



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월27일
(11) 등록번호 10-1466368
(24) 등록일자 2014년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 271/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7007202
(22) 출원일자(국제) 2007년09월06일
심사청구일자 2012년09월05일
(85) 번역문제출일자 2009년04월08일
(65) 공개번호 10-2009-0054464
(43) 공개일자 2009년05월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/019561
(87) 국제공개번호 WO 2008/030570
국제공개일자 2008년03월13일
(30) 우선권주장
60/843,595 2006년09월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020060009838 A
KR1019970704835 A
전체 청구항 수 : 총 20 항

(73) 특허권자
피티씨 테라퓨틱스, 인크.
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포
레이트 코트 100
(72) 발명자
알프스테드, 네일, 지.
미국 뉴저지 08540 프린스턴 179 롱뷰 드라이브
황, 피터, 성우
미국 뉴저지 08817 에디슨 227 수톤스 라인
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
특허법인필앤은지

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산의 제조 프로세스

(57) 요약

무의미 돌연변이(nonsense mutation)와 관련된 질병들의 치료, 예방 또는 관리에 유용한 화합물들의 제조 프로세스가 본 발명에서 제공된다. 더 구체적으로, 1,2,4-옥사디아졸(1,2,4-oxadiazole)의 합성 프로세스가 본 발명에서 제공된다. 특히 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조익 산의 제조에 유용한 프로세스가 본 발명에서 제공된다.

(72) 발명자

파인즈, 시몬

미국 뉴저지 07974 뉴 프로비던스 24 캔들우드 드
라이브

문, 영춘

미국 뉴저지 08502 벨 미드 11 옛지우드 드라이브

타카수기, 제임스, 제이

미국 뉴저지주 08648 로렌스빌 11 램브로크 코트

특허청구의 범위

청구항 1

- (1) 시아노벤조익 산 메틸 에스테르(cyanobenzoic acid methyl ester)를 하이드록실아민과 반응시키는 단계;
 - (2) 할로벤조일 클로라이드를 이용한 아실화(acylation) 단계;
 - (3) 축합(condensation) 단계; 및
 - (4) 상기 메틸 에스테르의 가수분해 단계를 포함하며,
- 각 반응 단계는 동일한 알코올성 유기 용매 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는
1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 프로세스.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 알코올성 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 이소부탄올, 프로판올, 부탄올 또는 *tert*-아밀 알코올(amyI alcohol)인 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 알코올성 유기 용매는 *tert*-부탄올인 것을 특징으로 하는 프로세스.

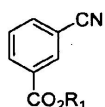
청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 단계 (1)-(3)은 중간체의 분리 없이 수행되는 것을 특징으로 하는 프로세스.

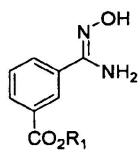
청구항 5

동일한 알코올성 유기 용매 내에서 수행되는

- (1) 하기 시아노벤조익 산 에스테르를

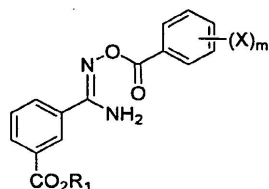


하이드록실아민과 반응시켜



를 생성하는 단계;

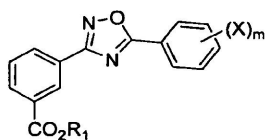
- (2) 그 후 할로벤조일 클로라이드로 아실화하여



를 생성하는 단계; 및

- (3) 그 후 축합(condensation)하는 단계를

포함하는 것을 특징으로 하는 하기 화학식의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 프로세스:



여기에서,

R_1 은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2CH_2O)_nR^6$ 또는 어떠한 생가수분해가능한 (biohydrolyzable) 그룹이며;

R^6 는 수소 또는 알킬이며;

X는 각 경우에 있어 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이고;

n은 1 내지 7의 정수이고; 및

m은 1 내지 5의 정수임.

청구항 6

제 5항에 있어서, 상기 X는 F인 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 7

제 5항에 있어서, 상기 m은 1인 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 8

제 5항에 있어서, 상기 X는 F이고, m은 1인 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 9

제 5항에 있어서, 상기 R_1 은 메틸인 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 10

제 5항에 있어서, 상기 단계 (1)-(3)는 중간체의 분리 없이 수행되는 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 용매는 *tert*-부탄올인 것을 특징으로 하는 프로세스.

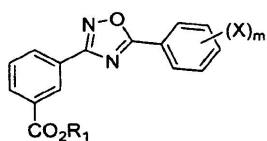
청구항 12

제 5항에 있어서, 상기 할로벤조일 클로라이드는 2-플루오로벤조일 클로라이드인 것을 특징으로 하는 프로세스.

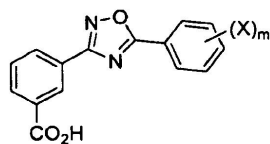
청구항 13

제 5항에 있어서, 상기 프로세스는

(4) 하기 화학식의 화합물의 에스테르를 가수분해하여



하기 화학식의 화합물



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를 추가로 포함하며,

상기 화학식에서

R_1 은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-(CH_2CH_2O)_nR^6$ 또는 어떠한 생가수분해가능한 (biohydrolyzable) 그룹이며;

R^6 는 수소 또는 알킬이며;

X는 각 경우에 있어 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이고;

n은 1 내지 7의 정수이고; 및

X는 각 경우에 있어 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이고; 및

m은 1 내지 5의 정수인

것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 가수분해는 *tert*-부탄올 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 15

제 13항에 있어서, 상기 R_1 은 메틸인 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

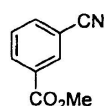
청구항 19

삭제

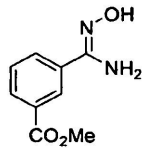
청구항 20

동일한 알코올성 유기 용매 내에서 수행되는

(1) 하기 시아노벤조익 산 메틸 에스테르를

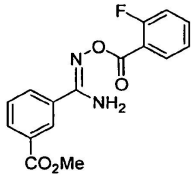


하이드록실아민과 반응시켜



를 생성하는 단계,

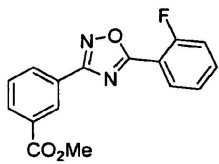
(2) 그 후 2-플루오로벤조일 클로라이드로 아실화하여



를 생성하는 단계, 및

(3) 그 후 축합하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는

하기 화학식의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 프로세스.



청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 용매는 *tert*-부탄올인 것을 특징으로 하는 프로세스.

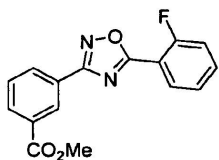
청구항 22

제 20항에 있어서, 상기 단계 (1)-(3)는 중간체의 분리 없이 수행되는 것을 특징으로 하는 프로세스.

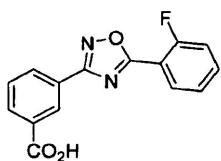
청구항 23

제 20항에 있어서, 상기 프로세스는

(4) 하기 화학식의 메틸 에스테르를 가수분해하여



하기 화학식의 화합물



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성하는 단계를

추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 프로세스.

청구항 24

제 23항에 있어서, 상기 가수분해는 *tert*-부탄올 내에서 수행되는 것을 특징으로 하는 프로세스.

명세서

기술분야

1. 분야

무의미 돌연변이(nonsense mutation)와 관련된 질병들의 치료, 예방 또는 관리에 유용한 화합물들의 제조 프로세스가 본 발명에서 제공된다. 더 구체적으로, 1,2,4-옥사디아졸(1,2,4-oxadiazole)의 합성 프로세스가 본 발명에서 제공된다. 특히 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조익 산의 제조에 유용한 프로세스가 본 발명에서 제공된다.

배경 기술

2. 배경기술

미성숙 번역 종결(premature translation termination) 또는 넌센스-중재 mRNA 붕괴(decay)의 조절에 의해 개선되는 질병들의 치료, 예방 또는 관리(management)에 유용한 1,2,4-옥사디아졸(1,2,4-oxadiazole) 화합물들이 2006년 1월 31일에 발행된 미국특허 제6,992,096 B2에 개시되어 있다. 상기 특허는 인용에 의하여 그 전체가 본 발명에 포함된다. 그러한 화합물의 하나는 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조익 산이다.

