

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2025년 1월 30일 (30.01.2025) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2025/023769 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 487/04 (2006.01) C07D 209/18 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2024/010871

(22) 국제출원일: 2024년 7월 25일 (25.07.2024)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2023-0096903 2023년 7월 25일 (25.07.2023) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION)
[KR/KR]: 02841 서울특별시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 천철홍 (CHEON, Cheol-Hong); 04983 서울특별시 광진구 아차산로 549, 1001동 1301호, Seoul (KR). 박진재 (PARK, Jinjae); 02843 서울특별시 성북구 보문로26길 82-7, Seoul (KR). 서주안 (SEO, Juan); 13165 경기도 성남시 중원구 금광동 2500, 102동 102호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 파도특허법인 유한회사 (PADO IP LAW PLLC); 06194 서울특별시 강남구 테헤란로78길 16, 9층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,

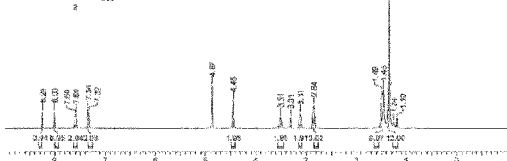
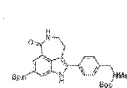
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: NOVEL SYNTHESIS METHOD OF 18F-RUCAPARIB

(54) 발명의 명칭: 18F-루카파립의 신규 합성법



(57) Abstract: The present invention relates to a method for efficiently preparing rucaparib for a PET image. More specifically, the present invention relates to an improved preparation method for synthesizing ¹⁸F-rucaparib in excellent yield by means of a pathway for synthesizing a pinacol boronate derivative, which is a key intermediate, by using, as a starting material, a 2-iodoaniline derivative prepared by a novel synthesis method.

(57) 요약서: 본 발명은 PET 이미지용 루카파립의 효율적인 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 신규한 합성법에 의해 제조된 2-아이오도아닐린 유도체를 출발물질로 하여 핵심적인 중간체인 피나콜 보로네이트 유도체를 합성하는 경로를 통해 우수한 수율로 ¹⁸F-루카파립을 합성하는 개선된 제조방법에 관한 것이다.

WO 2025/023769 A1

명세서

발명의 명칭: 18F-루카파립의 신규 합성법

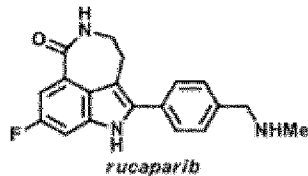
기술분야

- [1] 본 발명은 PET 이미징용 루카파립의 효율적인 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 신규한 합성법에 의해 제조된 2-아이오도아닐린 유도체를 출발물질로 하여 핵심적인 중간체인 피나콜 보로네이트 유도체를 합성하는 경로를 통해 우수한 수율로 [¹⁸F]-루카파립을 합성하는 개선된 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

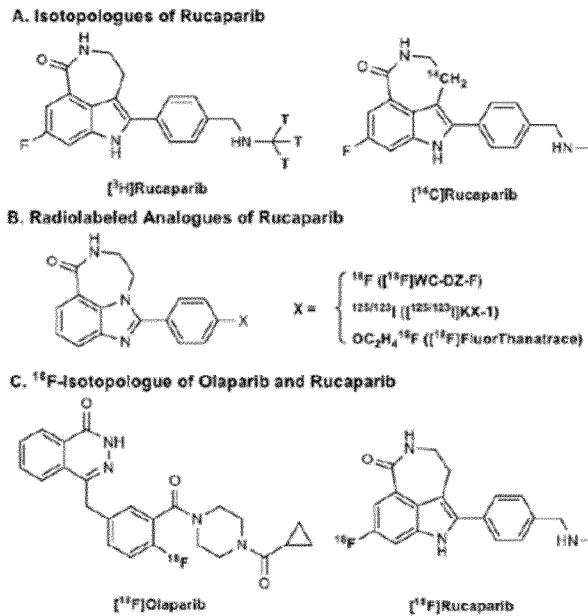
- [2] 루카파립(rucaparib, 상품명: rubraca)은 2016년 말 poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 저해를 통한 난소암 치료제로 미국 FDA 승인을 받은 항암제이다. 2016년 미국 FDA의 승인 이후, 2017년 유럽에서도 사용 승인을 받았고, 2018년부터 미국과 유럽의 5개국(영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스페인)에서 PARP 저해를 통한 난소암 치료제로 사용되고 있다. 또한 루카파립은 난소암 뿐만 아니라, 2020년 전립선암에 대해서도 승인을 받았으며, 유방암 등의 다수의 다른 종류의 암에 대해서도 폭넓은 전임상 단계에 있다.

[3]



- [4] 하지만, 일부 환자에 대해서 루카파립에 대한 항암 효과가 다소 상이하게 나타나는 현상이 관찰되고 있어, 루카파립 약리 작용의 명확한 메커니즘을 확인하기 위한 노력이 계속되고 있다. 구체적으로, 보다 정확하고 효과적인 환자 치료를 위해서 루카파립의 PARP 저해제의 발현률, 암세포 내의 축적 정도, PARP 효소의 결합 부위(binding pocket)에 대한 저해제의 결합 정도를 확인할 수 있는 새로운 방법이 요구되었고 이를 위해 아래와 같은 다양한 형태의 방사성동위원소(radioactive isotope)가 도입된 루카파립 및 유도체의 합성에 관한 많은 연구가 진행되어 왔다.

[5]



[6] 특히 최근에 F-18이 도입된 루카파립 유도체를 이용하여 positron emission tomography (PET)에 이용하고자 하는 많은 연구가 진행되어 왔으며, 2021년 거버너 그룹(Gouverneur group)에서 [¹⁸F]-rucaparib의 합성법을 개발한 바 있다(Org. Lett. 2021, 23, 7290-7294). 하지만 상기 합성법은 기존 루카파립의 공정합성 경로에 의존하였기 때문에 합성의 효율성 면에서 많은 개선이 필요하다.

[7] 이에 본 발명자들은 상기와 같은 문제를 해결하기 위해, 이전의 합성 경로와는 달리 신규한 합성법에 의해 제조된 2-아이오도아닐린 유도체를 출발물질로 하여 핵심적인 중간체인 피나콜 보로네이트 유도체를 합성하는 경로를 통해 [¹⁸F]-루카파립을 합성하는 경우, 경제성 및 수율에서 우수한 장점을 갖는다는 점을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명의 목적은 우수한 합성 수율 및 재현성을 달성할 수 있는 [¹⁸F]-루카파립의 개선된 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

[9] 본 발명의 다른 목적은 기존 합성법과 달리 경제성이 우수한 출발물질의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

과제 해결 수단

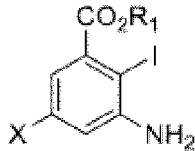
[10] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 구체예에서는, 하기 화학식 (7)의 화합물인 [¹⁸F]-루카파립의 제조방법으로서,

[11] (a) 화학식 (1)의 화합물을 화학식 (2)의 화합물로 변환시키는 단계;

[12] (b) 화학식 (2)의 화합물을 화학식 (3)의 화합물과 반응시키고, 촉매의 존재 하에 화학식 (4)의 화합물로 변환시키는 단계;

- [13] (c) 화학식 (4)의 화합물을 환원 반응시킨 후, 락탐 고리화 반응시켜 화학식 (5)의 화합물로 변환시키는 단계;
- [14] (d) 화학식 (5)의 화합물을 비스(피나콜라토)디보론과 반응시켜 화학식 (6)의 화합물로 변환시키는 단계; 및
- [15] (e) 화학식 (6)의 화합물을 플루오르화 반응시키고 탈보호화하여 화학식 (7)의 화합물로 변환시키는 단계를 포함하는 [^{18}F]-루카파립의 제조방법을 제공한다:
- [16] 화학식 (1)

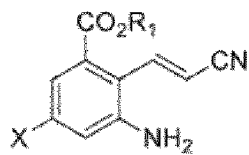
[17]



[18]

화학식 (2)

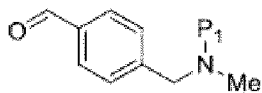
[19]



[20]

화학식 (3)

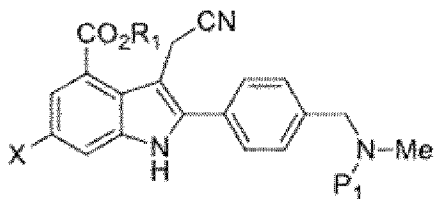
[21]



[22]

화학식 (4)

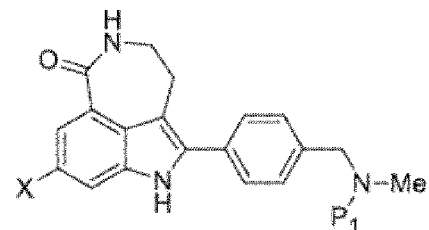
[23]



