

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

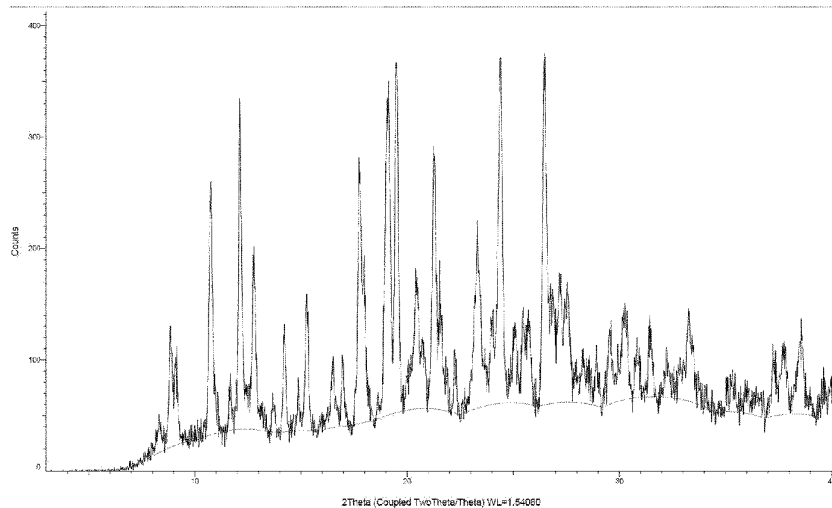
WO 2025/127790 A1

(43) 국제공개일
2025년 6월 19일 (19.06.2025) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류: C07D 495/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2024/096649
- (22) 국제출원일: 2024년 12월 10일 (10.12.2024)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2023-0180032 2023년 12월 12일 (12.12.2023) KR
- (71) 출원인: 주식회사 와이에스생명과학 (YS LIFE SCIENCE CO., LTD.) [KR/KR]; 18581 경기도 화성시 장안면 수정로 207 (KR).
- (72) 발명자: 김유빈 (KIM, U Bin); 18269 경기도 화성시 남양읍 화성시청역로 1, 106동 503호 (KR). 사이드하레디풀리 (SAIDHAREDDY, Puli); 16248 경기도 수원시 팔달구 팔달문로115번길 38, 102호 (KR). 유하이양 (YU, Haiyang); 201315 상하이 푸둥 뉴에어리어 후안키아오 로드 넘버 555, 빌딩 26 (CN). 명인수 (MYEONG, In-Soo); 41071 대구광역시 동구 메디밸리로 35, 802동 903호 (KR). 이승종 (LEE, Seung Jong); 18396 경기도 화성시 동탄원천로 382-37, 110동 1202호 (KR). 이기영 (LEE, Kee Young); 06642 서울특별시 서초구 서리풀4길 43, 101동 904호 (KR).
- (74) 대리인: 유수미 (YU, Su Mi); 06604 서울특별시 서초구 서초대로51길 14, 503호 새길특허법률사무소 (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: METHOD FOR PREPARING RELUGOLIX

(54) 발명의 명칭: 렐루골릭스의 제조방법



(57) Abstract: The present invention provides a method for economically preparing high-purity relugolix at high yield.

(57) 요약서: 본 발명은 고순도의 렐루골릭스를 고수율로 경제적으로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

[다음 쪽 계속]

WO 2025/127790 A1

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

발명의 설명

발명의 명칭: 렐루골릭스의 제조방법

기술분야

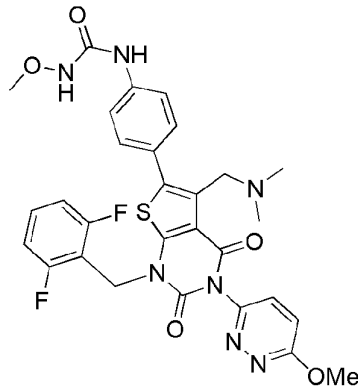
- [1] 본 발명은 렐루골릭스의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 고순도의 렐루골릭스를 고수율로 경제적으로 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 하기 화학식 1의 렐루골릭스(relugolix) (1-(4-(1-(2,6-디플루오로벤질)-5-((디메틸아미노)메틸)-3-(6-메톡시피리다진-3-일)-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라하이드로티아노[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-메톡시우레아)는 전립선암 치료제인 오르고빅스 (Orgovyx®)의 활성 약학적 성분(API)이다.

- [3] [화학식 1]

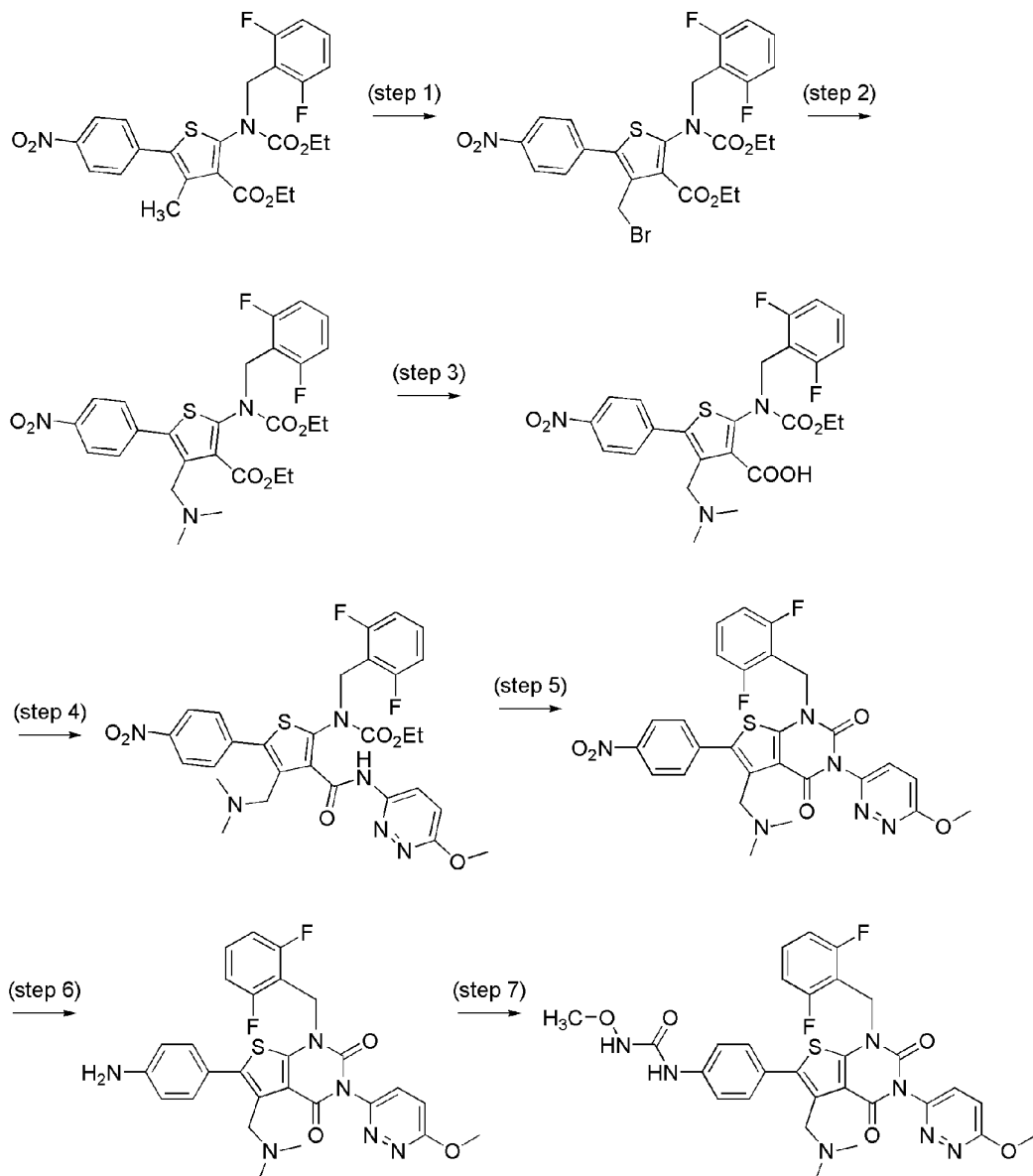
- [4]



- [5] 미국 특허 제10,150,778호에는 하기 반응식 1 과 같이, 에틸 2-((2,6-디플루오로벤질)(에톡시카보닐)아미노)-4-메틸-5-(4-니트로페닐)티오펜-3-카복실레이트를 출발물질로 사용하여 총 7 단계 공정에 의해 렐루골릭스를 제조하는 방법이 개시되어 있다.

