

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07C 303/44

(11) 공개번호 특2003 - 0007635
(43) 공개일자 2003년01월23일

(21) 출원번호 10 - 2002 - 7015473
(22) 출원일자 2002년11월16일
 번역문 제출일자 2002년11월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/11745
(86) 국제출원출원일자 2001년05월04일

(87) 국제공개번호 WO 2001/90055
(87) 국제공개일자 2001년11월29일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨, 콜롬비아, AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장 60/205,982 2000년05월19일 미국(US)

(71) 출원인 일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코퍼레이트 센터

(72) 발명자 가드너, 존, 폴
미국 46256 인디애나주 인디애나폴리스 란턴 포레스트 코트8 713
 밀리, 윌리엄, 데이빗
미국 46220 인디애나주 인디애나폴리스 초서 코트 6849

(74) 대리인 주성민
 김영

심사청구 : 없음

(54) 비페닐 화합물의 제조 방법

요약

본 발명은 적절한 유기 용매 중에서, 적절한 촉매 및 적절한 염기와, 적절한 첨가제의 존재하에, 페닐 보론산 유도체를 할로벤젠 유도체와 혼합하는 것을 포함하는 비페닐 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

색인어

페닐 보론산 유도체, 벤젠 유도체, 비페닐

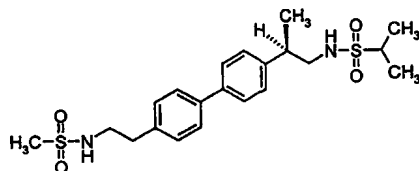
명세서

아끼라 스즈끼(Akira Suzuki)의 문헌 (Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147 - 168 (1998))에는 유기 친전자체를 사용하는 유기붕소 유도체의 교차 커플링 반응에 있어서 최근의 진보에 대한 개관이 개시되어 있다. 또한, 미야우라(Miyaura) 및 스즈끼의 문헌 (Chemical Reviews, 95, 2457 - 2483 (1995))에는 유기붕소 화합물의 팔라듐 촉매된 교차 커플링 반응에 대한 개관이 개시되어 있다.

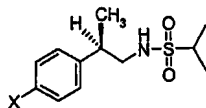
본 발명은 적절한 유기 용매 중에서, 적절한 촉매 및 적절한 염기와, 적절한 첨가제의 존재하에, 페닐 보론산 유도체를 적절한 벤젠 유도체와 혼합하는 것을 포함하는 비페닐 화합물의 제조 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 적절한 유기 용매 중에서, 적절한 촉매 및 적절한 염기와, 적절한 첨가제의 존재하에, 하기 화학식 13의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 혼합하는 것을 포함하는 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 I

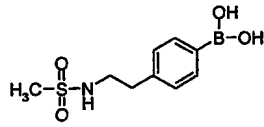


화학식 6



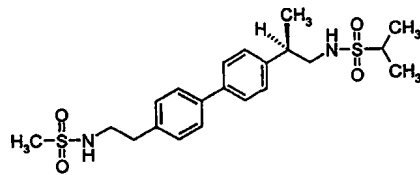
(식 중, X는 Hal 또는 트리플레이트를 나타낸다)

화학식 13



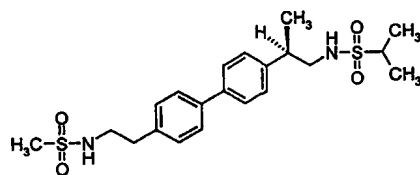
또한, 본 발명은 비(非)키랄 이량체와 하기 화학식 I의 화합물의 혼합물을 적절한 용매계로부터 재결정화시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 형성시 부산물로서 완강히 잔존하는 화학식 I의 비키랄 이량체의 농도를 감소시키는 방법을 제공한다.

< 화학식 I >



또한, 본 발명은 비키랄 이량체와, 키랄 이량체와, 하기 화학식 I의 화합물과의 혼합물을 적절한 용매계로부터 재결정화시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 형성시 부산물로서 생성되는 화학식 I의 키랄 이량체 및 비키랄 이량체의 농도를 현저히 감소시키는 방법을 제공한다.

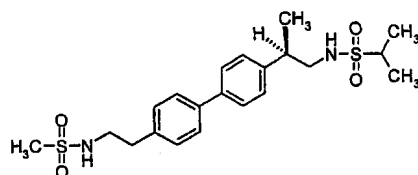
< 화학식 I >



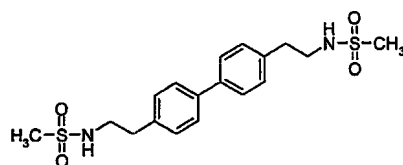
발명의 상세한 설명

본 명세서에 사용되는 화합물명 " {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸sul포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)sul포닐]아민" 이란 하기 화학식 I의 화합물을 칭한다.

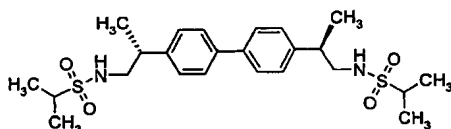
< 화학식 I >



본 명세서에 사용되는 용어 " 비키랄 이량체" 란 " (메틸술포닐){2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]에틸}아민" 을 칭하고, 하기의 구조식으로 나타낸다.



본 명세서에 사용되는 용어 " 키랄 이량체" 는 " ((2R) - 2 - {4 - [4 - ((1R) - 1 - 메틸 - 2 - {(메틸에틸)술포닐}아미노}에틸)페닐]페닐}프로필)[(메틸에틸)술포닐]아민" 을 칭하고, 하기의 구조식으로 나타낸다.



본 발명은 화학식 I에 의해 정의되는 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 본 명세서에 사용되는 용어 " 제약상 허용되는 염" 은 생존 유기체에 실질적으로 비독성인, 상기 화학식의 화합물들의 염을 의미한다. 전형적인 제약상 허용되는 염에는 본 발명의 화합물과 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염기의 반응에 의해 제조된 염이 포함된다. 이러한 염은 염기 부가 염으로 알려져 있다. 이러한 염에는 당업계의 숙련가에게 공지된, 문헌 (Journal of Pharmaceutical Science, 66,2 - 19 (1977))에 수록된 제약상 허용되는 염이 포함된다.

염기 부가 염에는 무기 염기로부터 유도된 염, 예를 들면 암모늄 또는 알칼리 또는 알칼리 토 금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등이 포함된다. 따라서, 본 발명의 염을 제조하는 데 유용한 이와 같은 염기에는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 수산화칼슘, 탄산칼슘, 칼슘 메톡시드, 수산화마그네슘, 탄산마그네슘, 마그네슘 메톡시드 등이 있다. 칼륨 및 나트륨 염 형태가 특히 바람직하다.

본 발명의 임의의 염의 일부를 형성하는 특정 반대이온은, 전체로서의 염이 약리학상 허용되고, 반대이온이 전체로서의 염에 원치않는 품질을 부여하지 않는 한 일반적으로 중요한 성질이 아닌 것으로 인식되어야 한다. 또한, 상기 염이 수화물을 형성하거나, 또는 실질적으로 무수물 형태로 존재할 수 있다고 이해된다.

본 명세서에서, 용어 " 입체 이성질체" 는 동일한 결합으로 결합된 동일한 원자로 구성되지만 상호 교체될 수 없는 상이

한 3차원적 구조를 가진 화합물을 이른다. 3차원적 구조물은 배위체로 불리운다. 본 명세서에서, 용어 " 거울상 이성질체" 는 분자들이 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 2종의 입체 이성질체를 칭한다. 용어 " 키랄 중심" 은 4개의 다른 기가 결합된 탄소 원자를 이른다. 본 명세서에서, 용어 " 부분입체 이성질체" 는 거울상 이성질체가 아닌 입체 이성질체를 칭한다. 또한, 단지 하나의 키랄 중심에서 상이한 배위를 갖는 2종의 부분입체 이성질체는 본 명세서에서 " 에피머" 로 칭한다. 용어 " 라세미체" , " 라세미 혼합물" 또는 " 라세미 변형물" 은 균등한 비율의 거울상 이성질체의 혼합물을 의미한다.

본 명세서에서 용어 " 거울상 이성질체 풍부" 라 함은 하나의 거울상 이성질체의 양이 다른 하나의 양에 비해 증가된 경우를 의미한다. 거울상 이성질체 풍부가 달성된 것을 표현하는 편리한 방법은 거울상 이성질체 과량 또는 " ee" 의 개념이고, 이 ee는 하기 수학적식을 사용하여 계산한다.

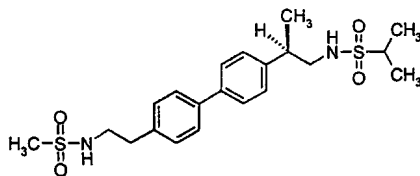
$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

(여기서, E¹ 은 제 1 거울상 이성질체의 양이고 E² 는 제 2 거울상 이성질체의 양이다) 따라서, 2종의 거울상 이성질체의 초기비가 라세미 혼합물로 존재하는 것과 같이 50:50이고, 최종비 70:30이 얻어지기에 충분한 거울상 이성질체 풍부가 달성되는 경우, 제 1 거울상 이성질체에 대한 ee는 40%이다. 하지만, 최종비가 90:10인 경우, 제 1 거울상 이성질체에 대한 ee는 80%이다. ee는 바람직하게는 90% 초과, 더 바람직하게는 95% 초과, 가장 바람직하게는 99% 초과이다. 거울상 이성질체 풍부는 표준 기술과 방법, 예를 들면 키랄 칼럼을 구비한 가스 또는 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 당업자에 의해 용이하게 결정된다. 거울상 이성질체 쌍을 분리하는 데 필요한 적절한 키랄 칼럼, 용출액 및 조건의 선택은 당업자라면 잘 알 수 있는 범위 내에 있다.

