



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월03일

(11) 등록번호 10-1752932

(24) 등록일자 2017년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/30 (2006.01) *C07D 209/08* (2006.01)
C07D 209/40 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7000311
 (22) 출원일자(국제) 2010년07월05일
 심사청구일자 2015년07월03일
 (85) 번역문제출일자 2012년01월05일
 (65) 공개번호 10-2012-0030525
 (43) 공개일자 2012년03월28일
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2010/051100
 (87) 국제공개번호 WO 2011/004182
 국제공개일자 2011년01월13일
 (30) 우선권주장
 61/223,163 2009년07월06일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2005537265 A
 JP2007501269 A
 KR1020090042808 A
 KR1020070104350 A

(73) 특허권자
 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
 (72) 발명자
 에인지, 데브라
 영국 에스케이10 4티쥐 체서 맥클스필드 앨덜리
 파크 아스트라제네카 알 앤드 디 앨덜리 아스트라
 제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내
 부터스, 마이클
 영국 에스케이10 4티쥐 체서 맥클스필드 앨덜리
 파크 아스트라제네카 알 앤드 디 앨덜리 아스트라
 제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 26 항

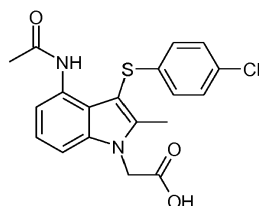
심사관 : 김은희

(54) 발명의 명칭 4-(아세틸아미노)-3- [(4-클로로-페닐)티오] -2-메틸-1H-인돌-1-아세트산의 중간체 및 그의 제조 방법

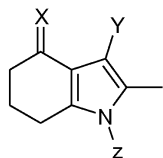
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 X의 화합물 및 그의 염, 및 하기 화학식 I의 제약 화합물의 합성을 위한 개선된 제조 방법에서 중간체로서의 그의 용도에 관한 것이다.

[화학식 I]



[화학식 X]



식 중, X는 =O, =N-OH 또는 =N-OC(O)Me이고; Y는 수소, PhS- 또는 *p*-클로로페닐술폰과닐이고; Z는 수소 또는 -CH₂COOR¹이고, 여기서 R¹은 수소, 임의로 치환된 히드록카르빌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택된다.

(72) 발명자

메리필드, 에릭

영국 엘리11 5알에이취 레스터셔 로우보로우 베이
크웰 로드 아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드

라마크리쉬난, 라비

인도 560 024 방갈로 헤발 벨라리 로드 아스트라제
네카 인디아 피브이티 리미티드

라야파티, 라비 나이두

인도 560 024 방갈로 헤발 벨라리 로드 아스트라제
네카 인디아 피브이티 리미티드

샤르마, 파할라드 레이

인도 560 024 방갈로 헤발 벨라리 로드 아스트라제
네카 인디아 피브이티 리미티드

툼슨, 콜린

영국 에스케이10 4티쥐 체셔 맥클스필드 앨덜리 파
크 아스트라제네카 알 앤드 디 앨덜리 아스트라제
네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

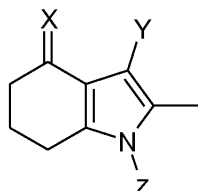
명세서

청구범위

청구항 1

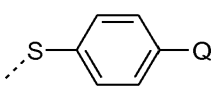
하기 화학식 X의 화합물 또는 그의 염.

[화학식 X]



식 중,

X는 =O, =N-OH 또는 =N-OC(O)Me이고;

Y는 수소 또는  이고;

Q는 수소 또는 클로로이고;

Z는 수소 또는 $-\text{CH}_2\text{COOR}^1$ 이고,

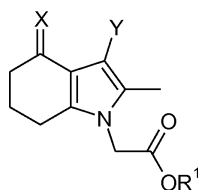
여기서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 여기서, 페닐 및 벤질이 치환되지 않거나, 또는 하나 이상의 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬) $_2$ 아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)- N -(C_{1-6} 알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N -(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N -(C_{1-6} 알킬) $_2$ 카르바모일, N -(C_{1-6} 알킬)술파모일, N,N -(C_{1-6} 알킬) $_2$ 술파모일 또는 $(\text{C}_{1-6}\text{알킬})-\text{S}(\text{O})_a-$ (여기서, a 는 0 내지 2임)로 치환되고;

단, Y가 수소인 경우에, Z는 수소가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 염.

[화학식 II]

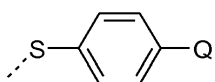


식 중,

R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 여기서, 페닐 및 벤질이 치환되지 않거나, 또는 하나 이상의 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬) $_2$ 아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)- N -(C_{1-6} 알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N -(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N -(C_{1-6} 알킬) $_2$ 카르바모일, N -(C_{1-6} 알킬)술파모일, N,N -(C_{1-6} 알킬) $_2$ 술파

파모일 또는 $(C_{1-6}\text{알킬})-S(O)_a-$ (여기서, a는 0 내지 2임)로 치환되고;

X는 =O, =N-OH 또는 =N-OC(O)Me이고;

Y는 수소 또는  이고;

Q는 수소 또는 클로로이다.

청구항 3

제2항에 있어서, R^1 이 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택된 것인 화학식 II의 화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, Y가 수소인 화학식 II의 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, Y가 4-클로로페닐술폰파닐인 화학식 II의 화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, X가 =O인 화학식 II의 화합물 또는 그의 염.

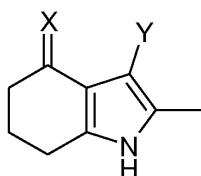
청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서, X가 =N-OH인 화학식 II의 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

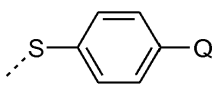
제1항에 있어서, 하기 화학식 XI의 화합물 또는 그의 염.

[화학식 XI]



식 중,

X는 =O, =N-OH 또는 =N-OC(O)Me이고;

Y는  이고;

Q는 수소 또는 클로로이다.

청구항 9

제8항에 있어서, Y가 4-클로로페닐술폰파닐인 화학식 XI의 화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제8항에 있어서, X가 =O 또는 =N-OH인 화학식 XI의 화합물 또는 그의 염.

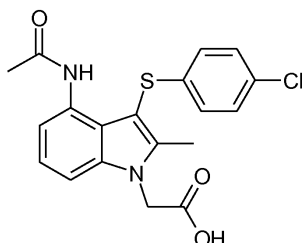
청구항 11

제약 중간체로서 제2항 또는 제3항에 따른 화학식 II의 화합물 또는 그의 염을 사용하는 방법.

청구항 12

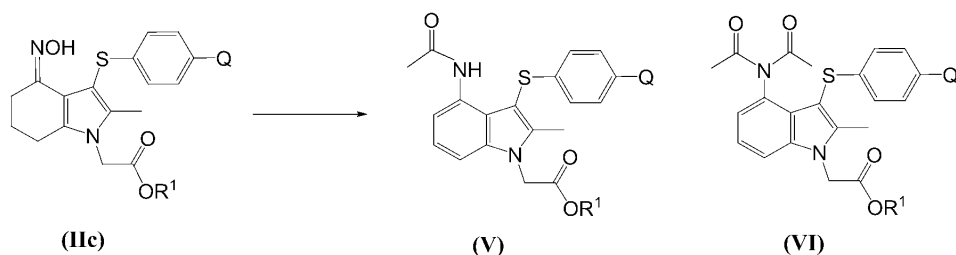
하기 화학식 I의 화합물의 제조에서 중간체로서 제2항 또는 제3항에 따른 화학식 II의 화합물 또는 그의 염을 사용하는 방법.

[화학식 I]



청구항 13

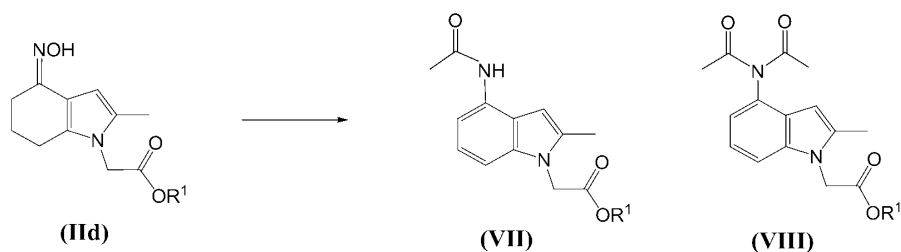
하기 화학식 IIc의 화합물을 아세틸화제와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 V의 아미드 화합물, 또는 화학식 V의 아미드 화합물 및 하기 화학식 VI의 이미드 화합물의 혼합물의 제조 방법.



식 중, R¹의 값은 제2항 또는 제3항에 정의된 바와 같고, Q는 클로로이다.

청구항 14

하기 화학식 IIId의 화합물을 아세틸화제와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 VII의 아미드 화합물 및 하기 화학식 VIII의 이미드 화합물의 제조 방법.



식 중, R¹은 제2항 또는 제3항에 정의된 바와 같다.

청구항 15

제13항에 있어서, 아세틸화제가 아세트산 무수물인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 아세틸화제가 아세트산 무수물인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 반응을 요오다이드 염의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 반응을 요오다이드 염의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 반응을 루이스 산의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 20

제14항에 있어서, 반응을 루이스 산의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 21

제13항에 있어서, 반응을 카르복실산 공용매의 존재하에서 수행하는 방법.

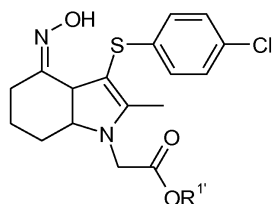
청구항 22

제14항에 있어서, 반응을 카르복실산 공용매의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 23

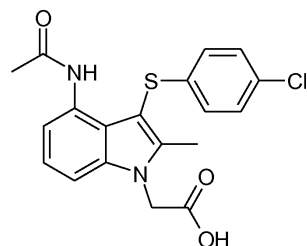
하기 화학식 IIAA의 화합물을 아실화제와 반응시키고, 이후 탈-에스테르화시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

[화학식 IIAA]



(식 중, R¹은 수소 또는 C₁₋₆알킬임)

[화학식 I]



청구항 24

제23항에 있어서, R¹이 수소 또는 에틸인 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 아실화제가 아세트산 무수물인 방법.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 크실렌 및 요오드화나트륨의 존재하에서 수행하는 방법.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명

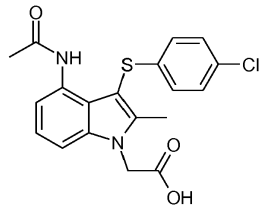
기술 분야

[0001] 본 발명은 제약 화합물의 대규모 제조와 관련된 기술 분야에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 국제 특허 출원 제PCT/SE2004/000808호 (제W02004/106302호)는 호흡기 장애 치료용 제약 화합물로서 유용한 치환된 인돌, 그를 함유하는 약제 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 더 구체적으로, 제W02004/106302호의 25쪽에는 실시예 1로서 4-(아세틸아미노)-3-[(4-클로로-페닐)티오]-2-메틸-1*H*-인돌-1-아세트산 (이후 화학식 I의 화합물로 지칭됨)이 개시되어 있다.

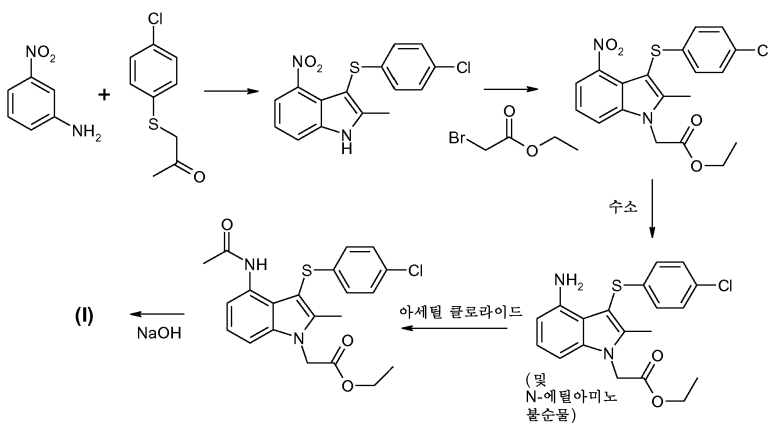
[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 제W02004/106302호의 25 및 26쪽에 기재되어 있는 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 경로는 하기 반응식 I로 나타내었다.

[0006] [반응식 I]



[0007]

[0008] 제W02004/106302호에 기재된 화학식 I의 화합물의 합성법은 다수의 잠재적 단점을 지닌다.

[0009] 예를 들어, 선행 기술의 방법은 매우 낮은 온도 (-78℃)를 사용한다. 이러한 낮은 온도는, 특수 플랜트 장비 및 많은 에너지가 요구되므로, 대규모에서는 달성하기 어려울 수 있다.

[0010] 선행 기술의 방법은 *tert*-부틸 하이포클로라이트를 사용하는데, 이는 대규모 제조 공정에 있어서 바람직하지 않은 것으로 인식된다.

[0011] 선행 기술의 방법은 디클로로메탄의 사용을 포함하는데, 그의 환경적 영향에 기인하여 대규모에는 바람직하지 않은 용매이다.

[0012] 본 발명의 발명자들은 하나 이상의 선행 기술의 반응이 비교적 빠르게 발생한다는 것을 밝혀내었다. 빠른 발열

반응은 회분식 대규모 제조에 있어서 불리할 수 있는데, 이는 발생하는 열을 제어하고 적절하게 제거해야 할 필요가 있기 때문이다.

[0013] 국제 특허 출원 제PCT/GB2006/000060호 (제W02006/075139호)는 치료제로서 유용한 치환된 인돌의 신규한 제조 방법에 관한 것이다. 더 구체적으로, 제W02006/075139호에는 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 개시되어 있는데, 각각의 방법은 2-메틸-4-니트로인돌로부터 출발한다.

[0014] 제W02006/075139호에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성법은 다수의 단점을 지닌다.

[0015] 대규모 제조 공정에 사용하기에 2-메틸-4-니트로인돌이 우수한 출발 물질이 아닌 것으로 제안되는 근거가 있다. 2-메틸-4-니트로인돌의 합성에 대해 공지된 방법 중 하나는 낮은 수율의 목적하는 생성물을 제공하는 것으로 보여진다 (문헌 [Tetrahedron, 1990, 46(17), 6085]; 및 문헌 [Tetrahedron Letters, 1983, 24(34), 3665-8]). 2-메틸-4-니트로인돌의 또 다른 공지된 합성 방법에는 대규모 합성에 있어서 바람직하지 않은 조건이 요구되는데, 이는 유기 용매의 존재하에서 공기의 대기가 사용되어 제어성 및 안전성 문제를 나타내기 때문이다 (문헌 [Tetrahedron Letters, 1999, 40, 5395]; 및 문헌 [Tetrahedron, 2004, 60, 347]). 게다가, 2-메틸-4-니트로인돌 그 자체도 고도로 활동적인 분자여서 대규모에서의 그의 사용에 큰 장애가 되는 것으로 밝혀졌다 (2mm에서의 코넬 튜브 시험에서 양성 결과). 또한, 2-메틸-4-니트로인돌은, 큰 부피의 용매가 요구되고 부산물을 제거하기 위하여 다중 결정화가 필요하다는 점에 부분적으로 기인하여, 출발 물질로서 비교적 비싼 것으로 밝혀졌다. 따라서, 선행 기술의 2-메틸-4-니트로인돌로부터의 화학식 I의 화합물의 합성법에 있어서 "원가"가 잠재적으로 불리하게 높다.

