



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0015546
(43) 공개일자 2010년02월12일

(51) Int. Cl.

C07D 209/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7021379

(22) 출원일자 2008년03월29일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년10월13일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/002519

(87) 국제공개번호 WO 2008/125207

국제공개일자 2008년10월23일

(30) 우선권주장

07007585.8 2007년04월13일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

사노피-아벤티스

프랑스 75013 파리 에비뉴 드 프랑스 174

(72) 발명자

할란 니스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
스 도이칠란트 게엠베하

나자레 엠

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
스 도이칠란트 게엠베하

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

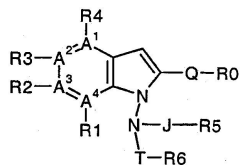
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) N-아미노인들의 전이 금속 촉매된 합성

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물의 위치선택적 합성 방법에 관한 것이다. 본 발명은 약제, 진단제, 액정, 중합체, 제조제, 살진균제, 살선충제, 구충제, 살충제, 살비제 및 살절지동물체의 제조에 유용한, 2-할로-페닐아세틸렌 또는 (2-설포네이트)페닐아세틸렌 및 N,N-이치환된 하이드라진으로부터 제조된, 광범위하게 다양한 화학식 I의 다관능성 N-아미노인들 또는 N-아미노-아자인들의 직접적인 전이 금속 촉매된 제조 방법을 제공한다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R0, R1, R2, R3, R4, R5, R6, A1, A2, A3, A4, Q, T 및 J는 청구항에서 지시된 의미를 갖는다.

(72) 발명자

린덴슈밋트 안드레아스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

르크예크 오마르

모로코 탕헤르 넘버 2 랄라 사피아 스트리트 3

우르만 맛티아스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

알론소 호르헤

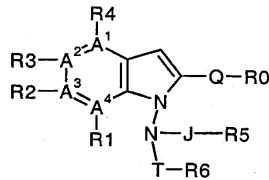
독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 II의 화합물을 전이 금속 촉매의 존재하에 화학식 III의 화합물 또는 이의 임의의 염과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하고, 임의로 화학식 I의 화합물을 이의 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시킴을 포함하는, 화학식 I의 화합물, 및/또는 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성체 형태, 및/또는 이들 형태의 임의 비율의 혼합물, 및/또는 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염의 제조 방법.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

A1, A2, A3 및 A4는 서로 독립적으로 탄소 및 질소 원자로부터 선택되어, 화학식 I의 2개의 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고;

Q는 공유 결합, -(C₁-C₆)-알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₈)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;

J는 공유 결합, -(C₁-C₆)-알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₂-C₆)-알케닐렌(여기서, 알케닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₂-C₆)-알키닐렌(여기서, 알키닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₈)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;

T는 공유 결합, -(C₁-C₆)-알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₈)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;

R0, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

- a) 수소 원자,
- b) -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1 내지 3회 치환된다),
- c) 할로젠,
- d) 페닐옥시-(여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나 R13에 의해 1 내지 3회 치환된다),
- e) -(C₁-C₃)-플루오로알킬,

- f) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1 내지 3회 치환된다),
 - g) $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
 - h) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
 - i) $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
 - j) 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기(여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
 - k) $-O-CF_3$,
 - l) $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1 내지 3회 치환된다),
 - m) $-NO_2$,
 - n) $-CN$,
 - o) $-OH$,
 - p) $-C(O)-R_{10}$,
 - q) $-C(O)-O-R_{11}$,
 - r) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,
 - s) $-N(R_{11})-R_{12}$,
 - t) $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$,
 - u) $-S-R_{10}$,
 - v) $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다),
 - w) $-SO_2-N(R_{11})-R_{12}$ 또는
 - x) $-O-SO_2-R_{13}$ 이거나,
 - y) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우, R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 존재하지 않거나,
- R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4는 이들에 결합된 원자들과 함께 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 8원의 환을 형성하고, 여기서 상기 환은 치환되지 않거나 R14에 의해 1, 2, 3 또는 4회 치환되고,
- 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) $-(C_1-C_6)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다),
 - c) $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다) 또는
 - d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는

3회 치환된다)이고,

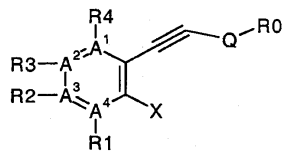
R13은 할로겐, -NO₂, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, -CF₃, 페닐옥시-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10(여기서, n은 1 또는 2이다), -SO₂-N(R17)-R18, -(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₈)-사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다) 또는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개 이하의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다)이고,

R14는 할로겐, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₄)-알콕시, -NO₂, -C(O)-OH, -N(R11)-R12, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₈)-알킬설포닐, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N[(C₁-C₈)-알킬]₂, -C(O)-NH₂, -S-R10, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬 또는 -N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-알킬]₂이고,

R17 및 R18은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,

- a) 수소 원자,
- b) -(C₁-C₆)-알킬,
- c) -(C₆-C₁₄)-아릴- 또는
- d) -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴이다.

화학식 II

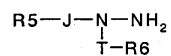


위의 화학식 II에서,

RO, R1, R2, R3, R4, A1, A2, A3, R4 및 Q는 화학식 I에서 정의된 바와 같고,

X는 Cl, Br, I, 트리플레이트, 노나플레이트, 토실레이트, 알킬 설포네이트 또는 아릴 설포네이트이다.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

J, T, R5 및 R6은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A1, A2, A3 및 A4가 화학식 I의 2개의 탄소 원자와 함께 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진을 형성하고,

Q가 공유 결합, -(C₁-C₆)-알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₆)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 아크리디닐, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이

미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 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-옥사-티에파닐, 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, 페녹사티닐, 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, 테트라하이드로티오페닐, 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, 티오페놀릴, 티오페닐, 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, 헤테로아틸은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다]이고,

J가 공유 결합, $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌(여기서, 알케닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아틸(여기서, 헤테로아틸은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;

T가 공유 결합, $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아틸(여기서, 헤테로아틸은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;

R0, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고

- a) 수소 원자,
- b) F,
- c) Cl 또는 Br,
- d) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),
- e) $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,
- f) 페닐 또는 나프틸(여기서, 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),
- g) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아틸(여기서, 헤테로아틸은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),

h) $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),

i) 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 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환되는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기;

j) $-O-CF_3$,

k) $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),

l) $-N(R10)-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),

m) $-CN$,

n) $-OH$,

o) 페닐옥시-(여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),

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

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

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

s) $-N(R10)-SO_2-R10$,

t) $-S-R10$,

u) $-SO_n-R10$ (여기서, n은 1 또는 2이다),

v) $-SO_2-N(R11)-R12$,

w) $-C(O)-R10$ 또는

x) $-O-SO_2-R13$ 이거나,

y) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우, R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 존재하지 않고,

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) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다),

c) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다) 또는

d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다)이고,

R13이 F, Cl, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, -CF₃, 페닐옥시-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10(여기서, n은 1 또는 2이다), -SO₂-N(R17)-R18, 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₆)-사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), 또는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기(여기서, 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다)이고,

R14가 F, Cl, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₄)-알콕시, -C(O)-OH, -N(R11)-R12, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₈)-알킬설포닐, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N[(C₁-C₈)-알킬]₂, -S-R10, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬 또는 -N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-알킬]₂이고,

R17 및 R18이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고

- a) 수소 원자,
- b) -(C₁-C₄)-알킬,
- c) 페닐 또는
- d) -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같다)이고,

X가 Cl, Br, I, 트리플레이트, 노나플레이트 또는 토실레이트인 화학식 I의 화합물이 제조되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A1, A2, A3 및 A4가 화학식 I의 2개의 탄소 원자와 함께 벤젠 또는 피리딘을 형성하고,

Q가 공유 결합, 메틸렌, 에틸렌, 페닐 또는 피리딜이고,

J가 공유 결합, 메틸렌, 에틸렌, 페닐 또는 피리딜이고,

T가 공유 결합, 메틸렌, 에틸렌, 페닐 또는 피리딜이고,

R0, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고

- a) 수소 원자,
- b) F,
- c) Cl 또는 Br,
- d) -(C₁-C₄)-알킬,
- e) -(C₁-C₃)-플루오로알킬,
- f) 페닐,
- g) 피리딜,
- h) -(C₃-C₆)-사이클로알킬,
- k) -O-(C₁-C₄)-알킬 또는
- l) -C(O)-O-R11이거나,
- m) A1, A2, A3 또는 A4가 질소 원자인 경우, R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 존재하지 않고,

