



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 207/416 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0122872

(43) 공개일자 2006년11월30일

(21) 출원번호 10-2006-7010241

(22) 출원일자 2006년05월25일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년05월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/037985

(87) 국제공개번호 WO 2005/042484

국제출원일자 2004년10월28일

국제공개일자 2005년05월12일

(30) 우선권주장 60/515,283 2003년10월28일 미국(US)

(71) 출원인 버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02139-4242 캠프리지 웨이벌리 스트리트 130

(72) 발명자 윌레스 마이클
미국 펜실베이니아주 19380 웨스트 체스터 시더 리지 로드 240

(74) 대리인 김영관
홍동오

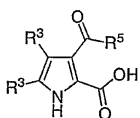
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 피셔-펑크형 합성 및 후속 아실화에 의한 4,5-디알킬-3-아실-피롤-2-카복실산 유도체의 제조

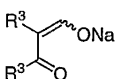
(57) 요약

본 발명은 화학식 IV-a의 화합물의 수용액을 아연, 물 및 임의로 추가의 적합한 용매 중에서 화학식 V-a의 화합물과 배합하여 화학식 VI의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 I-a의 피롤 캡핑 그룹 전구체의 개선된 합성법에 관한 것이다.

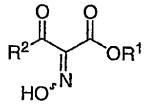
화학식 I-a



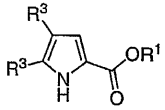
화학식 IV-a



화학식 V-a



화학식 VI



상기 화학식 I-a, IV-a, V-a 및 VI에서,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 지방족이고,

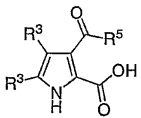
R³은 C₁₋₁₂ 지방족, C₃₋₁₂ 알킬-지환족, C₃₋₁₂ 알킬-아릴, C₃₋₁₂ 알킬-헤테로아릴 또는 C₃₋₁₂ 알킬-지환족이다.

특허청구의 범위

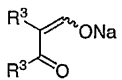
청구항 1.

화학식 IV-a의 화합물의 수용액을 아연, 물 및 임의로 추가의 적합한 용매의 존재하에 화학식 V-a의 화합물과 배합하여 화학식 VI의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 I-a의 화합물의 제조 방법.

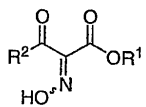
화학식 I-a



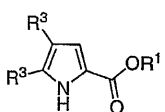
화학식 IV-a



화학식 V-a



화학식 VI



상기 화학식 I-a, IV-a, V-a 및 VI에서,

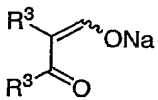
R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 지방족이고,

R^3 은 C_{1-12} 지방족, C_{3-12} 알킬-지환족, C_{3-12} 알킬-아릴, C_{3-12} 알킬-헤테로아릴 또는 C_{3-12} 알킬-지환족이다.

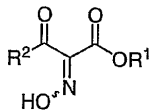
청구항 2.

화학식 IV-a의 화합물의 수용액을 아연 및 적합한 용매의 존재하에 화학식 V-a의 화합물과 배합하여 화학식 VI-a의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 VI-a의 화합물의 제조 방법.

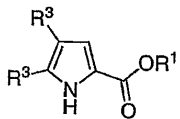
화학식 IV-a



화학식 V-a



화학식 VI-a



상기 화학식 IV-a, V-a 및 VI-a에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 지방족이고,

R^3 은 C_{1-12} 지방족, C_{3-12} 알킬-지환족, C_{3-12} 알킬-아릴, C_{3-12} 알킬-헤테로아릴 또는 C_{3-12} 알킬-지환족이다.

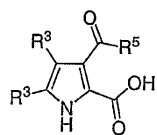
청구항 3.

(A) 화학식 IV-a의 화합물의 수용액을 아연, 및 물 및 임의로 적합한 기타 용매로 이루어진 용매의 존재하에 화학식 V-a의 화합물과 배합하여 화학식 VI의 화합물을 형성시키고;

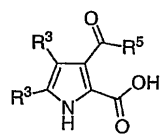
(B) 화학식 VI의 화합물을 적합한 아실화제로 아실화시켜 화학식 VII의 화합물을 형성시키고;

(C) 화학식 VII의 화합물을 적합한 가수분해 조건하에 가수분해시켜 화학식 I의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 I-a의 화합물의 제조 방법.

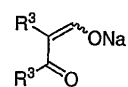
화학식 I-a



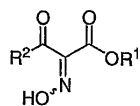
화학식 I



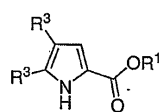
화학식 IV-a



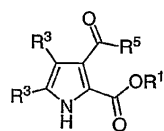
화학식 V-a



화학식 VI



화학식 IX



상기 화학식 I-a, I, IV-a, V-a, VI 및 IX에서,

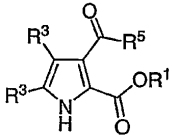
R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 지방족이고,

R³은 C₁₋₁₂ 지방족, C₃₋₁₂ 알킬-지환족, C₃₋₁₂ 알킬-아릴, C₃₋₁₂ 알킬-헤테로아릴 또는 C₃₋₁₂ 알킬-지환족이다.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 VI의 화합물을 적합한 아실화 조건하에 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 제공함을 추가로 포함하는 방법.

화학식 IX



상기 화학식 IX에서,

R^1 , R^3 및 R^5 는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 5.

제4항에 있어서, 화학식 VI의 화합물을 R^5-X [여기서, X는 적합한 이탈 그룹이고, R^5 는 C_{1-12} 지방족, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-12} 지방족-지환족, C_{1-12} 지방족-아릴, C_{1-12} 지방족-헤테로아릴 또는 C_{1-12} 지방족-지환족이다] 또는 $R^5C(=O)-O-C(=O)R^5$ [여기서, R^5 는 상기 정의한 바와 같다]와 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 형성시키는 방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, 아실화 조건이 화학식 VI의 화합물을 $AlCl_3$ 및 $R^5C(=O)-O-C(=O)R^5$ 와 함께 가열하여 화학식 IX의 화합물을 형성시킴을 포함하는 방법.

청구항 7.

제6항에 있어서, 아실화 조건이 화학식 VI의 화합물을 $AlCl_3$ 및 Ac_2O 와 함께 환류 디클로로메탄 중에서 가열하여, R^5 가 메틸인 화학식 IX의 화합물을 형성시킴을 포함하는 방법.

청구항 8.

제7항에 있어서, 화학식 IX의 화합물을 적합한 가수분해 조건하에 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 가수분해 조건이 적합한 염기, 적합한 용매 및 20 내지 100°C의 반응 온도를 포함하는 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 염기가 $M(OH)_n$ [여기서, M은 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘, 마그네슘 및 칼슘으로부터 선택된 금속이고, n은 1 내지 2이다]인 방법.