[24]

화학식 (5)

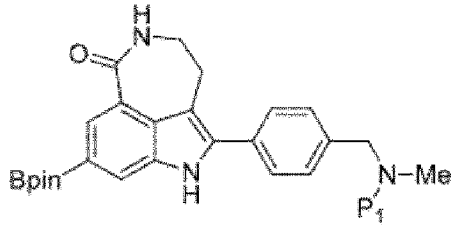
[25]



[26]

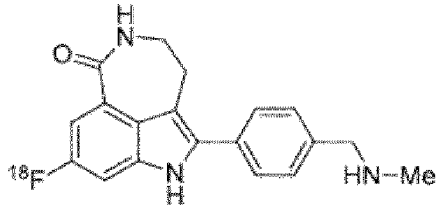
화학식 (6)

[27]



[28] 화학식 (7)

[29]



[30] 여기서,

[31] X는 H, Cl 또는 Br이고;

[32] R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이고;

[33] P₁은 아민 보호기로서 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 디아이소프로필메톡시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일 (Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

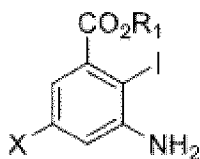
[34] 또한, 본 발명의 일 구체예에서는 상술한 [¹⁸F]-루카파립의 제조방법에 있어서, 하기 화학식 (1)의 화합물의 신규한 제조방법으로서,

[35] (a-1) 하기 화학식 (8)의 화합물을 나이트로화 반응시켜 화학식 (9)의 화합물을 얻는 단계; 및

[36] (a-2) 화학식 (9)의 화합물과 아질산나트륨을 반응시키고, 아이오딘화시킨 후, 나이트로기를 환원시키는 단계를 추가로 포함하는 [¹⁸F]-루카파립의 제조방법을 제공한다:

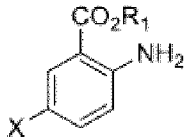
[37] 화학식 (1)

[38]



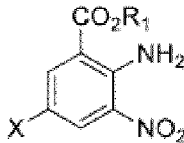
[39] 화학식 (8)

[40]



[41] 화학식 (9)

[42]



[43] 여기서,

[44] R_1 은 직쇄형 또는 분지형의 C_1 - C_5 알킬이고;

[45] X는 H, Cl 또는 Br이다.

[46] 본 발명의 일 구체예에서, 화학식 (1)의 화합물의 신규한 제조방법은 상기 화학식 (8)의 화합물에 나이트로화 반응시키기 이전에 아민기를 보호화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[47] 또한, 본 발명의 일 구체예에서, 화학식 (1)의 화합물의 신규한 제조방법은 상술한 나이트로화 반응과 동시 또는 이후에 아민기를 탈보호화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[48] 본 발명에서 사용되는 용어, " C_1 - C_5 알킬"은 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 탄화수소를 의미하며, "직쇄형 또는 분지형"은 상기 탄화 수소가 노멀(normal), 2급 또는 3급 탄소 원자를 함유하는 것을 의미한다. 구체적으로, 적합한 " C_1 - C_5 알킬"의 예로는 메틸, 에틸, 1-프로필(n-프로필), 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필 및 3-펜틸 등을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[49] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 (4)의 화합물로 변환시키는 단계는 탈수제의 존재 하에 수행되는 것이 바람직하다. 이러한 탈수제의 사용은 이민 중간체 형성시 생성되는 물 분자를 제거함으로써 전체 반응을 촉진할 수 있다.

[50] 본 발명의 일 구체예에서, 탈수제의 바람직한 예로는, $TiCl_4$, $MgSO_4$ 및 Na_2SO_4 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물 등을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 (3)의 화합물로 변환시키는 단계는 분자체(molecular sieves)와 함께 반응시키거나, Dean-Stark 증류기 등을 이용한 공비 증류법(azeotropic distillation)을 사용할 수 있다.

[51] 본 발명의 바람직한 일 구체예에서, 상기 화학식 (4)의 화합물로 변환시키는 단계에서 사용되는 촉매는 MCN 또는 N-헤테로사이클릭 카르벤(N-heterocyclic carbene)이며, 여기서, M은 알칼리 금속 또는 NR_4^+ 이고, R은 H 또는 직쇄형 또는 분지형의 C_1 - C_5 알킬이다. 상기 촉매는 반응 중간에 생성되는 이민 중간체가 고리화를 통해 인돌 골격을 형성하는 반응을 촉진하는 역할을 수행한다.

- [52] 본 발명의 일 구체예에서, 바람직한 N-헤테로사이클릭 카르벤의 예는, 이미다졸리움(imidazolium), 트리아졸리움(triazolium), 및 티아졸리움(thiazolium)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [53] 본 발명에서 사용되는 용어, "보호기"는 관능기의 특성 또는 화합물의 특성을 전체적으로 차폐하거나 또는 변경시키는 화합물의 모이어티를 지칭한다. 보호기의 화학적 하위구조는 매우 다양하다. 보호기의 1종의 기능은 모 약물 물질의 합성에서 중간체로서 작용하는 것이다. 화학적 보호기 및 보호/탈보호를 위한 전략은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이와 관련하여, 아래 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)], 및 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006]을 참조한다. 보호기는 종종 특정 관능기의 반응성을 차폐하기 위해 이용되어 목적 화학 반응의 효율을 보조한다. 화합물의 관능기의 보호는 보호된 관능기의 반응성 이외의 다른 물리적 특성, 예컨대 극성, 소수성, 친수성, 및 통상적인 분석 도구에 의해 측정될 수 있는 다른 특성을 변경시킨다. 화학적으로 보호된 중간체는 그 자체로 생물학적, 화학적으로 활성 또는 불활성일 수 있다. "아민 보호기"는 아민기($-NH_2$)를 보호하기에 유용한 보호기를 지칭한다.
- [54] 본 발명의 일 구체예에서 "아민 보호기"의 바람직한 예로서, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 디아이소프로필메톡시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)의 예를 한정하고 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니며 상기 보호기와 화학적으로 동등한 역할을 할 수 있는 보호기는 본 발명의 범주에 포함된다.
- [55] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 (6)의 화합물의 P_1 은 t-부틸옥시카보닐(Boc)이 바람직하다.
- [56] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 (c) 단계의 환원 반응은 붕소화 니켈 및 붕소화 코발트의 존재 하에 수행되는 것이 바람직하다.
- [57] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 (c) 단계의 환원 반응은 DIBAL-H, L-셀렉트라이드(L-selectride), $NaBH_4$ 및 보레인(borane)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 금속수소화물의 존재 하에 수행되는 것이 바람직하다.
- [58] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 (c) 단계의 락탐 고리화 반응은 염기성 조건 하에 수행될 수 있다. 염기성 조건을 제공하기 위한 염기로는 각종 무기 및 유기 염기를 사용할 수 있다.

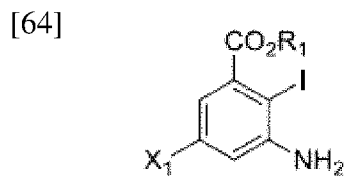
[59] 한편, 기존에 공지된 루카파립의 합성법에서는 상업적으로 구매할 수 있는 하기 화학식 (10)의 화합물인 2-아이오도아닐린 유도체를 출발물질로 사용하여 왔으나 이 경우, 출발물질의 단가가 매우 높은 단점이 있었다.

[60] 이에 본 발명의 일 구체예에서는 이러한 단점을 보완하기 위해, 하기 화학식 (10)의 화합물의 제조방법으로서,

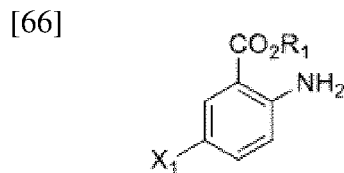
[61] (a) 하기 화학식 (11)의 화합물을 나이트로화 반응시켜 화학식 (12)의 화합물을 얻는 단계; 및

[62] (b) 화학식 (12)의 화합물과 아질산나트륨을 반응시키고, 아이오딘화시킨 후, 나이트로기를 환원시키는 단계를 포함하는 화학식 (10)의 화합물의 제조방법을 제공한다:

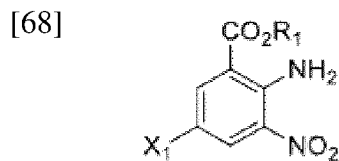
[63] 화학식 (10)



[65] 화학식 (11)



[67] 화학식 (12)



[69] 여기서,

[70] R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이고;

[71] X₁은 할로젠이다.

