



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년02월13일

(11) 등록번호 10-1947840

(24) 등록일자 2019년02월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 319/06 (2006.01) *C07C 323/40* (2006.01)
C07C 327/30 (2006.01) *C07D 277/64* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7018142
- (22) 출원일자(국제) 2011년12월12일
 심사청구일자 2016년12월09일
- (85) 번역문제출일자 2013년07월11일
- (65) 공개번호 10-2013-0127993
- (43) 공개일자 2013년11월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2011/072470
- (87) 국제공개번호 WO 2012/080178
 국제공개일자 2012년06월21일
- (30) 우선권주장
 10195294.3 2010년12월16일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2001520218 A*
 KR1020000070982 A*
 Monatshefte fur Chemie, Vol.133, Issue 8,
 pp.1085-1088, 2002
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자
 마이어 한스-주에르겐
 독일 데-79541 퇴라흐 솔로쓰스트라쎄 13아
 린츠 라인하드
 스위스 체하-4142 뮌헨스타인 드로셀스트라쎄 3
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 다이설파이드의 수소화에 의한 방향족 티올 유도체의 제조 방법

(57) 요약

본원은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 상응하는 다이설파이드를 수소와 반응시키는 것에 의한 티오펜올의 제조에 관한 것이다. 상기 반응이 아실화제, 예컨대 카복실산 무수물 또는 할라이드의 존재하에 실시되는 경우, 아실화된 티오펜올이 수득된다. 약학적으로 활성인 화합물인 S-[2-[1-(2-에틸부틸)-사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트가 상기 방법을 통해 생산된다.

(72) 발명자

스칼론 미켈란젤로

스위스 체하-4127 비르스펠덴 바슬러스트라쎄 14

왕 샤오닝

스위스 체하-4058 바젤 이스타이너 스트라쎄 96

조그 안드레아스

스위스 체하-4402 프렝켄도르프 리슈스트라쎄 85

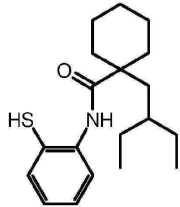
명세서

청구범위

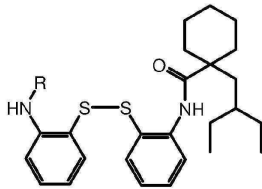
청구항 1

불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I'의 화합물의 제조 방법:

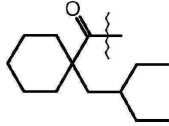
화학식 I'



화학식 II'



상기 식에서,

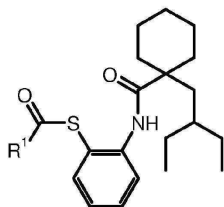


R은 H 또는 이다.

청구항 2

$[(C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)]_2O$ 또는 $[\text{아릴}C(=O)]_2O$ 의 무수물 유도체, 또는 $((C_1-C_8)\text{알킬}C(=O))\text{할라이드}$ 또는 아릴($C=O$)할라이드의 할라이드 유도체로부터 선택되는 아실화제, 및 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 Ia의 화합물의 제조 방법:

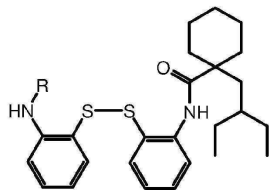
화학식 Ia



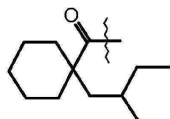
[상기 식에서,

R^1 은 $(C_1-C_8)\text{알킬}$ 또는 아릴이다]

화학식 II'



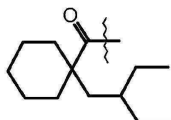
[상기 식에서,



R은 H 또는 이다].

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,



R이 인 제조 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

R¹이 이소프로필이고, 아실화제가 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드인 제조 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

아실화제가 이소부티르산 무수물인 제조 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

화학식 II'의 다이설파이드에 대해 2.0 내지 4.0 당량의 이소부티르산 무수물이 사용되는 제조 방법.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하나의 용매 또는 2개 이상의 용매의 혼합물의 존재하에 수행되는 제조 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

용매가 유기 용매인 제조 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

용매가 에터 유사 용매, 에스터 유사 용매, 지방족 탄화수소 용매, 포화 지환족 탄화수소 용매 또는 방향족 용매 또는 이들의 혼합물인 제조 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

용매가 지방족 탄화수소 용매, 포화 지환족 탄화수소 용매 또는 방향족 용매인 제조 방법.

청구항 11

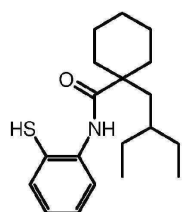
제 2 항에 있어서,

무수물 유도체가 2 내지 20의 무수물/아미도다이설파이드 몰 비를 갖는 용매 또는 공-용매(co-solvent)로서 작용할 수 있는 제조 방법.

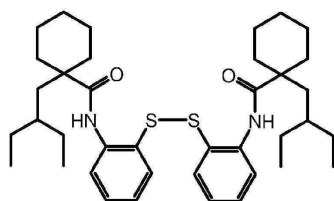
청구항 12

불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 I'의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, S-[2-([1-(2-에틸부틸)사이클로헥실]카보닐)아미노]페닐]-2-메틸프로판티오에이트의 제조 방법:

화학식 I'



화학식 II



청구항 13

제 1 항, 제 2 항 및 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

H_2 가 0.1바(bar) 이상의 압력에서 첨가되는 제조 방법.

청구항 14

제 1 항, 제 2 항 및 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

반응이 150℃ 이하의 온도에서 실시되는 제조 방법.

청구항 15

제 1 항, 제 2 항 및 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

불균질한 전이 금속 수소화 촉매가 라니(Raney) 촉매, Pd/C, Pd(OH)₂/C, 폴리우레아 매트릭스에서 마이크로캡슐화된 나노입자 팔라듐(0), Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, Pt/C 또는 이들의 혼합물인 제조 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

불균질한 전이 금속 수소화 촉매가 라니 촉매, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃, Pt/C 또는 이들의 혼합물인 제조 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

불균질한 전이 금속 수소화 촉매가 Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ra-Ni 또는 Pt/C인 제조 방법.

청구항 18

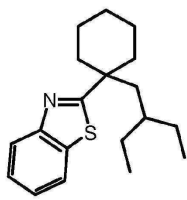
제 17 항에 있어서,

불균질한 전이 금속 수소화 촉매가 Pd/C 또는 Ra-Ni인 제조 방법.

청구항 19

하기 화학식 X의 화합물:

화학식 X



청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 유용한 약학적으로 활성인 화합물인 S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

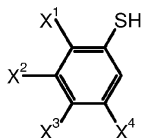
[0002] S-[2-([1-(2-에틸부틸)사이클로헥실]카보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트가 인간(문헌[de Grooth et

al., Circulation, 105, 2159-2165 (2002)] 및 토끼(문헌[Shinkai et al., J. Med. Chem., 43, 3566-3572 (2000)], 문헌[Kobayashi et al., Atherosclerosis, 162, 131-135 (2002)] 및 문헌[Okamoto et al., Nature, 406 (13), 203-207 (2000)])에서 콜레스테롤 에스터 전달 단백질(CETP) 활성의 억제제인 것으로 밝혀졌다. S-[2-([1-(2-에틸부틸)사이클로헥실]카보닐)아미노]페닐 2-메틸프로판티오에이트가 인간(문헌[de Grooth et al., supra] 및 토끼(문헌[Shinkai et al., supra], 문헌[Kobayashi et al., supra] 및 문헌[Okamoto et al., supra])에서 혈장 고밀도 지단백질(HDL) 콜레스테롤을 증가시킨다는 것이 밝혀졌다. 또한, S-[2-([1-(2-에틸부틸)사이클로헥실]카보닐)아미노]페닐 2-메틸프로판티오에이트가 인간(문헌[de Grooth et al., supra] 및 토끼(문헌[Okamoto et al., supra])에서 저밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 추가로, S-[2-([1-(2-에틸부틸)사이클로헥실]카보닐)아미노]페닐 2-메틸프로판티오에이트는 토끼에서 죽상동맥경화증(atherosclerosis)의 진행을 억제한다(문헌[Okamoto et al., supra]).