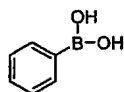
용어 " R" 및 " S" 는 유기 화학에서 일반적으로 사용되는 바와 같이 키랄 중심의 특정 배위를 나타내기 위해 본 명세서에 사용된다. 용어 " R(rectus)" 은 최저 순위(priority)의 기를 향한 결합을 따라 바라보았을 때, 기들의 순위 (최고 순위로부터 두번째로 낮은 순위까지)가 시계 방향으로 매겨지는 관계를 갖는 키랄 중심의 배위를 칭한다. 용어 " S(sinister)" 는 최저 순위의 기를 향한 결합을 따라 바라보았을 때, 기들의 순위가 반시계 방향으로 매겨지는 관계를 갖는 키랄 중심의 배위를 칭한다. 기의 순위는 기의 원자 번호를 기준으로 한다(원자 번호가 감소하는 순으로 순위가 매겨짐). 순위의 부분 목록과 입체화학에 관한 논의는 문헌(" Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", J.H.Fletcher, 등, eds., 1974, pages 103 - 120)에 기재되어 있다.

본 명세서에 사용되는 용어 " 비페닐 화합물" 은 임의로 치환된 비페닐 또는 비치환된 비페닐을 칭한다. 예를 들면, 비치환된 비페닐은  의 구조식으로 나타내고, 치환된 비페닐은 제한되지는 않지만, 하기 화학식 I의 구조식으로 나타낸다.

< 화학식 I>

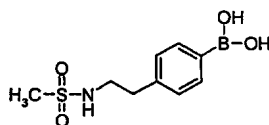


본 명세서에 사용되는, 용어 " 페닐 보론산 유도체" 는 임의의 치환된 페닐 보론산 또는 비치환된 페닐 보론산을 칭한다. 예를 들면, 비치환된 페닐 보론산 유도체는 하기의 구조식으로 나타내고,



치환된 보론산 유도체는 제한되지는 않지만, 하기의 화학식 13으로 나타낼 수 있다.

< 화학식 13>

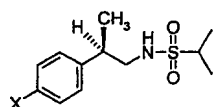


본 명세서에 사용되는 용어 " 적절한 벤젠 유도체" 는 임의의 치환된 벤젠 또는 비치환된 벤젠을 칭한다. 예를 들면, 비치환된 벤젠은 하기의 구조식으로 나타낼 수 있고,



치환된 벤젠 유도체는 이에 제한되지는 않지만, 하기의 화학식 6으로 나타낼 수 있다.

< 화학식 6>



(식 중, X는 Hal 또는 트리플레이트를 나타낸다)

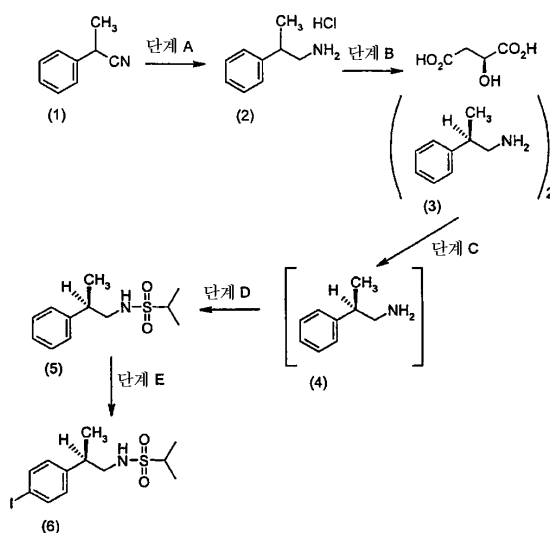
본 명세서에 사용되는 용어 " Hal" , " 할로" , " 할로젠" 또는 " 할로겐화물" 은 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 칭하며, 요오드가 바람직하다.

본 명세서에 사용되는 용어 " 트리플레이트" 는 화학식 $-OSO_2CF_3$ 의 트리플루오로메탄술포네이트를 칭한다.

본 명세서에 사용되는 용어 " 치환된" 이란 유기 용매 중에서, 적절한 촉매와, 수성 포름산칼륨의 존재하에 페닐 보론산 유도체와 요오도벤젠 유도체의 혼합을 방해하지 않는 1종 이상의 치환체가 페닐 또는 벤젠 고리 상에 존재할 수 있는 것을 의미한다.

화학식 I의 화합물은 예를 들면, 화학식 I의 라세미체를 제조한 후에 분할하여 목적하는 (R) 거울상 이성질체 또는 (S) 거울상 이성질체를 제공하는 국제 특허 출원 공개 WO 98/33496 (1998년 8월 6일자로 공개, 그 중 실시예 51 참조)에 기술된 바와 유사한 수순에 따라 제조될 수 있다. 보다 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 예를 들면 하기 반응식 I, II, III, 및 IIIA에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다. 시약 및 출발 물질은 당업자라면 용이하게 입수할 수 있다. 모든 치환체는 달리 특정되지 않는 한 상기에 정의된 바와 같다.

반응식 I



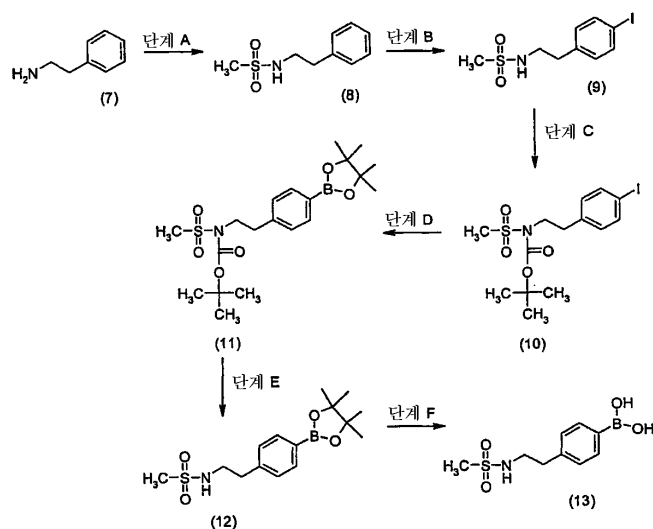
반응식 I의 단계 A에서, 니트릴 (1)을 수소화하여 HCl 염으로서 1급 아민 (2)을 제공한다. 예를 들면, 니트릴 (1)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 에탄올 중에 용해하고, 적절한 수소화 촉매, 예를 들면 탄소상 팔라듐으로 처리하고, 진한 HCl로 처리하고, 니트릴 (1)을 1급 아민 (2)으로 환원시키기에 충분한 수소 압력 및 온도에 놓아둔다. 이어서, 이 반응물을 여과하고, 여액을 농축하여 HCl 염으로서 조(crude) 1급 아민 (2)을 제공한다. 이어서, 이 조 물질을 당업계에 잘 알려진 기술, 예를 들면 적절한 용매로부터의 재결정화로 정제한다.

반응식 I의 단계 B에서, 1급 아민 (2) HCl 염을 적절한 분할제로 처리하여 염 (3)을 제공할 수 있다. 예를 들면, 1급 아민 (2) HCl 염을 적절한 유기 용매, 예를 들면 에탄올 중에 용해하고, 대략 1 당량의 적절한 염기, 예를 들면 수산화 나트륨으로 처리한다. 반응물을 여과하고, 여액을 적절한 분할제, 예를 들면 L- 말산으로 처리한다. 예를 들면, 적절한 유기 용매, 예를 들면 에탄올 중에 0.25 당량의 L- 말산을 여액에 첨가한다. 이어서, 용액을 약 75 °C로 가열하고, 약 30 분 동안 교반한다. 이어서, 용액은 교반되면서 서서히 냉각시킨다. 이어서, 침전물을 여과 수집하고, 에탄올로 세정하고, 진공하에 건조시켜 염 (3)을 제공한다. 이어서, 염 (3)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 에탄올 중에 현탁하고, 물을 첨가한다. 슬러리를 고상물이 용액이 될 때까지 환류 온도에서 가열한다. 이어서, 용액을 약 8 내지 16 시간 동안 교반되면서 서서히 냉각시킨다. 또한, 현탁액을 약 0 내지 5 °C로 냉각시키고, 염 (3)을 여과 수집한다. 이어서, 염 (3)을 에탄올로 세정하고, 약 35 °C에서 건조시킨다.

반응식 I의 단계 C에서 염 (3)을 유리 염기 (4)로 전환시키고, 단계 D에서 유리 염기 (4)를 술폰화하여 술폰아미드 (5)를 제공한다. 예를 들면, 염 (3)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌 중에서 슬러리화시키고, 약 2 당량의 적절한 염기, 예를 들면 수성 수산화나트륨으로 처리한다. 이 혼합물을 약 1 시간 동안 교반하고, 유기상을 분리한다. 이어서, 상기 유기상을, 예를 들면 헵탄을 사용하는 공비 증류로 건조시켜 유리 염기 (4)를 제공한다. 이어서, 헵탄 중의 건조된 유리 염기 (4)를, 예를 들면 촉매량의 4 - 디메틸아미노피리딘으로 처리하고, 과량의 트리에틸아민 및 염화메틸렌을 첨가하여 모두 용해시킨다. 이 용액을 약 5 °C로 냉각시키고, 약 1 당량의 화학식 $\text{Lg} - \text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 의 화합물, 예를 들면 이소프로필술폰닐 클로라이드로 처리한다. 이어서, 반응물을 약 16 시간에 걸쳐 실온으로 가온한다. 이어서, 반응물을 약 8 °C로 냉각시키고, 2N 수성 HCl로 처리한다. 이어서, 유기상을 분리하고, 물, 중탄산나트륨 순으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 술폰아미드 (5)를 제공한다.