현재 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산의 합성을 위한 용액 상 방법들(solution phase methods)이 2006년 1월 31일 발행된 미국특허 제6,992,096 B2호에 개시되어 있다 (칼럼 57, 40줄, 도식 B, 및 실시예 2 참조). 특히, 이러한 방법들은 여러 번의 반응 단계들을 포함하며, 각 단계에서 목적하는 중간체의 분리 과정이 수행되어야 한다.

이러한 방법들은 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산의 제조를 가능하게 하고 유용하지만, 더 효율적인 합성을 달성할 수 있는 대안에 대한 가능성이 있다. 특히, 더 적은 분리 단계를 가진 합성 프로세스 및 더 적은 용매를 사용하는 프로세스는 더 효율적이고 비용이 더 적게 들 수 있다.

본 출원 2절에서의 어떠한 문헌의 인용이 그러한 문헌이 본 발명에 대한 선행문헌이라고 인정하는 것은 아니다.

발명의 상세한 설명

본 출원은 2006년 9월 8일 출원된 미국 가출원 제60/843,595호의 우선권 이익을 주장하며, 상기 출원은 본 인용에 의하여 그 전체가 본 발명에 포함된다.

3. 요약

효율적이고, 경제적이며, 상업상의 시약들을 가지고 쉽게 대량 생산이 가능한 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산의 생산에 유용한 프로세스가 본 발명에서 제공된다.

일 구현에서, (1) 시아노벤조에이트 에스테르와 하이드록실아민을 반응시키는 단계; (2) 할로벤조일 클로라이드의 아실화(acylation) 단계; (3) 농축 단계; 및 (4) 벤조에이트 에스테르의 가수분해 단계를 포함하는 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산의 제조에 유용한 프로세스가 본 발명에서 제공된다.

특정 구현에서, 단계 (1)-(3)은 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.

다른 특정 구현에서, 단계 (1)-(3)은 단일의 유기 용매 내에서 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단일의 유기 용매 내에서 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 동일한 수성(aqueous) 용매 내에서 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 단일의 수성 용매 내에서 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 동일한 수성 용매 내에서 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단일의 수성 용매 내에서 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(3)는 중간체의 분리 없이 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 중간체의 분리 없이 수행된다.

다른 구현에서, 단계 (1)-(4) 후에 미분화(micronization) 단계가 수행된다.

또 다른 구현에서, 본 발명에서 제공된 프로세스는 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산 및 그들의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물(solvate) 또는 결정다형체(polymorph)를 제조하는데 유용하다. 또 다른 구현에서,

본 발명에서 제공된 프로세스는 무의미(nonsense) 돌연변이와 관련된 질병 또는 상태를 치료, 예방 또는 관리하는데 유용한 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산 및 그들의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물(solvate) 또는 결정다형체(polymorph)를 제조하는데 유용하다. 또 다른 구현에서, 본 발명에서 제공된 프로세스는 유전적 질병 및 장애를 치료, 예방 또는 관리하는데 유용한 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산 및 그들의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물(solvate) 또는 결정다형체(polymorph)를 제조하는데 유용하다.

4. 발명의 상세한 설명

4.1 용어

본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "할로", "할로젠" 또는 이와 유사한 용어는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I를 의미한다.

달리 표시되지 않는다면, 본 발명 화합물들의 제조에 유용한 중간체들을 포함하며, 반응성 작용기(reactive functional group)(예를 들어, 카르복시, 하이드록시 및 아미노 부분. 하지만 이에 한정되지는 않음.)를 포함하는 본 명세서에서 개시된 화합물들은 또한 그들의 보호 유도체(protected derivative)를 포함한다. "보호 유도체"는 화합물의 반응성 부위 또는 부위들이 하나 이상의 보호기(protecting group)(또한 차단기(blocking group)로도 알려짐)로 차단된 화합물들이다. 카르복시 부분(moiety)에 대한 적합한 보호기는 벤질, *t*-부틸, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 아미노 및 아미도 그룹에 대한 적합한 보호기는 아세틸, *t*-부틸옥시카르보닐, 벤질 옥시카르보닐, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 하이드록시에 대한 적합한 보호기는 벤질 및 이와 유사한 것을 포함한다. 다른 적합한 보호기들은 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 보호기(protecting group)의 선택 및 사용과 보호기를 붙이고 제거하기 위한 반응 조건들은 T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Ed., Wiley, New York, 1999에 개시되어 있으며, 상기 문헌은 본 인용에 의하여 그 전체가 본 명세서에 포함된다.

본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 일정 화합물이 "실질적으로 없는" 조성물은 해당 화합물을 약 20 중량% 미만, 더 바람직하게는 약 10 중량% 미만, 더욱더 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 약 3 중량% 미만 함유하는 조성물을 의미한다.

본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "프로세스(들)"는 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산 화합물을 제조하기에 유용한 본 명세서에서 개시된 방법을 의미한다.

본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "첨가하기(adding)" 또는 "첨가(addition)" 또는 이와 유사한 용어는 하나의 반응물, 시약, 용매, 촉매 또는 이와 유사한 것을 다른 반응물, 시약, 용매, 촉매 또는 이와 유사한 것과 접촉시키는 것을 의미한다. 반응물, 시약, 용매, 촉매 또는 이와 유사한 것은 개별적으로, 동시에, 또는 분리되어 첨가될 수 있으며, 어떠한 순서로도 첨가될 수 있다. 그들은 열의 존재 또는 부존재 하에서 첨가될 수 있으며, 선택적으로 불활성 대기(inert atmosphere) 하에서 첨가될 수도 있다.

본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, "실질적으로 완결된(substantially complete)" 반응 또는 "실질적인 완결(substantial completion)"이 되어 가는 반응은 목적하는 생성물의 퍼센트 수율이 약 80% 초과, 약 90% 초과, 약 95% 초과, 또는 약 97% 초과인 반응을 의미한다.

본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "분리 없이(without isolation)"는 한 단계로부터 생성된 반응 혼합물이 의도된 생성물을 분리함 없이 다음의 단계로 넘어가는 것을 의미한다. 일정 구현들에서, "분리 없이" 여러 번의 반응 단계를 수행하는 것은 한 단계로부터 얻어진 반응 혼합물을 다음의 반응 전에 새로운 용기로 옮기는 프로세스를 포함한다.

본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "농축(condensation)"은 두 가지 화학 부분(moiety)이 반응하여 서로 공유결합되면서 작은 분자, 예를 들어, 물의 손실이 일어나는 화학 반응을 의미한다.

본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 환자에게 사용하기에 안전하면서 효과적인 본 발명 화합물의 염을 말한다. 예시적인 약학적으로 허용 가능한 염들은 금속, 무기 염기 또는 유기 염기를 사용하여 제조된다. 적합한 염기(base) 염들은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타시움, 소듐, 암모늄 및 진크 염들을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적합한 유기 염기 염은 트리에틸아민이다.

