



등록특허 10-2384608



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월08일

(11) 등록번호 10-2384608

(24) 등록일자 2022년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5517 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2013.01)

A61K 31/5517 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7017925

(22) 출원일자(국제) 2014년12월01일

심사청구일자 2019년11월27일

(85) 번역문제출일자 2016년07월04일

(65) 공개번호 10-2016-0093709

(43) 공개일자 2016년08월08일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/076041

(87) 국제공개번호 WO 2015/082370

국제공개일자 2015년06월11일

(30) 우선권주장

13195864.7 2013년12월05일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

WO2010060836 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

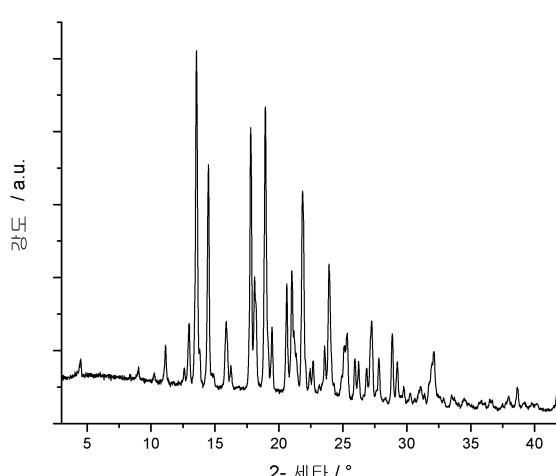
전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 트렌스-8-클로로-5-메틸-1-[4-(파리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-5,6-다이하이드로-4H-2,3,5,10b-테트라아자-벤조[e]아줄렌 및 그의 결정 형태의 합성

(57) 요 약

본 발명은 치환된 1-[4-(파리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-5,6-다이하이드로-4H-2,3,5,10b-테트라아자-벤조[e]아줄렌의 제조 방법을 제공한다. 또한 본 발명의 방법의 중간체로 유용한 화합물이 개시된다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

호프만-에머리 파비엔

독일 79576 베일 암 라인 라임그루벤스트라쎄 11

슈비터 우르스

스위스 체하-4153 라이나흐 베엘 외린스트라쎄 15

아담 장-미쉘

프랑스 에프-68128 빌리지-너프 뤼 드 미셸펠덴 1
8번

그拉斯만 올라프

독일 79540 흐라흐 렙벡 14

하르통 토마스

독일 79541 흐라흐 숀로스스트라쎄 15체

란 프레데릭

프랑스 에프-68680 캠스 르 데 프리메베레 16

디오돈 랄프

독일 브레이사호 79206 라인토르스트라쎄 10번

플레거 크리스토프

프랑스 에프-68200 월하우스 뤼 조오지 샌드 22

바르텔스 빠른

독일 79650 쇼프하임 레박커 57

명세서

청구범위

청구항 1

작제

청구항 2

작제

청구항 3

작제

청구항 4

작제

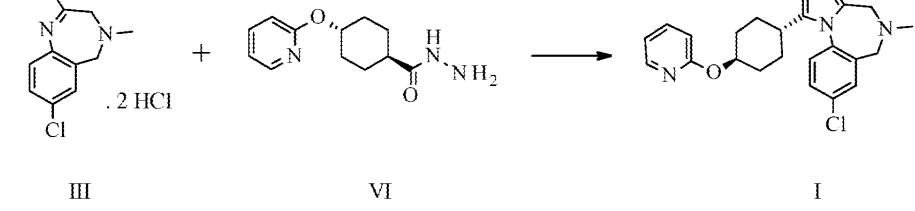
청구항 5

작제

청구항 6

95 °C ±

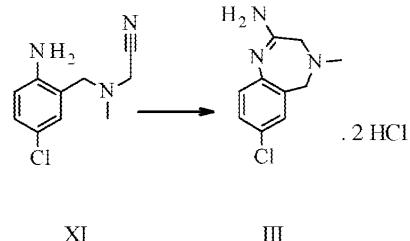
알코올을 에탄올, n -프로파놀, 아이소프로파놀 또는 n -부탄올로부터 선택되는 방법:



청구항 7

제 6 항에 있어서,

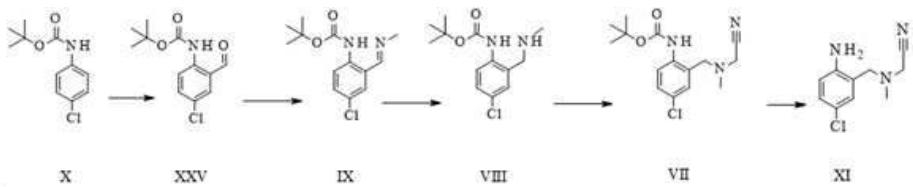
과량의 HCl의 존재 하에, 메탄올, 에탄올, 트라이플루오로에탄올 또는 아이소프로판올로부터 선택되는 알코올 내에서 하기 화학식 XI의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물로 반응시키는 것을 추가로 포함하는, 방법:



청구항 8

제 7 항에 있어서,

하기 단계를 통해 하기 화학식 X의 화합물을 하기 화학식 XI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 반응시키는 것을 추가로 포함하는, 방법:



이때 화학식 XXV의 화합물이 -60°C 내지 -10°C 의 온도에서 리튬 치환 반응(lithiation)에 의해 화합물 X의 화합물로부터 제조되고, 이때 리튬 치환 반응이 테트라메틸에틸렌다이아민(TMEDA) 또는 웬타메틸다이에틸렌트라이아민(PMDTA)의 존재 하에 n-부틸 리튬, n-헥실 리튬 또는 s-부틸 리튬으로 일어나고,

화학식 XXV의 화합물이 알코올 내에서 메틸 아민과 반응하여 화학식 IX의 화합물을 형성하고,

화학식 IX의 화합물이, 15°C 내지 50°C 의 온도 및 1 내지 10 bar의 압력에서 Pt/C의 존재 하에 수소와 반응하거나, THF 및 메탄올의 혼합물 내에서 나트륨 보로하이드라이드와 반응하여 화학식 VIII의 화합물을 형성하고,

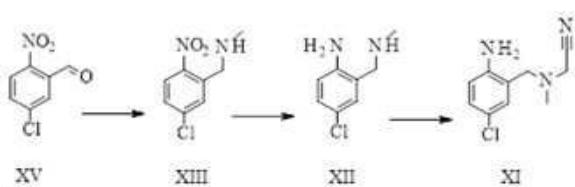
화학식 VIII의 화합물이, 칼륨 아이오다이드 또는 칼륨 브로마이드 존재 하에, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소세슘 또는 탄산세슘으로부터 선택되는 염기의 존재 하에, THF, 2-MeTHF, 아세톤, 톨루엔, 아세토나이트릴 또는 에틸 아세테이트로부터 선택되는 용매 내에서 클로로-, 브로모-, 또는 아이오도-아세토나이트릴과 반응하여 화학식 VII의 화합물을 형성하고,

화학식 VII의 화합물이 과량의 HCl의 존재 하에 메탄올, 에탄올, 트라이플루오로에탄올 또는 아이소프로판올로부터 선택되는 알코올 내에서 화학식 XI의 화합물로 전환된다.

청구항 9

제 7 항에 있어서,

하기 단계를 통해 하기 화학식 XV의 화합물을 하기 화학식 XI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 반응시키는 것을 추가로 포함하는, 방법:



이때 화학식 XV의 화합물이 트라이에틸아민의 존재 하에 염화 메틸렌 내에서 메틸아민 염화수소와 반응하여 화학식 XIII의 화합물을 형성하고,

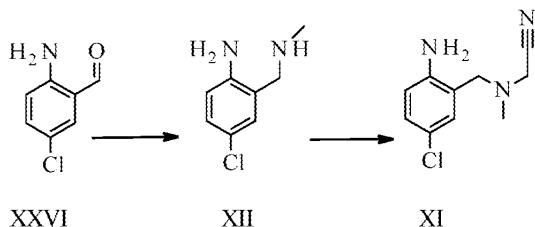
화학식 XIII의 화합물이 PtO₂의 존재 하에 수소와 반응하여 화학식 XII의 화합물을 형성하고,

화학식 XII의 화합물이 칼륨 아이오다이드 또는 칼륨 브로마이드 존재 하에, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소세슘 또는 탄산세슘으로부터 선택되는 염기의 존재 하에, THF, 2-MeTHF, 아세톤, 톨루엔, 아세토나이트릴 또는 에틸 아세테이트로부터 선택되는 용매 내에서 클로로-, 브로모-, 또는 아이오도-아세토나이트릴과 반응하여 화학식 XI의 화합물을 형성한다.

청구항 10

제 7 항에 있어서,

하기 단계를 통해 하기 화학식 XXVI의 화합물을 하기 화학식 XI의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로 반응시키는 것을 추가로 포함하는, 방법:



이때 화학식 XXVI의 화합물이 $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ 의 존재 하에 메틸 아민과 반응하여 화학식 XII의 화합물을 형성하고,

화학식 XII의 화합물이 아세토나이트릴의 존재 하에 2-할로아세토나이트릴과 반응하여 화학식 XI의 화합물을 형성한다.

청구항 11

삭제

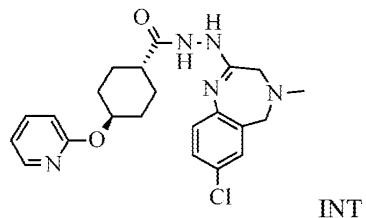
청구항 12

삭제

청구항 13

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

중간체로 하기 화학식 INT의 화합물이 형성되는, 방법:



청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 치환된 1-[4-(페리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-5,6-다이하이드로-4H-2,3,5,10b-테트라아자-벤조[e]아줄렌의 제조 방법을 제공한다. 또한 본 발명의 방법의 중간체로 유용한 화합물이 개시된다.

배경 기술

[0002] 자폐 스펙트럼 장애(ASD)는 사회성 및 언어의 결함을 특징으로 하는 임상적으로 이질적인 병태이다. ASD는 정

서적 관계를 갖는데 있어서의 진정한 무능력, 상호교환적인 사회적 상호작용, 언어적 및 비언어적 의사소통에서의 행동 이상, 정형화된 거동 및 반복적 놀이와 관련된 주위 환경에 대한 제한된 관심을 비롯한 광범위한 이상을 포함한다(Bourreau et al, 2009)¹. 최근의 연구는 유전적 소인이 관련되어 있을 수 있으나 환경적 요소들도 고려되어야 한다는 것을 시사한다(Bourgeron, 2009)². 현재로서는 ASD에 대한 효과적인 생물학적/약학적 치료법이 존재하지 않는다.

[0003] 1-[4-(파리딘-2-일옥시)-사이클로헥실]-5,6-다이하이드로-4H-2,3,5,10b-테트라아자-벤조[e]아줄렌이 이전에 당 업계에 개시되어 있다³.

[0004] 또한 제WO2004074291호 및 제WO2005068466호⁴는 트라이아졸 화합물 및 그의 제조 방법을 개시하고 있다.

[0005] 놀랍게도, 본 발명에 따른 방법을 이용하여 8-클로로-5-메틸-1-[4-(2-파리딜옥시)사이클로헥실]-4,6-다이하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]벤조다이아제핀 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이 더 적은 단계로 더 경제적으로, 적당한 반응 조건 하에 뛰어난 수율로 제조될 수 있음을 발견하였다. 또한, 조질 중간체 생성물은 대부분 임의의 추가의 정제 단계 필요없이 후속 반응 단계에서 사용될 수 있다.

[0006] 또한, 여러 형태가 확인되었으며, 놀랍게도, 형태 F가 가장 바람직한 것을 발견하였다.

발명의 내용

정의

[0008] 본 명세서에서 사용된 일반적인 용어의 하기 정의는, 당해 용어가 단독으로 있거나 다른 군과 함께 있는 경우에 관계없이 적용된다.

[0009] 용어 "실온"(RT)은 18 내지 30 °C, 특히 20 내지 25 °C, 더 특히 20 °C를 나타낸다.

[0010] 본원에 사용된 "용액"은 시약 또는 반응물이 용매 내에 용해된 형태(용질로서)로 존재하거나, 미립자, 비-용해된 형태 또는 둘 다로 존재하는 액체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, "용액"에서, 용질은 이에 완전히 용해될 수 없고, 고체 용질은 분산액 또는 슬러리 형태로 존재할 수 있는 것으로 고려된다. 따라서, 특정 시약 또는 반응물의 "용액"은 이러한 시약 또는 반응물의 슬러리 및 분산액 뿐만 아니라 용액을 포함하는 것을 의미한다. "용액" 및 "슬러리"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0011] 본원에 사용된 "용매"는 용매에 노출된 시약 또는 반응물을 완전히 용해시키는 액체 뿐만 아니라 시약 또는 반응물을 부분적으로만 용해시키거나 시약 또는 반응물에 대해 분산제로서 작용하는 액체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 특정 반응이 "용매"에서 수행되면, 일부 또는 모든 시약 또는 반응물은 용해된 형태로 존재할 수 없는 것으로 고려된다.

[0012] 2-세타(°)의 값과 관련하여, 용어 "대략"은 2-세타±0.2(°)를 나타낸다.

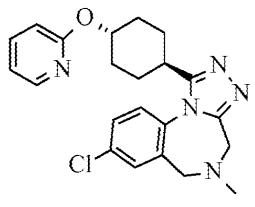
[0013] "결정 형태" 또는 "형태"는 화합물의 다형 형태 및 용매화물을 나타낸다.

[0014] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용되기에 적합한 염을 지칭한다. 무기 및 유기 산의 적합한 염의 예로는, 아세트산, 시트르산, 포름산, 퓨마르산, 염산, 락트산, 말레산, 말산, 메탄-설폰산, 질산, 인산, p-톨루엔설폰산, 석신산, 황산, 타르타르산, 트라이플루오로아세트산 등이 있으나, 이로 제한되지 않는다. 바람직하게는 포름산, 트라이플루오로아세트산 및 염산이다. 더 바람직하게는 염산이다.

[0015] 용어 "자폐 스펙트럼" 및 "자폐 스펙트럼 장애"는 자폐증, 아스퍼거 증후군, 달리 분류되지 않는 전반적 발달 장애(PDD-NOS), 소아기 봉괴성 장애, 렛트 증후군 및 취약 X 증후군, 특히, 자폐증을 포함하나 이로 제한되지 않는, 전반적 발달 장애로 분류되는 병태를 약칭한다. 이러한 장애는 전형적으로 사회성 결여, 의사소통의 어려움, 정형화되거나 반복적인 행동 및 관심, 및 인지 지연을 특징으로 한다.

[0016] 본원에서 사용된 명명법들은 달리 명시되지 않은 한, IUPAC 시스템의 명명법에 기초한다.