R11이 수소 원자 또는 -(C₁-C₄)-알킬이고,

X가 Cl, Br, I 또는 토실레이트인 화학식 I의 화합물이 제조되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 페닐-(2-페닐-인돌-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르; (6-플루오로-2-페닐-인돌-1-일)-페닐-카바산 3급-부틸 에스테르; 페닐-(2-페닐-5-트리플루오로메틸-인돌-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르; (6-메톡시-2-페닐-인돌-1-일)-페닐-카바산 3급-부틸 에스테르; 메틸-(2-페닐-인돌-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르; 페닐-(2-페닐-인돌-1-일)-카바산 에틸 에스테르; 페닐-(2-피리딘-2-일-인돌-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르; 1-(3급-부톡시카보닐-페닐-아미노)-1H-인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르; 페닐-(2-페닐-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 1-(3급-부톡시카보닐-페닐-아미노)-2-사이클로프로필-1H-인돌-6-카복실산 3급-부틸 에스테르 중의 하나의 화학식 I의 화합물이 제조되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 전이 금속 촉매가 Pd-할라이드, Pd-할라이드 착물, Pd-포스핀 착물 및 Pd-알켄 착물 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 전이 금속 촉매가 팔라듐(II) 클로라이드, 팔라듐(II) 브로마이드, 팔라듐(II) 요오다이드, 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디-팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디-팔라듐(0) 클로로포름 부가물, 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0), 비스(트리페닐-포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 카운터 이온으로서 적합한 금속 또는 알칼리 금속을 갖는 탄산염, 인산염, 플루오르화물, 알콕사이드 및 수산화물 그룹으로부터 선택된 염기의 존재하에 수행되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 염기가 탄산칼륨, 인산칼륨 및 탄산세슘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 트리-3급-부틸포스핀, 트리-3급-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트 염, 트리사이클로헥실포스핀, 디사이클로헥실페닐포스핀, 메틸디페닐포스핀, 디메틸페닐포스핀, 트리메틸포스핀, 트리에틸포스핀, 트리페닐포스핀, 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐 및 2,2'-비스(디-3급-부틸포스피노)비페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 리간드의 존재하에 수행되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, 1,2-디메톡시에탄, 트리에틸아민 및 피리딘으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 용매의 존재하에 수행되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물의 반응이 60 내지 150°C의 온도 범위에서 수행되는, 방법.

청구항 12

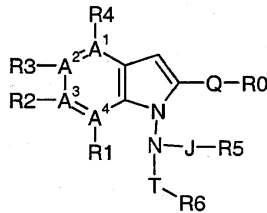
제11항에 있어서, 상기 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물의 반응이 100 내지 130°C의 온도 범위에서 수행되는, 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 중요한 약제학적 활성 성분의 제조를 위한 중간체로서 유용한 화학식 I의 화합물의 위치선택적 (regioselective) 합성 방법에 관한 것이다.

[0002] 화학식 I



[0003]

[0004] 위의 화학식 I에서,

[0005] R0, R1, R2, R3, R4, R5, R6, A1, A2, A3, A4, Q, T 및 J는 하기 지시된 의미를 갖는다.

배경기술

[0006] 본 발명은 2-할로-페닐아세틸렌 또는 (2-설포네이토)페닐아세틸렌 및 N,N-이치환된 하이드라진으로부터 제조된, 화학식 I의 각종 다관능성 치환된 N-아미노인돌의 직접적인 전이 금속 촉매된 제조 방법에 관한 것이다.

[0007] 인돌 골격은 다수의 천연 생성물에서 뿐만 아니라 필수 아미노산 트립토판 및 이에 따른 따라서 단백질에서도 발견된다. 인돌 유도체는 광범위하게 다양한 생물학적 활성을 나타내고, 따라서 약제학적 연구에서 특권이 있는 구조로서 간주될 수 있다.

[0008] 다양한 생물학적 표적과 상호작용을 매개하는 인돌 골격의 능력은, 관찰된 생물학적 활성에 대한 다수의 보고서 뿐만 아니라 다수의 시판되는 약물이 당해 헤테로사이클을 함유한다는 사실에 의해 잘 문서화된다[참조: J. A. Joule, in Science of Synthesis 2000, 10, 361ff 및 이의 참조]. 인돌 구조 원소를 갖는 시판되는 약물의 예는 소염제 인도메타신, 베타차단제 핀돌롤, 항편두통제 수미트립탄 및 5-HT₃ 길항제 온단세트론을 포함한다.

[0009] 물론, 인돌 또는 아자인돌의 사용은 상기 언급된 약제학적 용도에 제한되지 않으며, 인돌은 다수의 다른 용도에 유용할 수 있다는 것이 잘 알려져 있다. 예를 들면, 1H-인돌-3-아세트산은 식물 성장 조절제로서 사용되고, 3-메틸-인돌(스카톨) 및 다양한 다른 인돌은 향수 및 향료의 성분으로서 사용된다. 또한 N-아미노인돌은 그 중에서도 특히 항우울[참조: F. Schatz, U. Jahn, T. Wagner-Jauregg, L. Zirngibl, K. Thiele Arzneimittelforschung 1980, 30, 919-23], 항알레르기(미국 특허 제4983608호), 아세틸콜린에스테라제 억제 [참조: Klein et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 570-581], 트롬빈 억제[참조: J. J. Cui et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 2925-2930] 및 Ca²⁺-활성화된 K⁺ 채널 개방[참조: S. Hu, C. A. Fink, H. S. Kim, R. W. Lappe Drug. Dev. Res. 1997, 41, 10]과 같은 다양한 생물학적 활성을 나타낸다. 추가로, 몇몇 화합물 들은 약물, 예를 들면, 네리스피르딘(Nerispiridine)(제WO 2005097199호)으로서 활발하게 개발되고 있다.

[0010] 인돌의 흥미로운 물리학적 및 생물학적 성질 때문에, 이의 제형의 다수의 합성 방법이 개발되었지만, 대부분의 프로토콜은 가혹한 조건 하에 수행되는 다단계 과정이고, 또한 보다 온건한 전이 금속 촉매된 프로토콜이 문헌 [참조: G. R. Humprey, J. T. Kuethe Chem. Rev. 2006, 105, 2875-2911]에 기재되어 있다. 현존하는 전이 금속 촉매된 인돌 합성 중에서 오직 몇몇의 예만이 아민과 2-할로-페닐아세틸렌의 커플링 후에 후속적인 폐환를 사용하며[참조: T. Konno, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka J. Org. Chem. 2004, 24, 8258-8265; J. Chae, T. Konno, T. Ishihara, H. Yamanaka Chem. Lett. 2004, 33, 314-315; L. Ackermann Org. Lett. 2005, 7, 439-442; L. T. Kaspar, L. Ackermann Tetrahedron 2005, 61, 11311-11316], 하이드라진을 사용하는 예는 보고된 바가 없다.

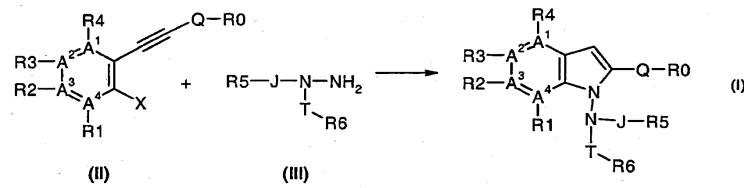
[0011] 용이하게 이용 가능한 2-할로-페닐아세틸렌 및 하이드라진으로부터 인돌 및 N-아미노인돌을 형성시키는 효과적인 합성 프로토콜의 부재는 명확하게 합성 방법의 부족을 입증하고, 이에 따라 중요한 화합물, 예를 들면, 강력한 약물 물질 또는 목적하는 특성을 갖는 다른 화합물의 합성 및 최적화를 방해한다. 따라서, 본 발명은, 예를

들면, 약제학적 및 농업적 용도에서의 생물학적 활성 화합물의 중간체 또는 최종 생성물의 제조에 유용할 수 있다.

[0012] [발명의 요약]

[0013] 본 발명은 화학식 II의 2-할로-페닐아세틸렌 또는 (2-설포네이트)페닐아세틸렌 및 화학식 III의 N,N-이치환된 하이드라진으로부터 출발하는, 화학식 I의 광범위하게 다양한 다관능성 N-아미노인들의 직접적인 전이 금속 촉매된 합성 경로를 제공한다.