- [0035] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "수화물(hydrate)"은 비-공유적 분자간 힘에 의하여 결합되어 있는 화학량론적(stoichiometric) 또는 비-화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다.
- [0036] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "용매화물(solvate)"은 본 발명의 화합물에 하나 이상의 용매 분자가 회합(association)하여 형성된 용매화물을 의미한다. 용어 "용매화물"은 수화물(예를 들어, 헤미-하이드레이트, 모노-하이드레이트, 디하이드레이트, 트리하이드레이트, 테트라하이드레이트 및 이와 유사한 것)을 포함한다.
- [0037] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "결정다형체"는 본 발명 화합물의 고형(solid) 결정형 또는 그들의 복합체를 의미한다. 동일한 화합물의 다른 결정다형체들은 다른 물리적, 화학적 및/또는 분광학적(spectroscopic) 물성을 나타낼 수도 있다.
- [0038] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "무의미 돌연변이와 연관된 질병 또는 장애"는 해당 무의미 돌연변이가 존재하지 않는다면 증상을 일으키지 않거나, 지속하지 않거나, 또는 야기하지 않는 질병 또는 장애를 의미한다.
- [0039] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "치료하다(treat)", "치료(treatment 또는 treating)", 또는 이와 유사한 것은 하나 이상의 치료제(예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산과 같은 하나 이상의 치료 성분)의 투여로부터 야기되는 질병 또는 장애의 진행(progression), 중증도 및/또는 지속의 감소 또는 경감, 또는 질병 또는 상태의 하나 이상의 증상(바람직하게는, 하나 이상의 인식 가능한 증상)의 경감을 말한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용될 때, 달리 표시되지 않는다면, 용어 "예방하다(prevent)", "예방(prevention 또는 preventing)", 또는 이와 유사한 것은 주어진 질병 또는 장애의 발생 또는 발전(development)의 위험성의 감소, 또는 주어진 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 재발, 개시 또는 발전의 감소 또는 억제를 말한다.
- [0041] 그려진 구조와 그 구조에 주어진 명칭 사이에 불일치가 있는 경우, 그려진 구조가 더 중요할 것이다. 게다가, 일정 구조 또는 그들의 일 부분의 입체화학이, 예를 들어, 굵은 선 또는 파선으로, 표시되지 않는다면, 그 구조 또는 그것의 부분은 그것의 모든 입체이성체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0042] 본 명세서에서 제공되는 구현들은 다음의 상세한 설명 및 예시적 실시예들을 참조하여 더욱 완전히 이해될 수 있을 것이나, 실시예들은 비-제한적 구현들을 단지 예시하기 위하여 의도된 것이다.
- [0043] **4.2 프로세스**
- [0044] 본 발명은 경제적이며 효율적인 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산들의 제조에 유용한 프로세스들을 제공한다.
- [0045] 일 구현에서, 상기 프로세스는 *m*-시아노벤조익 산 메틸 에스테르의 사용을 포함한다.
- [0046] 다른 구현에서, 상기 프로세스는 플루오로벤조일 클로라이드(fluorobenzoyl chloride)의 사용을 포함한다.
- [0047] 다른 구현에서, 상기 프로세스는 *o*-플루오로벤조일 클로라이드의 사용을 포함한다.
- [0048] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 단계들 사이에서 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0049] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단계 (1)-(3)들 사이에서 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0050] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단계 (1)-(4)들 사이에서 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0051] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3) 또는 단계 (1)-(4)는 단계 (1)-(3)들 사이에서, 또는 다른 구현에서 단계 (1)-(4)들 사이에서, 중간체의 분리 없이 단일의 수성 용매 또는 동일한 수성 용매 내에서 수행된다.
- [0052] 일 구현에서, 본 명세서에서 설명된 프로세스에서 사용된 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 및 에틸 아세테이트와 같은 극성 용매이다.
- [0053] 다른 구현에서, 본 명세서에서 설명된 프로세스에서 사용된 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 이소부탄올,

프로판올, 부탄올, 및 *tert*-아밀 알코올(*amyl alcohol*)과 같은 알코올성 용매이다.

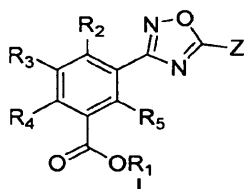
[0054] 다른 구현에서, 본 명세서에서 설명된 프로세스에서 사용된 용매는 *tert*-부탄올이다.

[0055] 일 구현에서, 본 명세서에서 설명된 프로세스는 약 500 mg 이상, 약 1 kg 이상, 약 5 kg 이상, 약 10 kg 이상, 약 25 kg 이상, 약 50 kg 이상, 약 75 kg 이상, 약 100 kg 이상, 약 125 kg 이상, 약 150 kg 이상, 약 175 kg 이상, 약 200 kg 이상, 약 225 kg 이상, 약 250 kg 이상, 약 275 kg 이상, 약 300 kg 이상, 약 325 kg 이상, 약 350 kg 이상, 약 375 kg 이상, 약 400 kg 이상, 약 425 kg 이상, 약 450 kg 이상, 약 475 kg 이상, 또는 약 500 kg, 또는 약 600 kg, 또는 약 700 kg, 또는 약 800 kg 또는 약 900 kg, 또는 약 1000 kg 이상의 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산 배치 크기를 생산하는데 유용하다.

[0056] 일 구현에서, 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산은 상기 설명된 배치 크기 중 하나에서 총 수율이 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 또는 약 95% 이상으로 생성된다.

[0057] 일 구현에서, 단계 (1)-(4) 후에 미분화(*micronization*) 단계가 수행된다. 특정 구현에서, 미분화된 1,2,4-옥사디아졸 벤조익 산은 D(v,0.1): 약 0.5 μm 내지 약 1.0 μm ; D(v,0.5): 약 1.5 μm 내지 약 5.0 μm ; 및 D(v,0.9): 약 5.5 μm 내지 약 10.0 μm 의 입자 크기 분포를 가진다.

[0058] 일 구현에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 포접화합물(*clathrate*), 프로드럭, 결정다형체, 거울상이성질체(*enantiomer*), 부분입체이성질체(*diastereomer*), 라세메이트 또는 입체이성질체의 혼합물을 포함하는 입체이성질체를 제조하는데 유용한 프로세스를 개시하는데



[0059]

[0060] 여기에서,

[0061] Z은 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴알킬이고;

[0062] R¹은 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, -(CH₂CH₂O)_nR⁶ 또는 어떠한 생가수분해가능한(*biohydrolyzable*) 그룹이며;

[0063] R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐, 치환된 또는 치환되지 않은 알키닐(*alkynyl*); 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 할로젠, CF₃, OCF₃, OCHF₂, CN, COOH, COOR⁷, SO₂R⁷, NO₂, NH₂, 또는 N(R⁷)₂이고;

[0064] 발생할 수 있는 각 R⁷는 독립적으로 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 알케닐, 치환된 또는 치환되지 않은 알키닐; 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 할로젠 또는 CF₃이고; 및

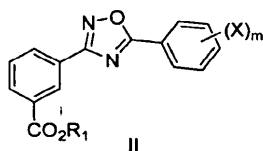
[0065] n은 1 내지 7의 정수이며,

[0066] 상기 프로세스는

[0067] (1) 선택적으로 치환된 시아노벤조에이트 에스테르를 하이드록실아민과 반응시키는 단계;

[0068] (2) 산 클로라이드(*acid chloride*)를 이용한 아실화 단계;

- [0069] (3) 농축 단계; 및
- [0070] (4) 선택적인 상기 벤조에이트 에스테르의 가수분해 단계
- [0071] 를 포함한다.
- [0072] 일 구현에서, 단계 (1)-(3)는 단일의 유기 용매에서 수행된다.
- [0073] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)는 동일한 유기 용매에서 수행된다.
- [0074] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단일의 유기 용매에서 수행된다.
- [0075] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 동일한 유기 용매에서 수행된다.
- [0076] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)는 중간체의 분리 없이 수행된다.
- [0077] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 중간체의 분리 없이 수행된다.
- [0078] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)는 단계들 사이에서 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0079] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단계 (1)-(3)들 사이에서 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0080] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단계 (1)-(4)들 사이에서 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0081] 일 구현에서, 본 발명에서 설명된 프로세스에 사용된 용매는 *tert*-부탄올이다.
- [0082] 일 구현에서, 본 발명은 화학식 II의 구조를 가지는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 포접화합물(clathrate), 프로드럭, 결정다형체, 거울상이성질체(enantiomer), 부분입체이성질체(diastereomer), 라세메이트 또는 입체이성질체의 혼합물을 포함하는 입체이성질체를 제조하는데 유용한 프로세스를 개시하는데



- [0083]
- [0084] 여기에서,
- [0085] R^1 은 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, $-(CH_2CH_2O)_nR^6$ 또는 어떠한 생가수분해가능한(biohydrolyzable) 그룹이며;
- [0086] X는 각 경우에 있어 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이고; 및
- [0087] m은 1 내지 5의 정수이며,
- [0088] 상기 프로세스는
- [0089] (1) 시아노벤조익 산 메틸 에스테르를 하이드록실아민과 반응시키는 단계;
- [0090] (2) 할로벤조일 클로라이드를 이용한 아실화 단계;
- [0091] (3) 농축 단계; 및
- [0092] (4) 상기 메틸 에스테르의 가수분해 단계
- [0093] 를 포함한다.
- [0094] 일 구현에서, X는 F이다.
- [0095] 다른 구현에서, m은 1이다.

