



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0134342
(43) 공개일자 2024년09월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 217/02 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01) C07C 211/06 (2006.01) C07C 211/27 (2006.01) C07C 211/35 (2006.01) C07C 271/22 (2006.01) C07D 295/027 (2006.01)	(71) 출원인 알콘 인코포레이티드 스위스 프리부르 뤼 루이-다프리 6 (우편번호: 1701)
(52) CPC특허분류 C07D 217/02 (2013.01) A61K 31/472 (2013.01)	(72) 발명자 맥클루어 마이클 스콧 미국 27513 노스캐롤라이나 캐리 몬라비아 레인 115
(21) 출원번호 10-2024-7026239	밍클러 다니엘 프랜시스 미국 27615 노스캐롤라이나 롤리 틸우드 플레이스 1709
(22) 출원일자(국제) 2022년11월02일 심사청구일자 없음	하셀 토마스 프랜시스 벨슨 미국 27502 노스캐롤라이나 에이펙스 블래든 레이 크스 코브 2804
(85) 번역문제출일자 2024년08월05일	(74) 대리인 김진희, 김태홍
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/079176	
(87) 국제공개번호 WO 2023/136942 국제공개일자 2023년07월20일	
(30) 우선권주장 63/298,751 2022년01월12일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 ROCK 억제제를 제조하기 위한 합성 중간체 및 개선된 방법

(57) 요약

본원에서 제공된 것은 네타르수달 및 이의 중간체를 고수율 및 대량의 상업적 스케일로 합성하는 방법이다. 이 합성에서 핵심 중간체는 재결정화에 의해 용이하게 정제되는 것으로 밝혀진 염인 피페리딘 (S)-3-(((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로파노에이트의 제조이다.

(52) CPC특허분류

C07C 211/06 (2013.01)

C07C 211/27 (2013.01)

C07C 211/35 (2013.01)

C07C 271/22 (2013.01)

C07D 295/027 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

C07C 2601/14 (2017.05)

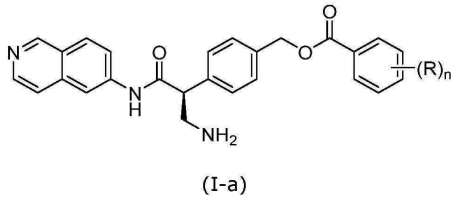
명세서

청구범위

청구항 1

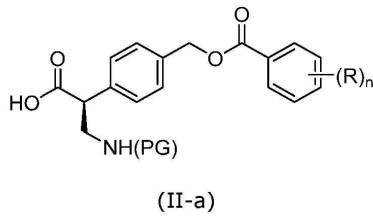
(a) 하기 화학식 (II-a)의 화합물을 6-아미노이소퀴놀린과 반응시켜 하기 화학식 (III-a)의 화합물을 형성하는 단계; 및

(b) 질소 보호기를 제거하여 하기 화학식 (I-a)의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 (I-a)의 화합물의 합성 방법:



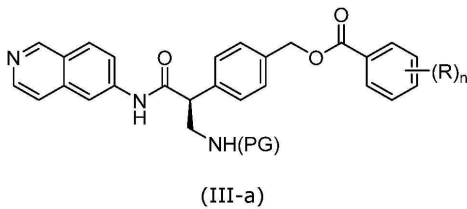
화학식 (I-a),

식 중 각각의 R은 C₁-C₄ 알킬, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이다;



화학식 (II-a),

식 중 PG는 질소 보호기이다;

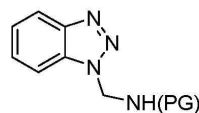


화학식 (III-a),

식 중 각각의 R은 C₁₋₄ 알킬, 할로젠, C₁₋₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0 내지 3의 정수이다.

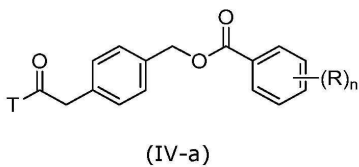
청구항 2

제1항에 있어서,



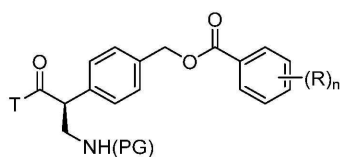
(a) 하기 화학식 (IV-a)의 화합물을 PG가 질소 보호기인 화합물을 형성하는 단계:

와 반응시켜 하기 화학식 (V-a)의



화학식 (IV-a),

식 중 각각의 R은 C₁-C₄ 알킬, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이고; T는 키랄 보조제이다;



(V-a)

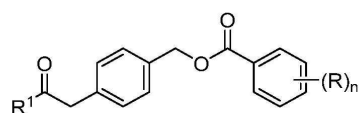
화학식 (V-a),

식 중 각각의 R은 C₁-C₄ 알킬, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이고; T는 키랄 보조제이다; 및

(b) 키랄 보조제를 제거하여 화학식 (II-a)의 화합물을 형성하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 3

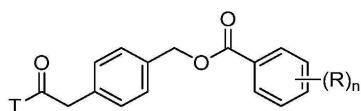
제2항에 있어서, 하기 화학식 (VIII-a)의 화합물을 하기 화학식 (IV-a)의 화합물로 전환시키는 단계를 더 포함하는 방법:



(VIII-a)

화학식 (VIII-a),

식 중 각각의 R은 C₁-C₄ 알킬, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이고; R₁은 할로젠, OR^a, OC(O)R^b, SR^a, 또는 SC(O)R^b이며; 여기서 R^a는 H, 알킬 또는 아릴이고, R^b는 알킬 또는 아틸이다;



(IV-a)

화학식 (IV-a),

식 중 각각의 R은 C₁-C₄ 알킬, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이고; T는 키랄 보조제이다.

청구항 4

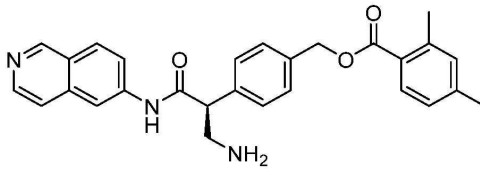
2-아미노에탄올, 모르폴린, 피페리딘, 디벤질아민, 디시클로헥실아민, 디이소프로필아민, 벤질아민, 피페라진, DMAP 목록으로부터 선택된 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로판산의 아민 염.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2이고 각각의 R이 메틸인 방법.

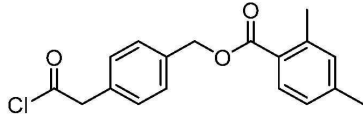
청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I-a)의 화합물이 하기인 방법:



청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 화학식 (VIII-a)의 화합물이 하기인 방법:

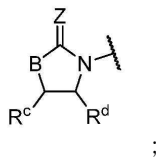


청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 방법.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, T가 하기인 방법:



식 중,

Z는 S 또는 O이고;

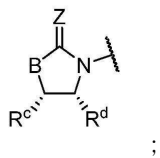
B는 S 또는 O이며;

R^c는 수소, 시클로알킬, C₃-C₇ 분지형 알킬 또는 아릴이고;

R^d는 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₇ 분지형 알킬; 아릴알킬 또는 아릴이다.

청구항 10

제9항에 있어서, T가 하기인 방법:



식 중,

Z는 S 또는 O이고;

B는 S 또는 O이며;

R^c는 수소 또는 아릴이고;

R^d는 C₁-C₄ 알킬, 아릴알킬 또는 아릴이다.

청구항 11

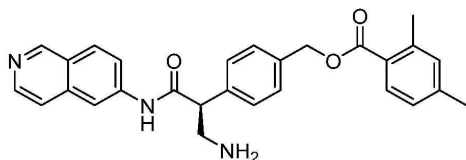
(S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로판산을 반응시켜 아민염을 형성하고, 그 염을 재결정화한 다음 정제된 염을 그 후 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로판산으로 다시 전환시키는 것인, (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로판산의 정제 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 아민염을 형성하는데 사용된 아민이 피페리딘인 방법.

청구항 13

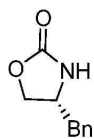
하기 화학식의 화합물의 합성 방법으로서:



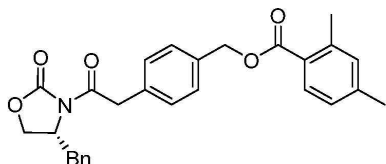
;

(a) 를 염소화제와 반응시켜 산 염화물을 형성하는 단계;

(b) 산 염화물을 n-헵탄으로부터 결정화하여 정제된 산 염화물을 형성하는 단계;

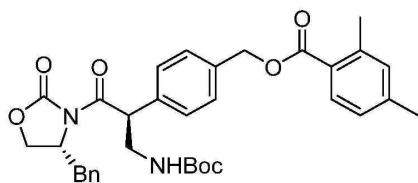


(c) 정제된 산 염화물을 염기의 존재하에 와 반응시켜 하기 화학식의 화합물을 형성하는 단계:

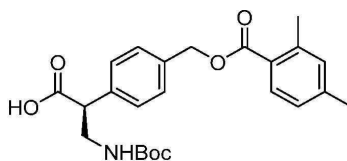


;

(d) 단계 (c)의 생성물을 -50℃ 내지 -0℃의 온도에서 염기의 존재하에 와 반응시켜



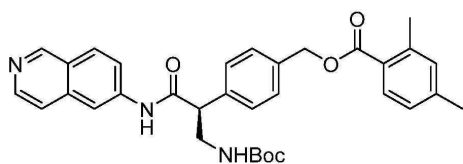
을 형성하는 단계;



(e) 단계 (d)의 생성물을 LiOH와 반응시켜 을 형성하는 단계;

(f) 아민염을 형성한 다음 단계 (e)의 생성물을 재결정화하여 단계 (e)의 정제된 생성물을 형성하는 단계;

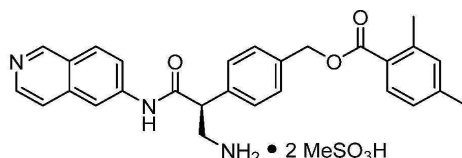
(g) 단계 (f)의 정제된 생성물의 카르복실산기를 활성화하고, 활성화된 카르복실산을 6-아미노이소퀴놀린과 반



응시켜

을 형성하는 단계; 및

(h) 단계 (g)의 생성물을 재결정화하는 단계;



(i) 단계 (h)의 생성물을 적어도 2 당량의 MeSO_3H 와 반응시켜
성하는 단계

을 형

를 포함하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 단계 (e)의 아민염의 정제에 사용된 용매가 아세토니트릴인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 단계 (c)의 염기가 NaH , LiH , KH , nBuLi , secBuLi , LiHMDS , NaHMDS , 또는 KHMDS 이고 단계 (b)를 -90°C 내지 -50°C 의 온도에서 수행하는 것인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 단계 (d)의 염기가 NaH , LiHMDS 또는 NaHMDS 인 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, LiOH 가 수산화리튬 및 과산화수소에 의해 계 내에서 형성되는 것인 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 카르복실산기가 약 0°C 의 온도에서 트리클로로디메틸 에틸 클로로포르메이트 및 콜리딘의 첨가에 의해 단계 (g)에서 활성화되는 것인 방법.

청구항 19

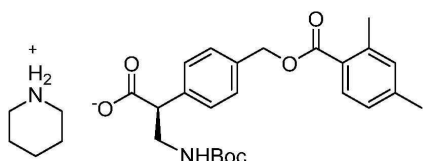
제18항에 있어서, 단계 (f)의 정제된 생성물, 6-아미노이소퀴놀린, 및 콜리딘을 혼합한 후 트리클로로디메틸 에틸 클로로포르메이트를 첨가하는 것인 방법.

청구항 20

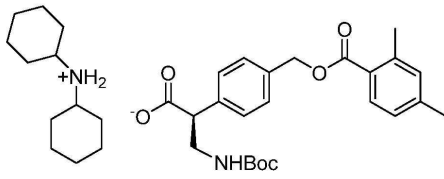
제18항에 있어서, 카르복실산기가 혼합된 무수물 중간체로의 전환에 의해 활성화되는 것인 방법.

청구항 21

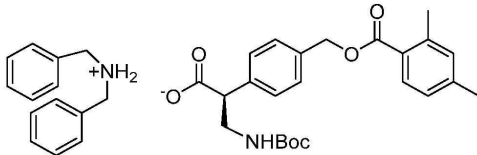
하기로부터 선택된 화합물:



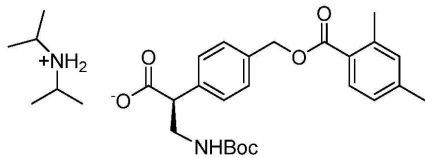
피페리디늄 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로파노에이트;



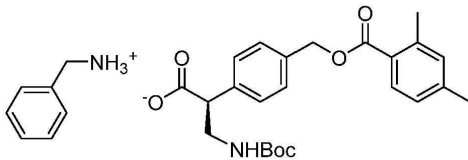
디시클로헥실암모늄 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로파노에이트;



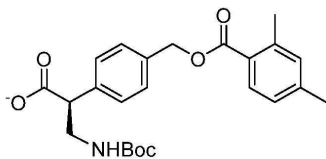
디벤질암모늄 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로파노에이트;



다이소프로필암모늄 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로파노에이트;



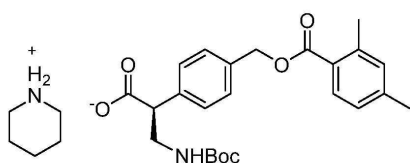
벤질암모늄 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로파노에이트;
또는



피페라지늄 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로파노에이트.

청구항 22

제21항에 있어서,



피페리디늄 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로파노에이트

의 고체 형태인 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 고체 형태가 결정질 형태인 화합물.

청구항 24

제21항에 있어서, 고체 형태의 화합물인 화합물.

청구항 25

제25항에 있어서, 고체 형태가 결정질 형태인 화합물.

청구항 26

본원에 기술된 하나 이상의 방법에 의해 제조된, 본원에 기술된 화합물.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2022년 1월 12일자 출원된 US 63/298,751의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에서 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시는 키나아제 관련 질환 및/또는 장애의 치료에 유용한 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 여기에는 녹내장, 각막 질환, 망막 질환, 및 고안압증과 같은 눈의 질환 및 장애, 호흡기계, 심혈관계의 질환 및 병태, 및 암과 같은 비정상적인 성장을 특징으로 하는 질환이 포함된다.

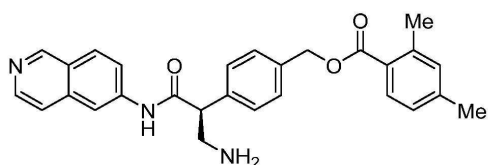
배경 기술

[0005] 로프레사™(Rhopressa™)는 다른 속성들 중에서도, Rho 키나아제(ROCK)의 동형을 억제하고 안압(IOP: intraocular pressure) 저하에 사용되는 1일 1회 점안액이다. 이들 및 기타 표적을 억제함으로써 로프레사™는 하기 세 가지 별개의 작용 기전을 통해 IOP를 저하시키는 것으로 생각된다: (i) ROCK 억제를 통해, 눈으로부터의 체액 배출의 대략 80%를 차지하는 섬유주대를 통한 체액 유출을 증가시킨다; (ii) 안액이 혈류로 배출되는 눈의 상공막 정맥에서 혈압을 나타내는 상공막 정맥압을 저하시킨다; 및 (iii) NET 억제를 통해 안구액의 생성을 감소시킬 수 있다. 로프레사™는 FDA와 EMA의 승인을 받았으며 현재 일본에서 녹내장 및 고안압증 치료를 위한 3상 임상 시험에 있다.