청구항 11.

제10항에 있어서, 용매가 알코올성 용매인 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, 염기가 KOH이고, 용매가 EtOH이고, 온도가 환류 에탄올의 온도인 방법.

청구항 13.

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물 및 적합한 산을, 반응 혼합물을 용액 중에서 유지시키기 위해 물 및 적합한 용적의 유기 용매 중에서 반응시키는 방법.

청구항 14.

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물 및 아세트산을 반응물의 내부 온도를 약 50℃ 내지 약 80℃에서 유지시키기 위해 적합한 용적의 물과 디옥산 중에서 반응시키는 방법.

청구항 15.

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 물, 디옥산 및 아세트산을 약 50℃ 내지 약 65℃에서 교반하는 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 반응 혼합물을 약 58℃ 내지 약 60℃에서 교반하는 방법.

청구항 17.

제1항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 아연을 부가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 혼합물을 약 75℃ 내지 약 85℃에서 교반하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 혼합물을 약 80℃ 내지 약 85℃에서 교반하는 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 혼합물을 약 80℃ 내지 약 82℃에서 교반하는 방법.

청구항 21.

제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서, 아연을 분획으로서 부가하는 방법.

청구항 22.

제1항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^3 이 독립적으로 C_{1-6} 알킬인 방법.

청구항 23.

제22항에 있어서, 각각의 R^3 이 독립적으로 C_{1-3} 알킬인 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 각각의 R^3 이 독립적으로 메틸인 방법.

청구항 25.

제1항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^2 및 R^3 이 독립적으로 메틸이고 R^1 이 에틸인 방법.

청구항 26.

제1항 내지 제21항 중의 어느 한 항에 있어서, R^5 가 C_{1-6} 알킬인 방법.

청구항 27.

제26항에 있어서, R^5 가 메틸인 방법.

청구항 28.

제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^3 및 R^5 가 독립적으로 메틸인 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 각각의 R^2 , R^3 및 R^5 가 독립적으로 메틸이고 R^1 이 에틸인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 생물학적 활성 화합물, 특히 프로테아제 억제제의 합성에서 유용한 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

C형 간염 바이러스("HCV") 감염은 위협적인 사람 의학 문제이다. HCV는 전세계적으로 사람에서의 혈청학적 유병률(sero-prevalence)이 3%로 추정되는 대부분의 비-A, 비-B 간염(non-A, non-B hepatitis) 사례에 대한 병원체로서 인식되고 있다[참조: A. Alberti et al., "Natural History of Hepatitis C," J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]. 미국에서만 거의 4백만명의 사람들이 감염될 수 있다[참조: M. J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States, Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States," J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)]. 불행하게도, 만성 HCV의 진행을 약화시키기 위한 널리 효과적인 치료법은 현존하지 않는다.

현재로서는 어떠한 만족스러운 항-HCV 제제 또는 치료법도 없다. 최근까지 HCV 질환용으로 유일하게 확립된 치료요법은 인터페론 치료법이다. 그러나, 인터페론은 상당한 부작용이 있으며[참조: M. A. Wlaker et al., "Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress," DDT, 4, pp. 518-29 (1999); D. Moradpour et al., "Current and Evolving Therapies for Hepatitis C," Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 11, pp. 1199-1202 (1999); H. L. A. Janssen et al. "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis," J. Hepatol., 21, pp. 241-243 (1994); P. F. Renault et al., "Side Effects of Alpha Interferon," Seminars in Liver Disease, 9, pp. 273-277. (1989)], 사례중 일부(약 25%)에서만 장기간 완화를 유도한다[참조: O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", FEMS Microbiol. Rev., 14, pp. 279-288 (1994)]. 최근의 페길화(pegylated) 형태의 인터페론(PEG-INTRON^R 및 PEGASY^R)의 도입 및 리바비린과 페길화 인터페론(REBETROL^R)의 배합 요법은 완화율을 단지 중간정도로만 개선시켰으며 오직 부분적으로만 부작용을 감소시켰다. 게다가, 효과적 항-HCV 백신에 대한 전망은 여전히 불확실한 상태이다.

HCV 비구조적(NS) 단백질은 바이러스 복제에 필수적인 촉매적 기전을 제공하는 것으로 추정된다. HCV NS3 세린 프로테아제 및 이의 관련 조요소인 NS4A는 모든 바이러스성 효소를 프로세싱하는 것을 보조하며 따라서 바이러스 복제에 필수적인 것으로 고려된다. 이러한 프로세싱은 사람 면역결핍 바이러스 아스파르트릴 프로테아제에 의해 수행되는 것과 유사한 것으로 보이며, 여기에는 또한 사람에서 강력한 항바이러스제로서 바이러스 단백질 프로세싱을 억제하는 바이러스성 효소 프로세싱 HIV 프로테아제 억제제가 관련되는데, 이는 바이러스 생활 주기중 상기 단계를 차단하는 것이 치료학적 활성 제제가 됨을 가리킨다. 따라서, 이러한 프로세싱은 약물 개발에 대한 흥미로운 표적이다.

프로테아제 억제제 및 많은 다른 화합물들은 N-말단 캡핑 그룹을 포함한다. 이러한 N-말단 캡핑 또는 보호 그룹은 HCV 프로테아제 억제제로 제한되지 않는다. 임의의 생물학적 활성 펩티딜 화합물은 N-말단 캡핑 그룹을 가질 수 있다.

마찬가지로, 많은 비-펩티딜(특히, 펩티딜 모사체) 화합물은 N-말단 캡핑 그룹의 등가물을 포함한다. 또한, 임의의 화합물 내의 1급 또는 2급 아민은 캡핑 그룹으로 유도체화될 수 있다. 따라서, N-말단 캡핑 그룹이 널리 사용되고 있다. 따라서, N-말단 캡핑 그룹(때로 보호 그룹 또는 보호성 그룹으로 지칭됨) 및 이러한 그룹의 제조 방법이 요구된다.

특히 유용한 피롤계 캡핑 그룹은 기재되어 있다[참조: WO 03/087092]. 상기 캡핑 그룹은 비교적 복잡적이다. 비교적 복잡한 캡핑 그룹의 단점은 이들이 상업적으로 용이하게 입수가가능하지 않고/않거나 합성하기가 어려울 수 있다는 점이다. 공지된 바와 같이, 카복실산은 이러한 캡핑 그룹에 대한 적절한 전구체이다. 불행하게도, 이렇게 특히 유용한 캡핑 그룹에 상응하는 카복실산 전구체를 합성하기 위한 안전하고 효과적인 및/또는 대규모 방법은 없다[참조: D. T. Kozhich et al., Zh. Organ. Khimii, 16 pp. 849-855-750 (1980); UDC 547,745:312; A. J. Robinson et al., J. Org. Chem. 66, pp. 4148-4152 (2001); H. Falk et al. Monatsh. Chemie, 104, pp. 925-923 (1973)].