[0017] 상세하게, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 결정 형태의 합성 방법에 관한 것이다:



[0018]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 A에 관한 것으로, 대략 2-세타($^{\circ}$)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

| 2-세타($^{\circ}$) | 2-세타($^{\circ}$) | 2-세타($^{\circ}$) |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| 13.0 | 18.1 | 21.9 |
| 13.5 | 18.9 | 23.9 |
| 14.5 | 19.5 | 27.2 |
| 15.9 | 20.6 | |
| 17.8 | 21.0 | |

[0020]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 A에 관한 것으로, 도 1에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0021]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 A에 관한 것으로, 도 2에 나타난 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0022]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 A에 관한 것으로, 도 3에 나타난 라만(Raman) 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0023]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 A에 관한 것으로, 대략 2-세타($^{\circ}$)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

| 2-세타($^{\circ}$) | 2-세타($^{\circ}$) | 2-세타($^{\circ}$) |
|--------------------|--------------------|--------------------|
| 7.5 | 15.1 | 20.0 |
| 9.9 | 15.9 | 21.2 |
| 12.4 | 16.6 | 24.8 |
| 14.3 | 18.1 | 25.5 |

[0024]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 B에 관한 것으로, 대략 2-세타($^{\circ}$)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

[0025]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 B에 관한 것으로, 도 4에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0026]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 B에 관한 것으로, 도 5에 나타난 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0027]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 B에 관한 것으로, 도 6에 나타난 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0028]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 B에 관한 것으로, 하기 단위 격자 파라미터를 특징으로 한다:

| | |
|----|---------|
| A | 12.01 Å |
| B | 17.91 Å |
| C | 10.52 Å |
| 알파 | 90° |
| 베타 | 101.14° |
| 감마 | 90° |

[0029]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 C에 관한 것으로, 대략 2-세타($^{\circ}$)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

| 2-세타(°) | 2-세타(°) | 2-세타(°) |
|---------|---------|---------|
| 9.0 | 18.1 | 20.2 |
| 12.6 | 18.4 | 20.8 |
| 13.7 | 19.4 | 22.5 |
| 16.6 | 19.7 | 23.0 |

[0032]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 C에 관한 것으로, 도 7에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0034]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 C에 관한 것으로, 도 8에 나타난 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0035]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 C에 관한 것으로, 도 9에 나타난 라マン 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0036]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 C에 관한 것으로, 하기 단위 격자 파라미터를 특징으로 한다:

| | |
|----|----------|
| A | 10.80 Å |
| B | 18.16 Å |
| C | 18.42 Å |
| 알파 | 108.64 ° |
| 베타 | 99.57 ° |
| 감마 | 106.79 ° |

[0037]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 D에 관한 것으로, 대략 2-세타(°)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

| 2-세타(°) | 2-세타(°) | 2-세타(°) |
|---------|---------|---------|
| 7.8 | 15.8 | 22.6 |
| 9.4 | 18.2 | 26.3 |
| 12.3 | 19.7 | 26.9 |
| 13.6 | 20.8 | |
| 15.2 | 21.6 | |

[0039]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 D에 관한 것으로, 도 10에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0041]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 D에 관한 것으로, 도 11에 나타난 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0042]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 D에 관한 것으로, 도 12에 나타난 라マン 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0043]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 D에 관한 것으로, 하기 단위 격자 파라미터를 특징으로 한다:

| | |
|----|----------|
| A | 11.74 Å |
| B | 9.08 Å |
| C | 22.93 Å |
| 알파 | 90 ° |
| 베타 | 103.84 ° |
| 감마 | 90 ° |

[0044]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 E에 관한 것으로, 대략 2-세타(°)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

| 2-세타(°) | 2-세타(°) | 2-세타(°) |
|---------|---------|---------|
| 9.7 | 16.7 | 25.0 |
| 12.4 | 17.8 | 23.3 |
| 14.1 | 18.1 | 28.9 |
| 15.2 | 19.7 | 29.4 |
| 15.7 | 21.1 | |

[0046]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 E에 관한 것으로, 도 13에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 E에 관한 것으로, 도 14에 나타난 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 E에 관한 것으로, 도 15에 나타난 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 F에 관한 것으로, 대략 2-세타(°)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

| 2-세타(°) | 2-세타(°) | 2-세타(°) |
|---------|---------|---------|
| 8.6 | 15.7 | 23.0 |
| 8.9 | 17.9 | 24.0 |
| 11.4 | 19.5 | 26.5 |
| 12.2 | 20.7 | 27.0 |
| 15.2 | 22.6 | |

[0051]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 F에 관한 것으로, 도 16에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 F에 관한 것으로, 도 17에 나타난 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 F에 관한 것으로, 도 18에 나타난 라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 F에 관한 것으로, 하기 단위 격자 파라미터를 특징으로 한다:

| | |
|----|----------|
| A | 8.98 Å |
| B | 11.30 Å |
| C | 12.02 Å |
| 알파 | 117.01 ° |
| 베타 | 102.48 ° |
| 감마 | 94.76 ° |

[0056]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 G에 관한 것으로, 대략 2-세타(°)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

| 2-세타(°) | 2-세타(°) | 2-세타(°) |
|---------|---------|---------|
| 7.4 | 15.8 | 21.1 |
| 9.8 | 16.4 | 22.5 |
| 12.3 | 17.9 | 24.5 |
| 14.1 | 18.1 | 25.3 |
| 14.9 | 20.0 | 29.2 |

[0058]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 G에 관한 것으로, 도 19에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 G에 관한 것으로, 도 20에 나타난 적외선 스펙트럼을 특징으로 한다.

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 G에 관한 것으로, 도 21에 나타난 라

만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0062]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 G에 관한 것으로, 하기 단위 격자 파라미터를 특징으로 한다:

| | |
|----|---------|
| A | 12.02 Å |
| B | 18.04 Å |
| C | 10.29 Å |
| 알파 | 90° |
| 베타 | 100.63° |
| 감마 | 90° |

[0063]

[0064]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 H에 관한 것으로, 대략 2-세타(°)의 값으로 표현되는 하기 특성 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

| 2-세타(°) | 2-세타(°) | 2-세타(°) |
|---------|---------|---------|
| 12.8 | 18.6 | 23.6 |
| 14.2 | 20.8 | 25.3 |
| 17.0 | 21.2 | 28.4 |
| 17.7 | 22.2 | |

[0065]

[0066]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 H에 관한 것으로, 도 22에 나타난 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0067]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 H에 관한 것으로, 도 23에 나타난 라マン 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0068]

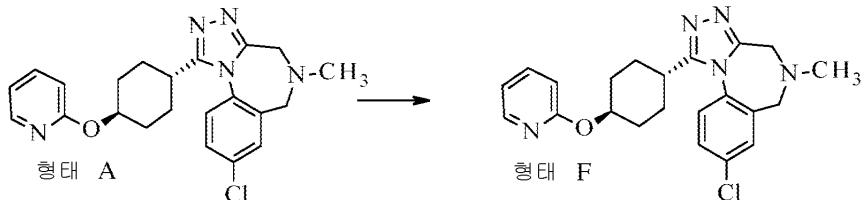
본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 결정 형태 H에 관한 것으로, 하기 단위 격자 파라미터를 특징으로 한다:

| | |
|----|---------|
| A | 22.76 Å |
| B | 8.52 Å |
| C | 12.55 Å |
| 알파 | 90 ° |
| 베타 | 99.18 ° |
| 감마 | 90 ° |

[0069]

[0070]

본 발명의 특정 실시양태는 형태 A를 형태 F로 변형하는 방법에 관한 것이다:



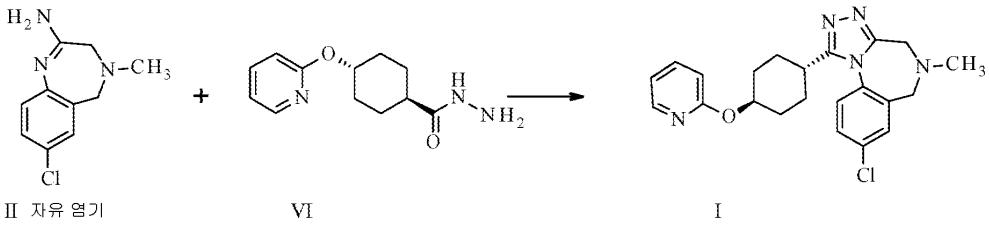
[0071]

[0072]

본 발명의 특정 실시양태는 화학식 I의 화합물의 삼수화물에 관한 것이다.

[0073]

본 발명의 특정 실시양태는 화학식 II의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0074]

[0075]

아미딘 자유 염기 II는 화학식 VI의 화합물과 열적으로 반응되어 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. 산의

존재는 반응성 및 조질 API의 순도를 향상시킨다. 이는 기질로 아미딘 비스-하이드로클로라이드 III을 이용함으로써 편리하게 달성된다. III은 결정성 중간체로 분리될 수 있고, 이렇게 하여 합성에서 우수한 정제 지점을 제공한다.

[0076] 본 발명의 특정 실시양태는 화학식 III의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

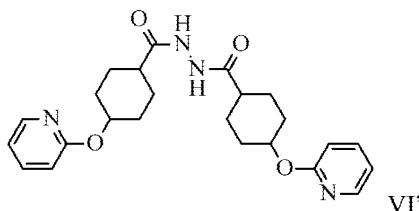
[0077] 본 발명의 특정 실시양태는 열적으로, 특히 95°C ± 35°C, 더 특히 85°C ± 15°C, 가장 특히 80°C ± 5°C의 온도에서 반응되는, 화학식 III의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다. 특정 온도는 75°C, 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, 80°C, 81°C, 82°C, 83°C, 84°C 및 85°C이다.

[0078] 본 발명의 특정 실시양태는 THF, 다이옥산, DMF, NMP, 아세토나이트릴 및 알코올, 특히 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, n-부탄올 등의 알코올성 용매, 더 특히 아이소프로판올 및 n-프로판올, 훨씬 더 특히 아이소프로판올 등의 유기 용매 중에서 화학식 III의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다. 반응이 아이소프로판올 등의 적합한 용매 중에서 수행될 때, 화합물 I이 여과에 의해 하이드로클로라이드로 직접 분리될 수 있다. 대안적으로, 수성 나트륨 하이드록사이드, 수성 칼륨 하이드록사이드, 수성 나트륨 바이카보네이트, 수성 칼륨 바이카보네이트, 수성 나트륨 카보네이트, 수성 칼륨 카보네이트, 특히, 수성 나트륨 하이드록사이드, 수성 칼륨 하이드록사이드, 더 특히 수성 나트륨 하이드록사이드 등의 수성 염기의 첨가에 의해 자유 염기로 I이 분리될 수 있다. 이후 화합물 I이 건조에 의해 무수 형태 A로 되는, 삼수화물(형태 H)로 분리된다.

[0079] 본 발명의 특정 실시양태는 생성물 I의 자유 염기가 pH 8 초과, 특히 pH 10 초과, 더 특히 pH 12 초과에서 분리되는, 화학식 II의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

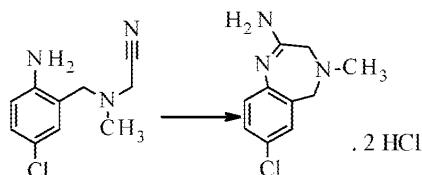
[0080] 본 발명의 특정 실시양태는 pH 8 초과, 특히 pH 10 초과, 더 특히 pH 12 초과에서 알코올/물 혼합물, 특히 에탄올/물, 아이소프로판올/물, n-프로판올/물, 더 특히 아이소프로판올/물 등의 적절한 용매 혼합물을 이용하여 원하지 않는 부산물인 4-(2-페리딜옥시)-N'-[4-(2-페리딜옥시) 사이클로헥산카보닐]사이클로헥산-카보하이드라자이드(VI') 없이 생성물 I의 자유 염기의 분리에 관한 것이다.

[0081] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 4-(2-페리딜옥시)-N'-[4-(2-페리딜옥시) 사이클로헥산카보닐] 사이클로헥산-카보하이드라자이드 VI'가 부산물인, 화학식 II의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0082]

본 발명의 특정 실시양태는 추가로 화학식 XI의 화합물 또는 그의 하이드로클로라이드 염을 화학식 III의 화합물로 반응시키는 것을 추가로 포함하는, 상기 개시된 방법에 관한 것이다:

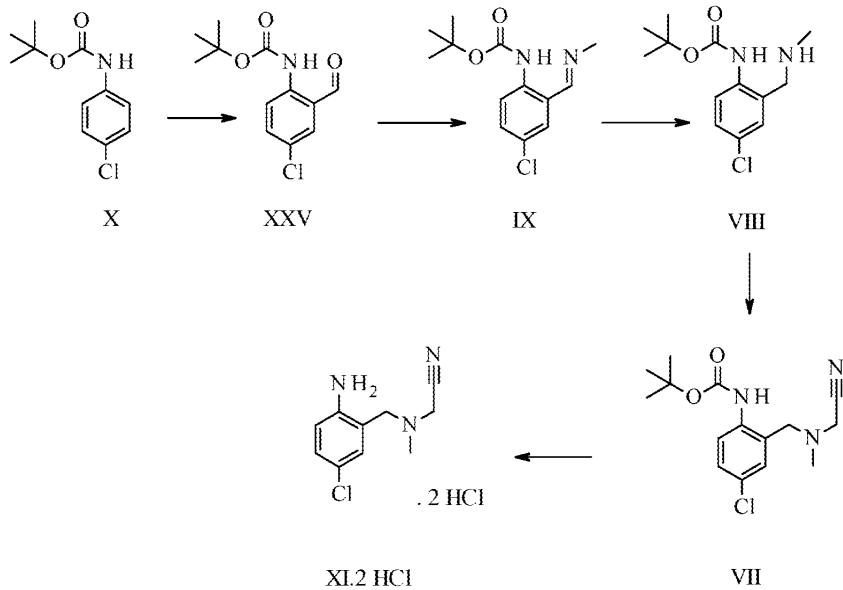


또는 그의 하이드로클로라이드 염

[0084]

[0085]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 통해 화학식 X의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 반응시키는 것을 추가로 포함하는, 상기 개시된 방법에 관한 것이다:



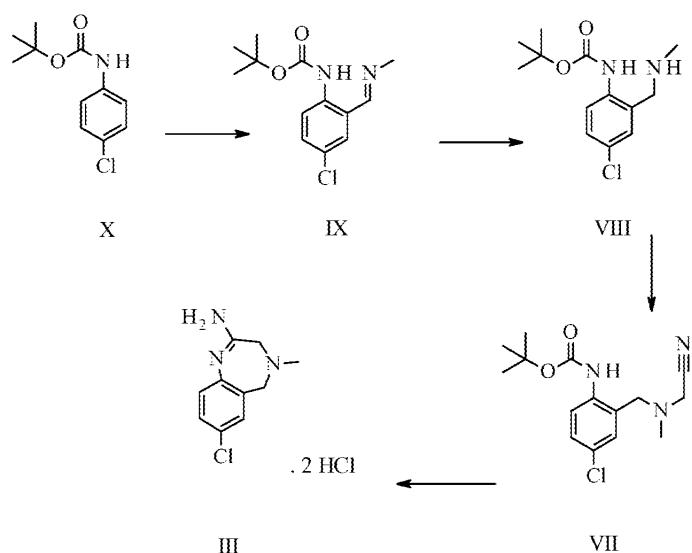
[0086]

[0087]

화학식 XI의 화합물은 비스-하이드로클로라이드로 분리될 수 있다. 대안적으로, 인-사이투(in-situ)로 제조될 수 있고 추가로 직접 화학식 III의 화합물로 전환될 수 있다.

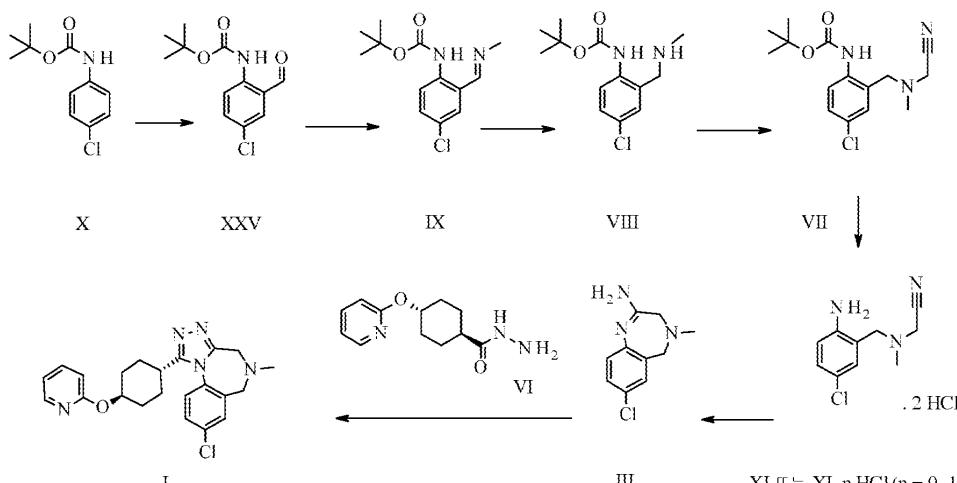
[0088]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 통해 화학식 X의 화합물을 화학식 III의 화합물로 반응시키는 것을 추가로 포함하는, 상기 개시된 방법에 관한 것이다:



[0089]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0091]

[0092] -78°C 에서 sec-부틸 리튬(s-BuLi)으로 오르쏘-리튬 치환 반응 및 DMF로 훈청 이전에 온도를 -20°C 로 상승시킴으로써 제조되는 화학식 XXV의 알데하이드는 당업계에 개시되어 있다(Aube *et al.*)⁵. 생성물은 크로마토그래피 후에 54%의 수율로 수득된다. 본 반응은 더 높은 온도(-30°C 이하)에서 n-부틸 리튬(n-BuLi)으로 수행되어 크로마토그래피 없이, 그리고 결정화 후에 더 높은 80% 초과의 수율로 수득한다. 본원에 개시된 방법은 훨씬 더 효율적이고 확장 가능하다(scalable).