[0016] 화학식 I의 화합물은 활성 제약 화합물로서 개발되고 있다. 따라서 안전하고, 비용-효과적이고, 효율적이며 환경적으로 민감한 적절한 화학식 I의 화합물의 제조 방법이 바람직하다.

발명의 내용

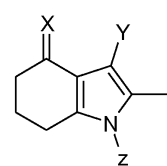
해결하려는 과제

[0017] 본 발명은 하나 이상의 상기 언급된 단점에 대한 해결책을 제공한다. 본 발명의 여러 측면의 부가적인 기술적 장점은 하기에 기재된다.

과제의 해결 수단

[0018] 본 발명의 제1 측면에서, 하기 화학식 X의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0019] [화학식 X]



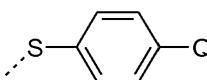
[0020]

식 중,

[0021]

[0022] X는 =O, =N-OH 또는 =N-OC(O)Me이고;

[0023]

Y는 수소 또는  이고;

[0024]

Q는 수소 또는 클로로이고;

[0025]

Z는 수소 또는 $-\text{CH}_2\text{COOR}^1$ (여기서, R^1 은 수소, 임의로 치환된 히드록시카르빌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택됨)이다.

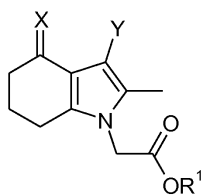
[0026]

추가적 측면에서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 X의 화합물이 제공된다.

[0027]

본 발명의 또 다른 추가적 측면에서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0028] [화학식 II]

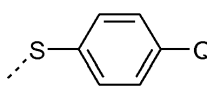


[0029]

[0030] 식 중,

[0031] R¹은 수소, 임의로 치환된 히드로카르빌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0032] X는 =O, =N-OH 또는 =N-OC(O)Me이고;

[0033] Y는 수소 또는  이고;

[0034] Q는 수소 또는 클로로이다.

[0035] 놀랍게도 본 발명자들은 화학식 I의 화합물 중에 최종적으로 존재하는 코어 벤젠 고리를 화학식 X의 화합물이 함유하지 않더라도, 화학식 X의 화합물로부터 화학식 I의 제약 화합물을 대규모로 효율적으로 제조할 수 있음을 밝혀내었다.

[0036] 추가적 측면에서, 제약 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0037] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

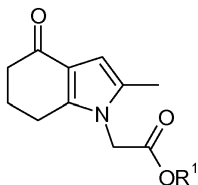
[0038] 추가적 측면에서, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 II의 화합물이 제공된다.

[0039] 본 발명의 방법에서 R¹기는 주요한 역할을 하지 않는 것으로 예상되는 단지 일시적 특징부이므로, 본 발명을 수행하는데 광범위한 R¹기를 사용할 수 있음을 당업자는 인지할 것이다. R¹OH 및 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 방출시키기 위하여 R¹기는 염기성 조건을 사용하여 제거할 수 있음을 이해해야 한다. 특정 경우에, R¹기는 산성 조건하에서 또는 수소화 촉매와 함께 수소 기체를 사용하여 절단할 수 있거나, 또는 주어진 유형의 에스테르기를 절단하는 다른 확립된 조건을 사용하여 절단할 수 있다. 당업자는 R¹기의 성질에 따라 상기 조건 중 어느 것이 바람직할지 이해한다.

[0040] 대안적 실시양태 및 가변성 기의 값은 아래 기재되며, 임의의 측면 또는 실시양태에서의 이러한 가변성 기는 상기 또는 하기 기재되는 임의의 다른 가변성 기 또는 측면 또는 실시양태와 조합될 수 있음을 이해되어야 한다. 본 발명의 실시양태 및 측면은 이러한 가변성 기의 모든 조합을 포함한다.

[0041] 한 실시양태에서, 하기 화학식 IIa의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0042] [화학식 IIa]



[0043]

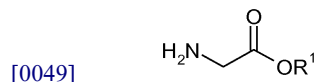
[0044] 식 중, R¹은 수소, 임의로 치환된 히드로카르빌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0045] 한 실시양태에서, 제약 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IIa의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0046] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IIa의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0047] 화학식 IIa의 화합물은 하기 화학식 III의 화합물을 2-(2-옥소프로필)시클로헥산-1,3-디온과 반응시켜 제조할 수 있다:

[0048] [화학식 III]



[0050] 식 중, R¹의 값은 상기 정의된 바와 같다.

[0051] 2-(2-옥소프로필)시클로헥산-1,3-디온은 공지된 화합물이고, 아래에 기재되는 바와 같이 염기성 조건하에서 시클로헥산-1,3-디온 및 클로로아세트산을 사용하여 제조할 수 있다.

[0052] 화학식 III의 화합물은 시판되거나 시판되는 출발 물질로부터 널리 공지된 화학을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 화학식 III의 화합물의 NH₂-기는 2-할로아세테이트 에스테르, 예를 들어 에틸 2-클로로아세테이트로부터, 할로 기의 치환을 통해 도입할 수 있다. 당업자는 이러한 전환에서 질소 보호기를 사용하는 것이 유익할 수 있다는 것을 이해한다.

[0053] 대안적으로 *N*-보호된 글리신을 EDCI와 같은 커플링제를 사용하여 또는 당업계에 널리 공지된 다른 에스테르화 조건을 사용하여 화학식 R¹OH의 알콜에 커플링시킬 수 있다.

[0054] 화학식 IIa의 화합물은 하기 전환을 수행하여 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다:

[0055] R¹이 수소인 경우에:

[0056] (i) 에스테르화 - R¹기를 도입함;

[0057] 및 이어서 모든 경우에:

[0058] (ii) 티오아릴화 - 티오아릴기를 도입함;

[0059] (iii) 아세틸화 및 방향족화 - 코어 벤젠 고리를 생성하고 아세틸기를 도입함;

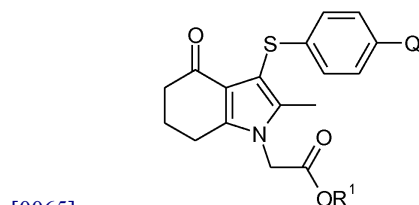
[0060] 및 후속적으로:

[0061] (iv) 탈보호화 (탈-에스테르화)- R¹기를 제거함;

[0062] 여기서, 단계 (ii) 및 (iii)는 임의의 순서로 수행할 수 있다.

[0063] 한 실시양태에서, 하기 화학식 IIb의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0064] [화학식 IIb]



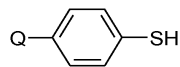
[0066] 식 중, R¹은 수소, 임의로 치환된 히드록카르빌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0067] 한 실시양태에서, 제약 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IIb의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0068] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IIb의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

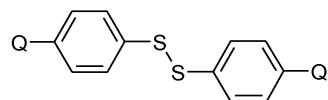
[0069] 반응물을 활성화시키거나 술페닐 할라이드를 전환시키기 위해 할로겐화제를 사용하여 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IIa의 화합물을 하기 화학식 IVa 또는 IVb의 화합물과 반응시켜 화학식 IIb의 화합물을 제조할 수 있다:

[0070] [화학식 IVa]



[0071]

[0072] [화학식 IVb]



[0073]

[0074] 예를 들어, 염소화제를 사용할 수 있다. 적합한 염소화제의 예에는 트리클로로이소시아누르산 (TCCA), 술푸릴 클로라이드 및 염소가 포함된다.

[0075] 화학식 IIa의 화합물은 하기 전환을 수행하여 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다:

[0076] R^1 이 수소인 경우에:

[0077] (i) 에스테르화 - R^1 기를 도입함;

[0078] 및 이어서 모든 경우에:

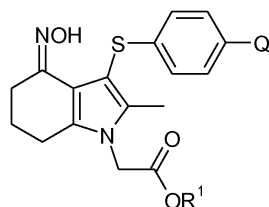
[0079] (ii) 아세틸화 및 방향족화 - 코어 벤젠 고리를 생성하고 아세틸기를 도입함;

[0080] 및 후속적으로:

[0081] (iii) 탈보호화 (즉, 탈-에스테르화)- R^1 기를 제거함.

[0082] 한 실시양태에서, 하기 화학식 IIc의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0083] [화학식 IIc]



[0084]

[0085] 식 중, R^1 은 수소, 임의로 치환된 히드록시알킬 및 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0086] 한 실시양태에서, 제약 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IIc의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0087] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IIc의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0088] 화학식 IIc의 화합물은 화학식 IIb의 화합물을 히드록실아민 또는 그의 염, 예를 들어 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.

[0089] 화학식 IIc의 화합물은 하기 전환을 수행하여 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다:

[0090] R^1 이 수소인 경우에:

[0091] (i) 에스테르화 - R^1 기를 도입함;

[0092] 및 이어서 모든 경우에:

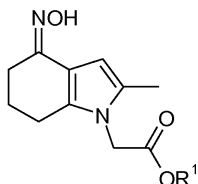
[0093] (ii) 아세틸화 및 방향족화 - 코어 벤젠 고리를 생성하고 아세틸기를 도입함;

[0094] 및 후속적으로:

[0095] (iv) 탈보호화 (탈-에스테르화)- R^1 기를 제거함.

[0096] 한 실시양태에서, 하기 화학식 IId의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0097] [화학식 IId]



[0098]

[0099] 식 중, R^1 은 수소, 임의로 치환된 히드로카르빌 및 임의로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0100] 한 실시양태에서, 제약 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IId의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0101] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 본원에 정의된 바와 같은 화학식 IId의 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다.

[0102] 화학식 IId의 화합물은 화학식 IIa의 화합물을 히드록실아민 또는 그의 염, 예를 들어 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.

[0103] 화학식 IId의 화합물은 하기 전환을 수행하여 화학식 I의 화합물로 전환시킬 수 있다:

[0104] R^1 이 수소인 경우에:

[0105] (i)에스테르화 - R^1 기를 도입함;

[0106] 및 이어서 모든 경우에:

[0107] (ii) 티오아릴화 - 티오아릴기를 도입함;

[0108] (iii) 아세틸화 및 방향족화 - 코어 벤젠 고리를 생성하고 아세틸기를 도입함;

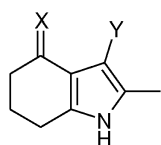
[0109] 및 후속적으로:

[0110] (iv) 탈보호화 (탈-에스테르화)- R^1 기를 제거함;

[0111] 여기서, 단계 (ii) 및 (iii)는 임의의 순서로 수행할 수 있다.

[0112] 또 다른 측면에서, 하기 화학식 XI의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

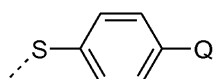
[0113] [화학식 XI]



[0114]

[0115] 식 중,

[0116] X는 =O, =N-OH 또는 =N-OC(O)Me이고;



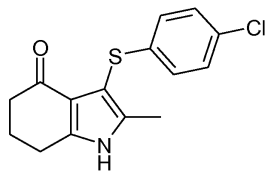
[0117] Y는 이고;

[0118] Q는 수소 또는 클로로이다.

[0119] 화학식 XI의 화합물은, 예를 들어 하기 반응식 VI에 기재된 경로를 사용하여 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용할 수 있다.

[0120] 한 실시양태에서, 화학식 XIa의 화합물이 제공된다:

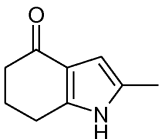
[0121] [화학식 XIa]



[0122]

[0123] 화학식 IIa 및 IVa 또는 IVb의 화합물로부터의 화학식 IIb의 화합물의 제조에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화학식 XIa의 화합물을 하기 화학식 XII의 화합물로부터 제조할 수 있다:

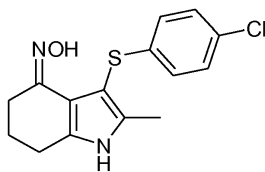
[0124] [화학식 XII]



[0125]

[0126] 또 다른 실시양태, 화학식 XIb의 화합물이 제공된다:

[0127] [화학식 XIb]



[0128]

[0129] 화학식 IIb로부터의 화학식 IIc의 화합물의 제조에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 화학식 XIb의 화합물을 화학식 XIa로부터 제조할 수 있다.

[0130] 한 실시양태에서 "히드로카르빌"은 수소 원자 및 1 내지 15개의 탄소 원자로 이루어진 라디칼이고, 여기서 히드로카르빌은 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화될 수 있고, 선형, 분지형 또는 시클릭 요소를 함유할 수 있다.

[0131] 한 실시양태에서 "헤테로시클릴"은 4-12 원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리계이고, 여기서 헤테로시클릴은 각각 N, S 및 O로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하며, 헤테로시클릴은 완전 포화, 부분 포화 또는 완전 불포화될 수 있다.

[0132] 당업자는 본 발명의 특정 화합물이 이성질체, 예를 들어 화학식 II의 화합물로서 존재할 수 있음을 인지할 것이다. 본 발명은, 달리 나타내지 않는 한, 본원에 묘사된 화합물의 모든 이성질체 형태 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0133] 본 명세서에서, 용어 "알킬"은 직쇄 및 분지쇄 알킬기 양자 모두 포함한다.

[0134] 개개의 알킬기, 예컨대 "프로필"에 대한 참조는 직쇄 형태에만 한정된 것이고, 개개의 분지쇄 알킬기, 예컨대 "이소프로필"에 대한 참조는 분지쇄 형태에만 한정된 것이다. 이러한 약속사항은 본 명세서에 기재된 다른 라디칼, 예컨대 알케닐 라디칼, 알킬닐 라디칼, 알콕시 라디칼 및 알카노일 라디칼에도 적용된다.

[0135] 예를 들어, "C₁₋₆알킬"에는 C₁₋₄알킬, C₁₋₃알킬, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 *t*-부틸이 포함된다.

[0136] 본 명세서에서, "C₂₋₆알케닐"에는 C₂₋₃알케닐, 부테닐, 이소부테닐, 1,5-헥사디엔-3-일이 포함된다.

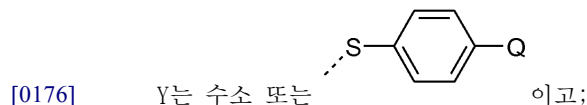
[0137] 용어 "C₂₋₆알킬닐"의 예에는 C₂₋₃알킬닐, 부티닐, 프로피닐 및 에티닐이 포함된다.