[72] 본 발명의 일 구체예에서, 화학식 (1)의 화합물의 신규한 제조방법은 상기 화학식 (11)의 화합물에 나이트로화 반응시키기 이전에 아민기를 보호화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 바람직한 아민 보호기로서 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 디아이소프로필메톡시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 트리플루오로아세틸, 벤조일 (Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어

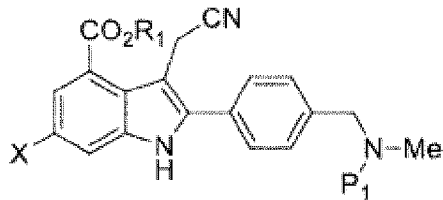
지는 군으로부터 선택되는 보호기를 선택할 수 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[73] 또한, 본 발명의 일 구체예에서, 화학식 (1)의 화합물의 신규한 제조방법은 상술한 나이트로화 반응과 동시 또는 이후에 아민기를 탈보호화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[74] 본 발명의 일 구체예에서는 본 발명의 [^{18}F]-루카파립의 제조에 사용될 수 있는 신규한 중간체로서, 하기 화학식 (4)의 화합물을 제공한다:

[75] 화학식 (4)

[76]



[77] 여기서,

[78] X는 H, Cl 또는 Br이고,

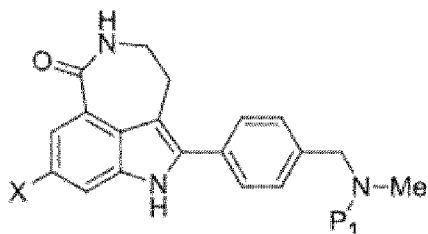
[79] R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이며;

[80] P₁은 아민 보호기로서 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 디아이소프로필메톡시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일 (Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐 (Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[81] 본 발명의 일 구체예에서는 본 발명의 [^{18}F]-루카파립의 제조에 사용될 수 있는 신규한 중간체로서, 하기 화학식 (5)의 화합물을 제공한다:

[82] 화학식 (5)

[83]



[84] 여기서,

[85] X는 Cl이고;

[86] P₁은 아민 보호기로서 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 디아이소프로필메톡시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일 (Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐

(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[87] 임의의 적합한 용매가 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 대표적인 용매는 펜탄, 펜탄류, 헥산, 헥산류, 헵탄, 헵탄류, 석유 에테르, 시클로펜탄, 시클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 트리플루오로메틸벤젠, 할로벤젠 예컨대 클로로벤젠, 플루오로벤젠, 디클로로벤젠 및 디플루오로벤젠, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 아세톤, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 (THF), 2-메틸테트라히드로푸란, 디부틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 디메톡시에탄, 디옥산 (1,4 디옥산), *N*-메틸 피롤리딘 (NMP), DMF, 알코올 예컨대, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[88] 본 발명의 각 단계의 반응 혼합물은 임의의 적합한 압력에 있을 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물은 대기압에 있을 수 있다. 반응 혼합물은 또한 임의의 적합한 환경, 예컨대 대기 가스, 또는 불활성 기체 예컨대 질소 또는 아르곤에 노출될 수 있다.

[89] 본 발명의 각 단계의 반응은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응시 혼합물의 온도는 -78°C 내지 100°C, 또는 -50°C 내지 150°C, 또는 -25°C 내지 100°C, 또는 0°C 내지 100°C, 또는 실온 내지 100°C, 또는 50°C 내지 100°C일 수 있다.

발명의 효과

[90] 본 발명에 따라, 우수한 합성 수율 및 재현성을 달성할 수 있는 [¹⁸F]-루카파립의 개선된 제조방법이 제공된다.

[91] 또한, 기존 합성법과 달리 경제성이 우수한 출발물질의 제조방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[92] 도 1은 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-(4-((*N-tert*-부톡시카보닐)-(*N*-메틸)-아미노메틸)페닐)-3,4,5,6-테트라하이드로-1*H*-아제피노[5,4,3-*cd*]인돌-6-온(화합물 2)의 NMR 스펙트럼이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[93] 이하 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되지는 않는다.

[94] 일반적인 절차

[95] 달리 언급되지 않는 한, 모든 반응은 아르곤 분위기 하에서 오븐-건조된 글라스웨어에서 수행하였다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 반응은 자기 교반하였고 F254 지시약을 이용하여 사전 코팅된 실리카 겔 유리 플레이트(0.25 mm)를 사용하는 분석 박막 크로마토그래피(TLC)로 모니터링 하였으며, UV 광 (254 nm)으로 시각화하였다. 나타낸 용리액으로 실리카겔 60 (230 - 400 메시)을 사용하여

플래쉬 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 상용 등급 시약을 추가 정제없이 사용하였다. 달리 언급되지 않는 한, 수율은 크로마토그래피 및 분광학적으로 순수한 화합물을 지칭한다. ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 각각 500 MHz 및 125 MHz 분광계에서 기록하였다. 테트라메틸실란(δ_{TMS} : 0.0ppm) 및 잔류 NMR 용매(CDCl_3 (δ_{H} : 7.26ppm, δ_{C} : 77.16ppm) 또는 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (δ_{H} : 2.50ppm, δ_{C} : 39.52ppm))를 각각 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR 스펙트럼의 내부 표준으로 사용하였다. 양성자 스펙트럼은 δ (양성자 위치, 다중도, 결합 상수 J, 양성자 수)로 나타내었다. 다중도는 s(singlet), d(doublet), t(triplet), q(quartet), p(quintet), m(multiplet) 및 br(broad)로 나타내었다. 이온화 방법으로서 전자 분무 이온화(ESI)를 사용하여 4중 극자 비행 시간 질량 분석기(QTOF-MS)에서 고해상도 질량 스펙트럼(HRMS)을 기록하였다.

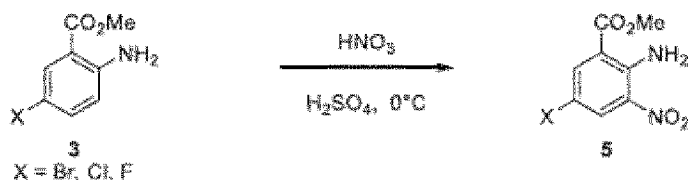
[96] 사용된 주요 시약으로는 TiCl_4 , NaBH_4 , 메탄올(MeOH: For analysis, ACS grade, Carlo Erba Reagents) 등이 있다.

[97]

[98] 합성에 1: 2-아이오도아닐린 유도체(화학식 (1))의 합성

[99] 제조예 1: 메틸 2-아미노-5-할로-3-나이트로벤조에이트(5)

[100]

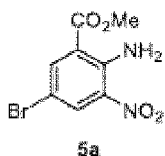


[101] 메틸 2-아미노-5-할로벤조에이트(3; 50 mmol)를 황산(90 mL)에 녹인 후 온도를 0°C로 낮춘다. 질산(60%; 60 mmol)을 천천히 적가한 후 2시간 동안 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC를 통해 관찰하였다. 화합물이 완전히 소모된 후 반응 혼합물에 얼음물을 천천히 적가하여 노란색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침전물을 여과하여 증류수를 이용하여 세척한 후 건조시켜 화합물 5를 수득하였다.

[102] 제조예 1-1: 메틸 2-아미노-5-브로모-3-나이트로벤조에이트(5a) 메틸 2-아미노-5-할로벤조에이트(3; 50 mmol)를 황산(90 mL)에 녹인 후 온도를 °C로 낮춘다. 질산(60%; 60 mmol)을 천천히 적가한 후 2시간 동안 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC를 통해 관찰하였다. 화합물이 완전히 소모된 후 반응 혼합물에 얼음물을 천천히 적가하여 노란색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침전물을 여과하여 증류수를 이용하여 세척한 후 건조시켜 화합물 5를 수득하였다.

[103] 제조예 1-1: 메틸 2-아미노-5-브로모-3-나이트로벤조에이트(5a)

[104]

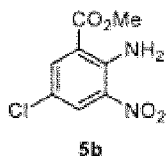


[105] 메틸 2-아미노-5-브로모벤조에이트(3a)를 이용하여 상기 과정을 거쳐 노란색 고체인 화합물 5a(3.8 g, 14 mmol, 28%)을 수득하였다.

[106] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

[107] 제조예 1-2: 메틸 2-아미노-5-클로로-3-나이트로벤조에이트(5b)

[108]

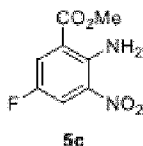


[109] 메틸 2-아미노-5-클로로벤조에이트(3b)를 이용하여 상기 과정을 거쳐 노란색 고체인 화합물 5b(3.6 g, 15.5 mmol, 31%)를 수득하였다.