[0096] 다른 구현에서, X는 F이고, m은 1이다.

[0097] 다른 구현에서, m은 1이고, X는 오쏘(*ortho*) 위치의 F이다.

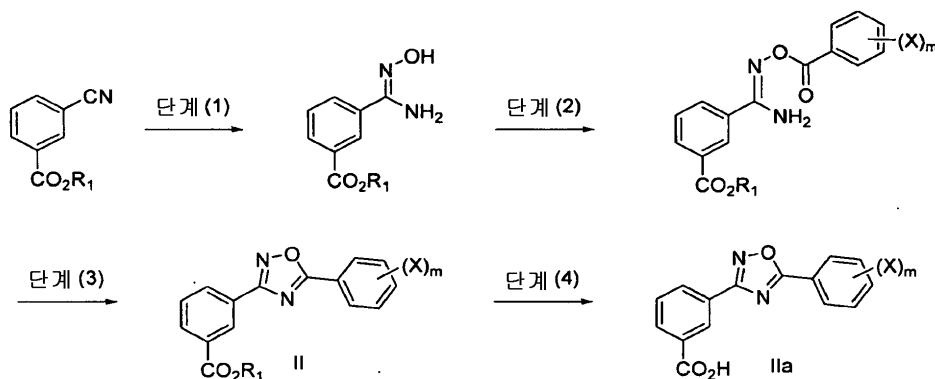
[0098] 다른 구현에서, m은 1이고, X는 메타(*meta*) 위치의 F이다.

[0099] 다른 구현에서, m은 1이고, X는 파라(*para*) 위치의 F이다.

[0100] 다른 구현에서, R₁은 수소이다.

[0101] 일 구현에서, 본 발명은 하기 도식 1에 개시된 단계들을 포함하는, 화학식 II 및 IIa의 구조를 가진 화합물들을 포함하는 화학식 I의 화합물들을 제조하기 위한 프로세스를 제공한다:

[0102] 도식 1



[0103]

[0104] 여기에서, R₁은 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, -(CH₂CH₂O)_nR⁶, 어떠한 생가수분해가능한(biohydrolyzable) 그룹 또는 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 어떠한 적당한 블로킹 그룹(blocking group)이며, 여기에서 단계 (4)는 R₁이 수소 이외의 다른 것일 경우의 선택적인 가수분해 단계이고;

[0105] X는 각 경우에 있어 독립적으로 F, Cl, Br 또는 I이고; 및

[0106] m은 1 내지 5의 정수이다.

[0107] 도식 1의 일 구현에서, X는 F이다.

[0108] 도식 1의 다른 구현에서, m은 1이다.

[0109] 도식 1의 다른 구현에서, X는 F이고, m은 1이다.

[0110] 도식 1의 다른 구현에서, m은 1이고, X는 오쏘(*ortho*) 위치의 F이다.

[0111] 도식 1의 다른 구현에서, m은 1이고, X는 메타(*meta*) 위치의 F이다.

[0112] 도식 1의 다른 구현에서, m은 1이고, X는 파라(*para*) 위치의 F이다.

[0113] 도식 1의 다른 구현에서, R₁은 메틸이다.

[0114] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 단일의 유기 용매 내에서 수행된다.

[0115] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.

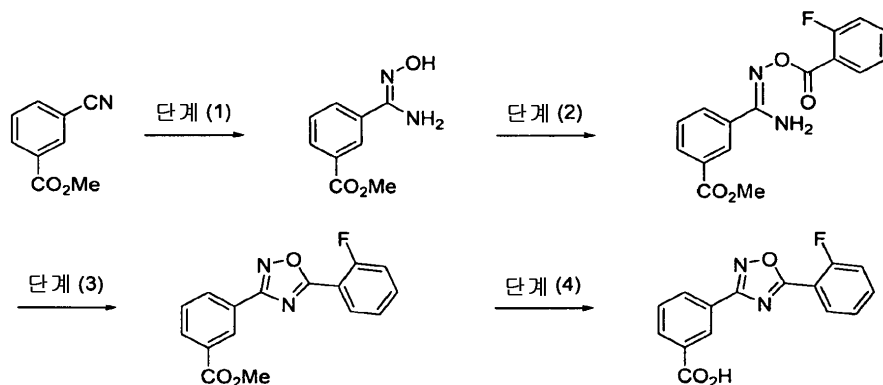
[0116] 도식 1의 일 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단일의 유기 용매 내에서 수행된다.

[0117] 도식 1의 일 구현에서, 단계 (1)-(4)는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.

[0118] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 중간체의 분리 없이 수행된다.

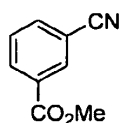
[0119] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 중간체의 분리 없이 수행된다.

- [0120] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 단계들 사이에서 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0121] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단계 (1)-(3)들 사이에 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0122] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단계 (1)-(4)들 사이에 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0123] 도식 1의 일 구현에서, 사용된 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 이소부탄올, 프로판올, 부탄올 또는 *tert*-아밀 알코올이다.
- [0124] 도식 1의 특정 구현에서, 사용된 용매는 *tert*-부탄올이다.
- [0125] 도식 1의 일 구현에서, 단계 (1)은 *tert*-부탄올 내에서 3-시아노벤조익 산 메틸 에스테르와 수성 하이드록실아민을 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구현에서, 50% 수성 하이드록실아민이 단계 (1)에서 사용된다. 다른 구현에서, 녹은(molten) *tert*-부탄올이 단계 (1)에서 사용된다. 다른 구현에서, 수성 하이드록실아민이 약 40-45°C에서 3-시아노벤조익 산 메틸 에스테르 및 *tert*-부탄올에 첨가된다. 다른 구현에서, 단계 (1)의 반응 혼합물은 약 2시간 동안 교반된다.
- [0126] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (2)는 단계 (1)의 생성물과 할로벤조일 클로라이드를 트리에틸아민과 *tert*-부탄올 내에서 반응시키는 것을 포함한다. 특정 구현에서, 할로벤조일 클로라이드는 플루오로벤조일 클로라이드, 더 구체적으로는 2-플루오로벤조일 클로라이드이다. 다른 구현에서, 단계 (2)의 반응 혼합물은 녹은 *tert*-부탄올로 추가 희석된다. 다른 구현에서, 단계 (2)의 반응은 40°C 미만의 온도에서 수행되고, 특정 구현에서, 약 30-35°C에서 수행된다. 다른 구현에서, 단계 (2)의 반응 혼합물은 적어도 약 2시간 동안 교반된다. 일정 구현에서, 트리에틸아민 또는 할로벤조일 클로라이드가 반응 완결을 촉진하기 위하여 단계 (2)의 반응 혼합물에 추가로 첨가될 수 있다.
- [0127] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (3)은 단계 (2)의 생성물을 *tert*-부탄올 내에서 환류(refluxing)하는 것을 포함한다. 특정 구현에서, 단계 (3)은 단계 (2)의 생성물을 약 82°C의 온도로 *tert*-부탄올 내에서 환류(refluxing)하는 것을 포함한다. 다른 구현에서, 단계 (3)은 약 60-65°C의 물을 첨가함으로써 고리-폐쇄된(ring-closed) 생성물을 결정화(crystallizing)하는 것을 포함한다. 다른 구현에서, 생성된 슬러리는 실온으로 냉각되고, 여과되고, *tert*-부탄올/물(50/50 v/v)으로 세척되고, 진공 건조된다.
- [0128] 도식 1의 다른 구현에서, 단계 (4)는 *tert*-부탄올 내에 수성 소듐 하이드록사이드를 첨가하여 단계 (3) 생성물의 상기 메틸 에스테르를 가수분해하면서 대응하는 소듐 염을 형성하는 것을 포함한다. 일 구현에서, 단계 (3) 생성물의 메틸 에스테르의 가수분해는 약 68-72°C의 수성 소듐 하이드록사이드 및 *tert*-부탄올 내에서 수행된다. 추가 구현에서, 단계 (4)는 인-라인 필터(예를 들어, 5 마이크론 인-라인 필터)를 통하여 뜨거운 소듐 염 용액을 여과함으로써 소듐 염을 유리 산(free acid)으로 전환하는 것과 황산을 이용하여 약 pH 1-3으로 산성화하는 것을 포함한다. 다른 추가 구현에서, 단계 (4)는 인-라인 필터(예를 들어, 1 마이크론 인-라인 필터)를 통하여 뜨거운 소듐 염 용액을 여과함으로써 소듐 염을 유리 산(free acid)으로 전환하는 것과 약 10-15% 염산을 이용하여 약 pH 1-3으로 산성화한 후, 약 1시간 동안 약 70°C에서 교반하는 것을 포함한다. 추가 구현에서, 유리 산(free acid)은 Rosenmund 필터를 이용하여 분리되고 수성 *tert*-부탄올 및 물을 사용하여 세척된 후, 건조 (예를 들어, 패들 건조기 또는 더블-콘(double-cone) 건조기 이용) 또는 원심분리된다.
- [0129] 본 명세서에서 개시된 반응들의 진전(progress)은 박막 크로마토그래피(thin-layer chromatography, TLC), HPLC(high-performance liquid chromatography), 또는 분광학적 방법들(예를 들어, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, Raman, MS)을 포함하는, 하지만 이에 한정되지 않는, 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 어떠한 방법에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0130] 일 구현에서, 본 발명은 도식 2에 개시된 단계들을 포함하는 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조익 산을 제조하기 위한 프로세스를 제공한다:
- [0131] **도식 2**

