

명세서

발명의 명칭: SGLT 저해제의 합성에 유용한 중간체의 제조 방법

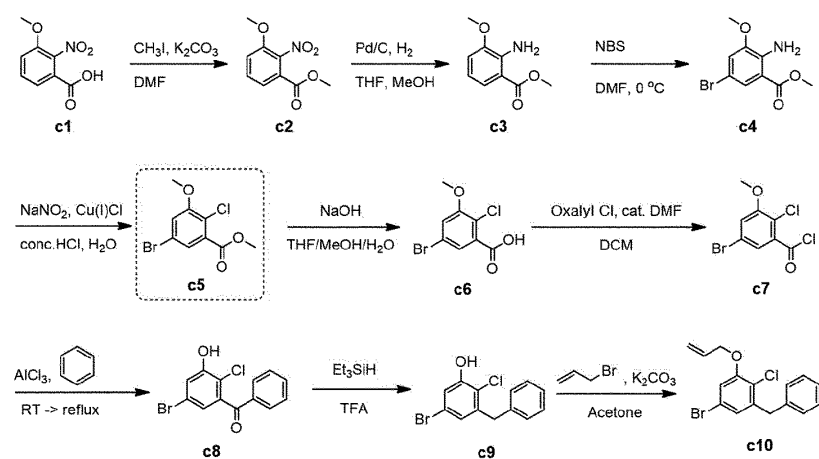
기술분야

- [1] 본 발명은 SGLT 저해제의 합성에 유용한 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.

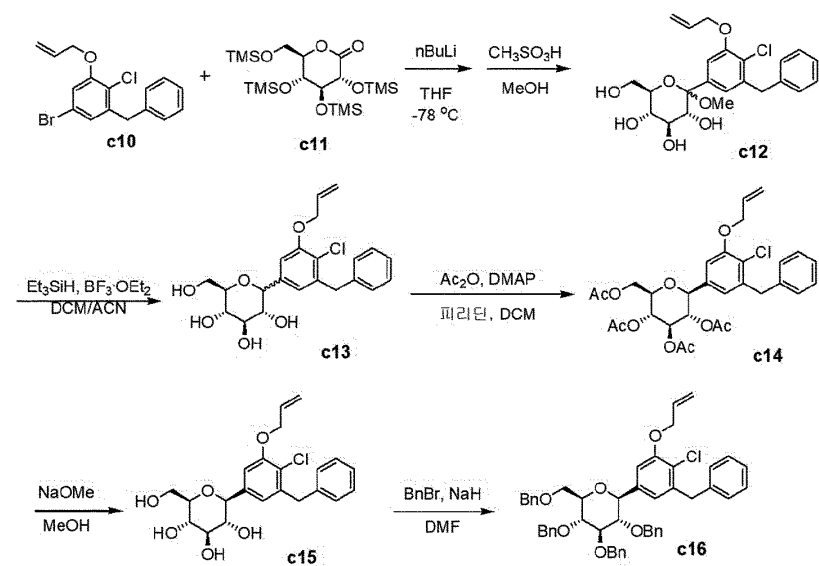
배경기술

- [2] 나트륨-의존성 글루코스 공수송체(SGLT)는, 농도 경사를 거스르는 글루코스의 수송과 동시에 농도 경사에 따르는 Na^+ 의 수송이 일어나도록 한다. 현재 2개의 중요한 SGLT 아형(isoform)이 클로닝되었고, SGLT1 및 SGLT2로 알려져 있다. SGLT1은 장, 신장 및 심장에 위치하며, 발현을 통해 심장 글루코스 수송을 조절한다. SGLT1은 고친화성의 저용량 수송체이므로, 신장 글루코스 재흡수의 일부분만을 담당한다. 이와 대조적으로, SGLT2는, 초기 근위 곡뇨세관 내 상피 세포의 아피카(apica) 도메인에 주로 위치하는 저친화성의 고용량 수송체이다. 건강한 개체의 경우, 신장 사구체에서 여과되는 혈장 글루코스 중 99%가 넘게 재흡수되어 총 여과된 글루코스의 1% 미만이 소변으로 배출된다. 신장 글루코스 재흡수의 90%가 SGLT2에 의해 촉진되고, 나머지 10%가 후기 근위 직세관 내의 SGLT1에 의해 매개되는 것으로 추정된다. SGLT2의 유전적 돌연변이는 탄수화물 대사에 특별한 악영향을 끼치지 않지만 돌연변이에 따라 140 g/일 정도의 증가된 신장 글루코스 분비를 유발한다. 인간 돌연변이 연구에 따르면 SGLT2가 대부분의 신장 글루코스 재흡수를 담당하는 것으로 추정되기 때문에 치료 연구의 대상이 되어 왔다.
- [3] US 공개특허공보 제2015/0152075호(특허문헌 1)는 SGLT2에 대한 억제 활성을 갖는 다이페닐메탄 잔기를 갖는 화합물 및 이의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 문헌은 상기 다이페닐메탄 유도체 화합물이 인간 SGLT2 활성에 대한 억제 효과가 우수하고, SGLT2 억제제로서 잘 알려진 다파글리플로진보다 동물에서 요당 배출을 현저히 감소시켜 당뇨병 치료에 효과적임을 개시하고 있다. 또한, US 공개특허공보 제2014/0274918호는 나트륨-의존성 글루코스 공수송체 1(SGLT1) 및 나트륨-의존성 글루코스 공수송체 2(SGLT2)에 대한 이중 억제제(dual inhibitor)로서 효과적인 다이페닐메탄 유도체를 개시하고 있다.
- [4] US 공개특허공보 제2015/0152075호(특허문헌 1)의 실시예 172 등은, 하기 반응식 1과 같은 방식으로 SGLT 저해제로서 유용한 다이페닐메탄 화합물 c28을 제조하는 방법을 개시하고 있다.
- [5] [반응식 1]

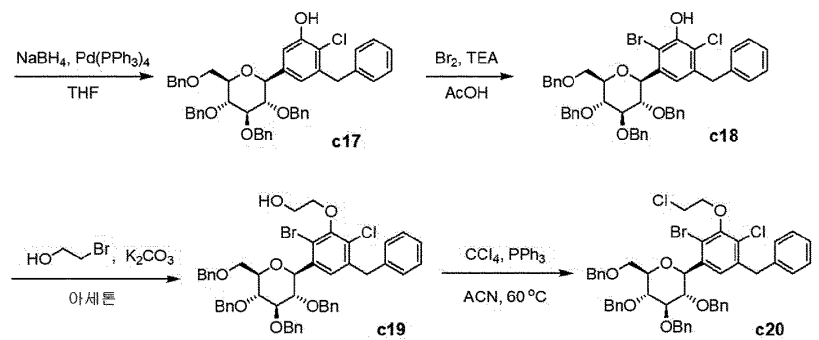
[6]



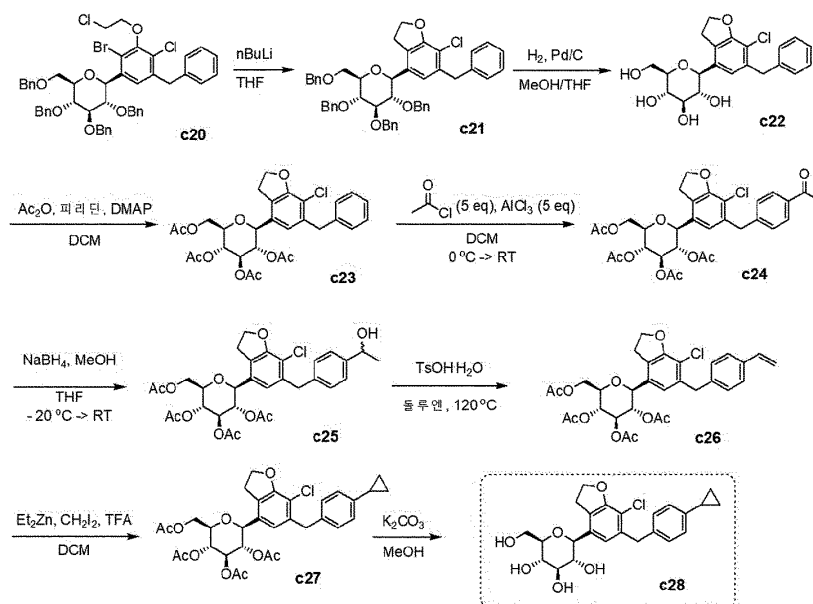
[7]



[8]



[9]

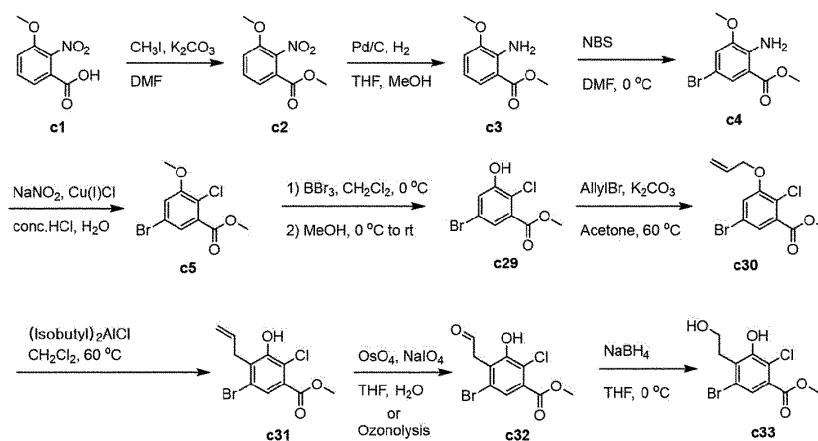


[10] 그러나, 상기 종래의 화합물 **c28**의 제조방법에 따르면, 글루코스(glucose) 그룹과의 커플링 후에 아글리콘(aglycon) 그룹에서 5각 고리를 형성하는 등의 순차 합성(linear synthesis) 방식을 채용하고 있다. 이와 같은 순차 합성의 경우 경로가 복잡하여 최종 수율이 낮을 뿐만 아니라, 글루코스 그룹의 치환기 또는 다이하이드로벤조푸란과 결합되는 사이클로프로필벤질기의 합성이 중도에 잘못되었거나, 다른 것으로 변경하고자 할 경우, 합성을 처음부터 다시 진행해야 하는 번거로움이 있다. 또한, 화합물 **c28**의 사이클로프로필기를 합성하는 과정도, 합성 경로의 마지막에 시몬-스미스 반응을 통하여 올레핀을 고리화함으로써 수행하므로, 시약(다이에틸징크, 용매) 등의 상태(순도, 무수 등)와 반응 농도에 따라 수율이 크게 변하는 문제점이 있다.

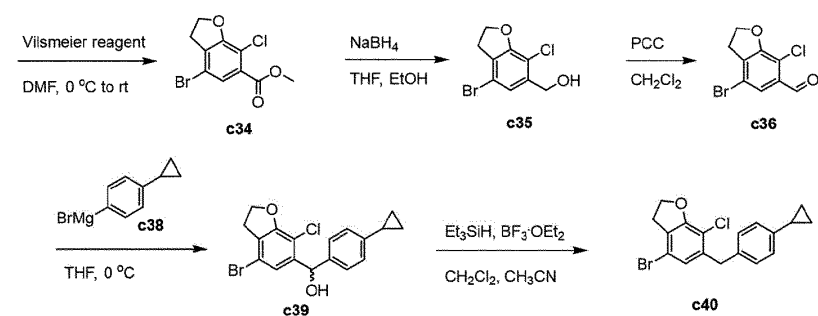
[11] 한편, 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호(특허문헌 2)는 SGLT2에 대한 억제 활성을 갖는 다이페닐메탄 유도체의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 문헌은 하기 반응식 2a 및 2b와 같이, 주요 그룹별로 개별적 합성한 뒤 커플링시키는 수렴 합성(convergent synthesis) 방식으로 다이페닐메탄 유도체를 제조하므로, 종래문헌에 개시된 순차 합성(linear synthesis) 방식에 비해 합성 경로가 간결하고 수율을 높일 수 있으며, 순차 합성 경로가 내재하고 있는 위험요소를 줄일 수 있다는 점을 개시하고 있다.

[12] [반응식 2a]

[13]



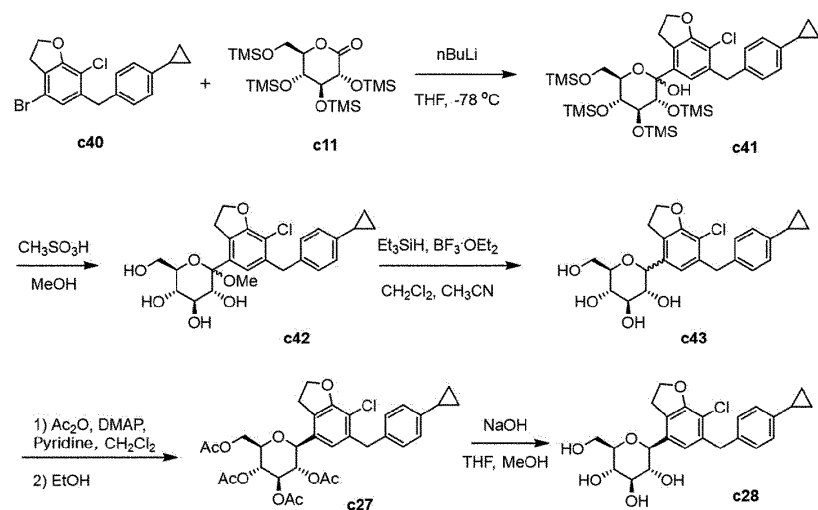
[14]



[15]

[반응식 2b]

[16]



[17]

그러나, SGLT 저해제로서 유용한 다이페닐메탄 화합물 **c28**을 제조하기 위한 중요 중간체인 **c40**을 합성하기까지의 단계(반응식 2a)가 14단계로 매우 길고, **c1**을 출발물질로 진행 시 오존발생장치와 같은 특수 설비가 필요하기 때문에 총 수율 및 경제성 측면에서 어려움이 있다.

[18]

[선행기술문헌]

[19]

[특허문헌]

[20] US 공개특허공보 제2015/0152075호

[21] 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[22] 본 발명은 SGLT 저해제의 합성에 유용한 중간체인 화학식 9의 화합물의 신규 제조 방법을 제공하고자 한다.

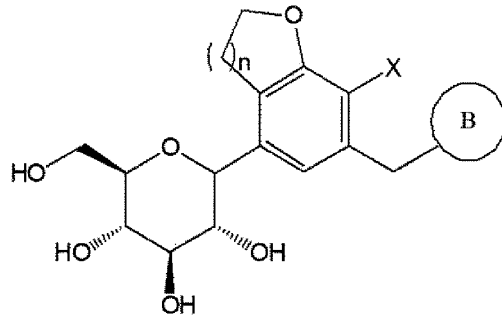
과제 해결 수단

[23] 본 발명자들은, 하기 화학식 I의 화합물의 중요 중간체인 화학식 9의 화합물을 합성하는데 있어 보다 상업화 되어있는 출발물질을 활용하여 반응단계가 짧고 총 수율이 높은 합성법을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

[24] 최종 목적화합물이자 SGLT 저해제로 사용되는 활성 성분인 화학식 I의 화합물은 다음과 같다.