발명의 내용

[0003] 제 1 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H₂와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I'의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0004] [화학식 I']



[0005]

[0006] [상기 식에서,

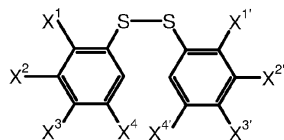
[0007] X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, 아릴, 헤테로아릴, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d 또는 -NR₂^e이거나;

[0008] 2개의 인접한 치환기(즉, X¹ 및 X², 또는 X² 및 X³, 또는 X³ 및 X⁴)는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 O, NH 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 4, 5 또는 6원 사이클로알킬 환을 형성하고, 이때 상기 언급된 4, 5 또는 6원 사이클로알킬 환은 (C₁-C₈)알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0009] R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0010] R^e는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬 또는 아릴이다.]

[0011] [화학식 II']



[0012]

[0013] [상기 식에서,

[0014] X^{1'}, X^{2'}, X^{3'} 및 X^{4'}는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, 아릴, 헤테로아릴, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d 또는 -NR₂^e이거나;

[0015] 2개의 인접한 치환기(즉, X^{1'} 및 X^{2'}, 또는 X^{2'} 및 X^{3'}, 또는 X^{3'} 및 X^{4'})는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 O, NH 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 4, 5 또는 6원 사이클로알킬 환을 형성하고, 이때 상기 언급된 4, 5 또는 6원 사이클로알킬 환은 (C₁-C₈)알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환

기로 선택적으로 치환되고;

- [0016] R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 상기 정의된 바와 같다.]
- [0017] 현재까지, 통상적인 다이설파이드 환원 방법은 유사한 단점을 야기한다. 이들은 안전성 문제를 야기하는 화학량론적인 양의 환원제, 다량의 폐기물 및/또는 힘든 후처리(work-up)를 사용한다. 실험실 규모에서는 이러한 단점들이 크게 중요하지 않은 것처럼 보일 수 있지만, 대량 생산 규모로 옮겨가면 이들은 계승(factorial)적 영향으로 인해 주의 깊게 관찰된다.
- [0018] S-S 다이설파이드 결합(및 수소화 과정 동안 형성된 S-H 결합)은 금속 표면에서 황-함유 분자의 강력한 화학 흡착으로 인해 촉매 독으로 고려된다(문헌[Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band IV/1c, published 1980, page 486] 또는 문헌[F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium, F. Enke Verlag Stuttgart, published 1965, page37]). 따라서, 본 발명에 따른 다이설파이드 결합의 환원이 높은 처리량과 함께 선별적이라는 것이 놀랍게도 밝혀졌다.
- [0019] 본 발명은 촉매의 사전 처리, 특히 촉매의 설파이드 사전 처리를 필요로 하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 달리 언급되지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에서 사용된 하기 용어는 하기 주어진 의미를 갖는다:
- [0021] 용어 "할로" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 특히 클로로 또는 브로모를 의미한다.
- [0022] 용어 "(C₁-C₈)알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자의 분지형 또는 직쇄 탄화수소, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 에틸-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 나타낸다.
- [0023] 용어 "(C₁-C₈)알콕시"는 화학식 -OR^{ab}의 잔기를 의미하고, 이때 R^{ab}는 본원에 정의된 바와 같은 (C₁-C₈)알킬 잔기이다. 알콕시 잔기의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0024] 용어 "(C₃-C₈)사이클로알킬"은 3 내지 8개의 환 탄소의 단일 포화 탄소환, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 나타낸다. 사이클로알킬은 선택적으로 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 사이클로알킬 치환기는 (C₁-C₈)알킬, 하이드록시, (C₁-C₈)알콕시, 할로(C₁-C₈)알킬, 할로(C₁-C₈)알콕시, 할로, 아미노, 모노- 및 다이(C₁-C₈)알킬아미노, 헤테로(C₁-C₈)알킬, 아실, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0025] "아릴"은 선택적으로 각각이 바람직하게는 (C₁-C₈)알킬, 하이드록시, (C₁-C₈)알콕시, 아미노, 모노- 및 다이(C₁-C₈)알킬아미노, 카복시, (C₁-C₈)알킬설폰일, -SO₂-아릴, -SO₃H, -SO₃-(C₁-C₈)알킬 및 -SO₂-NR^{ac}₂(이때, R^{ac}는 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₈)알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환된 1가 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 잔기를 의미한다. 보다 특히, 용어 "아릴"은 각각이 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0026] "헤테로아릴"은 N, O 및 S(바람직하게는 N 및 O)로부터 선택된 1, 2 또는 3개 환 헤테로원자를 함유하고 나머지 환 원자가 C인 하나 이상의 방향족 환을 갖는 5 내지 12개의 환 원자의 1가 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 잔기를 의미하며, 헤테로아릴 잔기의 부착 지점은 방향족 환이라고 이해된다. 헤테로아릴 환은 선택적으로 각각이 (C₁-C₈)알킬, 할로(C₁-C₈)알킬, 하이드록시, (C₁-C₈)알콕시, 할로, 니트로 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기로 독립적으로 치환된다. 더욱 특히, 용어 "헤테로아릴"은 피리딜, 퓨라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 벤조퓨라닐, 테트라하이드로벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조사졸릴, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤조이미다졸릴, 벤조이속사졸릴 또는 벤조티에닐, 이미다조[1,2-a]-피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴 및 이들의 유도체를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0027] "불균질한 전이 금속 수소화 촉매"는 기질과 상이한 상에서 작용하는 전이 금속 수소화 촉매를 나타낸다.

특히, 전이 금속 수소화 촉매는 고상(solid phase)이다. 특히, 전이 금속 수소화 촉매가 고상인데 반해, 반응 물질은 액상(liquid phase)이다. 전이 금속 수소화 촉매는 부분적으로 채워진 *d* 오비탈(즉, Pd, Pt, Rh, Au, Ni, Co, Ru, Ir), 특히 귀금속, 예컨대 Pd, Pt, Rh 또는 Au를 갖는 하나 이상의 안정한 이온을 형성하는 전이 금속을 함유한다. 이러한 촉매내에서, 전이 금속은 특히 "지지(supported)"되며, 이는 촉매가 효과를 증진시키는 제 2 금속상에서 분산되는 것을 의미한다. "지지체(support)"는 단지 금속이 표면적을 증가시키기 위해 퍼지는 표면일 수 있다. 지지체는 높은 표면적을 갖는 다공성 금속, 가장 통상적으로는 알루미늄이나 또는 다양한 종류의 탄소이다. 추가의 지지체의 예는 실리콘 다이옥사이드, 티타늄 다이옥사이드, 칼슘 카보네이트, 바륨 셀레이트, 규조토 및 점토를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 지지체가 존재하지 않을 경우, 금속 그 자체가 또한 지지체로서 작용할 수 있다. 더욱 특히, 용어 "불균질한 전이 금속 수소화 촉매"는 라니(Raney) 촉매(예컨대 Ra-Ni, Ra-Co), Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ 또는 Pt/C를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 용어 "불균질한 전이 금속 수소화 촉매"는 설파이드로 사전 처리되지 않는다.