[0006] 로프레사™의 활성 약학적 성분은 (S)-4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 2,4-디메틸벤조에이트(네타르수딜)이다. 이의 제조방법은 미국 특허 제8,394,826호에서 찾아볼 수 있으며, 이는 그의 전체가 본원에서 참조로 포함된다. 이 화합물의 임상적 성공으로 인해 개선된 수율로 대량의 물질을 생성할 수 있도록 효율적이고 확장가능하며 재현 가능한 방식으로 (S)-4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 2,4-디메틸벤조에이트(네타르수딜)의 합성을 위한 개선된 방법에 대한 지속적인 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0007] 광범위하게, 본 개시는 하기 화학식 (I)의 화합물의 합성 방법으로 확장되며:

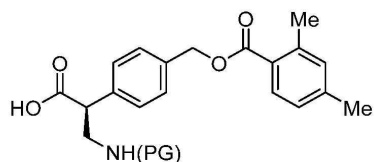


(I)

화학식 (I);

하기 단계를 포함한다:

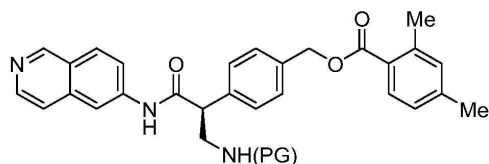
(a) PG가 질소 보호기인 하기 화학식 (II)의 화합물:



(II)

화학식 (II)

을 6-아미노이소퀴놀린과 반응시켜 하기 화학식 (III)의 화합물을 형성하는 단계:

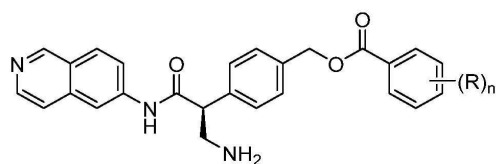


(III)

화학식 (III); 및

(b) 질소 보호기를 제거하여 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계.

본 개시는 하기 화학식 (I-a)의 화합물의 합성 방법으로 확장되며:



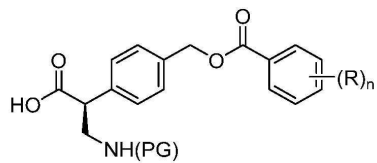
(I-a)

화학식 (I-a)

식 중, 각각의 R은 C1-C4 알킬, 할로젠, C1-C4 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이고;

하기 단계를 포함한다:

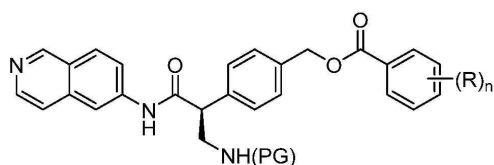
(a) 하기 화학식 (II-a)의 화합물:



(II-a)

화학식 (II-a)

을 6-아미노이소퀴놀린과 반응시켜 하기 화학식 (III-a)의 화합물을 형성하는 단계:



(III-a)

화학식 (III-a)

[0022]

[0023]

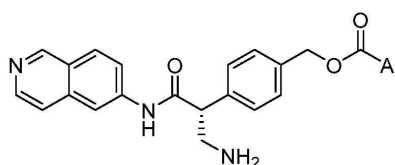
식 중, 각각의 R은 C1-C4 알킬, 할로젠, C1-C4 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이다; 및

[0024]

(b) 질소 보호기를 제거하여 화학식 (I-a)의 화합물을 형성하는 단계.

[0025]

또한 본원에서 제공된 것은 하기 화학식 (XI)의 화합물의 합성 방법이며:



(XI)

화학식 (XI)

[0026]

[0027]

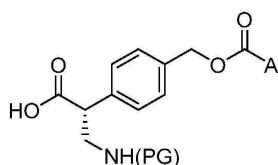
식 중 A는 알킬, 할로젠, 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 시클로헥실 또는 페닐이고;

[0028]

하기 단계를 포함한다:

[0029]

(a) PG가 질소 보호기인 하기 화학식 (XII)의 화합물:



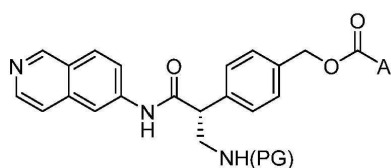
(XII)

화학식 (XII)

[0030]

[0031]

을 6-아미노이소퀴놀린과 반응시켜 하기 화학식 (XIII)의 화합물을 형성하는 단계:



(XIII)

화학식 (XIII); 및

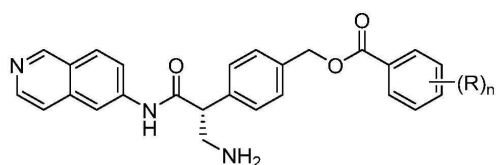
[0032]

[0033]

(b) 질소 보호기를 제거하여 화학식 (XI)의 화합물을 형성하는 단계.

[0034]

또한 본 개시는 하기 화학식 (XI-a)의 화합물의 합성 방법으로 확장되며:



(XI-a)

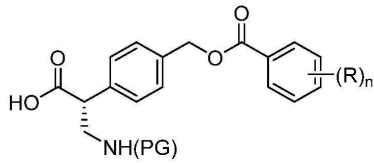
화학식 (XI-a)

[0035]

[0036] 식 중 각각의 R은 C1-C4 알킬, 할로젠, C1-C4 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이고;

[0037] 하기 단계를 포함한다:

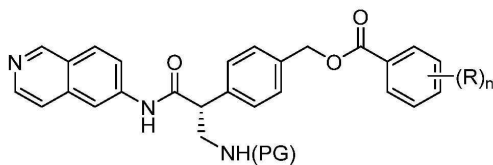
[0038] (a) 하기 화학식 (XII-a)의 화합물:



(XII-a)

[0039] 화학식 (XII-a)

[0040] 을 6-아미노이소퀴놀린과 반응시켜 하기 화학식 (XIII-a)의 화합물을 형성하는 단계:



(XIII-a)

[0041] 화학식 (XIII-a)

[0042] 식 중 각각의 R은 C1-C4 알킬, 할로젠, C1-C4 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이다; 및

[0043] (b) 질소 보호기를 제거하여 화학식 (XI-a)의 화합물을 형성하는 단계.

[0044] 또한 개시된 것은 본 개시의 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물, 및 키나아제 관련 질환 및/또는 장애의 치료를 위한 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 사용 방법이다.

[0045] 본 개시의 이들 및 기타 측면은 하기의 상세한 설명을 참조함으로써 더 잘 이해 될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 본원에 개시된 것은 키나아제 억제제의 합성 방법이다. 억제제는 화학식 (I)을 가질 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 효율적으로 대량의 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 방식으로 합성될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 키나아제 관련 질환 및/또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 여기에는 녹내장, 각막 손상, 망막 염증 및 고안압증과 같은 눈의 질환 및 장애, 호흡기계, 심혈관계의 질환 및 장애, 및 암과 같은 비정상적인 성장을 특징으로 하는 질환이 포함된다.

[0047] 정의

[0048] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 상충되는 경우, 정의를 포함하는 본 문헌이 우선할 것이다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만 바람직한 방법 및 물질은 하기에서 기술한다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 이의 전체가 참조로 포함된다. 본원에서 개시된 물질, 방법, 및 실시예는 단지 예시일 뿐이며 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0049] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "포함한다(comprise(s), include(s))", "갖는(having)", "갖는다(has)", "~일 수 있다(can)", "함유한다(contain(s))", 및 이의 변형은 추가적인 작용 또는 구조의 가능성을 배제하지 않는 개방형 전이 어구, 용어, 또는 단어인 것으로 의도된다. 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 그 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수형을 포함한다. 본 개시는 또한 명시적으로 기재되었는지 여부에 관계없이 본원에서 제시된 실시양태 또는 요소를 "포함하는", "구성되는" 및 "본질적으로 구성되는" 기타 실시양태를 고려한다.

[0050] 양과 관련하여 사용된 수식어 "약"은 명시된 값을 포함하며, 문맥에 의해 나타낸 의미를 갖는다(예를 들어, 이

는 적어도 특정 양의 측정과 관련된 오차도를 포함한다). 수식어 "약"은 또한 두 끝점의 절대 값에 의해 정의되는 범위를 개시하는 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 표현 "약 2 내지 약 4"는 또한 "2 내지 4"의 범위를 개시한다. 용어 "약"은 나타낸 수의 $\pm 10\%$ 를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "약 10%"는 9% 내지 11%의 범위를 나타낼 수 있고, "약 1"은 0.9-1.1을 의미할 수 있다. 반올림과 같은 "약"의 다른 의미는 문맥으로부터 자명할 수 있으며 이에 따라, 예를 들어 "약 1"은 또한 0.5 내지 1.4를 의미할 수 있다.

[0051] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의는 하기에보다 상세하게 기재된다. 본 개시의 목적상, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.], 표지 안쪽에 따라 식별되며, 특정 작용기는 일반적으로 그 안에 기술된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리뿐 아니라 특정 작용기 모이어티 및 반응성은 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있으며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에서 참조로 포함된다.

[0052] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 알콕시의 대표적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다.

[0053] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형, 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 용어 "저급 알킬" 또는 " C_1 - C_6 -알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 용어 " C_3 - C_7 분지형 알킬"은 3 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 용어 " C_1 - C_4 -알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알킬의 대표적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, 및 n-데실을 포함한다. 알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0054] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알킬렌"은 1 내지 10개의 탄소 원자, 예를 들어, 2 내지 5개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소로부터 유도된 2가 기를 지칭한다. 알킬렌의 대표적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 를 포함한다. 알킬렌기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0055] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합 및 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄, 불포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 용어 "저급 알케닐" 또는 " C_2 - C_6 -알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합 및 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알케닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알콕시알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 본원에서 정의된 바와 같은 알콕시기를 지칭한다.

[0057] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합 및 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄, 불포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 용어 "저급 알키닐" 또는 " C_2 - C_6 -알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합 및 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미한다. 알키닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0058] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "아릴"은 페닐기, 또는 바이시클릭 융합 고리계를 지칭한다. 바이시클릭 융합 고리계는 모 분자 모이어티에 부착되고, 본원에서 정의된 바와 같은 시클로알킬기, 페닐기, 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기, 또는 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클에 융합된 페닐기로 예시된다. 아릴의 대표적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 인돌릴, 나프틸, 페닐, 퀴놀리닐 및 테트라히드로퀴놀리닐을 포함한다. 아릴기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0059] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "시클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자, 0개의 헤테로원자 및 0개의 이중 결합을 함유하는 카르보시클릭 고리계를 지칭한다. 시클로알킬의 대표적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐 및 시클로데실을 포

함한다. 시클로알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다.

- [0060] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "시클로알케닐"은 3 내지 10개의 탄소 원자, 0개의 헤테로원자 및 적어도 하나의 이중결합을 함유하는 카보시클릭 고리계를 지칭한다. 시클로알케닐기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0061] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "플루오로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 적어도 하나의 불소 원자를 지칭한다. 플루오로알킬의 대표적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 트리플루오로메틸을 포함한다.
- [0062] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "플루오로알콕시"는 본원에서 정의된 바와 같은 알콕시기를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 적어도 하나의 불소 원자를 지칭한다.
- [0063] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알콕시플루오로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 플루오로알킬기를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 본원에서 정의된 바와 같은 알콕시기를 지칭한다.
- [0064] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 Cl, Br, I, 또는 F를 의미한다.
- [0065] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "할로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 적어도 하나의 할로젠 원자를 지칭한다.
- [0066] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 S, O, P 및 N으로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 헤테로알킬의 대표적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 알킬 에테르, 2차 및 3차 알킬아민, 아마이드, 및 알킬 설파이드를 포함한다. 헤테로알킬기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0067] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴"은 방향족 모노시클릭 고리계 또는 방향족 바이시클릭 고리계를 지칭한다. 방향족 모노시클릭 고리는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자(예컨대, O, S, 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자)를 함유하는 5 또는 6원 고리이다. 5원 방향족 모노시클릭 고리는 2개의 이중 결합을 가지며 6원 방향족 모노시클릭 고리는 3개의 이중 결합을 갖는다. 바이시클릭 헤테로아릴기는 모 분자 모이머티에 부착되고, 본원에서 정의된 바와 같은 모노시클릭 시클로알킬기, 본원에서 정의된 바와 같은 모노시클릭 아릴기, 본원에서 정의된 바와 같은 모노시클릭 헤테로아릴기, 또는 본원에서 정의된 바와 같은 모노시클릭 헤테로사이클에 융합된 모노시클릭 헤테로아릴 고리로 예시된다. 헤테로아릴의 대표적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 인돌릴, 피리디닐(피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일 포함), 피리미디닐, 티아졸릴, 및 퀴놀리닐을 포함한다. 헤테로아릴기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0068] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 모노시클릭 헤테로사이클, 바이시클릭 헤테로사이클, 또는 트리시클릭 헤테로사이클을 의미한다. 모노시클릭 헤테로사이클은 O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8원 고리이다. 3 또는 4원 고리는 0개 또는 1개의 이중 결합, 및 O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 헤테로원자를 함유한다. 5원 고리는 0개 또는 1개의 이중 결합, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 6원 고리는 0, 1, 또는 2개의 이중 결합 및 O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 7 및 8원 고리는 0, 1, 2, 또는 3개의 이중 결합 및 O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유한다. 헤테로시클릭기는 치환 또는 비치환될 수 있다.
- [0069] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴기를 지칭한다.
- [0070] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "히드록시알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 히드록시기를 지칭한다.
- [0071] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "아릴알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 본원에서 정의된 바와 같은 아릴기를 지칭한다.
- [0072] 일부 경우에, 히드رو카르빌 치환기(예를 들어, 알킬 또는 시클로알킬)에서 탄소 원자의 수는 접두사 " C_x-C_y -"로 나타내며, 여기서 x는 치환기에서 탄소 원자의 최소 수이고, y는 탄소 원자의 최대 수이다. 따라서, 예를 들어, " C_1-C_3 -알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기를 지칭한다.

[0073] 용어 "치환기"는 해당 기의 임의의 원자에서 기에 "치환된" 기를 지칭한다. 임의의 원자가 치환될 수 있다.

[0074] 용어 "치환된"은 하나 이상의 비 수소 치환기로 더 치환될 수 있는 기를 지칭한다. 치환기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 할로젠, =O, =S, 시아노, 니트로, 플루오로알킬, 알콕시플루오로알킬, 플루오로알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클, 시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 히드록시, 히드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알킬렌, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 설포닐아미노, 설피닐아미노, 설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노설포닐, 설피닐, -COOH, 케톤, 아마이드, 카르바메이트, 및 아실을 포함한다.

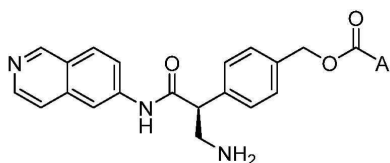
[0075] 본원에 기재된 화합물의 경우, 이의 기 및 치환기는 선택 및 치환이 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변형이 자발적으로 진행되지 않는 안정한 화합물을 초래하도록 원자 및 치환기의 허용되는 원자가에 따라 선택될 수 있다.

[0076] 본원에서 수치 범위의 인용의 경우, 동일한 정확도로 그들 사이의 각각의 개입된 수가 명백하게 고려된다. 예를 들어, 6-9의 범위의 경우, 수 7 및 8은 6 및 9에 더하여 고려되며, 6.0-7.0 범위의 경우, 수 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 및 7.0이 명백하게 고려된다.

[0077] 방법

[0078] 화학식 (I)의 화합물

[0079] 일 측면에서, 개시된 것은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 합성 방법이다:



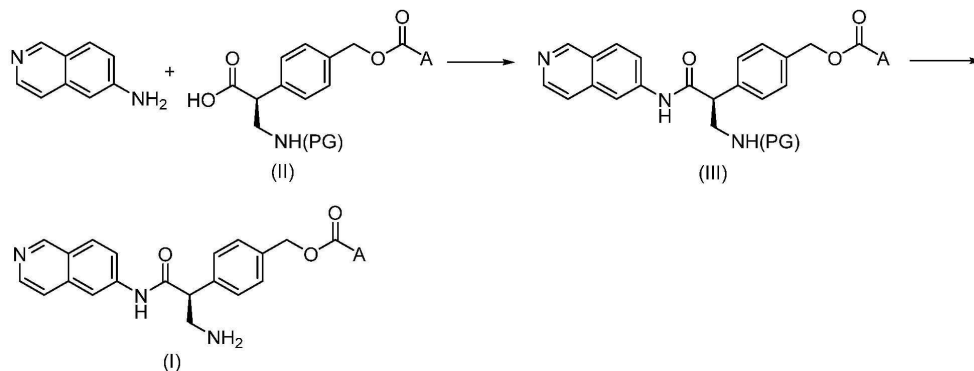
(I)

화학식 (I)

[0080]

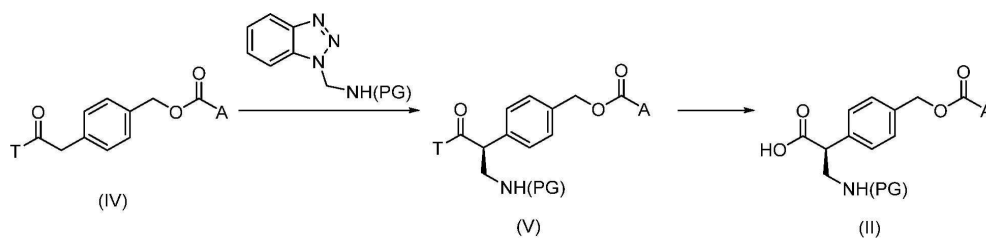
[0081] 식 중 A는 시클로헥실 또는 페닐이고, 알킬, 할로젠, 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된다.