- [0138] 용어 " C_{1-6} 알콕시"의 예에는 C_{1-3} 알콕시, t -부틸옥시, 이소프로폭시, 부톡시, 에톡시 및 메톡시가 포함된다.
- [0139] 용어 " $(C_{1-6}$ 알킬)-S(O)_a- (여기서, a가 0 내지 2임)"의 예에는 " $(C_{1-6}$ 알킬)-S-", " $(C_{1-3}$ 알킬)-S(O)_a- (여기서, a가 0 내지 2임)", " $(C_{1-3}$ 알킬)-S(O)₂-", 이소프로필술폰, 프로필술폰, 메실 및 에틸술폰, 부탄술폰 및 이소펜틸술폰이 포함된다.
- [0140] 용어 " C_{1-6} 알콕시카르보닐"의 예에는 C_{1-3} 알콕시카르보닐, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐 및 이소펜톡시카르보닐이 포함된다.
- [0141] 용어 " C_{1-6} 알킬술폰"의 예에는 C_{1-3} 알킬술폰, 메실, 에틸술폰, 이소프로필술폰 및 이소부틸술폰이 포함된다.
- [0142] 용어 " C_{1-6} 알카노일"의 예에는 C_{1-3} 알카노일, 포르밀, 아세틸 및 프로피오닐이 포함된다.
- [0143] 용어 " N -(C_{1-6} 알킬)아미노"의 예에는 N -(C_{1-3} 알킬)아미노, 메틸아미노, 이소프로필아미노 및 이소헥실아미노가 포함된다.
- [0144] 용어 " N,N -(C_{1-6} 알킬)₂아미노"의 예에는 N,N -(C_{1-3} 알킬)₂아미노, N,N -디메틸아미노, N -이소프로필- N -메틸아미노 및 N -펜틸- N -에틸아미노가 포함된다.
- [0145] 용어 " N -(C_{1-6} 알카노일)- N -(C_{1-6} 알킬)아미노"의 예에는 N -(C_{1-3} 알카노일)- N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N -프로피오노일- N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N -프로피오노일아미노, N -아세틸- N -메틸아미노 및 N -아세틸- N -시클로프로필아미노가 포함된다.
- [0146] " N -(C_{1-6} 알킬)카르바모일"의 예에는 N -(C_{1-3} 알킬)카르바모일, N -이소펜틸아미노카르보닐, N -메틸아미노카르보닐 및 N -에틸아미노카르보닐이 포함된다.
- [0147] " N,N -(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일"의 예에는 N,N -(C_{1-3} 알킬)₂카르바모일, N -이소펜틸- N -에틸아미노카르보닐, N,N -디메틸아미노카르보닐 및 N -메틸- N -에틸아미노카르보닐이 포함된다.
- [0148] " N -(C_{1-6} 알킬)술파모일"의 예에는 N -(C_{1-3} 알킬)술파모일, N -이소펜틸술파모일, N -메틸술파모일 및 N -에틸술파모일이 포함된다.
- [0149] " N,N -(C_{1-6} 알킬)₂술파모일"의 예에는 N,N -(C_{1-3} 알킬)₂술파모일, N -이소펜틸- N -에틸술파모일, N,N -디메틸술파모일 및 N -메틸- N -에틸술파모일이 포함된다.
- [0150] R¹이 수소인 본 발명의 화합물로부터 형성된 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 유기 염기와의 염, 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리에탄올아민과의 염일 수 있다.
- [0151] R¹이 염기성 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 염은, 예를 들어 무기 또는 유기 산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 시트르산 또는 말레산과의 산-부가 염이다.
- [0152] R¹이 산성 기를 함유하는 본 발명의 화합물의 염은, 예를 들어 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 유기 염기와의 염, 예를 들어 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리에탄올아민과의 염이다.
- [0153] 한 실시양태에서, R¹은 수소 또는 임의로 치환된 히드로카르빌이다.
- [0154] 한 실시양태에서, "히드로카르빌" 및 "헤테로시클릴" 상의 임의적 치환기는 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)아미노, C_{1-6} 알콕시카르보닐, N -(C_{1-6} 알카노일)- N -(C_{1-6} 알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N -(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일, N -(C_{1-6} 알킬)술파모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂술파모일 및 $(C_{1-6}$ 알킬)-S(O)_a- (여기서, a는 0 내지 2임)로부터 선택된다.

- [0155] 추가적 실시양태에서, R^1 은 수소 또는 비치환 히드로카르빌이다.
- [0156] 추가적 실시양태에서, R^1 은 수소이다.
- [0157] 추가적 실시양태에서, R^1 은 임의로 치환된 히드로카르빌이다.
- [0158] 추가적 실시양태에서, R^1 은 비치환 히드로카르빌이다.
- [0159] 추가적 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 임의로 치환된 페닐 및 임의로 치환된 벤질로부터 선택된다.
- [0160] 추가적 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 여기서, 페닐 및 벤질은 하나 이상의 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)- N -(C_{1-6} 알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N -(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일, N -(C_{1-6} 알킬)술파모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂술파모일 또는 (C_{1-6} 알킬)-S(O)_a- (여기서, a는 0 내지 2임)로 임의로 치환된다.
- [0161] 추가적 실시양태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 여기서, 페닐 및 벤질은 하나 이상의 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)- N -(C_{1-6} 알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N -(C_{1-6} 알킬)카르바모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂카르바모일, N -(C_{1-6} 알킬)술파모일, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂술파모일 또는 (C_{1-6} 알킬)-S(O)_a- (여기서, a는 0 내지 2임)로 임의로 치환된다.
- [0162] 추가적 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택된다.
- [0163] 추가적 실시양태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택된다.
- [0164] 추가적 실시양태에서, R^1 은 수소 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.
- [0165] 추가적 실시양태에서, R^1 은 수소 및 에틸로부터 선택된다.
- [0166] 추가적 실시양태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬이다.
- [0167] 추가적 실시양태에서, R^1 은 에틸이다.
- [0168] 추가적 실시양태에서, Q는 클로로이다.
- [0169] 추가적 실시양태에서, X는 =O 또는 =N-OH이다.
- [0170] 추가적 실시양태에서, X는 =N-OC(O)Me이다.
- [0171] 추가적 실시양태에서, X는 =O이다.
- [0172] 추가적 실시양태에서, X는 =N-OH이다.
- [0173] 따라서, 한 실시양태에서 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:
- [0174] R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 여기서, 페닐 및 벤질은 하나 이상의 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알카노일, N -(C_{1-6} 알킬)아미노, N,N -(C_{1-6} 알킬)₂아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)아미노, N -(C_{1-6} 알카노일)- N -(C_{1-6} 알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N -

(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, N-(C₁₋₆알킬)술파모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂술파모일 또는 (C₁₋₆알킬)-S(O)_a- (여기서, a는 0 내지 2임)로 임의로 치환되고;

[0175] X는 =O 또는 =N-OH이고;

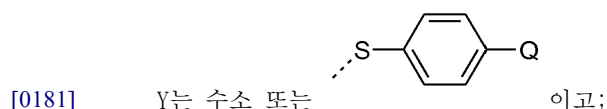


[0177] Q는 수소 또는 클로로이다.

[0178] 추가적 실시양태에서, 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0179] R¹은 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₆시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 여기서, 페닐 및 벤질은 하나 이상의 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, N-(C₁₋₆알카노일)아미노, N-(C₁₋₆알카노일)-N-(C₁₋₆알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N-(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, N-(C₁₋₆알킬)술파모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂술파모일 또는 (C₁₋₆알킬)-S(O)_a- (여기서, a는 0 내지 2임)로 임의로 치환되고;

[0180] X는 =O 또는 =N-OH이고;

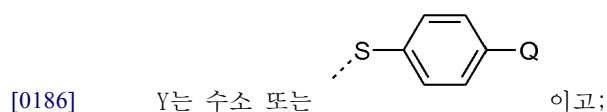


[0182] Q는 수소 또는 클로로이다.

[0183] 추가적 실시양태에서, 제약 중간체로서 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다:

[0184] R¹은 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₆시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 여기서, 페닐 및 벤질은 하나 이상의 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, N-(C₁₋₆알카노일)아미노, N-(C₁₋₆알카노일)-N-(C₁₋₆알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N-(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, N-(C₁₋₆알킬)술파모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂술파모일 또는 (C₁₋₆알킬)-S(O)_a- (여기서, a는 0 내지 2임)로 임의로 치환되고;

[0185] X는 =O 또는 =N-OH이고;

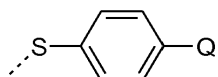


[0187] Q는 수소 또는 클로로이다.

[0188] 추가적 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다:

[0189] R¹은 C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₃₋₆시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고; 여기서, 페닐 및 벤질은 하나 이상의 할로, 니트로, 시아노, 히드록시, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, N-(C₁₋₆알카노일)아미노, N-(C₁₋₆알카노일)-N-(C₁₋₆알킬)아미노, 카르바모일, 술파모일, N-(C₁₋₆알킬)카르바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카르바모일, N-(C₁₋₆알킬)술파모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂술파모일 또는 (C₁₋₆알킬)-S(O)_a- (여기서, a는 0 내지 2임)로 임의로 치환되고;

[0190] X는 =O 또는 =N-OH이고;

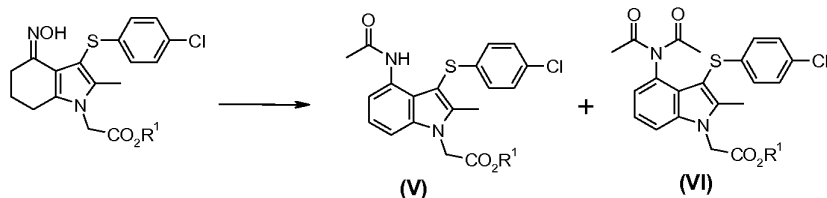


- [0191] Y는 수소 또는 이고;
- [0192] Q는 수소 또는 클로로이다.
- [0193] 추가적 실시양태에서, 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:
- [0194] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;
- [0195] X는 =O 또는 =N-OH이고;
- [0196] Y는 수소 또는 4-클로로페닐설파닐이다.
- [0197] 추가적 실시양태에서, 제약 중간체로서 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다:
- [0198] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;
- [0199] X는=O 또는 =N-OH이고;
- [0200] Y는 수소 또는 4-클로로페닐설파닐이다.
- [0201] 추가적 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다:
- [0202] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;
- [0203] X는 =O 또는 =N-OH이고;
- [0204] Y는 수소 또는 4-클로로페닐설파닐이다.
- [0205] 추가적 실시양태에서, 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:
- [0206] R^1 은 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0207] X는 =O 또는 =N-OH이고;
- [0208] Y는 수소 또는 4-클로로페닐설파닐이다.
- [0209] 추가적 실시양태에서, 제약 중간체로서 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다:
- [0210] R^1 은 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0211] X는 =O 또는 =N-OH이고;
- [0212] Y는 수소 또는 4-클로로페닐설파닐이다.
- [0213] 추가적 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 아래와 같은 상기 묘사된 화학식 II의 화합물 또는 그의 염의 용도가 제공된다:
- [0214] R^1 은 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;
- [0215] X는 =O 또는 =N-OH이고;
- [0216] Y는 수소 또는 4-클로로페닐설파닐이다.
- [0217] 본 발명의 추가적 측면은, 상기 묘사된 화학식 IIc의 화합물을 아세틸화제와 반응시키고; 여기서, R^1 의 값은 상기 정의된 바와 같고 Q는 클로로이고; 그 후, 산 또는 염기와 임의로 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 제약 화합물 또는 그의 염 또는 에스테르의 제조 방법을 제공한다.

[0218] 산 또는 염기와의 반응은 에스테르기의 가수분해 (R^1 이 수소 이외의 것인 경우)를 달성하여 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0219] 중간체 생성물 혼합물은 화학식 V의 목적하는 아미드를 함유할 수 있거나, 또는 반응식 II에 보여지는 바와 같이 화학식 V의 아미드 및 화학식 VI의 이미드의 혼합물을 포함할 수 있다:

[0220] [반응식 II]



[0221]

[0222] 아미드 (V) 및 이미드 (VI)의 혼합물은 유기 공용매, 예를 들어 에탄올의 존재하에서 수성 산으로 처리하여 우선하게 아미드 (V)로 전환시킬 수 있다. 대안적으로, 혼합물은 이미드가 아미드로 전환되는 조건하에서 탈-에스테르화 (가수분해)시킬 수 있고, 단리된 생성물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다. 탈-에스테르화 이전에 순도를 증가시키기 위하여 아미드 (V)를 용매, 예컨대 에탄올로부터 임의로 재결정화시킬 수 있다.

[0223] 한 실시양태에서, 상기 묘사된 바와 같은 화학식 IIc의 화합물 II의 화합물을 아세틸화제와 반응시키는 것을 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 R^1 의 값은 청구항 제1항 내지 제8항에 정의된 바와 같고, Q는 클로로이다.

[0224] 따라서, 한 실시양태에서, 상기 묘사된 바와 같은 화학식 IIc의 화합물을 아세틸화제와 반응시키고; 여기서, R^1 의 값은 상기 정의된 바와 같고 Q는 클로로이고; 그 후, 탈-에스테르화시켜 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공하는 것을 포함하는, 화학식 I의 제약 화합물 또는 그의 염 또는 에스테르의 제조 방법이 제공된다.

[0225] 탈-에스테르화 방법에는 염기 또는 산과의 반응 또는 촉매의 존재하에서 수소와의 반응이 포함될 수 있다.

[0226] 한 실시양태에서, 탈-에스테르화 방법에는 염기와의 반응이 포함될 수 있다.

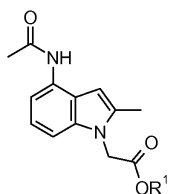
[0227] 놀랍게도, 특정 반응 조건이 이미드의 형성을 유리하게 저해한다는 것이 밝혀졌다. 이는, 예를 들어 반응시간을 약 4.5시간으로 유지하기 위하여, 아세트산 무수물의 양을 4몰 당량으로 감소시키고, 85°C에서 요오드화나트륨을 사용함으로써 달성된다.

[0228] 적합한 염기의 예는 무기 염기, 예를 들어 금속 수산화물, 예를 들어 LiOH, NaOH 또는 KOH이다.

[0229] 상기 논의된 바와 같이, 화학식 IIId의 화합물은 제약 화합물 (I) 또는 그의 염의 제조를 위한 중간체로서 놀라운 정도로 유용한 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 추가적 측면에서, 상기 묘사된 바와 같은 화학식 IIId의 화합물을 아세틸화제와 반응시키는 것을 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 R^1 은 상기 정의된 바와 같다.

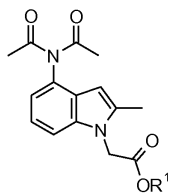
[0230] 이 반응의 생성물은 아미드 (VII) 및 이미드 (VIII)이다.

[0231] [화학식 VII]



[0232]

[0233] [화학식 VIII]



[0234]

[0235] 이러한 생성물은 혼합물로서 다음 단계로 진행될 수 있으며, 합성의 후기에 사용되는 가수분해 조건은 이미드에서 목적하는 아미드로의 전환을 야기하여 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 수득된다.

[0236] 화학식 IIc 및 IIId의 화합물을 포함하는 아세틸화 공정은 용매, 예컨대 방향족 탄화수소 용매, 예를 들어 톨루엔, 크실렌 또는 메시틸렌 또는 케톤 용매, 예를 들어 메틸이소부틸케톤 (MIBK), 메틸에틸케톤 (MEK), 카르복실산 용매, 예를 들어 아세트산 또는 에테르 용매, 예를 들어 2-메틸테트라히드로푸란 중에서 수행할 수 있다.

[0237] 화학식 IIc 및 IIId의 화합물을 포함하는 아세틸화 공정은 승온에서, 예를 들어 약 140℃ 이하에서 최량으로 작용한다.

[0238] 본 발명의 추가적 측면은, 화학식 IIc 또는 IIId의 화합물의 아세틸화제와의 반응을 요오다이드 염의 존재하에서 수행하는 개선된 방법을 제공한다.