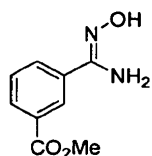


일 구현에서, 본 발명은 다음의 단계들을 수행하는 것을 포함하는 화학식 II의 화합물을 제조하는데 유용한 프로세스를 제공한다:

(1) 하기 시아노벤조익 산 메틸 에스테르를

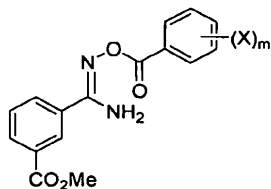


하이드록실아민과 반응시켜



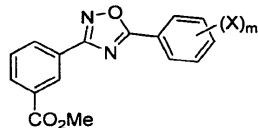
를 생성한 후,

(2) 할로벤조일 클로라이드로 아실화하여



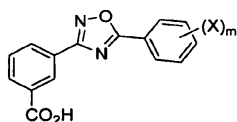
를 생성한 후,

(3) 농축하여



를 생성.

다른 구현에서, 본 발명에서 제공된 상기 프로세스는 (4) 상기 메틸 에스테르를 가수분해하여



를 생성하는 단계를 추가로 포함한다.

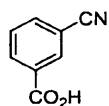
일 구현에서, X는 F이다.

다른 구현에서, m은 1이다.

다른 구현에서, X는 F이고, m은 1이다.

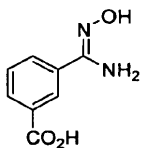
다른 구현에서, m은 1이고, X는 오쏘(ortho) 위치의 F이다.

- [0148] 다른 구현에서, m은 1이고, X는 메타(*meta*) 위치의 F이다.
- [0149] 다른 구현에서, m은 1이고, X는 파라(*para*) 위치의 F이다.
- [0150] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 단일의 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0151] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0152] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 단일의 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0153] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0154] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3) 또는 단계 (1)-(4)는 *tert*-부탄올 내에서 수행된다.
- [0155] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3)은 중간체의 분리 없이 수행된다.
- [0156] 다른 구현에서, 단계 (1)-(4)는 중간체의 분리 없이 수행된다.
- [0157] 다른 구현에서, 단계 (1)-(3) 또는 단계 (1)-(4)는 중간체의 분리 없이 단일의 유기 용매 또는 동일한 유기 용매 내에서 수행된다.
- [0158] 일 구현에서, 사용된 용매는 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 이소부탄올, 프로판올, 부탄올 또는 *tert*-아밀 알코올이다.
- [0159] 특정 구현에서, 사용된 용매는 *tert*-부탄올이다.
- [0160] 일 구현에서, 화학식 II의 화합물은 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조익 산이다.
- [0161] 다른 구현에서, 합성은 단일의 반응 용기(즉, "하나의 용기(one pot)" 합성) 내에서 수행된다.
- [0162] 일 구현에서, 본 발명은 단일의 반응 용기에서 다음의 단계들을 수행하는 것을 포함하는 화학식 II의 화합물을 제조하는데 유용한 프로세스를 제공한다:
- [0163] 하기 시아노벤조익 산을



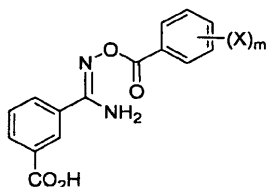
[0164]

[0165] 하이드록실아민과 반응시켜



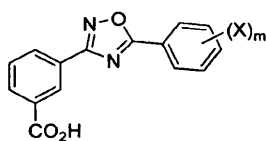
[0166]

[0167] 할로벤조일 클로라이드로 아실화하여



[0168]

[0169] 환류하여



[0170]

[0171] 일 구현에서, 상기 화합물은 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조익 산이다.

- [0172] 본 명세서에서 설명된 구현들은 아래에서 설명되는 실시예들을 통하여 추가로 예를 들어 설명될 것이나, 이러한 실시예들은 본 발명에서 설명된 구현들의 범위를 제한하는 것으로 해석되는 것은 아니다.
- [0173] 본 발명에서 설명된 프로세스에 유용한 출발 물질들 및 시약들은 상업적인 소스로부터 얻어질 수 있거나, 본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

실시예

[0174] 5. 실시예들

[0175] 메틸 3-[5-(2-플루오로벤조일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)]-벤조에이트

[0176] 배치 1

[0177] 메틸 3-시아노벤조에이트 (105 kg) 및 녹은 *tert*-부탄올이 건조 반응기에 채워졌다. 50% 수성 하이드록실아민 (43L, 47.4 kg)이 메틸 3-시아노벤조에이트의 녹은 *tert*-부탄올 맑은 용액에 무활성 대기 하에서 약 2시간 48분 동안 첨가되었다. 50% 수성 하이드록실아민의 첨가 동안 최대 배치 온도는 약 43℃이었다. 50% 수성 하이드록실아민의 첨가 속도는 첨가의 시작 시 약 9L/시간부터 약 30L/시간으로 다양하였다. 배치 온도는 반응기 상에 제킷 설정 포인트를 조정하여 유지하였다. 특히, 세팅 포인트는 첨가의 시작 시 약 40.5℃부터 첨가 속도가 증가함에 따라 약 29.6℃로 변경되었다. 반응은 약 40-45℃에서 약 4시간 동안 교반한 후에 완결된 것(즉, 약 0.5% 에스테르 미만)으로 간주되었다.