따라서, 이러한 피롤계 캡핑 그룹의 카복실산 전구체로의 효과적 합성 경로가 요구된다.

발명의 개요

본 발명은 피롤 캡핑 그룹의 향상된 합성법에 관한 것이다.

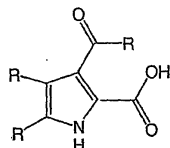
발명의 상세한 설명

본 발명은 카복실산 치환된 피롤의 향상된 합성법을 제공한다. 유리한 점은, 당해 합성법이 대규모 합성에 적합할 수 있다는 점이다. 본 발명으로 캡핑 그룹이 보다 용이하게 이용가능할 수 있다.

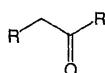
한 양태(A)에 따라서, 본 발명은

(a) 화학식 II-B의 화합물을 NaOt-Bu(나트륨 t-부톡사이드), 적절한 용매(예: THF)의 존재하에 적절한 온도에서 화학식 III-B의 화합물과 반응시켜 화학식 IV-B의 화합물을 수득함을 포함하는, 화학식 I-B의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

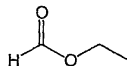
화학식 I-B



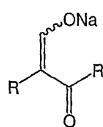
화학식 II-B



화학식 III-B



화학식 IV-B



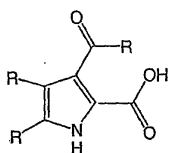
상기 화학식 I-B, II-B, III-B 및 IV-B에서,

각각의 R은 독립적으로 알킬 그룹으로부터 선택된다.

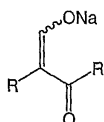
상기 반응의 임의의 양태에서 적절한 반응 온도는 약 20℃ 이하이다. 하나의 양태에서, 부타는 용액과 적절한 용매(예: THF)는 약 -5℃ 내지 약 15℃(바람직하게는 약 0℃ 내지 약 10℃; 또는 약 5℃ 내지 약 10℃)로 냉각시킨다. 하나의 양태에서, 반응물은 약 20℃ 내지 약 28℃(바람직하게는 약 22℃ 내지 약 26℃)에서 밤새 교반한다.

다른 양태에 따라서, 본 발명은 아연, 아세트산, 물 및 디옥산(또는 다른 적절한 용매)의 존재하에 화학식 IV-B의 화합물과 화학식 VI-B의 화합물을 반응시켜 화학식 VI-B의 화합물을 제공함을 포함하는, 화학식 I-B의 제조 방법을 제공한다.

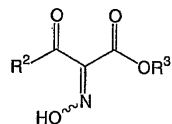
화학식 I-B



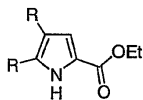
화학식 IV-B



화학식 VI-B



화학식 VI-B



상기 화학식 I-B, IV-B 및 VI-B에서,

각각의 R은 독립적으로 알킬 그룹이고,

R² 및 R³은 각각 독립적으로 알킬 그룹이다.

구체적 양태에서, R²는 메틸이다.

다른 구체적 양태에서, R³은 메틸이다.

하나의 양태에서, 화학식 IV-B의 화합물, 화학식 VI-B의 화합물, 물, 디옥산(또는 다른 적절한 용매) 및 아세트산은 약 50℃ 내지 약 65℃에서 반응시킨다. 보다 구체적 양태에서, 반응 혼합물은 약 58℃ 내지 약 60℃에서 교반한다.

하나의 양태에서, 아연은 상기 가열 단계 다음에 첨가한다(바람직하게는 분획으로서). 이어서, 당해 반응 혼합물을 약 75℃ 내지 약 85℃에서 교반한다. 보다 구체적 양태에서, 혼합물은 약 80℃ 내지 약 85℃, 보다 특히 약 80℃ 내지 약 82℃에서 교반한다.

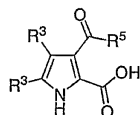
하나의 양태에서, 반응 혼합물은 t-부틸 메틸 에테르로 추출한다(약 25℃ 내지 약 28℃에서).

당해 양태에서, 유리한 점은 염기(예: 나트륨 아세테이트)가 첨가되지 않는다는 점이다.

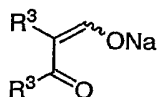
본 발명의 양태에서, R은 바람직하게는 C-1 내지 C-6 알킬 그룹(이 범위의 모든 정수 포함)이다. 보다 구체적 양태에서, 각각의 R은 독립적으로 C-1, C2- 또는 C-3 알킬 그룹이다.

다른 양태(B)에 따라서, 본 발명은 화학식 IV-a의 화합물의 수용액을 아연, 물 및 임의로 추가의 적합한 용매의 존재하에 화학식 V-a의 화합물과 배합하여 화학식 VI의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 I-a의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

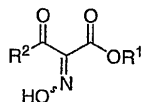
화학식 I-a



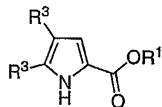
화학식 IV-a



화학식 V-a



화학식 VI



상기 화학식 I-a, IV-a, V-a 및 VI에서,

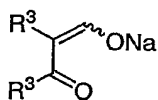
R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 지방족이고,

R³은 C₁₋₁₂ 지방족, C₃₋₁₂ 알킬-지환족, C₃₋₁₂ 알킬-아릴, C₃₋₁₂ 알킬-헤테로아릴 또는 C₃₋₁₂ 알킬-지환족이다.

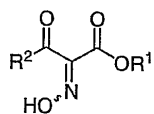
본 발명자들은 수용액의 존재하에 화학식 IV의 화합물을 사용하는 것이 유리하다는 것을 밝혀냈다. 수성 조건하에 나트륨은 가수분해된다(즉, 해리되어 알데하이드를 형성한다)는 것이 이해되어야 한다. 나트륨 염은 취급이 용이하며 저장하기에 보다 안정하다. 그러나, 제조 방법에서 사용하기에는 어려울 수 있다. 본 발명의 염 수용액의 예비형성 방법은 표준 공정을 개선시킨 것이다.

본 발명의 다른 양태는 화학식 IV-a의 화합물의 수용액을 아연 및 적합한 용매의 존재하에 화학식 V-a의 화합물과 배합하여 화학식 VI의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 VI-a의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

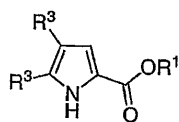
화학식 IV-a



화학식 V-a



화학식 VI-a



상기 화학식 IV-a, V-a 및 VI-a에서,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 C₁₋₆ 지방족이고,

R³은 C₁₋₁₂ 지방족, C₃₋₁₂ 알킬-지환족, C₃₋₁₂ 알킬-아릴, C₃₋₁₂ 알킬-헤테로아릴 또는 C₃₋₁₂ 알킬-지환족이다.