[0093] 본 발명의 특정 실시양태는 리튬 치환 반응이 테트라하이드로퓨란(THF), 2-메틸-테트라하이드로퓨란(2-Me-THF) 또는 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE), 특히 THF 및 MBTE, 가장 특히 MTBE 중에서 일어나는, 화학식 X의 화합물로부터 화학식 XXV의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0094] 본 발명의 특정 실시양태는 리튬 치환 반응이 -60°C 내지 -10°C , 특히 -40°C 내지 -20°C , 가장 특히 $-30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 일어나는, 화학식 X의 화합물로부터 화학식 XXV의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0095] 본 발명의 특정 실시양태는 리튬 치환 반응이 (이로 제한되지 않지만) 테트라메틸에틸렌다이아민(TMEDA) 또는 펜타메틸다이에틸렌트라이아민(PMDTA) 등의 첨가제, 특히 TMEDA의 존재 하에 일어나는, 화학식 X의 화합물로부터 화학식 XXV의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0096] 본 발명의 특정 실시양태는 리튬 치환 반응이 n-부틸 리튬, n-헥실 리튬 또는 s-부틸 리튬, 특히 n-부틸 리튬으로 일어나는, 화학식 X의 화합물로부터 화학식 XXV의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0097] 본 발명의 특정 실시양태는 리튬 치환 반응이 n-BuLi로 MTBE 중 테트라메틸에틸렌다이아민(TMEDA)의 존재 하에 -30 ± 2°C에서 일어나는, 화학식 X의 화합물로부터 화학식 XXV의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0098] 화학식 XXV의 화합물은 결정성 중간체로 분리될 수 있으며 이후 두 번째 단계에서 화학식 IX의 이민으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 결정화는 에탄올 또는 아이소프로판을 중에서 수행될 수 있다.

[0099] 대안적으로, 화합물 XXV의 조질 추출물은 표적 용매와 용매 교환 다음에 이민 형성 및 화학식 IX의 화합물의 분리를 수혜함으로써 이민 형성 단계로 간접(telescope)될 수 있다.

[0100] 본 발명의 특정 실시양태는 이민 형성이 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올 또는 n-프로판올, 특히 에탄올, 메탄올 또는 그들의 혼합물 등의 알코올 중에서 수행되는, 화학식 XXV의 화합물을 화학식 IX의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 살기 개시된 방법에 관한 것이다.

[0101] 화학식 IX의 이민은 반응 혼합물로부터 직접 결정화함으로써 결정성 중간체로 분리된다. 만족스럽게, 이민 결정화가 합성에서 매우 효율적인 경제 지점을 제공함을 발견하였다.

[0102] 화학식 IX의 이미을 출매 수소화에 의해 화웨되어 화학식 VIII의 총각체를 제공할 수 있다.

[0103] 본 발명의 특정 실시양태는 환원이 수소로 활성탄 상의 백금 등의 촉매의 존재 하에, 특히 수소 및 메탄을 중 Pt/C로 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

[0104] 본 발명의 특징 실시양태는 화원이 수소 및 Pt/C 를, 15°C 내지 50°C, 틀히 20 내지 30°C, 가장 틀히 20 내지

25°C의 온도에서 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

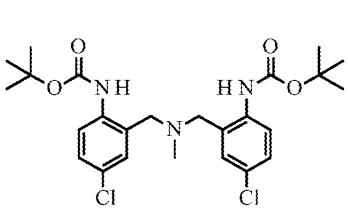
[0105] 본 발명의 특정 실시양태는 환원이 수소 및 Pt/C로, 1 내지 10 bar, 특히 5 bar의 압력에서 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

[0106] 본 발명의 특정 실시양태는 환원이 수소 및 메탄올 중 Pt/C로, 5 bar의 압력 및 실온에서 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

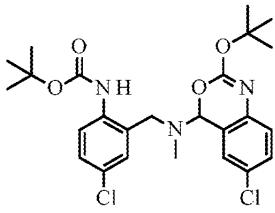
[0107] 대안적으로, 화학식 IX의 이민은 나트륨 보로하이드라이드의 사용에 의해 화학식 VIII의 중간체로 환원될 수 있다.

[0108] 환원이 THF 등의 비양성자성 용매 중에서 카르복시산(아세트산, 카프로산, 2-에틸-헥산산 및 피발산, 특히 아세트산 및 피발산)의 존재 하에 진행된다고 하더라도, 메탄올 또는 에탄올, 특히 메탄올 등의 양성자성 유기 용매 중에서 더 나은 결과가 수득될 수 있다.

[0109] THF/메탄올 혼합물 등의 균질 반응 시스템 및 첨가제로 메틸 아민의 존재 하의 작업은 하기 2개의 주요 부산물 이량체 1 및 이량체 2의 형성을 최소화한다:



이량체 1



이량체 2

[0110]

[0111] 균질 시스템은 용액 중 화학식 IX의 이민의 농도를 최대화하고, 이런 이유로 생산적인 환원 대 이량체 형성의 속도를 증가시킨다. 메탄올 중 이민 기질의 보통 대지 낮은 용해도 때문에, 예를 들어 THF 등의 첨가제가 환원제의 투여 이전에 맑은 용액을 제공하기 위해 사용된다.

[0112] 메틸 아민의 존재는 화학식 IX의 이민 기질과의 반응에서 화학식 VIII의 생성물과 경쟁하고, 이런 이유로 생성물 이량체 1 및/또는 이량체 2의 양을 감소시킨다.

[0113] 본 발명의 특정 실시양태는 환원이 특히 충분한 메탄올이 반응성을 보장하고 충분한 THF가 이민 기질의 용해도를 보장하는 THF 및 메탄올의 혼합물 중에서, 나트륨 보로하이드라이드로 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

[0114] 본 발명의 특정 실시양태는 환원이 메탄올 또는 THF 및 메탄올의 혼합물, 특히 THF 및 메탄올의 혼합물, 가장 특히 메탄올 및 THF의 2:1 혼합물 중에서 나트륨 보로하이드라이드로 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

[0115] 본 발명의 특정 실시양태는 환원이 나트륨 보로하이드라이드로 (이로 제한되지 않지만)아세트산 또는 피발산, 특히 아세트산 등의 카르복시산의 존재 하에 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

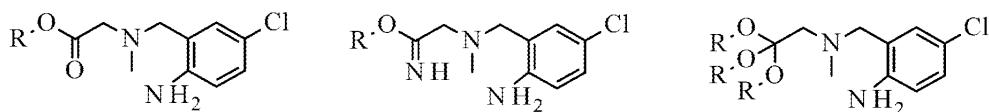
[0116] 본 발명의 특정 실시양태는 환원이 나트륨 보로하이드라이드로 메틸 아민의 존재 하에 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다. 본 발명의 특정 실시양태는 환원이 나트륨 보로하이드라이드로 2:1 메탄올/THF 혼합물 중에서, 아세트산 및 메틸 아민의 존재 하에 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

[0117] 본 발명의 특정 실시양태는 부산물로 이량체 1 및 이량체 2가 1% 미만의 양으로 형성되는, 화학식 IX의 이민을 화학식 VIII의 중간체로 환원시키는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 화학식 VIII의 중간체는 결정화, 예를 들어 iPrOH 및 물의 혼합물로부터 또는 염(예를 들어 그의 아세트산 염)으로 분리될 수 있다.

[0118] 수상 중 산성 pH(예를 들어, 이로 제한되지 않지만 pH 4 내지 6)에서 화학식 VIII의 조질 생성물(나트륨 보로하이드라이드 환원으로부터)의 추출, 그 다음의 유기 용매로 불순물의 씻어냄(wash-out) 및 그 다음의 중성 내지

염기성 pH에서 유기 용매 중 생성물의 추출로 매우 높은 순도의 생성물을 얻는다. 이후 추출물은 결정화 및 건조 단계가 필요 없이 다음 단계(알킬화)로 도입될 수 있다.

- [0119] 본 발명의 특정 실시양태는 화학식의 조질 중간체의 정제가 추출 후처리, 특히 수상 중 생성물의 산 추출, 그 다음의 유기 용매로 세척 및 그 다음의 중성 내지 염기성 pH에서 유기 용매로 생성물의 추출에 의해 수행되는, 화학식 IX의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.
- [0120] 화학식 VII의 화합물을 제공하기 위한 화학식 VIII의 화합물의 알킬화는 클로로-, 브로모-, 또는 아이오도-아세토나이트릴로 수행될 수 있다. 예를 들어, 클로로아세토나이트릴의 반응성은 칼륨 아이오다이드 또는 브로마이드 등의 브로마이드 또는 아이오다이드 공급원을 이용하여 향상될 수 있다.
- [0121] 본 발명의 특정 실시양태는 알킬화가 클로로아세토나이트릴로, 특히 칼륨 아이오다이드 또는 칼륨 브로마이드의 존재 하에 클로로아세토나이트릴로, 가장 특히 칼륨 아이오다이드의 존재 하에 클로로아세토나이트릴로 수행되는, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 VII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.
- [0122] 비록 알킬화가 DMF, NMP, DMA 또는 DMSO 등의 극성 비양성자성 용매 중에서 수행될 수 있지만, 더 나은 폐 스트림 가공을 위해 대안적인 용매가 바람직하다. 적합한 용매는 THF, 2-Me-THF, 아세톤, 톨루엔, 아세토나이트릴 또는 에틸 아세테이트다. 반응 속도적인 이유때문에, 특히 아세토나이트릴, 아세톤 및 에틸 아세테이트, 더 특히 에틸 아세테이트가 사용된다.
- [0123] 본 발명의 특정 실시양태는 알킬화가 클로로아세토나이트릴 및 칼륨 아이오다이드로, 아세톤, 아세토나이트릴 또는 에틸 아세테이트, 특히 에틸 아세테이트 중에서 수행되는, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 VII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다. 에틸 아세테이트는 추출 이전에 임의의 용매 교환 또는 추가의 분상(phase splitting) 용매의 사용 없이 직접 추출 후처리를 가능하게 하는 추가적인 이점을 제공한다.
- [0124] 본 발명의 특정 실시양태는 알킬화가 클로로아세토나이트릴로, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소세슘 또는 탄산세슘, 특히 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨, 가장 특히 탄산수소나트륨 등의 적합한 염기의 존재 하에 수행되는, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 VII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.
- [0125] 본 발명의 특정 실시양태는 알킬화가 클로로아세토나이트릴로, 환류하는 에틸 아세테이트 중에서, 칼륨 아이오다이드 및 염기로 탄산수소나트륨의 존재 하에 수행되는, 화학식 VIII의 화합물을 화학식 VII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.
- [0126] 예를 들어, 화학식 VII의 생성물은 아이소프로판올 또는 에탄올/물 혼합물 중에서 결정화에 의해 분리될 수 있다.
- [0127] 본 발명의 특정 실시양태는 과량의 HCl의 존재 하에, 메탄올, 에탄올, 트라이플루오로에탄올, 아이소프로판올, 특히 아이소프로판올 또는 트라이플루오로에탄올, 더 특히 아이소프로판올 등의 알코올, 또는 알코올/다이클로로메탄 혼합물, 특히 트라이플루오로에탄올/다이클로로메탄 중에서 반응이 일어나는, 화학식 VII의 화합물을 화학식 III의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다(나이트릴로부터 아미딘의 제조를 위한 용매로 트라이플루오로에탄올 사용, Caron et al.⁶ 참조).
- [0128] 본 발명의 특정 실시양태는 화학식 VII의 화합물이 화학식 XI의 화합물로 전환되는, 화학식 VII의 화합물을 화학식 III의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 상기 개시된 방법에 관한 것이다. 분리되지 않지만 인 사이투(in situ)인 2HCl은 추가로 화학식 III의 화합물로 전환된다.
- [0129] 본 발명의 특정 실시양태는 알킬 2-[(2-아미노-5-클로로-페닐)메틸-메틸-아미노]아세테이트, 상용하는 이미데이트 또는 오쏘에스테르 부산물이 형성되고, RO 조각이 사용될 알코올로부터 유래하는, 화학식 VII의 화합물을 화학식 III의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다:



III'

III''

III'''

[0130]

[0131] 에탄올 등의 선형 알코올의 사용과 비교하여, 이러한 부산물(III', III'', III''')의 양은 아이소프로판을 또는 트라이플루오로에탄올 등 덜 친핵성인 알코올을 이용함으로써 감소된다. 아이소프로판을은 트라이플루오로에탄올의 대안으로서 더 친환경이고 더 저렴하다.