반응식 I의 단계 E에서, 술폰아미드 (5)를 요오드화하여 화합물 (6)을 제공한다. 예를 들면, 술폰아미드 (5)를 빙초산 중에 용해시키고, 약 1.1 당량의 진한 황산으로 처리한다. 이 용액에 약 0.2 당량의 H_5IO_6 을 첨가하고, 이어서 약 0.5 당량의 요오드를 첨가한다. 이어서, 반응물을 약 60 °C로 가열하고, 이 반응물을 약 3 시간 동안 교반시킨다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 10% 수성 NaHSO_3 으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 약 0 °C 내지 약 5 °C로 냉각시키고, 생성된 고상물을 여과 수집하고, 물로 세정한다. 이어서, 고상물을 적절한 유기 용매, 예를 들면 MTBE 중에 용해시키고, 용액을 물, 포화 중탄산나트륨 순으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 부분 농축한다. 이어서, 결정화가 개시될 때까지 서서히 교반하면서 적절한 유기 용매, 예를 들면 헵탄을 첨가한다. 추가량의 헵탄을 첨가하고, 현탁액을 약 8 시간 내지 약 16 시간 동안 교반한다. 이어서, 혼합물을 약 0 °C로 냉각시키고, 고상물을 여과 수집하고, 헵탄으로 세정하여 화합물 (6)을 제공한다.

반응식 II



반응식 II의 단계 A에서, 1급 아민 (7)을 술폰화하여 술폰아미드 (8)를 제공한다. 예를 들면, 1급 아민 (7)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌 중에 용해하고, 약 1.1 당량의 트리에틸아민으로 처리한다. 이 용액을 약 10 °C로 냉각시키고, 약 1.1 당량의 메탄술폰닐 클로라이드로 처리한다. 이어서, 이 용액을 실온에서 약 1 내지 2 시간 동안 교반하고, 1 N HCl로 세척하고, 이어서 진공하에 농축하여 술폰아미드 (8)를 제공한다.

반응식 II의 단계 B에서, 술폰아미드 (8)를 요오드화하여 화합물 (9)을 제공한다. 예를 들면, 술폰아미드 (8)를 아세트산, 95% 황산 및 물과 혼합하고, 이어서 약 0.5 당량의 요오드 및 약 0.2 당량의 과요오드산으로 처리한다. 반응 혼

합물을 약 70 °C 내지 약 75 °C로 약 3 시간 동안 가열한다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 약 8 시간 내지 약 16 시간 동안 교반한다. 이어서, 약 2 당량의 염기, 예를 들면 수산화나트륨을 첨가하고, 이어서 충분한 포화 아황산나트륨을 첨가하여 혼합물을 탈색한 결과, 백색 현탁액이 생성된다. 현탁액을 약 15 °C로 냉각시키고, 고상물을 여과 수집한다. 이어서, 고상물을 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌 중에 용해시키고, 물로 세정하고, 유기상을 진공하에 농축하여 화합물 (9)을 제공한다.

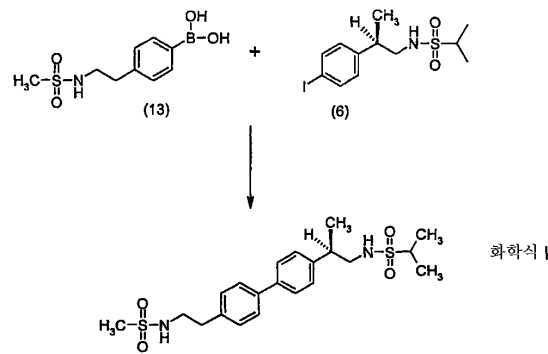
반응식 II의 단계 C에서, 화합물 (9)을 Boc 술폰아미드 (10)로 전환시킨다. 예를 들면, 화합물 (9)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌 중에 용해시키고, 촉매량의 4 - 디메틸아미노피리딘 및 약 1.2 당량의 디 - tert - 부틸 디카르보네이트로 처리한다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 약 8 시간 내지 약 16 시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 물로 세정하고, 유기상을 진공하에 부분 농축한다. 적절한 유기 용매, 예를 들면 헥산을 첨가하고, 이 용액을 물로 재차 세정한다. 이어서, 유기상을 진공하에 농축하고, 헥산을 첨가하면 침전물이 생성된다. 고상물을 여과 수집하고 진공하에 건조시켜 Boc 술폰아미드 (10)를 제공한다.

반응식 II의 단계 D에서, Boc 술폰아미드 (10)를 붕소화 조건하에 두어 화합물 (11)을 제공한다. 예를 들면, Boc 술폰아미드 (10)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 아세토니트릴 중에 용해시키고, 과량의 트리에틸아민, 촉매량의 1,1' - 비스(디페닐포스피노)페로세네디클로로팔라듐(II) - CH₂Cl₂ 착체 (0.012 당량) 및 약 1.3 당량의 피나콜보란으로 처리한다. 반응 혼합물을 약 70 °C 내지 약 74 °C에서 약 8 시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 유동성 오일로 농축한다. 오일을 적절한 유기 용매, 예를 들면 MTBE와 물 사이에서 분배한다. 유기상을 분리하고, 물로 세척하고, 진공하에 농축한다. 잔사를 적절한 유기 용매, 예를 들면 헵탄 중에 부분 용해시킨다. 헵탄 용액을 셀라이트 (Celite(등록상표)) 521을 통해 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 오일을 제공한다. 잔사를 아세톤과 헵탄의 용매 혼합물 중에 용해시키고, 셀라이트 (등록상표) 521을 통해 여과한다. 여액을 진공하에 농축하여 화합물 (11)을 제공한다.

반응식 II의 단계 E에서, 화합물 (11)을 탈보호하여 화합물 (12)을 제공한다. 예를 들면, 화합물 (11)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌 중에 용해시키고, 과량의 트리플루오로아세트산으로 처리한다. 반응 혼합물을 약 5 °C로 냉각시키고, 수성 염기, 예를 들면 수성 수산화나트륨으로 중화하여 수상의 pH가 약 10.5가 되게 한다. 상을 분리하고, 수상을 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌으로 추출한다. 유기상 및 유기 추출물을 혼합하고, 염수, 물 순으로 세척하고, 헵탄으로 희석하고, 진공하에 농축하여 현탁액을 제공한다. 고상물을 여과 수집하고, 펜탄으로 세정하고, 진공하에 건조시켜 화합물 (12)을 제공한다.

반응식 II의 단계 F에서, 화합물 (12)을 피나콜레이트 절단하여 화합물 (13)을 제공한다. 예를 들면, 화합물 (12)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 아세톤 중에서 1 N 아세트산암모늄 및 과량의 과요오드산나트륨과 혼합한다. 혼합물을 약 8 시간 내지 약 16 시간 동안 교반하고, 이어서 여과한다. 고상물을 아세톤으로 세정한다. 여액을 혼합하고, 진공하에 농축하여 현탁액을 제공하여, 여과 수집한다. 이어서, 수집한 고상물을 물 중에 현탁하고, 수성 수산화나트륨으로 처리하여 pH가 약 12.5가 되게 한다. 이어서, 현탁액을 여과하고, 여액을 탈색화 카본으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여액을 pH가 약 5.0이 될 때까지 황산으로 희석한다. 생성된 침전물을 여과 수집하고, 진공하에 건조시켜 화합물 (13)을 제공한다.

반응식 III



반응식 III에서, 페닐 보론산 유도체, 예를 들면 화합물 (13)을 적절한 유기 용매 중에서, 적절한 촉매 및 적절한 염기와, 적절한 첨가제의 존재하에, 적절한 벤젠 유도체, 예를 들면 화합물 (6)에 커플링하여 비페닐 화합물, 예를 들면 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 명세서에 사용되는, 용어 "적절한 첨가제"는 비키랄 이량체의 생성을 억제하거나, 또는 보다 일반적으로는 페닐 보론산 유도체의 자가 커플링으로부터 단독으로 유도된 대칭 비아릴 화합물의 생성을 억제하는 첨가제, 예를 들면 알칼리 금속 및 테트라알킬암모늄 포르메이트를 칭한다. 적절한 첨가제의 예에는 제한되지는 않지만 수소, 히드로퀴논, 이소프로판올, 및 포름산 염, 예를 들면 포름산나트륨, 포름산칼륨, 테트라알킬암모늄 포르메이트 등이 있다. 예를 들면, 포름산칼륨의 수용액은 물, 수산화칼륨 및 1 당량의 98% 포름산을 혼합하여 제조한다. 이어서, 이 용액에 약 1.0 당량 내지 약 10 당량, 바람직하게는 약 2.0 당량의 적절한 염기를 첨가한다. 적절한 염기의 예에는 탄산칼륨, 탄산나트륨 등이 있다. 약 0.95 당량 내지 약 1.0 당량, 바람직하게는 약 0.95 당량의 화합물 (13)을 첨가한다. 약 0.95 당량 내지 약 1.0 당량, 바람직하게는 약 1.0 당량의 화합물 (6)을 첨가한다. 또한, 적절한 유기 용매를 상기 혼합물에 첨가한다. 적절한 유기 용매의 예에는 테트라히드로푸란; C₁ 내지 C₁₀ 분지쇄 및 직쇄 알콜, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n - 프로판올, 부탄올, t - 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 헵탄올, 옥탄올 등; 및 케톤, 예를 들면 아세톤, 부타논 등이 있다. 적절한 유기 용매를 비롯한 상기 구성 성분은 임의의 순으로 혼합될 수 있는 것으로 이해된다. 탈산소화하고, 질소하에 둔 이 혼합물에 촉매량의 적절한 촉매, 예를 들면 팔라듐 (0) 촉매, 예컨대 팔라듐 블랙 또는 탄소상 팔라듐을 첨가하고, 혼합물을 다시 탈산소화하고, 질소하에 둔다. 이어서, 혼합물을 약 88 °C에서 약 8 시간 내지 약 16 시간 동안 가열한다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 적절한 유기 용매, 예를 들면 에틸 아세테이트로 희석한다. 이어서, 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배한다. 유기상을 분리하고, 진공하에 농축하고, 잔사를 적절한 용매 혼합물, 예를 들면 아세톤/물로부터 재결정화시켜 화학식 I의 화합물을 제공한다.

