-하이드록시피리딘, 2-머캅토피리딘, 2-(2-메틸아미노에틸) 피리딘, 3-하이드록시피콜린아민, 3-하이드록시피콜린산, 2,2':6',2"-테르피리딘, 2-피콜린, 6,6'-비-2-피콜린, 2,4-루티딘, 2,6-루티딘- $\alpha$ -2,3-디올, 2,6-루티딘 2,4,6-콜리딘, 피콜린아미드, 에틸 피콜리네이트, 에틸 이소니코티네이트, 퀴놀린, 2-페닐퀴놀린, 8-하이드록시퀴놀린, 8-아세톡시퀴놀린, 2-메틸-8-니트로퀴놀린, 7,8-벤조퀴놀린, 2-퀴놀리놀, 2-퀴놀린티올, 퀴놀린-4-카복실산, 2-페닐-4-퀴놀린 카복실산, 2,4-하이드록시 퀴놀린 모노나트륨 염, 8-에톡시퀴놀린-5-설폰산 나트륨 염, 8-하이드록시-5-니트로퀴놀린, 4-클로로-7-(트리플루오로메틸) 퀴놀린, 8-하이드록시퀴놀린-5-설폰산 1수화물, 5-니트로퀴날딘산, 이소퀴놀린, 이소퀴놀린-3-카복실산 수화물, 1,4,5-트리아자나프탈렌, 퀴날딘, 4-클로로퀴날딘, 니코틴, 이소니코티아민, 네오쿠프로인, 글리신, *N*-메틸글리신, *N,N'*-디메틸글리신, 글리신 헥실 에스테르, 라이신, 시스틴,  $\alpha$ -알라닌, 아르기닌, 시스테인,  $\beta$ -알라닌. 가장 바람직한 리간드는 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민 및 *N*-메틸에틸렌디아민이다.
- [0136] 상기 아민 리간드는 일반적으로 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 0.1 내지 60몰% 범위의 양으로 사용된다. 유용한 범위는 화학식 II의 화합물의 2-할로-니트로아렌을 기준으로 하여 5 내지 15몰%의 아민 리간드이다. 가장 바람직하게는, 상기 아민 리간드는 상기 구리 공급원에 대해 2의 비로 사용된다.
- [0137] 상기 반응 단계 1은 60 내지 150℃의 온도 범위에서 수행된다. 유용한 온도는 90 내지 110℃, 바람직하게는 70 내지 90℃이다. 일반적으로, 상기 반응은, 예를 들면, 아르곤 또는 질소 대기에서와 같은 불활성 대기하에서와 같이 공기 및 습기를 배제하면서 대기압에서 수행된다. 상기 단계 1에 대한 반응 시간은 3 내지 48시간의 범위이다.
- [0138] 화학식 IV의 화합물을 단계 2에서 반응시키기 전에 상기 화합물을 여과하거나 분리시킬 수 있다. 또한, 동일한 반응 용기에서 분리 단계 없이 단계 2를 수행할 수 있다.
- [0139] 본 발명의 방법에서 단계 2에서 유용한 용매 또는 제2 용매는 비양성자성 또는 양성자성 용매이고, 화학식 IV 또는 I의 화합물은 가용성 또는 적어도 부분 가용성이고 반응 조건 및 관련 구조 및 시약과 혼용 가능하다. 상기 비양성자성 또는 양성자성 용매의 예는 다음과 같다: 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세트산, 메틸렌 클로라이드, 디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 피리딘, *p*-크실렌, 에틸아세테이트, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌 또는 아세토니트릴. 메탄올, 에탄올, 아세트산, 메틸렌 클로라이드, 디메틸포름아미드, 피리딘, *p*-크실렌

및 이소프로판올이 바람직하다. 아세트산이 가장 바람직하다.