[0132]

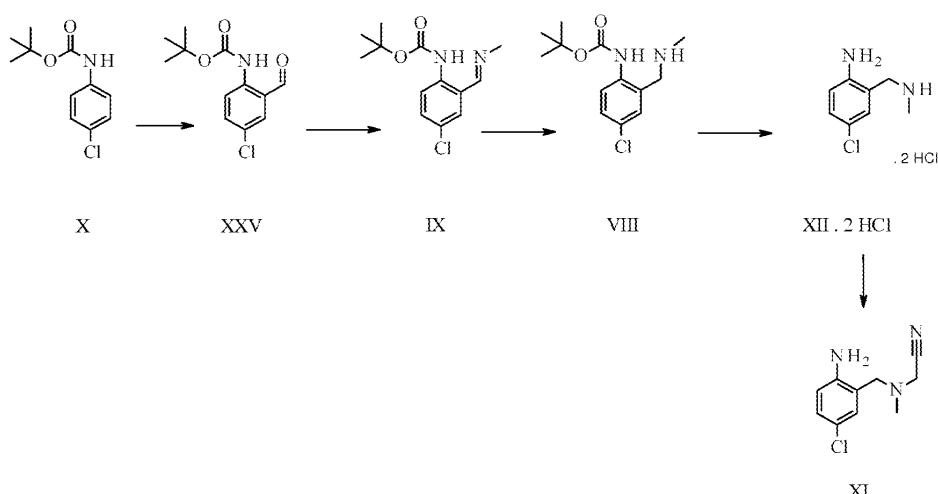
본 발명의 특정 실시양태는 과량의 HCl의 존재 하에 아이소프로판을 중에서 반응이 일어나는, 화학식 VII의 화합물을 화학식 III의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

[0133]

본 발명의 특정 실시양태는 화학식 XI의 화합물(하이드로클로라이드 염으로서)에 Boc 탈보호가 CO₂ 배기 가스 (off-gas)의 제어를 가능하게 하는 제어된 방식으로 일어나는 용액에 시작 물질이 투여되는, 화학식 VII의 화합물을 화학식 III의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

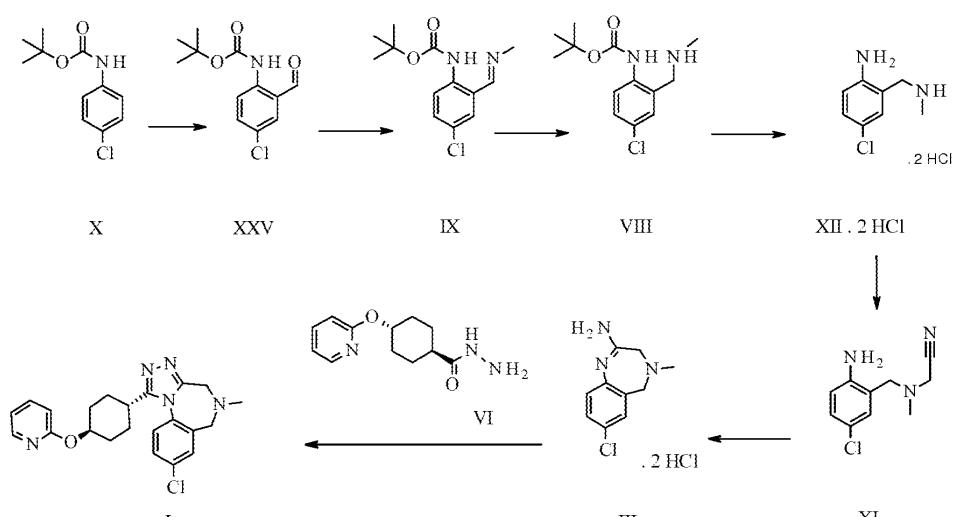
[0134]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 통해 화학식 X의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 반응시키는 것을 추가로 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



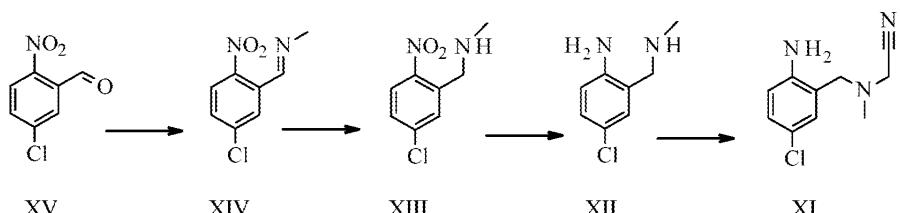
[0135]

[0136] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0137]

[0138] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 통해 화학식 XV의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 반응시키는 것을 추가로 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:

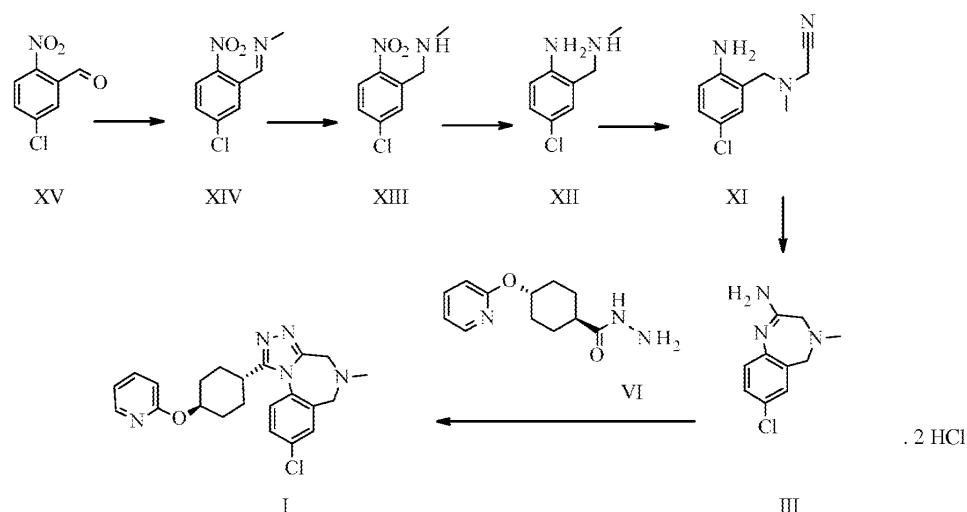


[0139]

화학식 XII의 화합물은 하이드로클로라이드 염으로도 분리될 수 있다.

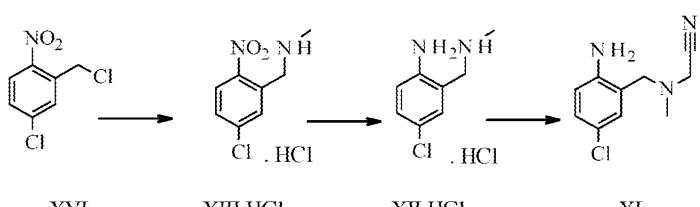
화학식 XV의 화합물의 화학식 XII의 화합물로의 전환은 제WO2005/68466호⁷로부터 조정되었다.

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



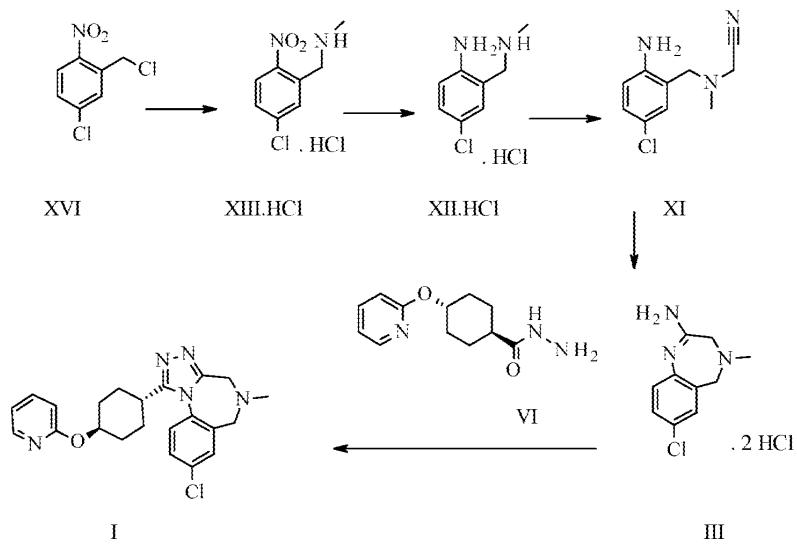
[0143]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 통해 화학식 XVI의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 반응시키는 것을 추가로 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



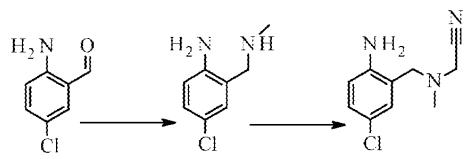
[0145]

본 발명의 특징 실시양태는 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0147]

[0148] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 통해 화학식 XXVI의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 합성에 관한 것이다:



[0149]

[0150] 화학식 XII의 화합물은, 분리되지 않고 후속 반응에서 직접 사용되는 중간체로 Venkov *et al.*⁸에 의해 당업계에 개시되어 있다.

[0151] 본 발명의 특정 실시양태는 화학식 XII의 화합물이 반응 혼합물로부터 분리되는, 화학식 XXVI의 화합물을 화학식 XII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

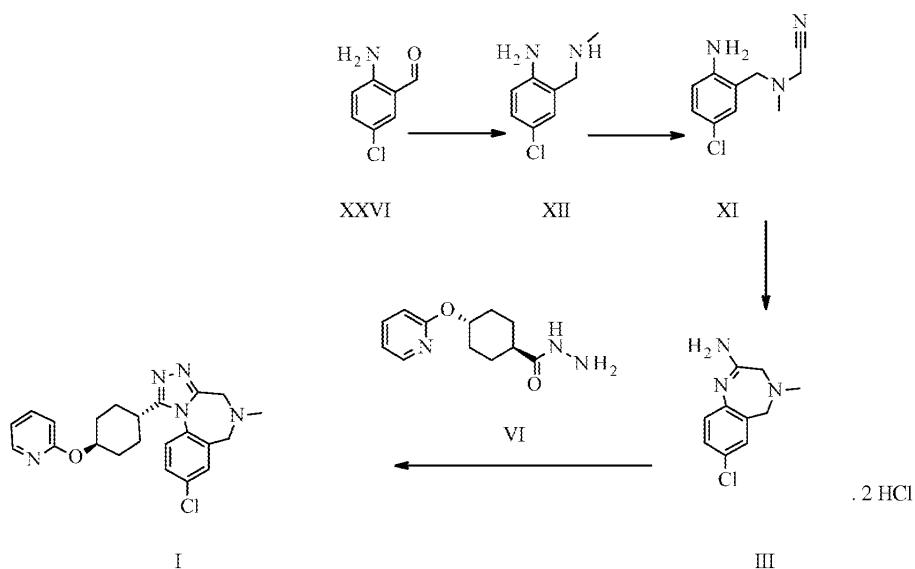
[0152] 본 발명의 특정 실시양태는 환원적 아미노화 및 알킬화 단계가 하나의 용기(one pot)에서 수행되는, 화학식 XXVI의 화합물을 화학식 XI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는 상기 개시된 방법에 관한 것이다.

[0153]

본 발명의 특정 실시양태는 중간체 XI에 관한 것이다.

[0154]

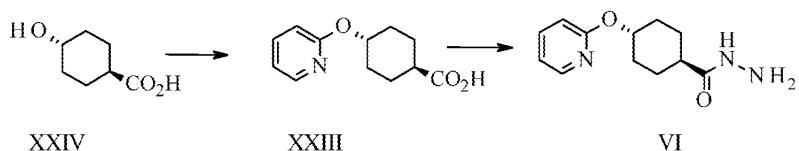
본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0155]

[0156]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0157]

[0158]

본 발명의 특정 실시양태는 2-할로페리딘을 4-하이드록시사이클로헥산카르복시산으로 방향족 친핵성 치환함으로써 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0159]

본 발명의 특정 실시양태는 나트륨 tert-아밀 알코올레이트(tAmONa), 칼륨 tert-아밀 알코올레이트(tAmOK), 나트륨 tert-부톡사이드(tBuONa), 칼륨 tert-부톡사이드(tBuOK), 특히 tAmONa 등의 염기가 사용될 수 있는, 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 XXIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0160]

본 발명의 특정 실시양태는 용매가 N-메틸-2-피롤리돈(NMP) 또는 다이메틸아세트아마이드(DMA), 특히 NMP인, 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 XXIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0161]

본 발명의 특정 실시양태는 반응이 80 내지 120°C, 특히 88 내지 92°C에서 수행되는, 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 XXIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0162]

본 발명의 특정 실시양태는 2-할로페리딘이 2-플루오로페리딘 및 2-클로로페리딘으로부터 선택되는, 특히 2-클로로페리딘인, 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 XXIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

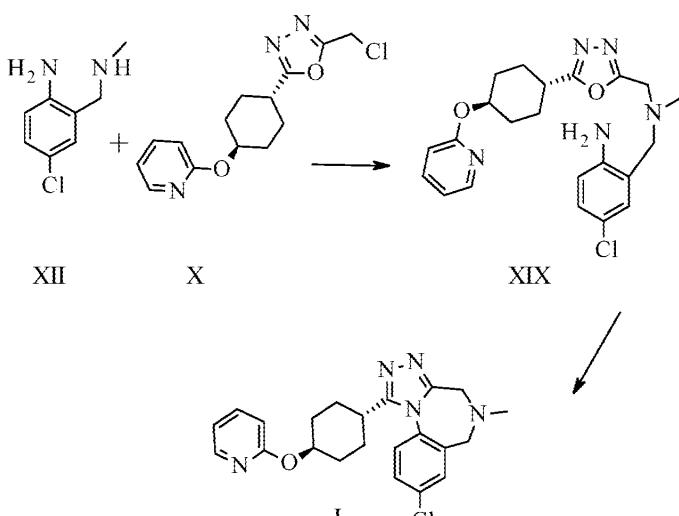
[0163]

본 발명의 특정 실시양태는 화학식 XXIV의 화합물이 NMP 중에서 나트륨 tert-아밀옥사이드의 존재 하에, 85 내지 95°C에서 2-클로로페리딘과 반응되는, 화학식 XXIV의 화합물을 화학식 XXIII의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

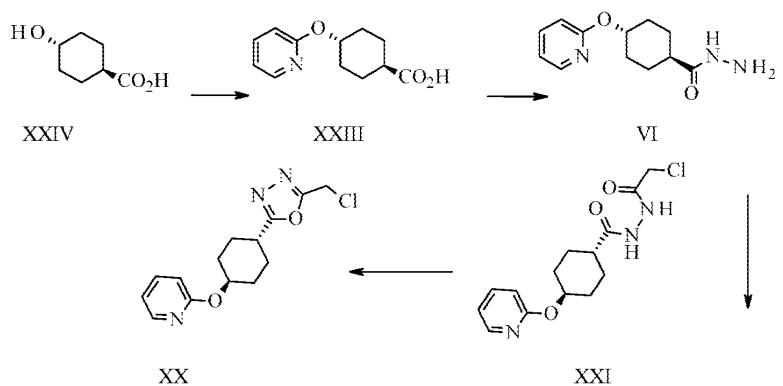
[0164]

본 발명의 특정 실시양태는 XXIII가 아이소부틸-, 에틸 또는 메틸 클로로포메이트, 특히 아이소부틸 클로로포메이트 등의 적합한 알킬 클로로포메이트와 함께 반응함으로써 활성화되는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

- [0165] 본 발명의 특정 실시양태는 XXIII가 트라이에틸아민, 휘니그 염기(Hunig's base), 피리딘, 콜리딘 또는 N-메틸 모폴린, 특히 N-메틸모폴린 등의 적합한 염기의 존재 하에 적합한 알킬 클로로포메이트로 활성화되는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.
- [0166] 본 발명의 특정 실시양태는 XXIII가 카보닐다이이미다졸(CDI)로 활성화되어, 추가로 하이드라진과 반응되는 상응하는 아실 이미다졸 중간체를 얻는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.
- [0167] 본 발명의 특정 실시양태는 반응이 DMF, NMP, THF, 2-MeTHF, 특히 THF 등의 적합한 용매 중에서 일어나는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.
- [0168] 본 발명의 특정 실시양태는 CDI로 활성화가 10°C 내지 50°C, 특히 20°C 내지 30°C, 더 특히 25°C에서 수행되는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.
- [0169] 본 발명의 특정 실시양태는 아실 이미다졸 중간체가 이후 활성화 단계에서 하이드라진, 특히 과량의 하이드라진, 가장 특히 최소 2배의 과량의 CDI와 반응되는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.
- [0170] 본 발명의 특정 실시양태는 첨가의 순서가 하이드라진에 활성화된 산의 첨가와 관련이 있는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.
- [0171] 본 발명의 특정 실시양태는 아실 이미다졸 반응 혼합물이 활성화 후에 및 하이드라진과의 반응 이전에 증류되어 용해된 CO₂가 제거될 수 있는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.
- [0172] 본 발명의 특정 실시양태는 4-(2-피리딜옥시)-N'-[4-(2-피리딜옥시) 사이클로헥산카보닐] 사이클로헥산-카보하이드라자이드(VI')가 부산물로 형성되는, 화학식 XXIII의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 반응시키는 것을 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.
- [0173] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



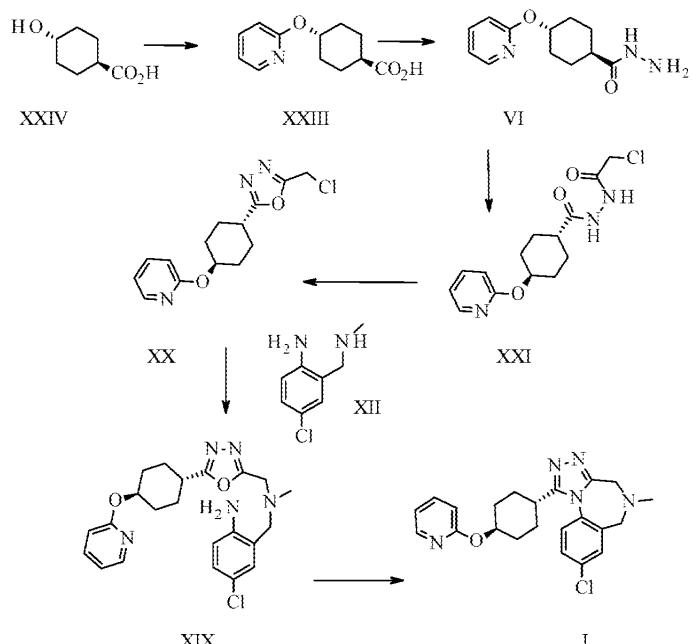
- [0174]
- [0175] 특정 옥사다이아졸 전구체는 당업계에 개시되어 있다⁹.
- [0176] 본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는, 본원에 개시된 화학식 I의 합성 방법에 관한 것이다:



[0177]

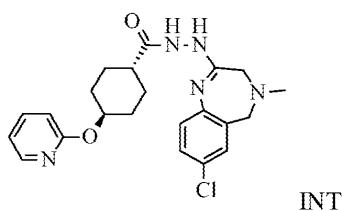
[0178]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0179]

[0180] 본 발명의 특정 실시양태는, 하기 화학식 I의 화합물, 그의 호변체 또는 염이 중간체로 형성되는, 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



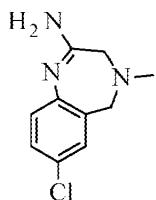
[0181]

[0182] 본 발명의 특정 실시양태는 중간체 화합물 INT, 그의 호변체 또는 염에 관한 것이다. 본 발명의 특정 실시양태는 중간체 화합물 INT에 관한 것이다.