상기 반응식 III에서, 화학식 I의 화합물은 비키랄 이량체인 (메틸sul포닐){2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸sul포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]에틸}아민 및 키랄 이량체인 ((2R) - 2 - {4 - [4 - ((1R) - 1 - 메틸 - 2 - {[(메틸에틸)sul포닐]아미노}에틸]페닐]페닐}프로필)[(메틸에틸)sul포닐]아민으로 오염될 수 있다. 상기 키랄 이량체는 유기 용매 중에서 화학식 I의 화합물보다 가용성이어서, 이와 같은 용매로부터 재결정화시켜 용이하게 제거될 수 있다고 알려져 있다. 그러나, 상기 비키랄 이량체는 유기 용매 중에서 화학식 I의 화합물보다 덜 가용성이어서, 일반적으로 재결정화에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제거하기는 어렵다.

하기 표 I의 목록 2에 나타난 바와 같이, 팔라듐 블랙, 화합물 (13) 및 화합물 (6)을 포함하는 탈산소화 반응물에 포름산칼륨 (5 당량)을 첨가하면 목록 1에 개시된, 포름산칼륨의 부재하에 수행된 탈산소화 반응과 비교하여 비키랄 부산물이 예기치 않게 감소된다 (0.14%에서 0.07%로 감소됨).

[표 1]

비키랄 이량체 형성에 대한 포름산염의 효과				
목록	조건	촉매	첨가제	화학식 I의 화합물 중의 비키랄 이량체 (%)
1	질소 하에탈수소화	Pd (0) 블랙(1.0 mol%)	무(無)	0.14
2	질소 하에탈수소화	Pd (0) 블랙(1.0 mol%)	포름산칼륨(5.1 당량)	0.07

표 II는 화학식 I의 화합물과 함께 존재하는 비키랄 이량체의 농도에 대한 재결정화 용매의 효과를 개시하고 있다.

[표 2]

목록	용매 1	용매 2	회수율 ¹ (%)	존재하는 비키랄 이량체 ² (%)
1	에틸 아세테이트	- - -	66	1.05%
2	n - 프로판올	- - -	92	1.02%
3	DMF	물	85	0.84%
4	3A 에탄올	물	87	1.23%
5	아세트니트릴	물	59	0.76%
6	물	- - -	87	1.41%
7	아세톤	물	82	0.66%
8	DMSO	물	75	1.04%
9	이소프로판올	물	89	1.28%
10	메탄올	물	92	1.65%
11	n - 프로판올	물	81	0.92%
12	톨루엔	- - -	89	1.02%
13	MTBE	- - -	95	1.08%
14	MIBK	- - -	67	1.14%
15	THF	이소프로판올	47	1.49%
16	아세톤	헵탄	58	0.87%
17	에틸 아세테이트	헵탄	91	1.07%
18	염화메틸렌	헵탄	83	1.77%

¹은 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민의 회수율(%)을 의미한다.

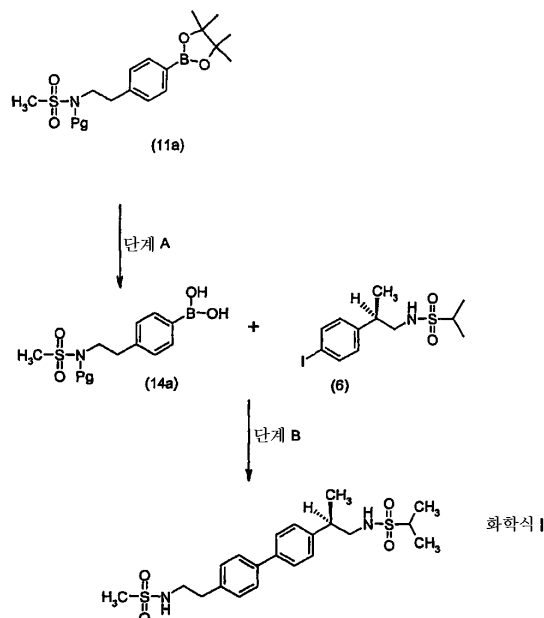
²는 표시된 용매로부터 재결정화 후에 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민과 함께 존재하는 비키랄 이량체 (%)를 의미한다.

표 II에서, 재결정화 전에 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민 0.2 g은 1.0%의 상기 비키랄 이량체로 오염되어 있었다. 표 II에 개시된 바와 같이, 대부분의 용매 혼합물은 대응하는 용매계로부터의 재결정화 후에 존재하는 비키랄 이량체의 양에 영향을 주지 않거나, 또는 실질적으로 증가시켰다. 예상치 않게도, 목록 3, 5, 7 및 16은 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민과 함께 존재하는 비키랄 이량체의 농도를 감소시켰다.

보다 구체적으로, 비키랄 이량체로 오염된 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민을 용매 1 중에 용해시키고, 용매 2를 첨가하여 서서히 침전시킨다. 본 명세서에 사용되는 용어 "적절한 용매계"는 용매의 특정 혼합물을 사용하여 재결정화시킬 때 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민으로부터 비키랄 이량체를 제거하는 용매의 혼합물을 나타낸다. 적절한 용매계의 예에는 DMF/물, 아세트니트릴/물, 아세톤/물, 아세톤/헵탄, 메틸 에틸 케톤/물 등이 포함된다.

비(非)재결정화된 화학식 I의 화합물을 아세톤/물로부터 재결정화하는 것은 화학식 I의 화합물로부터 약 33%의 비키랄 이량체 및 약 28%의 키랄 이량체를 제거하는 향상된 정제를 제공한다. 또한, 이 재결정화 방법은 입도가 약 30 내지 약 35 마이크론 (D50)인, 미분된 화학식 I의 화합물을 제공하여, 밀링 단계 없이도 제제화 및 경구 흡수를 용이하게 한다.

반응식 IIIA



반응식 IIIA의 단계 A에서, 화합물 (11a)을 피나콜레이트 절단하여 화합물 (14a)을 제공한다. Pg는 화합물 상의 다른 관능기와 반응하면서 아민을 차단(block)하거나 또는 보호하기 위해 통상 사용되는 아민 상의 적절한 보호기를 나타낸다. 아미노기를 보호하기 위해 사용되는 적절한 보호기의 예 및 그의 제조는 문헌 (T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 1981, pages 218 - 287)에 개시되어 있다. 사용되는 적절한 보호기를 선택하는 것은 보호 반응이 요구되는 후속 반응 단계에 사용될 조건에 따라 변할 것이고, 당업자라면 잘 알 수 있는 범위 내에 있다. 바람직한 보호기에는 BOC 보호기로도 알려진 t-부톡시카르보닐 및 CBz로도 알려진 벤질옥시카르보닐이 있다. 예를 들면, 화합물 (11a)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 아세톤 중에 용해시키고, 과량의 과요오드산나트륨이 첨가된 아세트산암모늄 용액에 교반하면서 첨가한다. 반응 혼합물을 약 8 시간 내지 약 16 시간 동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축하여 아세톤을 제거한다. 수상을 오일성 생성물로부터 기울여 따라내고, 수성물을 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌 및 MTBE로 추출한다. 오일성 생성물과 유기 추출물을 혼합하고, 수성 염기, 예를 들면 수산화나트륨으로 처리하여, pH가 약 12.5가 되게 한다. 상을 분리하고, 유기상을 1 N 수산화나트륨 및 물로 추출한다. 수상과 수성 추출물을 혼합하고, 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌 및 MTBE로 세척한다. 이어서, 수성물을 적절한 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌에 첨가하고, 적절한 산, 예를 들면 1 N 황산으로 처리하여 pH가 약 3이 되게 한다. 상을 분리하고, 수상을 염화메틸렌으로 추출한다. 유기상과 유기 추출물을 혼합하고, 진공하에 농축한다. 잔사를 적절한 용매 혼합물, 예를 들면 MTBE/헵탄으로 연화시켜 화합물 (14a)을 제공한다.