[0239] 놀랍게도, 반응 중 요오다이드 염의 존재는 반응이 효율적으로 진행하는데 요구되는 정도로 온도를 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 요오다이드 염의 예는 금속 요오다이드, 예를 들어 KI, NaI, LiI 및 암모늄 요오다이드 염, 예를 들어 (C₁₋₆알킬)₄NI, 예를 들어 테트라-*n*-부틸암모늄 요오다이드이다. 이러한 공정에 요구되는 반응 온도는, 반응 혼합물 중에 요오다이드 염을 포함시킴으로써, 훨씬 더 높은 온도에서 80-100℃로 감소될 수 있다. 요오다이드 염의 화학량보다 적은 양이 유익한 효과를 제공하기에 충분하다.

[0240] 유리하게 감소된 온도에서의 효율적인 반응을 가능하게 하는, 요오다이드 염이 존재하지 않는 다른 조건을 발견하였다. 놀랍게도 반응에서 공용매로서 카르복실산의 사용은, 유리하게 감소된 온도에서의 효율적인 반응을 초래한다.

[0241] 따라서, 본 발명의 추가적 측면은, 화학식 IIc 또는 IIId의 화합물의 아세틸화제과의 반응을 카르복실산 공용매의 존재하에서 수행하는 개선된 공정을 제공한다.

[0242] 적합한 카르복실산 공용매는 1 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 카르복실산, 예를 들어 아세트산일 수 있다.

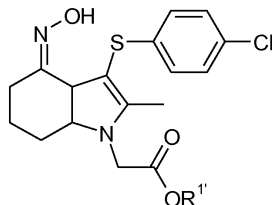
[0243] 예를 들어, 크실렌 또는 메시틸렌 및 아세트산의 50:50 혼합물의 사용은 105-110℃의 온도에서 요오다이드 촉매의 부재하에서 반응이 진행되도록 하는 반면, 5 mol%의 요오드화나트륨 또는 테트라부틸암모늄 요오다이드의 존재하에 동일한 용매 혼합물에서는 반응이 95-100℃의 보다 낮은 온도에서 진행된다.

[0244] 본 발명의 추가적 측면은, 화합물 (IIc) 또는 (IIId)를 포함하는 아세틸화 공정을 루이스 산의 존재하에서 수행하는 개선된 방법을 제공한다. 루이스 산의 한 예는 FeCl₃이다. 놀랍게도 루이스 산의 존재는, 산이 존재하지 않는 경우에 요구되는 온도보다 훨씬 낮은 온도에서 아세틸화 반응이 효율적으로 진행되도록 하는 것으로 밝혀졌다. FeCl₃의 존재는 반응이 70℃ 정도의 낮은 온도에서도 진행되도록 한다.

[0245] 아세틸화제는 당업자에게 널리 공지되어 있다. 화학식 IIc 및 IIId의 화합물을 포함하는 아세틸화 공정에 사용할 수 있는 아세틸화제에는 아세트산 무수물, 아세틸 할라이드, 예컨대 아세틸 클로라이드 및 티오에스테르, 예컨대 페닐 티오아세테이트가 포함된다. 페닐 티오아세테이트는 동일 조건하에서 아세트산 무수물을 단독으로 사용했을 때보다 우수한 전환율을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 대안적으로, 상기 방법에서 다른 아실화제, 예를 들어 벤조산 무수물 또는 피발산 무수물을 사용할 수 있다. 이러한 반응의 생성물 중 아미드기는 이후 가수분해되어 아민을 생성하고, 그 후 아세틸화제를 사용하여 아세틸화되어야 한다.

[0246] 또 다른 추가적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIAA의 화합물을 아실화제와 반응시키고, 이후 탈-에스테르화시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

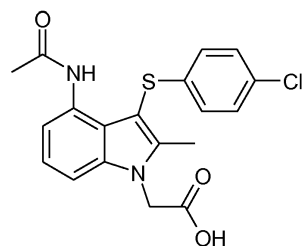
[0247] [화학식 IIAA]



[0248]

[0249] (식 중, R^{1'}은 수소 또는 C₁₋₆알킬임)

[0250] [화학식 I]



[0251]

[0252] 한 실시양태에서, R¹은 수소 또는 에틸이다.

[0253] 한 실시양태에서, 아실화제는 Ac₂O이다.

[0254] 한 실시양태에서, 상기 방법은 크실렌 및 요오드화나트륨의 존재하에서 수행한다.

[0255] 또 다른 추가적 실시양태에서, 본 발명은 청구항 제11항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에 따라 제조된 화학식 I의 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0256] 본 발명의 다양한 측면은 하기 실시예로 예시된다. 하기 반응식 III, IV, V 및 VI에서 세 개의 경로가 예시된다.

[0257] 약어 및 일반적 절차:

[0258] 사용되는 분석 기술에는 기체 크로마토그래피 (GC), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 액체 크로마토그래피 - 질량 분광측정 (LC-MS) 및 초-고성능 액체 크로마토그래피 - 질량 분광분석법 (UHPLC-MS)이 포함된다. 질량 분석 데이터 (*m/z*)는 관찰된 피크(들)의 배정과 함께 제공된다. 핵 자기 공명 (NMR) 데이터는 달리 제시되지 않는 한, d₆-디메틸설폭시드 중에서 300MHz, 400Mz 또는 500Mhz에서 획득하였다. 표준 약어를 사용하였다 (s = 1중항, d = 2중항, m = 다중항, dd = 2중항의 2중항, t = 3중항, q = 4중항, br = 넓음). 사용된 용매에는 에탄올 (EtOH), 메탄올 (MeOH), 테트라히드로푸란 (THF), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 메틸이소부틸케톤 (MIBK), 메틸 *tert*-부틸 에테르 (MTBE) 및 아세트산 (AcOH)이 포함된다. 일반적으로, 반응은 질소의 대기하에서 수행하였다. 달리 기재되지 않는 한, 절차는 상온 (실온, r.t.)에서 수 시간 (h) 또는 수 분 (min) 동안 교반하면서 수행하였다. 물 당량은 명기된 제한 시약에 대한 시약의 물 당량을 나타낸다. Rel vol (상대적 부피)은 명기된 제한 시약의 단위 질량에 대한 용매의 양을 나타내며, 예를 들어 L/kg이다. Rel wt (상대적 중량)는 명기된 제한 시약의 단위 중량에 대한 재료의 중량의 양을 나타내며, 예를 들어 kg/kg이다. HPLC, GC 및 NMR에 의한 어세이는 완전히 특징규명된 참조 표준에 대해 당업계에 널리 공지된 표준 절차를 사용하여 수행하였다. TCCA = 트리클로로이소시아누르산이다. GC 분석은 캐리어 기체로서 질소를 사용하고 적절한 온도 구배 및 화염 이온화 검출을 사용하여 DB-1 컬럼 (30m x 0.25mm 내부 직경, 0.25 μ m) 상에서 수행할 수 있다. HPLC 분석은 워터스 시메트리 (Waters Symmetry) C18 컬럼 (150mm x 3.0mm, 3.5 μ m) 또는 조르박스 (Zorbax) SB-C8 컬럼 (150mm x 3.0mm, 3.5 μ m) 또는 히크롬 에이스 (Hichrom Ace) 페닐 컬럼 (50mm x 3.0mm, 3 μ m) 상에서, TFA로 완충시킨 적절한 수성 아세토니트릴 구배로 용리하고 UV 검출 (230 또는 250nm)하여 수행할 수 있다. UHPLC는 BEH C18 컬럼 (100mm x 2.1mm, 1.7 μ m) 또는 BEH 페닐 (100mm x 2.1mm, 1.7 μ m) 상에서, TFA 또는 아세트산암모늄으로 완충

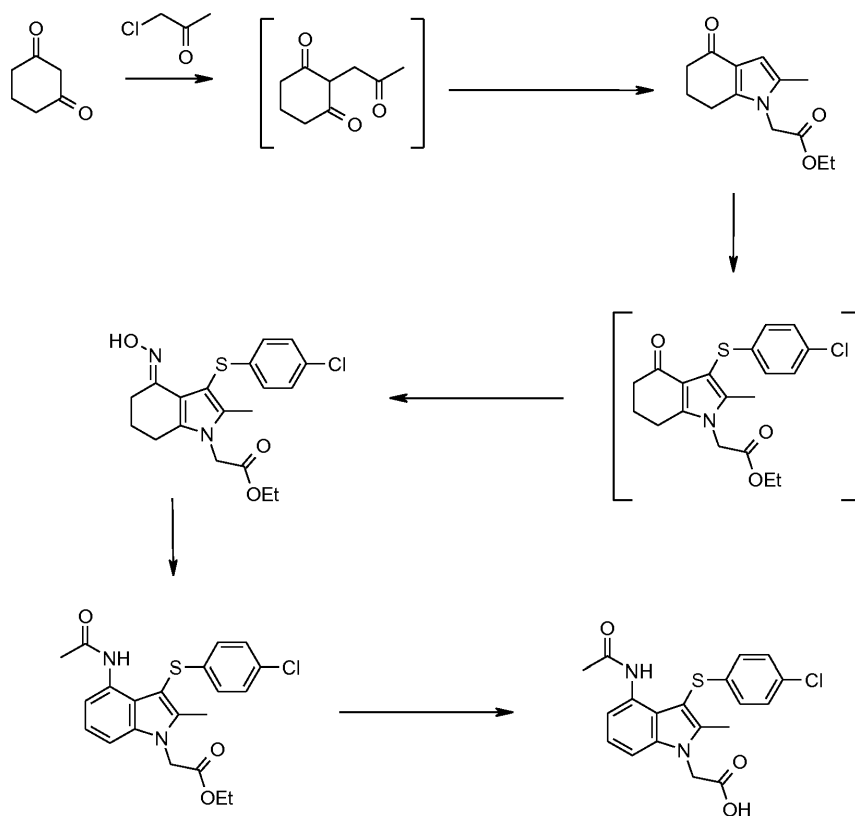
시킨 적절한 수성 아세토니트릴 구배로 용리하고 각각 UV 검출 (250nm)하여 수행하였다. UHPLC-MS는 3.5kV의 모세관 전압 및 10에서 60V로 증가하는 콘 전압에서 +ve 또는 -ve 전자분무 이온화를 이용하여 수행할 수 있다. LC-MS는 히크롬 에이스 패널 컬럼 (50mm x 3.0mm, 3 μ m) 상에서, TFA로 완충시킨 적절한 수성 아세토니트릴 구배로 용리하고 조합된 APCI / +ve 전자분무 이온화를 이용하여 UV 검출 (230nm)하여 수행할 수 있다.

[0259]

경로 1

[0260]

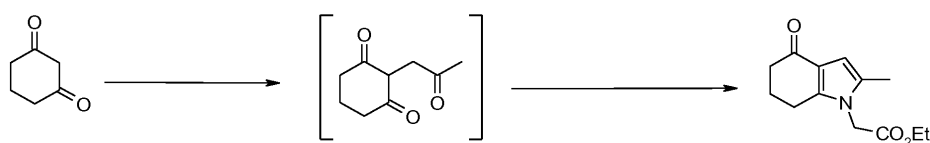
[반응식 III]



[0261]

[0262]

에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트



[0263]

[0264]

물 (4.0L) 중 KOH (2.54kg, 2.26kg (어세이에 대해 보정됨), 40.2몰)의 용액을 30분에 걸쳐 EtOH (16.2L) 중 시클로헥산-1,3-디온 (4.53kg, 4.51kg (어세이에 대해 보정됨), 40.2몰)의 용액에 첨가하고 그 동안 온도를 30 $^{\circ}$ C 미만으로 유지하였다. 15분 동안 실온에서 교반한 후, 새로 증류한 클로로아세톤 (4.39kg, 3.83kg (어세이에 대해 보정됨), 41.4mol)을 혼합물에 천천히 첨가하고 그 동안 온도를 25-28 $^{\circ}$ C로 유지하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 그 후, 무기 부산물을 여과하여 제거하고 EtOH (4.5L)를 사용하여 필터 상에서 세척하였다. 여과물을 조합하여 2-(2-옥소프로필)시클로-헥산-1,3-디온을 EtOH 중의 용액으로 수득하였다 (GC에 의한 어세이 26.5% w/w; GC에 의한 순도: 82.3 면적%). 이 용액을 반응기로 전달하고 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 염 (6.41kg, 6.17kg (어세이에 대해 보정됨), 44.2몰)을 교반하면서 실온에서 첨가하고 아세트산나트륨 3수화물 (6.04kg, 6.02kg (어세이에 대해 보정됨), 44.3몰)을 첨가하였다. 혼합물을 에탄올 (28.9L)로 희석한 후 2시간 동안 환류 가열하였다. 40L의 증류물이 수집될 때까지 EtOH를 진공하 (-0.850 내지 -0.900 bar)에 30 $^{\circ}$ C에서 제거하였다. 잔류물을 0 $^{\circ}$ C까지 냉각시킨 후, 물 (15L)을 첨가하고, 그 동안 온도를 0-5 $^{\circ}$ C로 유지하였다. 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반한 후, 분리되어 나온 고체를 여과하여 수집한 후, 진공하에 35 $^{\circ}$ C에서 질소 블리드를 이용하여 건조시켜 표제 화합물을 고체로 수득하였다; 6.7kg; 1 H NMR에 의한 어

세이: 86.6% w/w; 어세이에 대해 보정된 중량: 5.80kg (2 단계에 걸쳐 61%); GC에 의한 순도: 96.0 면적%; m/z : 235 (MH^+);

1H -NMR: ($CDCl_3$) 1.27-1.32 (3H, t), 2.10-2.17 (2H, m),

2.19 (3H, s), 2.42-2.46 (2H, t), 2.65-2.69 (2H, t), 4.21-4.28 (2H, m), 4.51 (2H, s) 및 6.27 (1H, s).

[0265]

[0266] 에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트를 합성하는 대안적 절차

[0267] 대안적 절차 1

[0268] 실온의 물 (36mL) 중 수산화칼륨 (23.58g, 20.0g (어세이에 대해 보정됨), 357mmol)의 용액을 교반하면서 (발열성 첨가) 에탄올 (144mL) 중 1,3-시클로헥산디온 (39.97g, 356mmol)의 용액에 첨가하였다. 15분 동안 20℃에서 교반한 후, 재증류한 클로로아세톤 (37.62g, 33.9g (어세이에 대해 보정됨), 366mmol)을 한번에 첨가하고 반응 혼합물을 20시간 동안 20℃에서 교반하였다. 무기 부산물을 여과하여 제거하고 필터 케이크를 에탄올 (40mL)로 세척하고 여과물을 조합하여 2-(2-옥소-프로필)시클로헥산-1,3-디온을 수성 에탄올 중의 용액으로 수득하였다. 이 용액에 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (54.73g, 392mmol) 및 무수 아세트산나트륨 (32.19g, 392mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류 가열 (75℃ 내부 온도)한 후, 20℃로 냉각시키고 19시간 동안 교반하였다. 혼합물을 환류 가열하고 (내부 온도 75℃), 물 (116mL)을 첨가하고, 20℃로 30분에 걸쳐 냉각시켰다. 소량의 2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)-아세트산, 에틸 에스테르를 시드 (10mg)로서 첨가하고, 수 분 후, 생성물의 결정화가 관찰되었다. 슬러리를 30분 동안 교반한 후, 5℃로 냉각시키고 18시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 수집하고, 물 (2 x 80mL)로 세척하고, 이어 *tert*-부틸 메틸 에테르 (2 x 80mL)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 20시간 동안 건조시켜 에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트를 연황색 결정질 고체 41.77g (49.8% 수율)으로 수득하였다. MP 105.1 내지 105.4℃. 1H -NMR에 의한 어세이 99.3% w/w. GC에 의한 순도 100 면적%.