[25] [화학식 I]

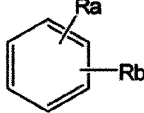
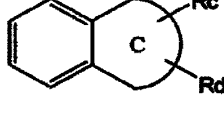
[26]



[27] 상기 식에서,

[28] n은 1 또는 2이고,

[29] X는 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br 또는 I)이고,

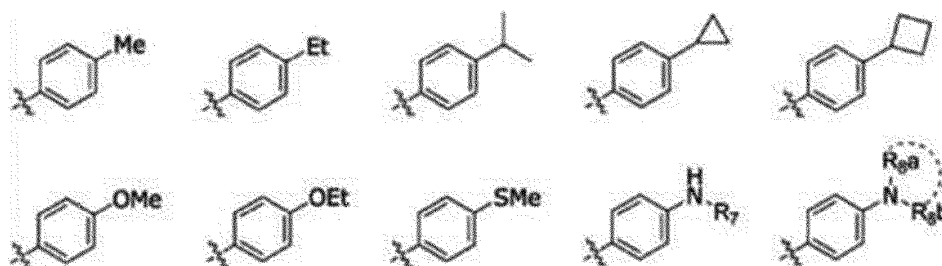
[30] B는  (B-1) 또는  (B-2) 이되,

[31] 이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는

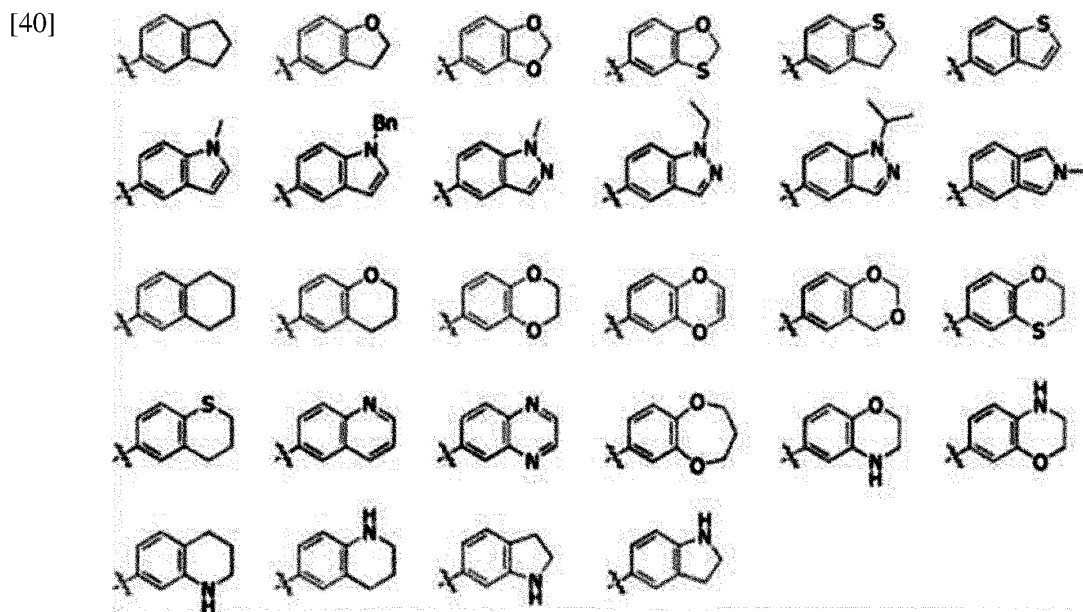
다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노,
C1-7알킬설파닐, C6-14아릴설파닐, C6-14아릴설폰, C6-14아릴, 5-13원
헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬,
또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;

- [32] 고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원
헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;
- [33] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는
할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및
C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [34] 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및
헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠,
하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로
이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [35] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로
이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.
- [36] 본 발명의 구체예에서, 상기 고리 B-1은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수
있다:

[37]



- [38] 상기 식에서, R7은 수소 또는 C1-7 알킬이고; R8a 및 R8b는 각각 독립적으로,
C1-7알킬이거나, 서로 연결되어 5-10원 헤테로사이클로알킬(N, S 및 O로
이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유)을 형성한다.
- [39] 다른 구체예에서, 상기 고리 B-2는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수
있다:

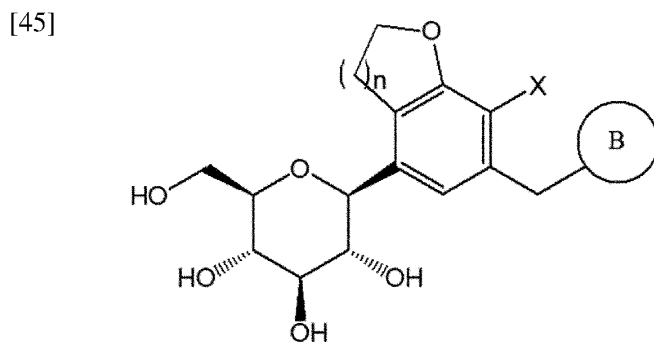


[41] 상기 화학식 I의 화합물의 바람직한 일례에 따르면, 상기 n 이 1 이고; 상기 X가 할로젠이고; 상기 B가 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, C3-10사이클로알킬, 및 C1-7알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐일 수 있다.

[42] 또한 상기 화학식 I의 화합물은 다이페닐메탄 유도체와 헤테로사이클로알킬 링의 결합 부위가 α -형태, β -형태, 또는 이들의 라세믹 형태의 화합물일 수 있다.

[43] 예를 들어, 상기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물일 수 있다.

[44] [화학식 Ia]

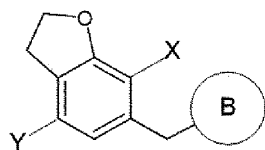


[46] 상기 식에서, B, n 및 X는 앞서 정의한 바와 같다.

[47] 본 발명은 상기 화학식 I의 다이페닐메탄 유도체의 제조를 위해 사용되는 중간체인 하기 화학식 9의 화합물의 제조방법을 제공한다.

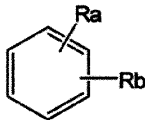
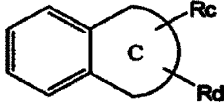
[48] [화학식 9]

[49]



[50] 상기 식에서,

[51] X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이며,

[52] B는  (B-1) 또는  (B-2) 이되,

[53] 이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰닐아미노, 페닐설폰닐아미노, C1-7알킬설피닐, C6-14아릴설폰닐, C6-14아릴설폰닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;

[54] 고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

[55] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

[56] 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

[57] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

[58] 본 발명은 하기 단계를 포함하는 화학식 9의 화합물의 제조방법을 제공한다:

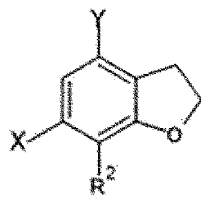
[59] 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 얻는 단계, 및

[60] 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 얻는 단계.

[61]

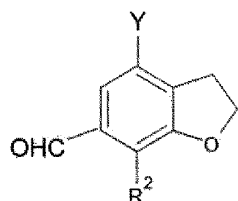
[62] [화·학·식 5]

[63]



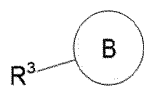
[64] [화·학·식 6]

[65]



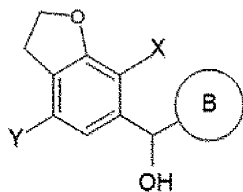
[66] [화·학·식 7]

[67]



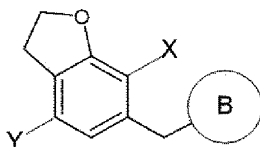
[68] [화·학·식 8]

[69]



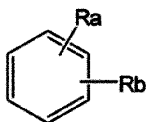
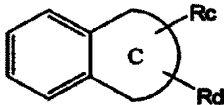
[70] [화·학·식 9]

[71]



[72] 상기 식에서,

[73] R², R³, X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이며,

[74] B는  (B-1) 또는  (B-2) 이 되,

[75] 이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시,

- C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설피닐, C6-14아릴설파닐, C6-14아릴설폰, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;
- [76] 고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;
- [77] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [78] 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [79] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.
- [80]
- [81] 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호(특허문헌 2)에서 화학식 9의 화합물을 제조하는 과정은 총 14단계로 이루어져 있다(상기 반응식 2a). 또한 c1을 출발물질로 진행 시 오존발생장치와 같은 특수 설비가 필요한 문제가 있었다. 만일 오존반응 설비가 없을 경우 $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ 를 이용하여 반응을 진행할 수 있었는데 $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ 를 사용할 경우 스케일업이 될수록 불순물이 많이 형성되어 생산적용이 불가능한 문제가 있었다.
- [82] 이러한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위해 본 발명의 한 구체예는 화학식 9의 화합물을 얻기 위한 출발물질로서 상업적으로 입수가 가능한 2,3-디하이드로벤조퓨란(하기 화학식 1의 화합물), 2,3-디하이드로벤조퓨란-7-카복실산(하기 화학식 2의 화합물), 또는 2,3-디하이드로벤조퓨란-7-아민(하기 화학식 3의 화합물)(염 형태 포함)을 사용할 수 있다.
- [83] 본 발명의 일 구체예에서는 2,3-디하이드로벤조퓨란(하기 화학식 1의 화합물)을 출발물질로 하여 선택적 Bromination 및 Formylation 과정을 통해 총 7단계의 효율적인 공정으로 화학식 9의 화합물을 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호(특허문헌 2)에 따른 기존 방법의 총수율 26% 대비 39%의 높은

수율로 합성할 수 있었을 뿐만 아니라 합성단계수도 총 7단계로 축소시켜
생산효율을 극대화할 수 있게 되었다. 뿐만 아니라, 오존 발생장치와 같은
특수설비 불필요에 의해 일반적인 설비에서도 생산 가능하게 되고, 높은 수율로
생산할 수 있게 됨에 따라 경제성 또한 크게 향상시킬 수 있게 되었다.

[84] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 화학식 9의 화합물의 제조방법은 하기 단계 1
내지 7를 포함하여 제조될 수 있으며, 시작물질은 화학식 1의 화합물, 화학식 2의
화합물, 화학식 3의 화합물, 또는 화학식 4의 화합물을 선택할 수 있으므로,
필요에 따라 단계 1 내지 4 중 하나는 필요하지 않을 수 있다:

[85] 화학식 1의 화합물로부터 화학식 2의 화합물을 얻는 단계(단계 1),

[86] 화학식 2의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 얻는 단계(단계 2),

[87] 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 얻는 단계(단계 3),

[88] 화학식 4의 화합물로부터 화학식 5의 화합물을 얻는 단계(단계 4),

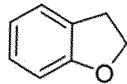
[89] 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 얻는 단계(단계 5),

[90] 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 얻는
단계(단계 6),

[91] 화학식 8로부터 화학식 9를 얻는 단계(단계 7).

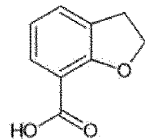
[92] [화학식 1]

[93]



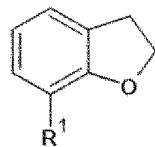
[94] [화학식 2]

[95]



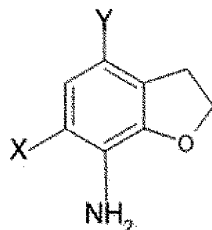
[96] [화학식 3]

[97]



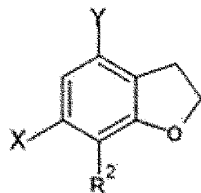
[98] [화학식 4]

[99]



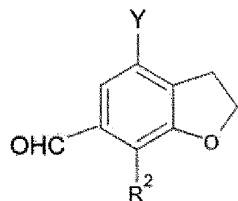
[100] [화-학식 5]

[101]



[102] [화-학식 6]

[103]



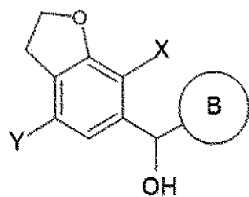
[104] [화-학식 7]

[105]



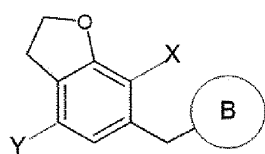
[106] [화-학식 8]

[107]



[108] [화-학식 9]

[109]

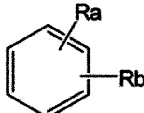
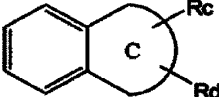


[110]

[111] 상기 식에서,

[112] R¹은 NH₂이며,

[113] R², R³, X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이며,

[114] B는  (B-1) 또는  (B-2) 이되,

[115] 이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐,

- C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설폰아미노, C6-14아릴설폰아미노, C6-14아릴설폰아미노, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;
- [116] 고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;
- [117] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [118] 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [119] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.
- [120] 화학식 1의 화합물로부터 화학식 2의 화합물을 얻는 단계(단계 1)은 용매 중의 화학식 1의 화합물을 리튬화시킨 후 이산화탄소 가스를 사용하여 카복시화시켜 화학식 2의 화합물을 얻는 것을 포함할 수 있다.
- [121] 상기 리튬화는 공지의 유기리튬시약(organolithium reagent)에 의해 수행될 수 있으며, 유기리튬시약은 탄소-리튬 결합을 포함하는 유기 금속 화합물이다. 본 발명의 한 구체예에서, 리튬화를 위해 사용할 수 있는 유기리튬시약은 메틸리튬, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, 이소프로필리튬, tert-부틸리튬, 페닐리튬 등을 포함한다. 예를 들어, 유기리튬시약은 n-부틸리튬일 수 있다.
- [122] 상기 리튬화는 화학식 1의 화합물 1 당량 대비 1 내지 2 당량, 예를 들어, 1.5 내지 2 당량의 유기리튬시약에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 유기리튬시약으로 1.6 당량 이상의 n-부틸리튬을 사용할 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니나, 화학식 1의 화합물의 리튬화는 유기리튬시약에 추가로 테트라메틸에틸렌디아민(Tetramethylethylenediamine, TMEDA)를 사용함으로써 반응성을 증가시킬 수 있다. 화학식 1의 화합물로부터 화학식 2의 화합물을 얻는 단계(단계 1)에서 사용되는 용매는 이에 제한되는 것은 아니나, 아세톤, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 디메틸프로필렌우레아,

디메틸설폭사이드, 에틸 아세테이트, 헥사메틸포스포아미드, 테트라하이드로퓨란, 펜탄, 헥산, 헵탄, 에테르 및 디에틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 것일 수 있다.

- [123] 화학식 1의 화합물의 리튬화 후에는 이산화탄소를 이용하여 카복시기를 도입하게 된다. 이 때, 수분 유입을 방지하기 위하여 CO_2 가스를 사용함으로써 수율을 극대화할 수 있다. 이산화탄소 가스를 사용한 카복시화는 -60°C 내지 0°C , 예를 들어, -60°C 내지 -15°C 에서 수행될 수 있다. 바람직하게는 -60°C 내지 -15°C 에서 수행하여 발열을 억제함으로써 수율을 극대화할 수 있었다.

- [124] 화학식 2의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 얻는 단계(단계 2)는

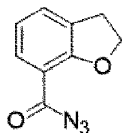
- [125] 상기 화학식 2의 화합물의 카복시기를 아실아자이드기로 전환하여 하기 화학식 2a의 화합물을 얻고,

- [126] 화학식 2a의 화합물로부터 화학식 2b의 화합물을 얻고,

- [127] 화학식 2b의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 얻는 것을 포함할 수 있다.

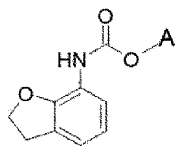
- [128] [화학식 2a]

- [129]



- [130] [화학식 2b]

- [131]



- [132] 상기 식에서 A는 C1-4알킬 또는 C1-4알콕시를 나타낸다.