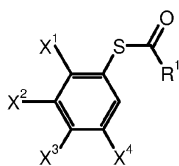
[0028] 물질 A에 대한 "면적%"는 (물질 A의 면적)/(모든 피크 면적의 합)x100을 나타내며, 면적은 HPLC 또는 GC 분석으로부터 취득된다.

[0029] 특히, 상기에 주어진 정의를 갖는 화학 군이 실시예에서 구체적으로 예시된다.

[0030] 달리 언급되지 않는 한, 모든 백분율은 화학식 I의 화합물의 총 중량의 중량%로 주어진다.

[0031] 제 2 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 무수물 유도체 $[(C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)]_2O$ 또는 $[아릴C(=O)]_2O$, 또는 할라이드 유도체 $((C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)할라이드$ 또는 아릴 $C(=O)할라이드$ 및 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H₂와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I'''의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0032] [화학식 I''']



[0033]

[0034] [상기 식에서,

[0035] X¹, X², X³ 및 X⁴는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, 아릴, 헤테로아릴, -OR^a, -O-C(=O)R^b, -NHR^c, -NH-C(=O)R^d 또는 -NR^e₂이거나;

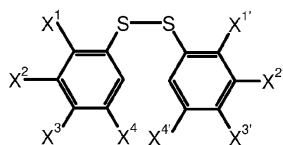
[0036] 2개의 인접한 치환기(즉, X¹ 및 X², 또는 X² 및 X³, 또는 X³ 및 X⁴)는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 O, NH 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 4, 5 또는 6원 사이클로알킬 환을 형성하고, 이때 상기 언급된 4, 5 또는 6원 사이클로알킬 환은 (C₁-C₈)알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0037] R¹은 (C₁-C₈)알킬 또는 아릴이고;

[0038] R^a, R^b, R^c 및 R^d는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0039] R^e는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬 또는 아릴이다.]

[0040] 화학식 II''



[0041]

[0042] [상기 식에서,

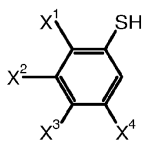
[0043] $X^{1'}$, $X^{2'}$, $X^{3'}$ 및 $X^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^a$, $-O-C(=O)R^b$, $-NHR^c$, $-NH-C(=O)R^d$ 또는 $-NR_2^e$ 이거나;

[0044] 2개의 인접한 치환기(즉, $X^{1'}$ 및 $X^{2'}$, 또는 $X^{2'}$ 및 $X^{3'}$, 또는 $X^{3'}$ 및 $X^{4'}$)는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 O, NH 및 S로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 4, 5 또는 6원 사이클로알킬 환을 형성하고, 이때 상기 언급된 4, 5 또는 6원 사이클로알킬 환은 (C_1-C_8) 알킬 및 아릴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0045] R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 상기 정의된 바와 같다.]

[0046] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II''의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I''의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0047] 화학식 I''



[0048]

[0049] [상기 식에서,

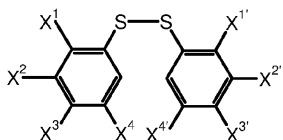
[0050] X^1 은 $-NH-C(=O)R^d$ 이고, 이때 R^d 는 (C_1-C_8) 알킬로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬, 특히 (2-에틸부틸)-사이클로헥실이고;

[0051] X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^a$, $-O-C(=O)R^b$, $-NHR^c$, $-NH-C(=O)R^d$ 또는 $-NR_2^e$, 특히 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0052] R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0053] R^e 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬 또는 아릴이다.]

[0054] 화학식 II''



[0055]

[0056] [상기 식에서,

[0057] $X^{1'}$ 는 $-NH-C(=O)R^d$ 또는 $-NR_2^e$ 이고;

[0058] R^d 는 (C_1-C_8) 알킬로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬, 특히 (2-에틸부틸)-사이클로헥실이고;

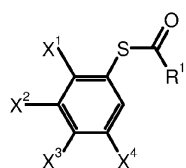
[0059] $R^{e'}$ 는 수소이고;

[0060] $X^{2'}$, $X^{3'}$ 및 $X^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^a$, $-O-C(=O)R^b$, $-NHR^c$, $-NH-C(=O)R^d$ 또는 $-NR_2^e$, 특히 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0061] R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 상기 정의된 바와 같다.]

[0062] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II''의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I'''의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0063] 화학식 I'''



[0064]

[0065] [상기 식에서,

[0066] X^1 은 $-NH-C(=O)R^d$ 이고, 이때 R^d 는 (C_1-C_8) 알킬로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬, 특히 (2-에틸부틸)-사이클로헥실이고;

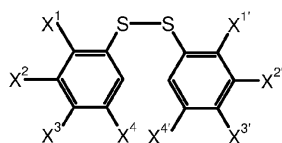
[0067] X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^a$, $-O-C(=O)R^b$, $-NHR^c$, $-NH-C(=O)R^d$ 또는 $-NR_2^e$, 특히 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0068] R^a , R^b , R^c 및 R^d 는 독립적으로 (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0069] R^e 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬 또는 아릴이고;

[0070] R^1 은 (C_1-C_8) 알킬 또는 아릴이다.]

[0071] 화학식 II''



[0072]

[0073] [상기 식에서,

[0074] $X^{1'}$ 는 $-NH-C(=O)R^d$ 또는 $-NR_2^{e'}$ 이고;

[0075] R^d 는 (C_1-C_8) 알킬로 치환된 (C_3-C_8) 사이클로알킬, 특히 (2-에틸부틸)-사이클로헥실이고;

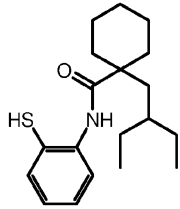
[0076] $R^{e'}$ 는 수소이고;

[0077] $X^{2'}$, $X^{3'}$ 및 $X^{4'}$ 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-OR^a$, $-O-C(=O)R^b$, $-NHR^c$, $-NH-C(=O)R^d$ 또는 $-NR_2^e$, 특히 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_8) 알킬이고;

[0078] R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 상기 정의된 바와 같다.]

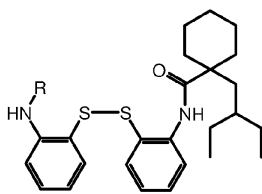
[0079] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I'의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0080] [화학식 I']



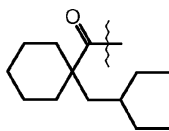
[0081]

[0082] 화학식 II''



[0083]

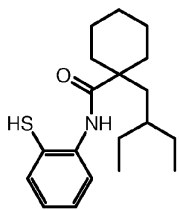
[0084] 상기 식에서,



[0085] R은 H 또는 이다.

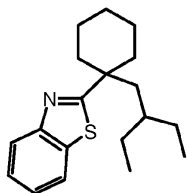
[0086] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I' 및 하기 화학식 X의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0087] 화학식 I'



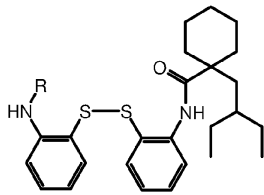
[0088]

[0089] [화학식 X]



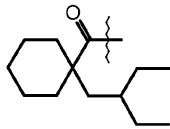
[0090]

[0091] [화학식 II']



[0092]

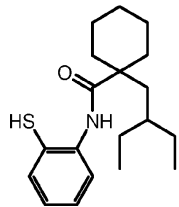
[0093] 상기 식에서,



[0094] R은 H 또는 이다.