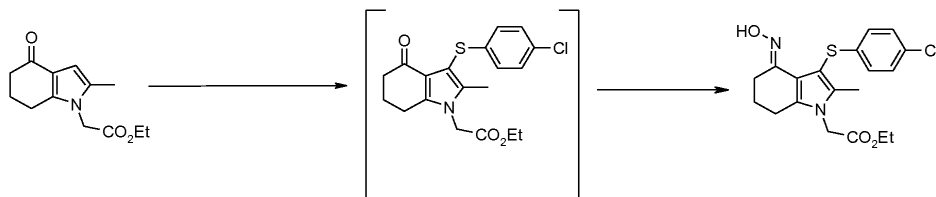
[0269] 대안적 절차 2

[0270] 반응 용기 1에서, 수산화칼륨 (11.78g, 10.0g (어세이에 대해 보정됨), 178mmol)을 물 (72mL) 중에 교반하면서 용해시킨 후 (고도로 발열성), 용액을 다시 20℃로 냉각시켰다. 1,3-시클로헥산디온 (20.0g, 178mmol)을 첨가하고 (발열성 첨가), 생성된 암적색 용액을 20℃에서 5분 동안 교반하였다. 재증류한 클로로아세톤 (18.9g, 17.0g (어세이에 대해 보정됨), 184mmol)을 한번에 첨가하고, 에탄올 (18mL) 중에서 행구고, 반응 혼합물을 밤새 20℃에서 교반하였다. 2-(2-옥소프로필)시클로헥산-1,3-디온의 생성된 용액 (부피 124mL)을 동일한 네 분량으로 나누었다. 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (6.85g, 49.0mmol), 무수 아세트산나트륨 (4.02g, 49.0mmol), 물 (26.5mL) 및 에탄올 (5.0mL)을 반응 용기 2에 채우고 교반을 시작하였다. 그 후, 상기 제조된 2-(2-옥소프로필)시클로헥산-1,3-디온의 용액의 한 분량 (31mL)을 반응 용기 2의 내용물에 교반하면서 첨가하고 생성된 혼합물을 75℃로 가열하고 2시간 동안 이 온도를 유지한 후, 20℃로 55분에 걸쳐 냉각시켰다. 밤새 20℃에서 교반한 후, 고체를 여과하여 수집하고, 물 (10mL), *tert*-부틸 메틸 에테르 (2 x 10mL)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 20시간 동안 건조시켜 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)-아세트산 에틸 에스테르를 베이지색 고체 5.88g (56.0% 수율)으로 수득하였다. MP 101.2 내지 103.5℃. 1H -NMR에 의한 어세이 95.3%w/w. GC에 의한 순도 99.25 면적%.

[0271] 대안적 절차 3

[0272] 물 (0.9rel vol) 중 수산화칼륨 (1.0몰 당량)의 용액을 물 (1.1rel vol) 중 1,3-시클로헥산디온 (1.0몰 당량, 제한 시약)의 현탁액에 교반하면서 대략 1시간 동안 첨가했고, 그 동안 온도를 30℃ 미만으로 유지하였다. 추가로 15분 후, 클로로아세톤 (1.03몰 당량)을 대략 4시간에 걸쳐 첨가한 후, 반응 혼합물을 밤새 20℃에서 교반하였다. 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (1.1몰 당량) 및 에틸 아세테이트 (2rel vol)를 첨가하고, 이어 아세트산나트륨 (1.1몰 당량) 및 물 (2rel vol)을 첨가하였다. 반응 혼합물 60℃에서 2시간 동안 가열한 후, 50℃로 냉각시키자, 수성 상이 분리되어 이를 버렸다. MTBE (4rel vol)를 유기 상에 첨가하고, 용액을 50℃까지 다시 가온시킨 후, 35℃까지 20분에 걸쳐 냉각시켰다. 에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트 (0.0001몰 당량)의 시드를 첨가하고 혼합물을 5℃까지 60분에 걸쳐 냉각시키고 밤새 숙성시켰다. 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 물 (2rel vol)로 세척하고, 이어 MTBE (2 x 2rel vol)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 62% 수율; 순도 98% w/w로 수득하였다.

[0273] 에틸 [3-(4-클로로-페닐술파닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트



[0274]

[0275] TCCA (1.16kg, 5.01몰)를 EtOAc (56L) 중 비스-(4-클로로-페닐)디설피드 (4.83kg, 4.80kg (어세이에 대해 보정됨), 16.7몰)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 이 온도에서 45분 동안 유지하였다. 에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트 (6.48kg, 5.61kg (어세이에 대해 보정됨), 23.9몰)를 세 분량으로 첨가하였다 (약간 발열성). 30분 동안 교반한 후 샘플을 HPLC에 의한 분석을 위해 제거한 후, 물 (22.5L) 중 NaHCO₃ (1.12kg, 13.3몰)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분에 걸쳐 실온에서 가온시키고, 추가로 15분 동안 교반한 후, 고체 부산물을 여과하여 제거하고 EtOAc (6.5L)로 세척하였다. 여과물을 조합하고, 상들이 분리되도록 하였다. 수성 층을 분리하고 EtOAc (11.2L)로 추출하였다. 유기 층을 조합하고 분석하자 HPLC에 의한 어세이로 9.2% w/w 및 HPLC에 의한 순도 77.7 면적%로 나타났다. 그 후, ~10-12L의 부피 (증류물 부피 ~60L)가 남을 때까지 유기 용액을 진공하에서 농축시켰다. EtOH (38.9L)를 잔류물에 첨가하고 ~35L의 증류물이 수집될 때까지 증류를 계속하여 중간체 에틸 [3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트가 EtOH 중의 용액으로 남았다. 이 용액에 추가로 EtOH (6.5L)를 첨가하고, 이어 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.15kg, 30.9몰) 및 무수 아세트산나트륨 (2.60kg, 2.55kg (어세이에 대해 보정됨), 31.1몰)을 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 환류 가열하였다. 1시간에 걸쳐 실온으로 냉각시킨 후, 고체 생성물을 여과하여 수집하였다. 반응기를 50% v/v 에탄올:물 (13L)로 행구고 이를 필터로 전달하였다. 필터 상에서 약간 건조시킨 후, 습한 생성물을 반응기로 전달하고 물 (42L)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고 30분 동안 교반한 후, 실온으로 다시 냉각시켰다. 고체 생성물을 여과하여 수집한 후, 습한채로 반응기에 다시 채우고 에탄올 (19.4L) 중에 실온에서 30분 동안 슬러리화시켰다. 고체를 여과하여 수집하고, 에탄올 (9.7L)로 세척하고, 이어 새로운 에탄올 (6.5L)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 고체로 수득하였다; 7.00kg; ¹H NMR에 의한 어세이 87.5% w/w; 6.1kg (어세이에 대해 보정됨) (2 단계에 걸쳐 65%); HPLC에 의한 순도: 88.4 면적%; m/z: 393 (MH⁺);

¹H NMR:

1.20-1.25 (3H, t), 1.79-1.86 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.50-2.51 (2H, t), 2.54-2.59 (2H, t), 4.15-4.22 (2H, m), 4.83 (2H, s), 6.92-6.95 (2H, d), 7.21-7.24 (2H, d) 및 10.22 (1H, s).

[0276]

[0277] 중간체 에틸 [3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트의 단리된 샘플에 대한 데이터:

¹H NMR: (CDCl₃) 1.33-1.37 (3H,

t), 2.14-2.23 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.45-2.49 (2H, t), 2.74-2.78 (2H, t), 4.27-4.35 (2H, m), 4.64 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, d) 및 7.13-7.17 (2H, d).

[0278]

[0279] 중간체 에틸 [3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 합성하는 대안적 절차

[0280]

비스-(4-클로로페닐)디설피드 (7.39g, 25.7mmol)를 반응 용기 1 내의 EtOAc (86.5mL) 중에 용해시키고, 그 동안 혼합물을 교반하면서 5℃로 냉각시켜, 연황색 용액을 수득하였다. 그 후, 술폰릴 클로라이드 (2.1mL, 25.7mmol)를 한변에 첨가하여 (약간 발열성), 15분 후에 오렌지색 용액을 수득하였다. 제2 반응 용기에서 에틸 2-(2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트 (8.65g, 36.8mmol)를 교반하면서 EtOAc (34.6mL) 중에 슬러리화시키고, 그 동안 혼합물을 5℃로 냉각시켰다. 앞서 제조한 반응 용기 1 내의 미리 냉각시킨 용액을 제2 용기에 10분에 걸쳐 동일한 네 분량으로 첨가했고, 그 동안 온도를 5-10℃ 범위로 유지하여, 소량의 불용성 물질을 함유하는 암갈색 용액의 형성을 초래하였다. 그 후, 혼합물을 90분에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온시켰다. 물 (34.6mL) 중 탄산수소나트륨 (1.73g, 20.6mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 2상 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 층이 분리되도록 둔 후, 수성 상을 버렸다. 상부 유기 상을 황산마그네슘 상에서

건조시키고, 이를 후속하여 여과하여 제거하여 에틸 아세테이트 중 중량 132.6g의 에틸 2-(2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트의 용액을 수득하였다. HPLC에 의한 어세이 8.4% w/w, 따라서 11.1g 에틸 2-(2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트가 존재하였다 (80% 수율).

[0281] 에틸 [3-(4-클로로페닐sul과닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트를 합성하는 대안적 절차

[0282] 대안적 절차 1

[0283] 용기 1 내에서, 비스-(4-클로로벤젠)디설피드 (0.53몰 당량)를 에틸 아세테이트 (3.5rel vol) 중에 교반하면서 현탁시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 술폰릴 클로라이드 (0.53몰 당량)를 한번에 첨가하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (0.5rel vol) 중에서 세척하고, 혼합물을 대략 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트 (1.0몰 당량, 제한 시약) 및 에틸 아세테이트 (5rel vol)를 용기 2에 채우고, 혼합물을 20℃에서 교반하였다. 용기 1의 내용물을 용기 2의 혼합물에 대략 30분에 걸쳐 첨가하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (0.5rel vol) 중에서 세척하였다. 수성 탄산나트륨 (1M, 1.45몰 당량)을 천천히 첨가하고 (기체 발생), 혼합물을 교반한 후, 층이 분리되도록 둔 후, 하부 수성 상을 버렸다. 물 (5rel vol) 중 염화나트륨 (1.45몰 당량)의 용액을 유기 상에 첨가하고, 혼합물을 교반한 후, 층이 분리되도록 둔 후, 하부 수성 상을 버렸다. 유기 층을 약 4rel vol으로 대기압에서 증류하여 농축시켰다. 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.0몰 당량)를 20℃에서 농축물에 채우고, 이어 트리부틸아민 (1.0몰 당량) 및 에탄올 (2rel vol)을 채우고, 생성된 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 고체를 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트 (2 x 2rel vol)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 87.3% 수율; 순도 99% w/w로 수득하였다.

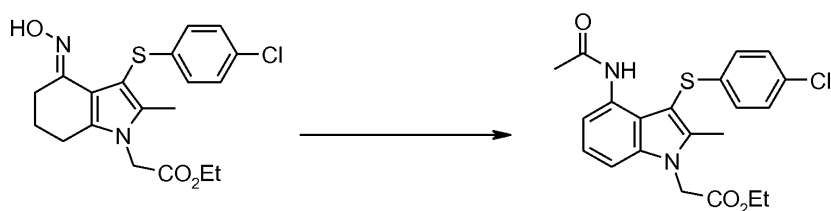
[0284] 대안적 절차 2

[0285] 용기 1에서, 비스-(4-클로로벤젠)디설피드 (0.53몰 당량)를 교반하면서 에틸 아세테이트 (4rel vol) 중에 현탁시키고 혼합물을 5℃까지 냉각시켰다. 술폰릴 클로라이드 (0.53몰 당량)를 한번에 첨가하고 혼합물을 5℃에서 대략 1시간 동안 교반하였다. 에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트 (1.0당량, 제한 시약) 및 에틸 아세테이트 (5rel vol)를 용기 2에 채우고 혼합물을 20℃에서 교반하였다. 용기 1의 내용물을 용기 2의 혼합물에 대략 30분에 걸쳐 첨가하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (0.5rel vol)로 세척하였다. 트리에틸아민 (1.0몰 당량)을 첨가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체 부산물을 여과하여 제거하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (1rel vol)로 세척하고, 조합된 여과물을 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (4rel vol) 및 에탄올 (2rel vol)의 혼합물 중에 용해시킨 후, 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.0몰 당량) 및 트리부틸아민 (1.0몰 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열한 후, 20℃로 냉각시켰다. 생성물을 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트 (2 x 2rel vol)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 83% 수율; HPLC에 의한 순도 95.95 면적%로 수득하였다.

[0286] 대안적 절차 3

[0287] 용기 1에서, 비스-(4-클로로벤젠)디설피드 (0.53몰 당량)를 에틸 아세테이트 (4rel vol) 중에 현탁시키고, 5℃로 냉각시켰다. 혼합물을 5℃에서 15분 동안 염소로 처리한 후, 질소로 퍼징하고 진공하에서 탈기시켰다. 에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트 (1.0당량, 제한 시약) 및 에틸 아세테이트 (4.5rel vol)를 용기 2에 채우고 혼합물을 20℃에서 교반하였다. 용기 1의 내용물을 용기 2의 혼합물에 대략 30분에 걸쳐 첨가하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (0.5rel vol)로 세척하였다. 트리에틸아민 (1.5몰 당량)을 첨가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체 부산물을 여과하여 제거하고 에틸 아세테이트 (1rel vol)로 세척하였다. 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.0몰 당량)를 또 다른 용기에 채우고, 이어 조합된 여과물을 채웠다. 트리부틸아민 (1.0몰 당량) 및 에탄올 (2L/kg)을 첨가하고 생성된 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 추가로 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.5몰 당량) 및 트리부틸아민 (0.5몰 당량)을 첨가한 후, 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트 (2 x 2rel vol)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 80.1% 수율; HPLC에 의한 순도 96.5 면적%로 수득하였다.