[0178] 배치는 건조 반응기로 옮겨졌고, 약 10L의 녹은 *tert*-부탄올이 추가되었다. 재킷 세팅 포인트는 상기 배치가 건조 반응기로 옮겨졌을 때의 약 33℃로부터 이송이 완료된 후의 약 27℃로 감소되었다. 상기 배치의 부분적인 결정화(crystallization)가 관측되었으나, 이것은 교반에 부정적인 영향을 미치지 않았다. 배치는 약 34.4℃로 냉각되었고, 트리에틸아민 (72.6 kg, 100L)이 반응기에 넣어졌다. 재킷 온도 세팅 포인트는 약 20.4℃로부터 약 31.0℃로 올려져 약 30-35℃의 범위로 배치 온도가 유지되도록 하였다. 녹은 *tert*-부탄올 (10L)로 라인 린스(rinse) 후에, 배치는 2-플루오로벤조일 클로라이드 (113.7 kg, 86.0L)로 채워졌다. 상기 채움 과정의 첫 번째 1/3에 있어 첨가 속도는 약 25L/시간이었다. 재킷 주입구 온도는 그 기간 동안 약 15℃로 낮추어졌고, 배치 온도는 약 34.6℃로 남겨졌다. 첨가는 약 5.5시간 후에 완결되었다. 첨가 동안 최대 배치 온도는 약 38.8℃이었다. 첨가 속도는 2-플루오로벤조일의 마지막 27리터의 첨가가 종결되어 갈수록 늦추어졌고 약 11L/시간으로 첨가되었다. 반응은 약 2시간 동안 30-35℃에서 교반한 후에 완결된 것(즉, 약 0.5% 메틸 3-아미디노벤조에이트(amidinobenzoate) 미만)으로 간주되었다.

[0179] 배치는 그 후 환류 온도 (약 82℃)로 약 1시간 42분 동안 가열되었고, 추가로 18시간 동안 교반되었다. 교반 동안, 몇몇 생성물이 부분적으로 결정화되어 슬러리를 형성하였다. 슬러리는 약 40℃로 냉각되어 시험채취되었고, 그동안 완전한 결정화가 일어났다. 배치는 환류 온도로 재가열되었고, 약 1시간 50분 동안 교반되었다. 배치는 그 후 약 2시간 동안 약 69℃로 냉각되었고, 630L의 정제수가 약 4시간 15분 동안 천천히 첨가되었으며, 그동안 배치 온도는 약 66-69℃로 유지되었다. 슬러리는 약 22.4℃로 약 3 시간 14분 동안 냉각되었고, 25-30μ 메시(mesh) 폴리프로필렌 필터 클로쓰(cloth)로 피팅된 2X200L 세라믹 필터로 옮겨졌다. 용기로부터 필터 위로의 물질의 이송은 약 55분 후에 완결되었다. 필터 케이크는 50% 수성 *tert*-부탄올 (210L)로 세척되었고, 세척물이 각 케이크 내로 잠기도록 10분 방치하였다. 케이크는 그 후 약 5-10분 동안 진공 건조되었다. 정제수는 잔여 *tert*-부탄올 및 트리에틸암모늄 클로라이드 염을 제거하기 위하여 필터 케이크에 2차 세척 (케이크 당 158L)으로 적용되었다. 액상 물질은 약 5분 동안 진공 건조로 제거되었다. 케이크는 추가로 약 2시간 동안 진공 건조되었고, 그 후 액상 크로마토그래피를 사용하여 샘플화되었다. 케이크의 순도는 액상 크로마토그래피에 의할 경우 약 99.6%인 것으로 측정되었다.

[0180] 케이크를 약 8시간 25분 동안 진공 건조한 후에, 젖은 케이크 (207.4kg)는 에어 오븐으로 옮겨졌다. 에어 오븐 내에서 건조는 약 52시간 동안 약 50-55℃로 수행되었다. 분리된 생성물의 총 수율은 약 89.9% (174.65kg)이었고, 이것은 샘플링 과정에서 소비된 물질들을 고려할 경우 약 90.7%로 조정될 수 있다.

[0181] 배치 2

[0182] 메틸 3-시아노벤조에이트 (105 kg) 및 녹은 *tert*-부탄올이 건조 반응기에 채워졌다. 50% 수성 하이드록실아민 (47.85 kg)이 비활성 대기 하에서 약 3시간 29분 동안 상기 반응기에 첨가되었다. 온도는 첨가 동안 약 40-45℃

로 유지되었다. 반응은 약 40-45℃에서 약 3시간 16분 동안 교반한 후에 완결된 것(즉, 약 0.5% 에스테르 미만)으로 간주되었다.

[0183] 배치는 배치 1에서 설명된 바와 같이 건조 반응기로 옮겨졌다. 배치는 약 34.4℃로 냉각되었고, 트리에틸아민 (72.6kg, 100L)이 첨가되었다. 첨가는 약 45분 동안 수행되었고, 그동안 배치 온도는 약 30-35℃로 유지되었다. 재킷 주입구 온도는 첨가 동안 약 31.4℃에서 약 32.6℃로 올랐다. 녹은 *tert*-부탄올로 라인 린스(rinse) 후에, 배치는 2-플루오로벤조일 클로라이드 (113.7 kg, 86.0L)로 채워졌다. 상기 산 클로라이드는 약 3 시간 27분 동안 첨가되었다. 약 8 시간 동안 35℃에서 교반한 후에, 반응은 완결되지 않은 것(즉, 약 0.5% 초과 메틸 3-아미디노벤조에이트(amidinobenzoate) 잔존)으로 간주되었다. 트리에틸아민과 2-플루오로벤조일 클로라이드의 초기 투입량의 1.5 중량%가 그 후 상기 배치에 첨가되었다. 추가 첨가량 각각 후에 *tert*-부탄올 (10L)로 라인 린스(rinse)하였다. 상기 산 클로라이드의 첨가 동안 추가적인 냉각은 없었다. 배치 온도는 재킷 주입구 온도를 약 30.3℃ 내지 약 33.0℃로 맞추어 약 30-35℃로 유지하였다. 반응은 약 2시간 동안 30-35℃에서 교반한 후에 완결된 것(즉, 약 0.5% 메틸 3-아미디노벤조에이트(amidinobenzoate) 미만)으로 간주되었다.

[0184] 배치는 환류 온도 (약 83℃)로 약 1시간 44분 동안 가열되었고, 약 18시간 동안 교반되었다. 배치 1에서와 같이, 고체들은 샘플링을 위하여 냉각 동안 완전히 결정화되었다. 배치는 환류 온도로 재가열되었고, 약 1시간 2분 동안 교반되었다. 배치는 그 후 약 2시간 20분 동안 약 69.2℃로 냉각되었고, 630L의 정제수가 약 4시간 30분 동안 천천히 첨가되었으며, 그동안 배치 온도는 약 65.6-69.2℃로 유지되었다. 슬러리는 약 23.4℃로 약 3시간 30분 동안 냉각되었고, 내용물은 배치 1에서 설명된 바와 같은 이중(dual) 세라믹 필터로 옮겨졌다. 물질의 이송은 약 5시간 6분 후에 완결되었다. 필터 케이크는 약 50% 수성 *tert*-부탄올 (케이크 당 2 볼륨)로 세척되었고, 진공 건조 전에 세척물이 각 케이크 내로 잠기도록 10분 방치하였다. 여과는 약 1시간 40분 후에 완결되었다. 정제수가 마지막 세척으로 케이크에 적용되었다. 액상 물질은 약 10분 동안 진공 건조로 제거되었다. 케이크는 추가로 약 2시간 5분 동안 진공 건조되었고, 그 후 액상 크로마토그래피를 사용하여 샘플화되었다. 케이크의 순도는 액상 크로마토그래피에 의할 경우, 각각 약 99.5% 및 99.6%인 것으로 측정되었다.

[0185] 케이크를 추가로 약 2시간 5분 동안 진공 건조한 후에, 젖은 케이크 (191.5kg)는 에어 오븐으로 옮겨졌다. 에어 오븐 내에서 건조는 약 48시간 동안 약 50-55℃로 수행되었다. 분리된 생성물의 총 수율은 약 92.5 % (179.7kg)이었다.