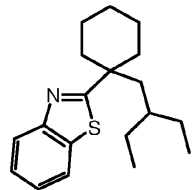
[0095] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 H₂와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I' 및 하기 화학식 X의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0096] 화학식 I'



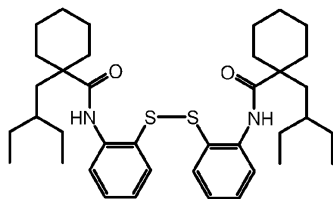
[0097]

[0098] 화학식 X



[0099]

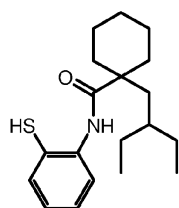
[0100] [화학식 II]



[0101]

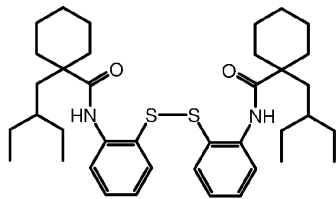
[0102] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 H₂와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I'의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0103] 화학식 I'



[0104]

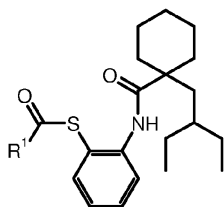
[0105] 화학식 II



[0106]

[0107] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 무수물 유도체 $[(C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)]_2O$ 또는 $[아릴C(=O)]_2O$, 또는 할라이드 유도체 $((C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)\text{할라이드})$ 또는 $아릴C(=O)\text{할라이드}$ 및 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 Ia의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 특히, 하기 R^1 이 이소프로필일 경우, 아실화제는 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드, 특히 이소부티르산 무수물이다:

[0108] [화학식 Ia]

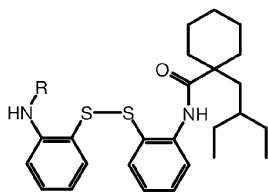


[0109]

[0110] [상기 식에서,

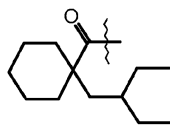
[0111] R^1 은 (C_1-C_8) 알킬 또는 아릴, 특히 이소프로필이다.]

[0112] 화학식 II''



[0113]

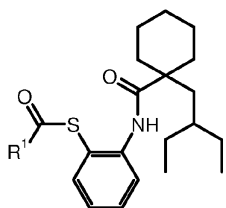
[0114] [상기 식에서,



[0115] R은 H 또는 이다.]

[0116] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 무수물 유도체 $[(C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)]_2O$ 또는 $[아릴C(=O)]_2O$, 또는 할라이드 유도체 $((C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)\text{할라이드})$ 또는 $아릴C(=O)\text{할라이드}$ 및 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 Ia 및 하기 화학식 X의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 특히, 하기 R^1 이 이소프로필일 경우, 아실화제는 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드, 특히 이소부티르산 무수물이다:

[0117] 화학식 Ia

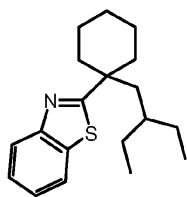


[0118]

[0119] [상기 식에서,

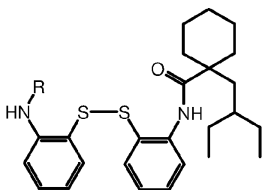
[0120] R¹은 (C₁-C₈)알킬 또는 아릴, 특히 이소프로필이다.]

[0121] 화학식 X



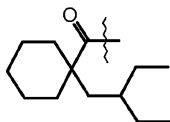
[0122]

[0123] 화학식 II'



[0124]

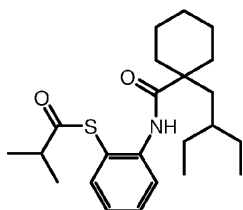
[0125] [상기 식에서,



[0126] R은 H 또는 이다.]

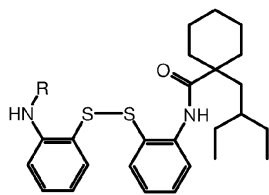
[0127] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드, 더욱 특히 이소부티르산 무수물의 존재하에 하기 화학식 II'의 화합물을 H₂와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0128] [화학식 I]



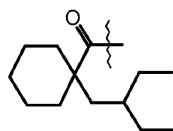
[0129]

[0130] 화학식 II'



[0131]

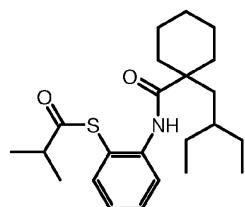
[0132] 상기 식에서,



[0133] R은 H 또는 이다.

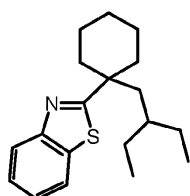
[0134] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드, 더욱 특히 이소부티르산 무수물의 존재하에 하기 화학식 II''의 화합물을 H₂와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I 및 하기 화학식 X의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0135] 화학식 I



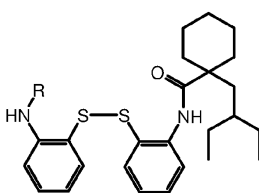
[0136]

[0137] 화학식 X



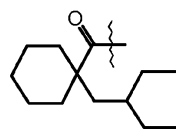
[0138]

[0139] 화학식 II''



[0140]

[0141] 상기 식에서,

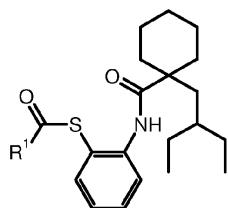


[0142] R은 H 또는 이다.

[0143] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 무수물 유도체 $[(C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)]_2O$ 또는 $[아릴C(=O)]_2O$, 또는 할라이드 유도체 $((C_1-C_8)\text{알킬}C(=O)\text{할라이드}$ 또는 $아릴C(=O)\text{할라이드}$ 및 불균질한 전이 금속 수소화 촉매

의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 Ia의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 특히, 하기 R^1 이 이소프로필일 경우, 아실화제는 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드, 특히 이소부티르산 무수물이다:

[0144] 화학식 Ia

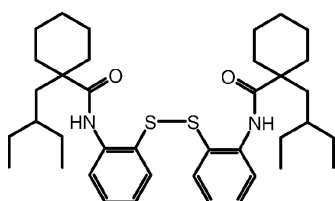


[0145]

[0146] [상기 식에서,

[0147] R^1 은 (C_1-C_8) 알킬 또는 아릴, 특히 이소프로필이다.]

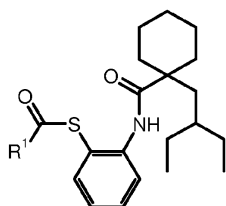
[0148] 화학식 II



[0149]

[0150] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 무수물 유도체 $[(C_1-C_8)알킬C(=O)]_2O$ 또는 $[아릴C(=O)]_2O$, 또는 할라이드 유도체 $((C_1-C_8)알킬C(=O)할라이드$ 또는 $아릴C(=O)할라이드$ 및 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 Ia 및 하기 화학식 X의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 특히, 하기 R^1 이 이소프로필일 경우, 아실화제는 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드, 특히 이소부티르산 무수물이다:

[0151] 화학식 Ia

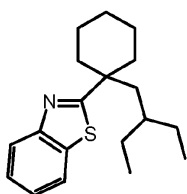


[0152]

[0153] [상기 식에서,

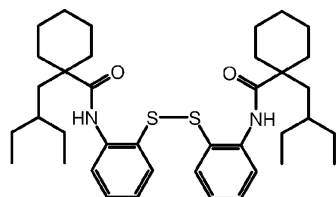
[0154] R^1 은 (C_1-C_8) 알킬 또는 아릴, 특히 이소프로필이다.]