[0288] 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술폰닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트



[0289]

[0290] 방법 1

[0291]

크실렌 (7.0L) 중 에틸 [3-(4-클로로-페닐술폰닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (1.15kg, 1.00kg (어세이에 대해 보정됨), 2.56몰) 및 분말 NaI (191.5g, 1.28몰)의 교반한 슬러리를 85℃로 가열하였다. 그 후, 아세트산 무수물 (1.06kg, 1.05kg (어세이에 대해 보정됨), 10.2몰)을 1시간에 걸쳐 83-85℃에서 첨가하였다. 아세틸화 옥심이 이 반응에서 형성될 것으로 예상되는 중간체이다. 4.5시간 동안 이 온도를 유지한 후, 혼합물을 45-50℃로 냉각시키고, 용매를 진공하 (-830 내지 -850mbar)에 제거하였다. 크실렌 (7.0L)을 잔류물에 첨가하고, 이어 물 (2.0L)을 첨가하고, 혼합물을 60℃로 가열하여 맑은 두 상을 수득하였다. 수성 층이 분리되어 나왔고, ~10L의 층류물이 수집되고 잔류물 중에서 결정이 관찰될 때까지 유기 상을 진공하에 45-50℃에서 농축시켰다. EtOH (2.0L)를 잔류물에 첨가한 후, 이를 진공하에 45-50℃에서 농축시켰다. 추가로 EtOH (2.0L)를 잔류물에 첨가한 후, 이를 10℃로 30분에 걸쳐 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 동안 유지하였다. 고체 생성물을 여과하여 수집하고, EtOH (1.0L)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 12시간 동안 건조시켜 미정제 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술폰닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트를 고체로 수득하였다; 0.70kg; ^1H NMR에 의한 어세이: 96.8% w/w; 0.68kg (어세이에 대해 보정됨) (64%); HPLC에 의한 순도: 97.9 면적%. 미정제 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술폰닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트 (0.50kg)를 EtOH (42.8L) 중 2.00kg (보정된 투입량) 규모 (4.88kg 총 중량)로 수행한 두 유사한 제조로부터의 습한 생성물과 조합하고, 혼합물을 75℃로 가열하였다. 이 온도에서 15분 동안 유지한 후, 생성된 용액을 15℃로 2.5시간에 걸쳐 냉각시켜 결정화시켰다. 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 필터 상에서 EtOH (4.76L)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 고체로 수득하였다; 3.25kg; ^1H NMR에 의한 어세이 96.8% w/w; 어세이에 대해 보정된 수율: 3.15kg (63%); HPLC에 의한 순도: 98.6 면적%; m/z : 417 (MH^+);

^1H NMR: 1.12-1.24 (3H, t), 1.87 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.15-4.22 (2H, q), 5.23 (2H, s), 6.97-7.00 (2H, d), 7.09-7.12 (1H, m), 7.28-7.38 (3H, m), 7.48-7.51 (1H, d), 9.50 (1H, br s).

[0292]

[0293] 방법 2

[0294]

크실렌 (2.5mL) 및 아세트산 (2.5mL) 중 에틸 [3-(4-클로로-페닐술폰닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (571mg, 500mg (어세이에 대해 보정됨), 1.11mmol)의 교반한 슬러리를 107℃로 가열하였다. 그 후, 아세트산 무수물 (481 μL , 4.45mmol)을 첨가하였다. 95-100℃로 2시간 동안 가열한 후, HPLC에 의한 분석으로 반응 혼합물 중에 79 면적%의 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술폰닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트가 존재함을 나타내었다 (기준 물질과 체류 시간을 비교하여 확인함).

[0295]

방법 3

[0296]

플라스크 1에서, 크실렌 (12.5mL) 중 요오드화나트륨 (171.6mg, 1.14mmol), 아세트산 (12.5mL) 및 아세트산 무수물 (4.2mL, 44.54mmol)의 혼합물을 97℃로 가열하였다. 플라스크 2에서, 아세트산 무수물 (4.2mL, 44.5mmol)을 상온에서 크실렌 (12.5mL) 및 아세트산 (12.5mL) 중 에틸 [3-(4-클로로페닐술폰닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (10g, 22.3mmol (어세이에 대해 보정됨))의 교반한 슬러리에 첨가하였다. 플라스크 2 내의 혼합물을 플라스크 1 내의 혼합물에 2-3시간에 걸쳐 첨가했고, 그 동안 온도를 97℃로 유지하였다. 반응을 이 온도에서 추가로 2시간 동안 유지한 후, 첨가를 완료하였다. 반응을 60℃로 냉각시키고, 동일한 두 분량으로 나누었다. 이 분량 중 하나를 실온으로 냉각시키고, 프로판-1-올 (25mL)을 첨가하고, 물 (25mL)을 15분에 걸쳐 첨가하고, 침전시켰다. 1시간 동안 교반한 후, 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 프로판-1-올 (2 x 10mL)로 세척하고, 진공하에 40℃에서 건조시켜 미정제 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술폰닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트를 고체로 수득하였다; 3.25kg; ^1H NMR에 의한 어세이 96.8% w/w; 어세이에 대해 보정된 수율: 3.15kg (63%); HPLC에 의한 순도: 98.6 면적%; m/z : 417 (MH^+);

노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트를 고체로 수득하였다; 4.32g (반응 혼합물의 절반의 후처리를 기준으로 91%). HPLC에 의한 순도 97.15 면적%.

[0297] 방법 4

[0298] 크실렌 (1.0rel vol) 중 요오드화나트륨 (0.05몰 당량), 아세트산 (1.0rel vol) 및 아세트산 무수물 (1.2몰 당량)의 혼합물을 용기 1 내에서 교반하면서 97-103℃로 가열하였다. 용기 2에서, 아세트산 무수물 (1.3몰 당량)을 크실렌 (1.0rel vol) 및 아세트산 (1.0rel vol) 중 에틸 [3-(4-클로로페닐술파닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (1몰 당량, 제한 시약)의 교반한 슬러리에 19-25℃에서 첨가하였다. 이 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 이 혼합물을 반응 용기 1 내의 용액에 2.5시간에 걸쳐 첨가했고, 온도를 98 내지 102℃로 유지하였다. 용기 2를 크실렌 (0.25rel vol) 및 아세트산 (0.25rel vol)의 혼합물로 행구고 이를 용기 1에 첨가하였다. 반응을 98 내지 102℃에서 추가로 1.5시간 동안 유지한 후, 60℃로 냉각시켰다. 크실렌 (0.9rel vol)을 첨가하고, 이어 물 (1.5rel vol) 중 염화나트륨 (0.19rel wt)의 가온된 용액을 첨가하고, 온도를 60℃로 조정하였다. 수성 층이 분리되어 이를 버렸다. 물 (0.5rel vol) 중 나트륨 티오술파이트 (0.1몰 당량)의 가온된 (60℃) 용액을 첨가하고, 혼합한 후, 수성 층이 분리되어 이를 버렸다. 유기 층에 헵탄 (3rel vol)을 첨가하여 생성물을 침전시키고, 그 동안 온도를 57 내지 63℃로 유지하였다. 생성된 슬러리를 20℃로 1시간에 걸쳐 냉각시킨 후, 고체 생성물을 원심분리하여 수집하고, 에탄올 (3.0rel vol)로 세척하고, 건조시켜 미정제 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트를 고체로서 77% 수율; UHPLC에 의한 순도 97.4 면적%로 수득하였다.

[0299] 미정제 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트 (제한 시약)를 아세토니트릴 (9.1rel vol) 및 물 (4.5rel vol)의 혼합물 중에 교반하면서 80℃로 가열하여 용해시켰다. 용액을 15℃로 냉각시킨 후, 생성된 고체 생성물을 원심분리하여 수집하고 에탄올 (1.7rel vol)로 세척한 후, 건조시켜 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트를 고체로서 92% 수율; UHPLC에 의한 순도 99.4 면적%로 수득하였다.

[0300] 방법 5

[0301] 크실렌 (1.99rel vol) 중 요오드화나트륨 (0.0625몰 당량), 아세트산 (0.27rel vol) 및 아세트산 무수물 (1.27몰 당량)의 혼합물을 용기 1 내에서 교반하면서 102.5℃로 가열하였다. 용기 2에서, 아세트산 무수물 (1.27몰 당량)을 크실렌 (2.24rel vol) 및 아세트산 (0.27rel vol) 중 에틸 [3-(4-클로로페닐술파닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (1몰 당량, 제한 시약)의 교반한 슬러리에 22℃에서 첨가하였다. 이 온도에서 30분 동안 교반한 후, 이 혼합물을 반응 용기 1의 내용물에 50분에 걸쳐 첨가했고, 그 동안 온도를 102.5℃로 유지하였다. 반응을 이 온도에서 추가로 2.5시간 동안 유지하였다. 반응을 60℃로 냉각시키고, 나트륨 티오술파이트 (0.05몰 당량) 및 물 (0.5rel vol)을 첨가하였다. 혼합한 후, 층이 분리되도록 둔 후, 하부 수성 층을 버린 후, 유기 층을 진공하에서 증류하여 1.8rel vol의 증류물을 제거하였다. 온도를 95℃로 조정하고, 헵탄 (3rel vol)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 현탁액을 20℃로 1시간에 걸쳐 냉각시킨 후, 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 에탄올 (2rel vol)로 세척하고 진공하에 40℃에서 건조시켜 미정제 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트를 고체로 수득하였다; 81% 수율; UHPLC에 의한 순도 98.3 면적%.

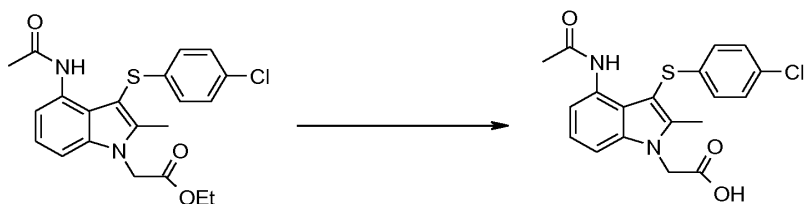
[0302] 중간체 [3-[(4-클로로페닐)술파닐]-1-(2-에톡시-2-옥소에틸)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-4-일리덴]아미노 아세테이트의 샘플의 제조 및 단리

[0303] 아세트산 무수물 (4.33mL, 45.8mmol)을 크실렌 (33.75mL) 및 아세트산 (3.75mL) 중 에틸 [3-(4-클로로페닐술파닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (15g, 38.2mmol)의 슬러리에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 약 20분 동안 교반하였다. 표제 화합물의 샘플을 여과하여 단리하고, 40℃에서 건조시켰다. m/z 435/437 (MH^+);

1H NMR: 7.27 – 7.23 (2H, m), 7.00 – 6.96 (2H, m), 4.92 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.68 – 2.59 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.89 – 1.81 (2H, m), 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0304]

[0305] [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세트산



[0306]

[0307] 1-프로판올 (15.3L) 중 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트 (3.16kg, 3.05kg (어세이에 대해 보정됨), 7.3몰)의 교반한 슬러리에 수성 NaOH (1M, 15.3L)를 첨가하였다. 그 후 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하고, 40℃로 냉각시킨 후, MIBK (30.5L)를 첨가하고 혼합물을 80℃로 다시 가열하였다. 대략 20%의 생성된 2상 혼합물을 반응 용기로부터 제거하여 개별적으로 가공하였다. 나머지에 대해, 수성 염산 (1M, 13.4L)을 용액에 45분에 걸쳐 첨가한 후 생성된 슬러리를 1시간에 걸쳐 15℃로 냉각시키고 이 온도에서 추가로 30분 동안 계속 교반하였다. 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 물 (2 x 9.8L)로 세척하고, 이어 EtOAc (7.3L)로 세척한 후, 필터 상에서 10분 동안 건조시킨 후, 진공하에 45℃에서 건조시켜 표제 화합물을 고체로서 수득하였다; 2.15kg; ^1H NMR에 의한 어세이: 99.4% w/w; 2.14kg (어세이에 대해 보정됨) (94%); 순도: 99.5 HPLC에 의한 면적%; m/z : 389 (MH^+);

^1H NMR: 1.86 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.97-7.00 (2H, d), 7.08-7.11 (1H, m), 7.27-7.30 (3H, m), 7.47-7.50 (1H, d), 9.50 (1H, br s).

[0308]

[0309] 대안적 절차 1

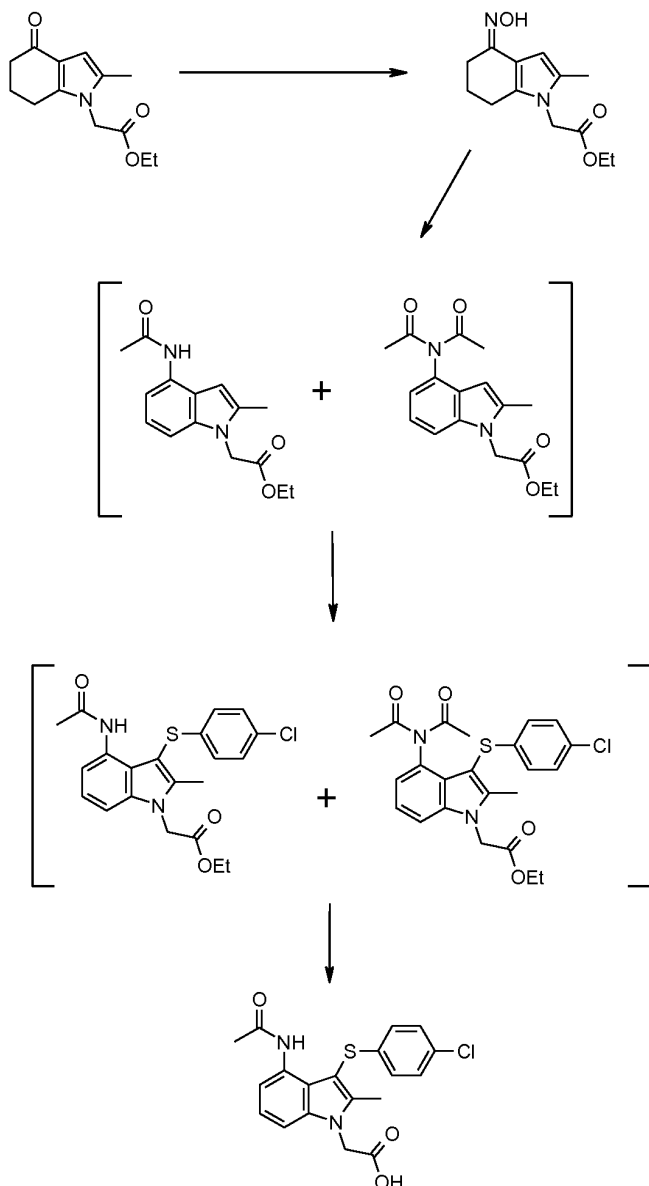
[0310] 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트 (30.0kg, 72.0몰), 1-프로판올 (120.6kg) 및 수성 NaOH (1M, 150.1kg)의 혼합물을 68-72℃로 가열하고, 이 온도에서 16분 동안 유지하였다. 생성된 용액을 18-22℃로 냉각시킨 후, 여과하여 미립자 물질을 제거하고 물 (15.0kg)로 필터 행굼하였다. MIBK (240.3kg)를 조합된 여과물에 첨가하고, 2상 혼합물을 83-87℃로 가열하였다. 수성 염산 (1M, 60.0kg)을 고온의 용액에 약 15분에 걸쳐 첨가한 후, 반응 온도를 83 내지 87℃로 유지하고, 이어 동일한 추가적 두 분량 (대략 20분에 걸쳐 52.6kg 및 대략 20분에 걸쳐 52.6kg)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 13 내지 17℃로 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 이 온도에서 추가로 15분 동안 계속 교반하였다. 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 물 (2 x 60kg)로 세척하고, 이어 EtOAc (81.1kg)로 세척한 후, 필터 상에서 질소를 사용하여 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다; 25.2kg (90%).