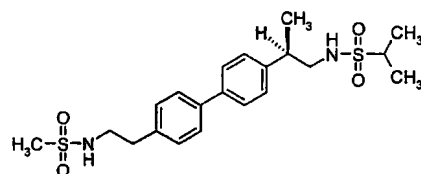
반응식 IIIA의 단계 B에서, 화합물 (14a)을 화합물 (6)에 커플링하여 화학식 I의 화합물을 제공한다. 예를 들면, 화합물 (6)을 적절한 유기 용매, 예를 들면 n-프로판올 중에서 약 1.4 당량의 화합물 (14a) 및 약 1.2 당량의 탄산칼륨과 혼합한다. 이 혼합물에 물 및 촉매량의 팔라듐 (II) 아세테이트를 첨가한다. 이어서, 반응 혼합물을 약 20 시간 동안 환류 온도에서 가열한다. 이어서, 실온으로 냉각시키고, 적절한 유기 용매, 예를 들면 에틸 아세테이트로 희석한다. 희석한 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정한다. 여액을 혼합하고, 진공하에 농축하고, 잔사를 적절한 유기 용매, 예를 들면 에틸 아세테이트 및 10% 수성 탄산칼륨으로 희석한다. 상을 분리하고, 수상을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상과 유기 추출물을 혼합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 부분 농축한다. 이 용액을 교반하면서 약 60 °C로 가열하고, 적절한 유기 용매, 예를 들면 헵탄을 첨가하여 에틸 아세테이트/헵탄의 부피 비율이 약 17:11이 되게 한다. 용액을 약 8 시간 내지 약 16 시간 동안 실온으로 서서히 냉각시키고, 이어서 약 0 °C로 냉각시킨다. 생성된 고상물을 여과 수집하고, 에틸 아세테이트/헵탄으로 세정하여 화학식 I의 화합물을 제공한다.

하기 실시예는 단지 설명하려는 것이지, 본 발명을 어떠한 식으로든 제한하려는 의도는 아니다. 시약 및 출발 물질은 당업자라면 용이하게 입수할 수 있다. 치환체들은 달리 표시되지 않으면 상기와 같이 정의된다. 본 명세서에서, 하기 용어들은 다음의 의미를 나타낸다. "eq" 는 당량, "g" 는 그램, "mg" 은 밀리그램, "ng" 은 나노그램, "L" 은 리터, "mL" 은 밀리리터, "μl" 는 마이크로리터, "mol" 은 몰, "mmol" 은 밀리몰, "psi" 는 평방 인치 당 파운드, "kPa" 는 킬로파스칼, "min" 은 분, "h" 는 시간, "°C" 는 섭씨 온도, "TLC" 는 박층 크로마토그래피, "HPLC" 는 고성능 액체 크로마토그래피, "GC" 는 가스 크로마토그래피, "R_f" 는 보유 인자, "δ" 는 테트라메틸실란으로부터의 다운-필드 백만분율, "THF" 는 테트라히드로푸란, "DMF" 는 N,N-디메틸포름아미드, "DMSO" 는 메틸 술폭시드, "LDA" 는 리튬 디이소프로필아미드, "aq" 는 수성, "iPrOAc" 는 이소프로필 아세테이트, "EtOAc" 는 에틸 아세테이트, "MIBK" 는 메틸 이소부틸 케톤, "EtOH" 는 에틸 알콜, "MeOH" 는 메탄올, "MTBE" 는 tert-부틸 메틸 에테르, "DEAD" 는 디에틸 아조디카르복실레이트, "TMEDA" 는 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민, "RT" 는 실온을 나타낸다.

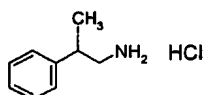
실시예

실시예 1

{(2R)-2-[4-(4-{2-[(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}(메틸에틸)술포닐아민의 제조



2-페닐-1-프로필아민 HCl의 제조

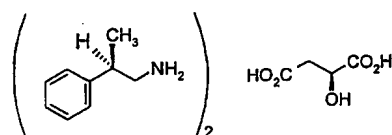


반응식 I의 단계 A: 질소하에 오토크레이브 수소화 장치에 물 - 습윤 탄소상 5% 팔라듐 (453 g), 에탄올 (6.36 L), 2 - 페닐프로피오니트릴 (636 g, 4.85 mol) 및 마지막으로 진한 (12 M) 염산 (613 g, 5.6 mol)을 충전하였다. 이 혼합물을 신속히 교반하고, 수소로 618.46 내지 639.15 kPa (89.7 내지 92.7 psi)로 가압하였다. 이어서, 이 혼합물을 50 내지 64 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 분취량의 ^1H NMR 분석은 출발 물질이 5%보다 작다는 것을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압하고, 여과하여 2 로트(lot)의 여액을 수득하고, 각각 약 400 ml로 감압 농축하였다. 각각의 로트에 메틸 tert - 부틸 에테르 (MTBE)(각각 2.2 L)를 첨가하고, 침전 고상물을 밤새 교반하였다. 각각의 로트를 여과하고, 수집한 고상물을 각각 신선한 MTBE (100 ml)로 세척하여, 밤새 건조시켰다. 2개의 로트를 합쳐서 2 - 페닐 - 1 - 프로필아민 HCl (634.4 g, 76.2%)을 백색 분말로서 수득하였다.

유리 염기의 ^1H NMR 분석 :

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32 (m, 2H),
7.21 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.25 (d, 3H, J=6.9), 1.02 (br s, 2H).

(2R) - 2 - 페닐프로필아민 말레이트의 제조



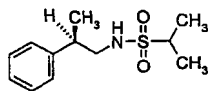
반응식 I의 단계 B: 질소하에 건조한 3 L 둥근 바닥 플라스크에 2 - 페닐 - 1 - 프로필아민 HCl (317.2 g, 1.85 mol), 무수 에탄올 (2.0 L) 및 추가의 에탄올 (500 ml)로 세척한 NaOH 비드 (75.4 g, 1.89 mol)를 충전하였다. 이 혼합물을 1.6 시간 동안 교반하고, 생성된 유백색의 NaCl 염을 여과하였다. 분취량의 여액을 가스 크로마토그래피로 분석하여 유리 아민인 2 - 페닐 - 1 - 프로필아민 (1.85 mol)의 양을 산출하였다. 에탄올 (320 ml) 중의 L - 말산 (62.0 g, 0.462 mol, 0.25 당량)의 용액을 황색 여액에 적가하고, 이 용액을 75 °C로 가열하였다. 용액을 75 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 열을 제거하고, 용액을 서서히 냉각하였다. 생성된 농후한 침전물을 밤새 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에탄올 (325 ml)로 세정한 후에, 진공하에 건조하여 (2R) - 2 - 페닐프로필아민 말레이트 (147.6 g, 39.5%)를 백색 결정질 고상물로서 수득하였다. 유리 염기인 2 - 페닐 - 1 - 프로필아민의 키랄 GC 분석은 R - 이성질체가 83.2%로서 풍부 (e.e.)한 것으로 나타냈다 (배위는 시판 2 - 페닐 - 1 - 프로필아민과의 분광계 비교를 통해 정하였다).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.25 (d, 3H, J=6.9), 1.02 (br s, 2H).

에탄올 1325 ml 중의 (2R) - 2 - 페닐프로필아민 말레이트 (147.1 g, 83.2% e.e.) 및 탈이온수 150 ml의 슬러리를 고상물이 용액이 될 때까지 환류 온도(약 79.2 °C)로 가열하였다. 균질한 용액을 밤새 교반하면서 서서히 냉각하였다. 침전된 백색 고상물을 냉각시키고 (0 내지 5 °C), 여과하였다. 수집한 고상물을 에탄올 (150 ml)로 세정하고, 35 °C에서 건조시켜 (2R) - 2 - 페닐프로필아민 말레이트 (125.3 g, 회수율 85.2%)를 백색 분말로서 수득하였다. 유리 염기인 (2R) - 2 - 페닐프로필아민의 키랄 GC 분석은 R - 이성질체가 96.7%로서 풍부 (e.e.)한 것으로 나타냈다.

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.32 (m, 10 H), 4.26 (dd, 1H, $J=3.6, 9.9$), 3.08 (m, 6H), 2.72 (dd, 1H, $J=9.3, 15.3$), 2.38 (dd, 1H, $J=9.3, 15.6$), 1.33 (d, 6H, $J=6.6$).

((2R) - 2 - 페닐프로필)[(메틸에틸)술포닐]아민의 제조



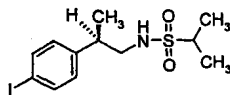
반응식 I의 단계 C 및 D: CH_2Cl_2 (1000 ml) 중의 (2R) - 2 - 페닐프로필아민 말레이트 (200 g, 0.494 mol)의 교반된 슬러리에 1.0 N NaOH (1050 ml, 1.05 mol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 유기상을 분리하고, CH_2Cl_2 (200 ml)로 세정한 3.0 L 둥근 바닥 플라스크 내로 중력 여과하였다. 이 생성된 유리 염기인 (2R) - 2 - 페닐프로필아민을 공비 증류를 통해 건조시켰다. 따라서, 투명한 여액을 단순한 증류 헤드를 경유하는 통한 증류를 통해 대기압에서 600 ml로 농축하였다. 헵탄 (1000 ml)을 첨가하고, 용액을 질소 퍼징을 사용하여 대기압에서 600 ml로 다시 농축하여 증류율을 증가시켰다. 최종 포트 온도는 109°C 이었다.

이 용액을 교반하면서 질소하에 실온으로 냉각하여 투명하고, 무색의 (2R) - 2 - 페닐프로필아민의 헵탄 용액 (600 ml)을 수득하였다. 이 용액에 4 - 디메틸아미노피리딘 (6.04 g, 0.0494 mol), 트리에틸아민 (200 g, 1.98 mol) 및 CH_2Cl_2 (500 ml)를 첨가하였다. 투명한 용액을 수득할 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 이 용액을 5°C 로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (250 ml) 중의 이소프로필술포닐 클로라이드 (148 g, 1.04 mol)의 용액을 교반하면서 2 시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 16 시간에 걸쳐 점진적으로 실온으로 가온하였다. GC 분석은 (2R) - 2 - 페닐프로필아민 출발 물질이 완전한 소모되었음을 나타냈다.