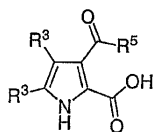
또 다른 양태는

(A) 화학식 IV-a의 화합물의 수용액을 아연, 및 물 및 임의로 적합한 기타 용매(바람직하게는 극성 유기 용매, 보다 바람직하게는 디옥산, THF 또는 기타 극성 용매)로 이루어진 용매의 존재하에 화학식 V-a의 화합물과 배합하여 화학식 VI의 화합물을 형성시키고;

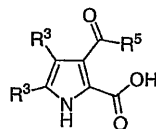
(B) 화학식 VI의 화합물을 적합한 아실화제로 아실화시켜 화학식 VII의 화합물을 형성시키고;

(C) 화학식 VII의 화합물을 적합한 가수분해 조건(금속 수산화물의 경우 산 또는 염기 가수분해 포함, 금속의 예에 대해 하기 참조, H_2SO_4 (수성), HCl (수성)) 하에 가수분해시켜 화학식 I의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 화학식 I-a의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

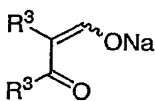
화학식 I-a



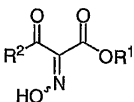
화학식 I



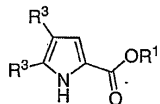
화학식 IV-a



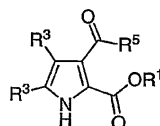
화학식 V-a



화학식 VI



화학식 IX



상기 화학식 I-a, I, IV-a, V-a, VI 및 IX에서,

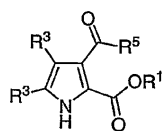
R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 지방족이고,

R^3 은 C_{1-12} 지방족, C_{3-12} 알킬-지환족, C_{3-12} 알킬-아릴, C_{3-12} 알킬-헤테로아릴 또는 C_{3-12} 알킬-지환족이다.

본 발명의 특정 양태(특히 R^3)에서, 알킬아릴 및 알킬헤테로아릴 그룹에서, 아릴 및 알킬헤테로아릴은 알킬이 나머지 분자에 결합되어 있는 위치에 대해 알파 또는 베타가 아니다. 바람직하게는, 아릴 및 헤테로아릴은 적어도 감마 위치에 존재하거나 결합으로부터 더욱 멀리 떨어진 위치에 존재한다. 지방족 그룹은 바람직하게는 알킬이다. C_{1-12} 그룹의 바람직한 형태는 C_{1-6} 그룹이다. 본원에서 사용되는 "알킬" 및 "지방족"이란 용어는 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹을 의미한다.

특정 양태에서, 당해 방법은 적합한 아실화 조건하에 화학식 VI의 화합물을 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 제공함을 추가로 포함한다.

화학식 IX



특정한 양태에서, 화학식 VI의 화합물을 R^5-X [여기서, X는 적합한 이탈 그룹이고, R^5 는 C_{1-12} 지방족, 아릴, 헤테로아릴, C_{1-12} 지방족-지환족, C_{1-12} 지방족-아릴, C_{1-12} 지방족-헤테로아릴 또는 C_{1-12} 지방족-지환족이다] 또는 $R^5C(=O)-O-C(=O)R^5$ [여기서, R^5 는 상기 정의한 바와 같다]와 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 형성시킨다. 반응 조건은 광범위한 R^5 그룹을 허용할 수 있음이 이해되어야 한다.

특정한 양태에서, 아실화 조건은 화학식 VI의 화합물을 $AlCl_3$ 및 $R^5C(=O)-O-C(=O)R^5$ 와 함께 가열하여 화학식 IX의 화합물을 형성시킴을 포함한다.

특정한 양태에서, 아실화 조건은 화학식 VI의 화합물을 $AlCl_3$ 및 Ac_2O 와 함께 환류 디클로로메탄 중에서 가열하여, R^5 가 메틸인 화학식 IX의 화합물을 형성시킴을 포함한다.

특정한 양태에서, 당해 방법은 화학식 IX의 화합물을 적합한 가수분해 조건하에 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공함을 추가로 포함한다.

특정한 양태에서, 가수분해 조건은 적합한 염기, 적합한 용매 및 20 내지 100°C의 반응 온도를 포함한다.

특정한 양태에서, 당해 염기는 $M(OH)_n$ [여기서, M은 리튬, 나트륨, 칼륨, 세슘, 마그네슘 및 칼슘으로부터 선택된 금속이고, n은 1 내지 2이다]이고/이거나, 용매는 알코올성 용매이다. 바람직한 염기는 KOH를 포함하고, 용매는 EtOH이고, 온도는 환류 에탄올의 온도이다.

특정한 양태에서, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물 및 적합한 산은 반응 혼합물을 용액 중에서 유지시키기 위해 물 및 적합한 용적의 유기 용매 중에서 반응시킨다. 유기 용매는 바람직하게는 반응물을 용액 중에서 유지시키는 것으로 선택한다.

특정한 양태에서, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물 및 아세트산은 반응물의 내부 온도를 약 50°C 내지 약 80°C에서 유지시키기 위해 적합한 용적의 물과 디옥산 중에서 반응시킨다. 단독의 아세트산 중에서, 반응은 너무 발열성이다. 분해가 관찰될 수 있기 때문에 100°C 초과 반응 온도는 바람직하지 않다. 바람직하게는, 반응은 80°C 이하에서 유지시킨다.

특정한 양태에서, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 물, 디옥산 및 아세트산은 약 50°C 내지 약 65°C에서 교반한다. 다른 바람직한 온도는 약 58°C 내지 약 60°C이다.

특정한 양태에서, 당해 방법은 아연을 부가하는 단계를 포함한다. 이러한 반응에 바람직한 온도는 약 75℃ 내지 약 85℃이다. 다른 온도는 약 80℃ 내지 약 85℃; 약 80℃ 내지 약 82℃이다.

본 발명에 따른 바람직한 방법에서, 아연은 분획으로서 부가한다. 반응이 발열성이므로, 아연을 분획으로서 부가하는 것이 온도를 유지하는데 도움이 되고 또한 안전하다.

본 발명의 특정한 양태(특히 R³)에서, 알킬아릴 및 알킬헤테로아릴 그룹에서, 아릴 및 헤테로아릴은 알킬이 나머지 분자에 결합된 위치에 대해 알파 또는 베타가 아니다. 바람직하게는, 아릴 및 헤테로아릴은 적어도 감마 위치에 존재하거나 결합으로부터 더욱 멀리 떨어진 위치에 존재한다. 지방족 그룹은 바람직하게는 알킬이다. C₁₋₁₂ 그룹의 바람직한 형태는 C₁₋₆ 그룹이다.