- [0140] 본 발명의 방법 중의 단계 2에서 환원성 아미노페환반응에 유용한 환원제는 하기 예들로부터 선택될 수 있지만 이로 제한되지는 않는다:  $H_2$ /라니-Ni,  $H_2$ /Pd-C,  $H_2$ /PtO<sub>2</sub>,  $H_2$ /Ru, NaBH<sub>4</sub>/NiCl<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>/FeCl<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>/Pd-C, Sn/HCl, SnCl<sub>2</sub>/HCl, Fe/HOAc, Fe/HCl, FeSO<sub>4</sub>/HCl, Fe/FeSO<sub>4</sub>, Zn/HCl, Na<sub>2</sub>S, 및 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Fe/HOAc가 환원성 아미노페환반응용 시약으로 바람직하다.
- [0141] 상기 반응 단계 2는 80 내지 140℃의 온도 범위에서 수행된다. 유용한 온도는 110 내지 120℃이다.
- [0142] 단계 2에 대한 반응 시간은 15 내지 120분의 범위이다.
- [0143] 각각의 반응 단계의 진행은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면, 박층 실리카 겔 크로마토그래피, 가스 크로마토그래피, 핵 자기 공명, 적외선 분광계, 및 자외선 검측 또는 질량 분광계와 조합된 고압 액체 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다. 바람직하게는, 질량 분광계와 조합된 박층 실리카 겔 크로마토그래피 및 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)가 사용된다.
- [0144] 본 발명의 방법에 의해 수득된 화합물에 대해 유용한 분리 및 정제는, 예를 들면, 카트리지 함유 셀라이트를 통한 여과, 수성 후처리, 유기 용매를 사용한 추출, 증류, 결정화, 실리카 상의 크로마토그래피, 및 정상상 또는 역상 위에서의 고압 액체 크로마토그래피와 같이 당업자에게 익히 공지되어 있다. 바람직한 방법은 이들 예시를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0145] 본원에서 사용되는 용어 알킬은 명시적으로 포화 그룹뿐만 아니라 불포화 그룹을 포함하며, 상기 불포화 그룹은 하나 이상의, 예를 들면, 1개, 2개 또는 3개의 이중결합 및/또는 삼중결합을 함유한다. 이러한 모든 설명은 알킬 그룹이 또 다른 잔기, 예를 들면, 알킬옥시 잔기, 알킬옥시카보닐 잔기 또는 아릴알킬 잔기 중의 치환기로서 나타나는 경우에도 적용된다. "(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬" 또는 "(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-알킬렌"의 예는 탄소 원자를 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개를 함유하는 알킬 잔기로서, 메틸, 메틸렌, 에틸, 에틸렌, 프로필, 프로필렌, 부틸, 부틸렌, 펜틸, 펜틸렌, 헥실, 헥틸 또는 옥틸, 이들 모든 잔기의 n-이성체, 이소프로필, 이소부틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 2,2-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 이소헥실, 2급-부틸, tBu, 3급-펜틸, 2급-부틸, 3급-부틸 또는 3급-펜틸이다.
- [0146] 불포화 알킬 잔기는, 예를 들면, 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐(= 알릴), 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 5-헥세닐 또는 1,3-펜타디에닐과 같은 알케닐 잔기, 또는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 (= 프로파길) 또는 2-부티닐과 같은 알키닐 잔기이다. 알킬 잔기는 또한 치환된 경우 불포화일 수 있다.
- [0147] 용어 "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸과 같이 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원 탄소환을 함유하는 사이클로알킬 잔기로서 이해되며, 상기 잔기 또한 치환되고/되거나 불포화될 수 있다. 예를 들면, 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐과 같은 불포화 사이클릭 알킬 그룹 및 불포화 사이클로알킬 그룹이 임의의 탄소 원자를 통해 결합될 수 있다.
- [0148] 용어 "J1, J2, J3 및 J4는 서로 독립적으로 탄소 또는 질소 원자로부터 선택되며, 이들이 결합하고 있는 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성한다"는 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 잔기를 지칭한다.
- [0149] 용어 "(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴"은 상기 환 중의 탄소 원자를 6개 내지 14개 함유하는 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로 이해된다. -(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-아릴 라디칼의 예는 페닐, 나프틸(예: 1-나프틸 및 2-나프틸), 비페닐(예: 2-비페닐, 3-비페닐 및 4-비페닐), 안트릴 또는 플루오레닐이다. 비페닐 라디칼, 나프틸 라디칼 및 특히 페닐 라디칼이 바람직한 아릴 라디칼이다.
- [0150] 용어 "락탐 잔기의 질소 원자 이외에 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 트리사이클릭 4원 내지 15원 포화 또는 부분 불포화 헤테로사이클릭 환"은 헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 임의의 모노사이클릭 또는 비사이클릭 4원 내지 15원 헤테로사이클릭 환 시스템을 지칭하며, 예를 들면, 아제티딘, 아제판, 아조칸, 아자-비사이클로[2.2.1]헵탄, 아자-비사이클로[2.2.2]옥탄, 아자사이클로옥타논, 아자사이클로노나논, 아자-트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]<sup>\*</sup>운데칸, 4,4-디메틸-3,5-디옥사-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]<sup>\*</sup>-데칸,

3,5-디옥사-아자트리사이클로-[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]데칸, 4,4-디메틸-3,5-디옥사-아자트리사이클로-[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-9-온, 아조칸-2-온, 아조난, 1,4-디아제판, [1,4]디아조칸, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸리딘, 이속사졸리딘, 케토피페라진, 모르폴린, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 피페라진, 피페리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 1,2-디하이드로-피리딘, 피롤리딘, 피롤리딘논, 2,3-디하이드로-1H-피롤, 피롤린, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조신-2-온, 테트라하이드로피리딘, 티아디아진, 티아졸리딘, 티아졸린 또는 티오모르폴린으로부터 선택된다.

[0151] 용어 " $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴"은 4 내지 14개의 탄소 환원 중의 하나 이상이 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자에 의해 대체된 모노환, 디환 또는 트리환 시스템을 지칭한다. 예를 들면, 아크리디닐, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 카바졸릴, 4aH-카바졸릴, 카볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카하이드로신놀리닐, 4,5-디하이드로옥사졸리닐, 디옥사졸릴, 디옥사지닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,3-디옥솔레닐, 3,3-디옥소[1,3,4]옥사티아지닐, 6H-1,5,2-디티아지닐, 디하이드로푸로[2,3-b]-테트라하이드로푸라닐, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 인다닐, 1H-인다졸릴, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸리닐, 이속사졸릴, 이속사졸리닐, 이속사졸리디닐, 2-이속사졸리닐, 케토피페라지닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2-옥사티에파닐, 1,2-옥사티올라닐, 1,4-옥사제파닐, 1,4-옥사제피닐, 1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 1,4-옥사지닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸릴, 옥세타닐, 옥소카닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라지닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 1,2-티아지닐, 1,3-티아지닐, 1,4-티아지닐, 1,3-티아졸릴, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리닐, 티에닐, 티에타닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티에타닐, 티오모르폴리닐, 티오펜, 티오피라닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐이다.

[0152] 용어 "헤테로원자를 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 3원 내지 7원 사이클릭 잔기"는 아제핀, 아제티딘, 아지리딘, 아지린, 1,4-디아제판, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, 디아지리딘, 디아지린, 디옥사졸, 디옥사진, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 1,3-디옥솔란, 푸란, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 2-이속사졸린, 케토펜, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사지리딘, 옥세탄, 옥시란, 피페라진, 피페리딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리딘논, 피롤린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 1,3-티아졸, 티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 헤테로사이클의 구조를 지칭한다.

[0153] 상기 3원 내지 7원 모노사이클릭 그룹은 임의의 탄소 환원을 통해 결합될 수 있으며 질소 헤테로사이클의 경우 임의의 적합한 질소 환원을 통해 결합될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 피롤릴 잔기는 1-피롤릴, 2-피롤릴 또는 3-피롤릴일 수 있으며, 피롤리디닐 잔기는 피롤리딘-1-일(= 피롤리디노), 피롤리딘-2-일 또는 피롤리딘-3-일일 수 있고, 피리디닐 잔기는 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일일 수 있으며, 피페리디닐 잔기는 피페리딘-1-일(= 피페리디노), 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일 또는 피페리딘-4-일일 수 있다. 푸릴은 2-푸릴 또는 3-푸릴일 수 있으며, 티에닐은 2-티에닐 또는 3-티에닐일 수 있고, 이미다졸릴은 이미다졸-1-일, 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일일 수 있으며, 1,3-옥사졸릴은 1,3-옥사졸-2-일, 1,3-옥사졸-4-일 또는 1,3-옥사졸-5-일일 수 있고, 1,3-티아졸릴은 1,3-티아졸-2-일, 1,3-티아졸-4-일 또는 1,3-티아졸-5-일일 수 있으며,



피리미디닐은 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일 (= 6-피리미디닐) 또는 5-피리미디닐일 수 있고, 피페라지닐은 피페라진-1-일 (= 피페라진-4-일 = 피페라지노) 또는 피페라진-2-일일 수 있다.