[110] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[111] 제조예 1-3: 메틸 2-아미노-5-플루오로-3-나이트로벤조에이트(5c)

[112]

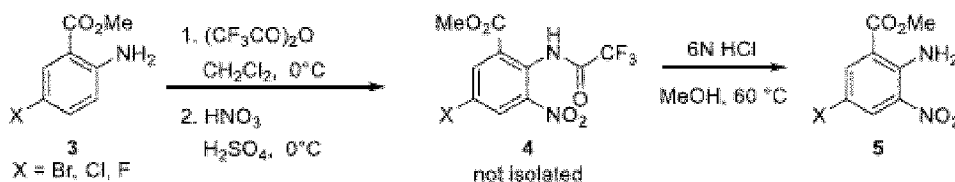


[113] 메틸 2-아미노-5-플루오로벤조에이트(3c)를 이용하여 상기 과정을 거쳐 노란색 고체인 화합물 5c (2.7 g, 12.5 mmol, 25%)를 수득하였다.

[114] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (br. s., 2H), 8.15 (m, 1H), 8.03 (dd, $J=8.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

[115] 제조예 2: 메틸 2-아미노-5-할로-3-나이트로벤조에이트(5)

[116]



[117] 메틸 2-아미노-5-할로벤조에이트(3; 50 mmol)를 다이클로로메테인(500mL)에 녹인 후 반응 혼합물의 온도를 0°C로 낮춘다. 트리플루오로아세트산 무수물 (TFAA; 10 mL, 75mmol)을 첨가한 후 30분 동안 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC를 통해 관찰하였다. 화합물 3이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물에 증류수를 적가한 후 다이클로로메테인을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO_4 로 건조시킨 후 농축하여 아마이드 화합물의 혼합물을 수득하였고 추가적인 분리 없이 다음 반응에 사용하였다.

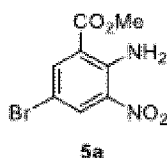
[118] 혼합물에 황산(90 mL)을 넣고 온도를 0°C로 낮춘다. 질산(60%; 60 mmol)을 천천히 적가한 후 2시간 동안 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC를 통해 관찰하였다. 화합물이 완전히 소모된 후 반응 혼합물에 얼음물을 천천히 적가한 후

아세트산 에틸을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO_4 로 건조시킨 후 농축하여 나이트로 화합물 4의 혼합물을 수득하였고 추가적인 분리 없이 다음 반응에 사용하였다.

- [119] 나이트로 화합물 4의 혼합물을 메탄올(350 mL)에 녹인 후 6 N HCl 수용액 (150 mL, 90 mmol)을 첨가한 후 70°C에서 12시간 동안 교반 시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 4이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물에 0°C로 식힌 증류수를 적가하여 노란색 침전물이 생기게 하고, 얻어진 침전물을 여과하여 증류수를 이용하여 세척한 후 건조시켜 화합물 5를 수득하였다.

- [120] 제조예 2-1: 메틸 2-아미노-5-브로모-3-나이트로벤조에이트(5a)

[121]

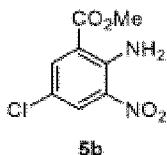


- [122] 메틸 2-아미노-5-브로모벤조에이트(3a)를 이용하여 상기 과정을 거쳐 노란색 고체인 화합물 5a(12.5 g, 45.5 mmol, 91%)을 수득하였다.

- [123] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

- [124] 제조예 2-2: 메틸 2-아미노-5-클로로-3-나이트로벤조에이트(5b)

[125]

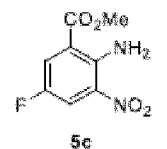


- [126] 메틸 2-아미노-5-클로로벤조에이트(3b)를 이용하여 상기 과정을 거쳐 노란색 고체인 화합물 5b(10.5 g, 45.5 mmol, 91%)를 수득하였다.

- [127] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

- [128] 제조예 2-3: 메틸 2-아미노-5-플루오로-3-나이트로벤조에이트(5c)

[129]

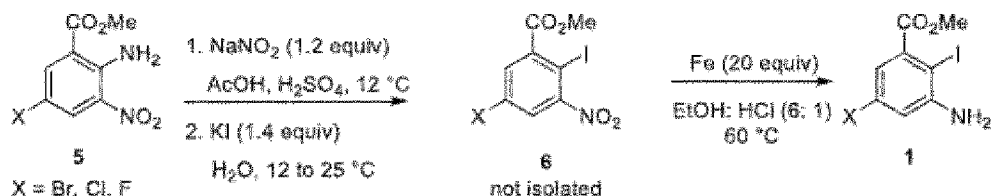


- [130] 메틸 2-아미노-5-플루오로벤조에이트(3c)를 이용하여 상기 과정을 거쳐 노란색 고체인 화합물 5c(8.8 g, 41 mmol, 82%)를 수득하였다.

- [131] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (br. s., 2H), 8.15 (m, 1H), 8.03 (dd, $J=8.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

- [132] 제조예 3: 메틸 3-아미노-5-할로-2-아이오도벤조에이트(화학식 1)

[133]

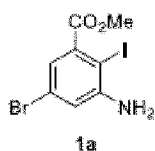


[134] 나이트로 화합물 5(40 mmol)을 아세트산(120 mL)에 녹인 후 온도를 12°C로 낮춘다. 황산 (24 mL)를 천천히 적가하고, 이어서 아질산 나트륨(3.3 g, 48 mmol)을 천천히 적가한다. 1시간 동안 교반한 후 반응 혼합물에 아이오딘화 칼륨 수용액 (80 mL, 56 mmol)을 천천히 적가한 후 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 25°C로 가열한 후 12 시간 동안 교반한다. 반응이 종료된 후 반응 혼합물에 증류수를 적가한 후 아세트산 에틸을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 NaHCO₃ 포화수용액, NaHSO₃ 포화수용액, NaCl 포화수용액으로 순차적으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 후 농축하여 아이오딘화 벤젠 화합물 6의 혼합물을 수득하였고 이후 추가적인 분리 없이 다음 반응에 사용하였다.

[135] 아이오딘화 벤젠 화합물 6의 혼합물을 에탄올(400 mL)에 녹인 후 60°C로 가열한다. 반응 혼합물을 강하게 교반하면서 35% HCl (67 mL)를 첨가하고 이어서 철가루(45 g, 800 mmol)를 첨가한다. 10분 동안 교반 시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 6이 완전히 소모된 후 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 녹지 않는 고체를 제거한 후 아세트산 에틸로 세척한다. 얻어진 여액을 농축한 후 반응 혼합물에 NH₄Cl 포화수용액을 첨가한 후 아세트산 에틸로 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO₄로 건조시킨 후 농축하여 아세트산 에틸과 헥세인 혼합 용액(10:1)을 전개액으로 한 실리카 기반 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 아이오딘화 아닐린 화합물 1을 수득하였다.

[136] 제조예 3-1. 메틸 3-아미노-5-브로모-2-아이오도벤조에이트(1a)

[137]

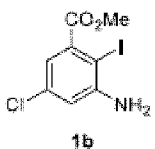


[138] 화합물 5a를 이용하여 상기 과정을 거쳐 갈색 액체인 화합물 1a(8.0 g, 22.4 mmol, 56%)를 수득하였다.

[139] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H).

[140] 제조예 3-2. 메틸 3-아미노-5-클로로-2-아이오도벤조에이트(1b)

[141]

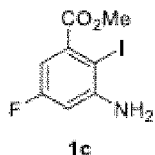


[142] 화합물 5b를 이용하여 상기 과정을 거쳐 갈색 액체인 화합물 1b(5.1g, 16.5 mmol, 33%)를 수득하였다.

[143] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.16 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H).

[144] 제조예 3-3. 메틸 3-아미노-5-플루오로-2-아이오도벤조에이트(1c)

[145]



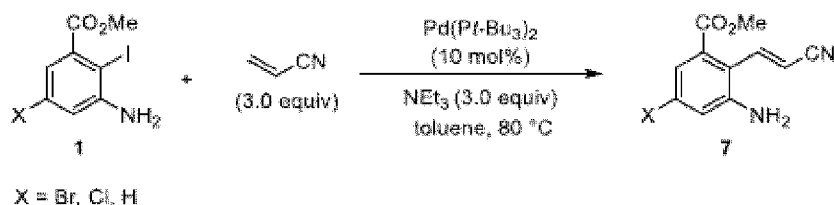
[146] 화합물 5c를 이용하여 상기 과정을 거쳐 갈색 액체인 화합물 1c(7.7 g, 26 mmol, 65%)를 수득하였다.

[147] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J=9.9, 2.7$ Hz, 1H), 4.52 (br. s., 2H).