[0082] 이 방법은 6-아미노이소퀴놀린을 PG가 질소에 대한 보호기인 화학식 (II)의 화합물과 반응시켜 화학식 (III)의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 화학식 (III)의 화합물은 질소 보호기의 제거에 의해 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다. 질소 보호기, PG는 당업계에서 공지된 임의의 적합한 질소 보호기일 수 있다. 특정 실시양태에서, PG는 tert-부틸옥시카르보닐(Boc), 카르보벤질옥시(CBZ), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 및 파라-메톡시벤질카르보닐(Moz)로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0083]

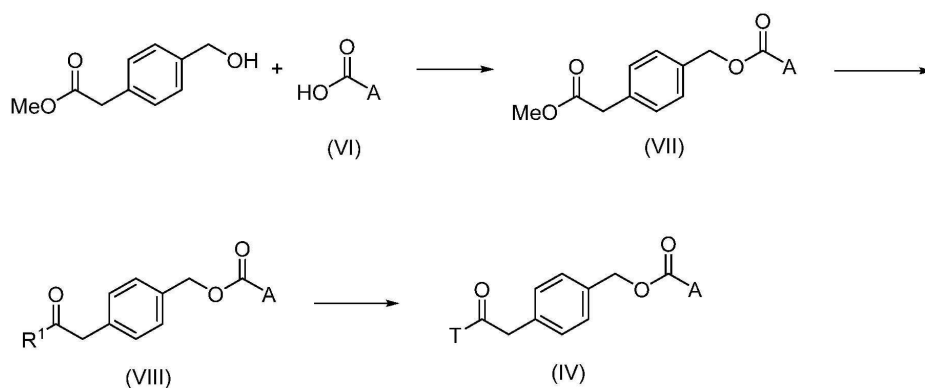
[0084] 이 방법은 화학식 (II)의 화합물의 합성을 더 포함한다. T가 키랄 보조제인 화학식 (IV)의 화합물의 아미노알킬화는 화학식 (V)의 화합물을 제공할 수 있으며, 이는 키랄 보조제의 제거시 화학식 (II)의 화합물로 전환될 수 있다.



[0085]

[0086]

화학식 Ia (VII)의 화합물은 메틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)아세테이트와 화학식 (VI)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (VII)의 화합물은 R^1 이 할로젠, OR^a , $OC(O)R^b$, SR^a , 또는 $SC(O)R^b$ 이며, R^a 는 H, 알킬, 또는 아릴이고, R^b 는 알킬 또는 아릴인 화학식 (VIII)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (IV)의 화합물은 결국 T가 키랄 보조제인 화학식 (VIII)의 화합물로부터 수득될 수 있다.



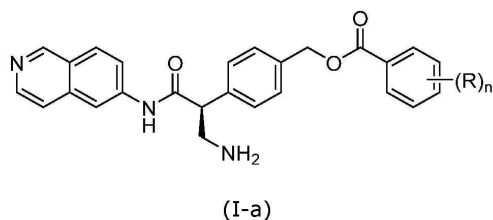
[0087]

[0088]

화학식 (I-a)의 화합물

[0089]

일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 합성 방법은 하기 화학식 (I-a)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 합성 방법이다:



[0090]

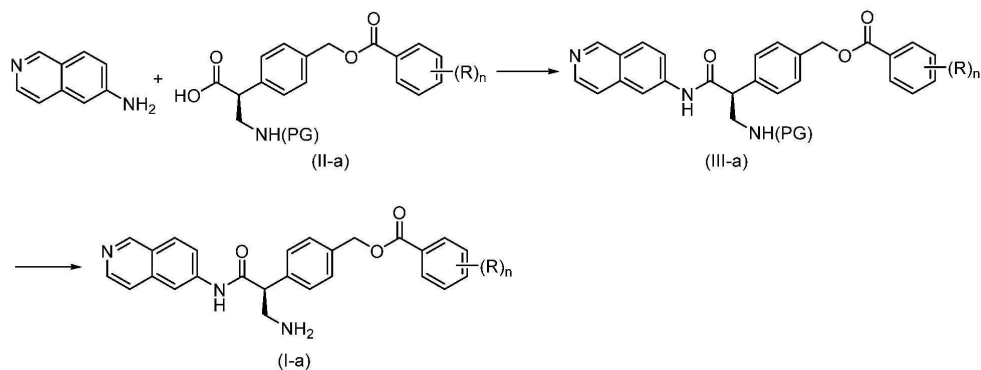
화학식 (I-a)

[0091]

식 중 각각의 R은 C_1 - C_4 알킬, 할로젠, C_1 - C_4 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이다. 일부 실시양태에서, C_1 - C_4 알킬은 C_1 - C_4 플루오로알킬일 수 있다.

[0092]

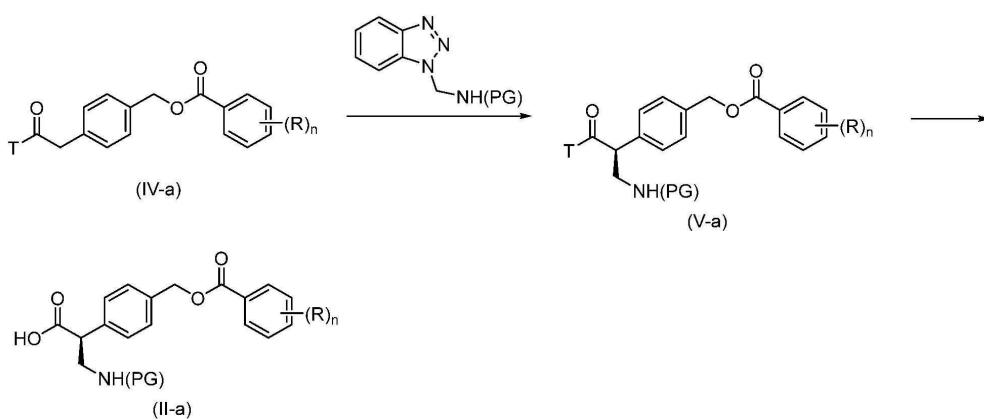
이 방법은 6-아미노이소퀴놀린을 PG가 질소에 대한 보호기인 화학식 (II-a)의 화합물과 반응시켜 화학식 (III-a)의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 화학식 (III-a)의 화합물은 질소 보호기의 제거에 의해 화학식 (I-a)의 화합물로 전환될 수 있다. 질소 보호기, PG는 당 업계에 공지된 임의의 적합한 질소 보호기일 수 있다. 특정 실시양태에서, PG는 tert-부틸옥시카르보닐(Boc), 카르보벤질옥시(CBZ), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 및 파라-메톡시벤질 카르보닐(Moz)로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0093]

[0094]

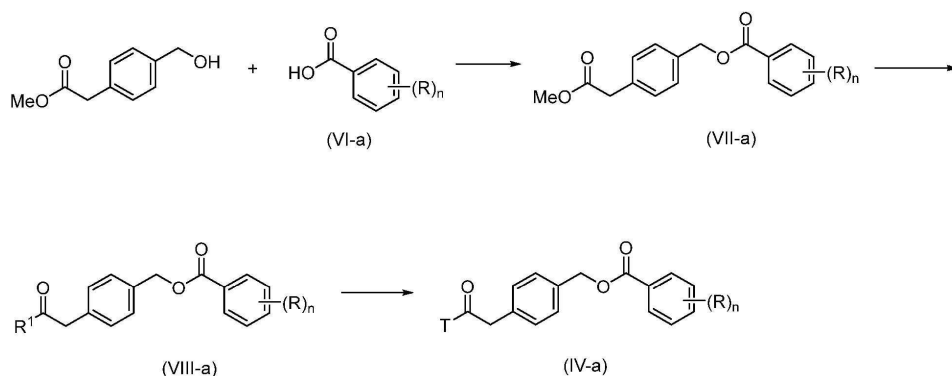
이 방법은 화학식 (II-a)의 화합물의 합성을 더 포함한다. T가 키랄 보조제인 화학식 (IV-a)의 화합물의 아미노 알킬화는 화학식 (V-a)의 화합물을 제공할 수 있으며, 이는 키랄 보조제의 제거시 화학식 (II-a)의 화합물로 전환될 수 있다.



[0095]

[0096]

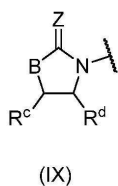
화학식 (VII-a)의 화합물은 메틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)아세테이트와 화학식 (VI-a)의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (VII-a)의 화합물은 R^1 이 할로젠, OR^a , $OC(O)R^b$, SR^a , 또는 $SC(O)R^b$ 이며; R^a 는 H, 알킬, 또는 아릴이고, R^b 는 알킬 또는 아릴인 화학식 (VIII-a)의 화합물로 전환될 수 있다. T가 키랄 보조제인 화학식 (IV-a)의 화합물은 결국 화학식 (VIII-a)의 화합물로부터 수득될 수 있다.



[0097]

[0098]

특정 실시양태에서, T는 하기 화학식 (IX)의 화합물일 수 있다:

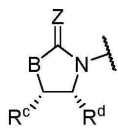


[0099]

화학식 (IX)

[0100] 식 중 Z는 S 또는 O이고; B는 S 또는 O이며; R^c는 수소, 시클로알킬, C₃-C₇ 분지형 알킬 또는 아릴이고; R^d는 C₁-C₄ 알킬, C₃-C₇ 분지형 알킬; 아릴알킬 또는 아릴이며; R^e는 C₁-C₄ 알킬 또는 아릴이다.

[0101] 구체적으로, T는 하기 화학식 (IX-a)의 화합물일 수 있다:

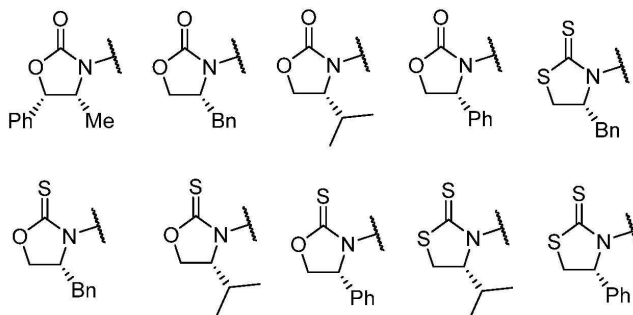


(IX-a)

화학식 (IX-a)

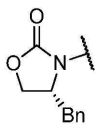
[0103] 식 중 Z는 S 또는 O이고; B는 S 또는 O이며; R^c는 수소 또는 아릴이고; R^d는 C₁-C₄ 알킬, 아릴알킬 또는 아릴이며; R^e는 C₁-C₄ 알킬 또는 아릴이다.

[0104] 더 구체적으로, T는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



[0105]

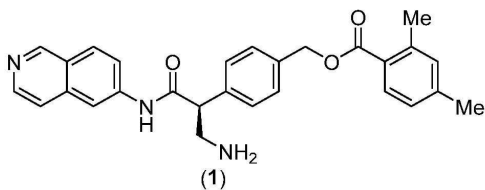
[0106] 특정 실시양태에서, T는 하기이다:



[0107]

[0108] 화합물 (1)

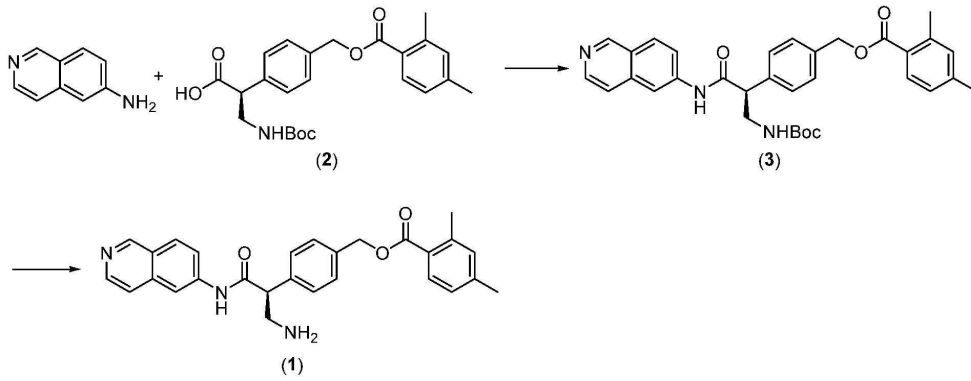
[0109] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 합성을 위한 개시된 방법은 하기 화합물 (1) 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 합성 방법이다



(1)

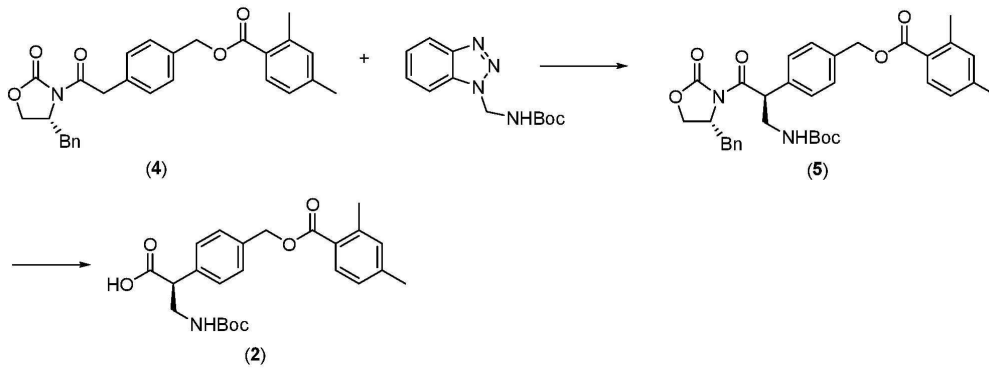
[0110]

[0111] 이 방법은 6-아미노이소퀴놀린을 화합물 (2)와 반응시켜 화합물 (3)을 형성하는 단계를 포함한다. 화합물 (3)은 Boc 보호기의 제거에 의해 화합물 (1)로 전환될 수 있다.



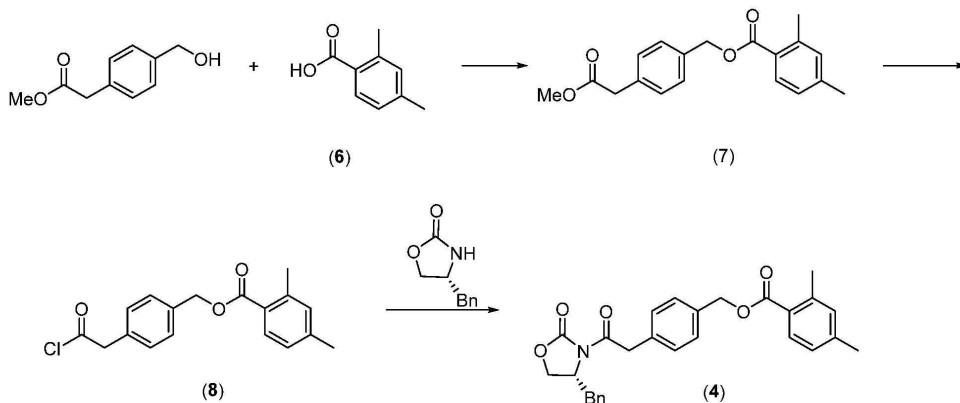
[0112]

[0113] 이 방법은 화합물 (2)의 합성을 더 포함한다. 화합물 (4)의 아미노알킬화는 화합물 (5)를 제공할 수 있으며, 이는 키랄 보조제의 제거시 화합물 (2)로 전환될 수 있다.