[0154] 용어 "R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4가, 이들이 결합하고 있는 원자와 함께, 질소, 황 또는 산소로부터 선택된 헤테로원자를 0개, 1개, 2개, 3개 또는 4개 함유하는 5원 또는 8원 환을 형성한다"는 아제핀, 아지린, 아조칸, 아조칸-2-온, 사이클로헵탈, 사이클로헥실, 사이클로옥탄, 사이클로옥텐, 1,4-디아제핀, 1,2-디아제핀, 1,3-디아제핀, 1,4-디아제핀, [1,2]디아조칸-3-온, [1,3]디아조칸-2-온, [1,4]디아조칸, 디옥사진, 디옥사졸, [1,4]디옥소칸, 1,3-디옥솔란, 디옥솔, 1,3-디옥솔렌, 푸란, 이미다졸, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 이소티아졸린, 이소티아졸, 이속사졸, 이속사졸리딘, 이속사졸린, 2-이속사졸린, 케토모르폴린, 케토피페라진, 모르폴린, 1,2-옥사-티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제판, 1,2-옥사진, 1,3-옥사진, 1,4-옥사진, 옥사지리딘, [1,4]옥사조칸, [1,3]옥사조칸-2-온, 옥소칸, 옥소칸-2-온, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 페닐, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피란, 피라진, 피라졸, 피라졸피롤, 피라졸리딘, 피라졸린, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리딘, 피롤리디논, 피롤린, 5,6,7,8-테트라하이드로-1H-아조신-2-온, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피리딘, 테트라진, 테트라졸, 티아디아진, 티아디아졸, 1,2-티아진, 1,3-티아진, 1,4-티아진, 티아졸, 1,3-티아졸, 티아졸리딘, 티아졸린, 티에닐, 티에탄, 티오모르폴린, 티오피란, 1,2,3-트리아진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 1,2,3-트리아졸 또는 1,2,4-트리아졸과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 잔기를 지칭한다.

[0155] 앞에서 열거한 헤테로사이클의 명칭 중의 다수가 불포화 또는 방향족 환 시스템의 화학명이라는 사실이, 상기 4원 내지 14원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹이 각각의 불포화 환 시스템으로부터만 유도될 수 있음을 암시하지는 않는다. 본원에서 상기 명칭은 단지 환 크기 및 헤테로원자의 개수와 이들의 상대적인 위치와 관련하여 상기 환 시스템을 기술하기 위해 주어진다. 위에서 설명한 바와 같이, 상기 4원 내지 14원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 그룹은 포화 또는 부분 포화이거나 방향족일 수 있으며, 따라서 위에서 열거한 헤테로사이클 자체로부터 유도될 수 있을 뿐만 아니라 이들의 부분 또는 완전 수소화 유사체로부터 유도될 수 있고, 또한 적용 가능한 경우 이들의 보다 고불포화 유사체로부터 유도될 수 있다. 상기 그룹이 유도될 수 있는 앞에서 열거한 헤테로사이클의 완전 또는 부분 수소화 유사체의 예로서, 하기 화합물이 언급될 수 있다: 피롤린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 디하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 2-이미다졸린, 이미다졸리딘, 4,5-디하이드로-1,3-옥사졸, 1,3-옥사졸리딘, 4,5-디하이드로-1,3-티아졸, 1,3-티아졸리딘, 피하이드로-1,4-디옥산, 피페라진, 피하이드로-1,4-옥사진 (= 모르폴린), 피하이드로-1,4-티아진 (= 티오모르폴린), 피하이드로아제핀, 인돌린, 이소인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 또는 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린.

[0156] 용어 "(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-플루오로알킬"은 부분 또는 완전 불소화 알킬-잔기이며, 이는 -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF-CF<sub>3</sub>, -CHF-CHF<sub>2</sub>, -CHF-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CHF-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CHF-CHF-CF<sub>3</sub>, -CHF-CHF-CHF<sub>2</sub>, -CHF-CHF-CH<sub>2</sub>F, -CHF-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CHF-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CHF-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CHF-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CHF-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CHF-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>-CHF-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CHF-CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> 또는 -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F와 같은 잔기로부터 유도될 수 있다.

[0157] 할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 불소, 염소 또는 브롬, 특히 바람직하게는 염소 또는 브롬이다.

[0158] 용어 "트리플레이트"는 트리플루오로-메탄설포산 에스테르 또는 트리플루오로메탄설포네이트에 관한 것이다.

[0159] 용어 "노나플레이트"는 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로-1-부탄설포산 에스테르 또는 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로-1-부탄설포네이트를 지칭한다.

[0160] 용어 "J1, J2, J3 또는 J4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우 R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 부재한다"는 상기 질소 원자가 어떠한 잔기에 의해서도 치환되지 않는 잔기를 지칭하며, 예를 들면, J1이 질소 원자이고 J2, J3 및 J4가 각각 탄소 원자이며 R4가 부재하고 R1, R2 및 R3이 각각 수소 원자인 경우 잔기 피리딘이 형성된다. R1, R2 및 R3이 각각 수소 원자가 아니지만 상기 잔기 중의 하나가 b) 내지 x)로 특정되는 경우, 치환된 피리딘 잔기가 형성된다. J1 및 J2가 각각 질소 원자이고 J3 및 J4가 각각 탄소 원자이고 R4 및 R3

이 부재하며 R1 및 R2가 각각 수소 원자인 경우, 잔기 피리다진이 형성된다. R1 및 R2가 각각 수소 원자이지만 잔기 중의 하나가 b) 내지 x)로 특징되는 경우, 치환된 피리다진 잔기가 형성된다.