[0183] 본 발명의 특정 실시양태는 화학식 III의 화합물이 중간체로 형성되는, 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

[0184]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 중간체 화합물 II, 그의 호변체 또는 염에 관한 것이다:



[0185]

II: 자유 염기, III: .2HCl.

[0186]

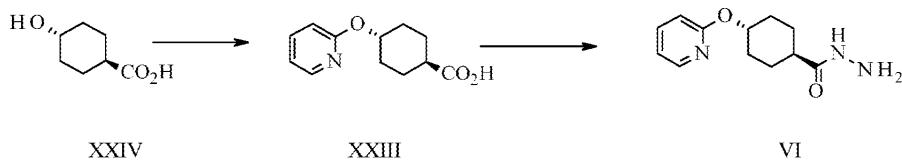
본 발명의 특정 실시양태는 중간체 화합물 II, 또는 그의 염에 관한 것이다.

[0187]

본 발명의 특정 실시양태는 중간체 화합물 III에 관한 것이다.

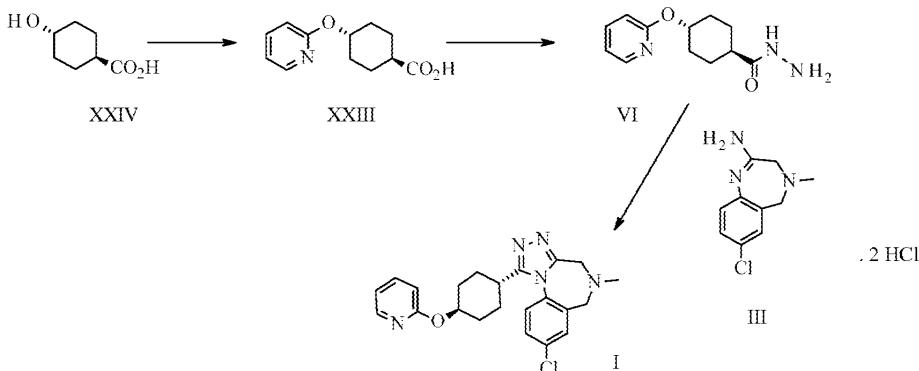
[0188]

본 발명의 특정 실시양태는 화학식 VI의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0189]

본 발명의 특정 실시양태는 하기 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법에 관한 것이다:



[0190]

본 발명의 특정 실시양태는 본원에 개시된 방법에 의해 제조되는, 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0193]

본 발명의 특정 실시양태는 의약으로 사용하기 위한, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0194]

본 발명의 특정 실시양태는 바소프레신의 부적절한 분비, 불안, 우울 장애, 강박 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 정신분열증, 공격적 행동 및 위상 변이 수면 장애, 특히 시차증의 치료적 및/또는 예방적 치료에 사용하기 위한, 본원에 개시된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0195]

FTIR 데이터는 누출 법(Nujol mull)으로 수집되었으며, 그래서 광물 오일 분산제에 기인한 추가적인 피크가 IR 스펙트럼에서 나타난다.

도 1은 형태 A의 XRPD 패턴이다.

도 2는 형태 A의 IR 스펙트럼이다.

도 3은 형태 A의 라만 스펙트럼이다.

도 4는 형태 B의 XRPD 패턴이다.

도 5는 형태 B의 IR 스펙트럼이다.

도 6은 형태 B의 라만 스펙트럼이다.

도 7은 형태 C의 XRPD 패턴이다.

도 8은 형태 C의 IR 스펙트럼이다.

도 9는 형태 C의 라만 스펙트럼이다.

도 10은 형태 D의 XRPD 패턴이다.

도 11은 형태 D의 IR 스펙트럼이다.

도 12는 형태 D의 라만 스펙트럼이다.

도 13은 형태 E의 XRPD 패턴이다.

도 14는 형태 E의 IR 스펙트럼이다.

도 15는 형태 E의 라만 스펙트럼이다(*는 용매에 기인한 피크임).

도 16은 형태 F의 XRPD 패턴이다.

도 17은 형태 F의 IR 스펙트럼이다.

도 18은 형태 F의 라만 스펙트럼이다.

도 19는 형태 G의 XRPD 패턴이다.

도 20은 형태 G의 IR 스펙트럼이다(부티로나이트릴의 용매화물).

도 21은 형태 G의 라만 스펙트럼이다(부티로나이트릴의 용매화물).

도 22는 형태 H의 XRPD 패턴이다.

도 23은 형태 H의 라만 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0196]

실시예

[0197]

하기의 실험은 본 발명의 예시를 위해 제공된다. 이는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되지 않아야 하며, 단지 본 발명의 대표적인 예일 뿐이다.

[0198]

I의 형태 A

[0199]

22°C에서, 100 mg의 I을 폐 바이알 내에서 5.0 mL의 에탄올/물 1:1(부피/부피)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용해 후, 용액을 0.45 μm 여과 장치로 여과시켰다. 이후, 맑은 용액을 22°C에서 10일 동안 증발시켰다. 완전히 증발시킨 후, 생성물을 건조하고(50°C/20 mbar 미만/24 시간 초과) 분석하였다.

[0200]

I의 형태 B

[0201]

22°C에서, 100 mg의 I을 폐 바이알 내에서 3.0 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 용해 후, 용액을 0.45 μm 여과 장치로 여과시켰다. 이후, 맑은 용액을 22°C에서 10일 동안 증발시켰다. 실험은 단일 결정 구조 분석에 적합한 형태 B의 단일 결정을 야기하였다. 완전히 증발시킨 후, 생성물을 건조하고(50°C/20 mbar 미만/24 시간 초과) 분석하였다.

[0202]

I의 형태 C

[0203]

22°C에서, 100 mg의 I을 폐 바이알 내에서 1.4 mL의 물 및 포화 부탄올의 혼합물(약 20% 부피/부피) 중에 용해시켰다. 용해 후, 용액을 0.45 μm 여과 장치로 여과시켰다. 이후, 맑은 용액을 22°C에서 1달 동안 증발시켰다. 실험은 단일 결정 구조 분석에 적합한 형태 C의 단일 결정을 야기하였다. 완전히 증발시킨 후, 생성물을 건조하고(50°C/20 mbar 미만/24 시간 초과) 분석하였다.

[0204]

I의 형태 D(p-자일렌 반-용매화물)

[0205]

22°C에서, 100 mg의 I을 폐 바이알 내에서 0.35 mL의 p-자일렌 중에 혼탁시켰고, 60°C에서 교반하였다. 60°C에서 평형 후 14일 째에, 슬리리를 여과하고 생성물을 건조하고(50°C/20 mbar 미만/24 시간 초과) 분석하였다. 여과물의 증발(22°C에서 3일)은 단일 결정 구조 분석에 적합한 형태 D의 단일 결정을 야기하였다.

I의 형태 E(아세트산 반-용매화물)

22°C에서, 100 mg의 I을 폐 바이알 내에서 0.4 mL의 아세트산 중에 용해시켰다. 용해 후, 용액을 0.45 μm 여과 장치로 여과시켰다. 이후, 맑은 용액을 22°C에서 14일 동안 증발시켰다. 실험은, 주걱(spatte)으로 긁어낸 후 분말로 전환되는 기름진 잔사를 야기하였다. 생성물을 건조하고(50°C/20 mbar 미만/24 시간 초과) 분석하였다.

I의 형태 F

22°C에서, 100 mg의 형태 B를 폐 바이알 내에서 0.3 mL의 아이소프로판을 중에 혼탁시키고 22°C에서 교반하였다. 교반 후 1일 째에, 10 mg의 API/형태 C를 첨가하고 슬러리를 여전히 22°C에서 교반하였다. 22°C에서 평형 후 14일 째에, 슬러리를 여과하고 생성물을 건조하고(50°C/20 mbar 미만/24 시간 초과) 분석하였다.

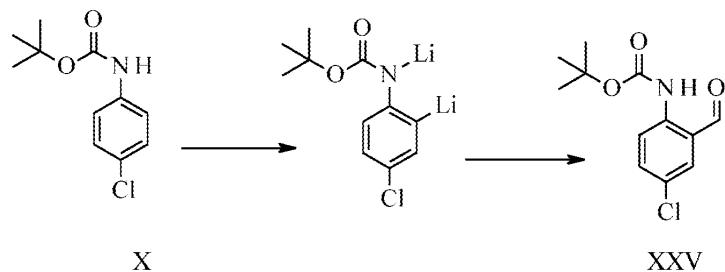
I의 형태 G(부티로나이트릴 용매화물)

22°C에서, 100 mg의 I을 폐 바이알 내에서 1.5 mL의 부티로나이트릴에 용해시켰다. 용해 후 즉시, 용액을 교반 하에 석출시키기 시작하였다. 여전히 교반 하에, 22°C에서 10일 동안 슬러리를 부분적으로 중발시켰다. 부분적으로 중발시킨 후(약 50%), 슬러리를 여과하고 생성물을 건조하고(50°C/20 mbar 미만/24 시간 초과) 분석하였다. 여과물의 중발(22°C에서 2주)은 단일 결정 구조 분석에 적합한 형태 G의 단일 결정을 야기하였다.

I의 형태 H(삼수화물)

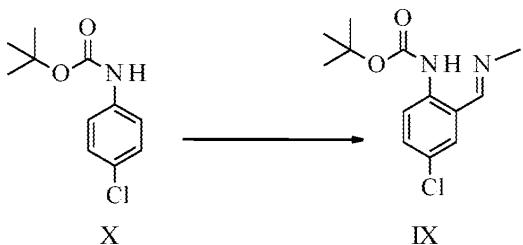
65°C에서, 100 mg의 I을 폐 바이알 내에서 1.9 mL의 에탄올/물 1:1(부피/부피)의 혼합물 중에 용해시켰다. 맑은 용액을 65°C에서 -20°C까지 교반 없이 8시간 내에 연속적으로 냉각시켰다. 실험은, 단일 결정 구조 분석에 적합한 형태 H의 단일 결정을 야기하였다. 파이펫(pipette)으로 모액을 제거함으로써 생성물을 분리하고 젖은 상태로 분석하였다.

tert-부틸 N-(4-클로로-2-포밀-페닐)카바메이트 XXV



tert-부틸 4-클로로페닐카바메이트(40 g, 175 mmol, 당량: 1.00)를 THF(248 g, 280 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 -30°C로 냉각시켰다. N,N,N',N'-테트라메틸렌다이아민(44.5 g, 57.8 mL, 379 mmol, 당량: 2.17)을 적상으로(dropwise) 첨가하였다. 5분 후, 헥산(210 mL, 524 mmol, 당량: 3.00) 중 2.5 M의 n-부틸리튬을, 60분간에 걸쳐, -30°C 내지 -20°C에서 첨가하였다. 5시간 후 -30°C에서, DMF(38.4 g, 40.5 mL, 524 mmol, 당량: 3.00)를 35분간에 걸쳐 첨가하였다. 1시간 후 -30°C에서, 냉(0 내지 5°C) 메틸 t-부틸 에테르(MTBE)(207 g, 280 mL)를 첨가하였다(0°C). 25% 수성 염화수소(HCl)(178 g, 149 mL, 1.22 mol, 당량: 7.0)를 30분간에 걸쳐 -30°C 내지 0°C에서 첨가하였다. 수상(aqueous phase)을 분리하고 MTBE(74.0 g, 100 mL)로 추출하였다. 유상(organic phase)을 10% 수성 염화나트륨(NaCl)(100 mL), 5% 수성 탄산수소나트륨(NaHCO₃)(100 mL) 및 반 포화 수성 NaCl(100 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유상을 합하고, 마그네슘 설페이트(MgSO₄)로 건조하고 감압 하에 농축하여(40°C/10 mbar 미만) 45.2 g의 조질 생성물을 얻었다. 조질 생성물을 80°C에서 2-프로판올(157 g, 200 mL) 중에 용해시켰다. 생성물이 결정화하기 시작하는 동안 맑은 용액을 천천히 0°C로 냉각시켰다. 혼탁액을 1시간 동안 0°C에서 교반하고 여과하였다. 여과 케이크(cake)를 냉(0 내지 5°C) 2-프로판올(15.7 g, 20 mL)로 세척하고 50°C/10 mbar에서 건조하여 38.8 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0217] tert-부틸 N-[4-클로로-2-[(E)-메틸이미노메틸]페닐]카바메이트 IX



[0218]

[0219] MTBE 공정

[0220] N-Boc-4-클로로아닐린(121 g, 531 mmol, 당량: 1.00)을 MTBE(648 g, 875 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 -25°C로 냉각시켰다. TMEDA(72 g, 92.9 mL, 620 mmol, 당량: 1.17)를 첨가하였다. 헥산(398 g, 572 mL, 1.43 mol, 당량: 2.69) 중 2.5 M의 n-부틸리튬을 70분간에 걸쳐, 온도를 -20°C 미만으로 유지하면서 첨가하였다. 2.5시간 후 다이메틸포름아마이드(DMF)(113 g, 120 mL, 1.55 mol, 당량: 2.91)를 30 내지 45분간에 걸쳐, 온도를 -30°C 내지 -20°C로 유지하면서 첨가하였다. 1시간 후, 25% 수성 HCl(526 g, 470 mL, 3.61 mol, 당량: 6.79)을 내부 온도가 -30°C 내지 0°C로 유지되는 속도로 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간에 걸쳐 실온(RT)으로 테웠다. 수상을 분리하고 MTBE(333 g, 450 mL)로 추출하였다. 유상을 합하고 포화 수성 NaCl(600 mL), 10% 수성 NaHCO₃(600 mL) 및 수성 NaCl(600 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유상을 약 550 mL로 농축하고 MTBE를 일정한 부피(최대 55°C의 T_j)로 에탄올(EtOH)과 용매 교환하였다. 조절 알데하이드 혼탁액을 EtOH(250 mL)로 희석하였다. EtOH(150 g, 1.59 mol, 당량: 3) 중 33%의 메틸아민을 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 초과 동안 25°C에서 교반하였다(2% 미만의 알데하이드가 남을 때까지, IPC). 필요한 경우, 반응 혼합물을 20°C에서 씨딩(seeding)하였다. 수득한 혼탁액을 1시간에 걸쳐 -10°C로 냉각시켰다. 3시간 후 -10°C에서, 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 냉(-10°C) EtOH로 세척하고 60°C/5 mbar에서 건조하여 연황색 결정으로 109 g의 표제 화합물을 얻었다.