[0155] 화학식 X



[0156]

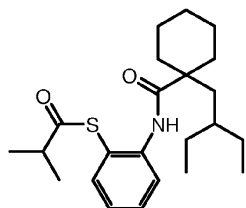
[0157] 화학식 II



[0158]

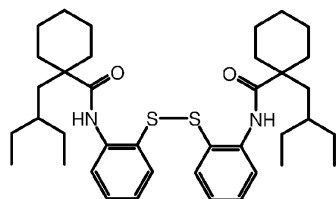
[0159] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드, 특히 이소부티르산 무수물의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0160] 화학식 I



[0161]

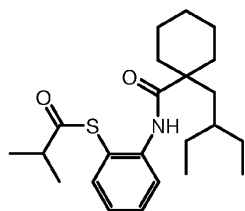
[0162] 화학식 II



[0163]

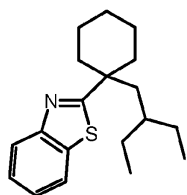
[0164] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 아실화제, 예컨대 이소부티르산 무수물 또는 이소부티릴 할라이드, 특히 이소부티르산 무수물의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I 및 하기 화학식 X의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0165] 화학식 I



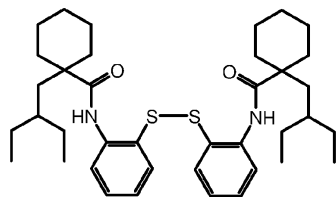
[0166]

[0167] 화학식 X



[0168]

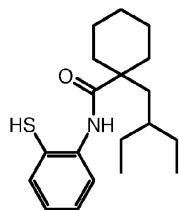
[0169] 화학식 II



[0170]

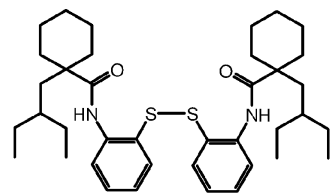
[0171] 특정 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 H_2 와 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식 I'의 화합물의 형성을 포함하는, S-[2-([1-(2-에틸부틸)사이클로헥실]카보닐)아미노]페닐] 2-메틸프로판티오에이트의 제조 방법을 제공한다:

[0172] 화학식 I'



[0173]

[0174] 화학식 II



[0175]

[0176] 전술된 바와 같이 본 발명은 하나의 용매, 또는 2개 이상의 용매의 혼합물의 존재하에서 실시될 수 있다. 특히, 상기 용매는 유기 용매, 예컨대 에터 유사 용매(예컨대, 테트라하이드로퓨란, 메틸테트라하이드로퓨란, 다이이소프로필 에터, t-부틸메틸 에터 또는 다이부틸 에터), 에스터 유사 용매(예컨대, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트), 지방족 탄화수소 용매(예컨대, 헥산, 헵탄 또는 펜탄), 포화 지환족 탄화수소 용매(예컨대, 사이클로헥산 또는 사이클로펜탄) 또는 방향족 용매(예컨대, 톨루엔, o-, m- 또는 p-자일렌, 또는 t-부틸-벤젠) 또는 이들의 혼합물이다. 특히, 본 발명에 따른 수소화 단계는 에터 유사 용매, 에스터 유사 용매, 지방족 탄화수소 용매, 포화 지환족 탄화수소 용매 또는 방향족 용매 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매의 존재하에 실시되며, 아실화제가 존재하지 않을 경우, 더욱 특히 용매는 지방족 탄화수소 용매, 포화 지환족 탄화수소 용매 또는 방향족 용매이다.

[0177] 또 다른 실시양태에서, 무수물 유도체는 예컨대 2 내지 20, 특히 2 내지 5의 무수물/아미도설파이드의 몰 비로 용매 또는 공-용매(co-solvent)로서 작용할 수 있다.

[0178] 특정 실시양태에서, 본 발명은 아실화제가 이소부티르산 무수물인 상기된 바와 같은 방법을 제공한다. 특히, 화학식 II의 다이설파이드에 대해 2.0 내지 4.0당량의 이소부티르산 무수물이 사용된다. 더욱 특히, 2.5 내지 3.5당량이 사용된다.

[0179] 특정 실시양태에서, 본 발명은 반응이 $150^{\circ}C$ 이하, 특히 $25^{\circ}C$ 내지 $150^{\circ}C$, 더욱 특히 $60^{\circ}C$ 내지 $90^{\circ}C$, 가장 특히 $80^{\circ}C$ 의 온도에서 실시되는 상기된 바와 같은 방법을 제공한다.

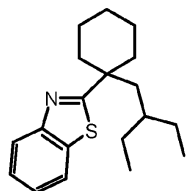
[0180] 특정 실시양태에서, 본 발명은 H_2 가 0.1바(bar) 이상, 특히 0.1 내지 100바, 더욱 특히 0.2 내지 30바, 가장 특히 5 내지 25바의 압력에서 첨가되는 상기된 바와 같은 방법을 제공한다.

[0181] 특정 실시양태에서, 본 발명은 불균질한 전이 금속 수소화 촉매가 라니 촉매, Pd/C, Pd(OH)₂/C, 폴리우레아 매트릭스에서 마이크로캡슐화된 나노입자 팔라듐(0)(NP Pd(0) 엔캐트(Encat, 상표) 30), Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃,

Ir/CaCO₃ 또는 Pt/C 또는 이들의 혼합물, 특히 라니 촉매, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ru/Al₂O₃, Ir/CaCO₃ 또는 Pt/C 또는 이들의 혼합물, 더욱 특히 Pd/C, Pd(OH)₂/C, Au/TiO₂, Rh/C, Ra-Ni 또는 Pt/C, 가장 특히 Pd/C 또는 Ra-Ni인 상기된 바와 같은 방법을 제공한다. 수소화는 몰 과량의 팔라듐 존재하에 다이설파이드쪽으로 진행될 수 있다. 더욱 알맞게는, 팔라듐은 촉매량, 예컨대 다이설파이드에 대해 0.001 내지 0.1당량, 바람직하게는 0.01 내지 0.1당량으로 사용된다. 촉매는 전환된 다이설파이드와 사용된 팔라듐 사이의 몰 비가 상응하게 증가하면 여러 회 재사용될 수 있다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 X의 화합물을 제공한다:

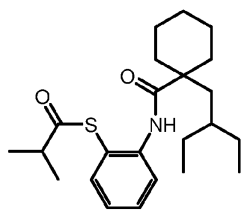
[0183] 화학식 X



[0184]

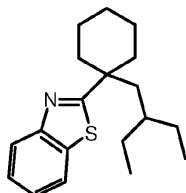
[0185] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 X의 화합물을 포함하고, 중량을 기준으로 0.1% 미만의 하기 화학식 X의 화합물을 갖는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0186] 화학식 I



[0187]

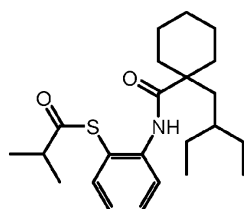
[0188] 화학식 X



[0189]

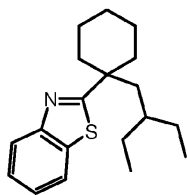
[0190] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 X의 화합물을 포함하고, 1ppb(중량의 10억분의 1) 내지 100ppm(중량의 100만분의 1), 특히 1ppb 내지 1ppm의 하기 화학식 X의 화합물을 갖는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0191] 화학식 I



[0192]

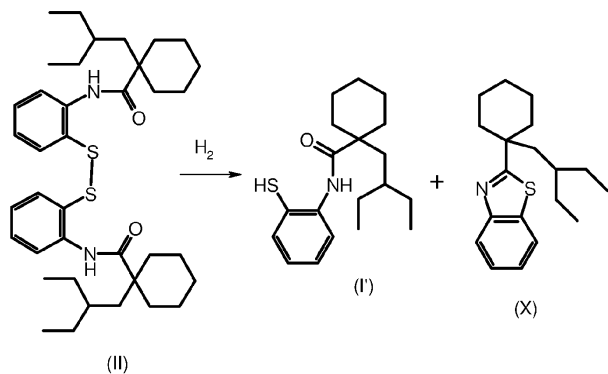
[0193] 화학식 X



[0194]