[0161] 화학식 I의 화합물에서 존재하는 광학 활성 탄소 원자는 서로 독립적으로 R 배위 또는 S 배위를 가질 수 있다. 화학식 I의 화합물은 순수한 에난티오머 또는 순수한 부분입체이성체의 형태로 존재하거나 에난티오머들 및/또는 부분입체이성체들의 혼합물 형태, 예를 들면, 라세메이트 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 에난티오머와 에난티오머 혼합물뿐만 아니라 순수한 부분입체이성체와 부분입체이성체 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 I의 입체 이성체 2개 이상의 혼합물을 포함하며, 이는 상기 혼합물 중의 입체이성체의 모든 비를 포함한다. 화학식 I의 화합물이 E 이성체 또는 Z 이성체(또는 시스 이성체 또는 트랜스 이성체)로서 존재할 수 있다면, 본 발명은 순수한 E 이성체 및 순수한 Z 이성체뿐만 아니라 모든 비율의 E/Z 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 토토머 형태를 포함한다.

[0162] E/Z 이성체를 포함하는 부분입체이성체는, 예를 들면, 크로마토그래피에 의해 개별 이성체들로 분리될 수 있다. 라세메이트는 통상적인 방법에 의해, 예를 들면, 키랄 상에서의 크로마토그래피에 의해 또는 재분해에 의해, 예를 들면, 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 수득한 부분입체이성체성 염의 재결정화에 의해 2개의 에난티오머로 분리될 수 있다. 입체화학적으로 균일한 화학식 I의 화합물은 또한 입체화학적으로 균일한 출발 물질을 사용하거나 입체선택적 반응을 사용하여 수득할 수 있다.

[0163] 화학식 I의 화합물의 제조에 적용될 수 있는 일반 합성 과정에서 사용하기 위한 출발 물질 또는 구성 블록은 당분야에서 통상적인 기술자가 용이하게 입수할 수 있다. 다수의 경우, 이들은 시판 중이거나 문헌에 기술되어 있다. 또는, 이들은 용이하게 입수 가능한 전구체 화합물로부터 문헌에 기술된 과정과 유사하게 또는 본원에 기술된 과정과 유사하게 제조될 수 있다.

[0164] 추가로, 벤젠 핵 중에서도 화학식 I에서 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸 환 시스템의 헤테로사이클릭 핵에서 목적하는 치환기를 수득하기 위해, 상기 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸 합성 동안 상기 환 시스템 내로 도입되는 관능기는 화학적으로 개질될 수 있다. 예를 들면, 7위치에서 수소 원자를 함유하는 벤즈이미다졸은 또한 7-메틸 벤즈이미다졸을 벤즈이미다졸-7-카복실산으로 산화시킨 다음 탈카복실화시킴으로써 수득하거나 각각의 위치에서 에스테르 그룹을 함유하는 벤즈이미다졸로부터 수득할 수 있다. 7위치에서 카복실산 그룹 및 아세트산은 카복실산의 쇠 연장을 위한 통상적인 반응에 의해 이들의 동족체로 전환될 수 있다.

[0165] 특히, 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸 환 시스템에 존재하는 그룹은 다양한 반응에 의해 개질될 수 있으므로, 목적하는 잔기 R1, R2, R3, R4 및 R5가 수득된다. 예를 들면, 니트로 그룹은 기술된 반응 조건하에 또는 설파이드 디티오나이트, 착물 수소화물과 같은 다양한 환원제에 의해 또는 촉매적 수소화반응에 의해 아미노 그룹으로 환원될 수 있다. 니트로 그룹의 환원은 또한 화학식 I의 화합물의 합성 중의 후속 단계에서 수행될 수 있으며, 니트로 그룹의 아미노 그룹으로의 환원은 또한, 예를 들면, 시아노 그룹과 같은 그룹을 황화수소와 반응시키는 경우 또는 그룹을 수소화시키는 경우 또 다른 관능기 상에서 수행되는 반응과 동시에 일어날 수 있다. 벤젠 핵에 존재하는 에스테르 그룹은 상응하는 카복실산으로 가수분해될 수 있으며, 이는 활성화된 다음 표준 조건하에 아민 또는 알콜과 반응할 수 있다. 벤젠 핵에 존재하는 에테르 그룹, 예를 들면, 벤질옥시 그룹 또는 기타 용이하게 분해 가능한 에테르 그룹은 분해하여 하이드록실 그룹을 제공할 수 있으며, 이는 이후 다양한 제제, 예를 들면, 에테르화제 또는 활성화제와 반응시켜 상기 하이드록실 그룹을 기타 그룹으로 대체할 수 있다. 황 함유 그룹은 유사하게 반응할 수 있다.

[0166] 본 발명의 경우 상기 관능기가 벤즈이미다졸 또는 아자벤즈이미다졸 환에 부착된다는 사실로 인해, 특정 경우 반응 조건을 특정하게 채택하거나 원칙적으로 전환 반응에 사용될 수 있는 다양한 시약으로부터 특정 시약을 선택하거나 아니면 목적하는 전환을 달성하기 위한 특정한 조치를 취할, 예를 들면, 보호 그룹 기술을 사용할 필요가 있을 수 있다. 그러나, 이러한 경우 적합한 반응 변형태 및 반응 조건을 발견하는 것은 당분야의 숙련가에게 전혀 문제가 되지 않는다.

[0167] 화학식 I의 화합물의 제조과정에서, 각각의 합성 단계에서 바람직하지 않은 반응 또는 부반응을 감소시키거나 방지하는 관능기를 이후 목적하는 관능기로 전환될 전구체 그룹의 형태로 도입하거나 관능기를 합성 문제에 적합한 보호 그룹 전략에 의해 일시적으로 차단하는 것이 통상 유리하거나 필요할 수 있다. 이러한 전략은 당업자에게 널리 공지되어 있다(참조예: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991; 또는 P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994). 전구체 그룹의 예로서, 시아노 그룹이 언급될 수 있으며, 이는 후속 단계에서 카복실산 유도체로 변형되거나 환원에 의해 아미노메틸 그룹으로 변형될 수 있다. 보호 그룹은 고체 상의 의미를 가질 수 있으며, 고체 상으로부터의 분해는 보호 그룹의 제거를 의미한다. 이러한

기술의 사용은 당업자에게 공지되어 있다(참조: Burgess K(Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York: Wiley, 2000). 예를 들면, 페놀성 하이드록시 그룹은 트리틸-폴리스티렌 수지에 부착될 수 있으며, 이는 보호 그룹으로서 작용하고, 상기 분자는 상기 합성의 후속 단계에서 트리플루오로아세트산(TFA) 처리에 의해 상기 수지로부터 분해된다.