- [6] [반응식 1]

- [7]



발명의 내용

기술적 과제

- [8] 본 발명의 한 목적은 고순도의 텔루골릭스를 고수율로 경제적으로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

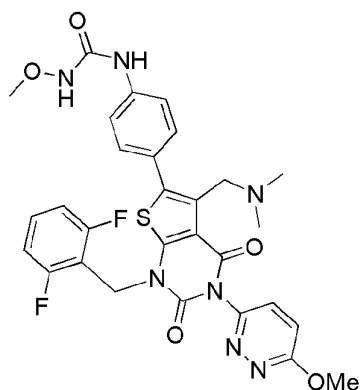
과제 해결 수단

- [9] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식 1의 텔루골릭스의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 제조방법은
- [10] (i) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 아미드 결합 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;

- [11] (ii) 하기 화학식 4의 화합물을 하기 화학식 5의 화합물로 알킬화 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계;
- [12] (iii) 하기 화학식 6의 화합물을 브로마이드화 반응시켜 하기 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계;
- [13] (iv) 하기 화학식 7의 화합물의 브로마이드를 디메틸아민염과 치환 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 수득하는 단계;
- [14] (v) 하기 화학식 8의 화합물의 니트로기를 환원 반응시키고 HBr과 반응시켜 하기 화학식 9의 화합물의 HBr 염을 수득하는 단계;
- [15] (vi) 하기 화학식 9의 화합물의 HBr 염을 카르보닐화제 및 메톡시 암모늄 염화물과 염기의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계;
- [16] (vii) 하기 화학식 10의 화합물을 에스테르 가수분해 반응시켜 하기 화학식 11의 화합물을 수득하는 단계;
- [17] (viii) 하기 화학식 11의 화합물을 커플링제 및 염기의 존재 하에 하기 화학식 12의 화합물과 탈수축합 반응시켜 하기 화학식 13의 화합물을 수득하는 단계; 및
- [18] (ix) 하기 화학식 13의 화합물을 염기의 존재 하에 에스테르 가수분해 반응시킨 후, 고리화 반응시키는 단계를 포함한다.

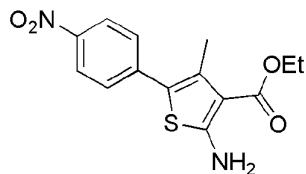
[19] [화학식 1]

[20]



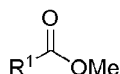
[21] [화학식 2]

[22]



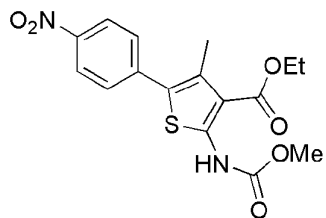
[23] [화학식 3]

[24]



[25] [화학식 4]

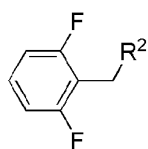
[26]



[27]

[화학식 5]

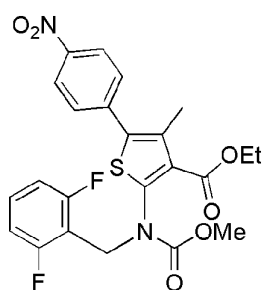
[28]



[29]

[화학식 6]

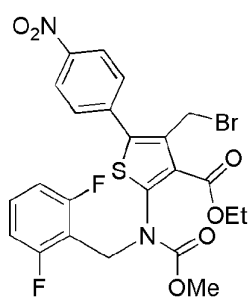
[30]



[31]

[화학식 7]

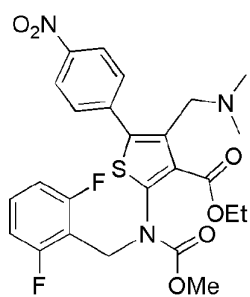
[32]



[33]

[화학식 8]

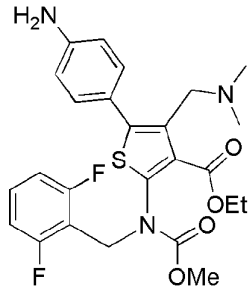
[34]



[35]

[화학식 9]

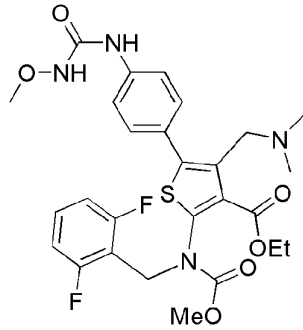
[36]



[37]

[화학식 10]

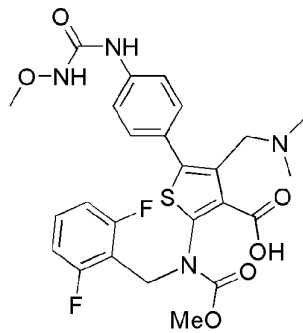
[38]



[39]

[화학식 11]

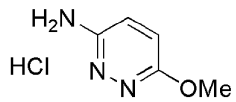
[40]



[41]

[화학식 12]

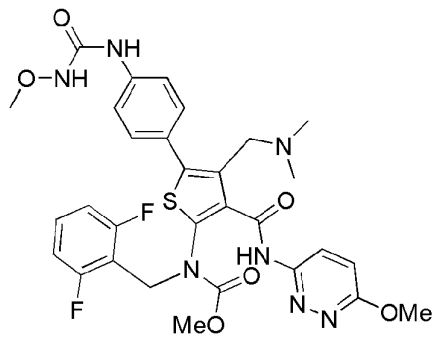
[42]



[43]

[화학식 13]

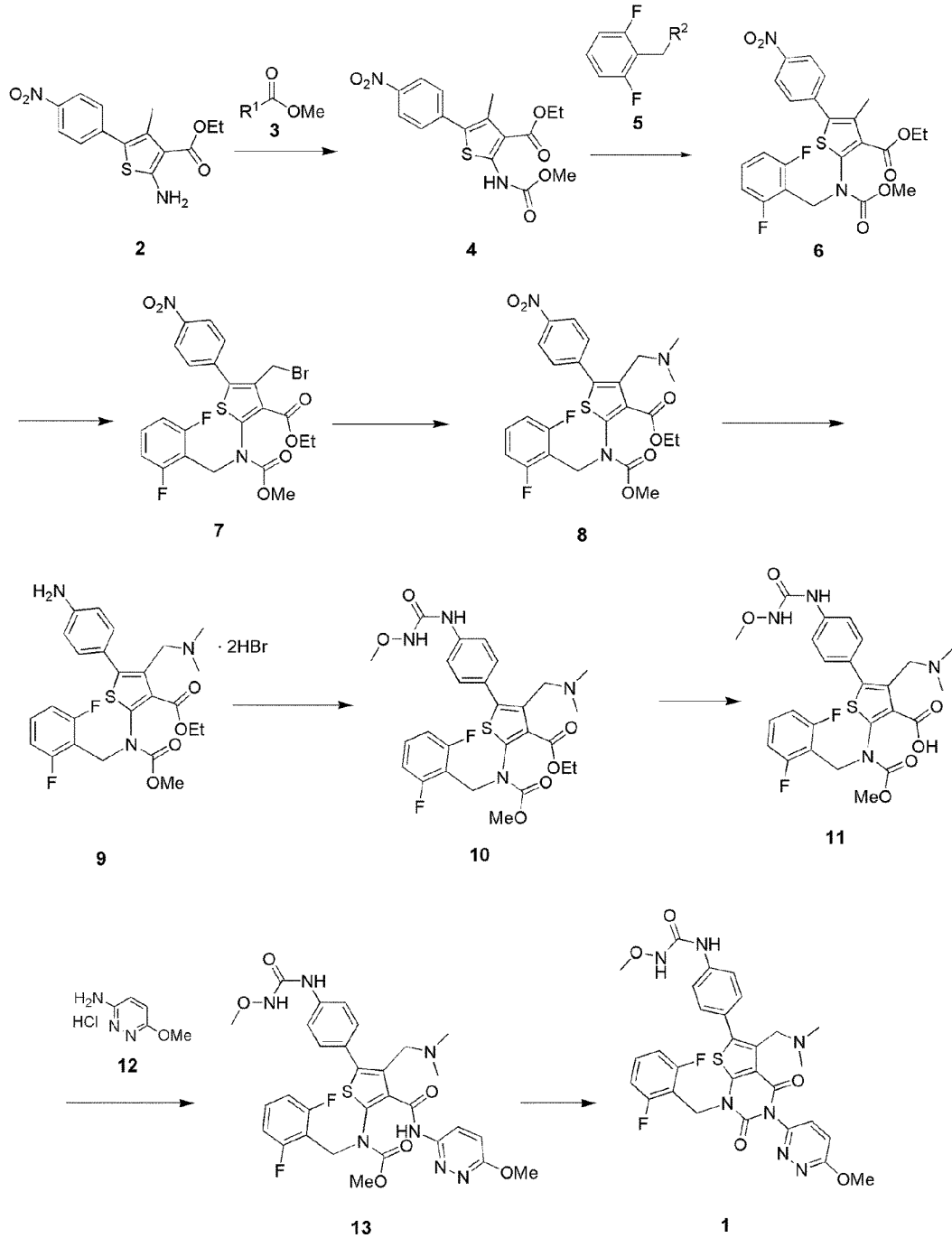
[44]



[45]

상기 식에서,

- [46] R^1 은 할로젠 원자 또는 수소 원자이고,
[47] R^2 는 할로젠 원자, 토실레이트기, 메실레이트기 또는 니트로벤젠설포네이트기이다.
[48]
[49] 이하, 본 발명의 제조방법을 하기 반응식 2를 참조로 보다 상세히 설명한다. 하기 반응식 2에 기재된 방법은 대표적으로 사용된 방법을 예시한 것일 뿐 반응시약, 반응조건 등은 경우에 따라 얼마든지 변경될 수 있다.
[50] [반응식 2]
[51]



[52]

[53] 제1단계: 화학식 4의 화합물의 제조

[54] 화학식 4의 화합물은 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 화합물과 아미드 결합 반응시켜 제조할 수 있다.