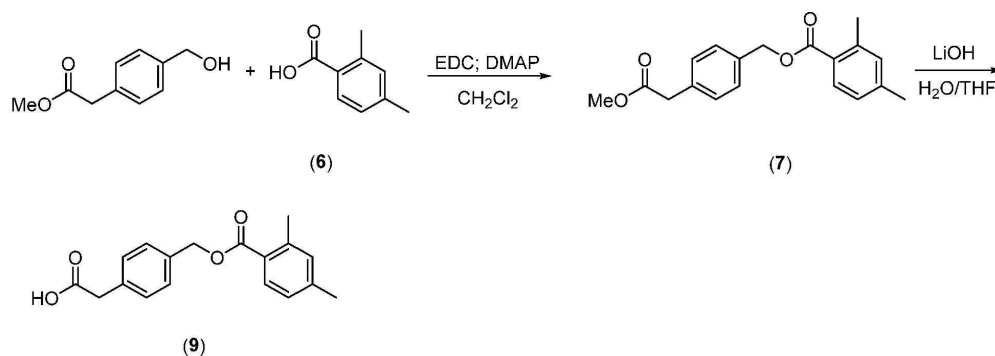
[0114]

[0115] 화합물 (4)는 메틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)아세테이트와 화합물 (6)의 반응에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (7)은 화합물 (8)로 전환될 수 있다. 화합물 (4)는 결국 화합물 (8)로부터 수득될 수 있다.

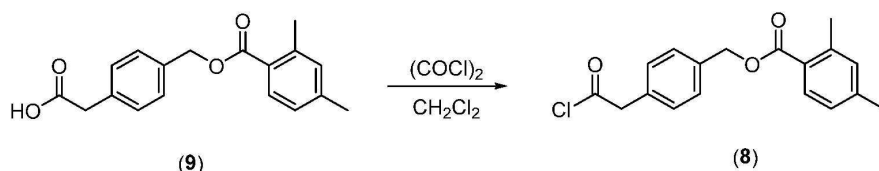


[0116]

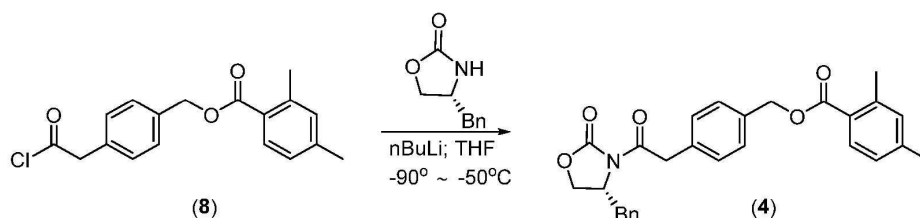
[0117] 화학식 (I)의 화합물(예컨대, 화합물 (1))의 합성 방법의 특정 실시양태에서, 이 방법은 EDC 및 DMAP의 존재하에 메틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)아세테이트와 2,4-디메틸벤조산(6)을 커플링시켜 화합물 (7)을 형성하는 단계를 포함한다. 화합물 (7)의 메틸 에스테르는 적합한 용매 중에서 적합한 염기(예컨대, 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 금속 수산화물)로 선택적으로 가수분해되어 화합물 (9)를 수득할 수 있다. 적합하게는, 가수분해 조건은 염기로서 수산화리튬 및 용매로서 THF와 물의 혼합물을 포함한다. 이들 조건은 벤질 에스테르의 가수분해량을 제한하는 데 도움이 되기 때문에 유리하다.



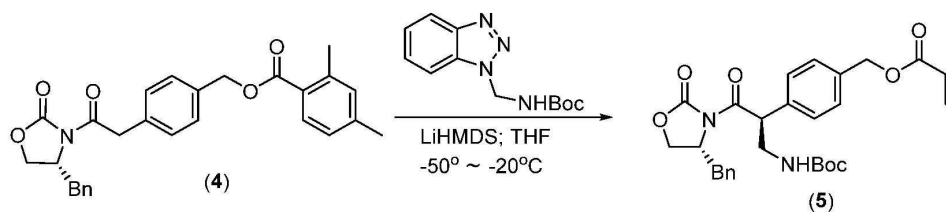
화합물 (9)는 염소화제로 처리하여 산 염화물 (8)로 전환될 수 있다. 염소화제는 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드일 수 있다. 용매는 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄 또는 클로로포름과 같은 염소화된 용매일 수 있거나, 또는 THF, 디에틸 에테르, 디옥산 또는 아세토니트릴과 같은 비염소화된 용매일 수 있다. 염소화제 및 용매는 티오닐 클로라이드일 수 있다. 적합하게는, 염소화제는 옥살릴 클로라이드이고 용매는 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란/디메틸포름아미드 용매 혼합물이다.



(R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온에 염기를 첨가하고 이어서 -90℃ 내지 -50℃의 온도에서 화합물 (8)과 반응시켜 화합물 (4)를 제공할 수 있다. (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온에 첨가하기 위해 사용된 염기는 NaH, LiH, KH, nBuLi, NaHMDS, LDA, 트리에틸아민, 에틸 디이소프로필아민, 메틸 마그네슘 브로마이드, 탄산나트륨, 탄산세슘, sec-BuLi, LiHMDS, 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 이소프로폭시드 또는 KHMDS일 수 있다. 용매는 THF, 톨루엔, 디에틸 에테르, 아세토니트릴, 메틸 t-부틸 에테르 또는 이의 조합일 수 있다. 적합하게는, (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온에 첨가하기 위해 사용된 염기는 n-BuLi이고, 용매는 THF이다.



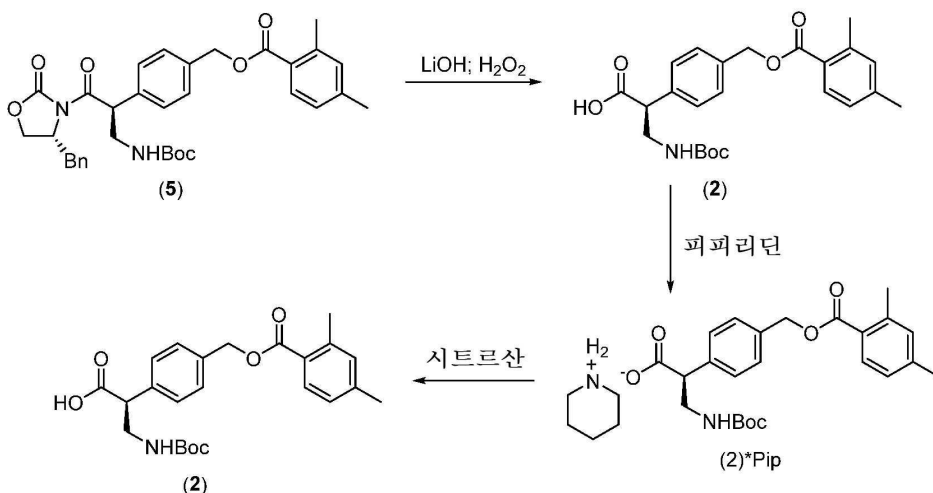
화합물 (4)를 염기로 처리한 후 -50℃ 내지 -20℃의 온도에서 N-Boc-1-아미노메틸벤조트리아졸을 첨가하여 부분 입체 선택적 방식으로 화합물 (5)를 제공할 수 있다. 화합물 (4)의 처리에 사용된 염기는 LiHMDS, LDA, 또는 NaHMDS일 수 있다. 용매는 THF, 톨루엔, 디에틸에테르, 아세토니트릴, 메틸 t-부틸 에테르 또는 이의 조합일 수 있다. 적합하게는, 화합물 (4)의 처리에 사용된 염기는 LiHMDS이고 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 루이스 산은 화합물 (4)의 탈양성자화를 촉진하기 위해 염기와 함께 첨가되어 반응성 중간체를 형성할 수 있다. 화합물 (5)는 1:1 초과, 2:1 초과, 5:1 초과, 10:1 초과, 20:1 초과, 50:1 초과 또는 99:1 초과의 부분입체 이성질체 비로 수득될 수 있다. 소수의 부분 입체 이성질체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 재결정화 및 실리카겔 크로마토그래피와 같은 표준 정제 기술을 통해 제거될 수 있다.



[0124]

[0125]

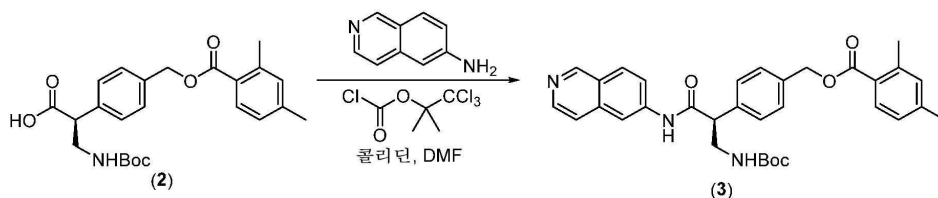
화합물 (5)는 적절한 친핵성 염기를 첨가하여 옥사졸리딘은 키랄 보조제를 제거함으로써 카르복실산 (2)로 전환될 수 있다. 적합하게는, 염기는 수산화리튬과 과산화수소의 반응에 의해 계 내에서 형성된 리튬 히드رو퍼옥시드이다. 리튬 히드رو퍼옥시드의 사용은 벤질 에스테르를 가수분해하지 않으면서 키랄 보조제를 제거하는 효과로 인해 유리하다.



[0126]

[0127]

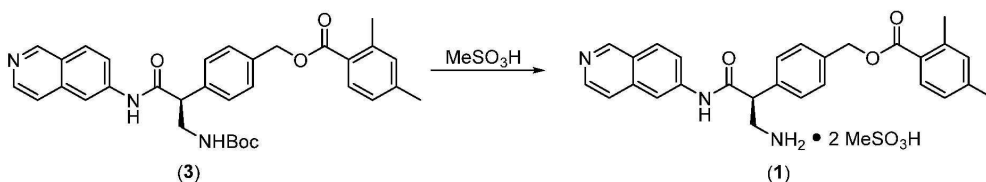
화합물 (2), (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로판산은 적합한 염기와 염으로 전환시켜 정제할 수 있다. 바람직한 염기는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 피페리딘과 같은 유기 아민이고 이것으로 제한되는 것은 아니지만 아세트니트릴과 같은 적합한 용매 또는 용매계에서 해당 염을 결정화함으로써 얻어진다. 피페리딘 염은 화합물 (2) Pip 염, 또는 피페리딘염 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)프로판노에이트로 공지되어 있다. 이러한 전환을 수행하기 위한 기타 적합한 아민 염기는 2-아미노에탄올, 모르폴린, 피페리딘, 디벤질아민, 디시클로헥실아민, 디이소프로필아민, 벤질아민, 피페라진, DMAP이다. 기타 적합한 무기 염기는 NaOH, LiOH · H₂O, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂ · 8H₂O이다. 기타 적합한 용매 및 용매계는 IPA, 1,4-디옥산, IPA+ 헵탄, IPAc, 및 아세트니트릴 플러스 헵탄을 포함한다. 정제 후, 화합물 (2) Pip 염은 예를 들어, 에틸 아세테이트, MTBE 또는 2-MeTHF에 염을 용해시킨 다음 시트르산으로 산성화하여 염을 분리하고, 이어서 헵탄/에틸 아세테이트로부터 유리산을 결정화함으로써 화합물 (2)의 유리산 형태로 전환될 수 있다. 그 후 화합물 (2)는 카르복실산기를 활성화하고 6-아미노이소퀴놀린과 반응하여 화합물 (3)으로 전환될 수 있다. 카르복실산기는 혼합 무수물 또는 산 할라이드로의 전환, 또는 표준 아미드 커플링 시약(예컨대, EDCI, HOBT, DCC, DIC, HBTU, 및 HATU)의 사용을 비롯한 다양한 시약 및 조건에 의해 활성화될 수 있다. 적합하게는, 카르복실산기는 혼합 무수물의 형성에 의해 활성화된다. 혼합 무수물은 트리클로로디메틸 에틸 클로로포르메이트와 같은 알킬 클로로포르메이트 및 염기를 첨가하여 화합물(3)을 형성함으로써 형성될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 트리클로로디메틸 에틸 클로로포르메이트 및 콜리딘은 6-아미노이소퀴놀린의 존재하에 0°C에서 화합물 (2)에 첨가된다. 반응성 혼합 무수물 중간체는 6-아미노이소퀴놀린과 반응하여 화합물 (3)을 형성할 수 있는 이러한 반응 조건하에 형성될 수 있다. 이용되는 용매는 DMF 단독, 또는 메틸렌 클로라이드, 또는 아세트니트릴과 조합될 수 있고, 적합하게는, 이용되는 용매는 DMF이다. 단리시, 화합물 (3)은 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 및/또는 재결정화에 의해 임의로 정제될 수 있다.



[0128]

[0129]

화합물 (1)로의 화합물 (3)의 전환은 Boc 보호기를 제거하기 위한 적합한 시약을 첨가하여 달성될 수 있다. 적합하게는, 산이 사용되어 Boc 보호기를 제거한다. Boc 보호기를 제거하기 위해 유용한 임의의 산이 사용될 수 있다. Boc 보호기를 제거하기 위해 사용된 산은 또한 화합물 (1)의 염의 형성을 촉진할 수 있다. 산은 보호기의 제거에 유리하도록, 그리고 또한 적합한 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하도록 선택될 수 있다. 적합하게는, 화합물 (1)로의 화합물 (3)의 전환시에 이용된 산은 적어도 2 당량의 메탄설폰산을 포함하고, 이는 화합물 (1)의 디메탄설폰산 염을 초래한다. 부산물이 거의 없고 분해가 거의 없이 원하는 생성물이 고수율로 형성되기 때문에 메탄설폰산은 특히 유용하다. 디메탄설폰산 염은 용이하게 정제되고, 취급이 용이하고, 높은 재현성으로 큰 스케일의 공정에서 제조될 수 있는 등의 유용한 특성을 제공한다.



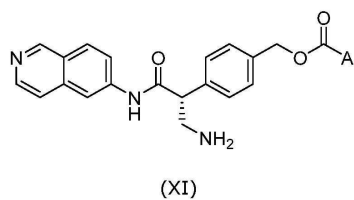
[0130]

[0131]

화학식 (XI)의 화합물

[0132]

또 다른 양상에서, 개시된 것은 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 합성 방법이다:



[0133]

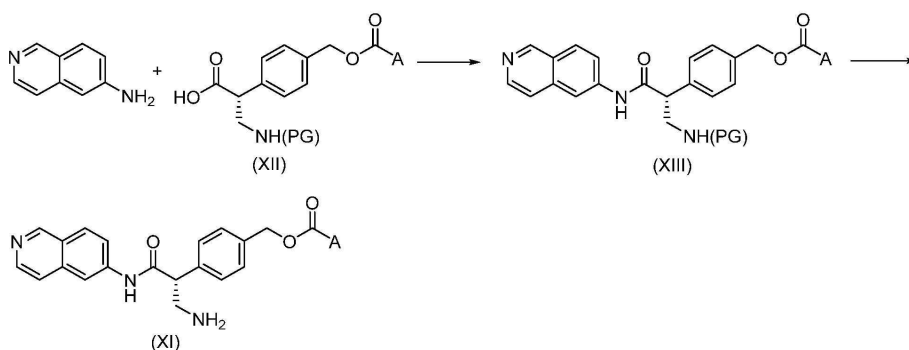
화학식 (XI)

[0134]

식 중 A는 시클로헥실 또는 페닐이고, 알킬, 할로젠, 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된다.

[0135]

이 방법은 6-아미노이소퀴놀린을 PG가 질소에 대한 보호기인 화학식 (XII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XIII)의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 화학식 (XIII)의 화합물은 질소 보호기의 제거에 의해 화학식 (XI)의 화합물로 전환될 수 있다. 질소 보호기, PG는 당업계에 공지된 임의의 적합한 질소 보호기일 수 있다. 특정 실시양태에서, PG는 tert-부틸옥시카르보닐(Boc), 카르보벤질옥시(CBZ), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

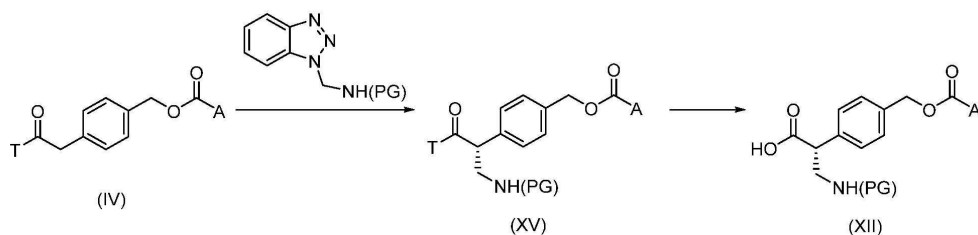


[0136]

[0137]

이 방법은 화학식 (XII)의 화합물의 합성을 더 포함한다. T가 키랄 보조제인 화학식 (IV)의 화합물의 아미노알

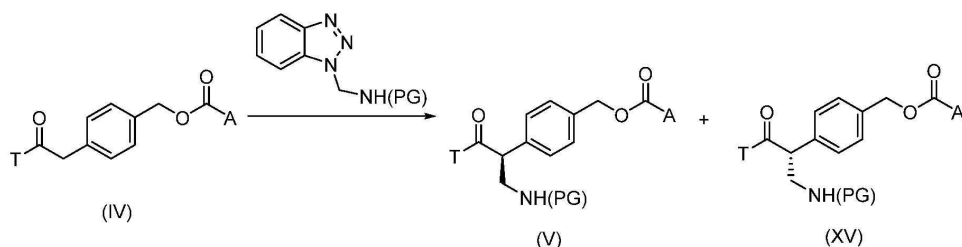
킬화는 화학식 (XV)의 화합물을 제공할 수 있으며, 이는 키랄 보조제의 제거시 화학식 (XII)의 화합물로 전환될 수 있다.