[0014] 제공된 방법의 장점은, N-아미노인들의 직접적이고 촉매적이며 온건한 다용도의 합성 방법을 포함한다는 것이다. 단단계 반응이 하나의 촉매만을 사용하는 일액형(one-pot) 도미노 반응 순서로 진행되기 때문에, 상기 방법은 매우 시간 효율적이고 비용 효율적일 뿐만 아니라 환경적으로도 양호하다. 게다가, 반응 조건은 넓은 범위의 관능성 그룹, 및 대부분의 반응을 확보하는 많은 각종 출발 물질과 상용성이다.

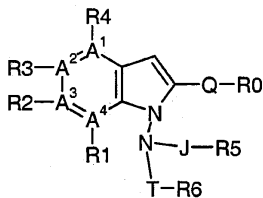


[0015]

발명의 상세한 설명

[0016] 본 발명은 화학식 II의 화합물을 전이 금속 촉매의 존재하에 화학식 III의 화합물 또는 이의 임의의 염과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하고, 임의로 화학식 I의 화합물을 이의 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물, 및/또는 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성체 형태, 및/또는 이들 형태의 임의 비율의 혼합물, 및/또는 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 I



[0017]

위의 화학식 I에서,

[0018]

[0019] A1, A2, A3 및 A4는 서로 독립적으로 탄소 및 질소 원자로부터 선택되어, 화학식 I의 2개의 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성하고;

[0020]

[0020] Q는 공유 결합, -(C₁-C₆)-알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₈)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;

[0021]

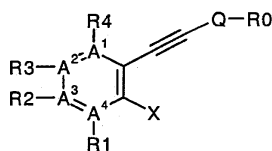
[0021] J는 공유 결합, -(C₁-C₆)-알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₂-C₆)-알케닐렌(여기서, 알케닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₂-C₆)-알키닐렌(여기서, 알키닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₈)-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₆-C₁₄)-아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;

- [0022] T는 공유 결합, $-(C_1-C_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;
- [0023] R0, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- [0024] a) 수소 원자,
- [0025] b) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1 내지 3회 치환된다),
- [0026] c) 할로젠,
- [0027] d) 페닐옥시-(여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나 R13에 의해 1 내지 3회 치환된다),
- [0028] e) $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,
- [0029] f) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1 내지 3회 치환된다),
- [0030] g) $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
- [0031] h) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
- [0032] i) $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
- [0033] j) 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기(여기서, 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
- [0034] k) $-O-CF_3$,
- [0035] l) $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1 내지 3회 치환된다),
- [0036] m) $-NO_2$,
- [0037] n) $-CN$,
- [0038] o) $-OH$,
- [0039] p) $-C(O)-R_{10}$,
- [0040] q) $-C(O)-O-R_{11}$,
- [0041] r) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,
- [0042] s) $-N(R_{11})-R_{12}$,
- [0043] t) $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$,
- [0044] u) $-S-R_{10}$,
- [0045] v) $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다),
- [0046] w) $-SO_2-N(R_{11})-R_{12}$ 또는
- [0047] x) $-O-SO_2-R_{13}$ 이거나,
- [0048] y) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우, R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 존

재하지 않거나,

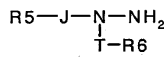
- [0049] R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4는 이들에 결합된 원자들과 함께 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 8원의 환을 형성하고, 여기서 상기 환은 치환되지 않거나 R14에 의해 1, 2, 3 또는 4회 치환되고,
- [0050] R10은 수소 원자, $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬 또는 $-(C_1-C_6)$ -알킬이고,
- [0051] R11 및 R12는 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- [0052] a) 수소 원자,
- [0053] b) $-(C_1-C_6)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다),
- [0054] c) $-(C_6-C_{14})$ -아릴(여기서, 아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다) 또는
- [0055] d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다)이고,
- [0056] R13은 할로겐, $-NO_2$, $-CN$, $=O$, $-OH$, $-(C_1-C_8)$ -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, 아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다) 또는 질소, 황 및 산소로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개 이하의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기(여기서, 상기 사이클릭 잔기는 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다)이고,
- [0057] R14는 할로겐, $-OH$, $=O$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_8)$ -알킬, $-(C_1-C_4)$ -알콕시, $-NO_2$, $-C(O)-OH$, $-N(R11)-R12$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -알킬, $-(C_1-C_8)$ -알킬설포닐, $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬, $-C(O)-N[(C_1-C_8)-알킬]_2$, $-C(O)-NH_2$, $-S-R10$, $-N(R10)-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -알킬 또는 $-N(R10)-C(O)-N[(C_1-C_8)-알킬]_2$ 이고,
- [0058] R17 및 R18은 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고,
- [0059] a) 수소 원자,
- [0060] b) $-(C_1-C_6)$ -알킬,
- [0061] c) $-(C_6-C_{14})$ -아릴- 또는
- [0062] d) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴이다.

화학식 II



- [0063]
- [0064] 위의 화학식 II에서,
- [0065] R0, R1, R2, R3, R4, A1, A2, A3, R4 및 Q는 화학식 I에서 정의된 바와 같고,
- [0066] X는 Cl, Br, I, 트리플레이트, 노나플레이트, 토실레이트, 알킬 설포네이트 또는 아릴 설포네이트이다.

화학식 III



- [0067]
- [0068] 위의 화학식 III에서,
- [0069] J, T, R5 및 R6은 화학식 I에서 정의된 바와 같다.
- [0070] 2) 또한, 본 발명은
- [0071] A1, A2, A3 및 A4가 화학식 I의 2개의 탄소 원자와 함께 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진을 형성하고,
- [0072] Q가 공유 결합, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 $-(\text{C}_4-\text{C}_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 아크리디닐, 아자인돌(1H-피롤로피리디닐), 아자벤즈이미다졸릴, 아자스피로데카닐, 아제피닐, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 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-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-옥사-티에파닐, 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, 페녹사티닐, 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, 헤테로아릴은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다]이고,
- [0073] J가 공유 결합, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -알케닐렌(여기서, 알케닐렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다) 또는 $-(\text{C}_4-\text{C}_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;
- [0074] T가 공유 결합, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -알킬렌(여기서, 알킬렌은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환

된다) 또는 $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다)이고;

- [0075] R0, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고
- [0076] a) 수소 원자,
- [0077] b) F,
- [0078] c) Cl 또는 Br,
- [0079] d) $-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),
- [0080] e) $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,
- [0081] f) 페닐 또는 나프틸(여기서, 페닐 또는 나프틸은 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),
- [0082] g) $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
- [0083] h) $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환된다),
- [0084] i) 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 및 1,2,4-트리아졸로부터 선택되고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2, 3 또는 4회 치환되는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기;
- [0085] j) $-O-CF_3$,
- [0086] k) $-O-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),
- [0087] l) $-N(R_{10})-(C_1-C_4)$ -알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),
- [0088] m) $-CN$,
- [0089] n) $-OH$,
- [0090] o) 페닐옥시-(여기서, 페닐옥시는 치환되지 않거나 R13에 의해 1, 2 또는 3회 치환된다),
- [0091] p) $-C(O)-O-R_{11}$,
- [0092] q) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,
- [0093] r) $-N(R_{11})-R_{12}$,
- [0094] s) $-N(R_{10})-SO_2-R_{10}$,
- [0095] t) $-S-R_{10}$,
- [0096] u) $-SO_n-R_{10}$ (여기서, n은 1 또는 2이다),
- [0097] v) $-SO_2-N(R_{11})-R_{12}$,