[55] 상기 화학식 3의 화합물로는 메틸 할로포르메이트 또는 메틸 하이드로젠 카보네이트를 예로 들 수 있다.

- [56] 상기 메틸 할로포르메이트로는 메틸 클로로포르메이트, 메틸 브로모포르메이트, 메틸 요오도포르메이트, 메틸 플루오로포르메이트 등이 사용될 수 있고, 특히 메틸 클로로포르메이트가 바람직하다.
- [57] 상기 화학식 3의 화합물은 화학식 2의 화합물 1몰에 대하여 1 내지 4몰, 바람직하기로는 2 내지 3몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [58] 상기 아미드 결합 반응은 염기의 존재 하에 또는 없이 수행할 수 있다.
- [59] 상기 염기는 특별히 제한되지 않으며, 공지의 염기를 사용할 수 있다.
- [60] 상기 아미드 결합 반응은 결합 시약의 존재 하에 또는 없이 수행할 수 있다.
- [61] 반응 용매로는 톨루엔, 헥산, 헵탄, 펜탄, 벤젠, 시클로헥산, 디에틸 에테르 등이 사용될 수 있으며, 특히 톨루엔이 바람직하다.
- [62] 반응 온도는 약 0 내지 200°C, 바람직하기로는 90 내지 110°C일 수 있다.
- [63] 반응 시간은 1 내지 24시간, 바람직하기로는 1 내지 4시간일 수 있다.
- [64]
- [65] **제2단계: 화학식 6의 화합물의 제조**
- [66] 화학식 6의 화합물은 화학식 4의 화합물을 화학식 5의 화합물로 알킬화 반응시켜 제조할 수 있다.
- [67] 상기 화학식 5의 화합물로는 2-(클로로메틸)-1,3-디플루오로벤젠, 2-(브로모메틸)-1,3-디플루오로벤젠, 2-(요오드메틸)-1,3-디플루오로벤젠, 2,6-디플루오로벤질 4-메틸벤젠술포산, 2,6-디플루오로벤질 메테인술포산, 2,6-디플루오로벤질 4-니트로벤젠술포산 등을 사용할 수 있다.
- [68] 상기 알킬화 반응은 염기의 존재 하에 또는 없이 수행할 수 있다.
- [69] 상기 염기는 특별히 제한되지 않으며, 공지의 염기를 사용할 수 있다.
- [70] 예를 들어, 상기 염기로는 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산 세슘, 수소화 나트륨, 수소화 칼륨 등을 사용할 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다. 특히, 상기 염기는 탄산 칼륨일 수 있다.
- [71] 상기 알킬화 반응은 촉매의 존재 하에 또는 없이 수행할 수 있다.
- [72] 상기 촉매로는 예를 들어 요오드화 칼륨, 요오드화 나트륨, 요오드화 세슘 등을 사용할 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다. 특히, 상기 촉매는 요오드화 칼륨일 수 있다.
- [73] 반응은 용매 존재 하에 수행된다. 반응 용매로는 반응이 진행되는 한 그 종류가 특별히 제한되지 않는다.
- [74] 예를 들어, 상기 반응 용매로는 DMF, DMC, NMP, DMSO, THF 등을 사용할 수 있으며, 바람직하기로는 DMF를 사용할 수 있다.
- [75] 반응 온도는 0 내지 100°C일 수 있으며, 바람직하게는 20 내지 30°C일 수 있다.
- [76] 반응 시간은 일반적으로 1 내지 48시간이며, 바람직하게는 18 내지 24시간일 수 있다.
- [77]
- [78] **제3단계: 화학식 7의 화합물의 제조**

- [79] 화학식 7의 화합물은 화학식 6의 화합물을 브로마이드화 반응시켜 제조할 수 있다.
- [80] 상기 브로마이드화 반응은 브로마이드화 시약을 사용하여 수행할 수 있다.
- [81] 상기 브로마이드화 시약으로는 예를 들어 N-브로모석신이미드(N-bromosuccinimide, NBS)를 사용할 수 있다.
- [82] 상기 브로마이드화 시약은 화학식 6의 화합물 1몰에 대하여 1 내지 5몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [83] 바람직하게는, 상기 브로마이드화 반응은 라디칼 생성 시약의 촉매량 존재 하에 수행될 수 있다.
- [84] 상기 라디칼 생성 시약으로는 예를 들어 아조비스이소부티로니트릴(AIBN)을 사용할 수 있다.
- [85] 상기 라디칼 생성 시약은 화학식 6의 화합물 1몰에 대하여 0.1 내지 0.3몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [86] 상기 반응 용매로는 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸아세트아미드, 에틸아세테이트와 아세토니트릴의 혼합 용매 등을 사용할 수 있다. 이때, 에틸아세테이트(EA):아세토니트릴(ACN)는 부피 기준으로 8:1일 수 있다.
- [87] 반응 온도는 0°C 내지 환류 온도일 수 있으며, 바람직하게는 70 내지 80°C일 수 있다.
- [88] 반응 시간은 3 내지 48시간일 수 있다.
- [89]
- [90] **제4단계: 화학식 8의 화합물의 제조**
- [91] 화학식 8의 화합물은 화학식 7의 화합물의 브로마이드를 디메틸아민염과 치환 반응시켜 제조할 수 있다.
- [92] 상기 치환 반응은 SN2 치환 반응일 수 있다.
- [93] 상기 디메틸아민염은 디메틸아민 염화수소, 디메틸아민 브롬화수소 및 디메틸아민 요오드화수소 중 하나 이상일 수 있으며, 바람직하게는 디메틸아민 염화수소일 수 있다.
- [94] 상기 디메틸아민염은 화학식 7의 화합물 1몰에 대하여 2 내지 8몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [95] 상기 치환 반응은 염기의 존재 하에 또는 없이 수행할 수 있다.
- [96] 상기 염기는 유기 염기 또는 무기 염기일 수 있다.
- [97] 상기 유기 염기로는 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등을 예로 들 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다.
- [98] 상기 무기 염기로는 세슘 탄산염, 칼륨 탄산염, 나트륨 탄산염 등의 알칼리 금속 탄산염; 또는 나트륨 수소화물, 칼륨 수소화물 등의 알칼리 금속 수소화물 등을 예로 들 수 있다. 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다.

- [99] 특히, 상기 염기로는 트리에틸아민을 사용하는 것이 바람직하다.
- [100] 상기 염기는 화학식 7의 화합물 1몰에 대하여 4 내지 10몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [101] 반응용매로는 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 테트라하이드로퓨란, 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 톨루엔, 클로로포름 등을 사용할 수 있다.
- [102] 반응 온도는 -10°C 내지 환류 온도일 수 있으며, 바람직하게는 0 내지 실온일 수 있다.
- [103] 반응 시간은 10분 내지 30시간일 수 있다.
- [104]
- [105] **제5단계: 화학식 9의 화합물 및 이의 HBr 염의 제조**
- [106] 화학식 9의 화합물은 화학식 8의 화합물의 니트로기를 환원 반응시켜 제조할 수 있다.
- [107] 상기 환원 반응은 산 존재 하에 환원제로서 금속을 사용하여 수행할 수 있다.
- [108] 상기 금속으로는 철(Fe), 주석(Sn), 아연(Zn), 구리(Cu) 또는 니켈(Ni)을 사용할 수 있으며, 바람직하기로는 철(Fe)을 사용할 수 있다.
- [109] 상기 금속은 화학식 8의 화합물 1몰에 대하여 1 내지 5몰, 바람직하기로는 2 내지 3몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [110] 상기 산으로는 염산, 황산, 아세트산, 포름산, 인산, 질산 등을 사용하여 할 수 있으며, 바람직하기로는 염산을 사용할 수 있다.
- [111] 반응 용매로는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, 다이옥산, 톨루엔, 염산 등을 사용할 수 있으며, 바람직하기로는 물을 사용할 수 있다.
- [112] 반응 온도는 0°C 내지 환류 온도일 수 있으며, 바람직하게는 실온일 수 있다.
- [113] 반응 시간은 일반적으로 1 내지 120시간, 바람직하게는 6 내지 14시간일 수 있다.
- [114] 화학식 9의 화합물의 HBr 염은 화학식 9의 화합물을 HBr과 반응시켜 제조할 수 있다.
- [115] 상기 화학식 9의 화합물의 HBr 염은 화학식 9의 화합물의 2HBr 염일 수 있다.
- [116] 상기 화학식 9의 화합물의 2HBr 염은 결정형(crystal)일 수 있다.
- [117] 화학식 9의 화합물은 끈적한 특성을 가지고 있으나, 화학식 9의 화합물의 2HBr 염은 결정형이기 때문에 공정시 조작성이 우수하고 순도도 높아져 이를 이용하여 제조되는 렐루골릭스의 순도 및 수율 측면에서도 유리하다.
- [118]
- [119] **제6단계: 화학식 10의 화합물의 제조**
- [120] 화학식 10의 화합물은 화학식 9의 화합물 또는 이의 HBr 염을 카르보닐화제 및 메톡시 암모늄 염화물과 염기의 존재 하에 반응시켜 제조할 수 있다.
- [121] 상기 카르보닐화제는 카르보닐디이미다졸(CDI)일 수 있다.