[0311] 대안적 절차 2

[0312] 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트 (99.9kg, 240몰), 에탄올 (393kg), 물 (450kg) 및 수성 NaOH (10M, 72.3kg)의 혼합물을 59-65℃로 가열하고, 이 온도에서 30분 동안 유지하였다. 생성된 용액을 17-23℃로 냉각시킨 후, 여과하여 미립자 물질을 제거하고 물 (50.9kg)로 필터 행굼하였다. MIBK (403kg)를 조합된 여과물에 첨가하고, 혼합물을 55-65℃로 가열하였다. 수성 염산 (10M, 65.0kg) 및 물 (496kg)의 혼합물을 약 45분에 걸쳐 고온의 용액에 첨가했고, 그 동안 반응 온도를 소정의 범위 내에서 유지하였다. 생성된 슬러리를 대략 60분에 걸쳐 12 내지 18℃로 냉각시키고, 이 온도에서 밤새 유지하였다. 고체 생성물을 원심분리하여 수집하고, 물 (396kg)로 세척하고, 이어 에탄올 (249kg)로 세척한 후, 진공하에 최고 재킷 온도인 60℃에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다; 79.1kg (94%); 순도: 99.5 면적% (HPLC에 의해).

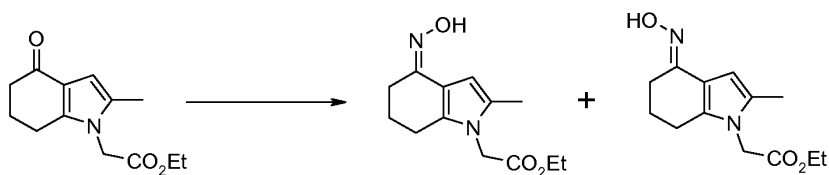
[0313] 경로 2

[0314] [반응식 IV]



[0315]

[0316] 에틸 [4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트



[0317]

[0318] 물 (108mL) 및 EtOH (540mL) 중 에틸 (2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세테이트 (59.55g, 54.06g (순도에 대해 보정됨), 0.23몰), 히드록실아민 히드록로라이드 (24.44g, 23.95g (순도에 대해 보정됨), 0.345몰) 및 아세트산나트륨 3수화물 (47.14g, 46.90g (순도에 대해 보정됨), 0.345몰)의 교반한 혼합물을 2.5시간 동안 환류 가열하였다. 그 후, 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 고체 생성물을 여과하여 수집한 후 진공 하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 E- 및 Z- 이성질체의 혼합물로 수득하였다; 55.4g; HPLC에 의한 어세이: 99.0% w/w; 어세이에 대해 보정된 수율: 54.8g (95.3%); HPLC에 의한 순도: 두 생성물 피크의 합으로서 98.9 면적%; 각각의 생성물 피크에 대해 LC-MS m/z: 250.

[0319] [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술팜닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세트산

[0320]

크실렌 (16mL) 중 에틸 [4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]-아세테이트 (2.068g, 2.00g (순도에 대해 보정됨), 8.0mmol), 아세트산 무수물 (12.37g, 12.24g (순도에 대해 보정됨), 0.120몰) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (2.997g, 2.953g (순도에 대해 보정됨), 8.0mmol)의 교반한 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하였다. 아세틸화 옥심이 이 반응에서 형성될 것으로 예상되는 중간체이다. 실온으로 냉각시킨 후, 아세트산 무수물 및 크실렌을 진공하에 50℃에서 제거하였다. 물 (10mL)을 점성 잔류물에 첨가하고 혼합물을 진공하에 50℃에서 건조되도록 증발시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, CH₂Cl₂ (20mL)를 잔류물에 첨가하고, 10분 동안 교반을 계속하였다. 불용성 고체 물질을 여과하여 제거하고 여과물을 진공하에서 농축시켰다. 크실렌 (20mL)을 잔류물에 첨가하고, 일부 부가적인 고체 물질을 여과하여 제거하기 전에 10분 동안 교반을 계속하였다. 여과물을 진공하에 50℃에서 농축시키고, EtOAc (20mL)를 잔류물에 첨가하여 생성물 혼합물을 EtOAc 중의 용액으로 수득하였다; HPLC에 의한 순도: 9.67 면적% 에틸 (4-아세틸아미노-2-메틸-1H-인돌-1-일)아세테이트, 및 74.79 면적% 에틸 (4-디아세틸아미노-2-메틸-1H-인돌-1-일)아세테이트; LC-MS는 *m/z*: 275 및 317 을 나타냄 (양자 모두 MH⁺와 일치함).

[0321]

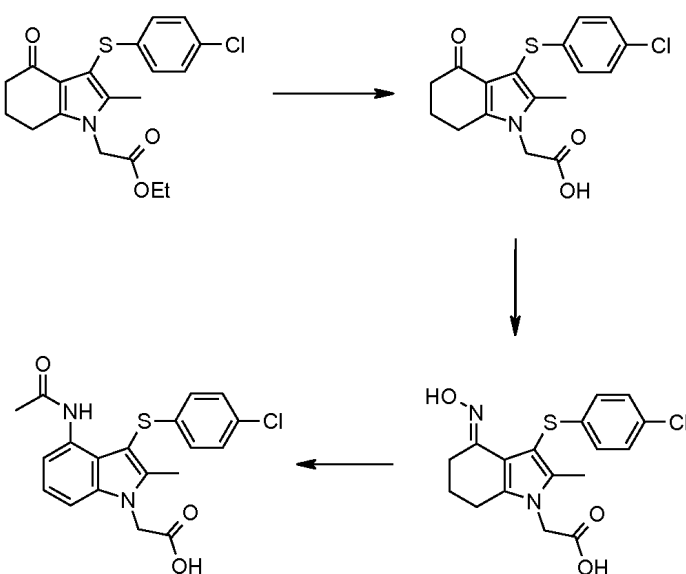
EtOAc (10mL) 중 TCCA (0.326g, 0.316g (순도에 대해 보정됨), 1.36mmol)의 용액에 비스(4-클로로페닐) 디설파이드 (1.18g, 1.14g (순도에 대해 보정됨), 4.0mmol)를 첨가하였다. 상기 제조된 에틸 (4-아세틸아미노-2-메틸-1H-인돌-1-일)아세테이트 및 에틸 (4-디아세틸아미노-2-메틸-1H-인돌-1-일)아세테이트의 용액을 혼합물에 10분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 불용성 고체 물질을 여과하여 제거하였다. 여과물을 진공하에 40℃에서 농축시키고 EtOH (10mL)를 잔류물에 첨가하여 생성물 혼합물을 EtOH 중의 용액으로 수득하였다; HPLC에 의한 순도: 87.47 면적% (에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐설파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트 및 에틸 [3-(4-클로로페닐설파닐)-4-디아세틸아미노-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트의 혼합물로서); *m/z*: 417 및 459 (양자 모두 MH⁺와 일치함). 물 (10mL) 중 NaOH (0.326g, 0.319g (순도에 대해 보정됨), 8.0mmol)의 용액을 상기 제조된 EtOH 중 에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐설파닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트 및 에틸 [3-(4-클로로페닐설파닐)-4-디아세틸아미노-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트의 용액에 첨가하였다. 2시간 후, EtOH를 진공하에 35℃에서 제거하였다. 잔류 수성 층을 EtOAc (10mL)로 세척하고 물 (10mL)로 희석한 후 수성 염산을 사용하여 pH 4로 산성화시켰다. 생성된 생성물을 여과하여 수집한 후, EtOH (10mL) 중에 50℃에서 15분 동안 슬러리화시켰다. 실온으로 다시 냉각시킨 후, 고체를 여과하여 수집하고, EtOH (4.0mL)로 세척한 후 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 고체로 수득하였다; 1.1g (3 단계에 걸쳐 35.4%); HPLC에 의한 순도: 98.24 면적%.

[0322]

경로 3

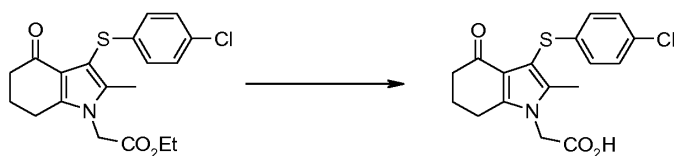
[0323]

[반응식 V]



[0324]

[0325] [3-(4-클로로페닐술폴닐)-2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세트산



[0326]

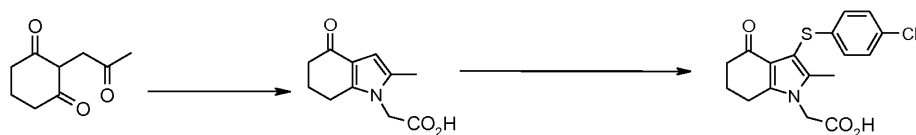
[0327] LiOH (1.79g, 1.77g (어세이에 대해 보정됨), 42.2mmol)의 용액을 THF (27mL) 및 MeOH (27mL)의 혼합물 중 에틸 [3-(4-클로로페닐술폴닐)-2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세테이트 (7.5g, 5.33g (어세이에 대해 보정됨), 14.1mmol)의 교반한 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물의 부피가 ~20mL가 될 때까지 용매를 진공하 (45mbar)에 45℃에서 제거하였다. 물 (27mL) 및 CH₂Cl₂ (27mL)를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 층이 분리되도록 두고, 진한 수성 염산 (5mL)을 수성 층에 첨가하고 생성된 고체 생성물을 여과하여 수집하고 물 (5mL)로 세척하였다. 이러한 습한 미정제 생성물을 EtOAc (20mL), CH₂Cl₂ (20mL) 및 헵탄 (20mL)의 혼합물 중에 실온에서 슬러리화시켰다. 생성물을 필터 상에서 약간 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다; 4.64g; ¹H NMR에 의한 어세이: 89.3% w/w; 어세이에 대해 보정된 수율: 4.14g (84%); LC에 의한 순도 99.1 면적%; m/z: 350 (MH⁺);

¹H NMR: 1.99-2.05 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.26-2.31 (2H, t), 2.73-2.77 (2H, t), 4.83 (2H, s), 6.95-6.99 (2H, d), 7.23-7.27 (2H, d).

[0328]

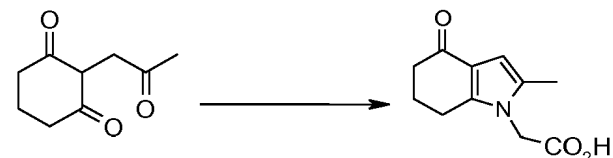
[0329] 경로 3A

[0330] [3-(4-클로로페닐술폴닐)-2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세트산의 대안적 합성



[0331]

[0332] 2-(2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세트산



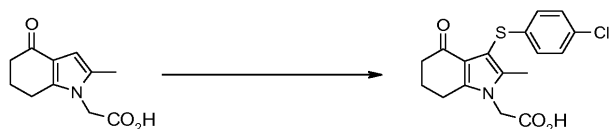
[0333]

[0334] 아세트산 (100mL) 중 2-(2-옥소프로필)시클로헥산-1,3-디온 (에탄올성 용액을 진공하에서 건조되도록 증발시켜 제조함) (20.0g, 119mmol) 및 글리신 (17.9g, 238mmol)의 교반한 혼합물을 1.5시간 동안 환류 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 그 후, 물 (100mL)을 첨가하고, 혼합물을 밀도 높은 오일이 되도록 진공하에서 증발시켰다. 아세톤 (200mL) 및 물 (40mL)을 잔류물에 첨가하고 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 후, 고체를 여과하여 수집하고 여과물을 보유하였다. 추가적 아세톤 (100mL) 및 물 (20mL)로 실온에서 고체를 슬러리화시킨 후, 여과하여 제거하였다. 조합된 여과물을 진공하에 농축시킨 후, 수성 수산화나트륨 (1M, 200mL) 중에 용해시키고, 소량의 10M 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 14로 만들었다. 에틸 아세테이트 (2 x 100mL)로 세척한 후, 수성 염산 (5M, 60mL)을 첨가하여 혼합물을 산성화시킨 후, 염화나트륨 (50g)을 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 아세톤 (2 x 25mL)으로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 주황-갈색 고체로 수득하였다; 7.45g (30%); 순도 99.1 면적% (HPLC에 의해); m/z: 208 (MH⁺);

¹H-NMR: 13.2 (1H, br s), 6.02 (1H, s), 4.67 (2H, s), 2.65 (2H, t, J = 6.2Hz), 2.29 - 2.24 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.02 - 1.95 (2H, m).

[0335]

[0336] [3-(4-클로로페닐설파닐)-2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세트산



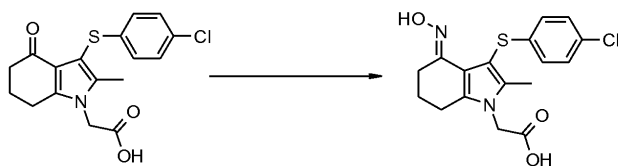
[0337]

[0338] 술푸릴 클로라이드 (0.2mL, 2.5mmol)를 반응 플라스크 1 내의 에틸 아세테이트 (7.5mL) 중 비스-(4-클로로벤젠)디설피드 (0.72g, 2.5mmol)의 용액에 실온에서 교반하면서 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료하면, 혼합물을 추가로 60분 동안 교반하였다. 그 후, 반응 플라스크 1의 내용물을 반응 플라스크 2 내의 에틸 아세테이트 (7.5mL) 중 2-(2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일)아세트산 (0.9g, 4.3mmol)의 교반한 현탁액에 실온에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 플라스크 1을 에틸 아세테이트 (2mL)로 헹구고 이를 반응 플라스크 2로 전달하였다. 1시간 동안 교반을 계속한 후, 물 (15mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. 밤새 정치해 둔 후, 수성 수산화나트륨 (1M, 25mL)을 2상 혼합물에 교반하면서 첨가하고, 이어 소량의 10M 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 14로 만들었다. 층을 분리시킨 후, 수성 상을 에틸 아세테이트 (25mL)로 세척한 후, 수성 염산 (5M, 7mL)을 사용하여 산성화시켰다. 실온에서 교반한 후, 초기에 분리되어 나온 오일이 고체화되었고 이를 여과하여 수집한 후, 물 (2 x 10mL)로 세척하고, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 연갈색 고체로 수득하였다; 1.0g (66%); 순도: 79.5 면적% (HPLC에 의해); m/z : 350/352 (MH^+);

1H -NMR: 13.3 (1H, br s), 7.25 (2H, d, J = 8.3Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.3Hz), 4.84 (2H, s), 2.75 (2H, t, J = 5.9Hz), 2.28 (2H, t, J = 6.1Hz), 2.16 (3H, s), 2.03 – 1.97 (2H, m).

[0339]

[0340] [3-(4-클로로페닐설파닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세트산



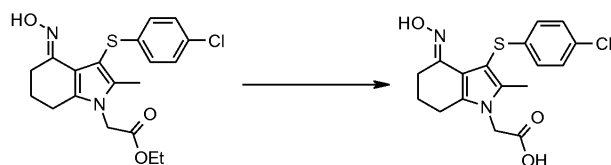
[0341]

[0342] EtOH (40mL) 중 [3-(4-클로로페닐설파닐)-2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세트산 (4.0g, 3.57g (어세이에 대해 보정됨), 10.2mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.05g, 1.04g (어세이에 대해 보정됨), 15.0mmol) 및 무수 아세트산나트륨 (1.24g, 1.23g (어세이에 대해 보정됨), 15.0mmol)의 혼합물을 6시간 동안 환류 가열하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 고체 생성물을 여과하여 수집한 후, EtOH (14mL) 및 물 (14mL)의 혼합물 중에 15분 동안 실온에서 슬러리화시켰다. 고체를 여과하여 수집하고, 아세톤 (14mL)으로 세척한 후, 필터 상에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다; 3.42g; NMR에 의한 어세이: 95.3% w/w; 어세이에 대해 보정된 수율: 3.26g (87%);

m/z : 365 (MH^+); 1.79-1.83 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.54-2.59 (4H, t), 4.73 (2H, s), 6.91-6.98 (2H, d), 7.20-7.25 (2H, d), 10.23 (1H, br s).