- [0098] w) -C(O)-R10 또는
- [0099] x) -O-SO₂-R13이거나,
- [0100] y) A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우, R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 존재하지 않고,
- [0101] R10이 수소 원자, -(C₁-C₃)-플루오로알킬 또는 -(C₁-C₆)-알킬이고,
- [0102] R11 및 R12가 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고
- [0103] a) 수소 원자,
- [0104] b) -(C₁-C₄)-알킬(여기서, 알킬은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다),
- [0105] c) 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다) 또는
- [0106] d) -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R13에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다)이고,
- [0107] R13이 F, Cl, -CN, =O, -OH, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₈)-알콕시, -CF₃, 페닐옥시-, -C(O)-R10, -C(O)-O-R17, -C(O)-N(R17)-R18, -N(R17)-R18, -N(R10)-SO₂-R10, -S-R10, -SO_n-R10(여기서, n은 1 또는 2이다), -SO₂-N(R17)-R18, 페닐(여기서, 페닐은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다), -(C₃-C₆)-사이클로알킬(여기서, 상기 사이클로알킬은 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다) 또는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기(여기서, 상기 잔기는 상기 정의된 바와 같고, 치환되지 않거나 R14에 의해 서로 독립적으로 1, 2 또는 3회 치환된다)이고,
- [0108] R14가 F, Cl, -OH, =O, -CN, -CF₃, -(C₁-C₈)-알킬, -(C₁-C₄)-알콕시, -C(O)-OH, -N(R11)-R12, -C(O)-O-(C₁-C₄)-알킬, -(C₁-C₈)-알킬설포닐, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬, -C(O)-N[(C₁-C₈)-알킬]₂, -S-R10, -N(R10)-C(O)-NH-(C₁-C₈)-알킬 또는 -N(R10)-C(O)-N[(C₁-C₈)-알킬]₂이고,
- [0109] R17 및 R18이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고
- [0110] a) 수소 원자,
- [0111] b) -(C₁-C₄)-알킬,
- [0112] c) 페닐 또는
- [0113] d) -(C₄-C₁₄)-헤테로아릴(여기서, 헤테로아릴은 상기 정의된 바와 같다)이고,
- [0114] X가 Cl, Br, I, 트리플레이트, 노나플레이트 또는 토실레이트인, 화학식 I의 선택된 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0115] 3) 또한, 본 발명은
- [0116] A1, A2, A3 및 A4가 화학식 I의 2개의 탄소 원자와 함께 벤젠 또는 피리딘을 형성하고,
- [0117] Q가 공유 결합, 메틸렌, 에틸렌, 페닐 또는 피리딜이고,
- [0118] J가 공유 결합, 메틸렌, 에틸렌, 페닐 또는 피리딜이고,
- [0119] T가 공유 결합, 메틸렌, 에틸렌, 페닐 또는 피리딜이고,
- [0120] R0, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6이 서로 독립적으로 동일하거나 상이하고
- [0121] a) 수소 원자,
- [0122] b) F,

- [0123] c) Cl 또는 Br,
- [0124] d) $-(C_1-C_4)$ -알킬,
- [0125] e) $-(C_1-C_3)$ -플루오로알킬,
- [0126] f) 페닐,
- [0127] g) 피리딜,
- [0128] h) $-(C_3-C_6)$ -사이클로알킬,
- [0129] k) $-O-(C_1-C_4)$ -알킬 또는
- [0130] l) $-C(O)-O-R_{11}$ 이거나,
- [0131] m) A1, A2, A3 또는 A4가 질소 원자인 경우, R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 존재하지 않고,
- [0132] R11이 수소 원자 또는 $-(C_1-C_4)$ -알킬이고,
- [0133] X가 Cl, Br, I 또는 토실레이트인, 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0134] 상기 반응은 극성 비양성자성 용매를 포함하는 넓은 범위의 양성자성 또는 비양성자성 용매 중에서, 또는 일부 경우 용매 없이 수행될 수 있다. 상기 용매의 예는 3급-부탄올, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메시틸렌, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸-테트라하이드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리디논, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸설폭사이드, 1,2-디메톡시에탄, 3급-부틸메틸에테르, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 피리딘이다. N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드 또는 N-메틸피롤리디논이 바람직하다. N,N-디메틸포름아미드가 가장 바람직하다.
- [0135] 본 발명의 방법에 유용한 염기는, 사용되는 전이 금속 촉매의 촉매 활성을 억제하지 않으면서 양성자 수용체로서 작용하는 염기성 유기 또는 무기 화합물이다. 이러한 염기의 적합한 부류는, 예를 들면, 카운터 이온으로서 적합한 금속 또는 알칼리 금속을 갖는 탄산염, 인산염, 알콕사이드, 수산화물, 아마이드 또는 수소화물이다. 탄산염과 인산염이 본 발명의 방법에서 바람직한 염기이다. 탄산칼륨 또는 인산칼륨, 특히 탄산세슘이 바람직한 염기이다. 염기는 순수한 형태로 사용될 수 있거나, 몇 개의 염기의 혼합물이 사용될 수 있다. 염기는 일반적으로 화학식 II의 2-할로-페닐-아세틸렌 또는 (2-설포네이트)페닐아세틸렌을 기준으로 하여 적당한 과량으로 사용된다. 유용한 범위는 화학식 II의 2-할로-페닐아세틸렌 또는 (2-설포네이트)페닐-아세틸렌을 기준으로 하여 0.5 내지 10배 과량이다. 더욱 더 유용한 범위는 화학식 II의 2-할로-페닐아세틸렌 또는 (2-설포네이트)페닐아세틸렌을 기준으로 1.1 내지 2.0배의 과량이다. 염기는 바람직하게는 화학식 II의 2-할로-페닐아세틸렌 또는 (2-설포네이트)페닐아세틸렌을 기준으로 1.4배 과량으로 사용될 수 있다. 하이드라진을 염, 예를 들면, 염산 염으로서 사용하는 반응에서, 동일 반응계에서 하이드라진을 발생시키기 위하여 염과 비교하여 추가의 1당량의 염기를 반응 혼합물에 가한다. 또는, 하이드라진 또는 하이드라진 염과 강염기의 반응에 의해 제조된 상응하는 아마이드로서 하이드라진이 사용되는 경우, 상기 반응은 염기 없이 수행될 수도 있다.
- [0136] 전이 금속 촉매의 활성 형태는 알려져 있지 않다. 따라서, 본 발명에서 용어 "전이 금속 촉매"는 반응 용기에 도입되어 동일 반응계에서 활성 형태로 전환되는 임의의 촉매적 전이 금속 및/또는 촉매 전구체 뿐만 아니라 반응의 임의의 부분을 촉진시키는 촉매의 활성 형태를 포함해야 한다. 전이 금속 촉매는 임의의 양을 사용할 수 있지만, 일반적으로 0.00005 내지 90mol%를 사용할 수 있다. 0.01 내지 20mol%의 전이 금속 촉매를 사용하는 것이 바람직하고, 0.5 내지 10mol%의 전이 금속 촉매를 사용하는 것이 더욱 바람직하며, 1 내지 5mol%의 전이 금속 촉매를 사용하는 것이 가장 바람직하다.
- [0137] 일반적으로, 반응을 매개할 수 있는 임의의 적합한 전이 금속 촉매가 사용될 수 있고, 이들은 주기율표의 3 내지 12족의 원소 뿐만 아니라 란타넘계열원소를 포함한다. 바람직한 전이 금속은 백금, 팔라듐, 니켈, 금, 구리, 철, 루테튬, 로듐 및 이리듐을 포함한다. 니켈 및 팔라듐이 더욱 바람직하고, 팔라듐이 가장 바람직하다. 전이 금속 촉매는 가용성 또는 불용성일 수 있고, 본 발명의 방법에 유용한 전이 금속의 특정 공급원은 Pd-할라이드, Pd-할라이드 착물, Ni-할라이드, Ni-할라이드 착물, Pd-포스핀 착물, Ni-포스핀 착물, Pd-알켄 착물, Ni-알켄 착물, Pd-알카노에이트, Pd-알카노에이트 착물, Pd-아세토네이트, Ni-알카노에이트, Ni-알카노에이트 착물, Ni-아세토네이트, 라니 니켈, Pd/C 또는 Ni/C, 또는 중합체 지지된 팔라듐 또는 니켈 중 또는 이들의 혼합물일

수 있지만 이에 한정되지 않는다. 대표적인 예는, 팔라듐(II) 클로라이드, 팔라듐(II) 브로마이드, 팔라듐(II) 요오다이드, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름 부가물, 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 니켈(II) 클로라이드, 니켈(II) 브로마이드, 니켈(II) 요오다이드, Ni(acac)₂, Ni(1,5-사이클로옥타디엔)₂, 아세테이트(2'-디-3급-부틸포스피노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II), (1,2-비스(디페닐포스피노)에탄)디-클로로팔라듐(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 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸팔라듐(II) 클로라이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0138] 바람직한 전이 금속 공급원은 팔라듐(II) 클로라이드, 팔라듐(II) 브로마이드, 팔라듐(II) 요오다이드, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 트리플루오로아세테이트, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 클로로포름 부가물, 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이고, 팔라듐(II) 클로라이드, 팔라듐(II) 브로마이드, 팔라듐(II) 요오다이드 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이 더욱 바람직하다. 가장 바람직한 팔라듐 공급원은 팔라듐(II) 클로라이드 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)이다.