다른 양태에서, R³은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬이고, 바람직하게는 각각의 R³은 독립적으로 C₁₋₃ 알킬이다. 가장 바람직하게는, 각각의 R³은 메틸이다.

다른 양태에서, 각각의 R² 및 R³은 독립적으로 메틸이고, R¹은 에틸이다.

다른 양태에서, R⁵는 C₁₋₆ 알킬이다. 바람직하게는, R⁵는 메틸이다.

다른 양태에서, R³ 및 R⁵는 독립적으로 메틸이다.

다른 양태에서, R², R³ 및 R⁵는 독립적으로 메틸이고 R¹은 에틸이다.

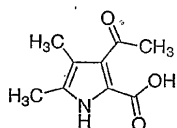
상기한 일반적 양태 각각(즉, 화학식 IV, IV-A 또는 IV-B의 화합물의 제조 및/또는 화학식 VII, VII-A 또는 VII-B의 화합물의 제조)은 화학식 I, I-A 또는 I-B의 화합물의 제조 방법에서 개별적으로 또는 함께 사용될 수 있다. 화학식 I, I-A 또는 I-B의 화합물의 샘플 제조는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 반응, WO 03/087092의 반응 및/또는 실시예 1 내지 5에 기술된 반응과 같은 개별적 반응일 수 있다.

유리하게도, 실시예 1 내지 5에 제시된 방법을 수행한 결과, 화학식 I, I-A 또는 I-B의 화합물을 제조하는데 대규모로 적용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 한 양태는 단독의 실시예 1 또는 실시예 3, 또는 실시예 2, 실시예 4 또는 실시예 5 중 하나 이상과 조합된 실시예 1 및/또는 실시예 3에 제시된 바와 같다.

본 발명의 구체적 양태는 본원의 실시예의 양태이다.

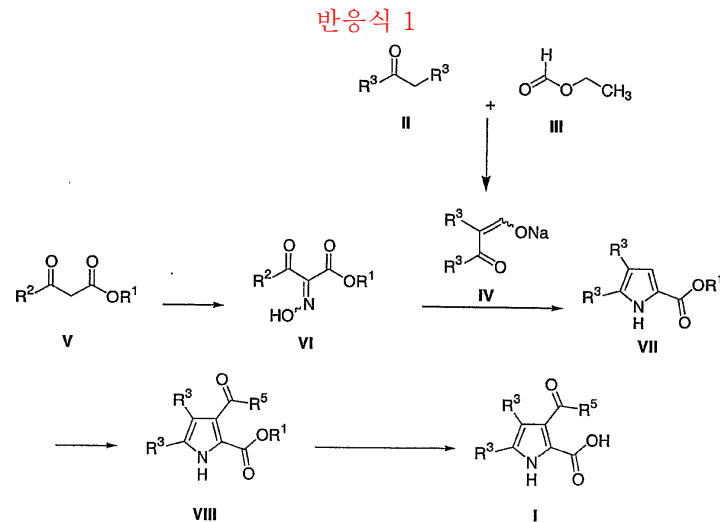
본 발명의 방법을 유리 아민, 유리 카복실산 및 비치환된 카보닐 그룹으로 설명하지만, 이들 그룹 각각은 경우에 따라 유도체화되거나 보호될 수 있다[참조: T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York (1999)].

구체적 양태에 따라서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물의 제조 방법을 제공한다.



본 발명에 따라 제조된 카복실산이 캡핑 그룹으로서 사용될 수 있으나, 당해 분야의 숙련가는 상기 산의 다른 용도를 고려할 수 있다. 본원에 제공된 방법과 관련된 이러한 모든 용도는 본 발명의 일부분이다.

각각의 R², R³ 및 R⁵가 메틸이고 R¹이 에틸인 본 발명의 구체적 양태를 하기 반응식 1에 도시한다. 각각의 전환 I.



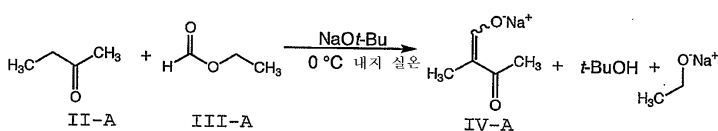
일반적 합성 방법:

본 발명과 관련하여 사용된 공정은 달리 언급하지 않는 한 당해 분야의 숙련자에게 공지된 일반적 방법에 따를 수 있다. 본원에서 제시한 양태를 제외하고, 본원의 일반적 공정으로 예시된 반응식 1의 공정과 동등한 다른 공정 및 이에 따른 제조 실시예를 피롤 카복실산의 다양한 부분을 합성하기 위해 대안으로서 사용할 수 있다. 유기 화학의 일반적 원리는 문헌[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001; Green & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons (1999) 및 당해 문헌의 다른 판; 각각의 전문은 본원에서 참조로 인용된다]에 기재되어 있다.

본 발명을 보다 충분히 이해하기 위해, 다음 제조 및 시험 실시예를 제시한다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적을 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하지 않는 것으로 해석될 것이다.

실시예

실시예 1



재료

재료	분자량	양	밀도	몰	당량
부타논, 99+(II-A)	72.11	1.0kg	0.805	13.87	1.0
에틸 포르메이트, 97% (III-A)	74.08	1.54kg	0.917	20.80	1.5
THF 중의 나트륨 t-부톡사이드 30중량%	96.11	5.3L		16.64	1.2
테트라하이드로푸란	72.11	1.6L	0.889		

방법

단계 1: 질소하에 기계적 교반기, 온도계 및 부가 깔때기가 장착된 12L들이 3구 환저 플라스크에 부타논 1.0kg을 충전한다.

단계 2: 상기 부타논에 테트라하이드로푸란 1.6L를 충전한다.

단계 3: 용액을 5 내지 10℃로 냉각시킨다.

단계 4: 냉각된 용액에 에틸 포르메이트 1.54kg을 추가한다.

단계 5: 혼합물에 테트라하이드로푸란 중의 30중량% 나트륨 t-부톡사이드 5.3L를 추가한다(주석 1).

단계 6: 혼합물을 22 내지 26℃에서 밤새 교반한다(주석 2)

단계 7: 침전물을 흡인 여과하여 수거한다.

단계 8: 필터 케이크를 테트라하이드로푸란 약 2.0L로 세정한다.

단계 9: 1 내지 2시간 동안 필터 케이크에 진공을 가한다.

단계 10: 필터 케이크를 고진공하에 16 내지 20시간 동안 건조시킨다.