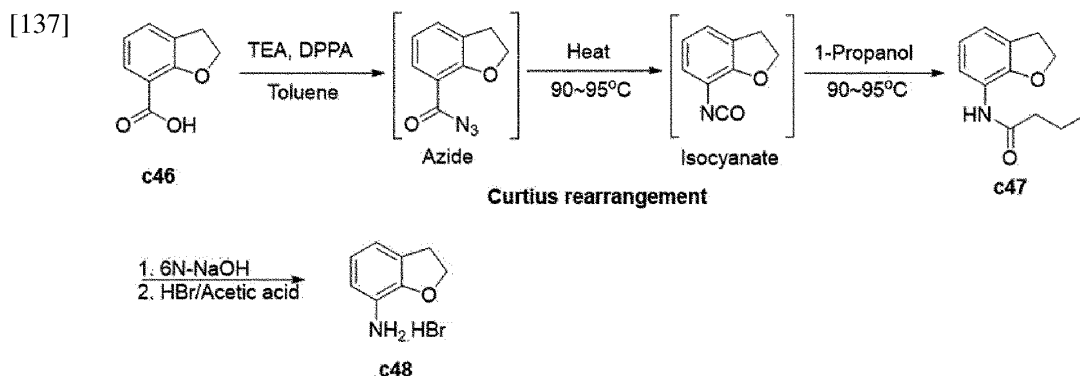
- [133] 단계 2는 화학식 2의 화합물의 카복시기를 아실아자이드기로 전환하여 하기 화학식 2a의 화합물을 얻고, 화학식 2a의 화합물로부터 화학식 2b의 화합물을 얻는 단계 2-1, 그리고 화학식 2b의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 얻는 단계 2-2의 단계를 포함할 수 있다.

- [134] 화학식 2a의 화합물로부터 화학식 2b의 화합물의 합성 및 화학식 2b의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 얻는 단계(단계 2-1)에서 사용되는 용매는 에탄올, 프로판올, 부탄올, 및 메톡시에탄올로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 위 용매 모두 적용가능하나, 바람직하게는 n-프로판올을 사용하는 것이 화학식 2b 화합물의 제조를 위한 반응 온도 및 추후 용매의 농축제거의 용이성을 고려할 때 유리할 수 있다. 상기 용매는 출발물질 대비 4 내지 9배(w/v) 사용할 수 있다.

- [135] 화학식 2a의 화합물로부터 화학식 2b의 화합물을 얻고, 화학식 2b의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 얻는 단계는 이에 제한되는 것은 아니나,

70°C 내지 115°C에서 수행될 수 있다. 바람직한 반응온도는 용매의 선택에 따라, 용매의 환류 가능 온도로 설정될 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 화학식 2a의 화합물로부터 화학식 2b의 화합물을 얻고, 화학식 2b의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 얻는 단계는 n-프로판올 중에서 수행되고, 반응온도는 90°C 내지 100°C에서 수행될 수 있다.

- [136] n-프로판올을 사용하여 화학식 2b의 화합물을 합성하고, 다시 화학식 2b의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 합성하는 과정을 예시적으로 표현하면 아래 반응식과 같다.



- [138] TEA (Triethylamine): 트리에틸아민

- [139] DPPA (Diphenylphosphorylamide): 다이페닐포스포릴아자이드

- [140]

- [141] Curtius rearrangement로 TEA와 DPPA를 통해 화학식 2의 화합물로부터 화학식 2a의 아자이드 화합물이 제조된다. 화학식 2a의 아자이드 화합물에 n-프로판올을 인-시츄(In-situ)로 투입하고 가운을 하면 아이소시아네이트 화합물(화학식 2a')을 거쳐 화학식 2b의 화합물이 제조된다. 이 때 아자이드 및 아이소시아네이트 중간체는 불안정하여 in-situ로 진행하게 된다.

- [142] 화학식 2b의 화합물로부터 화학식 3의 화합물을 얻는 단계 2-2는 화학식 2b의 화합물을 NaOH로 가수분해하여 화학식 3의 화합물을 얻게 된다. 이 때, 바람직하게는 함께 생성된 불순물들을 효과적으로 제거하기 위해 Hydrobromic acid/acetic acid을 이용하여 pH 1 내지 2에서 HBr염을 형성시킴으로써 순도 높은 화학식 3의 화합물을 얻을 수 있다.

- [143] 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 얻는 단계(단계 3)는 용매 중의 화학식 3의 화합물을 N-할로 숙신이미드(N-halo succinimide)와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻는 것을 포함할 수 있다.

- [144] 단계 3은 오쏘, 파라 위치에 선택적으로 2개의 할로젠을 도입하는 반응으로, 할로젠의 공급원인 N-할로 숙신이미드의 당량, 반응 온도 및 반응 용매가 중요하다. 본 발명의 실시예에서, 할로젠으로는 브롬이 사용되었는데, 이 때 화학식 3의 화합물 상에 모노브로민(monobromine)의 형성 후

다이브로민(dibromine)에 해당하는 화학식 4의 화합물의 생성은 극대화하면서 트리브로민(tribromine)의 생성을 최소화하는 것이 중요하다.

- [145] 반응 용매는 화학식 3의 화합물을 잘 용해하여 균질한 상태에서 반응을 진행할 수 있는 용매가 바람직하다. 이러한 반응 용매로는 이에 제한되는 것은 아니나, 에탄올, N,N-다이메틸폼아미드(N,N-Dimethylamide), DMAc (N,N-Dimethyl acetamide) 및 NMP (N-Methylpyrrolidone)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 용매일 수 있다. 상기 용매는 화학식 3의 화합물 대비 10 내지 40배(w/v) 사용될 수 있다.
- [146] 이에 제한되는 것은 아니나, 본 발명의 한 구체예에서, 상기 용매는 에탄올이고, 화학식 3의 화합물 대비 30 내지 40배 사용할 수 있다.
- [147] N-할로 숙신이미드는 화학식 3의 화합물 대비 2 당량 내지 2.3 당량 사용할 수 있으며, 바람직하게는 불순물 생성을 최소화하기 위해 2.05 당량 내지 2.15 당량 사용하는 것이 좋다.
- [148] 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 얻는 단계(단계 3)의 반응 온도는 -10°C 내지 30°C 일 수 있으며, 불순물의 생성을 최소화하기 위하여 -10°C 내지 5°C에서 수행하는 것이 바람직할 수 있다. 한편, 상기 화학식 4의 화합물로부터 화학식 5의 화합물을 얻는 단계(단계 4)는 샌드마이어 반응(Sandmeyer reaction)을 통해 화학식 4의 화합물의 아민을 할로젠화시키는 것을 포함할 수 있다. 상기 샌드마이어 반응은 이에 제한되는 것은 아니나 화학식 4의 화합물을 NaNO_2 와 반응시켜 화학식 4의 화합물의 디아조늄 염(diazonium salts)을 형성하고, 이를 전이금속염과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 것을 포함할 수 있다. 전이금속염은 이에 제한되는 것은 아니나, 구리, 철, 코발트를 포함한 전이금속의 염을 의미한다. 예를 들어, CuCl , CuBr 을 포함한 구리염일 수 있다.
- [149] 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 NaNO_2 는 화학식 4의 화합물 대비 1 내지 2당량 사용될 수 있다.
- [150] 한편, 화학식 4의 화합물의 디아조늄 염과 전이금속염의 반응은 30°C 내지 80°C, 예를 들어, 40°C 내지 70°C, 50°C 내지 60°C에서 수행가능하다. 할로젠화되지 않는 불순물을 최소화하기 위해서는 50°C 내지 60°C에서 반응시키는 것이 바람직할 수 있다.
- [151] 불순물의 정제를 위해 용매로 세척할 수 있으며, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로필알코올 등을 사용할 수 있다. 단계 4는 바람직하게는 이소프로필알코올로 정제하는 과정을 추가로 포함할 수 있다.
- [152] 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 얻는 단계(단계 5)는 유기그네슘시약 및 디메틸포름아미드(dimethylformamide, DMF)를 반응시약으로 이용하여 화학식 5의 화합물의 X 치환기를 선택적으로 알데히드기로 전환시키는 것을 포함할 수 있다. 여기에서, 유기마그네슘시약은 RMgX (R=알킬 또는 알릴, X=할로젠)로 표현되는 화합물이다.

- [153] 본 발명의 일 실시예에서, 유기마그네슘시약의 일예인 이소프로필마그네슘클로라이드(Isopropylmagnesium chloride)는 화학식 5의 화합물의 오쏘 위치의 X를 MgX로 전환시켜 그리나드 시약(Grignard)이 되고, 이는 DMF와 반응하여 알데히드로 전환되게 된다.
- [154] 이에 제한되는 것은 아니나, 유기마그네슘시약은 화학식 5의 화합물 1 당량 대비 1 내지 2 당량, 바람직하게는 1 내지 1.7 당량 사용할 수 있다. DMF는 화학식 5의 화합물 1 당량 대비 3 내지 6 당량, 바람직하게는 4 내지 5 당량 사용할 수 있다.
- [155] 단계 5는 반응용매로 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran, THF), 디에틸에테르(diethyl ether), 2-메틸 테트라하이드로퓨란(2-Methyl tetrahydrofuran) 등을 사용할 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니나, 반응 용매는 화학식 5의 화합물의 5 내지 15배(w/v), 바람직하게는 8 내지 12배(w/v) 사용할 수 있다.
- [156] 단계 5의 반응은 -10°C 내지 50°C, 예를 들어, 0°C 내지 50°C, 10°C 내지 50°C, 20°C 내지 50°C, 30°C 내지 50°C에서 수행될 수 있다. 유연물질 및 반응중간체의 생성을 최소화시키기 위해 바람직하게는 30°C 내지 50°C에서 수행될 수 있다. 다만, DMF 투입시 발열에 의한 온도 상승이 있으므로, 반응 개시 온도는 이보다 낮은 25°C 내지 30°C인 것이 좋다.
- [157] 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 얻는 단계(단계 6)는 화학식 7의 화합물의 할로젠 위치를 리튬화시킨 후 화학식 6의 화합물과 커플링시키는 것을 포함할 수 있다. 리튬화는 앞서 설명한 바와 같은 유기리튬시약에 의해 수행될 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 리튬화는 화학식 7의 화합물 1 당량 대비 1 내지 1.3 당량의 유기리튬시약에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, n-BuLi을 사용할 수 있다. 유기리튬시약이 화학식 7의 화합물에 비해 너무 많을 시에는 화학식 6의 화합물에 존재하는 할로젠과 반응할 수 있으므로 적정 당량을 사용하는 것이 좋다. 또한, 생성될 리튬 염을 보다 안정하게 유지하기 위해서는, 상기 리튬화 반응 전 부틸 마그네슘 클로라이드 또는 tert-부틸 마그네슘 클로라이드를 용매 중의 화학식 7의 화합물에 가하는 것이 바람직하다. 유기리튬시약만을 사용할 경우에는 최종 생성되는 화학식 9의 화합물에 잔류하게 되는 불순물 2종이 유기리튬시약의 사용 당량에 따라 1 내지 9%까지 생성된 반면, 리튬염과 복합체를 이뤄 리튬염을 보다 안정화시킬 수 있는 부틸 마그네슘 클로라이드 또는 tert-부틸 마그네슘 클로라이드를 사용하게 되면, 부틸 마그네슘 클로라이드 또는 tert-부틸 마그네슘 클로라이드의 사용 당량에 따라 0 내지 1% 수준으로 불순물을 낮출 수 있음을 확인하였다. 부틸 마그네슘 클로라이드 또는 tert-부틸 마그네슘 클로라이드는 화학식 7의 화합물 1 당량 대비 0.2 내지 1 당량, 예를 들어, 0.5 내지 1 당량, 0.5 내지 0.7 당량 사용될 수 있다.
- [158] 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 얻는

단계는 화학식 7의 화합물의 화합물로부터 화학식 7'의 화합물을 얻고, 화학식 7'의 화합물을 화학식 6의 화합물과 커플링시키는 것을 포함할 수 있다.

[159] [화학식 7']

[160]



[161] 화학식 8의 화합물로부터 화학식 9의 화합물을 얻는 단계(단계 7)은 공지된 방법으로 수행가능하다. 이에 제한되는 것은 아니나, 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호(특허문헌 2)에 개시된 내용에 따라 화학식 8의 화합물을 환원시켜 화학식 9의 화합물을 얻을 수 있다.

[162] 상기 방법에 따르면 SGLT 저해제인 화학식 I의 화합물의 중요 중간체에 해당하는 화학식 9의 화합물을 상업적으로 보다 쉽게 확보할 수 있는 화학식 1의 화합물을 출발물질로 하여 총 7단계의 짧은 반응 단계를 거쳐서 높은 수율 및 고품질로 화학식 9의 화합물 및 최종 목적 화합물인 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 상기 SGLT 저해제의 제조방법은 오존발생 장치와 같은 특수 설비 없이도 생산 가능하여 경제성이 우수하다.

[163]

[164] 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 9의 화합물은 화학식 10의 화합물로부터 화학식 11의 화합물을 얻는 단계, 화학식 11의 화합물과 화학식 12의 화합물을 반응시켜 화학식 13의 화합물을 얻는 단계; 및 화학식 13의 화합물로부터 화학식 9의 화합물을 얻는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수도 있다.

[165] 본 발명은 하기 단계를 포함하는 화학식 9의 화합물의 제조방법을 제공한다:

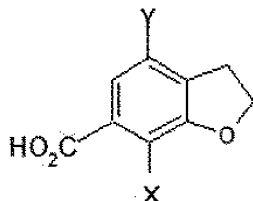
[166] 화학식 10의 화합물로부터 화학식 11의 화합물을 얻는 단계,

[167] 화학식 11의 화합물과 화학식 12의 화합물을 반응시켜 화학식 13의 화합물을 얻는 단계; 및

[168] 화학식 13의 화합물로부터 화학식 9의 화합물을 얻는 단계.

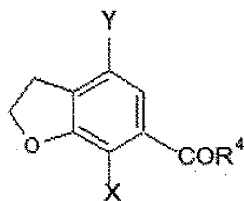
[169] [화학식 10]

[170]



[171] [화학식 11]

[172]



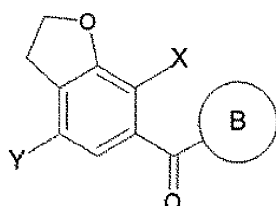
[173] [화학식 12]

[174]



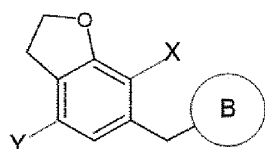
[175] [화학식 13]

[176]

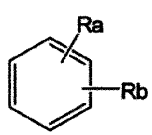
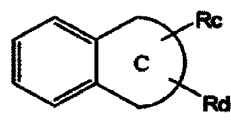


[177] [화학식 9]

[178]



[179] 상기 식에서,

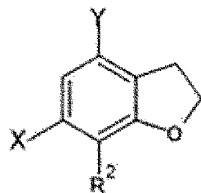
[180] X, Y, 및 R⁴는 각각 독립적으로 할로젠이고,[181] B는  (B-1) 또는  (B-2) 이되,

[182] 이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설피닐, C6-14아릴설폰아미노, C6-14아릴설폰아미노, C6-14아릴, 5-13원

- 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;
- [183] 고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;
- [184] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [185] 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및 C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [186] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.
- [187] 화학식 10의 화합물로부터 화학식 11의 화합물을 얻는 단계는 화학식 10의 화합물의 카르복시기를 할로젠화시키는 과정이다. 용매 중에 화학식 10의 화합물을 용해시키고 촉매의 존재 또는 부재 하에 할로젠화 시약과 반응시킨다. 용매로는 디클로로메탄, 디클로로에탄 등을 사용할 수 있다. 할로젠화 시약으로는 이에 제한되는 것은 아니나, 옥살릴 할라이드, 티오닐 할라이드 등을 사용할 수 있다. 할로젠화 시약으로 옥살릴 할라이드를 사용할 경우, 촉매로 디메틸포름아미드를 사용할 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니나, 화학식 10의 화합물 대비 0.1 wt% 내지 1 wt% 사용될 수 있다.
- [188] 화학식 11의 화합물과 화학식 12의 화합물을 반응시켜 화학식 13의 화합물을 얻는 단계는 부반응을 최소화하기 위해 -35°C 내지 -10°C의 반응 온도에서 수행가능하다. 바람직하게는 -20°C 내지 -10°C의 반응 온도에서 수행가능하다. 이에 제한되는 것은 아니나, 화학식 11의 화합물 대비 1 내지 3 당량, 바람직하게는 2 내지 3 당량, 보다 바람직하게는 2 내지 2.6 당량의 화학식 12의 화합물이 사용될 수 있다. 화학식 11의 화합물과 화학식 12의 화합물의 반응을 위해 AlCl_3 , FeCl_3 , BiCl_3 , ZnCl_2 , Fe_2O_3 등의 루이스 산, 바람직하게는 AlCl_3 을 사용할 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니나, 루이스 산은 화학식 11의 화합물 대비 0.9 내지 1.5 당량, 바람직하게는 1.0 내지 1.2 당량 사용가능하다.
- [189] 화학식 13의 화합물을 환원시켜 화학식 9의 화합물을 제조할 수 있다.
- [190] 화학식 12의 화합물은 화학식 7의 화합물에 비해 가격이 저렴하고 품질제어가 용이하기 때문에 화학식 7의 화합물을 사용하는 경우에 비해 유리한 측면이 있다.
- [191] 한편, 화학식 10의 화합물은 1) 화학식 5의 화합물, 2) 화학식 6의 화합물 또는 3) 화학식 14의 화합물로부터 제조할 수 있다.
- [192] 일 구체예에서, 상기 화학식 10의 화합물은 화학식 5의 화합물을 카복시화시켜 얻은 것일 수 있다.