[0138]

[0139]

특정 실시양태에서, 화학식 (XI)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 합성에 대해 상기 기술된 방법을 통해 수득될 수 있다. 특히, 화학식 (XV)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물로부터 화학식 (IV)의 화합물의 전환시에 부산물로서 형성될 수 있다. 상기 기재된 반응 단계 및 반응식을 이용하여, 화학식 (XV)의 화합물은 결국 화학식 (XI)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 중간체 화합물, 화학식 (XII) 및 (XIII)의 화합물도 또한 본 방법에서 이에 따라 형성될 수 있다.



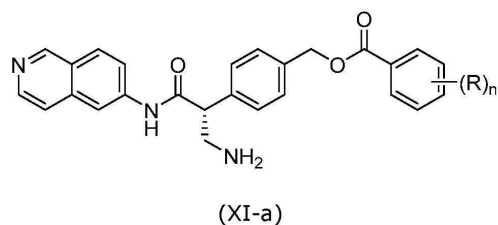
[0140]

[0141]

화학식 (XI-a)의 화합물

[0142]

일 실시양태에서, 화학식 (XI)의 화합물의 합성 방법은 하기 화학식 (XI-a)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 합성 방법이다:



[0143]

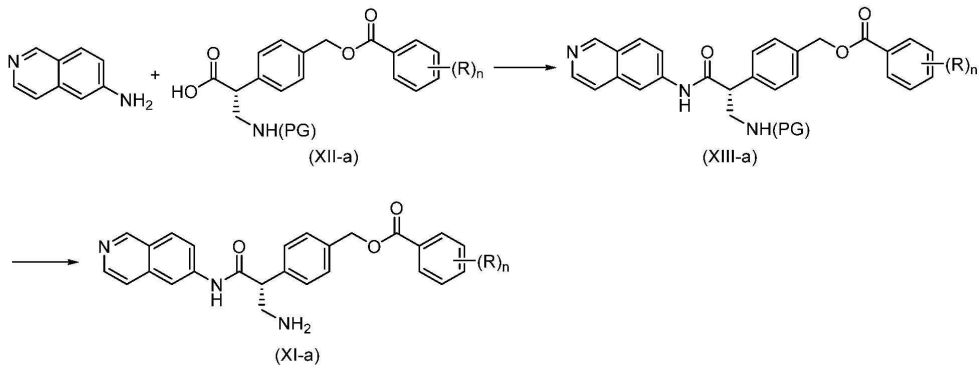
화학식 (XI-a)

[0144]

식 중 각각의 R은 C₁-C₄ 알킬, 할로젠, C₁-C₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이다. 일 실시양태에서, C₁-C₄ 알킬은 C₁-C₄ 플루오로알킬이다.

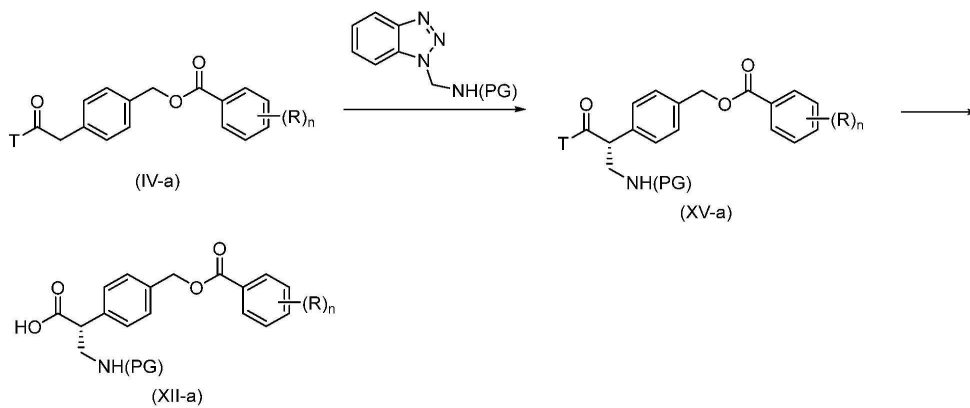
[0145]

이 방법은 6-아미노이소퀴놀린을 PG가 질소에 대한 보호기인 화학식 (XII-a)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XIII-a)의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 화학식 (XIII-a)의 화합물은 질소 보호기의 제거에 의해 화학식 (XI-a)의 화합물로 전환될 수 있다. 질소 보호기, PG는 당업계에 공지된 임의의 적합한 질소 보호기일 수 있다. 특정 실시양태에서, PG는 tert-부틸옥시카르보닐(Boc), 카르보벤질옥시(CBZ), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc)로 이루어진 군으로부터 선택된다.



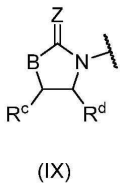
[0146]

[0147] 이 방법은 화학식 (XII-a)의 화합물의 합성을 더 포함한다. T가 키랄 보조제인 화학식 (IV-a)의 화합물의 아미노알킬화는 화학식 (XV-a)의 화합물을 제공할 수 있으며, 이는 키랄 보조제의 제거시 화학식 (XII-a)의 화합물로 전환될 수 있다.



[0148]

[0149] 특정 실시양태에서, T는 하기 화학식 (IX)의 화합물일 수 있다:



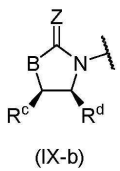
[0150]

화학식 (IX)

[0151] 식 중 Z는 S 또는 O이고; B는 S 또는 O이며; R^c 는 수소, 시클로알킬, C_3-C_7 분지형 알킬 또는 아릴이고; R^d 는 C_1-C_4 알킬, C_3-C_7 분지형 알킬; 아릴알킬 또는 아릴이며; R^c 는 C_1-C_4 알킬 또는 아릴이다.

[0152]

특정 실시양태에서, T는 하기 화학식 (IX-b)의 화합물일 수 있다:



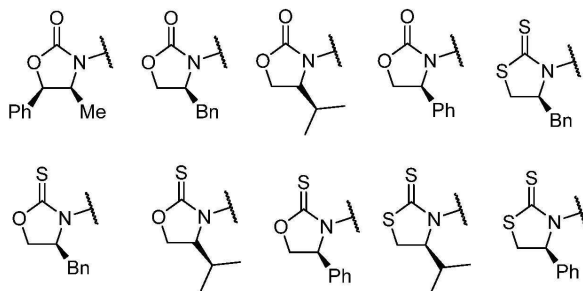
[0153]

화학식 (IX-b)

[0154] 식 중 Z는 S 또는 O이고; B는 S 또는 O이며; R^c 는 수소 또는 아릴이고; R^d 는 C_1-C_4 알킬, 아릴알킬 또는 아릴이며; R^c 는 C_1-C_4 알킬 또는 아릴이다.

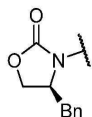
[0155]

특정 실시양태에서, T는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



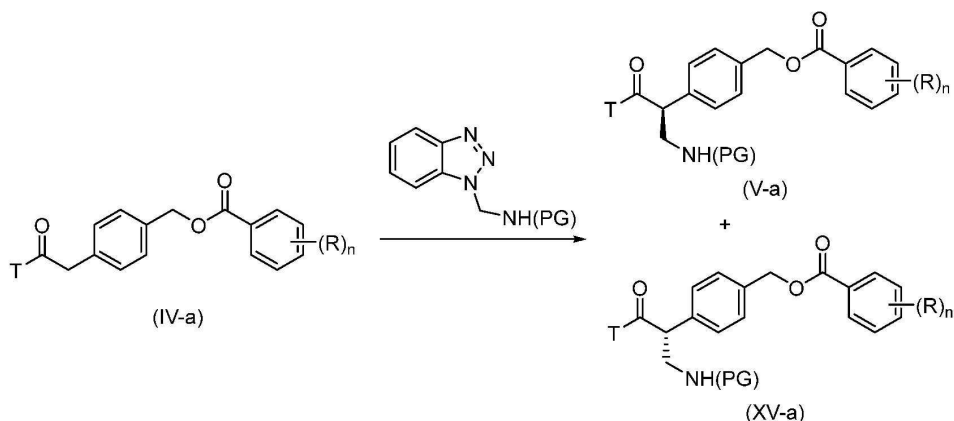
[0156]

[0157] 특정 실시양태에서, T는 하기이다:



[0158]

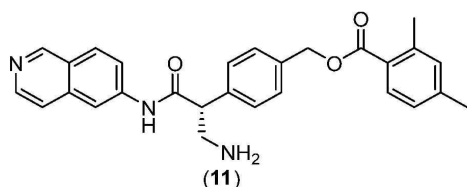
[0159] 특정 실시양태에서, 화학식 (XI-a)의 화합물은 화학식 (I-a)의 화합물의 합성에 대해 상기 기재된 방법을 통해 수득될 수 있다. 특히, 화학식 (XV-a)의 화합물은 화학식 (V-a)의 화합물로의 화학식 (IV-a)의 화합물의 전환시에 부산물로서 형성될 수 있다. 상기 기재된 반응 단계 및 반응식을 이용하여, 화학식 (XV-a)의 화합물은 결국 화학식 (XI-a)의 화합물로 전환될 수 있다. 따라서, 중간체 화합물, 화학식 (XII-a) 및 (XIII-a)의 화합물도 또한 본 방법에서 이에 따라 형성될 수 있다.



[0160]

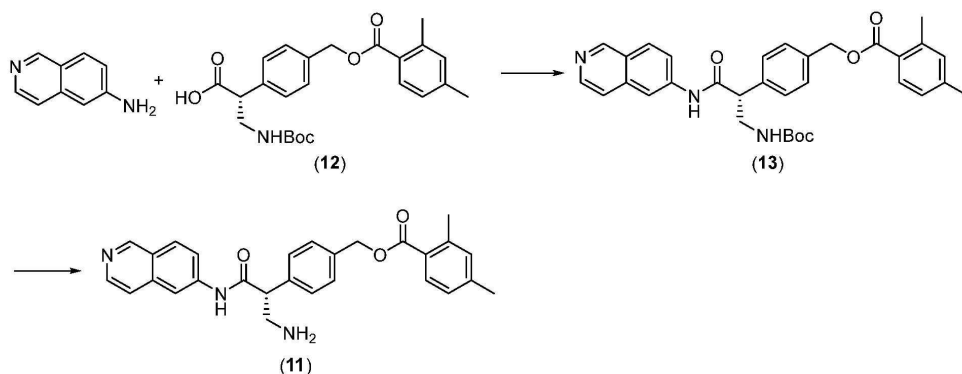
[0161] 화합물 (11)

[0162] 일 실시양태에서, 개시된 화학식 (XI)의 화합물의 합성 방법은 하기 화합물 (11) 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 합성 방법이다:



[0163]

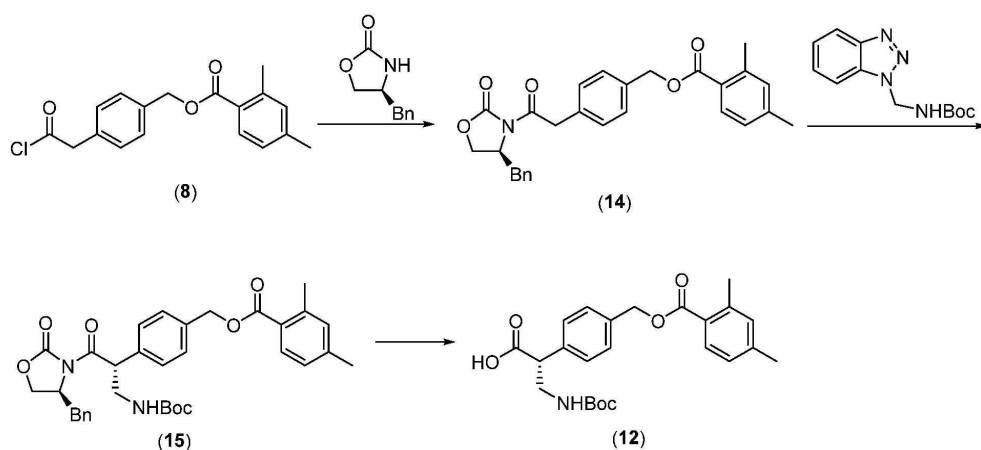
[0164] 이 방법은 6-아미노이소퀴놀린을 화합물 (12)와 반응시켜 화합물 (13)을 형성하는 단계를 포함한다. 화합물 (13)은 Boc 보호기의 제거에 의해 화합물 (11)로 전환될 수 있다.



[0165]

[0166]

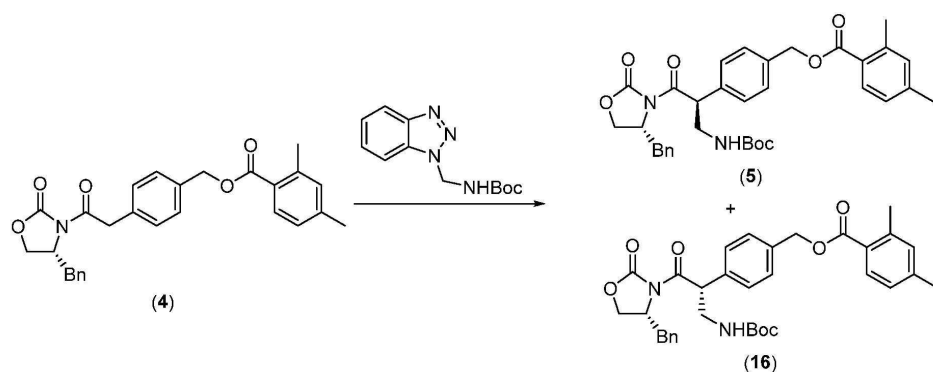
이 방법은 화합물 (12)의 합성을 더 포함한다. 화합물 (8)에 키랄 보조제를 첨가하여 화합물 (14)를 수득할 수 있다. 화합물 (14)의 아미노알킬화는 화합물 (15)를 제공할 수 있으며, 이는 키랄 보조제의 제거시 화합물 (12)로 전환될 수 있다.



[0167]

[0168]

특정 실시양태에서, 화합물 (11)은 화합물 (1)의 합성에 대해 상기 기재된 방법을 통해 수득될 수 있다. 특히, 화합물 (16)은 화합물 (5)로의 화합물 (4)의 전환시에 부산물로서 형성될 수 있다. 상기 기재된 반응 단계 및 반응식을 이용하여, 화합물 (15)는 결국 화합물 (11)로 전환될 수 있다. 따라서, 중간체 화합물, 화합물 (12) 및 (13)은 또한 본 방법에서 이에 따라 형성될 수 있다.



[0169]

[0170]

또 다른 양상에서, 본 개시는 및 염기의 존재하에 아민 또는 알코올을 카르복실산과 반응시키는 단계를 포함하는 아미드 또는 에스테르 결합의 형성 방법을 제공한다. 아민 및 에스테르는 일반적으로 비반응성인 것으로 생각될 수 있다. 일 실시양태에서, 아민은 방향족 아민이다. 일 실시양태에서, 알코올은 방향족 알코올이다. 1,1-디메틸,2,2,2-트리클로로에틸 클로로포름에이트는 용이하게 라세미화된 카르복실산, 특히 알과 방향족 산의 입체 선택적 커플링을 허용할 수 있다.