[0186] 배치 3

[0187] 반응 용기는 3-시아노벤조익 산 메틸 에스테르 (52.5 kg) 및 녹은 *tert*-부탄올 (228 kg)로 채워졌다. 용기는 밀봉되었고, 배치 온도는 약 40-45℃로 세팅되었으며, 교반기(agitator)가 작동되기 시작하였다. 50% 수성 하이드록실아민 (24 kg)이 상기 반응기에 비활성 대기 상태로 2 시간 40분 동안 첨가되었다. 온도는 첨가 동안 약 40-45℃로 유지되었다. 반응은 약 42℃에서 추가로 약 5시간 동안 교반한 후에 완결되었다.

[0188] 배치는 30-35℃로 냉각되었고, 15분에 걸쳐 트리에틸아민 (36kg)이 투입되었다. 2-플루오로벤조일 클로라이드 (57kg)가 약 2시간 44분 동안 첨가되었다. 배치 온도는 첨가 동안 약 30-35℃로 유지되었다. 배치는 32℃에서 추가로 2시간 10분 동안 교반되었고, 반응은 종결되었다.

[0189] 배치는 약 50분 동안 환류 온도 (약 83-86℃)로 가열되었고, 약 81℃로 약 18시간 동안 교반되었다. 배치는 그 후 약 65-70℃로 약 2시간 동안 냉각되었고, 정제수 (315 L)가 천천히 약 6시간 25분 동안 첨가되었으며, 그동안 배치 온도는 약 65-70℃로 유지되었다. 슬러리는 약 2시간 15분 동안 약 22℃로 냉각되었고, 내용물은 원심 분리 필터로 옮겨졌다 (2 배치). 여과는 약 1 시간 40분 후에 완결되었다. 필터 케이크는 약 20분 동안 약 50% 수성 *tert*-부탄올 (케이크 당 90 kg)로 세척되었다. 정제수 (케이크 당 79 kg)는 최종 세척으로서 상기 케이크에 적용되었다. 케이크는 약 1시간 5분 동안 약 900 rpm으로 건조되었고, 그 후 드럼(drum) 내로 꺼내어 놓여졌다. 젖은 케이크 (91.5 kg, LOD = 5% w/w)의 순도는 액상 크로마토그래피에 의해 측정할 경우 약 99.75% 면적인 것으로 측정되었다.

[0190] 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조익 산

[0191] 배치 1

[0192] 반응 용기는 메틸 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조에이트 (74.0kg)로 채워졌고, 용기는 밀봉되었고, 비워졌고(evacuate), 퍼징(purging)되었다. 재킷 세팅-포인트는 약 35℃로 세팅되었고, 교반기

(agitator)는 용기 내에서 작동 시작되었다. 녹은 *tert*-부탄올 (222L, 3 vol.) 및 정제수 (355L, 4.8 vol.)이 상기 용기 내에 채워졌다. 여기에 25.1%w/w 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (43.5kg, 1.1 mol 당량)이 첨가되었고, 추가로 정제수 (100L, 1.35 mol)를 이용하여 라인 린스(rinse)하였다. 배치 온도는 첨가 동안 약 39.0℃에서 약 38.8℃로 떨어졌다. 배치 온도는 약 1시간 54분 동안 약 63-67℃로 올려졌고, 그 후 약 30분 동안 약 68-72℃로 조정되었다. 혼합물은 약 68-72℃에서 약 3시간 동안 교반되었다. 용액은 그 후 약 5시간 11분 동안 약 40-45℃로 냉각되었다. 용액은 그 후 상기 절차 후에 약 68-72℃로 약 3시간 33분 동안 재가열되었다.

[0193] 반응 용기 상의 재킷 온도는 약 60℃로 세팅되었고, 교반기는 작동 시작되었으며, 뜨거운 액상 물질(hot liquor)은 약간의 질소 양압 (1.5 내지 5.6 psig) 하에서 약 70℃에서 1 마이크론 필터를 통하여 옮겨졌다. 생성물 온도는 이송 동안 약 64.3℃로 떨어졌고, 이송은 약 45분 후에 완결되었다. 용기는 정제수 (61 L, 0.82 vol.)로 채워졌고, 내용물은 약 68-72℃로 가열되었다.

[0194] 배치 온도는 약 69.4℃로 조정되었고, 13.9%w/w 황산 (100.7kg, 1.15 mol 당량)으로 약 4시간 18분 동안 처리되었다. 배치 온도는 첨가 동안 약 68.0-70.8℃으로 유지되었다. 산 첨가 후에 정제수 (50L, 0.68 vol.)로 라인 린스하였고, 약 68-72℃에서 추가로 약 31분 동안 교반하였다.

[0195] 배치는 약 69.2℃에서 약 41.2℃로 약 4시간 10분 동안 선형 방식(linear fashion)으로 냉각되었다. Rosenmund 여과기/건조기 상의 교반장치(stirrer)가 가장 높은 위치로 올려졌고, 재킷 세팅 포인트는 약 40℃로 세팅되었다. 슬러리는 두 부분(part)으로 상기 여과기/건조기 내로 옮겨졌다. 일정한 질소 압력(약 15 psig 미만)이 첫 번째 부분(part)에 적용되었다. 이송 동안 압력은 약 23.9 내지 약 28.8 psi이었고, 이송은 약 1시간 5분 후에 완결되었다. 슬러리의 두 번째 부분은 필터 케이크의 꼭대기로 옮겨졌고, 혼합물(composite)은 배치를 균질하게 하기 위하여 간단하게 교반되었다. 두 번째 부분은 약 26.1 내지 약 29.1 psi의 질소 압력으로 여과되었고, 케이크는 밀어져 약 3시간 후에 액상 물질(liquor)이 제거되었다. 케이크는 뜨거운 수성 *tert*-부탄올 용액 (352kg, 5 vol.)으로 약 38-42℃에서 세척되었고, 3X (3배) 뜨거운 정제수 (370L, 5 vol.)로 약 65-70℃에서 세척되었다.

[0196] 여과기/건조기(filter/dryer) 재킷 온도는 약 43℃로 세팅되었고, 생성물은 약 26시간 동안 주기적으로 교반하면서 진공 건조되었다. 순도는 약 99.7%이었다. 분리된 생성물의 총 수율은 약 74.4 % (52.45kg)이었다.

[0197] 배치 2

[0198] 반응기 용기는 메틸 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조에이트 (47 kg, 젖은 케이크) 및 녹은 *tert*-부탄올 (111.4 kg)로 채워졌다. 반응기는 밀봉되었고, 배치 온도는 30-40℃로 세팅되었으며, 교반기 (agitator)는 작동 시작되었다. 정제수 (51.6 kg)가 용기에 넣어졌다. 이후, 3.47% w/w 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (202.4 kg)이 첨가되었다. 배치 온도는 약 67-73℃로 약 1시간 동안 올려졌고, 그 후, 약 3시간 동안 약 70℃에서 교반되었다.

[0199] 배치는 약간의 질소 양압 하에서 1 마이크론 폴리프로필렌 필터 백으로 여과되었고, 그 후 새로운 반응기로 옮겨졌다. 용기는 정제수 (146 kg)로 채워졌고, 배치는 약 68-72℃로 가열되었다.

[0200] 배치는 10.7% 수성 염산으로 약 4시간 동안 채워졌다. 배치 온도는 첨가 동안 약 68-72℃로 유지되었다. 배치의 pH는 pH 미터로 측정 결과 약 2.2이었으며, 약 70℃에서 추가로 약 1시간 동안 교반이 지속되었다.

[0201] 배치는 70℃에서 약 60℃로 약 2시간에 걸쳐 선형 방식(linear fashion)으로 냉각되었다. 약 60℃의 배치는 60℃에서 약 40℃로 약 2시간에 걸쳐 선형 방식으로 냉각되었다. 배치는 추가로 2시간 동안 40℃에서 교반되었고, 슬러리는 원심분리 여과기로 옮겨졌다. 여과는 약 30분 후에 완결되었다. 여과기 케이크는 약 42% w/w 수성 *tert*-부탄올 (165 kg)로 약 30분 동안 세척되었다. 정제수 (118 kg, 40℃)가 마지막 세척으로서 상기 케이크에 적용되었다. 케이크는 약 1시간 동안 약 900 rpm에서 건조되었고, 그 후 드럼(drum) 내로 꺼내어졌다.