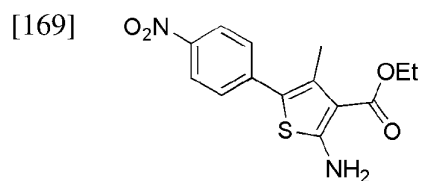
- [122] 상기 카르보닐화제는 화학식 9의 화합물 또는 이의 HBr 염 1몰에 대하여 1 내지 2몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [123] 상기 메톡시 암모늄 염화물은 화학식 9의 화합물 또는 이의 HBr 염 1몰에 대하여 1 내지 2몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [124] 상기 염기로는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘 등을 사용할 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다. 특히, 상기 염기는 트리에틸아민일 수 있다.
- [125] 상기 염기는 화학식 9의 화합물 또는 이의 HBr 염 1몰에 대하여 1 내지 5몰, 바람직하기로는 1 내지 2몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [126] 반응 용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 에틸아세테이트, 아세토니트릴 등을 사용할 수 있다.
- [127] 반응 온도는 0°C 내지 환류 온도일 수 있으며, 바람직하게는 실온일 수 있다.
- [128] 반응 시간은 10분 내지 24시간, 바람직하게는 10 내지 16시간일 수 있다.
- [129]
- [130] **제7단계: 화학식 11의 화합물의 제조**
- [131] 화학식 11의 화합물은 화학식 10의 화합물을 에스테르 가수분해 반응시켜 제조할 수 있다.
- [132] 상기 에스테르 가수분해 반응은 염기의 존재 하에 수행될 수 있다.
- [133] 상기 염기로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬 등을 사용할 수 있으며, 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다. 특히, 상기 염기는 수산화칼륨일 수 있다.
- [134] 상기 염기는 화학식 10의 화합물 1몰에 대하여 2 내지 10몰, 바람직하게는 5 내지 6몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [135] 반응 용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 물, 메탄올과 물의 혼합 용매, 또는 에탄올과 물의 혼합 용매 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 에탄올과 물의 혼합 용매를 사용할 수 있다.
- [136] 반응 온도는 0°C 내지 환류 온도일 수 있으며, 바람직하게는 실온일 수 있다.
- [137] 반응 시간은 30분 내지 36시간, 바람직하게는 12 내지 24시간일 수 있다.
- [138]
- [139] **제8단계: 화학식 13의 화합물의 제조**
- [140] 화학식 13의 화합물은 화학식 11의 화합물을 커플링제 및 염기의 존재 하에 화학식 12의 화합물과 탈수축합 반응시켜 제조할 수 있다.
- [141] 상기 커플링제로는 프로판포스폰산 무수물 (propanephosphonic acid anhydride, T3P), 1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리네인, 2,4,6-트리부틸-, 2,4,6-트리옥사이드 (1,3,5,2,4,6-Trioxatriphosphorinane, 2,4,6-tributyl-, 2,4,6-trioxide, T4P), 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄 (hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uronium, HATU), 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 염화물 (bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride, BOP-Cl) 및 1-에

틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, EDC·HCl)로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 T4P를 사용할 수 있다.

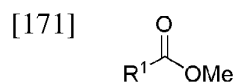
- [142] 상기 염기는 특별히 제한되지 않으며, 공지의 염기를 사용할 수 있다.
- [143] 예를 들어, 상기 염기로는 피리딘, 루티딘, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필 에틸아민 (DIPEA), t-부틸아민 등을 사용할 수 있다. 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다. 특히, 상기 염기는 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)일 수 있다.
- [144] 상기 화학식 12의 화합물은 화학식 11의 화합물 1몰에 대하여 1 내지 2몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [145] 상기 커플링제 및 염기는 화학식 11의 화합물 1몰에 대하여 각각 1 내지 3몰 및 1 내지 5몰의 양으로 사용될 수 있다.
- [146] 반응 용매는 반응이 진행되는 한 그 종류가 특별히 제한되지 않는다.
- [147] 예를 들어, 상기 반응 용매로는 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 디클로로메테인, 클로로포름 등이 있다.
- [148] 반응 온도는 0°C 내지 환류 온도일 수 있으며, 바람직하게는 0°C 내지 실온일 수 있다.
- [149] 반응 시간은 10분 내지 36시간일 수 있다.
- [150]
- [151] **제9단계: 화학식 1의 렐루콜릭스의 제조**
- [152] 화학식 1의 화합물은 화학식 13의 화합물을 염기의 존재 하에 에스테르 가수분해 반응시킨 후, 고리화 반응시켜 제조할 수 있다.
- [153] 상기 염기는 유기 염기 또는 무기 염기일 수 있다.
- [154] 상기 유기 염기로는 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등을 예로 들 수 있다. 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다.
- [155] 상기 무기 염기로는 세슘 탄산염, 칼륨 탄산염, 나트륨 탄산염 등의 알칼리 금속 탄산염; 또는 나트륨 수산화물, 칼륨 수산화물, 리튬 수산화물 등의 알칼리 금속 수산화물 등을 예로 들 수 있다. 이들은 단독으로 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수 있다.
- [156] 특히, 상기 염기로는 나트륨 메톡사이드를 사용하는 것이 바람직하다.
- [157] 반응 용매로는 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 물 등이 사용될 수 있다.
- [158] 반응 온도는 0°C 내지 환류 온도일 수 있으며, 바람직하게는 20°C 내지 30°C일 수 있다.
- [159] 반응 시간은 30분 내지 24시간일 수 있다.
- [160] 상기 화학식 1의 화합물은 결정형일 수 있다.
- [161]

- [162] 본 발명의 일 실시형태는 상기 화학식 9의 화합물의 HBr 염의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시형태에 따른 제조방법은
- [163] (i) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 아미드 결합 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;
- [164] (ii) 하기 화학식 4의 화합물을 하기 화학식 5의 화합물로 알킬화 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계;
- [165] (iii) 하기 화학식 6의 화합물을 브로마이드화 반응시켜 하기 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계;
- [166] (iv) 하기 화학식 7의 화합물의 브로마이드를 디메틸아민염과 치환 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 수득하는 단계; 및
- [167] (v) 하기 화학식 8의 화합물의 니트로기를 환원 반응시키고 HBr과 반응시키는 단계를 포함한다.

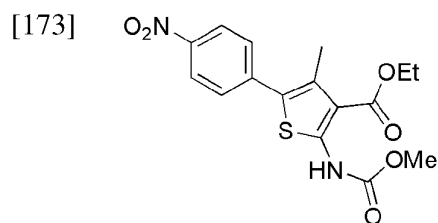
[168] [화학식 2]



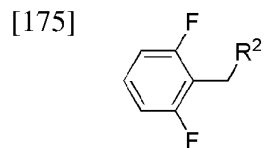
[170] [화학식 3]



[172] [화학식 4]

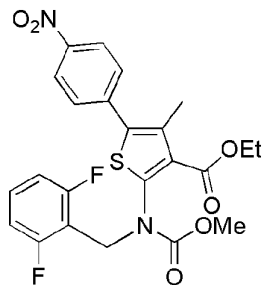


[174] [화학식 5]



[176] [화학식 6]

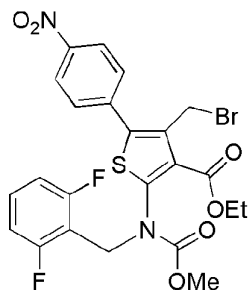
[177]



[178]

[화학식 7]

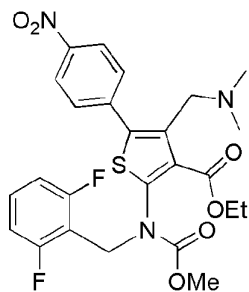
[179]



[180]

[화학식 8]

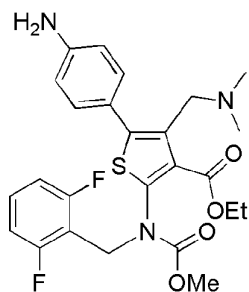
[181]



[182]

[화학식 9]

[183]



[184]

[185] 상기 단계 (i) 내지 (v)는 상기 화학식 1의 텔루골릭스의 제조방법에서 설명한 단계 (i) 내지 (v)와 동일한 바, 구체적인 설명을 생략한다.

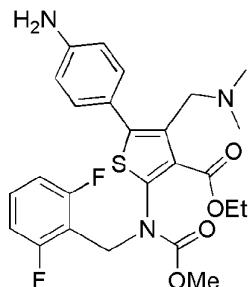
[186]

[187] 본 발명의 일 실시형태는 텔루골릭스의 제조 중간체인 하기 화학식 9의 화합물의 HBr 염에 관한 것이다.

[188]

[화학식 9]

[189]



[190]

[191] 상기 화학식 9의 화합물의 HBr 염은 상기 화학식 1의 렐루골릭스의 제조방법에서 설명한 바와 동일하다.

발명의 효과

[192] 본 발명의 제조방법에 따르면, 고순도의 렐루골릭스를 고수율로 경제적으로 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[193] 도 1은 화학식 9의 화합물의 2HBr 염의 X선 분말 회절도이다.