[0171] 상기 구조 및 반응식의 설명에서 사용된 약어는 하기를 포함한다: Bn 벤질; Ph 페닐; Me 메틸; EDC N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드; Boc tert-부틸 카르보닐; EDCI 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드; HOBt 히드록시벤조트리아졸; CDI 카르보닐 디이미다졸; DCC N,N'-디시클로헥실카르보디이미드; DIC N,N'-디이소프로필카르보디이미드; HBTU 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; HATU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트; DMAP 디메틸아미노피리딘; LiHMDS 리튬 헥사메틸디실라자이드; NaHMDS 나트륨 헥사메틸디실라자이드; KHMDS 칼륨 헥사메틸디실라자이드; LDA 리튬 디이소프로필아미드; DMF 디메틸포름아미드; 및 THF 테트라히드로푸란.

[0172] 화합물 및 중간체는 유기 합성의 당업자에게 잘 공지된 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 화합물을 분리 및 정제하기 위한 종래 방법의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 예로서 문헌["Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), by Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에 기재된 바와 같이, 고체 지지체 예컨대 실리카 겔, 알루미나, 또는 알킬실란기로 유도체화된 실리카 상에서의 크로마토그래피, 활성탄으로 임의적 전처리와 함께 고온 또는 저온에서의 재결정화, 박층 크로마토그래피, 다양한 압력에서의 증류, 진공 하의 승화, 및 적정을 포함할 수 있다.

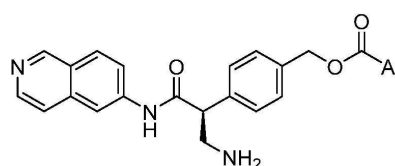
[0173] 본 개시의 화합물은 적어도 하나의 염기성 질소를 가질 수 있으며, 이에 의해 화합물은 산으로 처리되어 원하는 염을 형성할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 저온 내지 실온 이상에서 산과 반응하여 원하는 염을 제공할 수 있고, 이는 증착되고, 냉각 후 여과에 의해 수집된다. 반응에 적합한 산의 예는, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 타르타르산, 락트산, 숙신산뿐만 아니라 만델산, 아트로락트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산, 벤젠설폰산, 탄산, 푸마르산, 말레산, 글루콘산, 아세트산, 프로피온산, 살리실산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 시트르산, 히드록시부티르산, 캄포르설폰산, 말산, 페닐아세트산, 아스파르트산, 염산, 시트르산, 또는 글루탐산 등을 포함한다.

[0174] 각각의 개별 단계에 대한 최적 반응 조건 및 반응 시간은 이용된 특정 반응물 및 사용된 반응물에 존재하는 치환기에 따라 변할 수 있다. 구체적인 절차는 실시예 섹션에서 제공된다. 반응물은 종래의 방식, 예컨대 잔류물로부터 용매를 제거하는 것에 의해 위크업되고, 당업계에 일반적으로 공지된 방법론, 예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 결정화, 증류, 추출, 적정 및 크로마토그래피에 따라 더 정제될 수 있다. 달리 기술되지 않는 한, 출발물질 및 시약은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 화학 문헌에 잘 공지된 일반적인 실험실 기술 및 방법을 사용하여 상업적으로 입수 가능한 물질로부터 당업자에 의해 제조될 수 있다. 반응 조건의 적절한 조작, 시약, 및 합성 경로의 순서, 반응 조건과 상용될 수 없는 임의의 화학 작용기의 보호, 및 방법의 반응 순서에서 적합한 지점에서의 탈보호를 포함하는 일반적인 실험은 본 개시의 범위 내에 포함된다. 적합한 보호기 및 이러한 적합한 보호기를 사용하여 상이한 치환기를 보호 및 탈보호하는 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있고; 이의 예는 문헌[PGM Wuts and TW Greene, in Greene's book titled Protective Groups in Organic Synthesis(4th ed.), John Wiley & Sons, NY (2006)]에서 찾을 수 있으며, 이는 그의 전체가 본원에서 참조로 포함된다. 기술된 바와 같은 합성 반응식 및 특정 실시예는 예시적인 것이고, 첨부된 청구항에서 정의된 바와 같이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 판독되어서는 안되는 것으로 이해할 수 있다. 합성 방법 및 특정 실시예의 모든 대안, 변형, 및 등가물은 청구범위 내에 포함된다.

[0175] 화합물

[0176] 화학식 (I)의 화합물

[0177] 또 다른 양상에서, 본원에 개시된 것은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



(I)

화학식 (I)

[0178]

[0179] 식 중, A는 알킬, 할로젠, 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 시클로헥

실 또는 페닐이다.

[0180] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (I-a)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



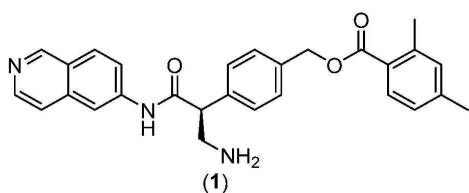
(I-a)

화학식 (I-a)

[0181]

[0182] 식 중 각각의 R은 C₁-C₄ 알킬, 할로겐, C₁-C₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; n은 0 내지 3의 정수이다.

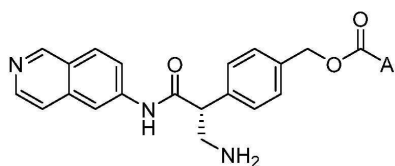
[0183] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화합물 (1) 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



(1)

[0184]

[0185] 또 다른 양상에서, 본원에 개시된 것은 하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



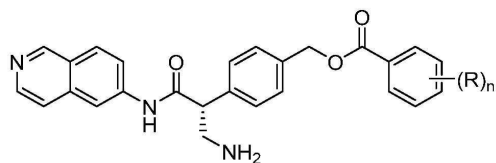
(XI)

화학식 (XI)

[0186]

[0187] 식 중 A는 알킬, 할로겐, 알콕시, 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 0-3개의 치환기로 치환된 시클로헥실 또는 페닐이다.

[0188] 일 실시양태에서, 화학식 (XI)의 화합물은 하기 화학식 (XI-a)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



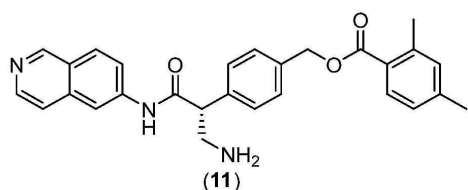
(XI-a)

화학식 (XI-a)

[0189]

[0190] 식 중 각각의 R은 C₁-C₄ 알킬, 할로겐, C₁-C₄ 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며; n은 0 내지 3의 정수이다.

[0191] 일 실시양태에서, 화학식 (XI)의 화합물은 하기 화합물 (11) 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



(11)

[0192]

- [0193] 화합물 명칭은 쉼드로우®(CHEMDRAW®)의 일부로서 구조 명명 알고리즘을 사용하여 할당된다.
- [0194] 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심이 존재하는 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 입체이성질체는 키랄 탄소 원자 주변의 치환기의 배열에 따라 "R" 또는 "S"이다. 본원에 사용된 용어 "R" 및 "S"는 문헌 [IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30]에서 정의된 바와 같은 배열이다. 개시는 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 고려하며 이는 특별히 본 개시의 범위 내에 포함된다. 입체이성질체는 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체, 및 거울상 이성질체 또는 부분 입체 이성질체의 혼합물을 포함한다. 화합물의 개별 입체이성질체는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유하는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 합성으로 제조될 수 있거나, 또는 라세미 혼합물의 제조에 이어 당업자에게 잘 공지된 분할 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 분할 방법은 (1) 문헌[Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England]에서 기재된 바와 같이 키랄 보조제로의 거울상 이성질체의 혼합물의 결합, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해 생성된 부분 입체 이성질체 혼합물의 분리 및 보조제로부터의 광학적으로 순수한 생성물의 임의적 유리, 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서 광학 거울상 이성질체 혼합물의 직접적인 분리 또는 (3) 분별 재결정화 방법에 의해 예시된다.
- [0195] 화합물은 호변이성체 형태뿐만 아니라 기하 이성질체를 가질 수 있고, 이들은 또한 본 개시의 측면을 구성함을 이해하여야 한다.
- [0196] 또한, 본 개시는 동위원소 표지된 화합물을 포함하며, 이는 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고 화학식 (I)에서 인용된 것과 동일하다. 본 개시의 화합물에 포함하기에 적합한 동위원소의 예는 예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 인 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 및 염소이다. 중수소, 즉, ^2H 와 같은 더 중질의 동위원소를 사용한 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 초래되는 특정 치료적 이점, 예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 복용량 요건을 부여할 수 있고, 따라서 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 화합물은 수용체의 분포를 결정하기 위한 의료 영상 및 PET(positron-emitting tomography) 연구를 위해 양전자 방출 동위원소가 포함될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에 포함될 수 있는 적합한 양전자 방출 동위원소는 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , 및 ^{18}F 이다. 화학식 (I)의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 당업계에 공지된 종래의 기술에 의해 또는 동위원소 표지되지 않은 시약 대신에 동위원소 표지된 적절한 시약을 사용하는 첨부된 실시예에서 기술된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0197] 상기 개시된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 수용성 또는 유용성(oil-soluble) 이거나 분산성이며, 과도한 독성, 자극, 및 알러지 반응 없이 장애의 치료에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 부합하며, 그의 의도된 용도에 대해 효과적인 화합물의 염 또는 켤레이온을 지칭한다. 염은 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 제조될 수 있거나 또는 적합한 산과 화합물의 아미노기를 반응시켜 별개로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 적합한 용매, 예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 메탄올 및 물에 용해될 수 있고, 적어도 1 당량의 산, 예컨대 염산으로 처리될 수 있다. 생성된 염은 침전되고, 여과에 의해 단위 및 감압하에 건조될 수 있다. 대안적으로, 용매 및 과량의 산은 감압하에 제거되어 염을 제공할 수 있다. 대표적인 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설포네이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 포르메이트, 이세티오네이트, 푸마레이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 나프틸렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설포네이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 옥살레이트, 말레에이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 파라-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 등을 포함한다. 화합물의 아미노기는 또한 알킬 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 라우릴, 미리스틸, 스테아릴 등으로 사차화될 수 있다.
- [0198] 염기 부가염은 카르복실기와 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 또는 알루미늄과 같은 금속 양이온의 수산화물, 탄산염, 또는 중탄산염과 같은 적합한 염기 또는 유기 1차, 2차, 또는 3차 아민과의 반응에 의해 개시된 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 제조될 수 있다. 4차 아민염, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘,

N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질펜에틸아민, 1-에펜아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등으로부터 유도된 것이 제조될 수 있다.

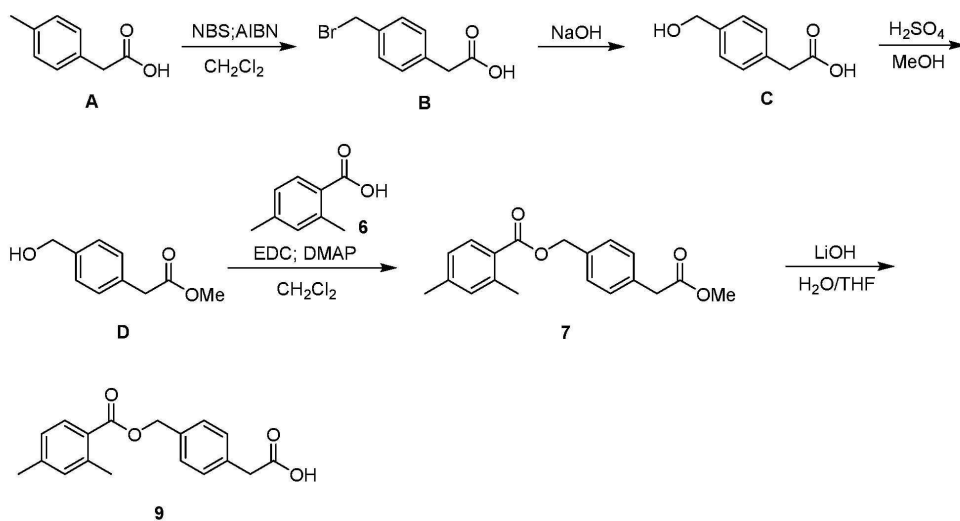
[0199] 본 개시의 화합물 및 방법은 하기 비제한적인 실시예를 참조하여 더 잘 이해될 것이며, 이는 본 개시의 범위에 대한 제한이 아닌 예시를 위한 것으로 의도된다.

[0200] 실시예

[0201] 달리 언급하지 않는 한, 온도는 섭씨 온도(°C)로 주어지며; 합성 작업은 주위 온도 "rt," 또는 "RT," (전형적으로 약 18-25°C의 범위)에서 수행되었고; 용매의 증발은 최대 60°C의 배스 온도로 감압(전형적으로, 4.5-30 mm Hg)하에 회전 증발기를 사용하여 수행되었으며; 반응 과정은 전형적으로 박층 크로마토그래피(TLC)를 사용하여 추적되었고; 주어진 경우 모든 용점은 미보정된 것이며; 모든 중간체뿐만 아니라 최종 생성물은 만족스러운 ¹H-NMR, HPLC 및/또는 마이크로분석 데이터를 나타내었고; 하기의 종래의 약어가 사용된다: L(리터), mL(밀리리터), mmol(밀리몰), g(그램), mg(밀리그램), min(분), 및 h(시간).

[0202] 양성자 자기 공명(¹H NMR) 스펙트럼은 Varian INOVA 600 MHz(¹H) NMR 분광계, Varian INOVA 500 MHz(¹H) 분광계, Varian Mercury 300 MHz(¹H) NMR 분광계, 또는 Varian Mercury 200 MHz(¹H) NMR 분광계 상에서 기록하였다. 모든 스펙트럼은 표시된 용매에서 결정하였다. 화학적 시프트가 ppm으로 테트라메틸실란의 다운필드에서 보고되지만, 이는 ¹H NMR에 대한 각각의 용매 피크의 잔류 양성자 피크에 대해 참조된다. 양성자 간 커플링 상수는 헤르츠(Hz)로 보고된다.

[0203] 실시예 1: 2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)아세트산 (9)의 제조



[0204]

[0205] 2-(4-(브로모메틸)페닐)아세트산(B): 아세트니트릴(22 L) 중의 A(4.4 kg, 29.3 mol, 1 eq)의 용액에 N-브로모숙신이미드(NBS)(5740 g, 32.2 mol, 1.1 eq) 및 아조비스이소부티로니트릴(AIBN)(9.2 g, 0.02 eq)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C로 서서히 가열하였고, 15-30 min 동안 교반하였다. 출발물질 1이 TLC에 의해 나타난 바와 같이 소모된 후, 반응 혼합물을 서서히 -5°C로 냉각시켰고, 밤새 -5°C로 유지하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하였다. 필터 케이크를 석유 에테르/EtOAc(1:1)(5 L), 석유 에테르(5L x 2), 포화 NaHSO₃(aq.)(5 L), 물(5 L), 및 석유 에테르(5 L)로 세척하여 표제 화합물(2.3 kg, 수율: 34.2%)을 수득하였다. HPLC 순도: 96.8%(254 nm); ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3(s, 1H), 7.4(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.2(d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.7(s, 2H), 3.57(s, 2H).

[0206] 2-(4-(히드록시메틸)페닐)아세트산(C): 물(90 L) 중의 NaOH(1.61 kg, 40.2 mol, 4 eq)의 용액에 B(2.3 kg, 10.0 mol, 1 eq)를 첨가하였고, 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. TLC 분석은 B가 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 그 후 조심스럽게 농축 H₂SO₄ (1.0 L)를 사용하여 pH ~2로 산성화하였다. 그 후, 고체 NaCl(25 kg)을 혼합물에 첨가하였고 이어서 EtOAc(33 L x 3)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고,

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 상당한 양의 고체가 침전될 때까지 농축하였다. 생성된 현탁액을 밤새 ~4-6℃로 유지하여 더 결정화하였다. 고체 생성물을 그 후 여과로 수집하였다. 필터 케이크를 석유 에테르(2 L x 2)로 세척하여 표제 화합물(1.2 kg, 수율: 71.9%)을 수득하였다. HPLC 순도: 97.8% (220 nm); ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27(s, 1H), 7.26-7.12(m, 4H), 5.14(s, 1H), 4.47(s, 2H), 3.53(s, 2H).