[193] [화학식 5]

[194]



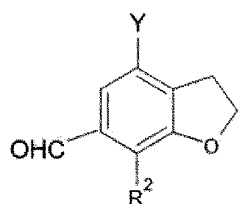
[195] 상기 식에서,

[196] R^2 , X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[197] 다른 구체예에서, 상기 화학식 10의 화합물은 화학식 6의 화합물의 알데히드기를 카복시기로 전환시켜 얻은 것일 수 있다.

[198] [화학식 6]

[199]



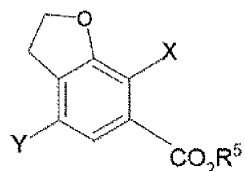
[200] 상기 식에서,

[201] R^2 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[202] 또 다른 구체예에서, 상기 화학식 10의 화합물은 화학식 14의 화합물을 카복실화시켜 얻은 것일 수 있다.

[203] [화학식 14]

[204]



[205] 상기 식에서,

[206] X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이고,

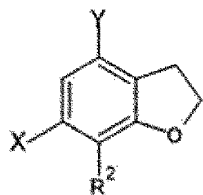
[207] R^5 는 C_{14} 알킬이다.

[208] 한편, 상기 화학식 6의 화합물은 화학식 5의 화합물로부터 혹은 화학식 14의 화합물로부터 합성 가능하다.

[209] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 화학식 6의 화합물은 화학식 5의 화합물의 X 치환기를 선택적으로 알데히드기로 전환시켜 얻은 것일 수 있다. 이 과정은 앞서 상술한 바와 같다.

[210] [화학식 5]

[211]



[212] 상기 식에서,

[213] R^2 , X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[214] 다른 구체예에서,

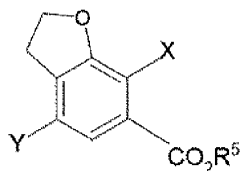
[215] 상기 화학식 6의 화합물은

[216] 화학식 14의 화합물로부터 화학식 15의 화합물을 얻고,

[217] 화학식 15의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 얻는 단계를 거쳐 얻은 것일 수 있다.

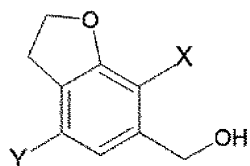
[218] [화학식 14]

[219]



[220] [화학식 15]

[221]



[222] 상기 식에서,

[223] X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이고,

[224] R^5 는 C_{1-4} 알킬이다.

[225]

[226] 1) 화학식 5의 화합물, 2) 화학식 6의 화합물 또는 3) 화학식 14의 화합물로부터 화학식 10의 화합물을 제조하고, 이로부터 다시 화학식 9의 화합물을 제조하는 방법은 화학식 12의 화합물을 사용하게 된다. 화학식 12의 화합물은 종래 반응식에서 사용되던 화학식 7의 화합물에 비해 가격이 저렴하고, 또한 화학식 12의 화합물을 사용하게 되면 화학식 7의 제조시 발생하는 불순물로 인한 문제점을 해결할 수 있어 고품질의 화학식 9의 화합물 및 최종 목적물질을 얻을 수 있게 된다.

[227]

발명의 효과

- [228] 본 발명에 따르면 SGLT 저해제인 화학식 I의 화합물의 중요 중간체에 해당하는 화학식 9의 화합물을 높은 수율 및 고품질로 얻을 수 있다. 본 발명에 따른 SGLT 저해제의 제조방법은 오존발생 장치와 같은 특수 설비 없이도 생산 가능하여 경제성 또한 크게 향상된다.

발명의 실시를 위한 형태

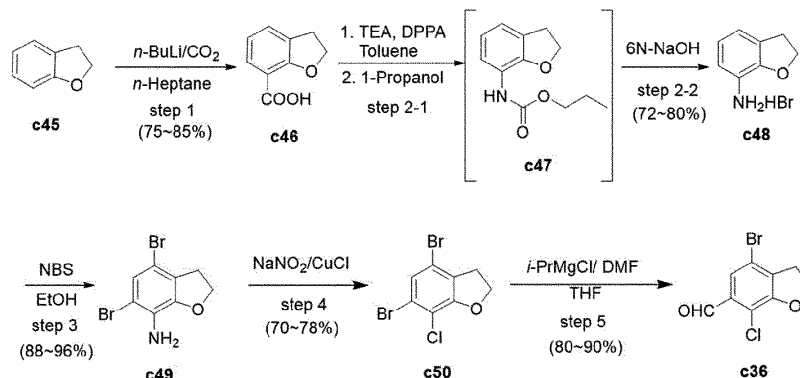
- [229] 이하 본 발명을 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명한다. 단 하기 실시예들은 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

- [230] [약어]

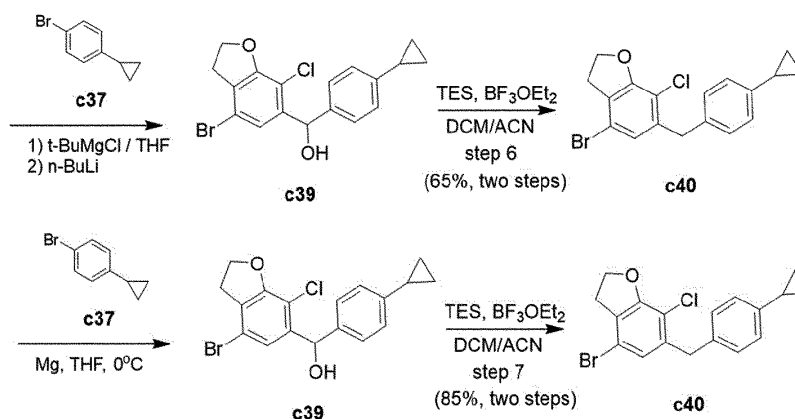
- [231] 이하의 실시예에 기재된 약어들의 의미는 아래와 같다.

- [232] - Ac₂O (Acetic anhydride): 아세트산 무수물
 [233] - BF₃OEt₂ (Boron trifluoride etherate): 보론 트리플루오라이드 에테레이트
 [234] - n-BuLi (n-Buthyl lithium): 노말부틸리튬
 [235] - DIPEA (Diisopropylethylamine): N,N-다이이소프로필에틸아민
 [236] - DMAP (4-Dimethylaminopyridine): 4-다이메틸아미노피리딘
 [237] - DMF (N,N-Dimethylformamide): N,N-다이메틸폼아미드
 [238] - DCM (Dichloromethane): 다이클로로메탄
 [239] - DPPA (Diphenylphosphorylamide): 다이페닐포스포릴아자이드
 [240] - EA (Ethyl acetate): 에틸 아세테이트
 [241] - EtOH (Ethanol): 에탄올
 [242] - Hex (Hexane): 헥산
 [243] - MeOH (Methanol): 메탄올
 [244] - NBS (N-Bromosuccinamide): N-브로모숙시니아마이드
 [245] - OXalylchloride: 옥살릴크로라이드
 [246] - THF: 테트라하이드로푸란
 [247] - Toluene: 톨루엔
 [248] - HCl (Hydrochloride): 하이드로클로라이드
 [249] - HBr (Hydrobromide): 하이드로브로마이드
 [250] - TMEDA (Tetramethylethylenediamine): 테트라메틸에틸렌디아민
 [251] 하기 실시예 1 및 실시예 2에서는 화학식 9의 화합물의 바람직한 예인 c40 화합물의 합성 과정을, 실시예 3에서는 c40 화합물로부터 화학식 I의 화합물의 바람직한 예인 c28 화합물의 합성 과정을 예시한다. 또한 실시예 4는 c51을 중심으로 한 c40의 합성 과정을 예시한다.
 [252] 하기 반응식 3은 실시예 1 및 2에서 예시한 c40 화합물의 합성 과정을 개략적으로 도식화한 것이다.
 [253] [반응식 3]

[254]



[255]



[256]

[257] [실시예]

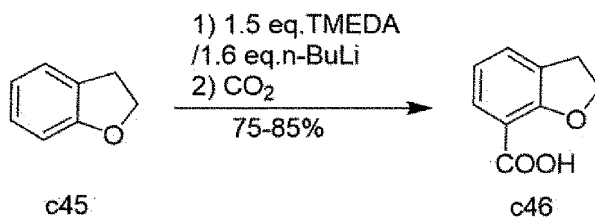
[258] 실시예 1:

4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran(화합물 40)의 합성

[259]

[260] 단계 1: 2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic acid (화합물 46)

[261]



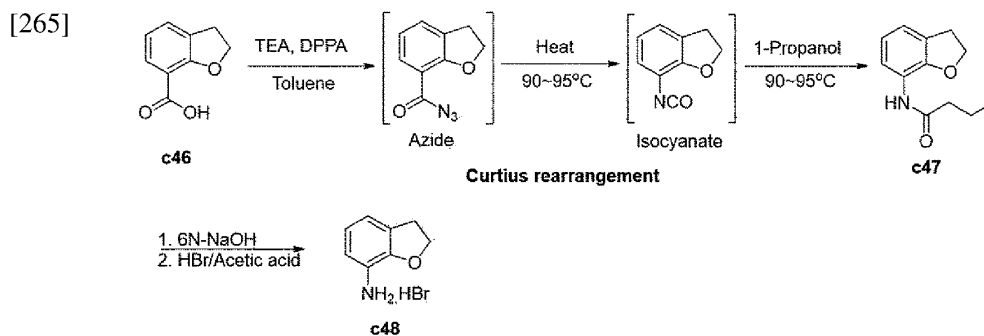
[262]

반응기에 n-Heptane (12 L)를 투입하고, 2,3-dihydrobenzofuran (c45: 1.2kg, 1.0 eq)와 TMEDA (1.74kg, 1.5eq)을 투입하고 5°C 내지 15°C로 냉각하였다. 냉각된 혼합물에 n-BuLi (6.4 L, 1.6 eq)를 5°C 내지 15°C로 유지하면서 적가 투입하였다. 반응혼합물을 30분간 교반한 후 -40°C 내지 -55°C로 냉각하였다. 냉각된 반응혼합액 속으로 CO₂ (가스)를 투입하였다. 이때 온도는 -10°C로 상승하였고,

더 이상 온도가 오르지 않을 때까지 투입하였다. 반응이 완결됨을 HPLC를 통해 확인한 후 물 (136 L)를 투입하여 반응을 종료하였고, MTBE (12L)를 가하여 30분간 교반 후 정지하였다. 분리된 물층을 다른 반응기에 옮기고, c-HCl을 적가하여 pH 1~2로 맞춰 결정을 석출시켰다. 결정화된 혼합액을 5°C 내지 15°C로 맞추고 2시간 동안 교반하였다. 결정화액을 다시 0°C 내지 5°C로 낮추고 여과한 후 물 (4.8 L)로 세척하였다. 여과물을 60°C 내지 70°C에서 48시간동안 건조하여 노란색의 표제 화합물을 수득하였다(1.29kg, 79%).

[263] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.52(s, 1H), 7.84(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38(t, 1H), 6.95(m, 1H), 4.76(m, 2H), 3.29(t, $J = 8.5$ Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 165

[264] 단계 2: 2,3-dihydrobenzofuran-7-amine hydrobromide (화합물 48)



[266] 화합물 c47 합성 및 아민으로의 가수분해에 사용된 용매로는 n-propanol/2-methoxyethanol/n-butanol/Ethanol이 적용 가능하였다.

[267]

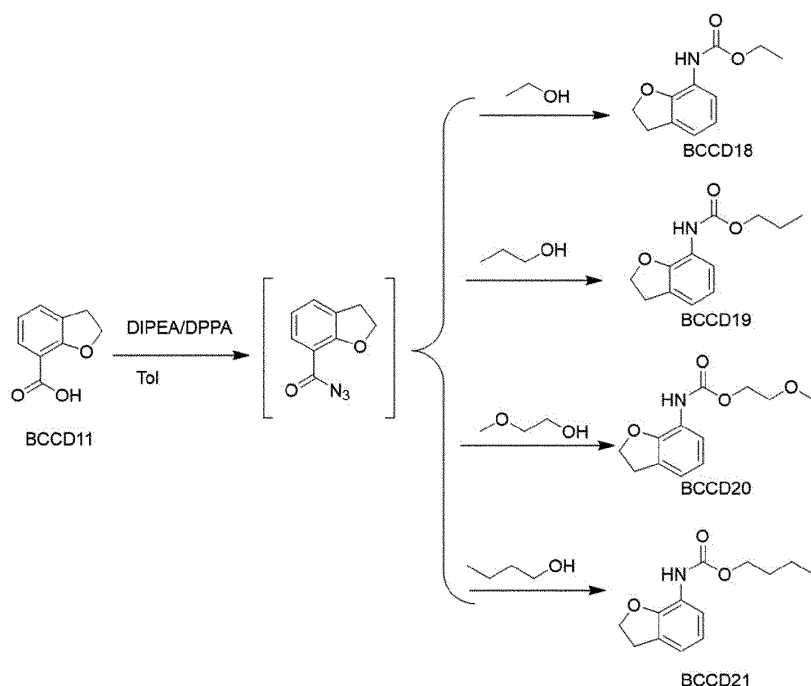
[268] [표 1]

[269]

알코올종류	반응온도	반응액 순도
Ethanol	70-75°C	83.6%
n-Propanol	95-97°C	88.7%
2-Methoxyethanol	110-115°C	88.8%
n-Butanol	110-115°C	90.0%

[270]

[271]



[272]

[273] 다만, 화학식 2b 화합물의 제조를 위한 반응 온도 및 추후 용매의 농축제거의 용이성을 고려하여 n-propanol을 용매로 선택하였다.