[194] 도 2는 화학식 1의 화합물의 X선 분말 회절도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[195] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

[196]

[197] 실시예 1: 화학식 4의 화합물의 제조

[198] 화학식 2의 화합물 (200g)의 톨루엔 (600 mL) 용액에 화학식 3의 화합물로서 메틸 클로로포르메이트 (124g)를 90 내지 100°C에서 점적으로 첨가하고, 화학식 2의 화합물이 1% 미만 남을 때까지(HPLC) 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 60 내지 70°C로 냉각한 후 에탄올을 점적으로 첨가하였다(1800 mL). 반응 혼합물을 0 내지 10°C로 냉각하고 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 케이크를 1000 mL 에탄올로 세척하였다. 세척된 반응 생성물을 진공 하에서 건조하여 화학식 4의 화합물 232.5 g을 얻었다(수율: 97.8%, 순도: 96.87%).

[199] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.73 (s, 1H).

[200]

[201] 실시예 2: 화학식 6의 화합물의 제조

[202] 화학식 4의 화합물 (55.4g)의 DMF (277~388 mL) 용액에 화학식 5의 화합물로서 2-(클로로메틸)-1,3-디플루오로벤젠 (27.2g), KI (27.76g), K_2CO_3 (25.22g)를 첨가하

고, 20 내지 30°C에서 20 내지 22시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 에틸 아세테이트 (EtOAc, 443 mL)와 물 (554 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성 층은 에틸 아세테이트 (443 mL)로 추가로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 물 (443 mL × 2)로 세척한 후, 유기 층을 진공 하에서 166 mL로 농축하였다. 그런 다음 20 내지 30°C로 냉각하였다. 20 내지 30°C에서 헵탄 (166 mL)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 헵탄/에틸 아세테이트 (1:1, v/v) 110 mL로 세척하였다. 고체를 수집한 다음 진공 하에서 건조하여 화학식 6의 화합물 63g을 얻었다(수율: 85%, 순도: 99.88%).

[203] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.30 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

[204]

[205] 실시예 3: 화학식 7의 화합물의 제조

[206] 화학식 6의 화합물 (198.8g)의 에틸 아세테이트 (1600 mL) 및 아세토니트릴 (200 mL) 용액에 N-브로모석신이미드 (NBS, 108.2g)와 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN, 6.66g)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 70 내지 75°C까지 가열하고 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 5% 염산 (수용액, 600 mL), 5% 탄산나트륨 (수용액, 600 mL), 및 물 (600 mL)을 첨가한 후 층을 분리하였다. 얻어진 유기 층을 별도의 분리 정제 과정 없이 후속 단계에 사용하였다.

[207]

[208] 실시예 4: 화학식 8의 화합물의 제조

[209] 디메틸아민 염화수소 (132g)의 아세토니트릴 (MeCN, 660mL) 용액에 트리에틸아민 (120g)을 첨가하고 반응 혼합물을 0 내지 5°C까지 냉각하였다. 이 반응 혼합물에 상기 실시예 3에서 얻은 유기층을 0 내지 5°C에서 점적으로 첨가한 후, 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 진공 하에서 농축하였다. 농축된 유기 잔여물에 MTBE (1320mL)을 첨가하고, 물 (1320mL)을 추가로 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 유기층에 2M HCl (수용액, 260 mL)을 첨가한 다음 층을 분리하였다. 수용층에 NaHCO₃ (9%, 수용액, 1320mL)를 추가한 다음, 에틸 아세테이트 (1320mL)를 추가하고 10분 동안 교반하였다. 층 분리를 하고, 유기층을 진공 하에서 건조하여 화학식 8의 화합물 202.84 g을 얻었다. (수율: 93.8%, 순도: 95.92%).

[210] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.29 - 8.19 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.09 - 4.95 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.24 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (brs, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H).

[211]

[212] 실시예 5: 화학식 9의 화합물 및 이의 2HBr 염의 제조

- [213] 화학식 8의 화합물 (230.06 g)에 4M 염산 (HCl 수용액, 1380mL)을 첨가하고 10 분 동안 교반하였다. 철 (Fe, 3.4 eq.)을 첨가하고 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 4M NaOH (수용액, 1750mL)를 첨가하여 pH를 8~9로 조절하고, 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)로 여과한 후 셀라이트를 에틸 아세테이트 (460mL) 로 세척하였다. 여과액에 에틸 아세테이트(1150mL)를 첨가한 후, 층을 분리하여 유기 층을 진공 하에서 건조하여 화학식 9의 화합물 190.0g을 얻었다(수율: 87.5%, 순도: 96.61%).
- [214] 화학식 9의 화합물(190.0g)에 에틸 아세테이트(1900mL)를 첨가한후 HBr 용액 (48% 수용액, 2.5 eq.)을 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 이어서 이소프로필알콜 (950 mL)를 첨가하고 7시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고체를 이소프로필알콜(570 mL)로 세척한 후 진공 하에서 건조하여 화학식 9의 화합물의 2HBr 염 249.4 g을 얻었다 (수율: 96.2%, 순도: 99.345%).
- [215] ^1H NMR (400 MHz, DMSO, d_6) δ ppm: 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz 3H).
- [216] 상기 화학식 9의 화합물의 2HBr 염의 X선 분말 회절 분석을 수행하여 그 결과를 하기 표 1 및 도 1에 나타내었다.
- [217] 도 1의 X선 분말 회절도에 나타난 특징적인 피크(peak)를 하기 표 1에 나타내었 으며, 여기서 '2 θ '는 회절각을, ' I/I_0 '는 피크(peak)의 상대강도를 의미한다. 회절각 은 $\pm 0.2^\circ$ 편차 범위를 갖는다.
- [218] 상기 X선 분말 회절 분석을 통해, 상기 수득된 화학식 9의 화합물의 2HBr 염이 결정형임을 확인하였다.

[표1]

	회절각(2 θ)	I/I_0 (%)
1	8.3	10.7
2	8.9	29.1
3	9.1	22.9
4	10.8	72.6
5	11.7	16.4
6	12.1	83.1
7	12.8	52.2
8	13.7	6.2
9	14.2	31.0
10	14.9	13.0

11	15.3	38.8
12	16.5	16.1
13	17.0	18.6
14	17.8	70.7
15	17.9	38.6
16	19.1	82.5
17	19.5	99.8
18	20.4	34.1
19	20.7	19.3
20	21.3	72.5
21	21.5	40.5
22	21.8	8.1
23	22.3	16.5
24	23.3	51.6
25	24.0	24.7
26	24.4	100
27	25.1	19.8
28	25.5	21.4
29	25.7	21.2
30	26.5	91.2
31	17.2	33.3
32	27.5	30.5
33	28.9	13.4
34	29.6	20.2
35	30.3	27.5
36	30.8	13.3
37	31.5	15.7
38	32.2	12.9
39	33.3	25.2
40	33.4	14.7

41	35.3	10.7
42	37.3	12.1
43	37.7	18.2
44	38.5	15.1

[220]

[221] 실시예 6: 화학식 10의 화합물의 제조

[222] 메톡시 암모늄 클로라이드 (methoxy ammonium chloride, MOAc) (1.5 eq.)의 디클로로메탄 (DCM, 180 mL) 용액에 트리에틸아민 (Et₃N, 1.5 eq.)을 첨가하고, 20 내지 30°C에서 질소 충전하여 카르보디이미드 (CDI, 1.4 eq.)를 첨가하고 반응 혼합물을 20 내지 30°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어 화학식 9의 화합물의 2HBr 염 (45.2g)을 첨가하고 7시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (226 mL)을 첨가하고 층을 분리한 후, 유기층을 다시 물 (226mL)로 세척하였다. 유기층을 따로 두고, 수층을 합하여 디클로로메탄 (DCM, 226mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합한 후 농축하여 화학식 10의 화합물 37.6g을 얻었다(수율: 96%, 순도: 98.813%).

[223] ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm: 7.61 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.96 - 6.72 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.72 (dd, *J* = 31.4, 11.2 Hz, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.04 (d, *J* = 9.6 Hz, 7H), 1.65 (s, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

[224]

[225] 실시예 7: 화학식 11의 화합물의 제조

[226] 화학식 10의 화합물 56g의 물 (H₂O, 170 mL) 및 에탄올 (EtOH, 170 mL) 용액에 수산화칼륨 (KOH, 30.22g)을 첨가하고 반응 혼합물을 10 내지 20°C로 가열하여 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 에탄올을 제거한 후 물을 첨가하고 이소프로필 아세테이트 (IPAc, x3)로 추출하였다. 층을 분리한 후, 수용층의 pH를 1N 염산을 사용하여 5 내지 6으로 조정하였다. 수용층을 디클로로메탄 (DCM, 448 mL x3)으로 추출한 후, 유기 추출물을 합한 다음 물 (280 mL)을 첨가하여 원하는 화학식 11의 화합물을 응고시켰다. 전체 혼합물을 여과하여 고체를 건조시켜 화학식 11의 화합물 33.9g을 얻었다(수율: 63%, 순도: 93.80%).

[227] ¹H NMR (400 MHz, DMSO, *d*₆) δ ppm: 9.90 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 4.94 (brs, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.65 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.41 (s, 6H).