[0168] 상기 합성 과정에서 반응을 가속 또는 촉진시키거나 가능하게 하기 위해 전자파의 도움을 받는 것이 유리하거나 심지어 다수의 경우 필수적일 수 있다. 일부 반응은, 예를 들면, 문헌에 기술되어 있다[참조: J. L. Kristenansky, I. Cotteril, Curr. Opin. Drug. Disc. & Development., 4(2000), 454; Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57(2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, Drug Discovery Today, 8(2001) 406; S. Caddick, Tetrahedron, 51(1995) 10403].

[0169] 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염은 생리학적으로 허용되는 무독성 염, 특히 약제학적으로 유용한 염이다. 산성 그룹, 예를 들면, 카복실 그룹(COOH)을 함유하는 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들면, 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염(예: 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염 및 칼슘염)뿐만 아니라, 생리학적으로 허용되는 4급 암모늄 이온(예: 테트라메틸암모늄 또는 테트라에틸암모늄)과의 염, 및 암모니아 및 생리학적으로 허용되는 유기 아민(예: 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민)과의 산 부가염을 포함한다. 화학식 I의 화합물에 함유된 염기성 그룹, 예를 들면, 아미노 그룹 또는 구아니디노 그룹은, 예를 들면, 무기산(예: 염산, 브롬산, 황산, 질산 또는 인산) 또는 유기 카복실산 및 설폰산(예: 포름산, 아세트산, 옥살산, 시트르산, 락트산, 말산, 석신산, 말론산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 메탄설폰산 또는 p-톨루엔설폰산)과의 산 부가염을 형성한다. 염기성 그룹과 산성 그룹(예: 구아니디노 그룹 및 카복실 그룹)을 동시에 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 쯔비터이온(베타인)으로서 존재할 수 있으며, 이 역시 본 발명의 범위에 포함된다.

[0170] 화학식 I의 화합물의 염은 당업자에게 공지된 통상적인 방법에 의해, 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 용매 또는 분산제 중에서 무기산, 유기산, 무기 염기 또는 유기 염기와 배합함으로써 수득할 수 있거나 기타 염으로부터 양이온 교환 또는 음이온 교환에 의해 수득할 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함하며, 이의 낮은 생리학적 허용도로 인해 직접적으로 약제에 사용하는 것은 적합하지 않지만, 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 추가 화학적 개질을 수행하기 위한 중간체로서 또는 생리학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 출발 물질로서는 적합하다.

[0171] 본 발명의 추가 양태는, 약제, 진단제, 액정, 중합체, 제조제, 살진균제, 살선충제, 살기생충제, 살곤충제, 살진드기제 및 살절지동물체제를 제조하기 위한, 본 발명에 따르는 방법에 의해 제조된 화학식 I의 화합물의 용도이다.

[0172] 바람직한 방법은 실시예에 기술된 것들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 추가로, 화학식 I의 화합물은 기타 화합물, 특히 기타 약제학적 활성 성분들을 제조하기 위한 합성 중간체로서 사용될 수 있으며, 이는 화학식 I의 화합물로부터, 예를 들면, 치환기의 도입 또는 관능기의 개질에 의해 수득될 수 있다.

[0173] 본 발명에서 유용한 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 순서는 하기 실시예에 개략적으로 나타내었다. 본 발명의 다양한 양태의 설명뿐만 아니라 이를 위한 실제적인 과정이 적절한 경우 기술되었다. 하기 실시예는 단지 본 발명을 설명하기 위함이지, 이의 범위 또는 요지를 한정하려는 의도는 없다. 당분야의 숙련가들은 실시예에 기술된 조건 및 방법의 공지된 변형태가 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

## 실시예

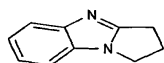
[0174] 화합물 합성의 최종 단계에서 트리플루오로아세트산 또는 아세트산과 같은 산이 사용되는 경우, 예를 들면, 트리플루오로아세트산이 tBu 그룹을 제거하기 위해 사용되는 경우 또는 화합물이 일부 경우 후처리 과정, 예를 들면, 동결-건조 공정의 세부사항에 따라 이러한 산을 함유하는 용리액을 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제되는 경우, 상기 화합물은 부분적으로 또는 완전히, 사용된 산의 염 형태로, 예를 들면, 아세트산염 또는 트리플루오로아세트산염 또는 염산염의 형태로 수득된다.

[0175] 사용된 약어:

[0176] 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌 BINAP

[0177] 계산된 값 계산치

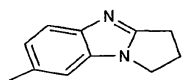
[0178]	디벤질리덴아세톤	dba
[0179]	디메틸설폭사이드	DMSO
[0180]	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센	DPPF
[0181]	고속원자폭격법	FAB
[0182]	아세트산	HOAc
[0183]	고압 액체 크로마토그래피	HPLC
[0184]	질량 분광계를 사용한 액체 크로마토그래피	LC-MS
[0185]	융점	mp
[0186]	실온 20 내지 25℃	RT
[0187]	3급-부틸	tBu
[0188]	트리플루오로아세트산	TFA
[0189]	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸칸텐	Xantphos
[0190]	실시예 1: 2,3-디하이드로-1 <i>H</i> -벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸	



[0191]

[0192] (방법 A): 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol), 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol), 팔라듐 트리플루오로아세테이트(13mg, 0.04mmol), BINAP(24mg, 0.08mmol) 및 탄산세슘(212mg, 0.7mmol)을 반응관에 넣고, 이를 무수 아르곤으로 퍼청하였다. 무수 톨루엔(3 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 10mL의 빙초산 및 철 분말(279mg, 5mmol)을 첨가하고, 상기 미정제 물질을 30분 동안 환류시켰다. 상기 산을 감압하에 제거하고, 상기 잔사를 포화 중탄산나트륨 용액 중에서 현탁시키고, 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 수득된 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하여 상기 표제 화합물을 무색 고체(58mg, 73%)로서 수득하였다. mp 86-88℃.  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  2.75(t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.24-3.33(m, 2 H), 4.33(t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 7.46-7.50(m, 2 H), 7.74-7.86(m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  23.7, 25.3, 45.3, 112.7, 115.1, 124.7, 125.0, 128.9, 136.6, 157.0. HRMS(FAB):  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 159.0922; 실측치: 159.0919.