[274] 아이소시아네이트의 반응물이자 용매로 사용된 n-propanol은 우레아불순물 생성을 최소화할 수 있도록 화합물 c2 대비 4 내지 8배 사용 하였으며 바람직하게는 6배 사용하였고, 반응온도는 70°C 내지 115°C 에서 가능하였으나 바람직하게는 n-propanol의 환류 가능 온도인 90°C 내지 97°C였다.

[275] 위 결과에 따른 바람직한 합성에는 다음과 같다.

[276] 반응기에 Toluene (12.5 L), 2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxylic acid (c46: 2.5 kg, 1.0 eq) 및 Triethylamine (1.7 kg, 1.1 eq)을 투입하고, 0°C 내지 5°C로 냉각하였다. 혼합물에 DPPA (4.9 kg, 1.2eq)을 투입하여 30분간 교반한 후 25°C 내지 35°C로 가온하여 교반하였다. C46이 2% 이하 남을 때까지 반응하였다. 다른 반응기에 1-propanol (15 L)을 투입하고, 95°C 내지 100°C로 가온하였다. 가온한 1-propanol 용액에 반응액을 투입하고, 90°C 내지 95°C에서 30분간 교반하였다. 반응중간체가 1% 이하가 되었음을 확인한 후 반응용매를 농축 제거하였다. 농축된 반응액에 6N NaOH (325 L)를 가하여 90°C 내지 100°C에서 3 내지 5시간 동안 교반하였다. c47이 1% 이하로 남게 되면 감압 농축하여 유기용매를 제거하였고, 20°C 내지 30°C로 냉각한 후 Toluene (5 L)로 4회 추출하였다. 추출된 Toluene층을 합한 뒤 완전 농축하였고, 10°C 내지 20°C로 냉각 후 Toluene (17 L)을 가하여 용해하였다. 용해액에 Hydrobromic acid/acetic acid 용액을 가하여 pH 1 내지 2로 맞추면서 결정화 진행하였고, 10°C 내지 20°C로 냉각하여 1시간

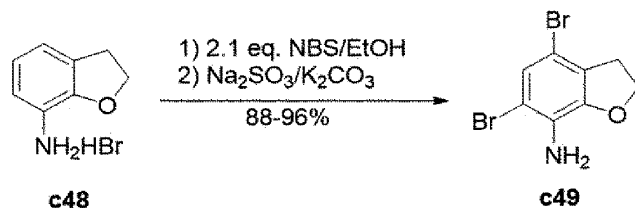
동안 교반하였다. 생성된 결정을 여과한 후 Toluene (3.2 L)로 세척하였다. 얻어진 결정은 60°C 내지 70°C에서 18시간 동안 건조하여 노란색의 표제 화합물을 수득할 수 있었다(2.5kg, 77%).

[277] ^1H NMR(500 MHz, DMSO d_6+D_2O) δ 7.48 - 6.56 (m, 3H), 4.62 (m, J = 9.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 8.5 Hz, 2H); $[M+H]^+$ 136

[278]

[279] 단계 3: 4,6-dibromo-2,3-dihydrobenzofuran-7-amine (c49)

[280]



[281] 단계 3은 ortho, para 위치에 선택적으로 2개의 브롬을 도입하는 반응으로 브롬의 소스인 NBS의 당량과 반응온도 및 반응용매가 중요하였다. Monobromine의 형성 후 표제물질인 dibromine의 생성을 극대화하면서 tribromine의 생성을 최소화하는 것이 관건이었다. 이 중 반응용매로 c48을 잘 용해하여 균질 한 상태에서 반응을 진행할 수 있는 용매들로부터 선정하였으며, 사용된 용매는 EtOH, DMF, DMAc, NMP를 사용할 수 있었다. 이 용매들은 tribromide 생성을 최소화시킬 수 있었으며 최고 수율, 최소 tribromide 생성 및 불순물의 정제도 고려하여 EtOH을 선택하였고 사용량은 c48을 완전히 용해할 수 있도록 30배를 사용하였다.

[282] [표 2]

[283]

용매종류(사용량)	화합물 49	에톡시화 불순물	Monobromide	Tribromide
EtOH (30 배)	82.9%	5.1%	5.9%	0.2%
DMF (10 배)	77.9%	NA	8.3	NA
DMAc (10 배)	67.9%	NA	10.9%	0.5%
NMP (10 배)	61.5%	NA	17.2%	0.2%

[284] * 상기 표 2에서 에톡시화 불순물 및 모노브로마이드 불순물은 다음 단계 정제과정에서 제거됨

[285] 위 결과에 따른 바람직한 합성에는 다음과 같다.

[286] 반응기에 에탄올 (36L)와 2,3-dihydrobenzofuran-7-amine hydrobromide (c48: 1.2 kg, 1.0 eq)을 투입하고 완전용해 될 때까지 20°C 내지 30°C에서 용해한다. 혼합액을 -10 °C로 냉각한 후 NBS (2.1 kg, 2.1 eq)을 분할 투입하였다. 반응온도를

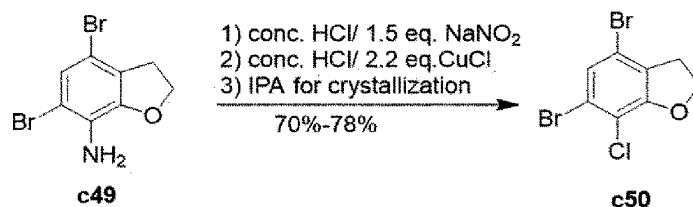
0°C 내지 5 °C로 높이고, 30분간 교반하였다. Monobromine이 5% 이내로 남은 것이 확인되면, 물 (12 L)에 K₂CO₃ (1.2 kg, 1.0 wt/wt)와 Na₂S₂O₃ (1.2 kg, 1.0 wt/wt)가하여 용해한 수용액에 반응액을 투입하여 반응을 종료하였다. 반응기는 에탄올 (1L)로 세척하여 수용액에 투입하였다. 30분간 교반한 후 에탄올을 진공농축을 통해 제거하였고, 15°C 내지 25 °C로 온도를 낮춘 후 결정을 여과하였다. 물 (6 L)로 세척 후 50°C 내지 60°C에서 16시간 동안 진공 건조하여 표제 화합물을 얻을 수 있었다(1.5kg, 92%).

[287] ¹H NMR(61 MHz, CDCl₃) δ7.07(s, 1H), 4.65(t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.91(s, 2H), 3.17(t, *J* = 8.5 Hz, 2H),; [M+H]⁺ 294

[288]

[289] 단계 4: 4,6-dibromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran (c50)

[290]



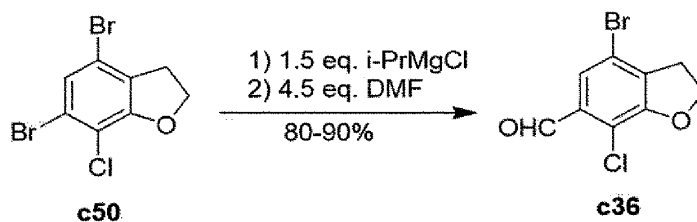
[291] 반응기에 HCl (15 L)를 투입하고 온도를 0 °C 내지 5 °C로 낮춘 후 4,6-dibromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran (c49: 3.0kg, 1eq)을 투입하여 10분간 교반하였다. 이어서 Sodium nitrite (1.1 kg, 1.5 eq)을 물 (2 L)에 용해한 용액을 반응기에 적가 투입하였고, 0 °C 내지 5 °C에서 30분간 교반하였다. 결정이 용해되면서 붉은색 용액이 검은색으로 변화하였다. 다른 반응기에 c-HCl (12.6L)를 투입한 후 Copper(I) chloride (2.2 kg, 2.2 eq.)를 가한 뒤 50°C 내지 60°C로 가온하였고, 여기에 반응액을 투입하고 50°C 내지 60°C에서 30분간 교반하여 반응을 완결하였다. 반응이 완결되었음을 확인한 후 0°C 내지 10°C로 냉각하였고, 여기에 물 (20 L)를 투입하여 반응을 종결하였다. 30분간 교반한 후 여과하였고 물 (5 kg)으로 세척한 후 여과된 결정을 DCM (20 L)에 용해하였다. 색을 제거하기 위해 여과기에 silica gel (2 kg)을 깔고, DCM 용액을 가하여 여과한 후 DCM (5 L)로 세척하였다. 여액을 감압농축하여 DCM을 제거하였고, IPA (6 L)를 가하여 재 농축함으로써 잔류된 DCM을 완전 제거하였다. 농축물에 IPA (12 L)를 투입한 뒤 70 내지 80°C로 가온하여 완전 용해하였다. 용해액을 다시 0°C 내지 10°C로 냉각한 후 2시간 동안 교반하였고, 동일 온도에서 여과하였다. 여과물을 5°C 내지 10°C로 냉각된 IPA (3L)로 세척하였고, 50°C 내지 60°C에서 16시간 동안 진공 건조하여 보라색이 감도는 붉은색 결정의 표제 화합물을 얻을 수 있었다(2.27 kg, 71%).

[292] ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ7.32(s, 1H), 4.72(t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.22(t, *J* = 9.2 Hz, 1H); [M+H]⁺ 313

[293]

[294] 단계 5. 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbaldehyde (c36)

[295]



[296] 단계 5는 선택적으로 ortho 위치에 있는 bromine을 알데히드로 전환하는 반응으로 *i*-PrMgCl, DMF 사용량과 반응온도가 중요하였다. *i*-PrMgCl의 사용량은 1.0 내지 1.7 당량 가능하나, 바람직하게는 1.5 내지 1.6 당량이었고, DMF의 사용량은 3.5 내지 5.5 당량에서 제조 가능하였으나, 4.5 내지 5.5 당량이 바람직하였다. 반응온도는 -10°C 내지 50°C에서 가능하였고 30°C 내지 50°C가 바람직하였으나 DMF 투입시 발열에 의한 온도 상승이 있어 25°C 내지 30°C에서 반응을 개시하는 것으로 선택하였다.

[297] [표 3]

[298]

번호	반응온도	c36	유연물질	반응중간체
1	-10°C	74.8%	3.6%	15.9%
2	5-10°C	74.5%	10.0%	10.4%
3	30°C	84%	2.6%	9.2%
4	50°C	84%	0.2%	7.6%

[299]

[300] 위 결과에 따른 바람직한 합성에는 다음과 같다. 반응기에 THF (22.5 L)를 투입하고 4,6-dibromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran (c50: 2.25 kg, 1.0 eq) 투입하여 용해하였다. 3회에 걸쳐 질소로 공기를 치환한 뒤 0°C 내지 5°C로 냉각하였다. 용액에 Isopropyl magnesium chloride (5.1 kg, 5.6 L, 2M in THF, 1.5 eq.)를 적가 투입한 후 30분간 교반하였다. 반응액을 다시 25°C 내지 30°C로 온도를 올렸고, DMF (2.4 kg, 4.5 eq)을 투입하여 30분간 25 내지 30°C에서 교반하였다. 반응완결을 확인 후 반응액을 0°C 내지 10°C로 냉각하였다. Acetic acid (2.1 L)를 투입하여 pH를 4 내지 6으로 맞춘 후 물 (22.5 L)를 투입하여 반응을 종료하였다. 반응이 종료된 용액은 진공 농축하여 THF를 완제 제거하였고, 다시 0°C 내지 10°C로 냉각한 후 여과하였다. 여과물은 물 (6.7 L)로 세척하였다. 얻어진 결정을 n-Heptane (17 L)와 함께 반응기에 투입하고 90°C로 가온하여 30분간 교반하였다. 용액을 다시 0°C 내지 10°C로 냉각한 후 2시간동안 교반 한

뒤 결정을 여과하였고, n-Heptane (4.5 L)로 결정을 세척하였다. 얻어진 결정은 50°C 내지 60°C에서 16 시간 동안 진공건조 하여 노란색의 표제화합물을 얻을 수 있었다(1.6 kg, 85%).

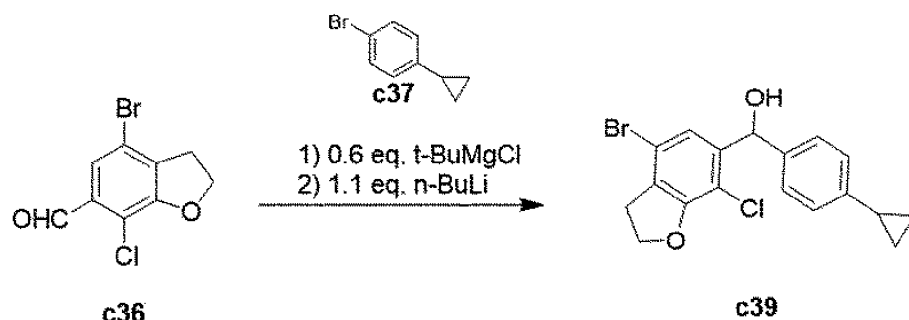
[301] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.34(s, 1H), 7.60(s, 1H), 4.80(t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.35(t, $J = 9.2$ Hz, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263

[302]

[303] 단계 6.

4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)(4-cyclopropylphenyl)methanol (c39)

[304]



[305] 반응기에 THF (800 mL)를 투입하고 1-bromo-4-cyclopropylbenzene (c37: 98.0 g, 497.2 mmol) 투입하여 용해하였다. 3회에 걸쳐 질소로 공기를 치환한 뒤 -10°C로 냉각하였다. t-butyl magnesium chloride (114.8 mL, 229.5 mmol 2M in THF, 0.6 eq.)을 서서히 적가 투입하였다. 동일온도에서 10분간 교반한 후 -60°C 내지 -70°C로 냉각하였다. 냉각된 반응액에 n-Butyl lithium (176 mL, 2.5M in Hex, 439.8 mmol 1.15 eq.)을 적가 투입한 뒤

4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbaldehyde(화합물 36: 100 g, 382.4 mmol 1.0 eq.)을 THF (1600 mL)에 용해하여 적가 투입하고 30분간 교반하였다. 반응완결을 확인 후 1N-HCl (1000 mL) 수용액을 투입하여 반응을 종료하였다. 종료된 반응액을 감압농축을 통해 THF를 농축 제거하였다. 농축액에 DCM (1000 mL)를 투입하여 10분간 교반 후 층분리 하였고, 층분리된 DCM층은 감압 농축하였고, 추가정제 없이 바로 다음 단계 화합물인

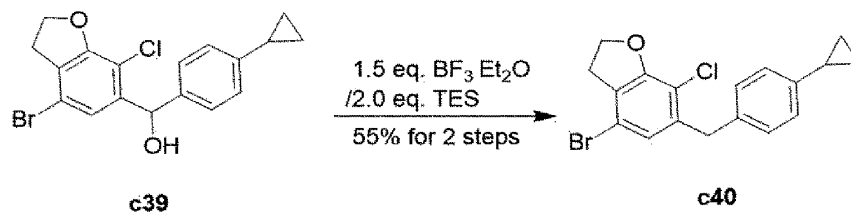
4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran (c40) 제조에 사용하였다.