[228]

[229] 실시예 8: 화학식 13의 화합물의 제조

[230] 화학식 11의 화합물 33.9g의 N,N-디메틸아세트아미드 (DMAc, 100 mL) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA, 3eq.)과 화학식 12의 화합물 (1.5 eq.)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40 내지 50°C로 가열하였다. 이어 50% T4P 용액 (EtOAc, 2eq.)을 같은 온도에서 천천히 첨가하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 8 내지 9로 조정하기 위해 10% 탄산칼륨 (K_2CO_3) 수용액을 첨가한 후, 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 두 번 추출하였다. 층을 분리한 후, 합쳐진 유기 추출물을 물로 두 번 세척한 다음, 유기 층을 200mL 로 농축하였다. 농축된 혼합물을 여과한 후, 고체를 진공 하에서 건조시켜 화학식 13의 화합물 32.3g을 얻었다(수율: 79.7%, 순도: 92.98%).

[231] 1H NMR (400 MHz, DMSO, d_6) δ ppm: 13.97 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 7.21 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 6.96 - 6.97 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.11 (s, 6H).

[232]

[233] 실시예 9: 화학식 1의 화합물의 제조

[234] 화학식 13의 화합물 32.3g의 메탄올 (MeOH, 130 mL) 용액에 30% 나트륨 메톡사이드 (MeONa) 메탄올 용액 (1.5 eq.)을 첨가하고, 20 내지 30°C에서 2시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트 (EtOAc) 중 2M 염산 (HCl)을 첨가하여 pH를 3 내지 4로 조정하였다. 그런 다음, 10% 탄산 칼륨 (K_2CO_3) 수용액을 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 반응 혼합물을 농축하여 유기 용매를 제거하고, 수성 잔여물에 디클로로메탄 (DCM, 160 mL)을 첨가하였다. 그리고 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 물 (160 mL)로 두 번 세척한 후, 합한 유기 추출물을 농축하였다. 유기 농축물에 에틸아세테이트 (EtOAc, 33 mL)를 첨가하고, 15 내지 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하여 크로마토그래피로 정제하여 화학식 1의 화합물 19.9g을 얻었다(수율: 64.8%, 순도: 98.95%).

[235] 1H NMR (400 MHz, DMSO, d_6) δ ppm: 2.06 (s, 6H), 3.54 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 5.30 (dd, $J_1 = 36$ Hz, $J_2 = 16$ Hz 2H), 7.13 - 7.19 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).

[236] ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO, d_6) δ : 41.34, 44.94, 53.21, 55.41, 64.43, 110.73, 110.91, 111.08, 112.25, 112.49, 115.08, 120.00, 125.96, 130.39, 131.57, 132.12, 132.32, 133.13, 140.10, 149.87, 150.54, 153.16, 157.36, 158.31, 160.22, 160.29, 162.70, 162.77, 165.42.

[237]

- [238] 상기 화학식 1의 화합물의 X선 분말 회절 분석을 수행하여 그 결과를 하기 표 2 및 도 2에 나타내었다.
- [239] 도 2의 X선 분말 회절도에 나타난 특징적인 피크(peak)를 하기 표 2에 나타내었으며, 여기서 '2 θ '는 회절각을, 'I/I₀'는 피크(peak)의 상대강도를 의미한다. 회절각은 $\pm 0.2^\circ$ 편차 범위를 갖는다.
- [240] 상기 X선 분말 회절 분석을 통해, 상기 수득된 화학식 1의 화합물이 결정형임을 확인하였다.

[241] [표2]

	회절각(2 θ)	상대 강도 [%]
1	7.5	3.7
2	9.0	55.9
3	10.1	34.4
4	10.3	7.4
5	11.5	15.6
6	12.2	41.0
7	12.5	8.9
8	13.3	10.9
9	13.5	4.0
10	15.0	16.1
11	15.9	2.0
12	16.7	100
13	17.5	59.1
14	18.2	8.2
15	18.9	15.6
16	19.5	18.5
17	20.2	11.9
18	20.8	1.7
19	21.5	9.6
20	22.1	23.4
21	22.4	44.8
22	22.9	43.1
23	23.1	18.5

24	23.7	13.6
25	24.5	8.5
26	25.1	3.6
27	25.4	2.7
28	25.8	2.3
29	26.4	4.6
30	26.8	13.0
31	27.6	23.0
32	28.0	3.7
33	28.4	3.1
34	29.1	16.9
35	29.8	12.3
36	30.4	2.6
37	31.2	2.4
38	31.5	2.0
39	33.0	6.7
40	34.2	5.8
41	34.9	5.3
42	35.4	2.3
43	35.6	15.0
44	36.7	2.3
45	37.5	2.2
46	38.2	2.4
47	38.5	1.1

[242]

[243] 실시예 10: 화학식 1의 화합물의 정제

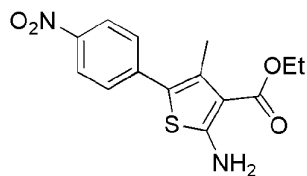
[244] 상기 실시예 9에서 얻은 화학식 1의 화합물을 용기에 넣고 디메틸설폭사이드 (DMSO) 40 mL를 가하여 40°C에서 교반하여 완전히 용해시켰다. 이어서 활성탄 (activated carbon) (×0.05)을 첨가하고 같은 온도에서 30분간 추가로 교반한 후, 여과를 통해 활성탄을 제거하였다. 여과된 용액을 35°C로 냉각한 뒤 형태 I의 씨앗 화합물(미국특허 제10,464,945호의 실시예 8에서 제조된 결정형)을 가하고, 온도를 50°C까지 상승시켜 2시간 동안 교반하였다. 이후 다시 온도를 35°C로 낮추고,

50°C로 재가열한 뒤 에탄올 40mL를 첨가하였다. 상기 혼합물을 40°C로 냉각시킨 후, 형태 I의 씨앗 화합물을 추가하여 35°C로 다시 냉각시켰다. 그 다음 1시간 동안 교반하고, 온도를 20°C로 낮춘 후 또 다시 1시간 교반하였다. 최종적으로 혼합물을 여과하고, 에탄올 40 mL로 세척한 뒤, 50°C에서 진공 건조기를 이용하여 건조하여 화학식 1의 화합물 16.0g을 얻었다(수율: 80%, 순도: 99.86%).

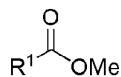
청구범위

- [청구항 1] (i) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 아미드 결합 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;
- (ii) 하기 화학식 4의 화합물을 하기 화학식 5의 화합물로 알킬화 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계;
- (iii) 하기 화학식 6의 화합물을 브로마이드화 반응시켜 하기 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계;
- (iv) 하기 화학식 7의 화합물의 브로마이드를 디메틸아민염과 치환 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 수득하는 단계;
- (v) 하기 화학식 8의 화합물의 니트로기를 환원 반응시키고 HBr과 반응시켜 하기 화학식 9의 화합물의 HBr 염을 수득하는 단계;
- (vi) 하기 화학식 9의 화합물의 HBr 염을 카르보닐화제 및 메톡시 암모늄 염화물과 염기의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계;
- (vii) 하기 화학식 10의 화합물을 에스테르 가수분해 반응시켜 하기 화학식 11의 화합물을 수득하는 단계;
- (viii) 하기 화학식 11의 화합물을 커플링제 및 염기의 존재 하에 하기 화학식 12의 화합물과 탈수축합 반응시켜 하기 화학식 13의 화합물을 수득하는 단계; 및
- (ix) 하기 화학식 13의 화합물을 염기의 존재 하에 에스테르 가수분해 반응시킨 후, 고리화 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 렐루골릭스의 제조방법:

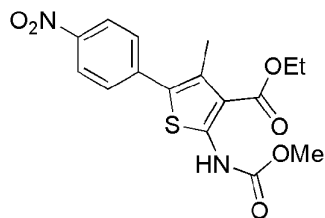
[화학식 2]



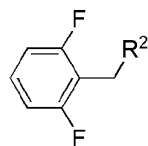
[화학식 3]



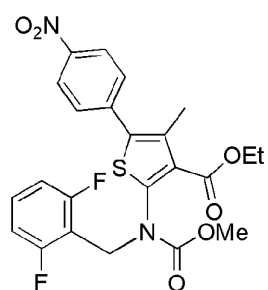
[화학식 4]



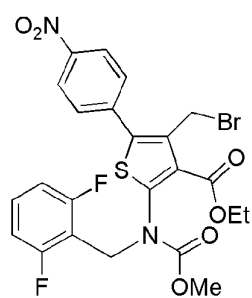
[화학식 5]



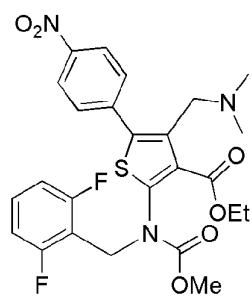
[화학식 6]



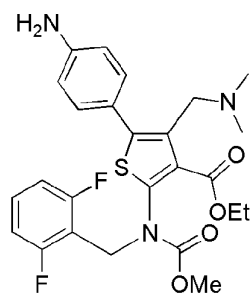
[화학식 7]



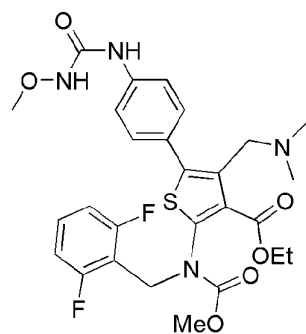
[화학식 8]