[0207]

메틸 2-(4-(히드록시메틸)페닐)아세테이트(D): MeOH(15 L) 중의 C(2.5 kg, 15.06 mol, 1 eq)의 용액에 0℃에서 농축된 H₂SO₄(1.5 L)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. TLC에 의해 나타난 바와 같이 C가 소모된 후, 반응 혼합물은 물(20 L)에 부었고, EtOAc(20 Lx3)로 추출하였다. 조합된 유기층은 포화 NaHCO₃ 용액(aq.)(20 Lx3), 및 그 후 염수(20 L)로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하여 표제 화합물(2.2 kg)을 점성 오일로서 수득하였다. HPLC 순도: 90%(220 nm); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28(m, 4H), 4.68(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.64(s, 2H).

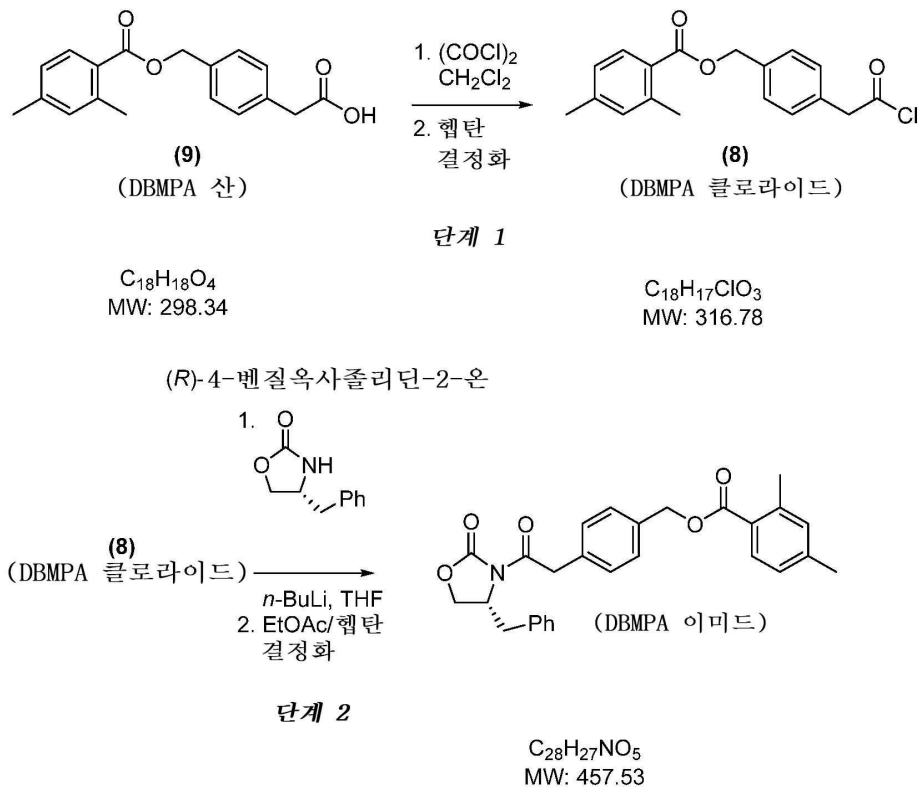
[0208]

4-(2-메톡시-2-옥소에틸)벤질 2,4-디메틸벤조에이트 (7): 디클로로메탄 중의 2,4-디메틸벤조산(6)(2.01 kg, 13.4 mol, 1.1 eq) 및 EDC(4.2 kg, 21.9 mol, 1.8 eq)의 용액을 1h 동안 RT에서 교반하였다. D(2.2 kg, 12.2 mol, 1 eq) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)(298 g, 2.44 mol, 0.2 eq)을 반응 혼합물에 첨가하였고, 이를 RT에서 밤새 교반하였다. D의 소모가 TLC로 판단하여 완료된 후, 반응 혼합물을 3회 1 N HCl 용액(16L x 3)로, 그 후 1회 염수(16 L)로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 조 생성물을 MeOH 중에서 재결정화하여 표제 화합물(2.32 kg, 수율 60.9%)을 수득하였다. HPLC 순도: 98.6%(210 nm); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.88(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05(m, 2H), 5.32(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.64(s, 2H), 2.60(s, 3H), 2.36(s, 3H).

[0209]

2-(4-(((2,4-디메틸벤조일)옥시)메틸)페닐)아세트산 (9): THF(2.4 L) 중의 7(1.2 kg, 3.85 mol, 1 eq)의 용액에 물(3.6 L) 중의 LiOH (176 g, 4.2 mol, 1.1 eq)의 용액을 1h에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 1.5h 동안 교반하였다. TLC 분석은 7의 소모를 나타내었다. 반응 혼합물을 MTBE(2.5 L x 4)로 세척하였다. 수성층을 포화 시트르산 수용액(550 mL)으로 pH 3~4로 산성화하여 침전물을 형성하였다. 생성된 혼합물을 회전 증발기로 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 고체 생성물은 그 후 여과로 수집하였다. 조 생성물을 30 min 동안 물(3.5 L)에서 슬러리화하였다. 여과 후, 수집된 고체를 그 후 헵탄(5 L) 중에서 슬러리화하여 표제 화합물(2.05 kg, 수율: 89.6%)을 수득하였다. HPLC 순도: 100%(210 nm); LCMS(ESI-): m/z = 297(M-1). ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.88(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05(m, 2H), 5.32(s, 2H), 3.69(s, 2H), 2.59(s, 3H), 2.36(s, 3H). 분석 데이터가 시트르산의 존재를 나타내는 경우 화합물은 물/아세트산에서 재결정화될 수 있다.

[0210] 실시예 2: DBMPA 이미드의 제조.



[0211]

[0212] 단계 1: DBMPA 클로라이드, 4-(2-클로로-2-옥소에틸)벤질 2,4-디메틸벤조에이트(8)의 제조. 출발 물질 DBMPA 산, (9)(5.0kg 검정 보정됨, 1 당량)을 5.5 부피의 디클로로메탄에 용해시키고 옥살릴 클로라이드(1.15 당량)로 처리하여 DBMPA 클로라이드(8)로 전환시킨다. 반응물을 20±5℃에서 16 내지 24시간 동안 교반한다. 추가의 옥살릴 클로라이드를 첨가(최대 0.2 당량)하여 반응 완료(HPLC 또는 TLC에 의한 IPC 분석)를 확인 할 수 있다. 디클로로메탄을 헵탄으로 교환하고 총 공정 부피는 헵탄으로 약 ~11 부피로 조정된다. 생성된 DBMPA 클로라이드(8)의 현탁액을 0±5℃로 냉각한다. DBMPA 클로라이드(8)를 결정질 고체로 분리하고, 추가의 헵탄(2 x 2.5 부피)으로 세척하고, 질소하에 NLT 2시간 동안 건조시킨다. 이 물질을 2 부피의 테트라히드로푸란(THF)에 용해시키고 다음 반응에 직접 사용한다.

[0213]

단계 2: DBMPA 이미드의 제조. (7). 단계 2에 대한 후속 등가물은 분리된 DBMPA 클로라이드를 기준으로 한다. 별도의 용기에서 키랄 보조제인 화합물 A, 0.95 당량을 THF(7.5 부피)에 용해시키고 -80 ±5℃로 냉각한다. 그 후 헵탄 중의 n-부틸 리튬(1.05 당량)을 내부 온도가 -65℃를 초과하지 않는 속도로 첨가한다. 혼합물을 -70±5℃에서 NLT 15분 동안 교반한다. DBMPA 클로라이드 용액은 -70±5℃의 내부 온도를 유지하면서 키랄 보조제의 음이온(0.5 부피의 THF 헵탄과 함께)에 첨가된다. 반응 혼합물을 -70±5℃에서 반응이 완료될 때까지 NLT 15 내지 NMT 60분 동안 교반한다(HPLC에 의한 IPC는 TLC였음). 그 후 반응 혼합물을 10% 수성 염화암모늄 2 부피로 키펅팅하고, 15-30℃로 NLT 30분 동안, 그러나 NMT 20시간 동안 가온한다. 저부 수성층을 제거하고, 유기층을 감압 증류로 약 2 공정 부피로 농축한다. 남아 있는 THF를 에틸 아세테이트로 교환한다. 정제 수와 14% 수성 염화나트륨으로 세척한 후, 유기층을 증류로 농축하고, 에틸 아세테이트로 약 6 부피로 조정한다. 헵탄(10 부피)을 첨가하고 생성물은 시딩으로 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 결정화한다. 현탁액을 5±5℃로 냉각하고 생성물은 여과로 분리하고, 헵탄(2 x 5 vol.)으로 세척하고, NLT 10시간 동안 40 ±5℃로 예열된 진공 오븐에서 일정한 중량으로 건조시켜 DBMPA 이미드(벌크 중량 변화 NMT 1%)를 백색 내지 회백색(off-white) 고체로 제공한다. 고체를 공정 중 시험(HPLC에 의한 IPC)을 위해 샘플링하고, 공정 중 시험 결과를 기반으로 단계 3으로 진행되거나 하기에 기술된 바와 같이 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 재결정화할 수 있다. 제2 결정화 후에는 IPC가 없다. 이 중간체는 또한 지원되는 보유 시간(hold-time) 데이터를 기반으로 저장될 수도 있다.

[0214]

대안적인 단계 2 절차는 n-부틸리튬 대신 수소화나트륨(NaH)을 이용한다. 이 공정에서, 키랄 보조제를 THF에 용해시키고 20±5℃에서 THF 중의 NaH(미네랄 오일 중 60%, 1.1 eq 검정 보정됨)의 현탁액에 첨가한다. 탈양성자화/음이온 형성은 20±5℃에서 15-30분 동안 진행된 다음 20-25℃에서 최대 35시간 동안 진행된다. 생성된 혼합

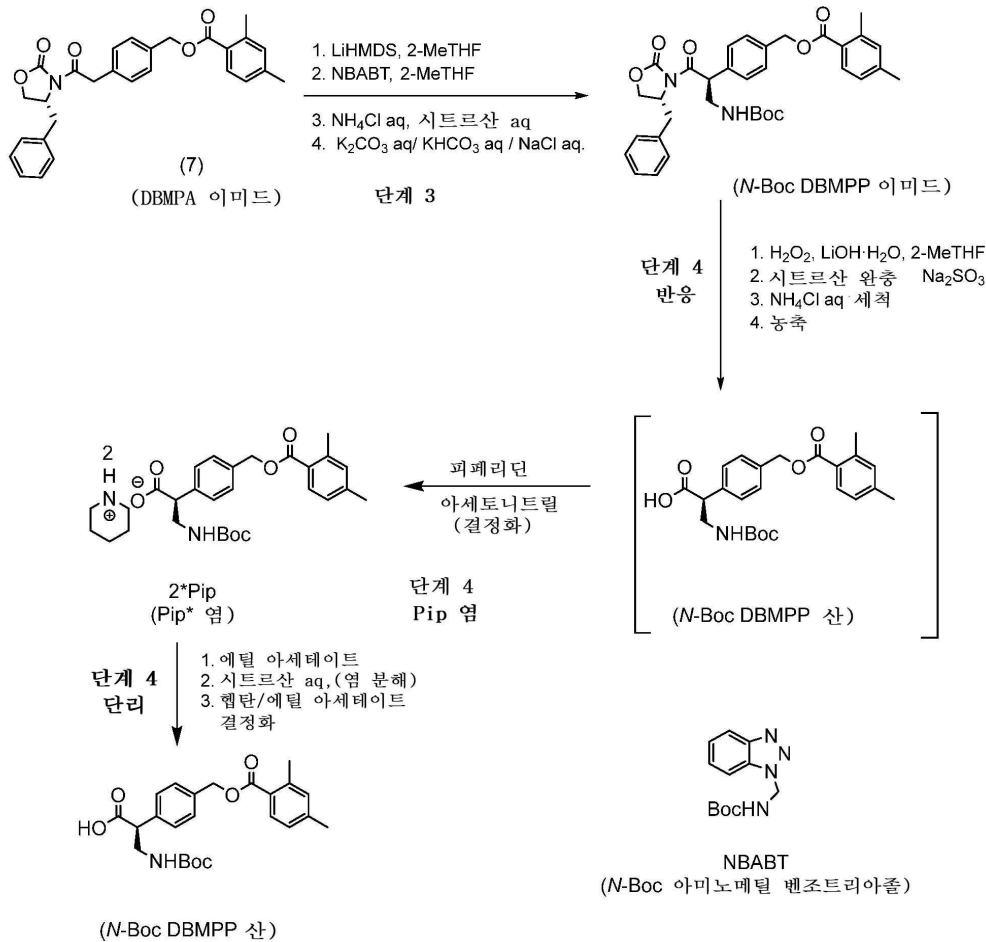
물을 $3\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 후 30-60분에 걸쳐 THF에 용해된 DBMPA 클로라이드 용액을 첨가한다. 생성된 반응 혼합물을 $3\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 2-4시간 동안 교반한 후 분석(HPLC 또는 TLC에 의한 IPC)하고 상기 기술된 바와 같이 워크업으로 진행한다.

[0215]

재결정화: 하기 부피는 단리된 이미드를 기준으로 하지만, 에틸 아세테이트/헵탄으로부터의 초기 단리에 대해 상기 기술된 것과 유사한 농도를 반영한다. DBMPA 이미드는 3.6 부피의 에틸 아세테이트에 용해시킨다. 그 후 용액을 $20\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 조정한다. 헵탄(7.3 부피)을 첨가하고, 생성물은 시딩으로 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 결정화한다. 현탁액을 $5\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고 생성물은 여과로 단리하고, 헵탄($2 \times 3.6 \text{ vol.}$)으로 세척하고, NLT 10시간 동안 $40\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 예열된 진공 오븐에서 일정한 중량으로 건조시켜 DBMPA 이미드를 백색 내지 회백색 고체로 제공한다.

[0216]

실시예 3: N-Boc DBMPP 산의 제조



[0217]

[0218]

단계 3: 조 N-Boc DBMPP 이미드의 제조. DBMPA 이미드(1 당량)에 이어 무수 2-메틸 THF(2-Me THF, 10 부피 NMT 100 ppm 물)를 반응기에 충전한다. 용액을 $-25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한다. 배치 온도를 -15°C 미만으로 유지하면서 THF(1.2 당량) 중의 LiHMDS 1.0 M 용액을 DBMPA 이미드 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 $-25\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 30-90 min 동안 교반한다. 별도로, 또 다른 반응기에서 N-Boc 아미노메틸벤조트리아졸(NBABT, 1.2 당량)을 충전하고 무수 2-MeTHF(6 부피)를 첨가한다. KF에 의한 NBABT 용액의 수분 함량은 $<100 \text{ ppm(IPC)}$ 이어야 한다. KF가 $>100 \text{ ppm}$ 인 경우, 무수 2-Me THF를 사용하여 용액을 증류 건조시킨다. NBABT 용액을 -15°C 미만의 온도를 유지하면서 반응기로 옮긴다. 반응 혼합물을 $-25\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 HPLC로 모니터링한다.

[0219]

반응 완료 후, 혼합물을 $25\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 10% 수성 염화암모늄(2 부피)에 이어 10% 수성 시트르산(2 vol)으로 켄칭한다. 반응 혼합물 온도를 $10-20^{\circ}\text{C}$ 로 조정하고 1-16시간 숙성시킨다. 층을 NLT 15 min 분리하고 층을 분할하여 유기 상이 있는 래그 층(rag layer)을 남게 한다. 유기층을 10% 수성 NaCl(2 부피)로 세척하고 2상 혼합물을 NLT 15 min 동안 교반한다. 층을 NLT 15분 min 분리하고 층을 분할하여 유기 상이 있는 래그 층을 남게 한다. 유기층을 10% 수성 K_2CO_3 (3 x 10 부피)에 이어 10% 수성 KHCO_3 (1 x 10 부피) 및 10% 수성 NaCl(1 x 10 부피)로

세척한다. 2상 혼합물을 NLT 15 min 교반하고 층을 NLT 15 min 동안 분리하고 층을 분할하여 유기 상이 있는 래그 층을 남게 한다. 유기상을 ~10 부피로 농축한다. 이는 *N*-Boc DBMPP 이미드 조 용액일 것이다.