[0202] 젖은 케이크는 패들 건조기 (이중-콘 건조기 또한 이 단계에 적합하다) 내로 옮겨졌고, 재킷 온도는 약 70℃로 세팅되었다. 생성물은 약 70℃에서 약 48시간 동안 주기적으로 교반하며 진공 건조되었다. 순도는 측정 결과 약 99.8%이었다. 분리된 생성물의 총 수율은 약 74% (68.5 kg)이었다.

[0203] 배치 3

[0204] 반응 용기는 메틸 3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조에이트 (10 g) 및 녹은 *tert*-부탄올 (128 mL)로 채워졌다. 배치 온도는 30-40℃로 세팅되었고, 교반기가 작동 시작되었다. 4.48% w/w 수성 소듐 하이드록사이드 용액 (32.5 g)이 상기 용기로 약 30분 동안 넣어졌다. 배치 온도는 약 40-50℃로 유지되었다.

배치 온도는 약 78-82℃로 약 1시간 동안 올려졌고, 그 후 약 78- 82℃에서 추가로 약 1시간 동안 교반되었다. 배치는 약간의 질소 양압 하에서 5 μm 폴리에틸렌 필터로 여과되었고, 그 후 새로운 반응기로 옮겨졌다. 배치 온도는 약 78-82℃로 유지되었다.

[0205] 새로운 용기는 37% 수성 염산 (4 mL)과 녹은 *tert*-부탄올 (8 mL)이 채워졌다. 온도는 약 30-40℃로 유지되었고, 혼합물은 약 30분 동안 교반되었다.

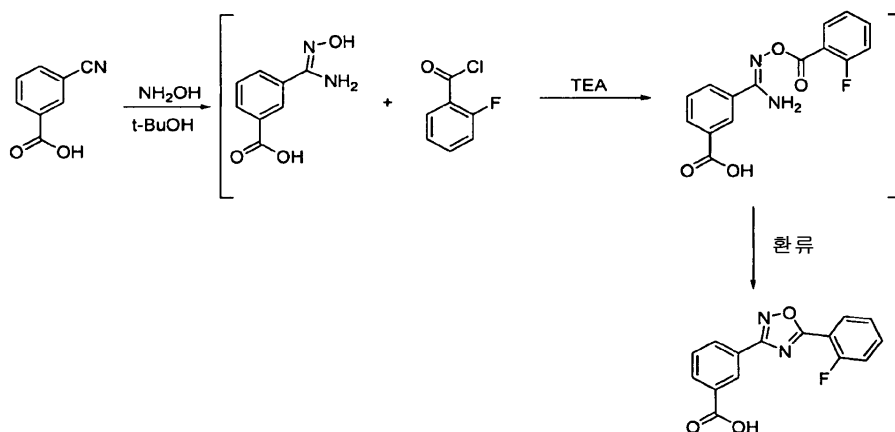
[0206] 배치는 미터링 펌프를 사용하여 약 4시간 동안 *tert*-부탄올 내 염산이 공급되었다. 공급물의 첫 번째 반은 약 20-30분 동안 첨가되었다. 교반기 속도는 약 200 rpm으로 세팅되었다. 남은 공급물은 약 3.5시간 동안 첨가되었다. 교반기 속도는 약 100 rpm으로 세팅되었다. 배치 온도는 첨가 동안 약 78-82℃로 유지되었다. 마지막 배치의 pH는 pH 미터로 약 1.2로 조정되었고, 약 78-82℃에서 추가로 약 1시간 동안 교반이 지속되었다.

[0207] 배치는 78-82℃에서 약 70℃로 약 1시간 동안 선형 방식으로 냉각되었다. 약 70℃의 배치는 선형 방식으로 70℃에서 약 50℃로 약 4시간 동안 냉각되었고, 교반기 속도는 약 80 rpm으로 세팅되었다. 약 50℃의 배치는 선형 방식으로 50℃에서 약 40℃로 약 4시간 동안 냉각되었고, 교반기 속도는 약 60 rpm으로 세팅되었다. 배치는 40℃에서 추가로 4시간 동안 교반되었다.

[0208] 여과기 온도는 약 40-45℃로 세팅되었다. 슬러리는 여과기로 옮겨졌다. 여과는 약 1분 후에 완결되었다. 여과기 케이크는 *tert*-부탄올 (50 mL, 50℃)로 약 2분 동안 세척되었다. 정제수 (100 mL x 2, 60℃)가 마지막 세척으로 상기 케이크에 적용되었다. 케이크는 약 60-70℃에서 약 12시간 동안 진공 건조되었고, 용기 내로 꺼내어졌다.

[0209] HPLC 순도는 측정 결과 약 99.9% 면적이었다. 분리된 생성물의 수율은 약 94% (9.0g)이었다.

[0210] **3-[5-(2-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조익 산: 일 용기 프로세스(One pot process)**



[0211]

[0212] 반응 용기는 3-시아노벤조익 산 (7.35 g) 및 녹은 *tert*-부탄올 (100 mL)로 채워졌다. 용기는 밀봉되었고, 배치 온도는 60℃로 세팅되었으며, 교반기는 작동 시작되었다. 현탁액(suspension)이 1시간 동안 교반되었고, 그 후 배치 온도는 40℃로 세팅되었다. 50% 수성 하이드록실아민 (3.63 g)이 비활성 대기 하에서 3시간 동안 반응기에 첨가되었다. 배치 온도는 첨가 동안 38-41℃로 유지되었다. 반응은 18시간 동안 40℃에서 교반한 후에 완결되었다.

[0213] 배치는 27℃로 냉각되었고, 트리에틸아민 (5.56 g)이 2분 동안 첨가되었다. 2-플루오로벤조일 클로라이드 (7.82 g)가 3시간 동안 첨가되었다. 배치 온도는 첨가 동안 24-27℃로 유지되었다. 배치는 40℃에서 추가로 4시간 동안 교반되었다.

[0214] 배치는 79℃로 30분 동안 가열되었고, 16시간 동안 약 79℃에서 교반되었다. 흰색 현탁액에 물 (100 mL)이 3시간 동안 첨가되었고, 그동안 배치 온도는 70℃로 유지되었다. 배치에 37% 수성 염산이 20분 동안 첨가되었다. 배치의 pH는 pH 미터로 측정한 결과 약 2.2이었고, 약 70℃에서 추가로 약 1시간 동안 교반이 지속되었다.

[0215] 배치는 3시간 동안 70℃에서 30℃로 선형 방식(linear fashion)으로 냉각되었고, 슬러리는 여과기로 옮겨졌다. 여과는 5분 후에 완결되었다. 여과기 케이크는 *tert*-부탄올 (50 mL, 40℃)로 5분 동안 세척되었다. 정제수 (100 mL, 60℃)가 마지막 세척으로서 상기 케이크에 적용되었다. 케이크는 70℃에서 18시간 동안 진공 건조되었고, 그 후 꺼내어졌다. 순도는 측정 결과 약 98.68%이었다. 분리된 생성물의 총 수율은 약 76% (10.8 g)이었다.

[0216]

본 발명이 속한 분야에서 통상의 지식을 가진 이들은 단지 통상적인 실험을 통하여 본 명세서에서 설명된 본 발명의 특정 구현들의 많은 균등물을 인식하거나, 또는 확인할 수 있을 것이다. 그러한 균등물들은 다음의 특허청구범위에 의해 포함되도록 의도된 것이다. 본 명세서에서 언급된 모든 문헌들, 특허들, 특허공개들은 인용에 의하여 각 개별 문헌, 특허 또는 특허출원이 인용으로 본 명세서에 포함되는 것으로 명확하고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 포함된다.