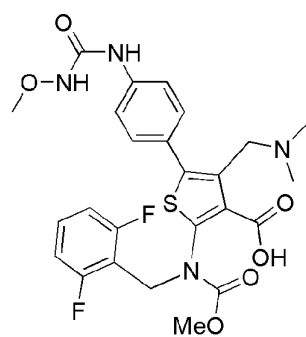
[화학식 9]



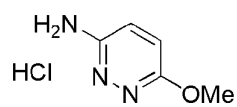
[화학식 10]



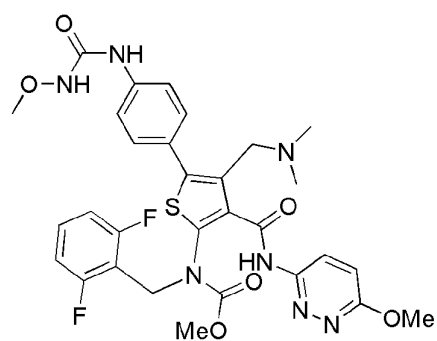
[화]학식 11]



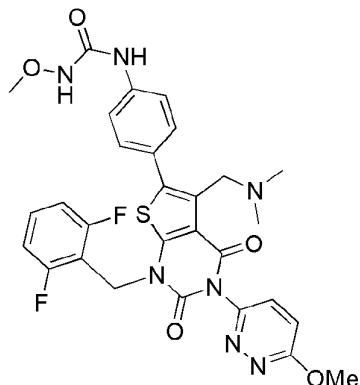
[화]학식 12]



[화]학식 13]



[화]학식 1]



상기 식에서,

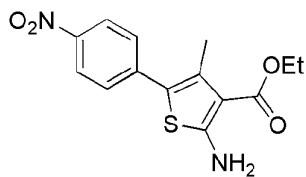
R¹은 할로젠 원자 또는 수소 원자이고,

R²는 할로젠 원자, 토실레이트기, 메실레이트기 또는 니트로벤젠설포네이트기이다.

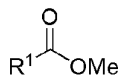
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 단계 (ii)에서 알킬화 반응은 염기 및 촉매의 존재 하에 수행되는 제조방법.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 염기는 탄산 칼륨이고, 상기 촉매는 요오드화 칼륨인 제조방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 단계 (iii)에서 상기 브로마이드화 반응은 브로마이드화 시약을 사용하여 라디칼 생성 시약의 존재 하에 수행되는 제조방법.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 브로마이드화 시약은 N-브로모석신이미드이고, 상기 라디칼 생성 시약은 아조비스이소부티로니트릴인 제조방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 단계 (iv)에서 상기 디메틸아민염은 디메틸아민 염화수소, 디메틸아민 브롬화수소 및 디메틸아민 요오드화수소 중 하나 이상인 제조방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 단계 (iv)에서 상기 치환 반응은 염기의 존재 하에 수행되는 제조방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 염기는 트리에틸아민인 제조방법.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 단계 (v)에서 상기 환원 반응은 산 존재 하에 환원제로서 금속을 사용하여 수행되는 제조방법.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 단계 (vi)에서 상기 카르보닐화제는 카르보닐디이미다졸(CDI)인 제조방법.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, 단계 (vi)에서 상기 염기는 트리에틸아민인 제조방법.
- [청구항 12] 제1항에 있어서, 단계 (vii)에서 상기 에스테르 가수분해 반응은 염기의 존재 하에 수행되는 제조방법.
- [청구항 13] 제12항에 있어서, 상기 염기는 수산화칼륨인 제조방법.

- [청구항 14] 제1항에 있어서, 단계 (viii)에서 상기 커플링제는 1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리네인, 2,4,6-트리부틸-, 2,4,6-트리옥사이드 (1,3,5,2,4,6-Trioxatriphosphorinane, 2,4,6-tributyl-, 2,4,6-trioxide, T4P)인 제조방법.
- [청구항 15] 제1항에 있어서, 단계 (viii)에서 상기 염기는 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)인 제조방법.
- [청구항 16] 제1항에 있어서, 단계 (ix)에서 상기 염기는 나트륨 메톡사이드인 제조방법.
- [청구항 17] (i) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 아미드 결합 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;
 (ii) 하기 화학식 4의 화합물을 하기 화학식 5의 화합물로 알킬화 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계;
 (iii) 하기 화학식 6의 화합물을 브로마이드화 반응시켜 하기 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계;
 (iv) 하기 화학식 7의 화합물의 브로마이드를 디메틸아민염과 치환 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 수득하는 단계; 및
 (v) 하기 화학식 8의 화합물의 니트로기를 환원 반응시키고 HBr과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 9의 화합물의 HBr 염의 제조방법:

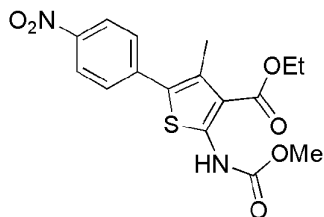
[화학식 2]



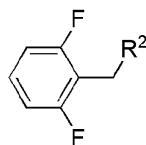
[화학식 3]



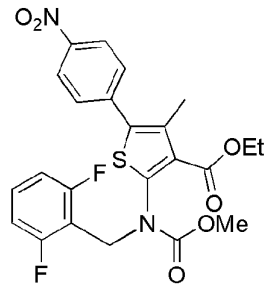
[화학식 4]



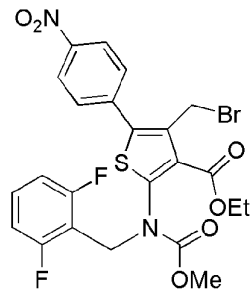
[화학식 5]



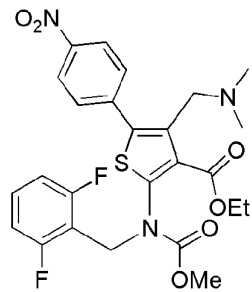
[화학식 6]



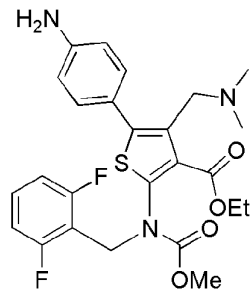
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 9]



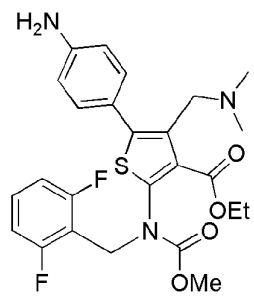
상기 식에서,

R^1 은 할로젠 원자 또는 수소 원자이고,

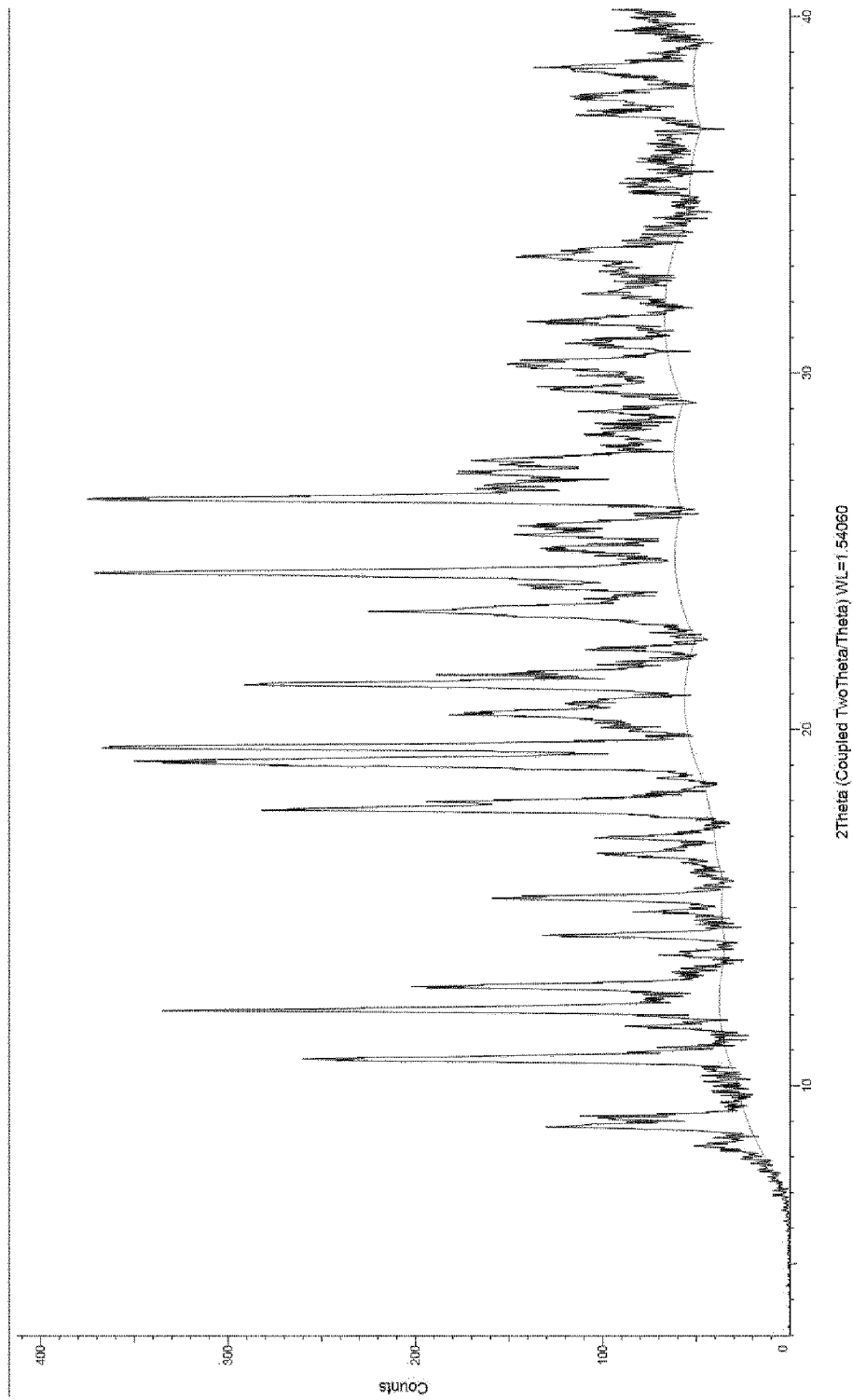
R^2 는 할로젠 원자, 토실레이트기, 메실레이트기 또는 니트로벤젠설포네이트기이다.