결과

중량: 1.5kg

순도 %(중량/중량) 또는 %(AUC); 주석 3 참조

몰 수율 또는 면적 수율: 80%

공정 효율

최대 용적 단계: 9.5L

최소 용적 단계: 9.5L

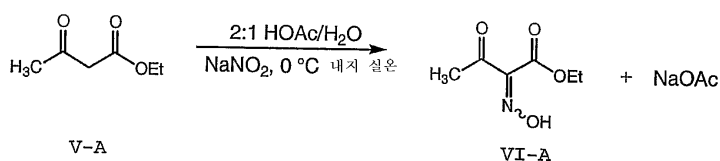
주석

주석 1- 테트라하이드로푸란 중의 30중량% 나트륨 t-부톡사이드의 부가는 2시간에 걸쳐 수행하였으며, 온도는 20℃ 이상으로 증가되지 않도록 하였다.

주석 2- 반응 과정을 모니터링하기 위한 분석 방법이 아직 개발되지 않았지만, ¹H NMR 또는 적외선 분광법으로 부타논의 소비를 조사할 수 있었다.

주석 3 - 순도는 일반적으로 ¹H NMR으로 확인되며 약 90 내지 95%의 목적 화합물이다(약 9.0ppm의 생성물의 비닐 양성자가, 목적하지 않는 위치이성체 케토알데히드 나트륨 염으로부터 기인하는 것으로 사료되는 약 8.4ppm의 일중항 대신에 삽입될 수 있다). 당해 물질은 카를 피셔(Karl Fisher) 분석으로 측정된 바에 따르면 4 내지 5%의 물을 또한 함유한다.

실시예 2



재료

재료	분자량	양	밀도	몰	당량
----	-----	---	----	---	----

에틸아세토아세테이트, 99%(V-A)	130.14	1.0kg	1.021	7.68	1.0
질산나트륨, 97+%	69.0	557g		8.07	1.05
빙초산 100%	60.05	2.0L	1.049		
물	18.0	4.0L			
3급-부틸 메틸 에테르 99+%	88.15	3.5L	0.740		
10% 수성 탄산칼륨		3.0L			
포화 염화나트륨		2.0L			

공정 상세설명

단계 1: 10% 탄산칼륨 수용액을 제조한다: 탄산칼륨 300g을 물 2.7L에 용해시킨다.

단계 2: 포화 염화나트륨 용액을 제조한다: 염화나트륨 529g을 물 1.4L에 용해시킨다.

단계 3: 질산나트륨 수용액을 제조한다: 질산나트륨 557g을 물 1.0L에 용해시킨다.

단계 4: 에틸아세토아세테이트/빙초산 용액을 제조한다: 에틸아세토아세테이트 1.0kg을 빙초산 2.0L에 용해시킨다.

단계 5: 기계적 교반기, 온도계 및 부가 깔때기가 장착된 3.0L들이 3구 환저 플라스크에 에틸아세토아세테이트/빙초산 용액을 충전시킨다.

단계 6: 용액을 3 내지 6℃로 냉각시킨다.

단계 7: 질산나트륨 수용액을 에틸아세토아세테이트/빙초산 용액에 충전시킨다(주석 1).

단계 8: 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반하고 반응 진행을 ^1H NMR로 모니터링한다(주석 2).

단계 9: 반응 혼합물을 물 3.0L로 희석한다.

단계 10: 희석된 반응 혼합물을 3급-부틸 메틸 에테르 3.5L로 추출한다.

단계 11: 층을 분리시킨다.

단계 12: 유기 층을 10% 수성 탄산칼륨 2.0L로 추출한다(주석 3).

단계 13: 층을 분리시킨다.

단계 14: 유기 층을 10% 수성 탄산칼륨 1.0L로 추출한다.

단계 15: 층을 분리시킨다.

단계 16: 유기 층을 포화 염화나트륨 2.0L로 세척한다.

단계 17: 층을 분리시킨다.

단계 18: 유기 층을 녹색 오일이 될 때까지 농축시킨다.

결과

중량: 1.2kg

순도 %(중량/중량) 또는 %(AUC): 95% AUC

몰 수율 또는 면적 수율: 92%

분석

방법: HPLC: SB 페닐; 5 μ m, 4.6 mm i.d. x 250 mm, 15분에 걸쳐서 90% H₂O/10% CH₃CN/0.1% TFA 내지 10% 물, 10 μ l 주입, 1.0mL/분, 수행 시간 = 20분, 컬럼 온도 = 50°C, λ = 214nm.

체류 시간

피크 번호	지정	체류시간	상대적 체류시간
1	특성화되지 않음	8.1분	
2	화학식 VI-a의 화합물	8.4분	

공정 효율

최대 용적 단계: 11L

최소 용적 단계: 4.5L

주석

주석 1: 질산나트륨 부가는 90분에 걸쳐서 수행하고, 온도는 20°C 이상으로 증가되지 않도록 하였다.

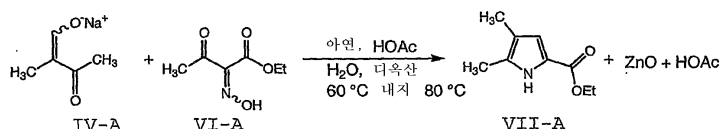
주석 2: 1 내지 2시간의 반응 시간이 전형적이며, 반응은 에틸아세토아세테이트의 메틸렌 양성자가 존재하지 않으면 종결시킨다.

샘플 제조 - 2.0mL 반응물 분취액을 물 2.0mL로 희석시키고 EtOAc 3.0mL으로 추출한다.

층을 분리시키고, 유기 층을 농축시키고, CDCl₃으로 희석한다.

주석 3: 과도한 가스 제거를 피하기 위해 염기는 연속적으로 첨가해야 한다.

실시예 3



재료

재료	분자량	양	밀도	몰	당량
화학식 VI-A의 화합물, 90%	159.14	697g		4.38	1.0
화학식 IV-a의 화합물, 95%	122.10	619g		4.81	1.1
아연, 100%	65.37	487g		7.45	1.7
빙초산 100%	60.05	763g	1.049	12.70	2.9
물	18.0	7.4L			
디옥산	88.11	1.4L	1.034		
3급-부틸 메틸 에테르	88.15	5.0	0.740		

공정 상세설명

단계 1: 화학식 IV-A의 화합물의 수용액을 제조한다: 화학식 IV-A의 화합물 619g을 물 1.5L에 용해시킨다.

단계 2: 질소하에 기계적 교반기, 열전쌍/가열 맨틀 장치 및 부가 깔때기가 장착된 22L들이 3구 환저 플라스크에 화학식 VI-A의 화합물 697g을 충전시킨다.

단계 3: 화학식 VI-A의 화합물에 디옥산 1.4L를 부가한다.

단계 4: 용액에 물 3.4L를 부가한다.

단계 5: 용액에 아세트산 763g을 부가한다.

단계 6: 혼합물에 화학식 IV-a의 화합물의 수용액을 부가한다.

단계 7: 혼합물을 58 내지 60℃까지 가열한다.

단계 8: 혼합물에 아연을 부가한다(주석 1).