[306] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33(s, 1H), 7.25(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.02(d, 8.1 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 4.69(m, 2H), 3.27(m, 2H), 1.85(m, 1H), 0.93(m, 2H), 0.66(m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281

[307]

[308] 단계 7: **4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran (c40)**

[309]



[310] 농축된

4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl(4-cyclopropylphenyl)methanol (c39)에 DCM (1000 mL)를 가하여 용해하고, Acetonitrile (1000 mL)를 투입하였다. 반응액을 -20°C로 냉각한 후 BF_3OEt_2 (70.8 mL, 573.6 mmol, 1.5eq)과 Triethylsilane (122 mL, 764.8 mmol, 2.0 eq)을 투입하였고, -20°C 내지 -25°C에서 1시간 교반 후 20 내지 30°C로 온도를 올려 1시간 동안 교반하였다. 반응완결을 확인 후 포화시킨 NaHCO_3 용액 (1000 mL)을 반응액에 투입하여 반응을 종료하였다. 반응종료 시킨 용액이 1000 mL 될 때까지 감압농축 후 DCM (1000 mL)를 투입하여 10분간 교반 후 층분리 하였다. 유기층에 Na_2SO_4 을 가하여 수분을 제거한 후 여과하여 농축 하였다. 농축액에 DCM (50 mL)를 투입하여 용해한 후 Methanol (800 mL)를 가하여 20 내지 30°C에서 2시간 동안 결정화 하였다. 결정화 액을 여과한 후 Methanol (100 mL)로 세척하였고, 40°C 내지 50°C에서 진공 건조하여 미백색의 표제 화합물을 얻을 수 있었다(90.0 g, 64.7%_6, 7단계 통합).

[311] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.07(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 4.70(t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.26(t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.88-1.84(m, 1H), 0.95-0.90(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365

[312]

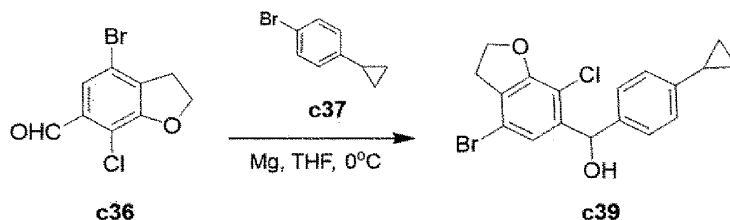
[313] 실시예 2: 4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran (화합물 40)의 합성

[314]

[315] 단계 6.

4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl(4-cyclopropylphenyl)methanol (화합물 39)

[316]



[317] (4-cyclopropylphenyl)magnesium bromide (화합물 c38)의 제조: Magnesium (조각, 1.1 g, 46.6 mmol)을 함유하는 250 mL 3구-플라스크를 화염-건조시켰다. 질소

대기하에 플라스크에 응축기 및 첨가 깔때기를 장착하였다. 무수 THF (32.4 mL) 중의 4-사이클로프로필페닐 브로마이드(화학물 c37) (6.0 mL, 42.4 mmol)를 첨가 깔때기로 옮겼다. 약 5 mL의 4-사이클로프로필페닐 브로마이드 용액을 사용하여 그리나르(Grignard) 반응을 개시하였다. 남은 브로마이드 용액을 실온에서 4시간 동안 첨가하였다. 생성된 용액을 다음 단계에 바로 사용하였다.

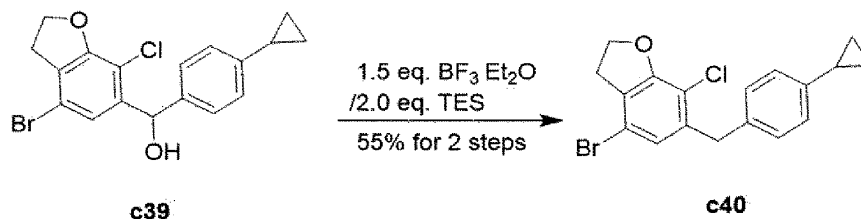
- [318] 0°C에서 질소 대기하에 무수 THF(170 mL) 중의 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbaldehyde(화학물 c36) (4.6 g, 17.6 mmol)의 용액에 (4-cyclopropylphenyl)magnesium bromide (화학물 c38)의 새로 제조한 용액(THF 중의 0.85 M 30.0 mL, 26.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (100 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물을 수득하였다(7.6 g, 20.0 mmol, 114%). 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.

- [319] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.33(s, 1H), 7.25(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02(d, 8.1 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 4.69(m, 2H), 3.27(m, 2H), 1.85(m, 1H), 0.93(m, 2H), 0.66(m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.68

[320]

- [321] 단계 7: 4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran (화학물 40)

[322]



- [323] -20°C에서 질소 분위기하에 DCM/Acetonitrile (100 mL/100 mL) 중의 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl(4-cyclopropylphenyl)methanol (화학물 39) (7.6 g, 20 mmol)의 용액에 Triethylsilane (4.6 mL, 40 mmol) 및 BF_3OEt_2 (3.8 mL, 30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 점차적으로 승온하고, 실온에서 50분 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 NaHCO_3 용액(200 mL)을 서서히 첨가하여 반응을 종결시키고, Ethyl acetate (100 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(4.4 g, 12.1 mmol, 2 단계 85%)을 수득하였다.

- [324] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.07(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 4.70(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 3.26(t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.88-1.84(m, 1H), 0.95-0.90(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.68

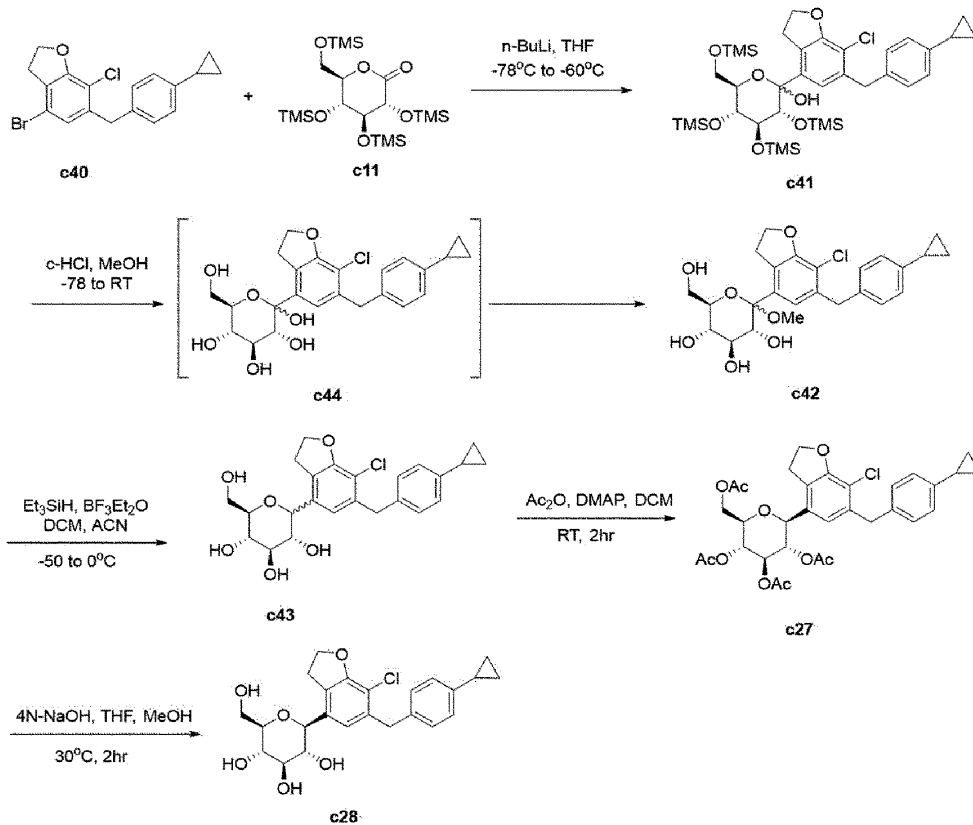
[325]

[326] 실시 예 3.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (c28)의 합성

[327] [반응식 4]

[328]

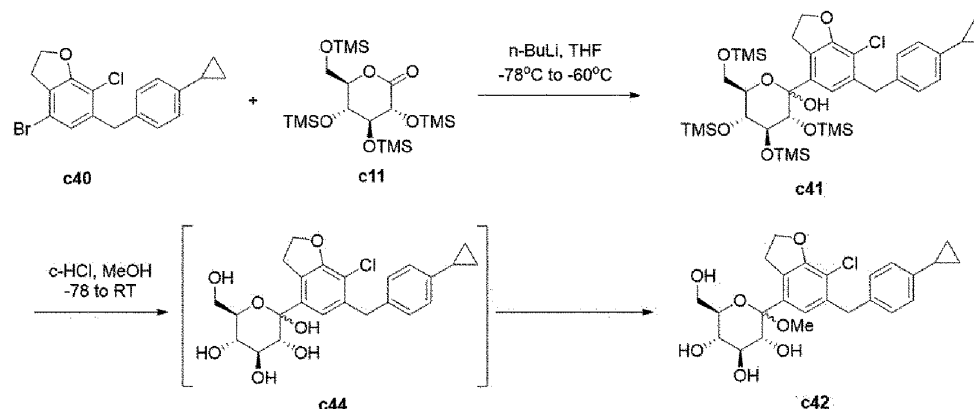


[330]

[331] 단계 8.

(3R,4S,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (화합물 42)

[332]



[333]

[334] -78°C에서 질소 대기하에서 THF (80 mL) 중의

4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran(10.0 g, 27.5 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 23.1 mL, 57.8 mmol)을 적가한 후 동일 온도에서 10 내지 30분 동안 교반하였다. C3 생성 반응완결을 TLC로 확인 후 c-HCl (6.32 mL, 71.5 mmol)을 MeOH (100 mL)에 투입하여 제조한 용액을 반응 혼합액에 투입하여 커플링 반응을 종결함과 동시에 TMS 보호기를 탈락시켜 c4 화합물을 중간체로 형성하였다. c5 합성을 위해 서서히 반응온도를 실온까지 올려서 7시간 이상 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인 후 3% NaHCO₃ 수용액 (220 mL)를 투입 및 10분간 교반하여 반응을 종결하였다. 반응종결된 용액은 감압농축을 통해 160mL까지 농축하였다. 농축된 반응액에 Ethyl acetate (60 mL)와 20% NaCl 수용액 100 mL를 투입하여 10분간 교반 후 정치하여 유기층을 분리하였다. 다시 물층에 Ethyl acetate 6배를 가하여 재추출하였다. 합쳐진 Ethyl acetate층에 MgSO₄ (40g)을 투입하여 수분을 제거한 후 여과 및 Ethyl acetate (20 mL) 세척하였다. 여액은 감압농축하여 표제 화합물 c42를 얻을 수 있었고, 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다.

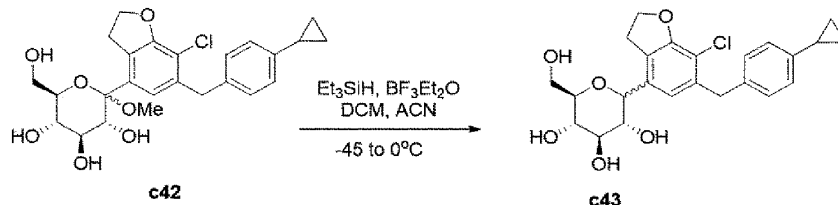
[335] [M+Na]⁺ 499 및 [M-OMe]⁺ 445.

[336]

[337] 단계 9.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (화합물 c43)

[338]



[339]

[340] 질소분위기 하에서 농축된

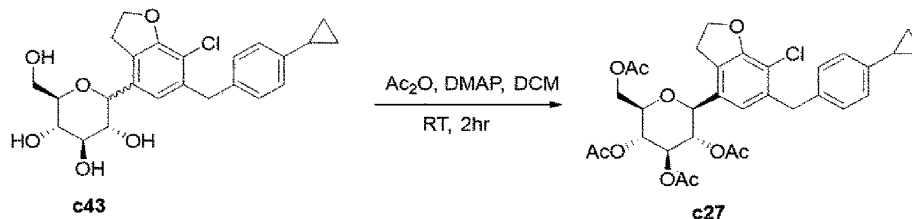
(3R,4S,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)-2-methoxytetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (화합물 c42: 13.12g, 27.5 mmol, 1.0 eq)에 DCM (100 mL) 및 아세토니트릴 (100 mL)을 투입하여 용해한 후 -45°C로 냉각하였다. 냉각된 용액에 Et₃SiH (13.2 mL, 82.5 mmol) 및 BF₃Et₂O (10.2 mL, 82.5 mmol)를 순서대로 투입하였다. 반응 혼합물을 -45°C 내지 0°C까지 서서히 온도를 올려가면서 5시간 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 후 반응액에 포화 NaHCO₃ 수용액 (200 mL)을 가하여 반응을 종료시키고, 220 mL까지 농축하였다. 농축 잔사에 Ethyl acetate (100 mL)를 투입하여 추출하였다. 추출된 물층에 에틸 아세테이트(50 mL)를 가하여 재추출한 후 에틸 아세테이트층을 합쳐서 MgSO₄ (40g)로 여과하였다. 여과액은 진공 농축하여 얻은 갈색의 표제 화합물을 얻을 수 있었다(12.29 g, 100%). 생성물은 추가 정제하지 않고 다음 단계에 바로 사용하였다.

[341]

[342] 단계 10.

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(acetoxymethyl)-6-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (화합물 27)

[343]



[344]

질소 (gas) 분위기, 실온하에서 농축된 화합물 43 (12.29g, 27.5 mmol)에 DCM (150 mL)을 투입하여 용해시킨 후 DMAP (4.04 g, 33.2 mmol)와 Acetic anhydride (720.8 mL, 220.8 mmol)를 가하여 2시간동안 실온에서 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인하고 1N HCl (100 mL)를 투입하여 10분간 교반하여 반응을 종료시킨 후 정치하여 층분리 하였다. 물층에 DCM (50 mL)를 투입하여 재추출한 후 DCM층을 합치고 MgSO₄ (20g)을 투입 및 여과하여 건조하였다. 여액에 MeOH (20mL)를 투입한 후 진공 농축하였고, 농축물에 MeOH (100 mL)를 가하여 실온에서 1시간동안 교반하여 결정을 식출시킨 후 여과하였다. MeOH (20 mL)로 여과물을 세척한 후 50°C에서 진공 건조하여 백색의 표제화합물을 수득하였다(14.01g, 82.9%)

[345]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ7.04-7.02(m, 2H), 6.98-6.95(m, 2H), 6.53(s, 2H), 5.29-5.24(m, 1H), 5.18-5.12(m, 2H), 4.71-4.65(m, 2H), 4.31-4.26(m, 1H), 4.25-4.22(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 4.05-3.91(m, 2H), 3.79-3.74(m, 1H), 3.40-3.35(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.99(s, 3H),

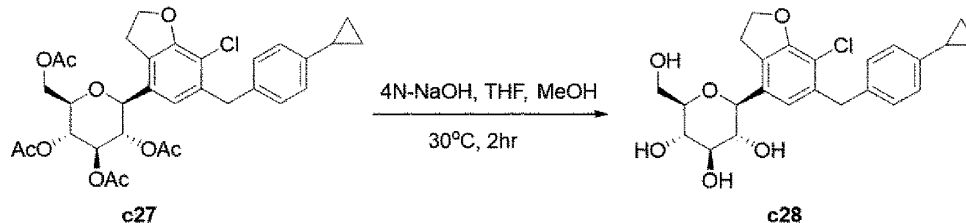
1.88-1.81(m, 1H), 1.66(s, 3H), 0.94-0.89(m, 2H), 0.66-0.61(m, 2H); [M+Na]⁺ 637.

[346]

[347] 단계 11.