[148] 합성에 2. 2-(4-((N-*tert*-부톡시카보닐)-(N-메틸)-아미노메틸)페닐)-4-메톡시카보닐-인돌-3-아세트나이트릴(10)의 합성

[149] 제조예 1: (*E*)-2-아미노-6-메톡시카보닐신나밀 나이트릴(7)

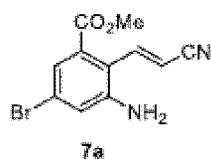
[150]



[151] 아미노아릴 아이오다이드 화합물 1(10 mmol)과 비스(트리-*tert*-부틸포스핀)팔라듐 (510 mg, 1.0 mmol), 그리고 트라이에틸아민(4.2 mL, 30 mmol)의 톨루엔(100 mL) 용액에 아크릴로나이트릴(2.0 mL, 30 mmol)을 첨가한 후 80°C에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 1이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물의 온도를 20°C로 낮추고 녹지 않는 고체를 셀라이트로 여과후 여액을 농축하였다. 얻어진 혼합물에 NH_4Cl 포화 수용액을 적가한 후 얻어진 혼합물을 아세트산 에틸을 이용해 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO_4 로 건조시킨 후 농축하여 아세트산 에틸과 헥세인 혼합 용액(1:5)을 전개액으로 한 실리카 기반 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 7을 수득하였다.

[152] 제조예 1-1: (*E*)-2-아미노-4-브로모-6-메톡시카보닐신나밀 나이트릴(7a)

[153]

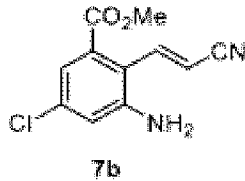


[154] 화합물 1a를 출발물질로 이용하여 상기 과정을 거쳐 연한 노란색 고체인 화합물 7a(1.55 g, 5.5 mmol, 55%)를 수득하였다.

[155] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.07 (br, 2H), 3.88 (s, 3H).

[156] 제조예 1-2. (*E*)-2-아미노-4-클로로-6-메톡시카보닐신나밀 나이트릴(7b)

[157]

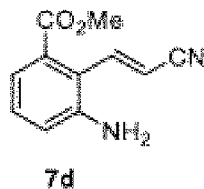


[158] 화합물 1b를 출발물질로 이용하여 상기 과정을 거쳐 연한 노란색 고체인 화합물 7b(2.22 g, 9.4 mmol, 94%)를 수득하였다.

[159] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.94 (br, 2H), 5.86 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[160] 제조예 1-3. (*E*)-2-아미노-6-메톡시카보닐신나밀 나이트릴(7d)

[161]

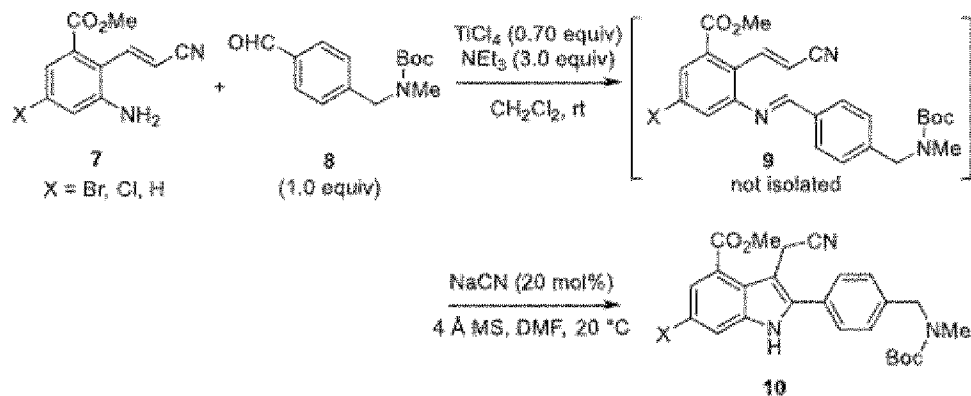


[162] 화합물 1d를 출발물질로 이용하여 상기 과정을 거쳐 연한 노란색 고체인 화합물 7d(1.7 g, 8.4 mmol, 84%)를 수득하였다.

[163] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.9$, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.02 (br, 2H), 3.88 (s, 3H).

[164] 제조예 2: 2-(4-((*N*-*tert*-부톡시카보닐)-(*N*-메틸)-아미노메틸)페닐)-4-메톡시카보닐-인돌-3-아세트나이트릴(10)

[165]

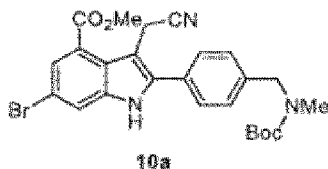


[166] 2-아미노신나밀 나이트릴 화합물 7 (5.0 mmol)과 알데하이드 화합물 8 (1.3 g, 5.0 mmol) 그리고 트리에틸아민 (2.1 mL, 15 mmol)의 다이클로로메테인 (50 mL) 용액에 사염화 티타늄 (1.0 M 다이클로로메테인 용액, 3.5 mL, 3.5 mmol)을 사용하거나 Dean-Stark 증류기를 이용한 공비증류법 (azotropic distillation) 으로 이민 형성 반응을 진행하였고, 반응의 진행 정도를 TLC와 ^1H NMR 분석으로 관찰하였다. 화합물 7과 화합물 8이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물에 증류수를 적가한 후 얻어진 혼합물을 다이클로로메테인을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO_4 로 건조시킨 후 농축하여 화합물 9의 혼합물을 수득하였고 추가적인 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[167] 알디민 9를 디메틸포름아마이드 (50 mL)에 용해시킨 후, 이 혼합 용액에 4 Å 분자체 (molecular sieves) (2.0 g)와 사이안화 나트륨 (49 mg, 1.0 mmol)을 첨가한 후 20°C 에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 9가 완전히 소모된 후 녹지 않는 고체를 여과하여 제거한 후 아세트산 에틸로 세척한다. 얻어진 여액을 농축한 후 아세트산 에틸과 헥세인 혼합 용액 (1:2)을 전개액으로 한 실리카 기반 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 10을 수득하였다.

[168] 제조예 2-1: 2-(4-((N-*tert*-부톡시카보닐)-(N-메틸)-아미노메틸)페닐)-6-브로모-4-메톡시카보닐-인돌-3-아세트나이트릴(10a)

[169]

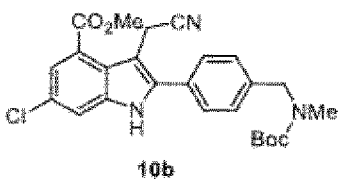


[170] 화합물 7a를 출발물질로 이용하여 Dean-Stark 증류기를 이용한 공비증류법을 통한 상기 과정을 거쳐 얻은 노란색 고체인 화합물 10a (1.76 g, 3.8 mmol, 75%)를 수득하였다.

[171] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (br, 2H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 13.9$ Hz, 9H).

[172] 제조예 2-2: 2-(4-((N-*tert*-부톡시카보닐)-(N-메틸)-아미노메틸)페닐)-6-클로로-4-메톡시카보닐-인돌-3-아세트나이트릴(10b)

[173]

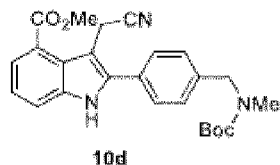


[174] 화합물 7b를 출발물질로 이용하여 사염화 티타늄을 이용한 이민 형성 과정을 포함한 상기 과정을 거쳐 얻은 노란색 고체인 화합물 10b (1.76 g, 3.8 mmol, 75%)를 수득하였다.

[175] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.04 (br, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.84 (br, 3H), 1.50 (m, 9H).

[176] 제조예 2-3: 2-(4-((N-*tert*-부톡시카보닐)-(N-메틸)-아미노메틸)페닐)-4-메톡시카보닐-인돌-3-아세트나이트릴(10d)

[177]

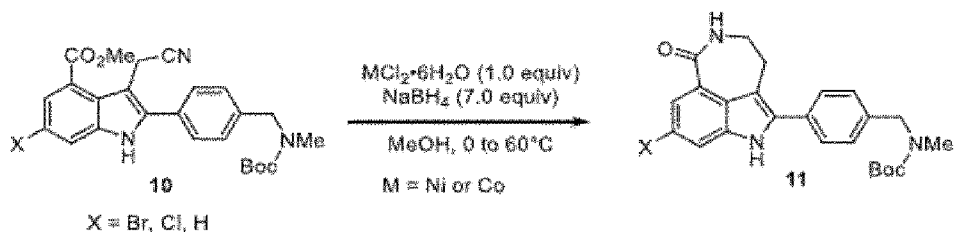


[178] 화합물 7d를 출발물질로 이용하여 사업화 티타늄을 이용한 이민 형성 과정을 포함한 상기 과정을 거쳐 얻은 노란색 고체인 화합물 10d(1.8 g, 4.2 mmol, 84%)을 수득하였다.