교반된 혼합물을 8°C 로 냉각시키고, 2 N HCl (500 ml)을 적가하였다. 유기상을 분리하고, 물 (1 x 500 ml) 및 포화 NaHCO_3 (1 x 500 ml)으로 추출하였다. 유기상을 단리하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 중력 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 ((2R) - 2 - 페닐프로필)[(메틸에틸)술포닐]아민 (230g, 96%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 3.89 (br t, 1H, $J=5.4$), 3.36 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.30 (d, 3H, $J=7.2$), 1.29 (d, 3H, $J=6.9$), 1.25 (d, 3H, $J=6.9$).

(2R) - 2 - (4 - 요오도페닐)프로필)[(메틸에틸)술포닐]아민의 제조

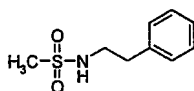


반응식 I의 단계 E: 빙초산 (185 ml) 중의 ((2R) - 2 - 페닐프로필)[(메틸에틸)술포닐]아민 (37.1 g, 0.154 mol)의 교반된 실온 용액을 진한 H_2SO_4 (16.0 g, 0.163 mol)로 처리하고, 느린 스트림 중에 적가하고, H_2O (37 ml)로 세정하였다. 이 용액 (약 30°C)에 H_5IO_6 (8.29 g, 0.0369 mol)을 첨가하고, 요오드 (17.9 g, 0.0707 mol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 가열하고, 60°C 에서 3 시간 동안 교반하였다. HPLC 분석으로 출발 물질의 소모를 확인한 후에, 반응 혼합물을 30°C 로 냉각하고, 온도를 25°C 내지 30°C 로 유지하면서 NaHSO_3 (220 ml)의 10% 수용액을 적가하였다. 혼합물을 0 내지 5°C 로 냉각하면서 고상물 덩어리로 결정화시켰다.

고상물을 흡인 여과하고, H₂O로 세정하여 조 고상물 61.7 g을 수득하고, 온난한 MTBE (500 ml)에 재용해시켰다. 이 용액을 H₂O (2 x 200 ml) 및 포화 NaHCO₃ (1 x 200 ml)으로 추출하고, 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 감압하에 약 200 ml로 농축하였다. 헵탄 (100 ml)을 결정화가 개시될 때까지 서서히 교반하면서 생성물 용액에 적가하였다. 추가의 100 ml의 헵탄을 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 서서히 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고 (0 °C), 여과하고, 수집한 고상물을 헵탄으로 세정하였다. 이어서, 고상물을 공기 건조하여 중간체 표제 화합물인 [(2R) - 2 - (4 - 요오도페닐) 프로필][(메틸에틸)술포닐]아민 (33.7 g, 59.8%)을 백색 분말로서 수득하였다. 이 고상물의 키랄 크로마토그래피는 100 % e.e를 나타냈다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.66 (d, 2H, J=8.1), 6.98 (d, 2H, J=8.4), 3.86 (br t, 1H, J=5.1), 3.33 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.30 (d, 3H, J=6.6), 1.27 (d, 6H, J=6.6).

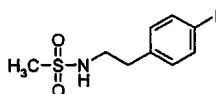
(메틸술포닐)(2 - 페닐에틸)아민의 제조



반응식 II의 단계 A: CH₂Cl₂ (50 ml)중의 페네틸아민 (12.1 g, 0.100 mol) 및 트리에틸아민 (11.1 g, 0.110 mol)의 10 °C 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (12.6 g, 0.110 mol)를 10 분에 걸쳐 적가하였다. 이 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 이어서 1 N HCl (5 x 20 ml)로 세척하였다. 유기상을 직접 농축하여 중간체 표제 화합물인 (메틸술포닐)(2 - 페닐에틸)아민 (21.2 g, 93.3%)을 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 4.30 (br s, 1H), 3.40 (t, 2H, J=3.9), 2.88 (t, 2H, J=4.2), 2.81 (s, 3H).

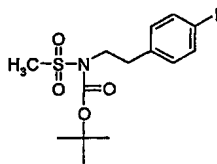
[2 - (4 - 요오도페닐)에틸](메틸술포닐)아민의 제조



반응식 II의 단계 B: 아세트산 (1 L)중의 (메틸술포닐)(2 - 페닐에틸)아민 (205 g, 1.03 mol), 물 (200 ml), 95% 황산 (111 g, 1.08 mol)의 교반 실온 용액에 요오드 (111 g, 0.438 mol) 및 과옥소산 (H₅IO₆, 45.6 g, 0.206 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 내지 75 °C로 3 시간 동안 가온하였다. 열을 제거하고, 암자색의 반응 혼합물을 밤새 실온에서 프로시딩하였다. 수산화칼륨 펠렛 (85%, 143 g, 2.16 mol)을 첨가하여 황산을 중화시키고, 이어서 충분한 포화 수성 아황산나트륨을 첨가하여 혼합물을 탈색시켜 백색 현탁액을 수득하였다. 이 현탁액을 15 °C로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 물로 완전히 연화시키고, 이어서 CH₂Cl₂ (1 L) 중에 용해시키고, 추가의 물 (2 x 200 ml)로 추출하였다. 유기상을 감압하에 농축하여 중간체 표제 화합물인 [2 - (4 - 요오도페닐)에틸](메틸술포닐)아민 (201 g, 60.2%)을 백색 분말로서 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.64 (d, 2H, J=4.8), 6.97 (d, 2H, J=5.1), 4.37 (br t, 1H, J=4), 3.36 (app. q, 2H, J=3.9), 2.85 (s, 3H), 2.82 (t, 2H, J=3.9).

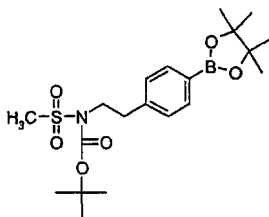
(tert - 부톡시) - N - [2 - (4 - 요오도페닐)에틸] - N - (메틸술포닐)카르복스아미드의 제조



반응식 II의 단계 C: CH_2Cl_2 (1 L) 중의 [2 - (4 - 요오도페닐)에틸](메틸술포닐)아민 (201 g, 0.618 mol), 4 - 디메틸아미노피리딘 (3.8 g, 0.031 mol) 및 디 - tert - 부틸 디카르보네이트 (162 g, 0.744 mol)의 실온 용액을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (2 x 400 ml)로 세척하고, 유기상을 약 600 ml로 농축하고, 헥산 (400 ml)을 첨가하였다. 이 혼합된 용액을 물 (400 ml)로 재세척하고, 고상물로 농축하고, 헥산 (600 ml) 중에 현탁하고, 여과하였다. 수집한 고상물을 감압 건조시켜 중간체 표제 화합물인 (tert - 부톡시) - N - [2 - (4 - 요오도페닐)에틸] - N - (메틸술포닐)카르복스아미드 (241.5 g, 91.5%)를 백색 고상물로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.63 (d, 2H, $J=7.8$), 6.98 (d, 2H, $J=7.8$), 3.88 (t, 2H, $J=6.9$), 3.10 (s, 3H), 2.88 (t, 2H, $J=6.9$), 1.51 (s, 9H).

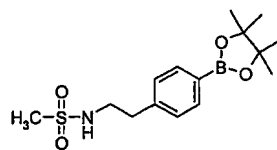
(tert - 부톡시) - N - (메틸술포닐) - N - {2 - [4 - (4,4,5,5 - 테트라메틸(1,3,2 - 디옥사보로란 - 2 - 일))페닐]에틸}카르복스아미드의 제조



반응식 II의 단계 D: 아세토니트릴 (600 ml) 중의 (tert - 부톡시) - N - [2 - (4 - 요오도페닐)에틸] - N - (메틸술포닐)카르복스아미드 (128 g, 0.300 mol), 트리ethyl아민 (91.1 g, 0.900 mol) 및 1,1' - 비스(디페닐포스포노)페로세네디클로로팔라듐(II) - CH_2Cl_2 착체 (2.9 g, 0.0035 mol)의 탈기한 용액에 피나콜보란 (50 g, 0.391 mol)을 적가하였다. 이 혼합물을 70 내지 74 °C에서 8 시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 유동성 오일로 농축하고, MTBE (500 ml)와 물 (500 ml) 사이에서 분배하였다. 유기상을 분리하고, 물 (2 x 200 ml)로 세척하고, 잔사로 농축하고, 헵탄 (1 L)으로 부분 용해시켰다. 헵탄 가용성 분획을 셀라이트 (등록상표) 521을 통해 여과하고, 오일 (95 g)로 농축하였다. 잔사를 아세톤 (600 ml) 및 헵탄 (600 ml) 중에 용해시키고, 셀라이트 (등록상표) 521을 통해 여과하였다. 합쳐진 여액을 중간체 표제 화합물인 (tert - 부톡시) - N - (메틸술포닐) - N - {2 - [4 - (4,4,5,5 - 테트라메틸(1,3,2 - 디옥사보로란 - 2 - 일))페닐]에틸}카르복스아미드 (유효성 보정 수율 60.3%) 및 프로티오(proto) 유도체의 혼합물 (몰비 3:1) 95 g (^1H NMR, 81.0 중량%)으로 농축하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (d, 2H, $J=7.8$), 7.23 (d, 2H, $J=8.1$), 3.87 (t, 2H, $J=8.1$), 2.99 (s, 3H), 2.90 (t, 2H, $J=7.5$), 1.53 (s, 9H), 1.33 (s, 6H), 1.27 (s, 6H).