[0139] 당해 방법에서 유용한 리간드의 그룹은 킬레이팅되거나 킬레이팅되지 않을 수 있고, 알킬 또는 아릴 포스핀 또는 이들의 혼성물, 예를 들면, 디사이클로헥실페닐포스핀, 또는 아릴 또는 알킬 디포스핀 또는 이들의 혼성물, 디아민, 이민, 헤테로사이클릭 카벤 또는 이들의 혼성물을 포함할 수 있다.

[0140] 상기 리간드는 이의 유리 형태로 또는 염으로서, 예를 들면, 하이드로클로라이드 또는 테트라플루오로보레이트 염으로서 사용될 수 있다.

[0141] 오직 예의 방식으로, 리간드는 트리-3급-부틸포스핀, 트리-3급-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트 염, 트리아이클로헥실포스핀, 디사이클로헥실페닐포스핀, 메틸디페닐포스핀, 디메틸페닐포스핀, 트리메틸포스핀, 트리에틸포스핀, 트리페닐포스핀, 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐, 2,2'-비스(디-3급-부틸포스피노)-비페닐, (+/-)-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-디이소-프로필아미도)페로센, (S,S)-1-[1-(디-3급-부틸포스피노)에틸]-2-(디페닐-포스피노)-페로센, (1R,2R)-(+)-1,2-디아미노사이클로헥산-N,N-비스(2-디페닐-포스피노-1-나프톨), (-)-1,2-비스((2S,5S)-2,5-디이소프로필포스폴라노)-벤젠, 비스[(2-디페닐-포스피노)페닐]에테르, (S)-(-)-2,2'-비스(디-파라-톨릴포스피노)-1,1'-비나프틸 및 4,5-비스(비스(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-포스피노)-9,9-디메틸크산텐 화합물로부터 선택될 수 있지만 이에 한정되지 않는다.

[0142] 바람직한 리간드는 트리-3급-부틸포스핀, 트리-3급-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트 염, 트리아이클로헥실포스핀 또는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐이다. 더욱 바람직한 리간드는 트리-3급-부틸포스핀 또는 트리-3급-부틸포스핀 테트라플루오로-보레이트 염이고, 가장 바람직한 리간드는 트리-3급-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트 염이다.

[0143] 가장 바람직하게는, 트리-3급-부틸포스핀 또는 트리-3급-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트는, 특히 팔라듐(II) 클로라이드, 팔라듐(II) 브로마이드, 팔라듐(II) 요오다이드 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)과 같이 포스핀 자체를 갖고 있지 않은 팔라듐과 배합물로서 사용된다.

[0144] 리간드는 임의의 양으로 사용될 수 있지만, 일반적으로 0.00005 내지 90mol%가 사용될 수 있다. 리간드 0.01 내지 40mol%를 사용하는 것이 바람직하고, 리간드 0.5 내지 20mol%를 사용하는 것이 더욱 바람직하며, 리간드 1 내지 10mol%를 사용하는 것이 가장 바람직하다. 리간드 대 전이 금속의 비율은 일반적으로 약 1 내지 20, 바람직하게는 약 1 내지 5, 가장 바람직하게는 2이다.

[0145] 반응 단계는 일반적으로 0 내지 300℃, 바람직하게는 25 내지 150℃, 가장 바람직하게는 80 내지 130℃ 범위의 온도에서 수행된다. 일반적으로 상기 반응은 공기 및 습기의 배제하에, 예를 들면, 대기압의 아르곤 또는 질소 대기와 같은 불활성 대기하에 수행된다. 반응 시간은 정상적으로 2 내지 48시간이다.

[0146] 반응의 진행은 당해 분야의 숙련자들에게 알려진 방법에 의해, 예를 들면, 박층 실리카겔 크로마토그래피, 기체 크로마토그래피, 핵자기공명, 적외선 분광계, 및 자외선 검출 또는 질량 분광계와 조합된 고압 액체 크로마토그

래피로 모니터링될 수 있다. 바람직하게는 질량 분광계와 조합된 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 박층 실리카겔 크로마토그래피가 사용된다. 본 발명의 방법에 의해 수득된 화합물에 유용한 분리 및 정제 과정은 당해 분야의 숙련자에게 잘 알려져 있고, 예를 들면, 셀라이트 함유 카트리지, 수성 후처리, 유기 용매에 의한 추출, 증류, 결정화, 실리카 상의 크로마토그래피 및 정상상 또는 역상 고압 액체 크로마토그래피가 있다. 바람직한 방법은, 이로써 제한되지는 않지만, 예시된 방법들을 포함한다.

[0147] $-(C_1-C_8)$ -알킬" 또는 $-(C_1-C_8)$ -알킬렌"의 예는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 잔기, 예를 들면, 메틸, 메틸렌, 에틸, 에틸렌, 프로필렌, 프로필, 부틸, 부틸렌, 펜틸, 펜틸렌, 헥실, 헵틸 또는 옥틸, 모든 이들 잔기의 n-이성체, 이소프로필, 이소부틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 2,2-디메틸-부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 이소헥실, 2급-부틸, tBu, 3급-펜틸, 2급-부틸, 3급-부틸 또는 3급-펜틸이다.

[0148] $-(C_2-C_6)$ -알케닐" 또는 $-(C_2-C_6)$ -알케닐렌"의 예는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐, 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-펜타디에닐이다. $-(C_2-C_6)$ -알키닐" 또는 $-(C_2-C_6)$ -알키닐렌"의 예는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 알키닐, 예를 들면, 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 또는 2-부티닐이다. $-(C_3-C_8)$ -사이클로알킬"은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 환 탄소 원자를 함유하는 사이클로알킬 잔기, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 또는 사이클로옥틸이고, 또한 치환되고/거나 불포화될 수 있는 사이클릭 알킬 잔기로서 이해된다. 불포화된 사이클릭 알킬 그룹은, 예를 들면, 사이클로펜테닐 또는 사이클로헥세닐이다.

[0149] "알킬 설포네이트"는 설포네이트로 치환된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 잔기로 이해된다. 이러한 잔기의 예는 메틸설포네이트(메실레이트), 에틸설포네이트, 프로필설포네이트, 부틸설포네이트, 펜틸설포네이트 또는 헥실설포네이트이다.

[0150] "A1, A2, A3, A4는 서로 독립적으로 화학식 I의 2개의 탄소 원자와 함께 안정한 방향족 또는 헤테로방향족 환을 형성한다"는 벤젠, 피라진, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진 또는 테트라진과 같은 화합물로부터 유도될 수 있는 잔기를 나타낸다.

[0151] $-(C_6-C_{14})$ -아릴"은 환에서 6 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하는 것으로 이해된다. $-(C_6-C_{14})$ -아릴 라디칼의 예는 페닐, 나프틸, 예를 들면, 1-나프틸 및 2-나프틸, 비페닐릴, 예를 들면, 2-비페닐릴, 3-비페닐릴 및 4-비페닐릴, 안트릴 또는 플루오레닐이다. 비페닐릴 라디칼, 나프틸 라디칼, 특히, 페닐 라디칼이 바람직한 아릴 라디칼이다.

[0152] "아릴 설포네이트"는 설포네이트로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 아릴로서 이해된다. 이러한 잔기의 예는 벤젠설포네이트, 토실레이트, 니트로벤젠설포네이트 또는 브로모벤젠설포네이트이다.

[0153] $-(C_4-C_{14})$ -헤테로아릴"은, 4 내지 14개의 환 탄소 원자 중의 하나 이상이 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들면, 질소, 산소 또는 황으로 교체된, 모노-, 디- 또는 트리-환 시스템이다.

[0154] 이의 예는 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-옥사-티에파닐, 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, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-b]피리딘, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지

닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로-퀴놀리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오-페닐, 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, 티오페놀릴, 티오페닐, 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.

[0155] "1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 7원의 사이클릭 잔기"는, 예를 들면, 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-옥사티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제핀, 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-트리아졸과 같은 헤테로사이클의 구조이다.

[0156] "R1과 R2, R2와 R3, 또는 R3과 R4는 이들에 결합된 원자들과 함께 질소, 황 및 산소로부터 선택된 0, 1, 2, 3 또는 4개 이하의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 8원의 환을 형성한다"는, 예를 들면, 아제핀, 아지린, 아조칸, 아조칸-2-온, 사이클로헥틸, 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-옥사티에판, 1,2-옥사티올란, 1,4-옥사제핀, 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-아족신-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 잔기를 나타낸다.

[0157] "-(C₁-C₃)-플루오로알킬"은 부분적으로 또는 전체적으로 플루오르화된 알킬 잔기이고, 예를 들면, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ 또는 -CF₂-CF₂-CH₂F이다.