[0195] 화학식 I' 및 화학식 X의 화합물이 상기된 방법의 조건의 반응식 1에 따라 제조될 수 있다:

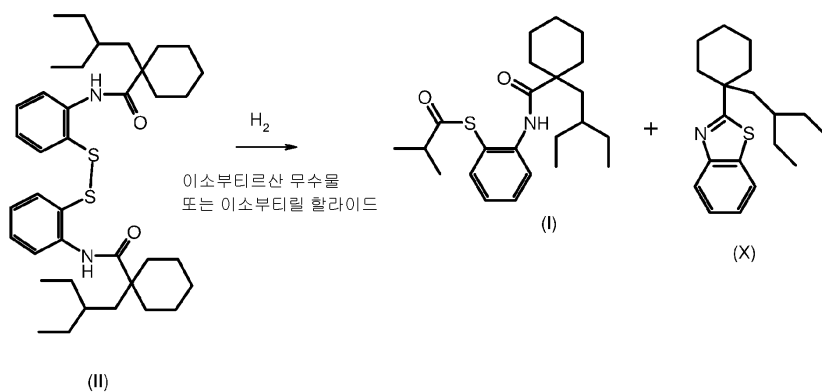
[0196] [반응식 1]



[0197]

[0198] 화학식 I 및 화학식 X의 화합물이 상기된 방법의 조건의 반응식 2에 따라 제조될 수 있다:

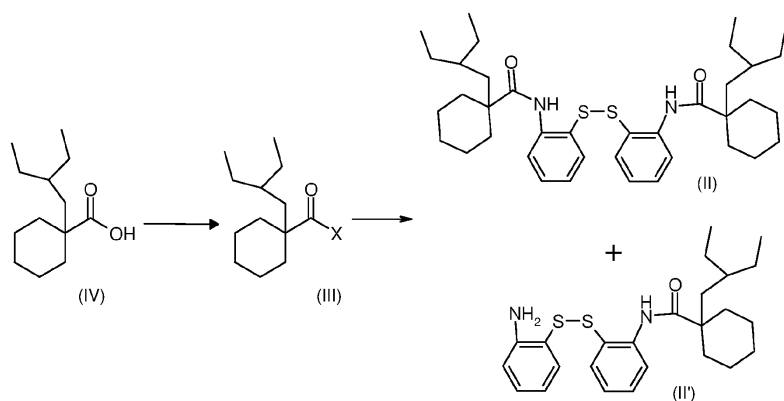
[0199] [반응식 2]



[0200]

[0201] 화학식 II 및 II'의 화합물이 반응식 3에 따라 제조될 수 있다:

[0202] [반응식 3]



[0203]

[0204]

상기 식에서,

[0205]

X는 I, Br, Cl 또는 F이다.

[0206]

특히, 상기 방법은 화학식 IV의 사이클로헥산카복실산 유도체를 할로젠화제, 예컨대 PX_3 , PX_5 , SOX_2 또는 NCX , COX_2 와 반응시켜 화학식 III의 아실 할라이드를 수득하는 것을 포함한다. 할로젠화 단계는 바람직하게는 트라이-(C_1 - C_5)알킬아민의 존재하에 실시된다. 추가로, 상기 반응은 염기(예컨대, N-메틸모르폴린, 다이-N-메틸피페라진, 피리딘)의 존재하에 아실 할라이드를 비스(2-아미노페닐)다이설파이드와 반응시켜 비스(2-아미노페닐)다이설파이드의 아미노 기를 아실화하는 것을 포함한다.

[0207]

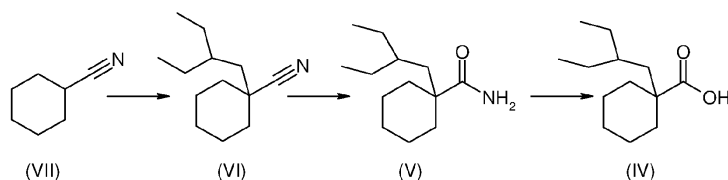
출발 물질, 시약 및 촉매(이들의 합성 경로는 본원에 명확하게 개시되지 않음)는 일반적으로 상업적 원천으로부터 입수할 수 있거나 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하여 용이하게 제조된다. 예컨대, 화학식 II 및 IV의 화합물은 문헌[Shinkai et al., J. Med. Chem. 43:3566-3572 (2000)], 국제특허공개 제 2007/051714 호 또는 국제특허공개 제 2008/074677 호에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0208]

화학식 IV의 화합물의 제조는 화학식 VI의 사이클로헥산카보니트릴 유도체의 제조 후 이어서 하기 기술 및 하기 반응식 4와 같은 가수분해 단계를 포함한다:

[0209]

[반응식 4]



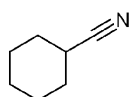
[0210]

[0211]

화학식 VI의 화합물이 하기 화학식 VII의 화합물을 알킬화제, 예컨대 1-할로-2-에틸부탄 또는 2-에틸-1-부탄올 및 그리냐르(Grignard) 시약, 예컨대 (C_1 - C_6)알킬-마그네슘-할라이드, 페닐-마그네슘-할라이드, 헤테로아릴-마그네슘-할라이드 또는 (C_3 - C_6)사이클로알킬-마그네슘-할라이드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 특히, 상기 언급된 커플링 반응은 2차 아민의 존재하에 실시된다. 특히, 그리냐르 시약이 사이클로헥산카보니트릴에, 더욱 특히 2차 아민의 존재하에 첨가되고, 이어서 상기 언급된 바와 같은 알킬화제가 첨가된다. 특히, 상기 언급된 커플링 반응 후에 무기 산, 예컨대 불산, 염산, 붕산, 아세트산, 포름산, 질산, 인산 또는 황산, 가장 특히 염산의 급랭이 이어진다:

[0212]

[화학식 VII]



[0213]

[0214]

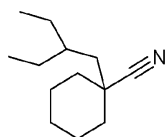
화학식 IV의 화합물이 하기 단계에 의해 제조될 수 있다:

[0215]

(a) 하기 화학식 VI의 사이클로헥산카보니트릴 유도체를 강산의 존재하에 H_2O 와 함께, 또는 수성 염기와 함께 가수분해하여 하기 화학식 V의 사이클로헥산카복실산 아마이드 유도체를 수득하는 단계; 및

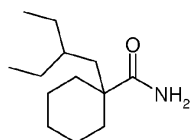
[0216]

[화학식 VI]



[0217]

[0218] [화학식 V]



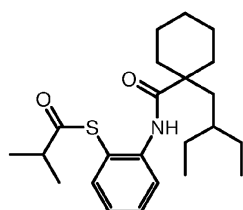
[0219]

[0220] (b) 상기 사이클로헥산카복실산 아마이드 유도체를 니트로실화제와 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 획득하는 단계.

[0221] 니트로실화제는 동일 반응계, 예컨대 H_2SO_4 및 아질산(HNO_2) 또는 H_2SO_3/HNO_3 또는 N_2O_3/H_2SO_4 또는 HNO_3/SO_2 를 혼합하여 니트로설폰산($NOHSO_4$)을 획득함으로써 생산될 수 있다.