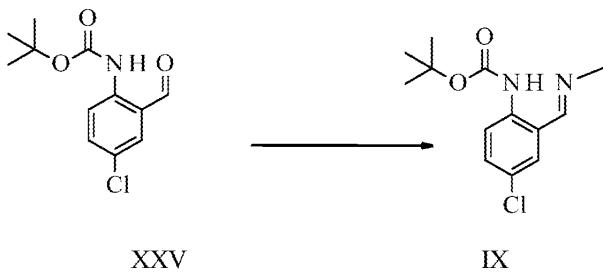
[0221] THF 공정

[0222] 대안적으로, tert-부틸 4-클로로페닐카바메이트(120 g, 511 mmol, 당량: 1.00)를 테트라하이드로퓨란(THF)(745 g, 840 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 -30°C로 냉각시켰다. N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아이아민(129 g, 168 mL, 1.1 mol, 당량: 2.15)을 첨가하였다. 헥산(613 mL, 1.53 mol, 당량: 3.00) 중 2.5 M의 N-부틸리튬을 60분간에 걸쳐 -30°C 내지 -20°C에서 첨가하였다. 5시간 후 -30°C에서, DMF(112 g, 118 mL, 1.53 mol, 당량: 3.00)를 45분간에 걸쳐 -30°C 내지 -20°C에서 첨가하였다. 25% HCl(522 g, 435 mL, 3.58 mol, 당량: 7.0)을 30분간에 걸쳐 -30°C 내지 0°C에서 첨가하였다(pH 4 내지 5). 수상을 분리하고 THF(106 g, 120 mL) 및 헥산(79.1 g, 120 mL)의 혼합물로 추출하였다. 유상을 반 포화 수성 NaCl(240 mL), 5% 수성 NaHCO₃(240 mL) 및 반 포화 수성 NaCl(240 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유상을 합하고 약 300 mL로 농축하였으며, 둘로 나누었다.

[0223] 1 부분을 THF(887 g, 1 L)로 희석하고 45°C / 400 mbar에서 공비 혼합하였다. 용액을 메탄올과 용매 교환하여 285 g의 황색 혼탁액을 얻었다(잔류하는 물: 0.14%). 메탄올(36.5 mL, 358 mmol, 이론적인 알데하이드 함량에 대해 당량: 1.4) 중 9.8 M의 메틸아민을 첨가하였다. 맑은 황색 용액을 수득하였다. 15분 후, 이민이 결정화하기 시작하였다(자발적인 결정화가 관찰되지 않는 경우, 씨딩을 수행한다). 20 내지 25°C에서 2시간 후, 혼탁액을 1시간 동안 40°C에서 교반하고, 1시간 동안 -10°C로 냉각시키고 여과하였다. 여과 케이크를 냉(-10°C) 메탄올(47.5 g, 60 mL)로 세척하고 40°C에서 감압 하에 건조하여 연황색 분말로 57 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0224] 2 부분을 공비 혼합하고 45°C / 200 mbar에서 에탄올과 용매 교환하여 281 g의 황색 혼탁액을 얻었다(물: 0.1% 미만). 메탄올(36.5 mL, 358 mmol, 이론적인 알데하이드 함량에 대해 당량: 1.4) 중 9.8 M의 메틸아민을 실온에서 첨가하였다. 실온에서 4시간 및 -10°C에서 1시간 후, 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 냉(-10°C) 에탄올(47.4 g, 60 mL)로 세척하고 40°C에서 감압 하에 건조하여 황색 분말로 51.5 g의 표제 화합물을 얻었다.

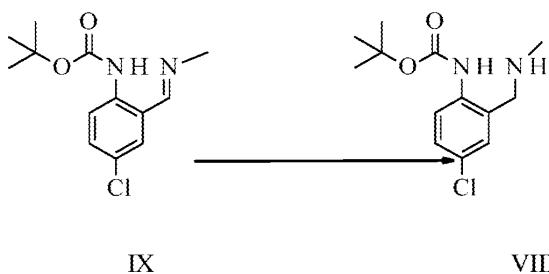
[0225] tert-부틸 N-[4-클로로-2-[(E)-메틸이미노메틸]페닐]카바메이트 IX



[0226]

[0227] tert-부틸 4-클로로-2-포밀페닐카바메이트(38 g, 149 mmol, 당량: 1.00)를 메탄올(195 g, 247 mL) 중에 혼탁시켰다. 메탄올(21.2 mL, 208 mmol, 당량: 1.40) 중 9.8 M의 메틸아민 용액을 30분간에 걸쳐 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고 수득한 용액을 -10°C로 냉각시켰다(약 0°C에서 생성물이 자발적으로 결정화하기 시작하였다). -10°C에서 2시간 후, 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 냉(-10°C) 메탄올(15.0 g, 19.0 mL)로 세척하고 감압 하에 건조하여(10 mbar/50°C), 백색 결정성 분말로 36.4 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0228] tert-부틸 N-[4-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]카바메이트 VIII



[0229]

[0230] tert-부틸 N-[4-클로로-2-[(E)-메틸이미노메틸]페닐]카바메이트(50 g, 184 mmol, 당량: 1.00)를 메탄올(253 g, 320 mL) 및 THF(142 g, 160 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 용액을 실온으로 냉각시켰다. 메탄올(MeOH)(14.4 g, 185 mmol, 당량: 1.01) 중 40%의 메틸아민을 첨가하고 그 다음 아세트산(AcOH)(22.0 g, 21.0 mL, 365 mmol, 당량: 1.98)을 첨가하였다. 벤투어(Venpure) 20-20(물 중 나트륨 보로하이드라이드(NaBH4) 20%/나트륨 하이드록사이드(NaOH) 20%, 35 g, 28.8 mL, 185 mmol, 당량: 1.00)을 0°C에서 45 내지 60분 동안 첨가하였다. 30분 후, 아세톤(21.4 g, 27.0 mL, 366 mmol, 당량: 1.99)을 30분간에 걸쳐 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 0.5 시간 초과 후, 반응 혼합물을 5% 수성 Na2CO3(500 mL), 반 포화 수성 NaCl(125 mL) 및 MTBE(370 g, 500 mL)로 이루어진 혼합물에 첨가하였다. 유상을 분리하고 10% 수성 NaCl(210 g, 200 mL)로 세척하였다. 유상을 0.5 L의 물 중 9 mL의 포름산으로 이루어진 혼합물로 2회 추출하였다. 수상을 합하고 MTBE(370 g, 500 mL)로 2회 세척하였다. 유상을 폐기하였다. MTBE(0.5 L)를 첨가하고, 32 %의 수성 NaOH(41.9 g, 31 mL, 335 mmol, 당량: 1.82)의 첨가에 의해 pH 12 내지 13으로 조정하였다. 수상을 분리하고 MTBE(250 mL)로 추출하였다. 유상을 합하고 포화 수성 NaHCO3(209 g, 200 mL) 및 10%의 수성 NaCl(210 g, 200 mL)(pH: 7 내지 8)로 세척하였다. 조질 생성물 용액을 부피의 약 절반이 되도록 농축하였다(KFT는 물 0.5% 미만). 조질 생성물 혼합물을 여과하여 염을 제거하였다. 용액을 감압 하에 농축하여, 51 g의 조질 생성물을 얻었다(고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 99.5 a% 초과, 약 8%의 잔류 MTBE를 함유한다). 조질 생성물 용액을 에틸 아세테이트(AcOEt)와 용매 교환하고 추가 정제 없이 다음 단계로 도입하였다.

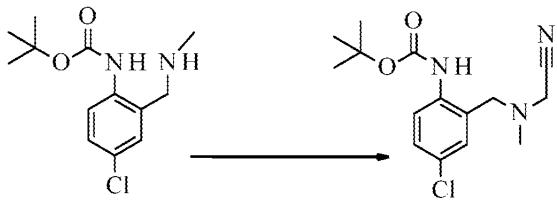
[0231] 아이소프로판올(iPrOH)/물로부터 결정화될 수 있는 생성물:

[0232] 40°C에서, 1.0 g의 tert-부틸 N-[4-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]카바메이트를 2-프로판올(3.92 g, 5 mL) 중에 용해시켰다. 맑은 용액을 실온으로 냉각시키고 물(3.00 g, 3 mL)을 첨가하였다. 용액을 씨딩하고(조질의 건조된 생성물을 방치 시 천천히 결정화하여 제 1 씨드 결정을 제공하였다) 결정화를 천천히 시작하였다. 30분 후, 10분간에 걸쳐 물(7.00 g, 7 mL)을 적상으로 첨가하였다. 백색 혼탁액을 1시간 동안 실온에서 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 물로 세척하고 40°C/5 mbar에서 건조하여 백색 결정으로 1 g의 생성물을 얻었다.

[0233] 대안적으로, tert-부틸 N-[4-클로로-2-[(E)-메틸이미노메틸]페닐]카바메이트(2 g, 7.29 mmol, 당량: 1)를 메탄

울(20 mL) 중에 혼탁시켰다. 5%의 Pt/C(185 mg)를 첨가하고, 혼합물을 수소(5 bar)로 가압하고 실온에서 교반하였다. 반응의 완료 후에, 촉매를 여과하고 용액을 감압 하에 농축하여 1.85 g의 조절 tert-부틸 N-[4-클로로-2-(메틸아미노메틸)-페닐]카바메이트를 얻었다. 표제 화합물은 상기 개시된 바와 같이 결정화될 수 있다.

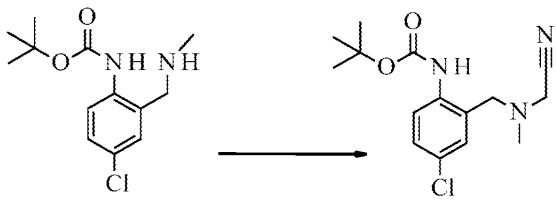
tert-부틸 N-[4-클로로-2-[[시아노메틸(메틸)아미노]메틸]페닐]카바메이트 VII



VIII VII

tert-부틸 N-[4-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]카바메이트(49.9 g, 184 mmol, 당량: 1.00)를 AcOEt(226 g, 250 mL) 중에 용해시켰다. 탄산수소나트륨(16.6 g, 198 mmol, 당량: 1.07) 및 칼륨 아이오다이드(KI)(6 g, 36.0 mmol, 당량: 0.196)를 한 번에 첨가하였다. 2-클로로아세토나이트릴(15.4 g, 13.0 mL, 200 mmol, 당량: 1.09)을 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 15시간 동안 환류 가열하였다(출발 물질 2% 미만). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 10%의 수성 NaCl(262 g, 250 mL)을 첨가하였다. 유상을 분리하고 반포화 수성 NaHCO₃(261 g, 250 mL)로 세척하였다. 유상을 10% 수성 나트륨 티오설레이트(291 g, 250 mL, 184 mmol, 당량: 1.00) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드(1 g, 3.6 mmol, 당량: 0.02)와 함께 밤새 교반하였다. 유상을 분리하고 10% 수성 NaCl(262 g, 250 mL)로 세척하였다. 유상을 부피의 약 절반이 되도록 농축하고 여과하였다. EtOH로 부피를 약 200 mL로 조정하고 용액을 일정한 부피로 EtOH와 용매 교환하였다. 용액을 약 28 내지 30°C로 냉각시키고 씨딩하였다. 30분 후에, 혼탁액을 실온으로 냉각시키고 물(40 mL)을 적상으로 첨가하였다. 혼탁액을 밤새 실온에서, 그리고 2시간 동안 0 내지 5°C에서 교반하였다. 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 EtOH/물 1:1(100 mL)로 세척하고 60°C/5 mbar에서 건조하여 백색 결정으로 46.8 g의 표준 화합물을 얻었다.

tert-부틸 N-[4-클로로-2-[[시아노메틸(메틸)아미노]메틸]페닐]카바메이트 VI

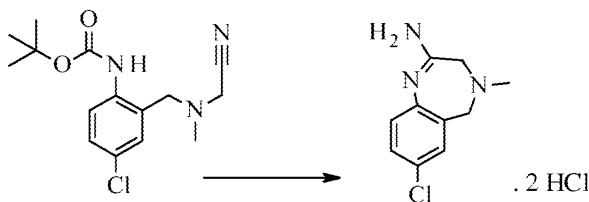


VIII

tert-부틸 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐카바메이트(9.0 g, 31.6 mmol, 당량: 1.00)를 에틸 아세테이트(40.6 g, 45.0 mL) 중에 용해시켰다. 나트륨 바이카보네이트(3.18 g, 37.9 mmol, 당량: 1.2)를 첨가하고 그 다음 칼륨 아이오다이드(1.06 g, 6.34 mmol, 당량: 0.201)를 첨가하였다. 2-클로로아세토나이트릴(2.92 g, 2.46 mL, 37.9 mmol, 당량: 1.2)을 첨가하고, 혼탁액을 78°C(오일 옥 80°C)로 가열하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(22.5 g, 22.5 mL)을 첨가하였다. 유상을 분리하고 반포화 수성 NaHCO₃(22.5 mL), 10% 수성 나트륨 티오설레이트 용액(22.5 mL) 및 물(22.5 g, 22.5 mL)로 세척하였다. 유상을 부피의 약 절반이 되도록 감압 하에 놓축하였다(45°C / 180 mbar, 약 50 mL). 조절 생성물 용액을 2-프로판올과 용매 교환하였다(최종 부피 약 30 mL). 2-프로판올-용액을 씨딩하고 1시간 동안 실온에서 교반하였으며, 이후 백색 혼탁액을 0 내지 2°C로 냉각시켰으며, 추가로 1시간 동안 교반하고 유리 하소 깔때기로 여과하였다. 결정을 냉 2-프로판올(7.84 g, 10 mL)로 세척하고 일정한 중량이 될 때까지 건조하여(5 mbar / 50°C) 백색 결정성 분말로 8.8 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0240]

7-클로로-4-메틸-3,5-다이하이드로-1,4-벤조다이아제핀-2-아민 다이하이드로클로라이드 III



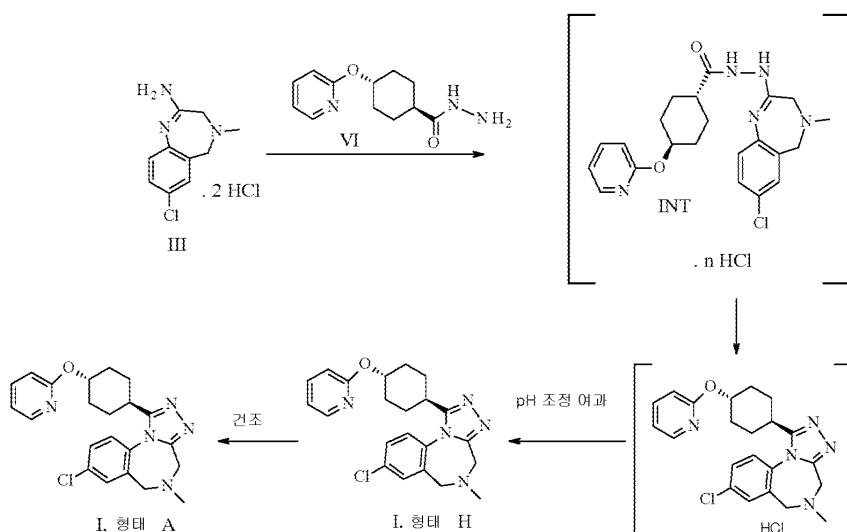
[0241]

[0242]

20 내지 25°C에서 2-프로판올(312 g, 400 mL)을 반응기에 충전시켰다. 45분간에 걸쳐 아세틸 클로라이드 (AcCl)(255 g, 231 mL, 3.22 mol, 당량: 9.97)를 적상으로 첨가하였다. 15분 후에, 45 내지 60분간에 걸쳐 온도를 20 내지 40°C로 유지하면서, 대부분의 Boc-탈보호가 일어나고 고리화 단계가 시작되는 동안 2-프로판올(468 g, 600 mL) 중 tert-부틸 N-[4-클로로-2-[[시아노메틸(메틸)아미노]메틸]페닐]카바메이트의 온(45 내지 55°C) 용액을 첨가하였다. 2시간 후에 40°C에서, AcCl(127 g, 115 mL, 1.6 mol, 당량: 4.97)을 적상으로 35 내지 40°C에서 첨가하였다. 4시간 후에 40°C에서, AcCl(127 g, 115 mL, 1.6 mol, 당량: 4.97)을 35 내지 40°C에서 첨가하였다. 혼탁액을 40°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 60°C의 T_f 에서, 감압 하에 약 400 mL의 부피로 농축하였다. 혼탁액을 일정한 부피로 추가의 2-프로판올(936 g, 1.2 L)과 용매 교환하고, 1시간 초과 동안 실온에서 교반하였다. 혼탁액을 여과하고 여과 케이크를 2-프로판올(195 g, 250 mL)로 세척하였다. 결정을 60°C/10 mbar에서 건조하여 백색 결정으로 85.8 g의 생성물을 얻었다(HPLC에 의해 순도 99.2 a%).