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (화합물 28)

[348]



[349] 화합물 27 (5.0g, 8.13 mmol)에 THF (25 mL) 및 Methanol (25 mL)을 가하였다. 30°C 내지 35°C로 가온한 후 Slurry 상태의 용액에 4N-NaOH solution (10.2 mL, 40.7 mmol)을 가하여 2시간 동안 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인하고 0°C로 냉각한 후 1N HCl 을 가하여 반응액의 pH를 6.8~7.0으로 맞추어 반응 종결하였다. 반응혼합물을 60 mL까지 감압 농축한 후 물 (100 mL)와 Ethyl acetate (100 mL)를 투입하여 추출하였다. 다시 물층에 에틸 아세테이트(100 mL)를 투입하여 재추출 한 후 MgSO₄ (20g)을 투입하여 건조시키고 여과한 뒤 감압 진공 농축하였다. 농축 잔사에 에틸 아세테이트 (55 mL)을 가하여 80°C에서 완전히 녹인 후 서서히 실온까지 냉각하면서 결정석출 시키고 1시간동안 교반하였다. 결정화된 용액에 IPE (91 mL)를 30분간 적가하였고, 0°C로 냉각한 후 0°C 내지 5°C에서 1시간 추가 교반하였다. 0°C 내지 5°C에서 1시간 동안 정치 후 여과하였고, IPE: 에틸 아세테이트 =1:1 용액 2배로 세척 후 50°C 진공 건조하여 백색 고체의 표제 화합물을 수득하였다(3.4 g, 93.1%).

[350] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ7.02(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.92(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 4.59(t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11(d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96(19.0 Hz, 15.2 Hz, 2H), 3.87-3.84(m, 1H), 3.67-3.63(m, 1H), 3.47-3.37(m, 3H), 3.35-3.33(m, 3H), 1.85-1.79(m, 1H), 0.91-0.86(m, 2H), 0.61-0.57(m, 2H); [M+Na]⁺ 469

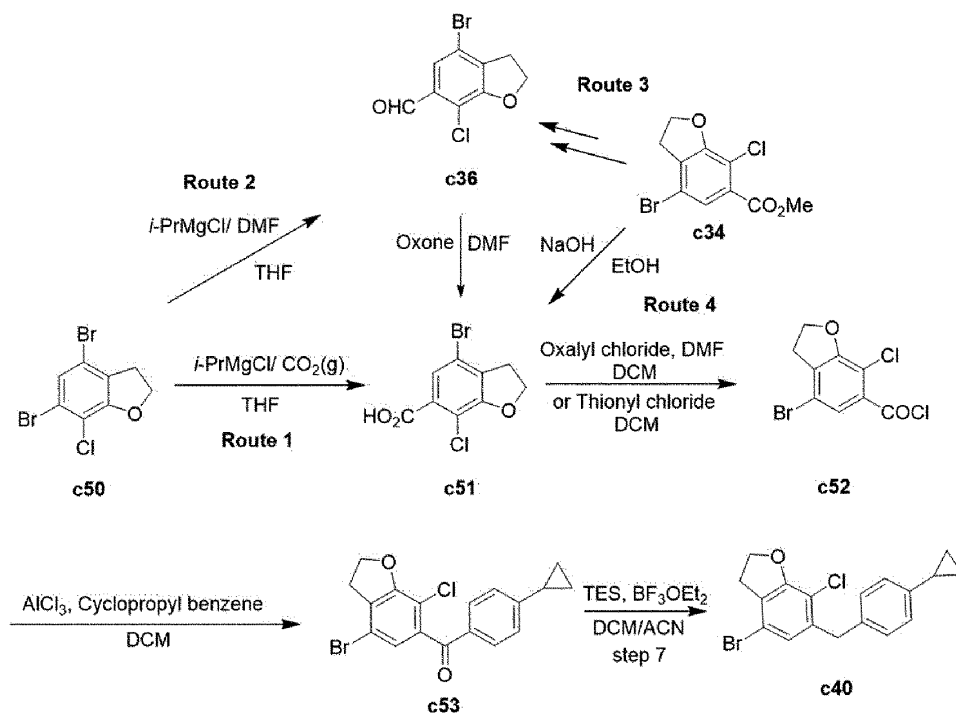
[351]

[352] 실시예 4. 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic acid (c51)의 합성

[353] 하기 반응식 5는 실시예 4에서 예시한 c40 화합물의 합성 과정을 개략적으로 도식화한 것이다.

[354] [반응식 5]

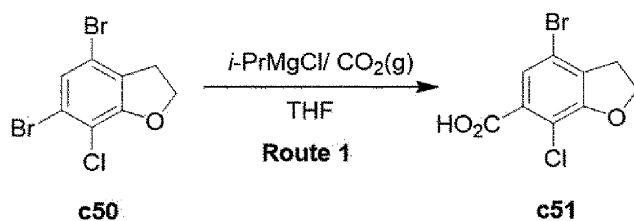
[355]



[356]

[357] [Route 1] 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic acid (**c51**)의 합성

[358]



[359]

[360] 단계 1. 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic acid (화합물 **c51**)

[361] 질소 대기하에서 반응기에 4,6-dibromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran (**c50**, 2.0 g, 6.40 mmol)을 투입하고, THF (20 mL)를 가하여 용해하였다. 0°C 내지 5°C로 반응기를 냉각하고, iso-propyl magnesium chloride (THF 중 1M, 9.6 mL, 9.60 mmol)을 적가하였다. 동일온도에서 15분간 교반한 후 상온으로 승온하여 추가로 15분간 교반하였다. 반응액에 cannular를 연결하고 $\text{CO}_2(\text{g})$ 를 1시간 동안 투입하였다. 반응완결을 TLC로 확인 후 0°C 내지 5°C로 냉각하였다. 1N-HCl (20 mL)를 반응기에 투입하여 반응을 종료하였고, Ethyl acetate (20 mL)로 2회 추출하였다. 모아진 Ethyl acetate 층에 Na_2SO_4 를 가하여 수분을 제거한 후 여과 및 진공농축 하였다. 이 후 농축물에 Methyl *t*-Butyl ether (4 mL)를 가하여 실온에서 교반하였고, Hexane (12 mL)을 추가로 투입하여 1시간 동안 결정을 숙성시켰다.

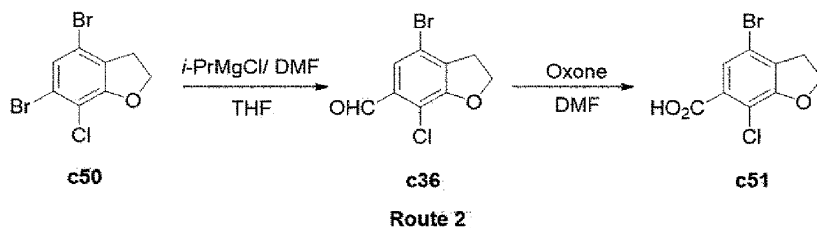
생성된 결정을 여과하고 Hexane (4 mL)로 세척 및 50°C로 12시간 진공 건조하여 표제화합물 c51을 1.42 g(80%) 얻을 수 있었다.

[362] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 4.76 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H); LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277.

[363]

[364] [Route 2] 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic acid (c51)의 합성

[365]



[366]

[367] 단계 1. 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbaldehyde (c36)

[368]



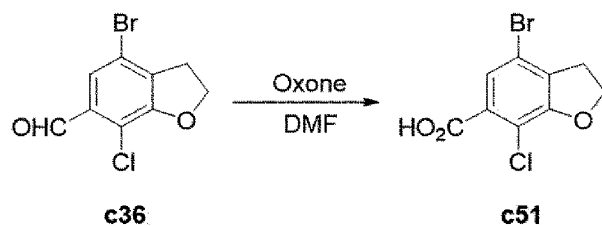
[369] 반응기에 THF (22.5 L)를 투입하고 4,6-dibromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran (c50: 2.25 kg, 1.0 eq) 투입하여 용해하였다. 3회에 걸쳐 질소로 공기를 치환한 뒤 0°C 내지 5°C로 냉각하였다. 용액에 *iso*-propyl magnesium chloride (5.1 kg, 5.6 L, 2M in THF, 1.5 eq.)를 적가 투입한 후 30분간 교반하였다. 반응액을 다시 25°C 내지 30°C로 온도를 올렸고, DMF (2.4 kg, 4.5 eq)을 투입하여 30분간 25°C 내지 30°C에서 교반하였다. 반응완결을 확인 후 반응액을 0°C 내지 10°C로 냉각하였다. Acetic acid (2.1 L)를 투입하여 pH를 4 내지 6으로 맞춘 후 물 (22.5 L)를 투입하여 반응을 종료하였다. 반응이 종료된 용액은 진공 농축하여 THF를 완제 제거하였고, 다시 0-10°C로 냉각한 후 여과하였다. 여과물은 물 (6.7 L)로 세척하였다. 얻어진 결정을 *n*-Heptane (17 L)와 함께 반응기에 투입하고 90°C로 가온하여 30분간 교반하였다. 용액을 다시 0°C 내지 10°C로 냉각한 후 2시간동안 교반 한 뒤 결정을 여과하였고, *n*-Heptane (4.5 L)로 결정을 세척하였다. 얻어진 결정은 50°C 내지 60°C에서 16 시간 동안 진공건조 하여 노란색의 표제화합물을 얻을 수 있었다(1.6 kg, 85%).

[370] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.34(s, 1H), 7.60(s, 1H), 4.80(t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.35(t, $J = 9.2$ Hz, 1H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263

[371]

[372] 단계 2. 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic acid (c51)

[373]



[374] 반응기에 DMF (300 mL)를 투입한 후

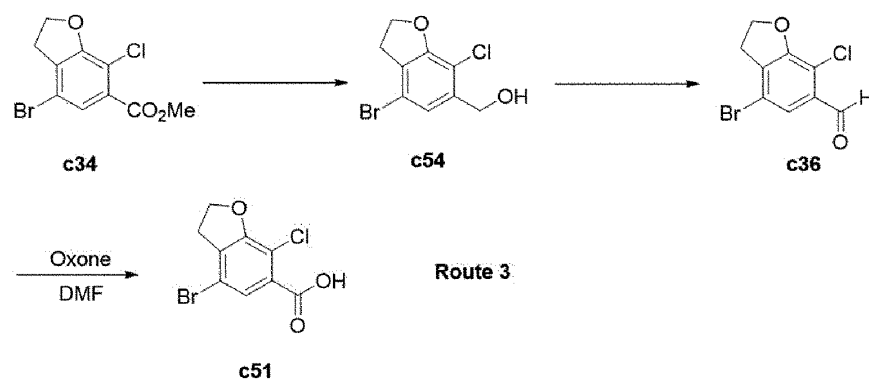
4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbaldehyde (c36, 60g, 229.5 mmol)을 가하여 실온에서 완전하게 용해시켰다. Oxone (48.9 g, 321.3 mmol)을 20°C 내지 30°C에서 분할투입하고 6시간 동안 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인 후 Methyl t-Butyl ether (300 mL)를 가하여 결정을 석출시켰다. 생성된 결정을 여과하고 Methyl t-Butyl ether (120 mL)로 세척하였다. 여액에 물 (600 mL)을 가하여 10분간 교반 후 층분리 하였고, 이 후 Methyl t-Butyl ether (180 mL)로 2회 추가 추출하였다. 모아진 유기층에 물 (180 mL)로 2회 세척한 후 유기층을 감압 농축하였다. 농축물에 Methyl t-Butyl ether (120 mL)를 가하여 10분간 교반한 후 Hexane (360 mL)을 추가로 투입하여 1시간 동안 결정을 숙성시켰다. 생성된 결정을 여과하고 Hexane (60 mL)로 세척 및 50°C로 12시간 진공 건조하여 표제화합물 c51을 57.3 g (90.0%) 얻을 수 있었다.

[375] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ7.69 (s, 1H), 4.76 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 9.0 Hz, 2H); LC-MS: [M+H]⁺ 277.

[376]

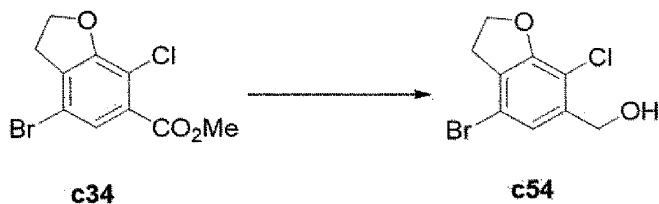
[377] [Route 3] 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic acid (c51)의 합성

[378]



[379] 단계 1. (4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)methanol (c54)

[380]



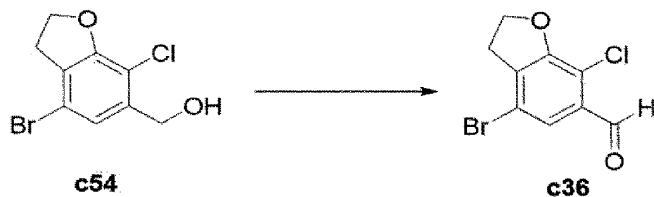
[381] 실온에서 THF/EtOH(150 mL/75 mL) 중의 methyl 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylate (c34, 13.0 g, 44.7 mmol)의 혼합물에 붕수소화나트륨 (5.07 g, 133.98 mmol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 0°C의 포화 NH_4Cl 을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc(수정 pH ~7.0)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물(11.7 g, 99%)을 백색 고체로 수득하였다. 미정제의 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[382] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.15(s, 1H), 4.73(m, 4H), 3.29(t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.91(t, J = 6.4 Hz, 1H); $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 245.

[383]

[384] 단계 2. 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbaldehyde (c36)

[385]



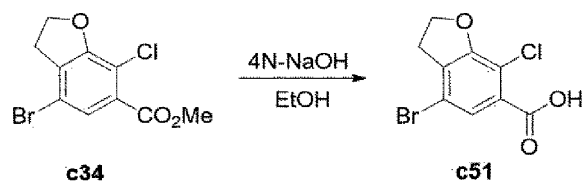
[386] 실온에서 CH_2Cl_2 (450 mL) 중의 (4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)methanol (11.7 g, 44.4 mmol)의 용액에 Pyridinium chlorochromate (14.4 g, 66.6 mmol)를 서서히 첨가하였다. 8시간 동안 교반한 후, 실리카-겔 패드를 사용하여 침전물을 여과시키고 CH_2Cl_2 로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물(10.4 g, 39.8 mmol, 90%)을 백색 고체로 수득하였다. 미정제의 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[387] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.33(s, 1H), 7.59(s, 1H), 4.79(t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.35(t, J = 8.8 Hz, 2H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 261.

[388]

[389] [Route 4] 4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic acid (c51)의 합성

[390]



Route 4

[391]

[392] 단계 **1,4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylic acid (c51)**

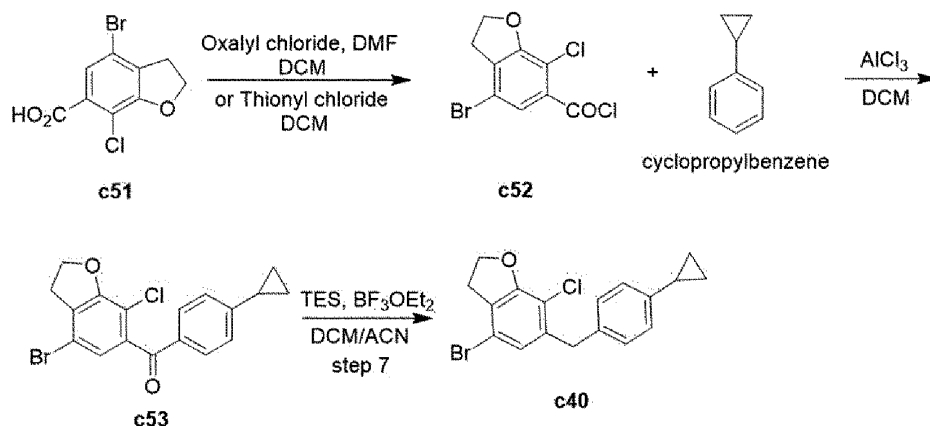
[393] 실온에서 에탄올(200 mL) 중의 methyl

4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carboxylate (c34, 20.0g, 68.6 mmol)의 혼합물에 4N-NaOH (51.4 mL, 205.8 mmol)을 투입하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 반응완결을 TLC로 확인한 후 반응액에 1N-HCl을 가하여(산성 pH ~1.0) 반응을 종결시키고 Ethyl acetate로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 진공 농축하여 표제 화합물 c51 (18.3 g, 44.4mmol, 96.3%)를 백색 고체로 수득하였다.