[청구항 18] 하기 화학식 9의 화합물의 HBr 염:

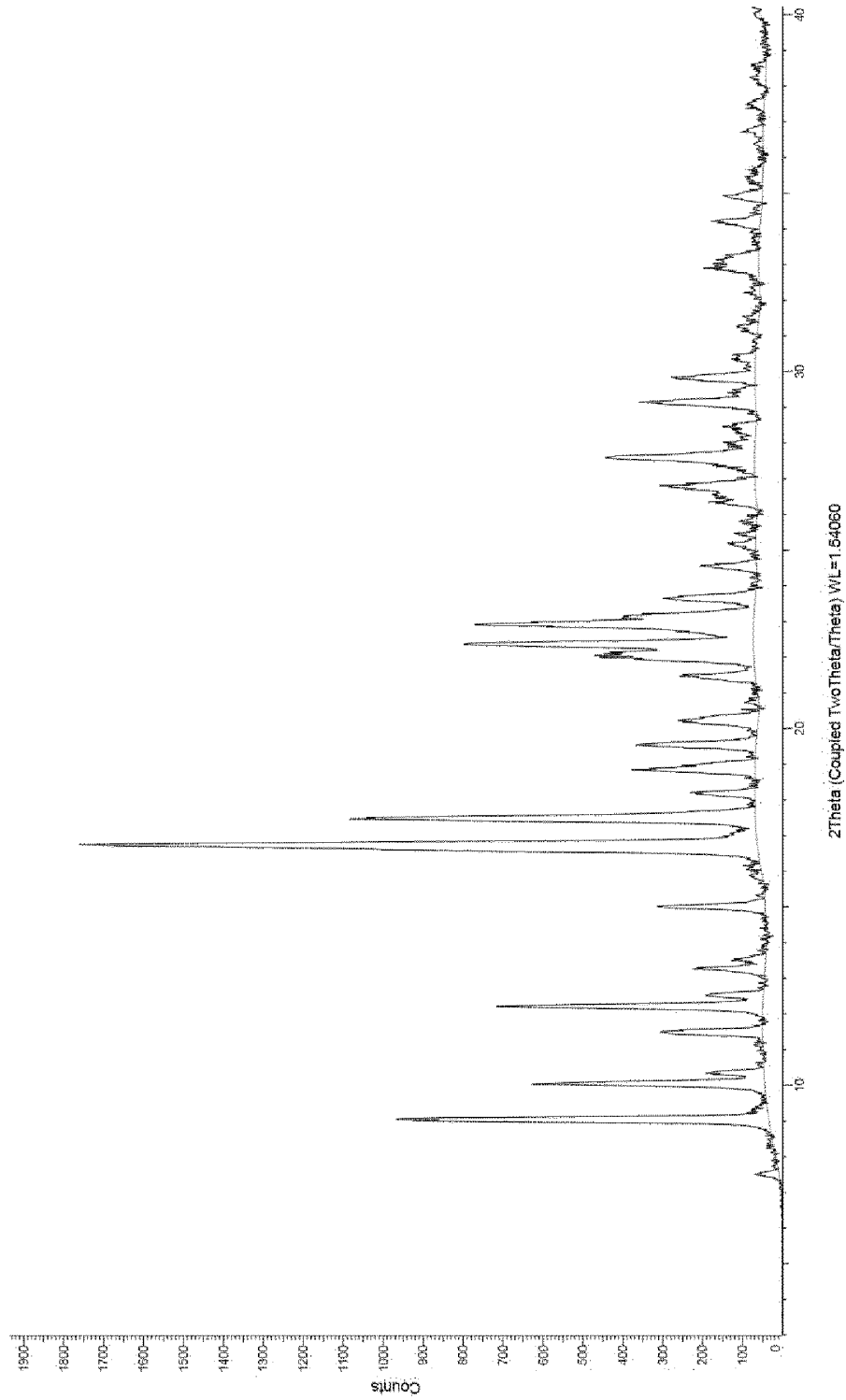
[화학식 9]



[도1]



[도2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/096649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 495/04(2006.01); A61K 31/519(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 495/04(2006.01); B01J 23/89(2006.01); C07D 333/38(2006.01); C07D 409/12(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: 렐루골릭스(relugolix), 제조 방법(preparing method), HBr 염(HBr salt), 아마이드 결합(amide bonding), 알킬화(alkylation), 브롬화(bromination), 치환(substitution), 염기(base), 에스테르 가수분해(ester hydrolysis), 고리화 반응(cyclization reaction)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 111333633 A (JIANGXI QINGFENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 26 June 2020 (2020-06-26) See claims 5 and 6; and paragraphs [0014], [0024], [0025], [0032], [0039]-[0041], [0045], [0052], [0053], [0060], [0063], [0065], [0066], [0069], [0074]-[0077], [0089], [0116], [0123] and [0130].	18
Y		1-17
Y	MIWA, K. et al. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxypyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. Journal of medicinal chemistry. 2011, vol. 54, pp. 4998-5012. See formula 2a.	1-17
A	US 2023-0357267 A1 (SCINOPHARM TAIWAN, LTD.) 09 November 2023 (2023-11-09) See claims 1-12, 14 and 24.	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 April 2025

Date of mailing of the international search report

03 April 2025

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/096649**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113501830 A (SHANDONG BESTCOMM PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 15 October 2021 (2021-10-15) See claims 1-9.	1-18
A	CN 114409629 A (ZHEJIANG KEJIANG BIOMEDICAL CO., LTD.) 29 April 2022 (2022-04-29) See claim 1; and paragraphs [0016], [0017] and [0030].	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/096649

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111333633	A	26 June 2020	CN	111333633	B	20 October 2023
US	2023-0357267	A1	09 November 2023	IL	316667	A	01 December 2024
				TW	202345840	A	01 December 2023
				WO	2023-214935	A1	09 November 2023
CN	113501830	A	15 October 2021	None			
CN	114409629	A	29 April 2022	CN	114409629	B	29 December 2023

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 495/04(2006.01); A61K 31/519(2006.01)i		
B. 조사된 분야		
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 495/04(2006.01); B01J 23/89(2006.01); C07D 333/38(2006.01); C07D 409/12(2006.01)		
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 렐루골릭스(relugolix), 제조 방법(preparing method), HBr 염(HBr salt), 아마이드 결합(amide bonding), 알킬화(alkylation), 브롬화(bromination), 치환(substitution), 염기(base), 에스테르 가수분해(ester hydrolysis), 고리화 반응(cyclization reaction)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	CN 111333633 A (JIANGXI QINGFENG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2020.06.26 청구항 5, 6; 단락 [0014], [0024], [0025], [0032], [0039]-[0041], [0045], [0052], [0053], [0060], [0063], [0065], [0066], [0069], [0074]-[0077], [0089], [0116], [0123], [0130]	18
Y		1-17
Y	MIWA, K. 등, "Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl]phenyl}-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor", Journal of medicinal chemistry, 2011, 제54권, 페이지 4998-5012 도식 2a	1-17
A	US 2023-0357267 A1 (SCINOPHARM TAIWAN, LTD.) 2023.11.09 청구항 1-12, 14, 24	1-18
A	CN 113501830 A (SHANDONG BESTCOMM PHARMACEUTICAL CO., LTD. 등) 2021.10.15 청구항 1-9	1-18
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2025년04월02일(02.04.2025)		국제조사보고서 발송일 2025년04월03일(03.04.2025)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	CN 114409629 A (ZHEJIANG KEJIANG BIOMEDICAL CO., LTD.) 2022.04.29 청구항 1; 단락 [0016], [0017], [0030]	1-18

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 111333633 A	2020/06/26	CN 111333633 B	2023/10/20
US 2023-0357267 A1	2023/11/09	IL 316667 A	2024/12/01
		TW 202345840 A	2023/12/01
		WO 2023-214935 A1	2023/11/09
CN 113501830 A	2021/10/15	없음	
CN 114409629 A	2022/04/29	CN 114409629 B	2023/12/29