[0243]

8-클로로-5-메틸-1-[4-(2-페리딜옥시)사이클로헥실]-4,6-다이하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]벤조다이아제핀 I. 혼태 A



[0244]

[0245]

7-클로로-4-메틸-3,5-다이하이드로-1,4-벤조다이아제핀-2-아민 다이하이드로클로라이드(92.3 g, 326 mmol, 당량: 1.00) 및 4-(2-페리딜옥시)사이클로헥산카보하이드라자이드(76.8 g, 326 mmol, 당량: 1.00)를 반응기 내에 충전시키고, 그 다음 2-프로판올(504 g, 646 mL)을 충전시켰다. 혼탁액을 18시간 동안 80 내지 83°C에서 환류 가열하였다(아미딘 및 중간체가 완전히 전환될 때까지). 반응 혼합물에 물(775 g, 775 mL)을 첨가하면서 실온으로 냉각시켰다. 거의 맑은 용액을 여과하였다. 여과물을 물(24.9 g, 24.9 mL)로 세척하여 1.5 L의 조절 생성물 용액을 얻었다(pH 4).

[0246]

여과물(1.5 L)을 두 부분으로 나누었다: 반응기 B로 1 L(이론적으로 217 mmol) 및 반응기 A로 0.5 L(이론적으로 109 mmol).

[0247]

화합물 I은 자유 염기로 가장 잘 분리된다. 그러나, 그의 하이드로클로라이드 또한 분리될 수 있다: 아미딘 및 중간체가 완전히 전환된 후에, 반응 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각한다. 수득한 혼탁액을 1시간 동안 0 내지 5°C에서 교반하고 여과한다. 여과 케이크를 냉 아이소프로판올로 세척하고 감압 하(50°C/10 mbar)에 건조하여

I.HCl을 얻는다.

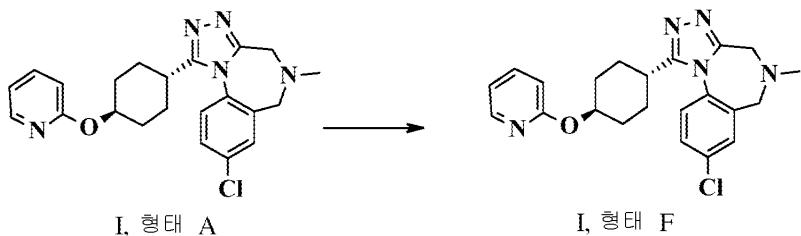
[0248] 반응기 A, pH 9 내지 10에서 결정화 - 1.7 당량의 NaOH

[0249] 8% 수성 NaOH(약 95 g, 약 1.7 당량에 상응함)를 15분간에 걸쳐, 온도를 20 내지 25°C로 유지하면서 첨가하였다 (79 g의 첨가로 자발적 결정화, 첨가 종료 시 pH 10). I의 씨드 결정, 형태 A(75 mg)를 첨가하였다(결정화가 자발적이지 않은 경우). 연황색 혼탁액을 1.5시간 동안 실온에서 교반하고 0 내지 5°C로 30분 내에 냉각시켰다. 0 내지 5°C에서 5시간 교반 후, 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크(형태 H)를 냉(0 내지 5°C) 2-프로판올 / 물 1:2(123 mL) 및 물(42.0 g, 42 mL)로 세척하고, 60°C에서 감압 하에 건조하여 백색 결정성 분말로 38.4 g의 표제 화합물(분말 X-선 분석에 의한 결정 형태 A, HPLC에 의해 순도 99.3 a%, 0.4 a%의 화학식 VI'의 화합물)을 얻었다.

[0250] 반응기 B, pH 12 이상에서 결정화

[0251] 30분간에 걸쳐 온도를 20 내지 25°C로 유지하면서, 222 g의 약 8% 수성 NaOH(약 2 당량)의 첨가에 의해 pH를 12 이상으로 설정하였다(201 g의 첨가 후에 pH 10 내지 11, 130 g의 첨가 후에 자발적으로 결정화함). I.의 씨드 결정, 형태 A(75 mg)를 첨가하였다(결정화가 자발적이지 않은 경우). 황색 혼탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 0 내지 5°C로 30분 동안 냉각시켰다. 0 내지 5°C에서 5시간 교반한 후에, 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크(형태 H)를 냉(0 내지 5°C) 2-프로판올 / 물 1:2(246 mL) 및 물(83.0 g, 83 mL)로 세척하고, 60°C에서 감압 하에 건조하여 백색 결정성 분말로 74.6 g의 표제 화합물(HPLC에 의해 순도 99.7a%, 화학식 VI'의 화합물은 검출되지 않았음, 분말 X-선 분석에 의한 결정 형태 A)을 얻었다.

[0252] 8-클로로-5-메틸-1-[4-(2-페리딜옥시)사이클로헥실]-4,6-다이하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]벤조다이아제핀 I, 형태 F



[0253]

[0254] 8-클로로-5-메틸-1-[4-(2-페리딜옥시)사이클로헥실]-4,6-다이하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]벤조다이아제핀(38.1 g, 92.8 mmol, 당량: 1.00)을 메틸 아세테이트(698 g, 750 mL) 중에 혼탁시켰고, 혼탁액을 55°C로 가열하였다. 수득한 탁한 용액을 여과하고 43 내지 45°C로 30분 내에 냉각시켰다. 용액을 0.75 g의 화학식 I의 화합물, 형태 F로 씨딩하고 2시간에 걸쳐 실온으로 냉각시켰다. 혼탁액을 밤새 교반하고, 약 45 내지 55% (질량/질량) MeOAc 함량을 목적으로, 약 550 mL의 메틸 아세테이트(MeOAc)를 일정 부피에서 n-헵탄(374 g, 550 mL)과 교환하였다(T_j는 최대 45°C / 400 내지 450 mbar). 혼탁액을 0°C로 냉각시키고 0°C에서 4시간 초과 동안 교반하였다. 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 n-헵탄(102 g, 150 mL)으로 세척하고 60°C에서 감압 하에 건조하여 결정 형태 F(분말 X-선 분석에 의해)로 36 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0255]

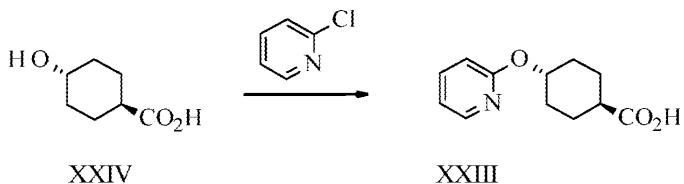
8-클로로-5-메틸-1-[4-(2-페리딜옥시)사이클로헥실]-4,6-다이하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]벤조다이아제핀 I, 형태 F

[0256]

8-클로로-5-메틸-1-[4-(2-페리딜옥시)사이클로헥실]-4,6-다이하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]벤조다이아제핀(13.6 g)을 2-프로판올(213 g, 272 mL) 중에 55°C에서 용해시켰다. 온(hot) 용액을 여과하였다. 용액을 약 130 내지 140 mL로 농축하였다. n-헵탄(93.0 g, 136 mL)을 55°C에서 15분 동안 첨가하였다. 맑은 용액을 약 45°C로 냉각시키고 300 mg의 결정 I, 형태 F로 씨딩하였다. 혼합물을 20시간 내에 0°C로 냉각시켰다. 수득한 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 냉(0°C) 2-프로판올/n-헵탄 1:1(54.4 mL)로 세척하고 건조하여 결정 형태 F(분말 X-선 분석에 의해)로 11.7 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0257]

트랜스-4-(2-피리딜옥시)사이클로헥산카르복시산 XXIII



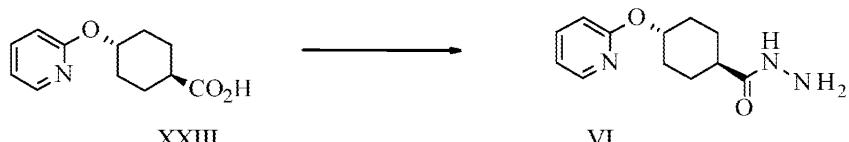
[0258]

[0259]

나트륨 tert-아밀옥사이드(tAmONa)(444 g, 3.83 mol, 당량: 2.26)를 반응기에 충전시키고 그 다음 N-메틸-2-피롤리돈(NMP)(2.06 kg, 2 L)을 충전시키고, 90°C의 Tj로 가열하였다. NMP(515 g, 500 mL) 중 트랜스-4-하이드록시사이클로헥산카르복시산(244 g, 1.69 mol, 당량: 1.00)의 용액을 15분간에 걸쳐 80 내지 85°C에서 첨가하였다. 2-클로로피리딘(239 g, 2.11 mol, 당량: 1.24)을 5분간에 걸쳐 80 내지 85°C에서 첨가하였다. 60시간이 초과한 이후, 반응 혼합물을 50°C로 냉각시키고 50°C에서 물(8.00 kg, 8 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 25% 수성 HCl(280 g, 250 mL)로 약 pH 5로 조정하였다. 혼탁액을 0 내지 5°C로 냉각시키고, 2시간 초과 동안 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 물(8.00 kg, 8 L)로 세척하고 50°C에서 감압 하에 건조하여 245 g의 표제 화합물(기체 크로마토그래피(GC)에 의해 순도 99 a% 초과)을 얻었다.

[0260]

트랜스-4-(2-피리딜옥시)사이클로헥산카보하이드라자이드 VI



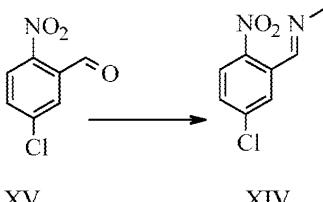
[0261]

[0262]

1,1'-카보닐다이이미다졸(CDI)(215 g, 1.32 mol, 당량: 1.21)을 THF(1.07 kg, 1.2 L) 중에 20°C에서 혼탁시켰다. THF(1.07 kg, 1.2 L) 중 트랜스-4-(2-피리딜옥시)사이클로헥산카르복시산(243 g, 1.1 mol, 당량: 1.00)의 용액을 70분간에 걸쳐 첨가하였다. 16시간 후에, 반응 혼합물을 증류시켰다(진공/N₂ 사이클). 약 100 mL의 용매를 감압 하에 30°C 미만의 Tr에서 증류시켰다. 수득한 활성화된 산 용액을 15 내지 25°C에서 THF(1.07 kg, 1.3 L)/물(1.2 kg, 1.3 L) 중 하이드라진 일수화물(75.2 g, 73 mL, 1.5 mol, 당량: 1.4)의 용액에 첨가하였다. 20 내지 25°C에서 2시간 초과 동안 교반 후에, 연속적으로 3.5 L의 물을 첨가하면서 3.2 L의 용매를 50 내지 55°C의 Tj / 200 내지 300 mbar에서 증류시켰다. 수득한 혼탁액을 밤새 실온에서 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 물(750 g, 0.75 L)로 세척하고 50°C에서 감압 하에 건조하여 223 g의 표제 화합물(HPLC에 의해 98.9 a%, 0.4%의 화학식 VI'의 화합물)을 얻었다.

[0263]

1-(5-클로로-2-니트로-페닐)-N-메틸-메탄이민 XIV



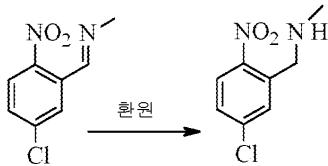
[0264]

[0265]

5-클로로-2-니트로벤즈알데하이드(45 g, 243 mmol, 당량: 1.00)를 MeOH 중 2M 메틸아민(141 g, 180 mL, 360 mmol, 당량: 1.48)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고 감압 하에 농축하여 48.06 g의 표제 화합물을 얻었다. 조절 생성물을 추가 정제없이 직접 다음 단계로 도입한다.

[0266]

1-(5-클로로-2-니트로-페닐)-N-메틸-메탄아민 XIII



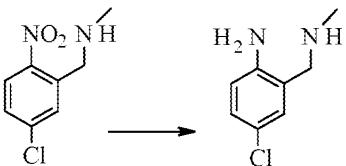
[0267]

[0268]

(E)-N-(5-클로로-2-니트로벤질리텐)메탄아민(47.5 g, 239 mmol, 당량: 1.00)을 메탄올(447 g, 565 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각시키고 25분간에 걸쳐 나트륨 보로하이드라이드(7.64 g, 194 mmol, 당량: 0.811)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다(약 98% 전환율). 추가의 나트륨 보로하이드라이드(1.77 g, 44.9 mmol, 당량: 0.19)를 첨가하고 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 용매를 다이클로로메탄(DCM)으로 교환하고(최종 부피 약 400 mL) 포화 수성 NaHCO_3 (200 mL)로 세척하였다. 수상을 분리하고 DCM(318 g, 240 mL)으로 2회 추출하였다. 유상을 반 포화 수성 NaHCO_3 (200 mL)로 연속적으로 2회 세척하였다. 유상을 합하고, 마그네슘 설페이트(MgSO_4)로 건조하고, 감압 하에 농축하여 47.1 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0269]

4-클로로-2-(메틸아미노메틸)아닐린 XII



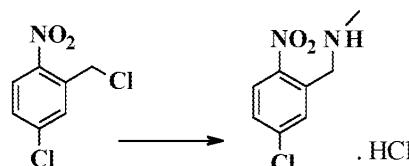
[0270]

[0271]

1-(5-클로로-2-니트로-페닐)-N-메틸-메탄아민(23 g, 109 mmol, 당량: 1)을 메탄올(690 mL) 중에 용해시키고, 46%의 라니(Raney)-니켈(6.91 g, 55 mmol, 0.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 수소 대기 하에(1 bar) 실온에서 교반하였다. 반응의 완료 후에, 혼탁액을 여과하고 여과물을 감압 하에 농축하여 19 g의 조질 표제 화합물을 얻었다.