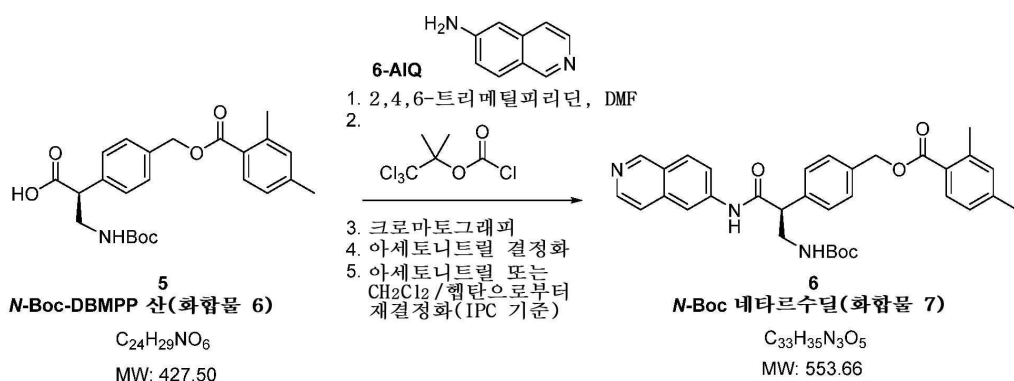
[0220] 단계 4: *N*-Boc DBMPP 산의 제조. 단계 3의 조 용액을 반응기에 충전하고 물(5 부피)을 첨가한다. 혼합물을 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각한다. 냉각되면 과산화수소(4 당량)를 한 번에 충전한다. 반응기에 수산화리튬 일수화물 용액(물 1.3 부피 중 1.2 당량)을 한 번에 충전하고 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 NLT 6시간 동안 반응물을 교반한다. 반응의 진행을 모니터링한다(HPLC에 의한 IPC는 TLC였음).

[0221] 시트르산으로 완충된 10% 아황산나트륨 용액(20 부피)으로 목표 pH를 6-7로 반응물을 켜청한다. 온도를 $25 \pm 10^\circ\text{C}$ 로 조정하고 NLT 16시간 교반한다. 교반을 멈추고 층을 NLT 15 min 분리하고 층을 분할하여 유기 상이 있는 래그 층을 남게 한다. 10% aq. 염화암모늄(3 x 13 부피)으로 유기상을 세척한다. 용기 재킷 온도 NMT 40°C 로 진공하에 유기상을 ~ 5 부피까지 농축한다. 아세토니트릴(2 x 8 부피)을 충전하고 ~5 부피로 농축한다. 아세토니트릴을 더 충전하여 총 ~10 부피가 되게한다. 혼합물을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각하고 NLT 30 min 숙성시킨다. 용액을 정화 필터에 통과시키고 깨끗한 용기에서 수집한다.

[0222] 피페리딘(0.41 당량)을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 용액에 NLT 10 min에 걸쳐 충전한다. 아세토니트릴(0.5 x 부피)에 0.20 중량%의 키랄 순수 시드로 용액을 시딩하고 용액을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반하고 2-4시간 동안 숙성시킨다. 나머지 피페리딘(0.59 eq)을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 4-6시간 동안 충전하고 혼합물을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 12-16시간 숙성시킨다. 내용물을 여과하고 케이크를 아세토니트릴(2 부피)로 세척하고, NLT 10 min 동안 혼합 및 여과한다. 케이크를 NMT 50°C 에서 6시간 동안 건조시켜 피페리딘 염(IPC - 키랄 및 아키랄, 필요할 경우 IPC를 기반으로 재결정화가 수행된다)을 얻는다. 재결정화가 수행되는 경우 추가 IPC 시험은 없다.

[0223] 단계 4: 염 분해 및 유리산 결정화. 이 단계의 계산을 위해, 본원의 계산 비는 화합물 2 Pip*염을 기준으로 한다. 피페리딘 염을 에틸 아세테이트(7 부피)에서 슬러리화하고 용기에 충전한다. 혼합물을 10% 수성 시트르산(2 x 10 부피)으로 세척한다. 층을 NLT 15 min 분리하고 층을 분할하여 하부 수성 층을 폐기한다. 유기상을 물(2 x 10 부피)로 세척한다. 층을 NLT 15 min 분리하고 층을 분할하여 하부 수성 층을 폐기한다. 유기상을 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각하고 헵탄(7 부피)을 15 min에 걸쳐 첨가한다. 9:1 v/v 헵탄:에틸 아세테이트(0.5 x 부피)로 슬러리화된 1 중량% *N*-Boc DBMPP 산 시드로 용액을 시딩한다. 그 후, 6-8시간에 걸쳐 추가 헵탄(14 부피)을 첨가한다. 헵탄 첨가 완료 후, 용액을 NMT 1 hr 이상 동안 숙성시킨다. 생성물을 여과하고 9:1 v/v 헵탄:에틸 아세테이트(4 부피)로 케이크를 세척한다. 건조될 때까지 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 진공 상태하에 생성물을 건조시킨다(IPC 키랄 및 아키랄; IPC를 기반으로 필요한 경우 재결정화를 수행한다). 재결정화가 수행된 경우 추가 IPC 시험은 없다. 수율 : 누적 60-80 % (65-80 % 단계 4)

[0224] 실시예 4: 네타르수딜 합성-*N*-Boc 네타르수딜(화합물 7)의 제조.



[0225]

[0226] 단계 5: *N*-Boc 네타르수딜 화합물(7)의 제조. *N*-Boc DBMPP 산(대략 2.0 kg, 1 당량) 및 6-AIQ(1.3 당량)를 *N,N*-디메틸포름아미드(DMF, 13 부피)에 용해시킨다. 2,4,6-트리메틸피리딘(콜리딘, 1.3 당량)을 첨가하고 반응 혼합물을 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각한다. 3 부피의 DMF 중의 2,2,2-트리클로로-1,1-디메틸에틸 클로로포르메이트(1.3 당량) 용액을 반응 혼합물에 가능한 신속하게 첨가하고 이어서 1 부피의 DMF로 행군다. 반응물을 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 6-8시간 동안 교반한다.

[0227] 그 후 10% KHCO_3 수용액 20 부피로 반응물을 켜청한다. 에틸 아세테이트(30 부피)를 반응기에 충전하고 온도를 NLT 10분 동안 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 조정한다.

[0228] 수성층을 제거하고, 유기층을 10 부피의 10% 시트르산 수용액으로 세척하였다. 수성층을 다시 제거하고, 유기층을 10 부피의 10% KHCO_3 수용액으로 세척한다. 2상 혼합물의 온도는 NLT 10분 동안 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 조정한다. 수성층을 제거하고, 남아있는 유기층을 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 NLT 10시간 및 NMT 20시간 동안 교반한다. 그 후 반응 혼합물을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각하고, 임의의 남아있는 수성층은 제거한다. 그 후 혼합물은 진공 증류를 통해 약 4 부피로 농축하고 회전 증발을 통해 오일로 더 감소시킨다. 잔류물은 실리카겔 대 출발 물질 비가 NLT 12.5:1(실리카겔:출발 물질)로 HP 스피어 실리카가 충전된 40 kg 컬럼을 사용하는 예를 들어 Biotage 400L 시스템인 실리카겔 크로마토그래피로 정제하기 위해 2부피의 디클로로메탄에 용해시킨다.

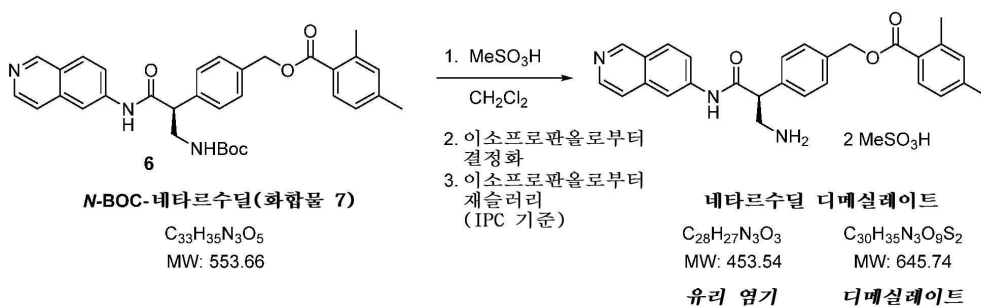
[0229] 불순물을 40:60 에틸 아세테이트:헵탄으로 용리시킨 다음 생성물을 70:30 에틸 아세테이트:헵탄으로 용리시킨다. HPLC(TLC)에 의해 결정된 바와 같은 화합물 7을 함유하는 주요 분획을 조합하고, 약 10 부피로 감압하에 농축하고 그 후 용매를 아세토니트릴로 약 33 부피까지 교환한다. 내부 온도를 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 조정하고 고체를 용해시킨다. 그 후 용액을 $55 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 냉각하고 N-Boc 네타르수딜 샘플(1-5 중량%)로 시딩하고 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 더 냉각한다. 생성물의 여과는 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 에 도달한 후 NMT 1시간에 시작한다. 케이크를 아세토니트릴(2x2 부피)로 세척한 다음 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 일정한 중량으로 진공에서 건조하여 화합물 7을 백색 내지 연황색 고체로 제공한다. 이 생성물은 공정 중 아키랄 및 키랄 순도를 위해 샘플링된다. (IPC 키랄 및 아키랄; 필요한 경우 IPC를 기반으로 재결정화)

[0230] 키랄 순도에 대한 기준이 충족되지 않으면 생성물을 30 부피의 아세토니트릴로부터 재결정화한다(단리된 화합물 7에 대해).

[0231] 아키랄 크로마토그래피 순도에 대한 기준이 충족되지 않으면(키랄 순도와 무관) 생성물은 하기 기술된 바와 같이 디클로로메탄/헵탄으로부터 재결정화한다.

[0232] 생성물을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 10 부피의 디클로로메탄에 용해시킨다. 헵탄(4 부피)을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 NLT 15분에 걸쳐 첨가한다. 용액을 1-5 중량% 화합물 7로 시딩하고 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 NMT 1시간 동안 교반한다. 그 후 헵탄(11 부피)을 70-120분에 걸쳐 첨가한다. 생성된 혼합물을 시드 첨가 후 NMT 4시간 동안 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반한다. 그 후 결정화된 생성물을 여과로 단리한다. 케이크를 헵탄(2x2 부피)으로 세척하고 일정한 중량으로 진공하에 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 건조시켜 N-Boc 네타르수딜을 백색 내지 연황색 고체로서 제공한다. 이 중간체는 단계 6으로 직접 진행되거나 또는 지원되는 보유 시간 데이터를 기반으로 저장될 수도 있다. 수율: 40-80% 250-L 스케일에서 평균 수율: 68%.

[0233] 실시예 5: 네타르수딜 합성 - 디메실레이트 염으로서 네타르수딜의 제조.



[0234]

[0235] 단계 6: 네타르수딜의 제조 - 반응 및 초기 단리. 화합물 7(대략 1.4 kg, 1 당량, 검정 보정됨)을 15 부피의 디클로로메탄에 용해시키고 정화 필터에 통과시킨다. 필터를 2x2 부피의 디클로로메탄으로 세척하고, 조합된 여과액을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 온도로 조정한다. 메탄설폰산(2.5 당량)을 2.5 부피의 디클로로메탄에 용해시키고 반응 온도가 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 유지되는 속도로 필터를 통해 반응기에 첨가한다. 2.5 부피 라인 린스를 유사하게 첨가한다. 그 후 반응 혼합물을 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 NLT 48시간 동안 교반한다. 온도를 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 조정하고, 혼합물을 반응이 완료될 때까지 이 온도에서 2-4시간 동안 교반한다(IPC, HPLC는 TLC였다). 반응 혼합물은 진공 증류를 통해 약 5 부피로 농축시킨다. 남아 있는 디클로로메탄은 25 부피까지 연속 증류를 통해 이소프로판올로 교환한다. 반응 혼합물을 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 가온한다. 용액은 약 $-0.3^\circ\text{C}/\text{min}$ 의 속도로 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ 로 냉각한다. 네타르수딜 디메실레이트 시드(0.5-5.5 중량%)는 30 부피의 이소프로판올에 현탁시킨다. 그 후 현탁된 시드를 반응기에 첨가하고, 혼합물을 NLT 1시간 동안 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 교반한다. 혼합물을 약 $-0.3^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후 이 온도에서 NLT 1시간 동안 교반한다. 생성된 슬러리를 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 가온하고 이 온도에서 NLT 90분 동안 교반한다. 혼합물을 약 -0.3°C

/분의 속도에서 $20\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 재냉각하고 1-24시간 동안 교반한다. 생성물을 여과로 수집하고 결정질 고체는 이소프로판올(3 부피)로 세척한다.

- [0236] 고체를 필터 케이크를 통한 질소 흐름으로 3-16시간 동안 필터에서 건조시킨다. 고체를 16-24시간 동안 $30\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 설정된 예열된 오븐으로 옮긴다. 오븐 온도는 $69\pm10^{\circ}\text{C}$ 로 서서히 증가시키고 이 온도에서 24 내지 48시간 동안 계속 건조시킨다. 고체는 나이프 밀을 사용하여 덩어리를 해체하고, 순도를 위해 샘플링(HPLC에 의한 IPC 아키탄)한 다음 $69\pm10^{\circ}\text{C}$ 의 오븐에 60-132시간 동안(또는 공정 중 HPLC 순도 시험에 실패한 경우 NLT 48시간 동안) 다시 넣는다. 그 후 물질은 잔류 이소프로판올 및 수분 함량(GC 및 KF에 의한 IPC)에 대해 시험한다.
- [0237] 이 공정에서 교반 필터 건조기는 나이프 밀 및 트레이 건조기의 대체로서 사용될 수 있다. 교반 필터 건조기는 전형적으로 최대 72시간의 총 시간이 필요하다.
- [0238] 물질은 순도 또는 이소프로판올 함량에 대한 공정 중 시험을 기반으로 이소프로판올에서 임의로 재 슬러리화될 수 있다.
- [0239] 재 슬러리. 네타르수틸을 여과된 이소프로판올 25부피에 현탁시키고 온도를 $50\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 조정한다. 혼합물을 이 온도에서 약 2시간 동안 교반한 다음 약 -0.15°C /분의 속도로 $20\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한다. 냉각된 현탁액을 $20\pm5^{\circ}\text{C}$ 에서 8 내지 24시간 동안 교반한다. 생성물을 여과로 수집하고 여과된 이소프로판올(3 부피)로 세척한다.
- [0240] 고체를 필터 케이크를 통한 건조 질소 흐름으로 3-16시간 동안 필터 상에서 건조시킨다. 고체를 16-24시간 동안 $30\pm5^{\circ}\text{C}$ 로 설정된 예열된 오븐으로 옮긴다. 오븐 온도는 $69\pm10^{\circ}\text{C}$ 로 서서히 증가시키고 이 온도에서 24 내지 48시간 동안 계속 건조시킨다. 고체는 나이프 밀을 사용하여 덩어리를 해체하고, 순도를 위해 샘플링(HPLC에 의한)하고 $69\pm10^{\circ}\text{C}$ 의 오븐에 추가로 72 ± 12 시간 동안 다시 넣는다. 그 후 연황색 내지 백색 분말을 공정 중 시험에 의해 잔류 이소프로판올 수준이 NMT 6000 ppm이 될 때까지 건조시킨다. 교반 필터 건조기는 이 생성물의 나이프 밀 및 트레이 건조기 처리를 대체하는 데 사용할 수 있다.
- [0241] 최종 약물 물질은 흡습성이며 $\leq 25^{\circ}\text{C}$ 의 온도와 상대 습도 $\leq 40\%$ 에서 포장된다. 수율: 80-99 %. 250-L 스케일에서 평균 수율: 93%.
- [0242] 결론적으로, 녹내장 약물 네타르수틸의 상업적 스케일 공급에 대한 지속적인 요구를 충족시키기 위해, 개선된 화학적 수율 및 중요하게는 확장성(scalability)을 제공하는 방법이 개발되었다.
- [0243] 전술한 상세한 설명 및 첨부된 실시예는 단지 예시일 뿐이며, 본 개시의 범위에 대한 제한으로 간주되어서는 안 된다는 것이 이해된다.
- [0244] 개시된 실시양태에 대한 다양한 변경 및 변형은 당업자에게 명백할 것이다. 제한함이 없이 본 개시의 화학 구조, 치환기, 유도체, 중간체, 합성, 조성물, 제제, 또는 사용 방법을 포함하는 이러한 변경 및 변형은 그의 정신 및 범위를 벗어남이 없이 이루어질 수 있다.