[179] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.51 (br, 1H), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.53 (br, 2H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28 (m, 3H), 4.50 (br, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 1.51 (d, $J = 11.7$ Hz, 9H).

[180] 합성예 3: 2-(4-((N-*tert*-부톡시카보닐)-(N-메틸)-아미노메틸)페닐)-3,4,5,6-테트라하이드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온(11)

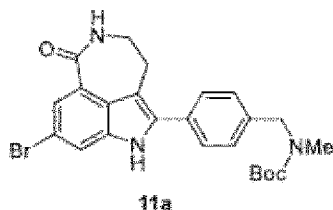
[181]



[182] 인돌-3-아세트나이트릴 화합물 10(0.50 mmol), 염화니켈 육수화물($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 120 mg, 0.50 mmol)이나 염화코발트 육수화물($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 120 mg, 0.50 mmol)의 메탄올 용액에 수소화붕소나트륨(133 mg, 3.5 mmol)을 0°C 에서 첨가한 후 60°C 에서 교반시키면서 반응의 진행 정도를 TLC로 관찰하였다. 화합물 10이 완전히 소모된 후 반응 혼합물의 온도를 20°C 로 낮추고 다이에틸렌트리아민(0.55 mL, 5.0 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 30분간 교반한 후 농축하였다. 혼합물에 NaHCO_3 포화 수용액을 첨가한 후 얻어진 혼합물을 아세트산 에틸을 이용하여 추출하였다. 얻어진 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 농축한 후, 다이클로로메테인과 메탄올 혼합 용액(20: 1)을 전개액으로 한 실리카 기반 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 인돌로아제피논 화합물 11을 수득하였다.

[183] 제조예 3-1: 8-브로모-2-(4-((N-*tert*-부톡시카보닐)-(N-메틸)-아미노메틸)페닐)-3,4,5,6-테트라하이드로-1H-아제피노[5,4,3-cd]인돌-6-온(11a)

[184]

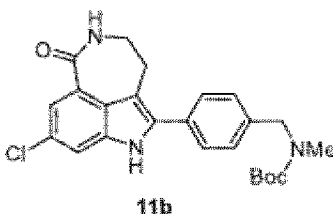


[185] 화합물 10a를 출발 물질로 이용하여 상기 과정을 거쳐 얻은 노란색 고체인 화합물 11a(77 mg, 0.16 mmol, 32%)을 수득하였다.

[186] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.27 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.43 (br, 2H), 3.38 (br, 2H), 3.04 (br, 3H), 2.79 (br, 3H), 1.42 (d, J = 19.1 Hz, 9H).

[187] 제조예 3-2: 8-클로로-2-(4-((N-*tert*-부톡시카보닐)-(N-메틸)-아미노메틸)페닐)-3,4,5,6-테트라하이드로-1H-아제피노[5,4,3-*cd*]인돌-6-온(11b)

[188]

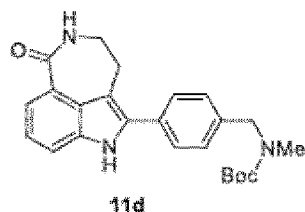


[189] 화합물 10b를 출발 물질로 이용하여 상기 과정을 거쳐 얻은 노란색 고체인 화합물 11b(170 mg, 0.39 mmol, 78%)을 수득하였다.

[190] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.74 (s, 1H), 8.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.39 (br, 2H), 3.04 (br, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.43 (d, J = 16.6 Hz, 9H).

[191] 제조예 3-3: 2-(4-((N-*tert*-부톡시카보닐)-(N-메틸)-아미노메틸)페닐)-3,4,5,6-테트라하이드로-1H-아제피노[5,4,3-*cd*]인돌-6-온(11d)

[192]



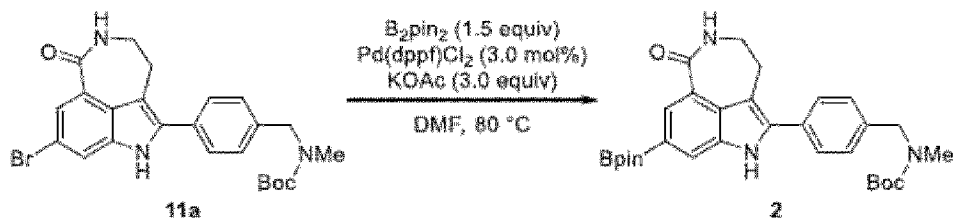
[193] 화합물 10d를 출발 물질로 이용하여 상기 과정을 거쳐 얻은 노란색 고체인 화합물 11d(175 mg, 0.43 mmol, 86%)을 수득하였다.

[194] ^1H NMR (500 MHz, CD $_3$ OD) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.55 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.88 (br, 3H), 1.49 (br, 9H).

[195] 합성예 4: 피나콜 붕산염(2)의 합성

[196] 제조예 4-1: 화합물 11a를 이용한 피나콜 붕산염 2의 합성

[197]

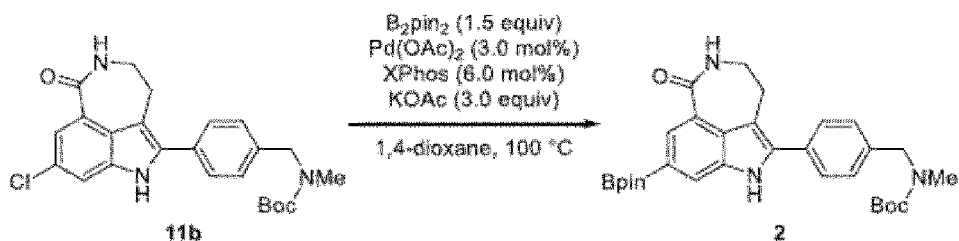


[198] 인돌로아제피논 11a(48 mg, 0.10 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2.2 mg, 3.0 μmol), 비스(피나콜라토)디보론(38 mg, 0.15 mmol)과 아세트산 칼륨(29 mg, 0.30 mmol)을 디메틸포름아미드(1.0 mL)에 녹인다. 반응 혼합물을 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 교반하면서 TLC를 통해 반응의 진행 정도를 확인하였다. 18시간이 지난 후에 반응 혼합물의 온도를 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 로 낮추고 셀라이트 여과를 이용해 녹지 않는 고체를 제거해준다. 여액을 농축한 후 다이클로로메테인과 메탄올 혼합 용액(20:1)을 전개액으로 한 실리카 기반 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 상아색 고체인 피나콜 붕산염 화합물 2(27 mg, 0.050 mmol, 50%)를 수득하였다.

[199] ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.45 (br, 2H), 3.51 (br, 2H), 3.11 (br, 2H), 2.84 (br, 3H), 1.47 (d, $J = 18.5$ Hz, 9H) 1.35 (br, 12H).

[200] 제조예 4-2: 화합물 11b를 이용한 피나콜 붕산염 (2)의 합성

[201]

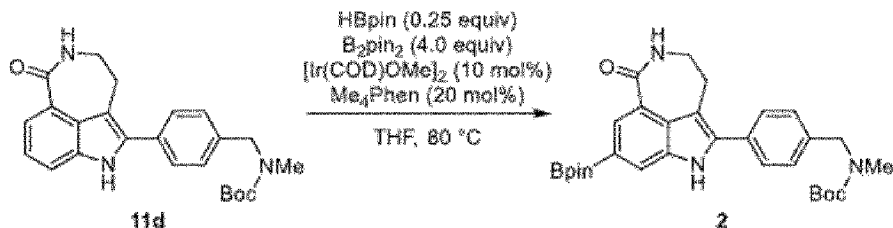


[202] 인돌로아제피논 11b(44 mg, 0.10 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.67 mg, 3.0 μmol), 엑스포스($XPhos$; 2.9 mg, 6.0 μmol), 비스(피나콜라토)디보론(38 mg, 0.15 mmol)과 아세트산 칼륨 (29 mg, 0.30 mmol)을 1,4-다이옥세인 (1.0 mL)에 녹인다. 반응 혼합물을 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 교반하면서 TLC를 통해 반응의 진행 정도를 확인하였다. 화합물 11b가 모두 소모된 이후 반응 혼합물의 온도를 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 로 낮추고 셀라이트 여과를 이용해 녹지 않는 고체를 제거해준다. 여액을 농축한 후 다이클로로메테인과 메탄올 혼합 용액(20:1)을 전개액으로 한 실리카 기반 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 상아색 고체인 피나콜 붕산염 화합물 2(46 mg, 0.087 mmol, 87%)를 수득하였다.

[203] 화합물 2의 분광학적 자료는 화합물 11a를 통해 만들어진 것과 동일한 결과로 얻어졌다.