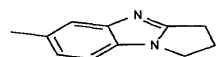
[0193] 실시예 2: 7-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸



[0194]

[0195] 2-클로로-4-메틸-1-니트로벤젠(86mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(72mg, 84%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.73-2.82(m, 2 H), 3.32(t,  $J$  = 7.1 Hz), 4.35(t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 7.33(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.57(s, 1 H), 7.69(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  21.0, 23.8, 25.3, 45.6, 112.5, 114.3, 126.4, 127.1, 135.5, 136.1, 157.8.

[0196] 실시예 3: 6-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸

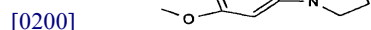


[0197]

[0198] 1-클로로-4-메틸-2-니트로벤젠(86mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(74mg, 86%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.55-2.63(m, 2 H), 2.76(s, 3 H), 3.21(t,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 3.85(s, 3 H), 4.26(t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 7.56(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.85(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  21.0, 23.7, 25.2, 45.3, 112.4, 114.5, 126.5, 129.2, 134.8, 137.8, 157.2.

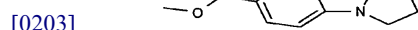


[0199] 실시예 4: 7-메톡시-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸



[0201] 1-요오도-4-메톡시-2-니트로벤젠(140mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(84mg, 89%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.74(t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.24-3.32(m, 2 H), 3.86(s, 3 H), 4.32(t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 7.09(d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H), 7.44(d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H), 7.58(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  23.6, 25.3, 45.4, 55.9, 96.0, 114.6, 115.6, 128.7, 129.6, 157.4, 158.2.

[0202] 실시예 5: 5-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르



[0204] 4-브로모-2-메틸-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(137mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(89mg, 77%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.55-2.63(m, 2 H), 2.76(s, 3 H), 3.21(t,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 3.85(s, 3 H), 4.26(t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 7.56(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.85(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.7, 23.4, 25.4, 44.5, 51.9, 99.1, 109.0, 124.0, 125.6, 129.2, 131.6, 161.6, 167.1.

[0205] 실시예 6: 2-메톡시-7,8-디하이드로-6*H*-피롤로[2',1':2,3]이미다조[4,5-b]피리딘



[0207] 2-클로로-6-메톡시-3-니트로피리딘(94mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(72mg, 76%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.68(p,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.23(t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.91(s, 3 H), 4.22(t,  $J$  = 6.9 Hz), 6.82(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 8.02(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H).

[0208] 실시예 7: 2,6-디메틸-7,8-디하이드로-6*H*-피롤로[2',1':2,3]이미다조[4,5-b]피리딘



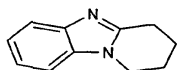
[0210] 2-클로로-6-메틸-3-니트로피리딘(94mg, 0.5mmol) 및 3-메틸피롤리딘-2-온(59mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(24mg, 26%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.42(d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 2.22-2.32(m, 1 H), 2.55(s, 3 H), 2.86-2.97(m, 1 H), 3.53-2.61(m, 1 H), 4.12-4.38(m, 2 H), 7.27(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.99(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H).

[0211] 실시예 8:



[0213] 2-클로로-6-메틸-3-니트로피리딘(94mg, 0.5mmol) 및 (1*S*,2*R*,6*S*,7*R*)-4,4-디메틸-3,5-디옥사-8-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]데칸-9-온(110mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(126mg, 88%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.23(s, 3 H), 1.51(s, 3 H), 2.47-2.57(m, 2 H), 2.53(s, 3 H), 3.62(s, 3 H), 4.23(d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 4.35(d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 7.12(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.88(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H).

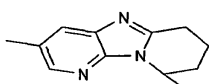
[0214] 실시예 9: 1,2,3,4-테트라하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘



[0215]

[0216] 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 피페리딘-2-온(59mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 담황색 고체(65mg, 75%)로서 제공하였다. mp 104-106°C.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.98-2.07(m, 4 H), 3.16-3.23(m, 2 H), 4.30(t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 7.51-7.56(m, 2 H), 7.75-7.92(m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  17.7, 20.5, 22.3, 43.0, 112.3, 114.2, 124.7, 125.6, 131.5, 151.8, 156.6. HRMS(FAB):  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}^+]$ 에 대한 계산치: 173.1079; 실측치: 173.1071.

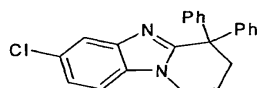
[0217] 실시예 10: 3,9-디메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a;3',2'-d]이미다졸



[0218]

[0219] 2-클로로-5-메틸-3-니트로피리딘(86mg, 0.5mmol) 및 3-메틸피페리딘-2-온(68mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(60mg, 60%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.49(s, 3 H), 1.51(s, 3 H), 1.92-2.23(m, 4 H), 3.04-3.20(m, 2 H), 4.75-4.83(m, 1 H), 7.98(s, 1 H), 8.37(s, 1 H).

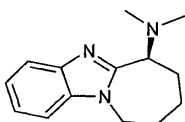
[0220] 실시예 11: 7-클로로-4,4-디페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘



[0221]

[0222] 2,5-디클로로니트로벤젠(96mg, 0.5mmol) 및 3,3-디페닐피페리딘-2-온(151mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 갈색 고체(63mg, 35%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.91-2.02(m, 2 H), 2.76-2.81(m, 2 H), 4.37(t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H), 7.12-7.49(m, 11 H), 7.64(d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 7.69(s, 1 H).

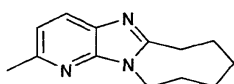
[0223] 실시예 12: 디메틸-(S)-7,8,9,10-테트라하이드로-6H-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]아제핀-6-일-아민



[0224]

[0225] 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 (S)-3-디메틸아미노아제핀-2-온(94mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 담황색 고체(84mg, 73%)로서 제공하였다. mp 164-166 °C.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.44-2.46(m, 6 H), 3.03(s, 6 H), 3.96(dd,  $J$  = 11.9, 11.6 Hz, 1 H), 4.63(dd,  $J$  = 14.5, 4.7 Hz, 1 H), 5.03(d,  $J$  = 10.4 Hz, 1 H), 7.26(t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 7.38(t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 7.52-7.72(m, 5 H), 7.79(d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  25.2, 26.2, 27.0, 40.6, 43.5, 62.4, 110.3, 118.8, 122.0, 122.8, 135.3, 140.6, 151.1. HRMS(FAB):  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_3[\text{M}+\text{H}^+]$ 에 대한 계산치: 230.1657; 실측치: 230.1648.