단계 9: 혼합물을 80 내지 82℃에서 교반하고 반응 종결을 HPLC로 모니터링한다(주석 2 및 3).

단계 10: 혼합물을 25℃ 내지 28℃까지 냉각시킨다.

단계 11: 혼합물을 3급-부틸 메틸 에테르 5.0L로 추출한다.

단계 12: 이중층 혼합물을 통상의 왓만(Whatman) 여과지를 통해 여과한다(주석 4).

단계 13: 층을 분리시킨다.

단계 14: 유기층을 물 2.5L로 세척한다.

단계 15: 층을 분리시킨다.

단계 16: 유기 층을 황산마그네슘 500g으로 건조시킨다(주석 5).

단계 17: 황산마그네슘을 여과하여 제거한다.

단계 18: 여액을 진갈색 고체가 될 때까지 농축시킨다.

단계 19: 고체를 진공하에 40℃에서 16시간 동안 건조시킨다.

결과

중량: 512g

순도 %(중량/중량) 또는 %(AUC): 77% AUC (HPLC)

몰 수율 또는 면적 수율: 54%

분석

공정 제어

HPLC: Zorbax SB 페널 4.6 x 250 mm i.d., 5 μ m, 15분에 걸쳐서 90% 물/10% CH₃CN/0.1% TFA 내지 10% 물, 유속 = 1.0 mL/분, 10 μ l 주입, 컬럼 온도 = 50°C, λ = 214nm.

샘플 제조: 3방울의 반응 혼합물을 1.0mL의 1:1 물/CH₃CN에 용해시킨다.

체류시간

피크 번호	지정	체류시간	상대적 체류시간
1	화학식 VI-A의 화합물	8.5분	
2	화학식 VII-A의 화합물	11.4분	
3	특성화되지 않은, 다수의 작은 피크		

공정 효율

최대 용적 단계- 14L (단계 11).

최소 용적 단계- 9.0L (단계 6).

주석

주석 1: 아연을 90분에 걸쳐서 10 내지 15% 분획으로서 첨가한다. 각 분획을 첨가하면서 동시에 온도를 7 내지 10°C씩 증가시킨다. 다음 부가 전에, 냉수 욕조를 사용하여 온도를 70°C로 조절한다.

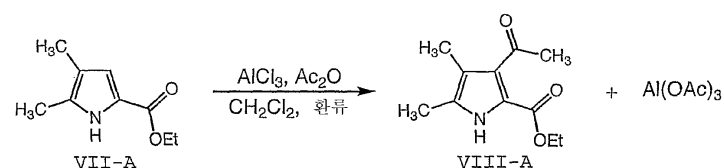
주석 2: 혼합물은 상기 온도에서 환류될 수 있거나 환류되지 않을 수 있지만, 환류 온도는 82°C 내지 85°C일 것이다.

주석 3: 반응은 일반적으로 30분간의 교반 기간 후에 종결된다.

주석 4: 여과 시간은 무기 침전물의 양에 따라 좌우되며 일부 경우에 60분이 요구되었다.

주석 5: 규모면에서, 건조제는 용매를 디클로로에탄(다음 반응을 위한 용매)으로 교환함으로써 대체시킬 수 있었다.

실시예 4



재료

재료	분자량	양	밀도	몰	당량
1. 화학식 VII-A의 화합물 (80%)	167.22	223g		1.33	1.0
2. 염화알루미늄	133.34	1.0kg		8.0	6.0
3. 아세트산 무수물	102.07	408g	1.082g/mL	4.0	3.0
4. 디클로로메탄	84.93	3.0L			
5. 포화 염화나트륨		800mL			

공정 상세설명

단계 1: 포화 염화나트륨 용액을 제조한다: 염화나트륨 220g을 물 580mL에 용해시킨다.

단계 2: 아세트산 무수물/디클로로메탄 용액을 제조한다: 아세트산 무수물 408g을 디클로로메탄 220mL에 용해시킨다.

단계 3: 화학식 VII-A의 화합물/디클로로메탄 용액을 제조한다: 화학식 VII-A의 화합물 223g을 디클로로메탄 1.1L에 용해시킨다.

단계 4: 염화알루미늄 1.0kg을 질소 대기하에 있고 수냉식 응축기, 부가 깔때기 및 열전쌍이 장착된 12L들이 3구 환저 플라스크에 충전시킨다.

단계 5: 디클로로메탄 880mL을 염화알루미늄에 부가한다.

단계 6: 염화알루미늄/디클로로메탄 현탁액을 빙수 욕조를 사용하여 5°C 내지 10°C로 냉각시킨다.

단계 7: 아세트산 무수물/디클로로메탄 용액을 염화알루미늄 현탁액에 부가한다(주석 1).

단계 8: 염화알루미늄/아세트산 무수물 복합체를 30분 동안 교반한다(주석 2).

단계 9: 화학식 VII-A의 화합물/디클로로메탄 용액을 염화알루미늄/아세트산 무수물 복합체에 부가한다(주석 3 및 4).

단계 10: 12L들이 환저 플라스크에 가열 맨틀을 장착한다.

단계 11: 반응 혼합물을 환류(34°C 내지 37°C)하에 가열하고 화학식 VII-A의 화합물의 소비를 HPLC로 모니터링한다(주석 5 및 6).

단계 12: 반응 혼합물을 냉수 욕조를 사용하여 24 내지 26°C로 냉각시킨다.

단계 13: 흑색 혼합물을 10L들이 카보이(carboy)로 옮긴다.

단계 14: 12L 용기에 물 4.4L를 충전시킨다.

단계 15: 물을 빙수 욕조를 사용하여 5°C 내지 10°C로 냉각시킨다.

단계 16: 화학식 VIII-A의 화합물 혼합물을 물로 퀀칭시킨다(주석 7).

단계 17: 층을 분리시킨다(주석 8).

단계 18: 수성 층을 디클로로메탄 800mL로 세척한다.

단계 19: 층을 분리시킨다.

단계 20: 유기 층을 합한다.

단계 21: 합한 유기 층을 포화 염화나트륨 800mL로 세척한다.

단계 22: 층을 분리시킨다.

단계 23: 감압하에 회전 증발을 사용하여 유기 층을 흑색 고체가 될 때까지 농축시킨다.

결과

중량: 223g

순도 %(중량/중량) 또는 %(AUC): 80% AUC

물 수율 또는 면적 수율: 64% 교정 수율.

분석

방법(HPLC) - Zorbax SB 페닐; 5um, 4.6mm i.d. 250mm 길이; 15분에 걸쳐서 90% 물/10% 아세토니트릴/0.1% 트리플루오로아세트산 내지 90% 아세토니트릴, 수행 시간= 20분, 주입 용적= 10 μ l, 유속 = 1.0mL/분, 컬럼 온도= 50℃, 파장= 214nm.