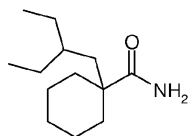
[0222] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물을 포함하고, 중량을 기준으로 0.1% 미만의 하기 화학식 V의 화합물을 갖는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0223] 화학식 I



[0224]

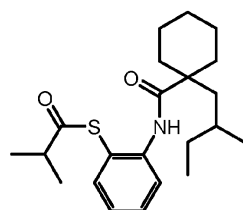
[0225] 화학식 V



[0226]

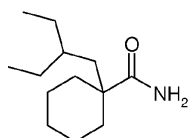
[0227] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물을 포함하고, 1ppb 내지 100ppm, 특히 1ppb 내지 1ppm의 하기 화학식 V의 화합물을 갖는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0228] 화학식 I



[0229]

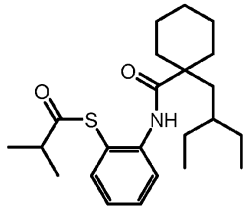
[0230] 화학식 V



[0231]

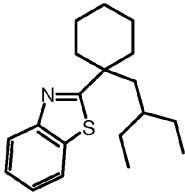
[0232] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 중량을 기준으로 0.1% 미만의 하기 화학식 X의 화합물 및 0.1% 미만의 하기 화학식 V의 화합물을 갖는 하기 화학식 X의 화합물 및 하기 화학식 V의 화합물을 포함하는 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0233] 화학식 I



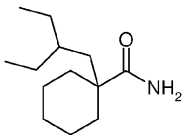
[0234]

[0235] 화학식 X



[0236]

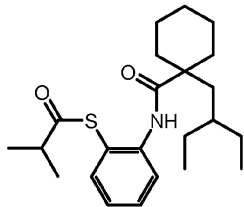
[0237] 화학식 V



[0238]

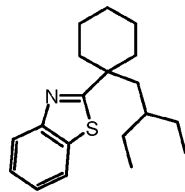
[0239] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1ppb 내지 100ppm의 하기 화학식 X의 화합물 및 1ppb 내지 100ppm의 하기 화학식 V의 화합물, 특히 1ppb 내지 1ppm의 하기 화학식 X의 화합물 및 1ppb 내지 1ppm의 하기 화학식 V의 화합물을 갖는 하기 화학식 X의 화합물 및 하기 화학식 V의 화합물을 포함하는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0240] 화학식 I



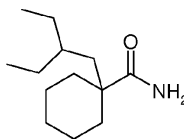
[0241]

[0242] 화학식 X



[0243]

[0244] 화학식 V



[0245]

[0246] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 티오이소부티르산 S-(2-{[1-(2-에틸부틸)-사이클로헥산카보닐]-아미노}-페닐)에스터, S-[2-([1-(2-에틸부틸)사이클로헥실]카보닐)아미노]페닐 2-메틸프로판티오에이트 또는 달세트라피브(dalcetrapib)로도 공지되어 있는 화학식 I의 화합물 및 화학식 X의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 상기 조성물은 화학식 I의 화합물 및 1ppb 내지 100ppm, 더욱 특히 1ppb 내지 1ppm의 화학식 X의 화

합물을 포함한다.

- [0247] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 화학식 V의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 상기 조성물은 화학식 I의 화합물 및 1ppb 내지 100ppm, 더욱 특히 1ppb 내지 1ppm의 화학식 V의 화합물을 포함한다.
- [0248] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 화학식 X의 화합물 및 화학식 V의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특히, 상기 조성물은 화학식 I의 화합물 및 1ppb 내지 100ppm의 화학식 X의 화합물 및 1ppb 내지 100ppm의 화학식 V의 화합물을 포함한다.
- [0249] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법은 IUPAC 분류적 명명법을 산출하기 위한 바일스타인 인스티튜트의 전산 시스템인 오토놈(AUTONOM, 상표) 2000을 기초로 한다. 본원에 제시된 화학 구조는 MDL ISIS(상표) 버전 2.5 SP2를 사용하여 나타냈다. 본원에서 구조내의 탄소, 산소 또는 질소 원자상에서 나타나는 임의의 개방 원자가(open valency)는 수소 원자의 존재를 나타낸다.
- [0250] 하기의 실시예가 추가의 설명을 목적으로 제공되며, 청구된 본 발명의 범위를 제한하기 위한 목적은 아니다.
- [0251] 하기 약어 및 정의가 사용된다:
- [0252] Ar: 아르곤
- [0253] 산 클로라이드: 1-(2-에틸부틸)-사이클로헥산카보닐 클로라이드
- [0254] 아미도다이설파이드: N,N'-(다이티오다이-2,1-페닐렌)비스[1-(2-에틸부틸)-사이클로헥산카복스아미드]
- [0255] 아미도티오페놀: 1-(2-에틸부틸)-N-(2-머캅토페닐)-사이클로헥산카복스아미드
- [0256] 티오에스터: S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트
- [0257] DTDA: 2,2'-다이티오다이아닐린
- [0258] d.i.: 탈이온화된
- [0259] eq.: 당량
- [0260] EtOH: 에탄올
- [0261] g: 그램
- [0262] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
- [0263] GC: 기체 크로마토그래피
- [0264] h: 시간
- [0265] M: 몰농도[mol/L]
- [0266] MeOH: 메탄올
- [0267] ml: 밀리리터
- [0268] RT: 실온
- [0269] 실험에서 명시된 압력은 게이지 압력, 즉, 국지 대기압에 상대적인 압력이다.
- [0270] **실시예 1:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0271] 톨루엔(16.9g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g) 및 이소부티르산 무수물(38.7mmol, 6.1g)의 용액을 Pd/C(519 μ mol Pd, 에보닉(EVONIK) E101 N/D 10%, 552mg)와 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮기고, 이를 밀봉하고 5바의 H₂로 3회 가압하고 대기압까지 풀었다. 상기 오토클레이브를 프로그램 조절하에 80℃까지 가열하고, 이후 5바의 H₂를 충전하였다. 80℃ 및 5바(0.5MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화를 실시하였다. 그 후, 오토클레이브를 실온까지 냉각하고, 압력을 풀고 반응 혼합물을 여과하였다. 상기 여액을 50℃/15mbar하에 증발시키고, EtOH(78g)에 용해시켰다. 실온에서 Ar하에서 d.i. H₂O(22g)를 첨가하여 64.2 내지 64.4℃의 융점을 갖는 백색 결정으로서의 티오에스터의 침전물(9.67g)을 수득하였다(수율 96.3%).

관찰된 1-(2-에틸부틸)-N-(2-머캅토펜일)-사이클로헥산카복사미드의 양은 0.5% 미만이었다.