[204] 제조예 4-3: 화합물 11d를 이용한 피나콜 붕산염(2)의 합성

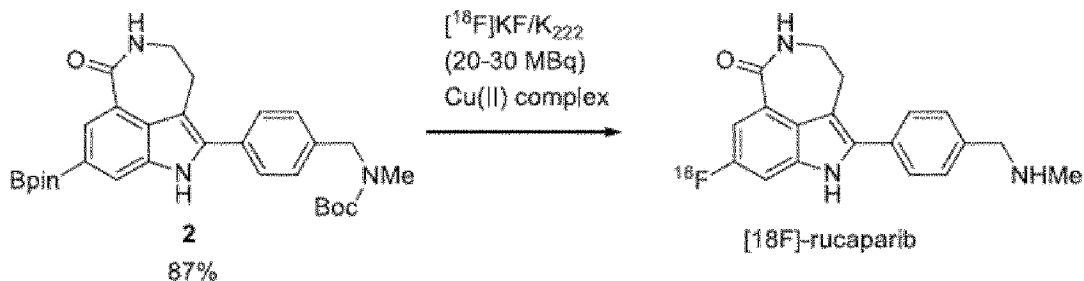
[205]



[206] 비스(피나콜라토)디보론(102 mg, 0.40 mmol), (1,5-시클로옥타디엔)(메톡시)이리듐 이량체([Ir(COD)OMe]₂; 6.6 mg, 0.010 mmol)와 테트라메틸페난트롤린(Me₄Phen; 4.7 mg, 0.020 mmol)의 테트라하이드로퓨란(0.5 mL)용액에 피나콜보란(3.6μL, 0.025 mmol)을 첨가한 후 80 °C에서 30분간 교반시킨 후 인돌로아제피논 11d(40 mg, 0.10 mmol)의 테트라하이드로퓨란 (0.5 mL)용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 교반시키면서 TLC를 통해 반응의 진행 정도를 확인하였다. 18시간이 지난 후에 반응 혼합물의 온도를 20°C로 낮추고 셀라이트 여과를 이용해 녹지 않는 고체를 제거해준다. 여액을 농축한 후 다이클로로메테인과 메탄올 혼합 용액 (20:1)을 전개액으로 한 실리카 기반 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 피나콜 붕산염 화합물 2를 수득하였다. (7.9 mg, 0.015 mmol, 15%).

[207] 합성에 5: [¹⁸F]-루카파립의 합성

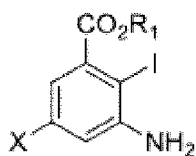
[208]



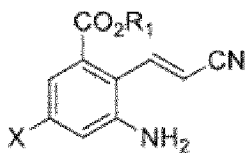
[209] 상술한 거버너 그룹의 논문(Org. Lett. 2021, 23, 7290-7294)에 개시된 방법에 따라 상기 합성에 4에서 제조된 피나콜 붕산염(2)을 사용하여 [¹⁸F]-루카파립을 최종적으로 합성하였다(수율 40%).

청구범위

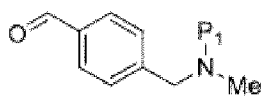
- [청구항 1] 하기 화학식 (7)의 화합물인 [^{18}F]-루카파립의 제조방법으로서,
- (a) 화학식 (1)의 화합물을 화학식 (2)의 화합물로 변환시키는 단계;
 - (b) 화학식 (2)의 화합물을 화학식 (3)의 화합물과 반응시키고, 촉매의 존재 하에 화학식 (4)의 화합물로 변환시키는 단계;
 - (c) 화학식 (4)의 화합물을 환원 반응시킨 후, 락탐 고리화 반응시켜 화학식 (5)의 화합물로 변환시키는 단계;
 - (d) 화학식 (5)의 화합물을 비스(피나콜라토)디보론과 반응시켜 화학식 (6)의 화합물로 변환시키는 단계; 및
 - (e) 화학식 (6)의 화합물을 플루오르화 반응시키고 탈보호화하여 화학식 (7)의 화합물로 변환시키는 단계를 포함하는 [^{18}F]-루카파립의 제조방법: 화학식 (1)



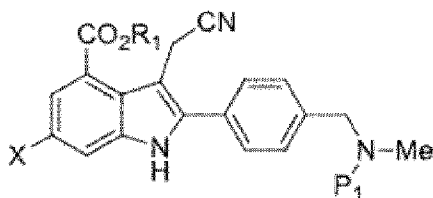
화학식 (2)



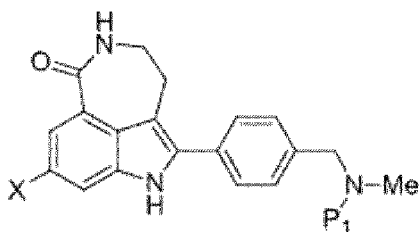
화학식 (3)



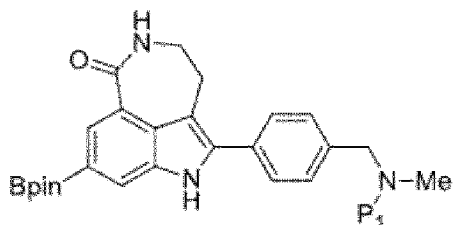
화학식 (4)



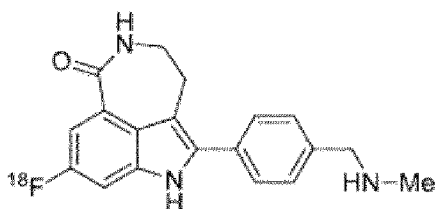
화학식 (5)



화학식 (6)



화학식 (7)



여기서,

X는 H, Cl 또는 Br이고;

R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이고;

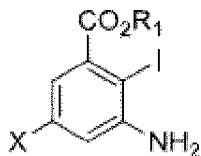
P₁은 아민 보호기로서 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 디아이소프로필메톡시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 화학식 (4)의 화합물로 변환시키는 단계가 탈수제의 존재 하에 수행되는 것인 [¹⁸F]-루카파립의 제조방법.

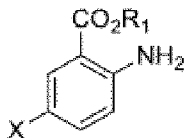
[청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 탈수제는 TiCl₄, MgSO₄ 및 Na₂SO₄로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물이거나, 분자체(molecular sieve)인 [¹⁸F]-루카파립의 제조방법.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 화학식 (4)의 화합물로 변환시키는 단계가 공비 증류법을 통해 수행되는 것인 [¹⁸F]-루카파립의 제조방법.

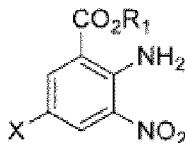
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 촉매가 MCN 또는 N-헤테로사이클릭 카르벤 (N-heterocyclic carbene)인 [^{18}F]-루카파립의 제조방법:
여기서, M은 알칼리 금속 또는 NR_4^+ 이며;
R은 H 또는 직쇄형 또는 분지형의 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬이다.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 N-헤테로사이클릭 카르벤은 이미다졸리움(imidazolium), 트리아졸리움(triazolium), 및 티아졸리움(thiazolium)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 [^{18}F]-루카파립의 제조방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 (c) 단계의 환원 반응이 붕소화 니켈 및 붕소화 코발트의 존재 하에 수행되는 반응인 [^{18}F]-루카파립의 제조방법.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 (c) 단계의 환원 반응이 DIBAL-H, L-셀렉트라이드(L-selectride), NaBH_4 및 보레인(borane)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 금속수소화물의 존재 하에 수행되는 [^{18}F]-루카파립의 제조방법.
- [청구항 9] 제 1 항에 있어서, 하기 화학식 (1)의 화합물의 제조방법으로서,
(a-1) 하기 화학식 (8)의 화합물을 나이트로화 반응시켜 화학식 (9)의 화합물을 얻는 단계; 및
(a-2) 화학식 (9)의 화합물과 아질산나트륨을 반응시키고, 아이오딘화시킨 후, 나이트로기를 환원시키는 단계를 추가로 포함하는 [^{18}F]-루카파립의 제조방법:
화학식 (1)



화학식 (8)



화학식 (9)

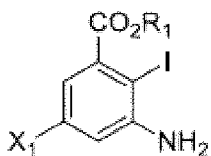


여기서,

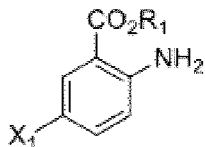
R_1 은 직쇄형 또는 분지형의 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬이고;

X는 H, Cl 또는 Br이다.