체류 시간

피크 번호	지정	체류시간
1	화학식 VII-A의 화합물	11.4분
2	화학식 VIII-A의 화합물	10.6분

공정 효율

최대 용적 단계- 8.2L

최소 용적 단계-1.9L

주석

주석 1: 부가는 25분 내지 30분에 걸쳐서 적가식으로 수행하였고, 온도는 27℃ 이상으로 증가되지 않도록 하였다.

주석 2: 혼합물은 균질하며 담녹색이다.

주석 3: 부가는 적가식으로 수행하였고, 온도는 30℃ 이상으로 증가되지 않도록 하였다.

주석 4: 혼합물은 균질하고 흑색일 것이다.

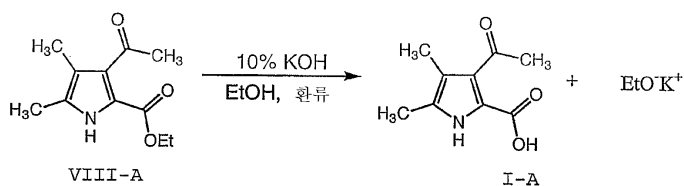
주석 5: 1 내지 2시간의 반응 시간이 전형적이다.

주석 6: 샘플 제조: 3방울의 반응 혼합물을 50% 수성 아세토니트릴 1.0mL에 용해시킨다. 방법(HPLC): 하기 분석 단락을 참조한다.

주석 7: 퀀칭은 약 2시간에 걸쳐서 적가식으로 수행하고, 온도는 27℃ 이상으로 증가되지 않도록 하였다.

주석 8: 이중층 혼합물은 흑색이고, 계면은 뚜렷하지 않을 수 있다. 계면이 뚜렷하지 않은 경우, 중량 또는 용적을 기준으로 하여 유기 층을 제거하는 것이 필수적이다.

실시예 5



재료	분자량	양	물	리터	당량
화학식 VIII-A의 화합물	209.26	79	0.36		1.0
10% 수성 수산화칼륨			1.79	1.0	5.0

에틸 알코올, 무수 (밀도= 0.790g/mL)	46.07			.400	
-------------------------------	-------	--	--	------	--

공정:

- 단계 1: 수산화칼륨 수용액을 제조한다: 수산화칼륨 펠렛 100g을 물 900mL에 용해시킨다(주석 1).
- 단계 2: 2N 염산 용액을 제조한다: 진한 황산 150mL을 물 750mL에 용해시킨다(주석 2).
- 단계 3: 2.0L들이 3구 환저 플라스크에 화학식 VIII-A의 화합물 75g을 충전시킨다.
- 단계 4: 화학식 VIII-A의 화합물에 10% 수성 수산화칼륨 1.0L을 추가한다.
- 단계 5: 균질한 용액에 에틸 알코올 75mL을 추가한다.
- 단계 6: 혼합물을 65 내지 70°C에서 가열하고 반응 과정을 HPLC로 모니터링한다(주석 3 및 4).
- 단계 7: 혼합물을 20 내지 25°C로 냉각시킨다.
- 단계 8: 혼합물에 2N 염산 900mL을 추가한다(주석 5).
- 단계 9: 침전된 혼합물을 15 내지 20°C로 냉각시키고 이 온도를 30분 동안 유지시킨다.
- 단계 10: 흡인 여과하여 침전물을 수거하고 필터 케이크를 1시간 동안 건조시킨다.
- 단계 11: 필터 케이크를 에틸 알코올 325mL에 용해시킨다.
- 단계 12: 균질한 혼합물을 30분 내지 35분 동안 55°C 내지 60°C에서 가열한다.
- 단계 13: 혼합물을 20°C 내지 25°C로 냉각시킨 다음, 5°C 내지 10°C에서 밤새 유지시킨다(주석 6).
- 단계 14: 흡인 여과하여 갈색 침전물을 수거한다.
- 단계 15: 화학식 I-a의 화합물을 일정한 중량이 될 때까지 고진공하에 주위 온도에서 건조시킨다(주석 7).

주석

- 주석 1: 수산화칼륨의 용해는 발열성이고, 용액은 냉각시키면서 제조해야 한다.
- 주석 2: 물중 진한 황산의 용해는 발열성이고, 용액은 냉각시키면서 제조해야 한다.
- 주석 3: 30분 내지 60분의 반응시간이 전형적이고, 반응은 출발 물질이 소비되면 종결한다.
- 주석 4: HPLC 방법: Zorbax SB 페닐, 5 μ m, 4.6 mm i.d. x 250 mm 길이; 15분에 걸쳐서 90% H₂O/10% CH₃CN/0.1% TFA 내지 10% H₂O/90% CH₃CN/0.1% TFA, 수행 시간 = 20분, 10 μ L 주입, 1.0mL/분 유속, 컬럼 온도 = 50°C, λ = 214 nm.
- 화학식 VIII-a의 화합물의 체류 시간= 10.9분
- 화학식 I-a의 화합물의 체류 시간= 9.7분
- 특성화되지 않은, 덜 농후한 불순물이 검출될 수도 있다.

샘플 제조: 2방울의 반응 혼합물을 CH_3CN 약 1.0mL/2 내지 3방울의 물에 용해시킨다.

주석 5: 2N 염산의 부가를 20 내지 25분에 걸쳐서 수행하였다. 온도는 30℃ 이상으로 증가되지 않도록 하였다. 다목적 pH 종이를 이용한 결과 용액 pH는 약 2.0 내지 4.0이었다. 과도한 산성화는 거밍(gumming) 및 조 생성물의 보다 적은 정량적 회수율을 유발한다.

주석 6: 5 내지 10℃에서의 유지는 필요하지 않을 수 있지만, 두고 결정해봐야 한다.

주석 7: 화학식 I-a의 화합물은 HPLC(주석 4의 방법을 참조)로 분석하는데, 이는 (% 면적 비) 98% 내지 100% 순도로 분석되었다.

본원에서 언급되는 모든 문헌들은 본원에서 참조로 인용된다.

본원에서 언급되는 모든 문헌들은 본원에서 참조로 인용된다. 또한 미국 가특허 출원 제60/515,283호도 본원에서 참조로 인용된다.

임의의 양태(양태 A 또는 B에 대해 기술한 바람직한 양태를 포함)는 다른 양태에 적용된다.

본원에서 본 발명의 수많은 양태들을 기술하였지만, 본원의 기본적 실례는 본 발명의 공정을 사용하는 다른 양태를 제공하기 위해 변경될 수 있다. 따라서, 본 발의 범주가 상기 실례로 대표된 구체적 양태에 의해서가 아니라 모든 청구항에 의해 정의됨은 명백할 것이다.