[394] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ7.69 (s, 1H), 4.76 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 9.0 Hz, 2H); LC-MS: [M+H]⁺ 277.

[395] 실시예 **5. 4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran (c40)**의 합성

[396]



[397] 단계 **1-1,4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbonyl chloride (c52)**의 합성

[398] 질소 분위기 하에 DCM (30mL)에 c51 (5.0g, 18.1 mmol)을 용해하고, DMF (0.5% wt)를 촉매로써 투입하였다. 반응액을 0°C 내지 10°C로 냉각한 후 옥살릴 클로라이드 (1.87 mL, 21.8 mmol, 1.2 eq)를 적가 투입하였다. 반응액을 20°C 내지 30°C로 승온하여 1시간 동안 교반 하였다. 반응완결을 확인한 후 반응액을 진공 농축하였다. 농축액에 다시 DCM (10 mL)를 투입한 후 진공농축하여 과량의 옥살릴 클로라이드를 제거하였고, 정량적으로 얻어진 회백색의 목적 화합물은

정제과정 없이 바로 다음 반응에 사용하였다.

[399] 단계 **1-2,4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-carbonyl chloride (c52)**의 합성

[400] 질소 분위기 하에 DCM (30mL)에 c51 (5.0g, 18.1 mmol)을 용해하고, 20°C 내지 30°C에서 티오닐 클로라이드(2.63 mL, 36.2 mmol, 2.0eq)을 적가 투입하였다. 투입 완료 후 가온하여 2시간 동안 환류 교반 하였다. 반응완결을 확인 후 반응액을 진공 농축하였다. 농축액에 다시 DCM (10 mL)를 투입한 후 진공농축하여 과량의 티오닐 클로라이드를 제거하였고, 정량적으로 얻어진 회백색의 목적 화합물은 정제과정 없이 바로 다음 반응에 사용하였다.

[401] 단계 **2. (4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)(4-cyclopropylphenyl)methanone (c53)**의 합성

[402] 실온 및 질소 분위기 하에서 디클로로메탄 (30 mL)에 c51(1.00 g, 3.60 mmol)를 용해하고, DMF(0.01 mL, 0.13mmol)를 투입한 후 옥살릴 클로라이드(0.34 mL, 3.96 mmol)를 적가 투입하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후 -15°C까지 냉각하였다. 이어서 반응혼합물에 싸이클로프로필 벤젠 (0.91 mL, 7.20 mmol)을 투입하여 5분 동안 교반하고, 반응 혼합물에 AlCl_3 (0.58 g, 4.32 mmol)를 투입하여 동일온도에서 60분 동안 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 후 반응용액에 1N-HCl 수용액을 가하여 반응을 종료시켰고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출하여 얻은 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 뒤 진공 농축시켰다. 농축잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 c40 (1.18g, 86.7%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[403] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.78 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.10-1.07 (m, 2H), 0.82-0.81 (m, 2H) ; LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

[404]

[405] 단계 **3. 4-bromo-7-chloro-6-(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran (c40)**의 합성

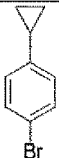
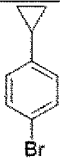
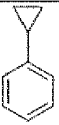
[406] 반응기에 (4-bromo-7-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-6-yl)(4-cyclopropylphenyl)methanone (c53) (0.97 g, 2.57 mmol)에 디클로로메탄 (10 mL) 및 아세토니트릴 (10 mL)을 가하여 용해한 후 -15°C로 냉각하였다. 반응액에 Et_3SiH (1.2 mL, 7.71 mmol) 및 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (0.79 mL, 6.42 mmol)를 순서대로 투입한 뒤 반응 혼합물을 실온으로 승온하여 4시간 동안 교반하였다. 반응완결을 TLC로 확인한 후 반응용액에 포화된 NaHCO_3 수용액 (40 mL)을 가하여 반응을 종료시키고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출로 얻은 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하여 진공 농축시켰다. 농축잔사는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 c40 (0.84 g, 89.9%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[407] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.07 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.70 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.26 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H); LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.

[408]

[409] [표 4]

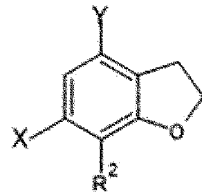
[410]

	2017-0142904	개선 공정 (반응식 3)	개선 공정 (반응식 5)
c40 제조 단계수	14 단계	7 단계	7~8 단계
특수설비	오존반응기	필요 없음	필요 없음
커플링 화합물			
총 수율	26%	39%	36%
c40 순도	99.0% 이상	99.0% 이상	99.0% 이상
c40 개별 유연물질	0.2% 이하	0.2% 이하	0.2% 이하
c28 순도	99.0% 이상	99.0% 이상	99.0% 이상
c28 개별 유연물질	0.1% 이하	0.1% 이하	0.1% 이하

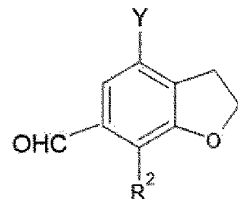
[411] 반응식 3은 가장 반응단계수가 적음으로 인해 기존 대한민국 공개특허공보 제2017-0142904호의 c40 합성법 보다 경쟁력을 확보할 수 있으며, 반응식 5는 c50 중간체를 활용하여 고가인 1-Bromo-4-cyclopropylbenzene 대비 1/4 저렴하고 품질제어가 용이한 cyclopropyl benzene을 커플링 화합물로 사용함으로써 Friedel Crafts acylation 반응 조건의 최적화를 통해 경쟁력을 확보할 수 있었다.

청구범위

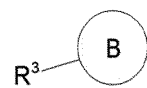
- [청구항 1] 하기 단계를 포함하는 화학식 9의 화합물의 제조방법:
 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 얻는 단계, 및
 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물을 반응시켜 화학식 8의 화합물을
 얻는 단계
 [화학식 5]



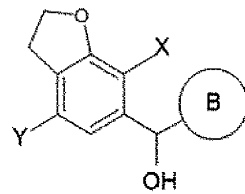
[화학식 6]



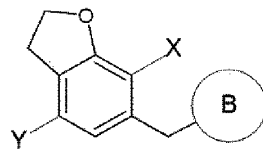
[화학식 7]



[화학식 8]

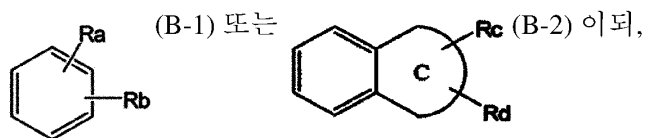


[화학식 9]



상기 식에서,

R^2 , R^3 , X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이며,



이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설폰아미노, C6-14아릴설폰아미노, C6-14아릴설폰아미노, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;

고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및

C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고; 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 화학식 5의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 얻는 단계는 유기마그네슘시약 및 디메틸포름아미드(dimethylformamide, DMF)을 반응시약으로 이용하여 화학식 5의 화합물의 X 치환기를 선택적으로 알데히드기로 전환시키는 것을 포함하는 제조방법.

[청구항 3] 제2항에 있어서, 유기마그네슘시약은 화학식 5의 화합물 1 당량 대비 1 내지 2 당량 사용되고, 디메틸포름아미드는 화학식 5의 화합물 1 당량 대비 3 내지 6 당량 사용되는 것인 제조방법.

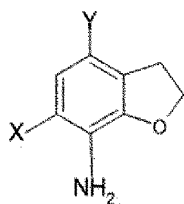
[청구항 4] 제2항에 있어서, 상기 반응은 반응용매로 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran, THF), 디에틸에테르(diethyl ether),

2-메틸 테트라하이드로퓨란(2-Methyl tetrahydrofuran) 및 이들의 혼합물을 사용하며, 반응 용매는 화학식 5의 화합물 5 내지 15배(w/v) 사용되는 것인 제조방법.

- [청구항 5] 제2항에 있어서, 상기 반응은 -10°C 내지 50°C에서 수행되는 것인 제조방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 얻는 단계는 화학식 7의 화합물의 할로젠 위치를 리튬화시킨 후 화학식 6의 화합물과 커플링시키는 것을 포함하는 것인 제조방법.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 리튬화는 화학식 7의 화합물 1 당량 대비 1 내지 1.3 당량의 유기리튬시약에 의해 수행되는 것인 제조방법.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 리튬화 반응 전 부틸 마그네슘 클로라이드 또는 tert-부틸 마그네슘 클로라이드를 용매 중의 화학식 7의 화합물에 가하는 것을 포함하는 제조방법.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 부틸 마그네슘 클로라이드 또는 tert-부틸 마그네슘 클로라이드는 화학식 7의 화합물 1 당량 대비 0.2 내지 1 당량 사용되는 것인 제조방법.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 화학식 6의 화합물과 화학식 7의 화합물을 반응시켜 화학식 8의 화합물을 얻는 단계는 화학식 7의 화합물의 화합물로부터 화학식 7'의 화합물을 얻고, 화학식 7'의 화합물을 화학식 6의 화합물과 커플링시키는 것을 포함하는 것인 제조방법.
- [화학식 7']



- [청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 화학식 5의 화합물은 화학식 4의 화합물의 아민을 샌드마이어 반응을 통해 할로젠화시켜 얻은 것인 제조방법.
- [화학식 4]



상기 식에서,

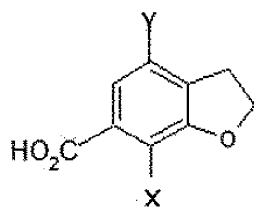
X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이다.

- [청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 샌드마이어 반응은 화학식 4의 화합물을 NaNO_2 와 반응시켜 화학식 4의 화합물의 디아조늄 염을 형성하고, 이를

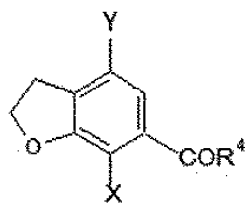
전이금속염과 반응시켜 화학식 5의 화합물을 얻는 것을 포함하는 제조방법.

[청구항 13] 제12항에 있어서, NaNO_2 는 화학식 4의 화합물 대비 1 내지 2당량 사용되며, 화학식 4의 화합물의 디아조늄 염과 전이금속염의 반응은 30°C 내지 80°C 에서 수행되는 것인 제조방법.

[청구항 14] 하기 단계를 포함하는 화학식 9의 화합물의 제조방법:
화학식 10의 화합물로부터 화학식 11의 화합물을 얻는 단계,
화학식 11의 화합물과 화학식 12의 화합물을 반응시켜 화학식 13의 화합물을 얻는 단계; 및
화학식 13의 화합물로부터 화학식 9의 화합물을 얻는 단계.
[화학식 10]



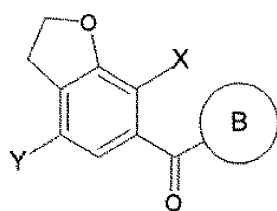
[화학식 11]



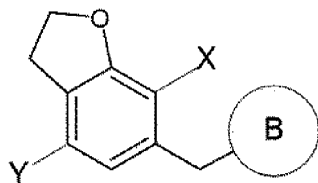
[화학식 12]



[화학식 13]



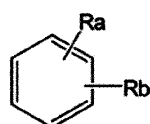
[화학식 9]



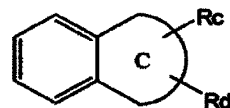
상기 식에서,

X, Y, 및 R⁴는 각각 독립적으로 할로젠이고,

B는



(B-1) 또는



(B-2) 이 되,

이 때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C1-7알킬, C1-7알킬티오, C2-7알케닐, C2-7알키닐, C1-7알콕시, C1-7알콕시-C1-7알킬, C2-7알케닐-C1-7알킬옥시, C2-7알키닐-C1-7알킬옥시, C3-10사이클로알킬, C3-7사이클로알킬티오, C5-10사이클로알케닐, C3-10사이클로알킬옥시, C3-10사이클로알킬옥시-C1-7알콕시, 페닐-C1-7알킬, C1-7알킬티오-페닐, 페닐-C1-7알콕시, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노, 모노- 또는 다이-C1-7알킬아미노-C1-7알킬, C1-7알카노일, C1-7알카노일아미노, C1-7알킬카보닐, C1-7알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C1-7알킬카바모일, C1-7알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C1-7알킬설폰아미노, C6-14아릴설폰아미노, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C1-7알콕시이고;

고리 C는 C3-10사이클로알킬, C5-10사이클로알케닐, C6-14아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-7알킬, 및 C2-7알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C1-4알킬, 및

C1-4알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고; 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

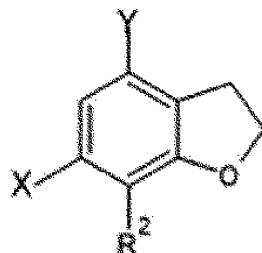
[청구항 15]

제14항에 있어서,

상기 화학식 10의 화합물은 화학식 5의 화합물을 카복시화시켜 얻은 것인

제조방법.

[화학식 5]



상기 식에서,

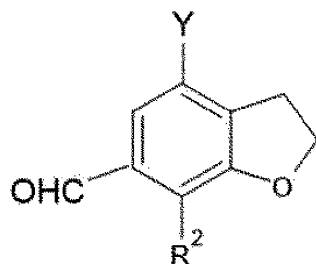
R^2 , X 및 Y 는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[청구항 16]

제14항에 있어서,

상기 화학식 10의 화합물은 화학식 6의 화합물의 알데히드기를 카복시기로 전환시켜 얻은 것인 화학식 9의 화합물의 제조방법.

[화학식 6]



상기 식에서,

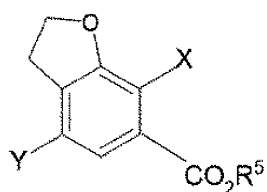
R^2 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[청구항 17]

제14항에 있어서,

상기 화학식 10의 화합물은 화학식 14의 화합물을 카복실화시켜 얻은 것인 화학식 9의 화합물의 제조방법.

[화학식 14]



상기 식에서,

X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이고,

R^5 는 C_{1-4} 알킬이다.

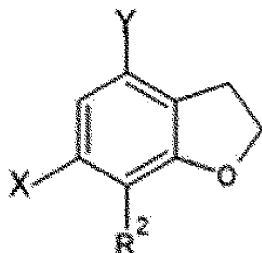
[청구항 18]

제16항에 있어서,

상기 화학식 6의 화합물은 화학식 5의 화합물의 X 치환기를 선택적으로

알데히드기로 전환시켜 얻은 것인 제조방법.

[화학식 5]



상기 식에서,

R^2 , X 및 Y 는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[청구항 19]

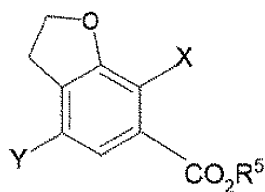
제16항에 있어서,

상기 화학식 6의 화합물은

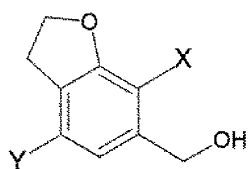
화학식 14의 화합물로부터 화학식 15의 화합물을 얻고,

화학식 15의 화합물로부터 화학식 6의 화합물을 얻는 단계를 거쳐 얻은 것인 제조방법.

[화학식 14]



[화학식 15]



상기 식에서,

X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이고,

R^5 는 C_{1-4} 알킬이다.