[0158] 할로젠은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게는 플루오르, 염소 또는 브롬, 특히 바람직하게는 염소 또는 브롬이다.

[0159] "트리플레이트(triplate)"는 트리플루오로-메탄설폰산 에스테르 또는 트리플루오로메탄설포네이트를 나타낸다.

[0160] "노나플레이트(nonaplate)"는 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로-1-부탄설폰산 에스테르 또는 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로-1-부탄설포네이트를 나타낸다.

[0161] "A1, A2, A3 또는 A4 중의 하나 이상이 질소 원자인 경우, R1, R2, R3 또는 R4 중의 하나 이상은 존재하지 않는다"는, 질소 원자가 임의의 잔기에 의해 치환되지 않은 잔기를 나타내고, 예를 들면, A1가 질소 원자이고 A2, A3 및 A4가 각각 탄소 원자이고 R4가 존재하지 않으며 R1, R2 및 R3이 각각 수소 원자인 경우, 잔기 피리딘이

형성된다. R1, R2 및 R3이 각각 수소 원자는 아니고 b) 내지 x) 하에 특정된 잔기 중의 하나인 경우, 치환된 피리딘 잔기가 형성된다. A1 및 A2가 각각 질소 원자이고 A3 및 A4가 각각 탄소 원자이며 R4 및 R3가 존재하지 않고 R1 및 R2가 각각 수소 원자인 경우, 잔기 피리다진이 형성된다. R1 및 R2가 각각 수소 원자는 아니고 b) 내지 x) 하에 특정된 잔기 중의 하나인 경우, 치환된 피리다진 잔기가 형성된다.

[0162] 화학식 I의 화합물에 존재하는 광학적으로 활성인 탄소 원자는 서로 독립적으로 R 배열 또는 S 배열을 갖는다. 화학식 I의 화합물은 순수한 에난티오머 또는 순수한 디아스테레오머 형태 또는 에난티오머 및/또는 디아스테레오머의 혼합물 형태, 예를 들면, 라세미체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 순수한 에난티오머 및 에난티오머의 혼합물 뿐만 아니라 순수한 디아스테레오머 및 디아스테레오머의 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 화학식 I의 2개 이상의 입체이성체의 혼합물을 포함하고, 이는 혼합물에서 모든 비율의 입체이성체를 포함한다. 화학식 I의 화합물이 E 이성체 또는 Z 이성체(또는 시스 이성체 또는 트랜스 이성체)로 존재할 수 있는 경우, 본 발명은 순수한 E 이성체 및 순수한 Z 이성체 둘 다 및 모든 비율의 E/Z 혼합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 토오토머 형태를 포함한다.

[0163] E/Z 이성체를 포함한 디아스테레오머는, 예를 들면, 크로마토그래피에 의해 개별적인 이성체들로 분리될 수 있다. 라세미체는 통상의 방법에 의해, 예를 들면, 키랄 상의 크로마토그래피에 의해 또는 분해능에 의해, 예를 들면, 광학적으로 활성인 산 또는 염기에 의해 수득된 디아스테레오머 염의 결정화에 의해 2개의 에난티오머로 분리될 수 있다. 입체화학적으로 동일한 화학식 I의 화합물은 또한 입체화학적으로 동일한 출발 물질들 사용함으로써 또는 입체선택적 반응을 사용함으로써 수득할 수 있다.

[0164] 화학식 I의 화합물의 제조에 사용될 수 있는 일반적인 합성 과정에서 사용하기 위한 출발 물질 또는 빌딩 블록은 당해 분야의 숙련가에게 용이하게 이용가능하다. 많은 경우, 이들은 시중에서 구입 가능하거나 문헌에 기재되어 있다. 그렇지 않은 경우, 이들은 용이하게 상업적으로 이용 가능한 전구체 화합물로부터 문헌에 기재된 과정과 유사하게 제조할 수 있거나, 본 명세서에 기재된 과정으로 또는 이와 유사하게 제조할 수 있다.

[0165] 추가로, 화학식 I의 N-아미노인들 또는 N-아미노아자인들 환 시스템의 헤테로사이클릭 핵 및 벤젠 핵에서 목적하는 치환체를 수득하기 위해, N-아미노인들 또는 N-아미노아자인들 합성 동안 환 시스템으로 도입되는 관능성 그룹을 화학적으로 개질시킬 수 있다. 특히, N-아미노인들 또는 N-아미노아자인들 환 시스템에 존재하는 그룹을 다양한 반응에 의해 개질시킬 수 있으며, 따라서 목적하는 잔기 R0, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6을 수득할 수 있다. 예를 들면, 벤젠 핵에 존재하는 에스테르 그룹을 상응하는 카복실산으로 가수분해시키고, 활성 후, 아민 또는 알코올과 표준 조건하에 반응시킬 수 있다. 벤젠 핵에 존재하는 에테르 그룹, 예를 들면, 벤질옥시 그룹 또는 다른 용이하게 개열되는 에테르 그룹을 개열시켜 하이드록실 그룹을 수득하고, 이를 다른 그룹에 의한 하이드록실 그룹의 교체를 허용하는 각종 제제, 예를 들면, 에테르화제 또는 활성화제와 반응시킬 수 있다. 황 함유 그룹을 동일하게 반응시킬 수 있다.

[0166] 본 발명의 경우에 관능성 그룹이 N-아미노인들 또는 N-아미노아자인들 환에 부착된다는 사실로 인해, 특정한 경우, 반응 조건을 특정하게 개조하거나 대체로 전환 반응에 사용될 수 있는 다양한 시약으로부터 특정한 시약을 선택하거나, 그렇지 않은 경우, 목적하는 전환을 달성하기 위하여 특정한 조취를 취하는 것, 예를 들면, 보호 그룹 기술을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 그러나, 이러한 경우에 적합한 반응 변수 및 반응 조건을 찾아내는 것은 당해 분야의 숙련가에게 어떠한 문제도 야기하지 않는다.

[0167] 화학식 I의 화합물의 제조 과정에서, 합성에서 목적하지 않는 반응 또는 부반응을 감소시키거나 방지하는 관능성 그룹을 후에 목적하는 그룹으로 전환되는 전구체 그룹의 형태로 도입하는 것 또는 합성 문제에 적합한 보호 그룹 전략에 의해 관능성 그룹을 일시적으로 차단하는 것이 일반적으로 유리하거나 필요할 수 있다. 이러한 전략은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 전구체 그룹의 예로서, 시아노 그룹이, 후속적인 단계에서 카복실산 유도체로 변형될 수 있거나 아미노메틸 그룹으로 환원될 수 있는 것으로 언급될 수 있다. 보호 그룹은 또한 고체 상을 의미할 수 있으며, 고체 상으로부터의 개열은 보호 그룹의 제거를 나타낸다. 이러한 기술은 당해 분야의 숙련가에게 알려져 있고, 예를 들면, 폐놀성 하이드록실 그룹은 보호 그룹으로서 제공되는 트리틸-폴리스티렌 수지에 결합될 수 있으며, 합성의 후기 단계에서 TFA로 처리함으로써 당해 수지로부터 상기 분자를 개열한다.

[0168] 합성 과정에서, 반응의 속도 증가, 촉진 또는 작동을 위한 마이크로웨이브 보조의 사용은 유리하고 심지어 많은 경우에 필요하다. 일부 반응은, 예를 들면, 문헌[참조: P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57(2001), 9225]에 기재되어 있다.