(메틸술포닐){2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸(1,3,2-디옥사보로란-2-일))페닐]에틸}아민의 제조

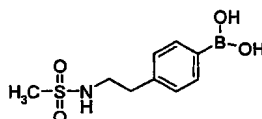


반응식 II의 단계 E: CH_2Cl_2 (500 ml) 중의 (tert - 부톡시) - N - (메틸술포닐) - N - {2 - [4 - (4,4,5,5 - 테트라메틸(1,3,2 - 디옥사보로란 - 2 - 일))페닐]에틸}카르복사미드 (98.7 g, 0.232 mol) 의 교반 용액으로 충전된 2 L 플라스크에 트리플루오로아세트산 (82 ml, 121.4 g, 1.06 mol)을 첨가 깔대기로부터 적가하였다. 발열은 관찰되지 않았고, 반응 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다.

HPLC 분석이 98% 완료를 나타낸 후, 5N NaOH(175 ml)를 서서히 첨가하여 냉각한 (5 °C) 반응 혼합물을 중화시켰다. 수상의 pH가 10.5이었다. 상을 분리하고, 수상을 CH_2Cl_2 (50 ml)로 추출하였다. 합쳐진 CH_2Cl_2 상을 염수 (2 x 100 ml) 및 물 (1 x 100 ml)로 세척하였다. CH_2Cl_2 상을 헵탄 (300 ml)으로 희석하고, 감압하에 농축하여 현탁액을 수득하고, 여과 단리하였다. 수집한 고상물을 펜탄 (2 x 100 ml)으로 세척하고, 진공하에 건조시켜 중간체 표제 화합물인 (메틸술포닐){2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸(1,3,2-디옥사보로란-2-일))페닐]에틸}아민 (69.0g, 91.4%)을 백색 분말로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.77 (d, 2H, J=8.1), 7.22 (d, 2H, J=7.8), 4.26 (br t, 1H, J=6), 3.40 (q, 2H, J=6.9), 2.89 (t, 2H, J=6.6), 2.82 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

4-{2-[(메틸술포닐)아미노]에틸}벤젠 보론산의 제조



반응식 II의 단계 F: (메틸술포닐){2-[4-(4,4,5,5-테트라메틸(1,3,2-디옥사보로란-2-일))페닐]에틸}아민 (68.0 g, 0.209 mol)을 2 L 플라스크에 넣고, 아세톤 (600 ml), 1 N 아세트산암모늄 (600 ml) 및 NaIO_4 (168.1 g, 0.786 mol)와 혼합하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 불용성 물체를 제거하여 여액 A를 수득하였다. 수집한 고상물을 아세톤 (2 x 100 ml)으로 세척하고, 이 여액을 여액 A와 혼합하였다. 혼합한 여액을 감압하에 600 ml로 농축하여 침전물을 수득하고, 여과 회수하였다. 수집한 고상물을 공기 건조시켜 조 물질 110 g을 수득하였다. 이 조 물질을 물 (100 ml) 중에 현탁하고, pH가 12.5가 될 때까지 5N NaOH를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여액을 탈색화 카본 (Darco 6 - 60)으로 처리하였다. 혼합물을 여과하고, pH가 5.0이 될 때까지 여액을 10 N H_2SO_4 로 희석하여 중간체 표제 화합물을 침전시켰다. 이 침전물을 여과 수집하고, 감압 건조시켜 중간체 표제 화합물인 4-{2-[(메틸술포닐)아미노]에틸}벤젠 보론산 (41.9 g, 82.5%)을 백색 분말로서 수득하였다.

^1H NMR (아세톤 - d_6 , 300 MHz) δ 7.82 (d, 2H, J=8.4), 7.27 (d, 2H, J=7.8), 7.11 (s, 2H), 6.03 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.84 (s, 3H).

최종 표제 화합물의 제조

반응식 III: 포름산칼륨의 수용액을 하기의 방법으로 제조하였다. 물 15 ml에 KOH(박편 85%, 6.73 g, 0.102 mol)를 첨가하고, 이어서 98% 포름산 (4.70 g, 0.102 mol)을 첨가하였다. 또는, 시판 입수가 가능한 포름산칼륨을 사용하는 것도 가능할 수 있다. 이어서, 이 용액에 K_2CO_3 (2.76 g, 0.0210 mol), 4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}벤젠 보론산 (4.62 g, 0.190 mol), 1 - 프로판올 (100 ml) 및 [(2R) - 2 - (4 - 요오도페닐)프로필][(메틸에틸)술포닐]아민 (7.35 g, 0.200 mol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 3회의 진공/ N_2 - 재충전 순환을 통해 탈산소화하였다. 팔라듐 블랙 (0.0215 g, 0.0002 mol)을 첨가하고, 혼합물을 3회의 진공/ N_2 - 재충전 순환을 통해 탈산소화하였다. 반응 플라스크를 예열한 오일조 중에 88 °C에서 가열하고, 혼합물을 밤새 교반하였다.

HPLC 분석은 4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}벤젠 보론산의 완전 소모를 나타내고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하여 팔라듐을 제거하였다. 혼합물을 감압하에 농축하고, 생성된 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하였다. 유기상을 농축하고, 고상물 잔사를 수집하고, 아세톤/물(1:1)로부터 재결정화시켜 최종 표제 화합물인 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필][(메틸에틸)술포닐]아민 (6.2 g, 75%)}을 백색 결정질 분말로서 수득하였다.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.54 (dd, 4H, J=1.8, 8.1), 7.29 (dd, 4H, J=1.8, 8.1), 4.27 (t, 1H, J=6.6), 3.91 (m, 1H), 3.43 (q, 2H, J=6.6), 3.37 (dd, 1H, J=5.7, 7.5), 3.26 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.93 (t, 2H, J=6.6), 2.87 (s, 3H), 1.34 (d, 3H, J=7.2), 1.31 (d, 3H, J=6.9), 1.27 (d, 3H, J=6.6).

최종 표제 화합물 제조의 방법

반응식 III: 자기 교반 바아가 장착된 1구의 3 L 둥근 바닥 플라스크 내에 포름산칼륨 (112.8 g, 1.34 mol, 5.1 당량) 및 물 (200 ml)을 넣어 pH가 8인 용액을 수득하였다. 탄산칼륨 (72.7g, 0.526 mol, 2.0 당량) 및 4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}벤젠 보론산(60.8 g, 0.250 mol, 0.95 당량)을 첨가하여 교반 현탁액을 형성시키고, 1 - 프로판올 (720 ml)을 첨가하였다. 이어서, [(2R) - 2 - (4 - 요오도페닐)프로필][(메틸에틸)술포닐]아민 (96.6 g, 0.263 mol, 1.0 당량)을 첨가하고, 추가의 1 - 프로판올 (600 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3 분 동안 교반하는 한편, 반응 플라스크에 가열 맨틀 및 글리콜 냉각화 환류 응축기를 장착하였다. 진공 (10 내지 20 torr)을 시스템에 10 분에 걸쳐 서서히 가하였다. 냉각된 시스템의 추가 침전 때문에 교반을 중단하였으나, 그럼에도 불구하고, 30 분 후에 시스템을 질소를 사용하여 대기압으로 회복시켰다. 온화하게 가열하면서, 플라스크를 배출시키고, 질소를 사용하여 추가로 2회 재충전하였다. 교반을 중단하고, 팔라듐 블랙 (0.28 g, 0.0026 mol, 0.01 당량)을 플라스크에 신속히 첨가하였다. 교반을 다시 개시시키고, 시스템을 다시 배출시키고, 질소를 사용하여 1회의 2분 순환에 걸쳐 대기압으로 복귀시켰다. 이 배출/질소 퍼징을 1회의 15 초 순환에 걸쳐 추가로 2회 반복하고, 혼합물을 환류로 가열하였다.

16 시간 후에, 분취량을 제거하고, HPLC (275nm 탐지)로 분석하였다. 분석은 목적하는 생성물인 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필][(메틸에틸)술포닐]아민에 비해 비키랄 이량체인 (메틸술포닐) {2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]에틸}아민이 0.07%임을 나타냈다. 반응 혼합물을 50 °C로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (500 ml)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 생성물인 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필][(메틸에틸)술포닐]아민이 침전되기 시작하였다. 추가의 에틸 아세테이트 (1 L)를 도입하여 생성물을 재용해시키고, 상단의 유기상을 기울여 따라내고, 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하여 팔라듐 금속을 제거하였다. 필터 케이크를 1 - 프로판올로 세정하였다. 균질한 여액을 감압하에 농축하여 n - 프로판올을 제거하고, 증류물 1.5 L를 제거하고, 생성물 현탁액을 여과하였다. 합쳐진 필터 케이크를 건조시

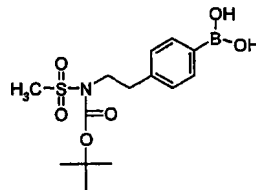
커 조 최종 표제 화합물 109.8g을 수득하였다.