- [0272] **실시예 2:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0273] 본 실시예를 실시예 1과 유사한 방법으로 진행하되 12.8g의 톨루엔을 사용하였다. 후처리 및 결정화 후, 100% HPLC 면적% 순도를 갖는 백색 결정으로서의 티오에스터(9.63g)를 단리하였다(수율 96%).
- [0274] **실시예 3:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0275] 본 실시예를 실시예 1과 유사한 방법으로 진행하되 26.7g의 톨루엔을 사용하였다. 후처리 및 결정화 후, 100% HPLC 면적% 순도를 갖는 백색 결정으로서의 티오에스터(9.73g)를 단리하였다(수율 97%).
- [0276] **실시예 4:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0277] 톨루엔(16.8g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g) 및 이소부티르산 무수물(38.7mmol, 6.1g)을 Pd/C(519 μ mol Pd, 에보닉 E101 N/D 10%, 552mg)와 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮겼다. 이를 90℃ 및 5바(0.5MPa)에서 3시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. 실시예 1에 따라 후처리하여 백색 결정으로서의 티오에스터(9.63g)를 수득하였다(수율 95.9%). HPLC 분석은 100 면적%의 순도를 나타냈다.
- [0278] **실시예 5:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0279] 본 실시예를 실시예 1과 유사한 방법으로 진행하되, 오토클레이브로 옮기기 전에 먼저 THF로 3회 세척하고 이어서 톨루엔으로 3회 세척한 Pd(OH)₂/C 촉매(519 μ mol Pd, 습윤, 약 50 중량% H₂O, 552mg)를 사용하였다. 상기 혼합물을 80℃ 및 5바(0.5MPa)에서 5시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. 실시예 1에 따라 후처리하여 백색 결정으로서의 티오에스터(9.76g)를 회수하였다(수율 97.2%). HPLC 분석은 100 면적%의 순도를 나타냈다.
- [0280] **실시예 6:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0281] 본 실시예를 실시예 1과 유사한 방법으로 진행하되 nPdAl₂O₃/Al₂O₃ 촉매(519 μ mol Pd, SDC 머테리얼즈(materials), 1.15g, 4.78%)를 사용하였다. 상기 혼합물을 80℃ 및 5바(0.5MPa)에서 5시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. 실시예 1에 따라 후처리하여 백색 결정으로서의 티오에스터(9.86g)를 회수하였다(수율 98.2%). HPLC 분석은 100 면적%의 순도를 나타냈다.
- [0282] **실시예 7:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0283] 톨루엔(16.8g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g) 및 이소부티르산 무수물(38.7mmol, 6.1g)을 Pd/C(519 μ mol Pd, 에보닉 E101 N/D 10%, 552mg)와 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮겼다. 이를 80℃ 및 0.2바(0.02MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. 실시예 1에 따라 후처리하여 백색 결정으로서의 티오에스터(9.39g)를 회수하였다(수율 93.5%). HPLC 분석은 100 면적%의 순도를 나타냈다.
- [0284] **실시예 8:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0285] 에틸 아세테이트(16.8g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g) 및 이소부티르산 무수물(38.7mmol, 6.1g)을 Pd/C(519 μ mol Pd, 에보닉 E101 N/D 10%, 552mg)와 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮겼다. 상기 혼합물을 80℃ 및 5바(0.5MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. HPLC 분석이 완전한 전환을 나타냈다. 실시예 1에 따라 후처리하여 백색 결정으로서의 티오에스터(8.54g)를 수득하였다(수율 85.1%). HPLC 분석은 100 면적%의 순도를 나타냈다.
- [0286] **실시예 9:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0287] 본 실시예를 실시예 8과 유사한 방법으로 진행하되 tert-부틸 메틸 에터를 사용하였다. 이를 80℃ 및 5바(0.5MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. HPLC 분석이 완전한 전환을 나타냈다. 실시예 1에 따라 후처리하여 백색 결정으로서의 티오에스터(8.98g)를 수득하였다(수율 88.5%). HPLC 분석은 100 면적%의 순도를 나타냈다.
- [0288] **실시예 10:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성
- [0289] 톨루엔(16.8g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g) 및 이소부틸릴 클로라이드(38.7mmol, 4.2g)를 Pd/C(519 μ mol Pd, 에보닉 E101 N/D 10%, 552mg)와 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮겼다. 상기 혼합물을 80℃ 및 5바(0.5MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. 이후 반응 혼합물을 HPLC로 분석한 결과 70.6%의 아미도다이설파이드의 전환 및 52%의 티오에스터 HPLC 면적%를 나타냈다. 또한, 2.9 면적

%의 1-(2-에틸부틸)-N-(2-머캅토펜일)-사이클로헥산카복사미드 및 14.5 면적%의 2-[1-(2-에틸부틸)-사이클로헥실]-벤조티아졸이 형성되었다.

[0290] **실시예 11:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성

[0291] 본 실시예를 실시예 10과 유사한 방법으로 진행하되 시약으로서 이소부티르산 무수물(4.1g, 25.8mmol, 2.0당량)을 사용하였다. 상기 혼합물을 80℃ 및 5바(0.5MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. HPLC 분석이 완전한 전환을 나타냈다. 실시예 1에 따라 후처리하여 백색 결정으로서의 티오에스터(7.05g)를 수득하였다(수율 68.5%). HPLC 분석은 100 면적%의 순도를 나타냈다.

[0292] **실시예 12:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성

[0293] 이소부티르산 무수물(145mmol, 22.9g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g)를 Pd/C(519 μmol Pd, 에보닉 E101 N/D 10%, 552mg)와 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮겼다. 상기 혼합물을 80℃ 및 5바(0.5MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. HPLC 분석이 완전한 전환을 나타냈다. 실시예 1에 따라 후처리하여 백색 결정으로서의 티오에스터(9.57g)를 수득하였다(수율 95.3%). HPLC 분석은 100 면적%의 순도를 나타냈다.

[0294] **실시예 13:** 1-(2-에틸부틸)-N-(2-머캅토펜일)-사이클로헥산카복사미드의 합성

[0295] 톨루엔(22.9g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g)를 Pd/C(519 μmol Pd, 에보닉 E101 N/D 10%, 552mg)와 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮겼다. 이를 80℃ 및 10바(1.0MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. 이후 반응 혼합물을 HPLC로 분석한 결과, 100%의 아미도다이설파이드의 전환 및 99.2%의 아미도티오펜올 HPLC 면적%를 나타냈다.

[0296] **실시예 14:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성

[0297] 톨루엔(16.8g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g) 및 이소부티르산 무수물(38.7mmol, 6.1g)을 라니-Ni(2.59mmol Ni, 에보닉 B113 Z 46.5%, 327mg)와 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮겼다. 이를 100℃ 및 1바(0.1MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. 이후 반응 혼합물을 HPLC로 분석한 결과, 100%의 아미도다이설파이드의 전환 및 100%의 티오에스터를 나타냈다.

[0298] **실시예 15:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성

[0299] 톨루엔(16.8g)중의 아미도다이설파이드(12.9mmol, 8.2g) 및 이소부티르산 무수물(38.7mmol, 6.1g)을 폴리우레아 매트릭스에서 마이크로캡슐화된 나노입자 팔라듐(0)(NP Pd(0) 엔캐트(상표) 30, 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich, 등록상표)에서 시판)(540 μmol Pd, 0.4mmol Pd/g, 1.35g)과 함께 185ml의 스테인리스 강 오토클레이브로 옮겼다. 이를 90℃ 및 30바(3MPa)에서 18시간 동안 격렬하게 교반하며 수소화하였다. 이후 반응 혼합물을 HPLC로 분석한 결과, 아미도다이설파이드의 완전한 전환 및 100%의 목적 생성물을 나타냈다. 상기 촉매를 동일한 조건하에 추가의 10회 동안 재사용하였으며, 모두 동일한 결과, 즉, 완전한 전환 및 100%의 목적 생성물을 나타냈다.

[0300] **실시예 16:** S-[2-[1-(2-에틸부틸)사이클로헥산카보닐아미노]-페닐] 2-메틸티오프로피오네이트의 합성

[0301] 하기 표에서, 반응 조건이 톨루엔(410mg)중의 아미도다이설파이드(0.314mmol), 이소부티르산 무수물(3당량), 금속 촉매(하기 표에 구체적으로 언급된 촉매, 0.0403당량), 80℃, 5바, 반응시간 18시간인 실시예 1과 유사한 방법에 따라 반응을 실시하였다. 이후 반응 혼합물을 HPLC로 분석하였다.

촉매	전환 HPLC[면적%]	수율 HPLC[면적%]
3% Au/TiO ₂	69	65
5% Ru/Al ₂ O ₃	81.1	71.8
5% Pt/C	99.0	73.0
5% Rh/C	87.0	73.0
93% Co ₂ Al (~50% H ₂ O)	49.0	43.0
5% Ir/CaCO ₃	70.0	65.5

[0302]