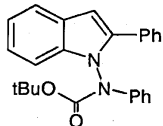
- [0169] 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염은 생리학적으로 허용되는, 특히 약제학적으로 사용가능한 염인 비독성 염이다. 산성 그룹, 예를 들면, 카복실 그룹(COOH)을 함유하는 이러한 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들면, 알칼리 금속 염 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 및 칼슘 염 뿐만 아니라 생리학적으로 허용되는 4급화 암모늄 이온, 예를 들면, 테트라메틸암모늄 또는 테트라에틸암모늄과의 염, 및 암모니아 및 생리학적으로 허용되는 유기 아민, 예를 들면, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 트리에틸아민, 에탄올아민 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민과의 산 부가 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물에 함유된 염기성 그룹, 예를 들면, 아미노 그룹 또는 구아니디노 그룹은, 예를 들면, 무기 산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산, 또는 유기 카복실산 및 설폰산, 예를 들면, 포름산, 아세트산, 옥살산, 시트르산, 락트산, 말산, 석신산, 말론산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 메탄설폰산 또는 p-톨루엔설폰산과의 산 부가 염을 형성한다. 염기성 그룹 및 산성 그룹, 예를 들면, 구아니디노 그룹 및 카복실산 그룹을 동시에 함유하는 화학식 I의 화합물은 또한 이와 같이 본 발명의 범위에 포함된 츠비터 이온(베타인)으로서 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 염은 당해 분야의 숙련자에게 알려진 통상적인 방법으로 수득할 수 있고, 예를 들면, 화학식 I의 화합물을 무기 또는 유기 산 또는 염기와 용매 또는 분산제 중에서 배합하거나, 양이온 교환 또는 음이온 교환으로 다른 염으로부터 수득할 수 있다. 본 발명은 또한 낮은 생리학적 허용성으로 인해 약제에 사용하기에 직접적으로 적합하지는 않지만, 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 추가의 화학적 개질을 수행하기 위한 중간체로서 또는 생리학적으로 허용되는 염의 제조를 위한 출발 물질로서 적합한 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함한다.
- [0170] 본 발명의 추가의 측면은 약제, 진단제, 액정, 중합체, 제조제, 살진균제, 살선충제, 구충제, 살충제, 살비제 및 살절지동물제의 제조를 위한 본 발명에 따른 방법으로 제조한 화학식 I의 화합물의 용도이다.
- [0171] 추가로, 화학식 I의 화합물은 예를 들면, 치환체의 도입 또는 관능성 그룹의 개질에 의해 화학식 I의 화합물로부터 수득될 수 있는 다른 화합물, 특히 다른 약제학적 활성 성분의 제조를 위한 합성 중간체로서 사용될 수 있다.
- [0172] 본 발명에 유용한 화합물의 제조를 위한 일반적인 합성 순서를 하기 제공된 실시예에 기술한다. 본 발명의 다양한 측면의 설명 및 실질적인 과정 둘 다가 적절하게 기재된다. 당해 분야의 숙련자들은 실시예에 기재된 조건 및 방법의 알려진 변종을 본 발명의 화합물을 합성하는데 사용할 수 있음을 용이하게 이해할 것이다.

실시예

- [0173] 화합물의 합성의 최종 단계에서 산, 예를 들면, 트리플루오아세트산 또는 아세트산을 사용한 경우, 예를 들면, 트리플루오로아세트산을 사용하여 tBu 그룹을 제거한 경우 또는 화합물을, 일부 경우에, 후처리에 따라, 예를 들면, 동결건조 공정의 세부사항에 따라 좌우되는, 산을 함유하는 용리액을 사용하는 크로마토그래피로 정제한 경우, 상기 화합물은 사용된 산의 염 형태, 예를 들면, 아세트산 염 또는 트리플루오로아세트산 염 또는 염산 염의 형태로 부분적으로 또는 전체적으로 수득하였다.
- [0174] 사용된 약칭:
- | | | |
|--------|-----------------------|-------|
| [0175] | 3급-부틸 | tBu |
| [0176] | N,N-디메틸포름아미드 | DMF |
| [0177] | 에틸아세테이트 | EtOAc |
| [0178] | 고속 원자 충돌 | FAB |
| [0179] | 질량 분광계를 갖는 액체 크로마토그래피 | LC-MS |
| [0180] | 실온 21 내지 24°C | RT |
| [0181] | 트리플루오로아세테이트 | TFA |
- [0182] 2-할로아세틸렌 및 N,N-이치환된 하이드라진으로부터 N-아미노인돌의 일액형 형성을 위한 일반적인 과정:
- [0183] 자석 교반기 바를 갖는 오븐 건조된 반응 튜브에 Pd 공급원, 리간드, 용매 및 염기를 가하였다. 반응 튜브를 격막으로 밀봉하고, 시약 첨가 전에 30분 동안 실온에서 불활성 기체(질소 또는 아르곤) 하에 교반하였다. 시약을 가하고, 혼합물을 목적하는 온도에서 가열하고, 반응 진행 후 LC-MS를 수행하였다. LCMS로 판단된 바에 따라 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NaHCO₃(포화 수성)으로 켄칭시키고, EtOAc로 추출

하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시킨 다음, 여과하거나, Varian cartridge Chem Elut 12198007을 통해 여과한 다음, 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔기를 CH₂Cl₂/헵탄/EtOAc 혼합물을 사용하는 실리카 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 유기 용매를 회전 증발기로 제거한 다음, 목적하는 N-아미노인들을 고순도로 수득하였다.

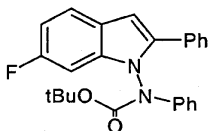
[0184] 실시예 1: 페닐-(2-페닐-인돌-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르



[0185]

[0186] 상기 기재된 일반적인 과정에 따라, 반응 튜브를 PdCl₂(5mol%) 4.4mg, tBu₃PBF₄(10mol%) 14.5mg, Cs₂CO₃(1.4당량) 228.1mg 및 DMF 2.5ml로 채웠다. 30분 동안 실온에서 아르곤 유동하에 교반한 다음, 1-클로로-2-페닐에티닐-벤젠(106.3mg, 1.0당량) 및 N-페닐하이드라진 카복실산 3급-부틸 에스테르(145.8mg, 1.4당량)을 가하고, 반응물을 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 NaHCO₃(포화 수성) 30ml로 켄칭시킨 다음, EtOAc(2x30ml)로 추출하고, 유기 상을 Varian cartridge Chem Elut 12198007를 통한 용리로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조약한 N-아미노인들을 진갈색 오일로서 수득하고, CH₂Cl₂/헵탄을 사용하는 실리카 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 페닐-(2-페닐-인돌-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 164.8mg(86%)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.25(s, 9H), 6.85(s, 1H), 7.10-7.14(m, 3H), 7.15-7.18(m, 1H), 7.23(d, 2H, J= 4.0Hz), 7.26-7.30(m, 2H), 7.39-7.41(m, 1H), 7.44(t, J= 7.2Hz, 2H), 7.52(d, 2H, J= 7.9Hz), 7.65(d, 1H, J= 7.8Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 27.3, 82.5, 101.4, 109.2, 120.8, 121.0, 123.1, 125.3, 125.7, 127.4, 128.4, 128.7, 128.8, 130.5, 136.7, 139.7, 140.9, 152.0; HRMS(FAB): C₂₅H₂₅N₂O₂(M+H⁺) 계산치 385.1916, 실측치 385.1917.

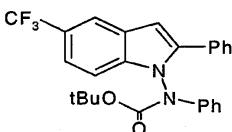
[0187] 실시예 2: (6-플루오로-2-페닐-인돌-1-일)-페닐-카바산 3급-부틸 에스테르



[0188]

[0189] 2-클로로-4-플루오로-1-페닐에티닐-벤젠 115.3mg 및 3시간 동안 110℃의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 189.6mg(94%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.27(s, 9H), 6.87(s, 1H), 7.03(ddd, 1H, J= 9.8, 8.6, 2.3Hz), 7.07-7.16(m, 4H), 7.29(t, 2H, J= 7.9Hz), 7.39-7.42(m, 1H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.66(dd, 1H, J= 8.7, 5.3Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 27.3, 82.7, 95.9(d, J= 27.2Hz), 101.4, 109.7(d, J= 24.3Hz), 121.2, 122.2(d, J= 9.9Hz), 122.3, 125.5, 127.4, 128.5, 128.8, 128.9, 136.9(d, J= 11.9Hz), 140.5(d, J= 4.3Hz), 140.6, 151.8, 159.7(d, J= 238.6Hz); HRMS(FAB): C₂₅H₂₄N₂O₂F(M+H⁺) 계산치 403.1822, 실측치 403.1815.

[0190] 실시예 3: 페닐-(2-페닐-5-트리플루오로메틸-인돌-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

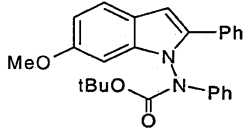


[0191]

[0192] 1-클로로-2-페닐에티닐-4-트리플루오로메틸-벤젠 140.3mg 및 3시간 동안 110℃의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 203.5mg(90%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.25(s, 9H), 7.03(s, 1H), 7.11-7.17(m, 3H), 7.30(t, 2H, J= 7.9Hz), 7.41-7.49(m, 4H), 7.52-7.56(m, 3H), 8.08(s,

1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 27.3, 83.0, 102.1, 110.1, 118.5, 119.7, 122.2(q, J= 31.3Hz), 125.1(q, J= 271.6Hz), 125.2, 125.6, 127.6, 128.3(q, J= 39.0Hz), 128.9, 129.0, 129.8, 138.1, 140.6, 141.7, 151.7; HRMS(FAB): C₂₆H₂₄N₂O₂F₃(M+H⁺) 계산치 453.1790, 실측치 453.1785.