재결정화. 조 최종 표제 화합물 (109.8 g)을 아세톤 (490 ml)중에 용해시켰다. 이 용액을 유리 필터를 통해 여과하여 보다 적은 양의 어두운 색의 불용성 물질을 수득하였다. 서서히 교반한 여액에 물 (300 ml)을 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 현탁액을 15 분 동안 교반하고, 추가의 물 (20 ml)을 10 분에 걸쳐 도입하였다. 이어서, 현탁액을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 여과하였다. 케이크를 아세톤/물 (600 ml) (1:1)로 세척하고, 35 °C에서 밤새 건조시켰다. 이 방법으로 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민 80.3 g (81.1%)을 백색 결정질 분말로서 수득하였다. HPLC 분석은 비키랄 이량체인 (메틸술포닐){2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]에틸}아민이 0.01%이고, 키랄 이량체인 ((2R) - 2 - {4 - [4 - ((1R) - 1 - 메틸 - 2 - {[(메틸에틸)술포닐]아미노}에틸]페닐]페닐}프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민이 0.02%임을 나타냈다.

상기 재결정화 방법은 밀링하지 않은 상태에서 약 29 마이크론 내지 약 34 마이크론의 예기치 않은 저 평균 입도를 가진 {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐]프로필}[(메틸에틸)술포닐] - 아민을 재현적으로 수득하였다. {(2R) - 2 - [4 - (4 - {2 - [(메틸술포닐)아미노]에틸}페닐)페닐] - 프로필}[(메틸에틸)술포닐]아민의 수용성이 열등한 까닭에, 이 저 입도는 밀링 단계 없이도 제제화 및 경구 흡수를 매우 용이하게 한다.

실시예 2

4 - {2 - [(tert - 부톡시) - N - (메틸술포닐)카르보닐아미노]에틸}벤젠 보론산의 제조



반응식 IIIA의 단계 A: 아세톤 (2 L) 중의 (tert - 부톡시) - N - (메틸술포닐) - N - {2 - [4 - (4,4,5,5 - 테트라메틸(1, 3,2 - 디옥사보로란 - 2 - 일))페닐]에틸}카르복스아미드 (효능 81.0%, 95 g, 0.18 mol, 실시예 1로 제조함)의 실온 용액에 교반하면서 1 N 아세트산암모늄 (1 L) 및 과요오드산나트륨 (145 g, 0.678 mol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 프로시딩하였다. 반응 혼합물을 농축하여 아세톤을 제거하고, 오일성 생성물부터 수상을 기울여 따라냈다. 수상을 CH₂Cl₂ (100 ml) 및 MTBE (2 x 100 ml)로 추출하였다. 1 N NaOH를 첨가하여 합쳐진 오일성 생성물 및 유기상을 pH 12.5로 조정하였다. 상을 분리하고, 유기상을 1 N NaOH(100 ml) 및 물 (2 x 100 ml)로 추출하였다. 유기상의 HPLC 분석 (60% CH₃ CN/40% H₂O, 2 ml/분, 조르박스(Zorbax) C - 18, 205 nm)은 생성물이 이 상으로부터 제거되었음을 나타냈다. 수상 (생성물 함유)을 최종적으로 합치고, CH₂Cl₂ (100 ml) 및 MTBE (2 x 100 ml)로 세척하였다. 수상을 CH₂Cl₂ (450 ml)에 첨가하고, 수상의 pH가 3.05가 될 때까지 1 N H₂SO₄를 첨가하였다. 상을 분리하고, 수상을 CH₂Cl₂ (100 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물 (생성물 함유)을 오일 (58.5 g)로 농축하고, 밤새 결정화시켰다. 생성된 고상물 덩어리를 헵탄 (100 ml)중의 10% MTBE로 연화하고, 여과하고, 감압 건조시킨 후에 중간체 표제 화합물인 4 - {2 - [(tert - 부톡시) - N - (메틸술포닐)카르복스아미노]에틸}벤젠 보론산 (47.7 g, 77.2%)을 백색 분말로서 수득하였다.

¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 7.83 (d, 2H, J= 4.8), 7.24 (d, 2H, J=5.1), 7.12 (s, 2H), 3.90 (t, 2H, J=3.9), 3.12 (s, 3H), 2.95 (t, 2H, J=4.5), 1.52 (s, 9H).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

적절한 유기 용매 중에서, 적절한 촉매 및 적절한 염기와, 적절한 첨가제의 존재하에, 페닐 보론산 유도체를 적절한 벤젠 유도체와 혼합하는 것을 포함하는 비페닐 화합물의 제조 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 약 30 °C 내지 약 95 °C의 온도에서 약 3 시간 내지 약 20 시간 동안 혼합물을 가열하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 적절한 촉매가 팔라듐 (0) 촉매인 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 적절한 첨가제가 포름산나트륨 또는 포름산칼륨인 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 적절한 용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 n - 프로판올인 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 적절한 염기가 탄산칼륨 또는 탄산나트륨인 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 적절한 염기가 탄산칼륨인 방법.

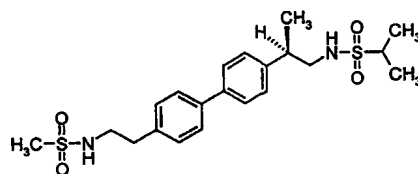
청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 적절한 벤젠 유도체가 요오도벤젠 유도체인 방법.

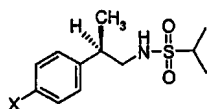
청구항 9.

적절한 유기 용매 중에서, 적절한 촉매 및 적절한 염기와, 적절한 첨가제의 존재하에, 하기 화학식 13의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 혼합하는 것을 포함하는 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

< 화학식 I >

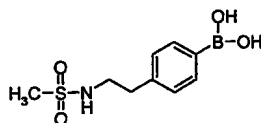


< 화학식 6 >



(식 중, X는 Cl, Br, I 또는 트리플레이트를 나타낸다)

< 화학식 13 >



청구항 10.

제9항에 있어서, 적절한 유기 용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n - 프로판올, 부탄올, 테트라히드로푸란, 아세톤 또는 부타논으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 11.

제9항 또는 제10항에 있어서, 적절한 촉매가 팔라듐 블랙인 방법.

청구항 12.

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적절한 염기가 탄산칼륨인 방법.

청구항 13.

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합물을 약 30 °C 내지 약 90 °C의 온도에서 약 3 시간 내지 약 20 시간 동안 가열하는 것인 방법.

청구항 14.

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 I인 방법.

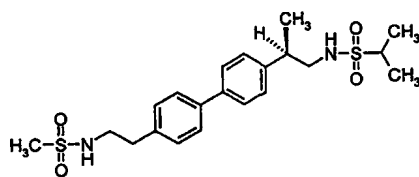
청구항 15.

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X가 Br인 방법.

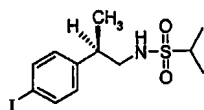
청구항 16.

수성 포름산칼륨, n - 프로판올, 팔라듐 블랙 및 탄산칼륨의 존재하에, 하기 화학식 13의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 혼합하고, 반응 혼합물을 약 88 °C에서 약 8 시간 동안 가열하는 것을 포함하는 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

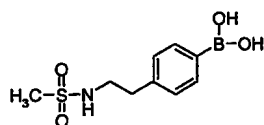
< 화학식 I >



< 화학식 6 >



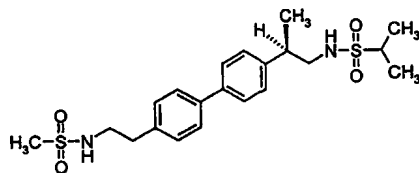
< 화학식 13 >



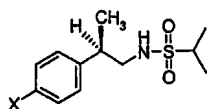
청구항 17.

적절한 유기 용매 중에서, 적절한 촉매 및 적절한 염기와, 적절한 첨가제의 존재하에, 하기 화학식 14a의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 혼합하는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

< 화학식 I >

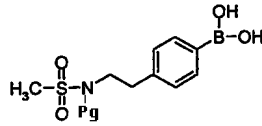


< 화학식 6 >



(식 중, X는 Cl, Br, I 또는 트리플레이트를 나타낸다)

< 화학식 14a >

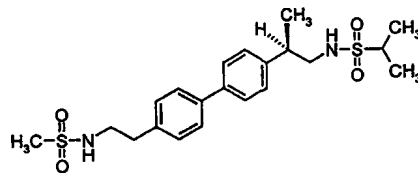


(식 중, Pg는 적절한 보호기를 나타낸다)

청구항 18.

비(非)키랄 이량체와 하기 화학식 I의 화합물의 혼합물을 적절한 용매계로부터 재결정화시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물로부터 비키랄 이량체의 농도를 감소시키는 방법.

< 화학식 I >



청구항 19.

제18항에 있어서, 적절한 용매계가 DMF/물, 아세토니트릴/물, 아세톤/물 또는 아세톤/헵탄인 방법.

청구항 20.

제18항에 있어서, 적절한 용매계가 아세톤/물인 방법.

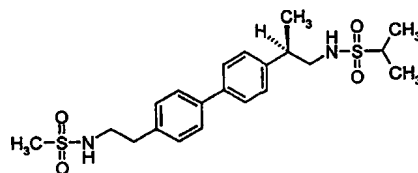
청구항 21.

제20항에 있어서, 아세톤/물의 비율이 약 1:1인 방법.

청구항 22.

키랄 이량체와, 비키랄 이량체와 화학식 I의 화합물의 혼합물을 적절한 용매계로부터 재결정화시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물로부터 키랄 이량체 및 비키랄 이량체의 농도를 감소시키는 방법.

< 화학식 I >



청구항 23.

제22항에 있어서, 적절한 용매계가 DMF/물, 아세토니트릴/물, 아세톤/물 또는 아세톤/헵탄인 방법.