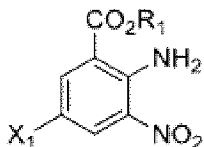
- [청구항 10] 제 9 항에 있어서, 상기 화학식 (8)의 화합물에 나이트로화 반응시키기 이전에 아민기를 보호화하는 단계를 추가로 포함하는 [^{18}F]-루카파림의 제조 방법.
- [청구항 11] 제 10 항에 있어서, 상기 나이트로화 반응과 동시 또는 이후에 아민기를 탈보호화하는 단계를 추가로 포함하는 [^{18}F]-루카파림의 제조방법.
- [청구항 12] 하기 화학식 (10)의 화합물의 제조방법으로서,
 (a) 하기 화학식 (11)의 화합물을 나이트로화 반응시켜 화학식 (12)의 화합물을 얻는 단계; 및
 (b) 화학식 (12)의 화합물과 아질산나트륨을 반응시키고, 아이오딘화시킨 후, 나이트로기를 환원시키는 단계를 포함하는 화학식 (10)의 화합물의 제조방법:
 화학식 (10)



화학식 (11)



화학식 (12)

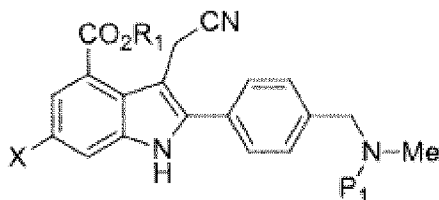


여기서,

R_1 은 직쇄형 또는 분지형의 C_1 - C_5 알킬이고;

X_1 은 할로젠이다.

- [청구항 13] 제 12 항에 있어서, 상기 화학식 (11)의 화합물에 나이트로화 반응시키기 이전에 아민기를 보호화하는 단계를 추가로 포함하는 화학식 (10)의 화합물의 제조방법.
- [청구항 14] 제 13 항에 있어서, 상기 나이트로화 반응과 동시 또는 이후에 아민기를 탈보호화하는 단계를 추가로 포함하는 화학식 (10)의 화합물의 제조방법.
- [청구항 15] [^{18}F]-루카파림의 제조에 사용되는 하기 화학식 (4)의 화합물:
 화학식 (4)



여기서,

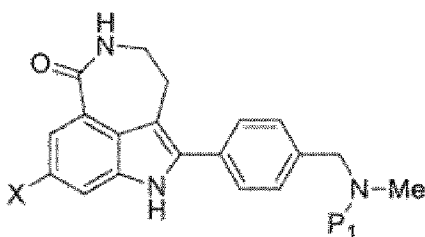
X는 H, Cl 또는 Br이고,

R₁은 직쇄형 또는 분지형의 C₁-C₅ 알킬이며;

P₁은 아민 보호기로서 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 디아이소프로필메톡시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐 메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일 (Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[청구항 16]

[¹⁸F]-루카파립의 제조에 사용되는 하기 화학식 (5)의 화합물:
화학식 (5)

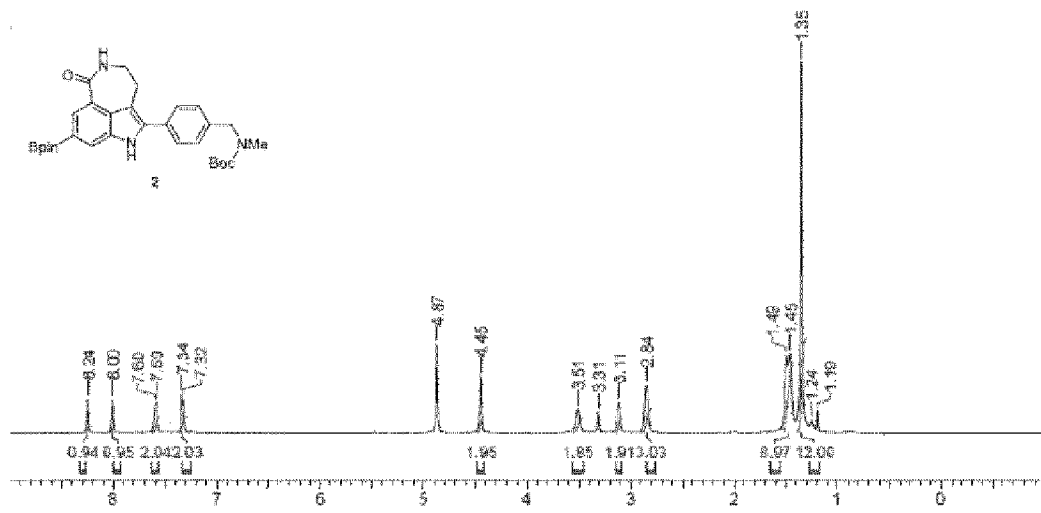


여기서,

X는 Cl이고,

P₁은 아민 보호기로서 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 디아이소프로필메톡시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 9-플루오레닐 메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일 (Bz), 벤질(Bn), p-메톡시벤질 (PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMPM), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐(Troc), 2-트리메틸실릴에톡시카보닐(Teoc) 및 아릴옥시카보닐(Alloc)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[도 1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/010871

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; C07B 59/00(2006.01)i; C07D 209/18(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487/04(2006.01); A01N 43/62(2006.01); A61K 31/55(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 209/10(2006.01); C07D 243/14(2006.01); C07D 487/06(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus, Casreact), Google & keywords: 루카파립 (rucaparib), 동위원소 (isotope), 제조방법 (synthesis)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015-0218110 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG) 06 August 2015 (2015-08-06) See page 76 and page 136, right column; and table 2.	16
A		1-15
A	CN 109824677 A (JIANGSU SKYRUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 31 May 2019 (2019-05-31) See claims 1-9.	1-16
A	KR 10-2023-0020172 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 10 February 2023 (2023-02-10) See claims 1-23.	1-16
DA	CHEN, Z. et al. Copper-mediated radiosynthesis of [18F] rucaparib. Organic Letters. 2021, vol. 23, pp. 7290-7294. See formula 3.	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2024

Date of mailing of the international search report

21 November 2024

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHOU, D. et al. Preliminary evaluation of a novel 18F-labeled PARP-1 ligand for PET imaging of PARP-1 expression in prostate cancer. Nuclear Medicine and Biology. 2018, vol. 66, pp. 26-31. See abstract.	1-16
PX	SEO, Juan. Formal Synthesis of [18F]Rucaparib. February 2024, pp. 1-108. 고려대학교 대학원, 화학과 석사학위논문 (thesis, Department of Chemistry, Graduate School of Korea University). See abstract; and pages 18-29, 35-52 and 75.	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2024/010871

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2015-0218110	A1	06 August 2015	BR	112015004311	A2	04 July 2017
				CN	104754942	A	01 July 2015
				EP	2892344	A1	15 July 2015
				JP	2015-533783	A	26 November 2015
				WO	2014-037313	A1	13 March 2014
CN	109824677	A	31 May 2019	CN	109824677	B	03 September 2021
KR	10-2023-0020172	A	10 February 2023	WO	2023-013974	A1	09 February 2023

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 487/04(2006.01)i; C07B 59/00(2006.01)i; C07D 209/18(2006.01)i; A61K 51/04(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 487/04(2006.01); A01N 43/62(2006.01); A61K 31/55(2006.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 209/10(2006.01); C07D 243/14(2006.01); C07D 487/06(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus, Casreact), Google & 키워드: 루카파립 (rucaparib), 동위원소 (isotope), 제조방법 (synthesis)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	US 2015-0218110 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG) 2015.08.06 페이지 76; 페이지 136, 우컬럼; 표 2	16 1-15
A	CN 109824677 A (JIANGSU SKYRUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2019.05.31 청구항 1-9	1-16
A	KR 10-2023-0020172 A (고려대학교 산학협력단) 2023.02.10 청구항 1-23	1-16
DA	CHEN, Z. 등, "Copper-mediated radiosynthesis of [18F] rucaparib", Organic Letters, 2021, 23권, 페이지 7290-7294 도식 3	1-16
A	ZHOU, D. 등, "Preliminary evaluation of a novel 18F-labeled PARP-1 ligand for PET imaging of PARP-1 expression in prostate cancer", Nuclear Medicine and Biology, 2018, 66권, 페이지 26-31 초록	1-16
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2024년11월21일(21.11.2024)		국제조사보고서 발송일 2024년11월21일(21.11.2024)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	서주안, "Formal Synthesis of [18F]Rucaparib", 2024.02, 고려대학교 대학원, 화학과, 석사학위논문, 페이지 1-108 초록: 페이지 18-29, 35-52, 75	1-16

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2015-0218110 A1	2015/08/06	BR 112015004311 A2	2017/07/04
		CN 104754942 A	2015/07/01
		EP 2892344 A1	2015/07/15
		JP 2015-533783 A	2015/11/26
		WO 2014-037313 A1	2014/03/13
CN 109824677 A	2019/05/31	CN 109824677 B	2021/09/03
KR 10-2023-0020172 A	2023/02/10	WO 2023-013974 A1	2023/02/09