[0343]

[0344] [3-(4-클로로페닐설파닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인돌-1-일]아세트산의 대안적 합성

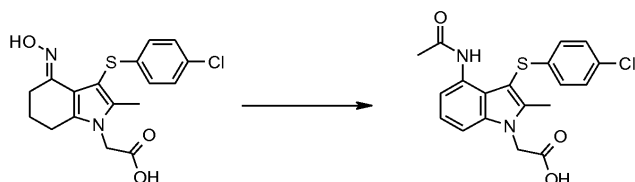


[0345]

[0346] 수성 수산화나트륨 (1M, 10mL, 10mmol) 및 물 (20mL)을 에틸 [3-(4-클로로-페닐설파닐)-4-(히드록시이미노)-2-

메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-1-일]아세테이트 (4.0g, 10.2mmol) 및 에탄올 (40mL)의 교반한 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 40℃까지 가온시켰다. 이 온도에서 1.5시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 밤새 유지하였다. 현탁액을 33℃로 다시 가열하고 아세트산 (1.7mL, 29.7mmol)을 생성된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 물 (2 x 20mL)로 세척한 후, 진공하에 30℃에서 건조시켜 표제 화합물을 고체로 수득하였다; 2.94g (79%); HPLC에 의한 순도 98.9 면적%.

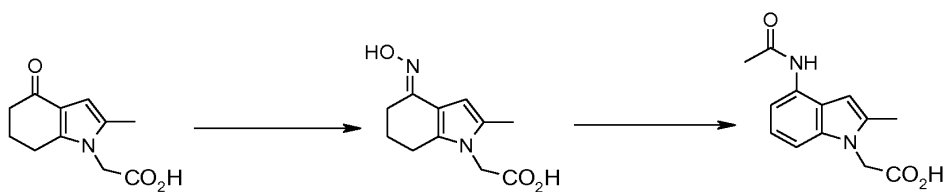
[0347] [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐설파닐)-2-메틸-1*H*-인돌-1-일]아세트산



[0348]

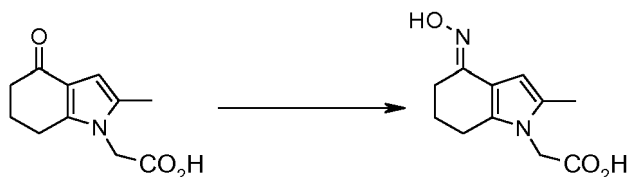
[0349] 크실렌 (6.7mL) 중 [3-(4-클로로-페닐설파닐)-4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-1-일]아세트산 (1.0g, 0.9g (어세이에 대해 보정됨), 2.6mmol), NaI (0.20g, 1.3mmol) 및 아세트산 무수물 (1.0mL, 10.6mmol)의 혼합물을 85℃에서 5시간 동안 가열하였다. 아세틸화 옥심이 이 반응에서 형성될 것으로 예상되는 중간체이다. 실온으로 냉각시킨 후, 샘플을 UPLC-MS로 분석하자, 원본 샘플과 동일한 체류시간에서 39 면적%의 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐설파닐)-2-메틸-1*H*-인돌-1-일]아세트산으로 나타났다.

[0350] 2-(4-아세트아미도-2-메틸-1*H*-인돌-1-일)아세트산의 합성



[0351]

[0352] 2-[4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-1-일]아세트산



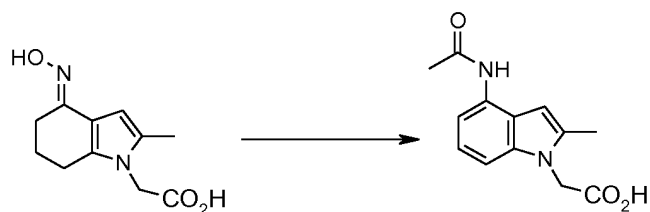
[0353]

[0354] 에탄올 (40mL) 중 2-(2-메틸-4-옥소-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-1-일)아세트산 (4.0g, 19mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.0g, 29mmol) 및 무수 아세트산나트륨 (2.4g, 29mmol)의 혼합물을 교반하면서 6시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 밤새 유지하고, 혼합물을 추가로 4℃로 냉각시켰다. 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 물 (15mL)로 세척하고, 이어 에탄올 (15mL)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 연갈색 고체로 수득하였다; 3.68g (86%); 순도: 96.7 면적% (HPLC에 의해); m/z : 223 (MH^+);

1H -NMR: 9.82 (1H, br s), 6.48 (1H, d, $J = 0.90$ Hz), 4.58 (2H, s), 2.56 – 2.51 (2H, m), 2.29 – 2.24 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.86 – 1.79 (2H, m).

[0355]

[0356] 2-(4-아세트아미도-2-메틸-1*H*-인돌-1-일)아세트산

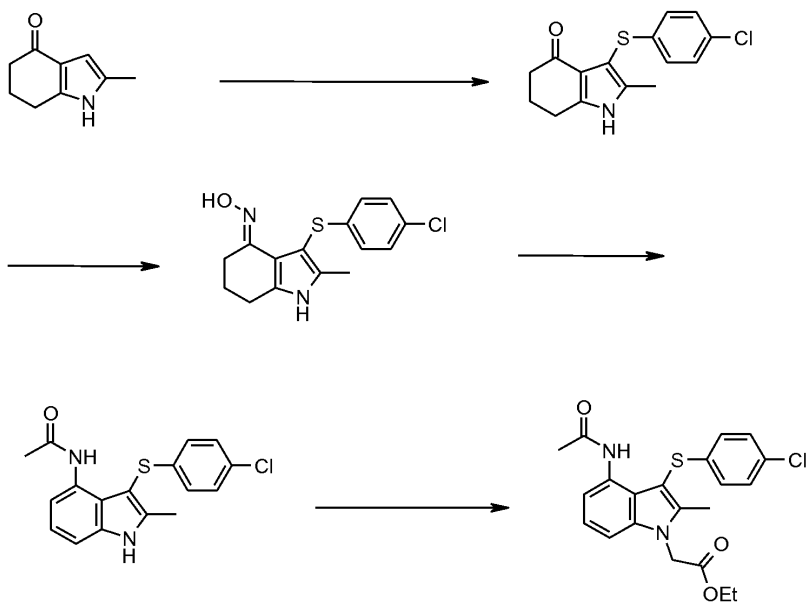


[0357]

[0358] 아세트산 무수물 (1.0mL, 10.6mmol)을 반응 플라스크 1 내의 아세트산 (10mL) 및 크실렌 (10mL)의 혼합물 중 2-[4-(히드록시이미노)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-1-일]아세트산 (2.0g, 9.0mmol)의 교반한 슬러리에 실온에서 첨가한 후 (약간 발열성 첨가), 혼합물을 교반하면서 75분 동안 정치시켰다. 그 동안, 반응 플라스크 2에 아세트산 (5mL), 크실렌 (5mL), 아세트산 무수물 (2.6mL, 27.5mmol) 및 요오드화나트륨 (270mg, 1.80mmol)을 채우고 혼합물을 교반하면서 90-100℃로 가열시켰다. 반응 플라스크 1의 내용물을 반응 플라스크 2로 분취량으로 1.5시간에 걸쳐 전달했고, 그 동안 반응 온도를 90-100℃로 유지하였다. 반응 플라스크 1을 크실렌 (2mL) 및 아세트산 (2mL)의 혼합물로 행구고 이를 반응 플라스크 2로 전달하였다. 후속하여, 반응 혼합물을 추가로 2.5시간 동안 100℃로 유지한 후, 실온으로 냉각시켰다. 액체 상을 반응 플라스크 내의 밀도 높은 잔류물로부터 따라내고, 잔류물을 아세트산 (5mL)으로 세척하고, 이어 크실렌 (5mL)으로 세척하였다. 따라낸 액체와 세척물을 조합하고 건조되도록 진공하에서 증발시켜 암갈색 잔류물을 남겼다. HPLC 및 LC-MS에 의한 분석은 29.2 면적%의 m/z 247 (MH^+)을 나타내는 피크를 나타냈다.

[0359] 경로 4

[0360] [반응식 VI]



[0361]

[0362] 3-(4-클로로페닐설파닐)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-4-온



[0363]

[0364] 술푸릴 클로라이드 (1.7mL, 21mmol)를 반응 플라스크 1 내의 에틸 아세테이트 (45mL) 중 비스-(4-클로로벤젠)디

슬퍼드 (6.0g, 21mmol)의 용액에 교반하면서 천천히 첨가했고, 이를 빙수조 내에서 냉각시켰다. 첨가를 완료하면, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 반응 플라스크 1의 내용물을 반응 플라스크 2 내의 에틸 아세테이트 (22.5mL) 중 2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-4-온 (5.0g, 33.5mmol)의 교반한 현탁액에 1시간에 걸쳐 첨가했고, 빙수조 안에서 냉각시키고, 불균질 반응 혼합물을 계속 유동시키기 위해 첨가하는 동안 추가로 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 반응 플라스크 1을 에틸 아세테이트 (10mL)로 행구고, 이를 반응 플라스크 2로 전달하였다. 밤새 교반하면서, 밀도 높은 불균질 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 에틸 아세테이트 (2 x 15mL)로 세척한 후, 진공하에 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 연황색 고체로 수득하였다; 8.62g (88%); 순도: 94.3 면적% (HPLC에 의해); m/z : 292/294 (MH^+);

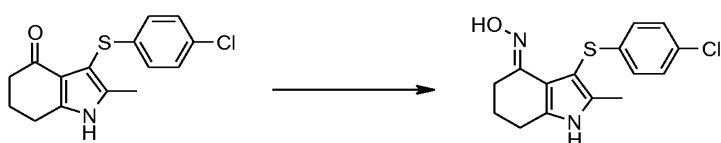
1H -

NMR: 11.77 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.1Hz), 2.80 – 2.74 (2H, m), 2.29 – 2.21 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.05 – 1.95 (2H, m).

[0365]

[0366]

N-[3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-4-일리텐]히드록실아민



[0367]

[0368]

트리부틸아민 (6.6mL 28mmol)을 에탄올 (40mL) 중 3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-4-온 (8.0g, 27mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.9g, 27mmol)의 교반한 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 65℃로 가열하고 이 온도에서 4시간 동안 유지했고, 그 후 실온으로 냉각시키고 밤새 정치시켰다. 부가적인 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.15g, 2.2mmol) 및 트리부틸아민 (1.0mL, 4.2mmol)을 첨가하고 혼합물을 65℃로 추가로 2시간 동안 다시 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 에탄올 (2 x 10mL)로 세척한 후, 진공 오븐 내 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다; 5.71g (68%); 순도: 96.3 면적% (HPLC에 의해); m/z : 307/309 (MH^+);

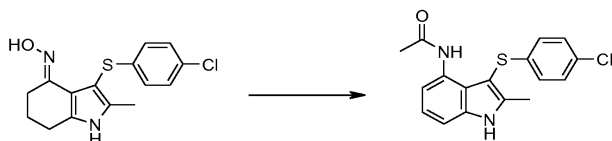
1H -NMR: 11.26

(1H, s), 10.20 (1H, s), 7.23 (2H, m), 6.92 (2H, m), 2.62 – 2.58 (2H, m), 2.56 – 2.52 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.83 – 1.76 (2H, m).

[0369]

[0370]

N-[3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-1*H*-인돌-4-일]아세트아미드



[0371]

[0372]

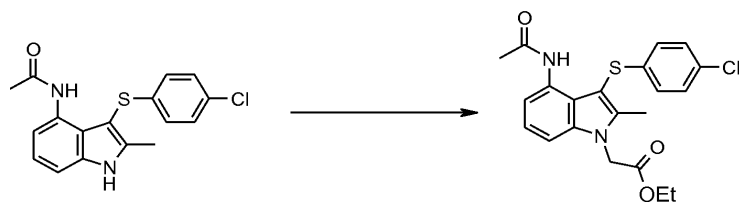
아세트산 무수물 (1.1mL, 11.6mmol)을 반응 플라스크 1 내의 아세트산 (15mL) 및 크실렌 (15mL)의 혼합물 중 *N*-[3-(4-클로로페닐술파닐)-2-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1*H*-인돌-4-일리텐]히드록실아민 (3.0g, 9.8mmol)의 교반한 슬러리에 실온에서 첨가한 후 (약간 발열성 첨가), 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 그 동안, 반응 플라스크 2에 아세트산 (7.5mL), 크실렌 (7.5mL), 아세트산 무수물 (1.1mL, 11.6mmol) 및 요오드화나트륨 (70mg, 0.47mmol)을 채우고, 혼합물을 교반하면서 110℃로 가열하였다. 반응 플라스크 1의 내용물을 반응 플라스크 2로 분취량으로 2시간에 걸쳐 전달하고, 그 동안 반응 온도를 110℃로 유지하였다. 반응 플라스크 1을 크실렌 (2mL) 및 아세트산 (2mL)의 혼합물로 행구고, 이를 반응 플라스크 2로 전달하였다. 후속하여, 반응 혼합물을 110℃에서 추가로 3시간 동안 유지한 후, 실온으로 냉각시키고 밤새 정치시켰다. 반응 혼합물이 건조되도록 진공하에서 증발시켜 암갈색 고체 잔류물을 남겼다. 이를 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하고, 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트로 용리시켜 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다; 2.74g (85%); 순도 95.6 면적% (HPLC에 의해); m/z : 331/333 (MH^+);

¹H-NMR: 11.84 (1H, s), 9.45 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.9Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.2Hz), 2.40 (3H, s), 1.84 (3H, s).

[0373]

[0374]

에틸 [4-아세틸아미노-3-(4-클로로페닐술팜닐)-2-메틸-1H-인돌-1-일]아세테이트



[0375]

[0376]

N-[3-(4-클로로페닐술팜닐)-2-메틸-1H-인돌-4-일]아세트아미드 (1.0g, 3.0mmol), 무수 탄산칼륨 (0.63g, 4.6mmol), 아세톤 (10mL) 및 에틸 브로모아세테이트 (0.50mL, 4.5mmol)의 혼합물을 1.5시간 동안 환류 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 이 온도에서 밤새 교반하였다. 추가로 1시간 동안 환류 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (2 x 10mL)을 첨가하고, 고체 생성물을 여과하여 수집하고, 물 (10mL)로 세척한 후, 진공 오븐 내 40℃에서 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다; 1.16g (92%); 순도 95.4 면적% (HPLC에 의해); m/z : 417/419 (MH^+);

¹H-NMR: 9.52 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 7.9Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.0Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6Hz), 5.24 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1Hz), 2.39 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7.1Hz).

[0377]