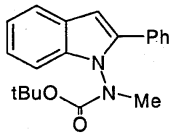
[0193] 실시예 4: (6-메톡시-2-페닐-인돌-1-일)-페닐-카바산 3급-부틸 에스테르



[0194]

[0195] 2-클로로-4-메톡시-1-페닐에티닐-벤젠 121.4mg 및 5시간 동안 110℃의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 205.6mg(99%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.27(s, 9H), 3.74(s, 3H), 6.67(d, 1H, J= 1.9Hz), 6.76(d, 1H, J= 0.6Hz), 6.83(dd, 1H, J= 8.5, 2.2Hz), 7.10-7.13(m, 3H), 7.27(t, 2H, J= 7.8Hz), 7.33-7.37(m, 1H), 7.41(t, 2H, J= 7.6Hz), 7.45-7.48(m, 2H), 7.53(d, 1H, J= 8.5Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 27.3, 55.3, 82.4, 92.8, 101.3, 110.5, 119.7, 121.0, 121.6, 125.2, 127.1, 127.9, 128.6, 128.8, 130.8, 137.8, 138.5, 140.8, 151.9, 156.8; HRMS(FAB): C₂₆H₂₇N₂O₃(M+H⁺) 계산치 415.2022, 실측치 415.2028.

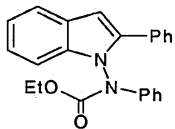
[0196] 실시예 5: 메틸-(2-페닐-인돌-1-일)-카바산 3급-부틸 에스테르



[0197]

[0198] N-메틸-하이드라진 카복실산 3급-부틸 에스테르 73.1mg 및 3시간 동안 110℃의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 107.2mg(67%)을 로타머(rotamer) 2:1 혼합물로서 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.08(s, 6H), 1.48(s, 3H), 3.09(s, 1H), 3.27(s, 2H), 6.72(s, 1H), 7.15(t, 1H, J= 7.9Hz), 7.22-7.31(m, 2H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.51(t, 2H, J= 7.0Hz), 7.54-7.59(m, 2H), 7.61(d, 1H, J= 7.6Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 27.3, 27.7, 36.9, 37.8, 80.6, 81.5, 100.6, 100.8, 108.9, 109.0, 120.6, 120.9, 122.7, 125.7, 127.5, 128.2, 128.7, 130.6, 130.8, 135.9, 136.3, 139.3, 139.7, 153.8, 154.1; HRMS(FAB): C₂₀H₂₃N₂O₂(M+H⁺) 계산치 323.1760, 실측치 323.1761.

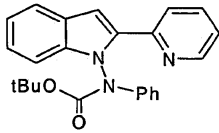
[0199] 실시예 6: 페닐-(2-페닐-인돌-1-일)-카바산 에틸 에스테르



[0200]

[0201] N-페닐-하이드라진 카복실산 에틸 에스테르 126.1mg 및 3시간 동안 110℃의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 154.4mg(87%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.06(br t, 3H, J= 6.7Hz), 4.21(m, 2H), 6.86(s, 1H), 7.06(d, 2H, J= 7.8Hz), 7.12(t, 1H, J= 7.4Hz), 7.17(t, 1H, J= 7.4Hz), 7.22-7.28(m, 3H), 7.33(d, 1H, J= 8.0Hz), 7.38-7.42(m, 1H), 7.45(t, 1H, J= 7.4Hz), 7.50-7.53(m, 2H), 7.65(d, 1H, J= 7.8Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 14.0, 62.8, 101.7, 109.4, 120.8, 121.3, 121.4, 123.2, 125.6, 125.8, 127.4, 128.4, 128.8, 128.9, 130.4, 136.5, 139.3, 140.6, 153.6; HRMS(FAB): C₂₃H₂₁N₂O₂(M+H⁺) 계산치 357.1603, 실측치 357.1595.

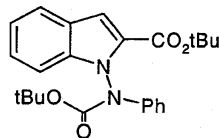
[0202] 실시예 7: 페닐-(2-피리딘-2-일-인돌-1-일)-카복산 3급-부틸 에스테르



[0203]

[0204] 2-(2-클로로-페닐에티닐)-피리딘 106.8mg 및 3시간 동안 110°C의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 154.0mg(80%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.23(br s, 9H), 7.05-7.09(m, 1H), 7.15(t, 1H, J = 7.4Hz), 7.22-7.31(m, 8H), 7.67(d, 1H, J = 7.8Hz), 7.86(dt, 1H, J = 1.7, 7.4Hz), 7.92(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.53(d, 1H, J = 4.7Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 27.4, 81.5, 102.9, 109.1, 121.1, 121.6, 121.8, 122.5, 123.9, 124.7, 124.8, 128.4, 136.7, 136.8, 137.2, 141.4, 149.1, 149.8, 151.9; HRMS(FAB): C₂₄H₂₄N₃O₂(M+H⁺) 계산치 386.1869, 실측치 386.1874.

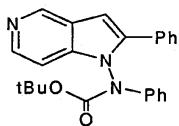
[0205] 실시예 8: 1-(3급-부톡시카보닐-페닐-아미노)-1H-인돌-2-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0206]

[0207] (2-클로로-페닐)-프로피온산 3급-부틸 에스테르 118.4mg 및 3시간 동안 110°C의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 135.7mg(64%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.32(br s, 9H), 1.46(s, 9H), 7.15(t, 1H, J = 7.2Hz), 7.20(t, 1H, J = 7.4Hz), 7.26-7.30(m, 3H), 7.33(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.36(d, 1H, J = 8.5Hz), 7.75(d, 1H, J = 8.0Hz); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 27.5, 27.7, 81.4, 82.0, 109.4, 109.9, 120.9, 121.7, 122.6, 123.2, 124.9, 126.3, 128.3, 128.5, 137.4, 141.0, 151.6, 158.8; HRMS(FAB): C₂₄H₂₈N₂O₄Na(M+Na⁺) 계산치 431.1947, 실측치 431.1952.

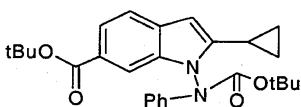
[0208] 실시예 9: 페닐-(2-페닐-피롤로[3,2-c]피리딘-1-일)-카복산 3급-부틸 에스테르



[0209]

[0210] 4-클로로-3-페닐에티닐-피리딘 106.8mg 및 3시간 동안 110°C의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 172.4mg(89%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.26(br s, 9H), 7.00(s, 1H), 7.10-7.17(m, 3H), 7.26-7.36(m, 3H), 7.42-7.51(m, 3H), 7.51-7.55(m, 2H), 8.32(d, 1H, J = 5.5Hz), 8.94(br s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 27.3, 82.9, 100.3, 104.6, 121.2, 122.3, 125.7, 127.7, 128.8, 129.0, 129.7, 140.4, 140.5, 140.7, 142.2, 143.4, 151.5; HRMS(FAB): C₂₄H₂₄N₃O₂(M+H⁺) 계산치 386.1869, 실측치 386.1882.

[0211] 실시예 10: 1-(3급-부톡시카보닐-페닐-아미노)-2-사이클로프로필-1H-인돌-6-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0212]

[0213] 3-클로로-4-사이클로프로필에티닐-벤조산 3급-부틸 에스테르 138.4mg 및 3시간 동안 110°C의 반응 온도를 사용하여 실시예 1에 따라 반응을 수행하였다. 이로써 표제 화합물 196.0mg(87%)을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 0.67-0.77(m, 2H), 0.85-0.92(m, 1H), 1.01-1.07(m, 1H), 1.35(s, 9H), 1.52(s, 9H), 1.71-1.77(m, 1H),

6.28(s, 1H), 7.21(t, 1H, J= 7.4Hz), 7.30(d, 2H, J= 7.5Hz), 7.38(d, 1H, J= 7.4Hz), 7.40(d, 1H, J= 7.3Hz), 7.55(d, 1H, J= 8.2Hz), 7.64(dd, 1H, J= 8.3, 1.5Hz), 7.68(s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 6.5, 7.4, 7.9, 27.4, 27.8, 80.1, 82.7, 96.1, 109.0, 119.7, 121.3, 124.6, 125.5, 129.0, 129.1, 135.1, 140.9, 147.1, 151.7, 165.5; HRMS(FAB): C₂₇H₃₃N₂O₄(M+H⁺) 계산치 449.2440, 실측치 449.2459.