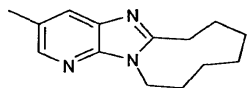
[0226] 실시예 13: 3-메틸-5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-4,4b,11-트리아자-사이클로옥타[a]인텐



[0227]

[0228] 2-클로로-6-메틸-3-니트로피리딘(94mg, 0.5mmol) 및 2-아자사이클로옥타논(76mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(74mg, 69%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.22-1.88(m, 8 H), 2.62(s, 3 H), 3.19(t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H), 4.51(t,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H), 7.38(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 8.09(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H).

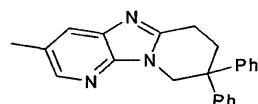
[0229] 실시예 14: 2-메틸-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5H-4,4b,12-트리아자-사이클로노나[a]인텐



[0230]

[0231] 2-클로로-5-메틸-3-니트로피리딘(86mg, 0.5mmol) 및 2-아자사이클로노나논(85mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 점성 오일(40mg, 35%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.18-1.96(m, 10 H), 2.48(s, 3 H), 3.18(t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H), 4.54(t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H), 7.99(s, 1 H), 8.36(s, 1 H).

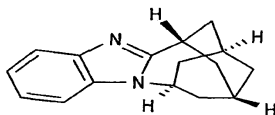
[0232] 실시예 15: 3-메틸-8,8-디페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a:3',2'-d]이미다졸.



[0233]

[0234] 2-클로로-5-메틸-3-니트로피리딘(86mg, 0.5mmol) 및 5,5-디페닐-피페리딘-2-온(151mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 고체(93mg, 55%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.48-2.54(m, 4 H), 2.93(s, 3 H), 4.87(s, 2 H), 7.18-7.34(m, 10 H), 7.98(s, 1 H), 8.41(s, 1 H).

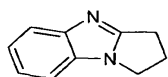
[0235] 실시예 16:



[0236]

[0237] 1,2-요오도니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 (1R,3R,6S,8S)-4-아자-트리사이클로[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]운데칸-5-온(99mg, 0.6mmol)에 적용된 방법 A가 상기 표제 화합물을 고체(99mg, 83%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.84-2.23(m, 12 H), 3.54-3.57(m, 1 H), 5.17(s, 1 H), 7.53-7.58(m, 2 H), 7.80(d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.98(d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H).

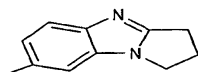
[0238] 실시예 17: 2,3-디하이드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸.



[0239]

[0240] 무수 톨루엔(3mL) 중의 2-요오도니트로벤젠(125mg, 0.5mmol), 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol), CuI(4.8mg, 0.025mmol), *N*-메틸에틸렌디아민(4.4  $\mu\text{L}$ , 0.05mmol), 인산칼륨(212mg, 1mmol)을 함유하는 반응관을 무수 아르곤으로 3분 동안 퍼징하였다. 이어서, 상기 혼합물을 18시간 동안 100°C에서 가열하였다. (기타 반응에서, 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민을 *N*-메틸에틸렌디아민 대신 사용하였다). 냉각시킨 후, 상기 반응을 3mL의 물로 가수분해하고, 에틸 아세테이트로 세정하면서 바리안 카트리지 챔 엘루트(Varian cartridge Chem Elut) 12198007을 통해 여과하였다. 상기 미정제 혼합물을 10mL의 빙초산에 용해시키고, 철 분말(279mg, 5mmol)의 존재하에 30분 동안 환류시켰다. 상기 산을 감압하에 제거하고, 상기 잔사를 포화 중탄산나트륨 용액에 현탁시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 수득한 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제시켜 표제 화합물을 무색 고체(58mg, 73%)로서 수득하였다. mp 86-88°C.  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  2.75(t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.24-3.33(m, 2 H), 4.33(t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 7.46-7.50(m, 2 H), 7.74-7.86(m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  23.7, 25.3, 45.3, 112.7, 115.1, 124.7, 125.0, 128.9, 136.6, 157.0. HRMS(FAB):  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}^+]$ 에 대한 계산치: 159.0922; 실측치: 159.0919.

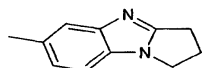
[0241] 실시예 18: 7-메틸-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸



[0242]

[0243] 상기 동일한 방법을 *N*-메틸에틸렌디아민(4.4  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 2-클로로-4-메틸-1-니트로벤젠(86mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 점성 오일(72mg, 84%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.73-2.82(m, 2 H), 3.32(t,  $J$  = 7.1 Hz), 4.35(t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 7.33(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 7.57(s, 1 H), 7.69(d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  21.0, 23.8, 25.3, 45.6, 112.5, 114.3, 126.4, 127.1, 135.5, 136.1, 157.8.

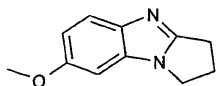
[0244] 실시예 19: 6-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸



[0245]

[0246] 상기 동일한 방법을 *N*-메틸에틸렌디아민(4.4  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 1-클로로-4-메틸-2-니트로벤젠(86mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 점성 오일(74mg, 86%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.55-2.63(m, 2 H), 2.76(s, 3 H), 3.21(t,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 3.85(s, 3 H), 4.26(t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 7.56(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.85(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  21.0, 23.7, 25.2, 45.3, 112.4, 114.5, 126.5, 129.2, 134.8, 137.8, 157.2.

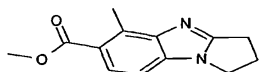
[0247] 실시예 20: 7-메톡시-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸



[0248]

[0249] 상기 동일한 방법을 *N*-메틸에틸렌디아민(4.4  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 1-요오도-4-메톡시-2-니트로벤젠(140mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 점성 오일(84mg, 89%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.74(t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.24-3.32(m, 2 H), 3.86(s, 3 H), 4.32(t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 7.09(d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H), 7.44(d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H), 7.58(s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  23.6, 25.3, 45.4, 55.9, 96.0, 114.6, 115.6, 128.7, 129.6, 157.4, 158.2.

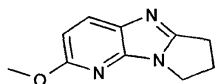
[0250] 실시예 21: 5-메틸-2,3-디하이드로-1*H*-벤조[d]피롤로[1,2-a]이미다졸-6-카복실산 메틸 에스테르.



[0251]

[0252] 상기 동일한 방법을 *N*-메틸에틸렌디아민(4.4  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 4-브로모-2-메틸-3-니트로벤조산 메틸 에스테르(137mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 점성 오일(89mg, 77%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.55-2.63(m, 2 H), 2.76(s, 3 H), 3.21(t,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 3.85(s, 3 H), 4.26(t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H), 7.56(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 7.85(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  14.7, 23.4, 25.4, 44.5, 51.9, 99.1, 109.0, 124.0, 125.6, 129.2, 131.6, 161.6, 167.1.

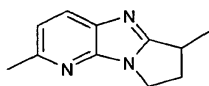
[0253] 실시예 22: 2-메톡시-7,8-디하이드로-6*H*-피롤로[2',1':2,3]이미다조[4,5-b]피리딘



[0254]

[0255] 상기 동일한 방법을 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민(6  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 2-클로로-6-메톡시-3-니트로피리딘(94mg, 0.5mmol) 및 피롤리딘-2-온(51mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 점성 오일(28mg, 30%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.68(p,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.23(t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 3.91(s, 3 H), 4.22(t,  $J$  = 6.9 Hz), 6.82(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 8.02(d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H).

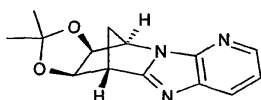
[0256] 실시예 23: 2,6-디메틸-7,8-디하이드로-6H-피콜로[2',1':2,3]이미다조[4,5-b]피리딘



[0257]

[0258] 상기 동일한 방법을 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민(6  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 2-브로모-6-메틸-3-니트로피리딘(109mg, 0.5mmol) 및 3-메틸피롤리딘-2-온(59mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 점성 오일(77mg, 83%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.42(d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 2.22-2.32(m, 1 H), 2.55(s, 3 H), 2.86-2.97(m, 1 H), 3.53-2.61(m, 1 H), 4.12-4.38(m, 2 H), 7.27(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.99(d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H).

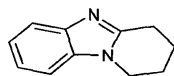
[0259] 실시예 24:



[0260]

[0261] 상기 동일한 방법을 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민(6  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 2-브로모-3-니트로피리딘(101mg, 0.5mmol) 및 (1S,2R,6S,7R)-4,4-디메틸-3,5-디옥사-8-아자트리사이클로[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]테칸-9-온(110mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 점성 오일(57mg, 44%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.23(s, 3 H), 1.48(s, 3 H), 2.47-2.57(m, 2 H), 2.53(s, 3 H), 3.64(s, 3 H), 4.22(d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 4.34(d,  $J$  = 4.8 Hz, 1 H), 7.22(dd,  $J$  = 7.9, 5.2 Hz, 1 H), 7.99(d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 8.27(d,  $J$  = 5.2 Hz, 1 H).

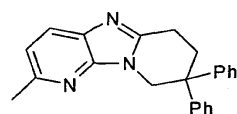
[0262] 실시예 25: 1,2,3,4-테트라하이드로-벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리딘



[0263]

[0264] 상기 동일한 방법을 N-메틸에틸렌디아민(4.4  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 1-요오도-2-니트로벤젠(125mg, 0.5mmol) 및 피페리딘-2-온(59mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 담황색 고체(65mg, 75%)로서 제공하였다. mp 104-106°C.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.98-2.07(m, 4 H), 3.16-3.23(m, 2 H), 4.30(t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H), 7.51-7.56(m, 2 H), 7.75-7.92(m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  17.7, 20.5, 22.3, 43.0, 112.3, 114.2, 124.7, 125.6, 131.5, 151.8, 156.6. HRMS(FAB):  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}^+]$ 에 대한 계산치: 173.1079; 실측치: 173.1071.

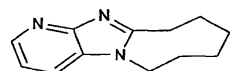
[0265] 실시예 26: 2-메틸-8,8-디페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-디피리도[1,2-a:3',2'-d]이미다졸



[0266]

[0267] 상기 동일한 방법을 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민(6  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 2-브로모-6-메틸-3-니트로피리딘(86mg, 0.5mmol) 및 5,5-디페닐피페리딘-2-온(151mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 고체(87mg, 51%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  2.68(s, 3 H), 2.88-2.97(m, 4 H), 4.82(s, 2 H), 7.21-7.33(m, 10 H), 7.38(d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 8.04(d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H).

[0268] 실시예 27: 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로-1,4b,11-트리아자-사이클로옥트[a]인텐

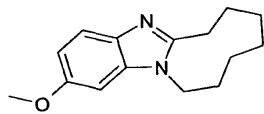


[0269]

[0270] 상기 동일한 방법을 트랜스-1,2-사이클로헥사노디아민(6  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 3-브로모-2-니트로피리딘(102mg, 0.5mmol) 및 2-아자사이클로옥타논(76mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 점성 오일(20mg, 20%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.16-1.25(m, 2 H), 1.41-1.52(m, 2 H), 1.82-1.91(m, 4 H),

3.26(t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H), 4.61(t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 7.59(dd,  $J = 8.2, 5.5$  Hz, 1 H), 8.48(d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 8.62(d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H).

[0271] 실시예 28: 3-메톡시-6,7,8,9,10,11-헥사하이드로-5H-4b,12-디아자-사이클로논[a]인텐



[0272]

[0273] 상기 동일한 방법을 *N*-메틸에틸렌디아민(4.4  $\mu$ L, 0.05mmol)을 리간드로서 사용하여 3-요오도-4-니트로아니솔(140mg, 0.5mmol) 및 2-아자사이클로노논(85mg, 0.6mmol)에 적용하여 상기 표제 화합물을 갈색 고체(70mg, 57%)로서 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  1.18-1.96(m, 10 H), 3.23(t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H), 3.88(s, 3 H), 4.61(t,  $J = 6.1$  Hz, 2 H), 7.17(dd,  $J = 8.6, 3.1$  Hz, 1 H), 7.52(d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 7.73(d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H).