[0272]

1-(5-클로로-2-니트로-페닐)-N-메틸-메탄아민 하이드로클로라이드 XIII.HCl

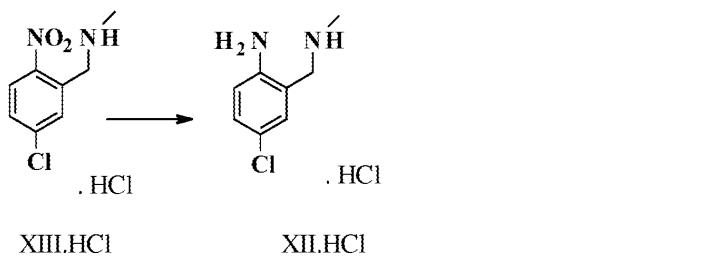


[0273]

[0274]

메탄올 중 40% 메틸아민(90.0 mL, 882 mmol, 당량: 12.1)을 반응기 내에 충전시키고 MeOH(94.8 g, 120 mL) 중 4-클로로-2-(클로로메틸)-1-니트로벤젠(15 g, 72.8 mmol, 당량: 1.00)의 용액을 적상으로 50분간에 걸쳐 실온에서 첨가하였다. 연황색 용액을 실온에서 5.5시간 동안 교반하였다(반응이 완료될 때까지). 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여, AcOEt(108 g, 120 mL) 중에서 얻어지는 21.5 g의 황색 고체를 얻었다. 수득한 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크(메틸아민 하이드로클로라이드)를 AcOEt(135 g, 150 mL)로 3회 세척하였다. 여과물을 증발시켜 14.6 g의 황색 오일을 얻었다. 조질 1-(5-클로로-2-니트로-페닐)-N-메틸-메탄아민을 AcOEt(108 g, 120 mL) 중에 용해시켰다. AcOEt 중 4.4 M 염화수소(HCl)(33.6 mL, 147 mmol, 당량: 2.02)를 천천히 첨가하였다. 수득한 담황색 혼탁액을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 AcOEt로 2회 세척하고 10 mbar, 50°C에서 건조하여 연황색 분말로 15.6 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0275] 4-클로로-2-(메틸아미노메틸)아닐린 하이드로클로라이드 XII.HCl



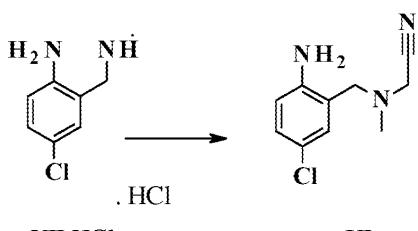
[0276] XIII.HCl XII.HCl

[0277] 1-(5-클로로-2-니트로-페닐)-N-메틸-메탄아민 하이드로클로라이드(50 g, 208 mmol, 당량: 1)를 메탄올(790 mL) 중에 용해시키고, 46% 라니-니켈(13 g, 104 mmol, 0.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 수소 대기 하에(1 bar) 실온에서 교반하였다. 반응의 완료 후에, 혼탁액을 여과하고 여과물을 감압 하에 농축하여 43 g의 조질 표제 화합물을 얻었다.

[0278] 조질 생성물을 결정화할 수 있다:

[0279] 조질 생성물(22.5 g)을 메탄올(400 mL) 중에 용해시켰다. 물(3.7 mL) 및 활성탄(2.5 g)을 첨가하였다. 혼탁액을 50°C로 가열하고 이후 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 여과물을 부피의 약 반이 되도록 감압 하에 농축하였다. 아이소프로판올(200 mL)을 첨가하고 결정화가 시작되어 걸쭉한 혼탁액이 되는 동안 약 220 g이 되도록 용액을 감압 하에 농축하였다. 아이소프로판올(50 mL)을 첨가하였다. 혼탁액을 2시간 동안 실온에서 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 아이소프로판올(30 mL)로 세척하고 50°C/10 mbar에서 건조하여 황백색 분말로 15 g의 표제 화합물을 얻었다.

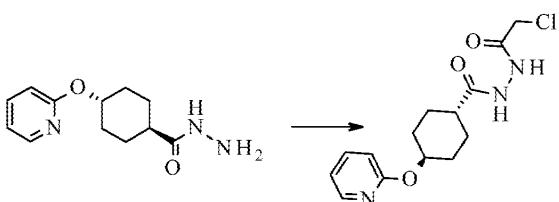
[0280] 2-[(2-아미노-5-클로로-페닐)메틸-메틸-아미노]아세토나이트릴 XI



[0281] XII.HCl XI

[0282] 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)아닐린 하이드로클로라이드(10 g, 48.3 mmol, 당량: 1.00)를 아세토나이트릴(78.0 g, 100 mL) 중에 혼탁시켰다. 탄산수소나트륨(8.92 g, 106 mmol, 당량: 2.2)을 첨가하고 혼탁액을 85°C로 가열하였다. 2-클로로아세토나이트릴(3.91 g, 3.28 mL, 50.7 mmol, 당량: 1.05)을 첨가하고 반응 혼합물을 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(150 g, 150 mL)을 첨가하였다. 툴루엔(173 g, 200 mL)을 첨가하고 아세토나이트릴의 대부분을 회전 증발기에서 제거하였다. 수상을 분리하고 툴루엔(86.7 g, 100 mL)으로 추출하였다. 유상을 반 포화 수성 NaHCO₃(100 mL) 및 반 포화 수성 NaCl로 세척하였다. 유상을 합하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 연황색 고체로 9.95 g의 표제 화합물을 얻었다. 대안적으로, 출발 물질로 자유 염기 XII를 이용하여 알킬화를 수행할 수도 있다.

[0283] 트랜스-N'-(2-클로로아세틸)-4-(2-피리딜옥시)사이클로헥산카보하이드라자이드 XXI

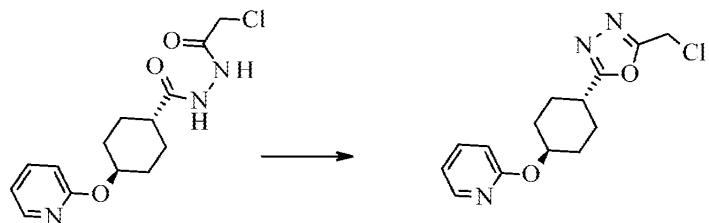


[0284] VI XXI

[0285] 트랜스-4-(2-피리딜옥시)사이클로헥산카보하이드라자이드(4 g, 17.0 mmol, 당량: 1.00)를 DCM(66.2 g, 50.0

mL) 중에 혼탁시켰다. 2,4,6-트라이메틸파리딘 (sym-콜리딘)(2.29 g, 2.5 mL, 18.7 mmol, 당량: 1.1)을 첨가하였다. 혼탁액을 0°C로 냉각시키고 2-클로로아세틸 클로라이드(2.04 g, 1.43 mL, 17.9 mmol, 당량: 1.05)를 적상으로 30분간에 걸쳐 0 내지 5°C에서 첨가하였다. 0 내지 5°C에서 1시간 후에, 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 냉 다이클로로메탄(40 mL)으로 세척하고 40°C에서 감압 하에 건조하여 5.1 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0286] 트랜스-2-(클로로메틸)-5-[4-(2-파리딜옥시)사이클로헥실]-1,3,4-옥사다이아졸 XX

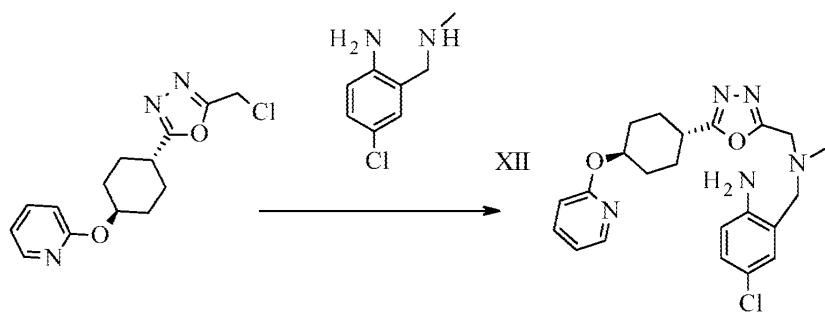


[0287] XXI

XX

N'-(2-클로로아세틸)-4-(2-파리딜옥시)사이클로헥산카보하이드라자이드(44 g, 141 mmol, 당량: 1.00)를 아세토나이트릴(257 g, 330 mL) 중에 혼탁시켰다. 혼탁액을 0°C로 냉각시키고 트라이플릭 안하이드라이드(48.8 g, 28.7 mL, 169 mmol, 당량: 1.2)를 30분간에 걸쳐 첨가하였다. 실온에서 반응이 95%를 초과하여 전환될 때까지(15시간 초과) 교반하였다. 수득한 용액을 0°C로 냉각시키고 물(440 g, 440 mL) 중 탄산수소나트륨(27.0 g, 322 mmol, 당량: 2.28)의 용액을 첨가하고 그 후에 다이클로로메탄(437 g, 330 mL)을 첨가하였다. 수상을 다이클로로메탄(662 g, 500 mL)으로 2회 추출하였다. 유상을 반포화 수성 NaCl(500 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유상을 합하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 44.0 g의 조질 표제 화합물을 얻었다. 결정화: 조질 생성물(39.0 g)을 아이소프로판올로부터 결정화하여 19.08 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0289] 트랜스-4-클로로-2-[[메틸-[[5-[4-(2-파리딜옥시)사이클로헥실]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]메틸] 아미노] 아닐린 XIX

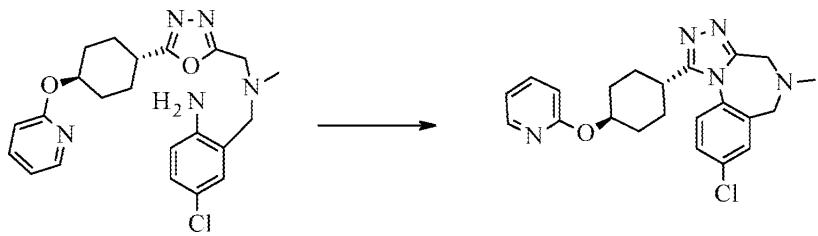


XX

XIX

[0290] 트랜스-2-(클로로메틸)-5-[4-(2-파리딜옥시)사이클로헥실]-1,3,4-옥사다이아졸(6.7 g, 21.9 mmol, 당량: 1.00), 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)아닐린(4.33 g, 24.1 mmol, 당량: 1.1), 탄산수소나트륨(2.21 g, 26.3 mmol, 당량: 1.2) 및 아세토나이트릴(54.8 g, 70.3 mL)을 반응기에 충전시키고 4시간 동안 환류 가열하였다. 추가의 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)아닐린(393 mg, 2.19 mmol, 당량: 0.1)을 첨가하고 반응 혼합물을 20시간 동안 환류하며 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물(20.0 g, 20.0 mL) 및 다이클로로메탄(79.5 g, 60.0 mL)을 첨가하였다. 수상을 분리하고 다이클로로메탄(26.5 g, 20.0 mL)으로 추출하였다. 유상을 포화 수성 암모늄 클로라이드(NH₄Cl)(25.0 mL), 10% 수성 NaCl(25.0 mL) 및 포화 수성 NaCl(25.0 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유상을 합하고, MgSO₄로 건조하고 여과하였다. 여과물을 25 g의 실리카 겔(SiO₂)로 여과하고 감압 하에 농축하여 5.3 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0292] 트랜스-8-클로로-5-메틸-1-[4-(2-파리딜옥시)사이클로헥실]-4,6-다이하이드로-[1,2,4]트라이아졸로[4,3-a][1,4]벤조다이아제핀 I



XIX

I

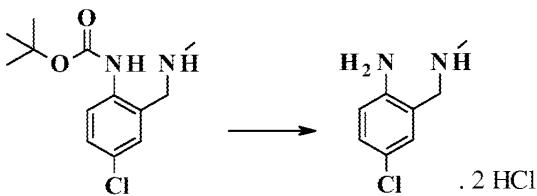
[0293]

[0294]

트랜스-4-클로로-2-[[메틸-[[5-[4-(2-페리딜옥시)사이클로헥실]-1,3,4-옥사다이아졸-2-일]메틸]아미노]메틸]아닐린(5 g, 10.1 mmol, 당량: 1.00)을 테트라하이드로퓨란(44.4 g, 50 mL) 중에 용해시켰다. 트라이플루오로아세트산(2.02 g, 1.36 mL, 17.4 mmol, 당량: 1.72)을 첨가하고 반응 혼합물을 60°C로 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃(25 mL)를 첨가하고(pH=8) 혼합물을 15분 동안 교반하였다(황색 혼탁액의 형성). 물(25.0 g, 25 mL) 및 AcOEt(36.1 g, 40 mL)를 첨가하였다. 30분간 교반 후에, 수상을 분리하고 AcOEt(18.0 g, 20 mL)로 추출하였다. 유상을 포화 수성 NaCl(17 mL)로 2회 세척하였다(약 pH 7). 유상을 합하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 5.03 g의 조질 표제 화합물을 얻었다. 조질 생성물을 아이소프로판올(20 mL) 중에 용해시키고 증발시키고, 아이소프로판올(20 mL) 중에 다시 용해시키고 증발시켰다. 잔사를 아이소프로판올(11.8 g, 15 mL) 중에 용해시키고 I, 형태 F로 씨딩하였다. 결정화가 시작되고 혼탁액을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 아이소프로판올(7.84 g, 10 mL)로 2회 세척하고 감압 하에 건조하여 3.11 g의 표제 화합물(X-선 분말 회절에 의한 형태 F)을 얻었다.

[0295]

4-클로로-2-(메틸아미노메틸)아닐린 다이하이드로클로라이드 XII.2HCl



VIII

XII.2HCl

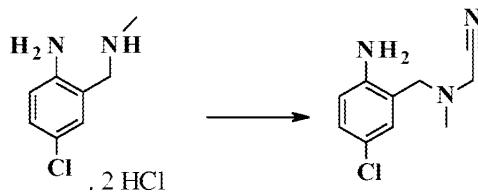
[0296]

[0297]

tert-부틸 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐카바메이트(1.0 g, 3.69 mmol, 당량: 1.00)를 AcOEt(4.5 g, 5.00 mL) 중에 용해시켰다. AcOEt 중 4 M HCl(4.62 mL, 18.5 mmol, 당량: 5.00)을 첨가하였다. 수득한 혼탁액을 밤새 40°C에서 가열하였다. 혼탁액을 실온으로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과 케이크를 AcOEt(20 mL)로 세척하고 감압 하에 50°C에서 건조하여 0.9 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0298]

2-[(2-아미노-5-클로로-페닐)메틸-메틸-아미노]아세토나이트릴



XII.2HCl

XI

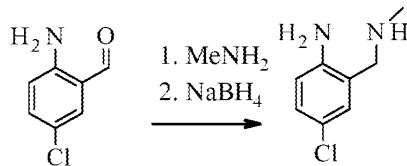
[0299]

[0300]

이전 단계로부터의 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)아닐린 다이하이드로클로라이드(0.8 g, 3.28 mmol, 당량: 1.00)를 아세토나이트릴(6.24 g, 8.00 mL) 중에 혼탁시켰다. 탄산수소나트륨(883 mg, 10.5 mmol, 당량: 3.2)을 첨가하였다. 백색 혼탁액을 85°C로 가열하였다. 2-클로로아세토나이트릴(266 mg, 223 μL, 3.45 mmol, 당량: 1.05)을 첨가하고 밤새 85°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(12.0 g, 12.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 톨루엔(13.9 g, 16.0 mL)을 첨가하고 대부분의 아세토나이트릴을

감압 하에 제거하였다. 수상을 분리하고 툴루엔(6.94 g, 8.00 mL)으로 추출하였다. 유상을 반 포화 수성 NaHCO₃(8.00 mL) 및 반 포화 NaCl(8.00 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 840 mg의 표제 화합물을 얻었다. 조질 생성물을 MTBE(5 mL) 중에 환류하면서 용해시켰다. 무색 용액을 천천히 실온으로 냉각시켰다. 수득한 백색 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 n-헵탄(20 mL)으로 세척하고 감압 하에 건조하여 백색 분말로 410 mg의 표제 화합물을 얻었다.

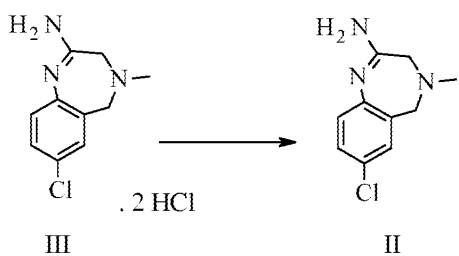
[0301] 4-클로로-2-(메틸아미노메틸)아닐린 XII



[0302]

2-아미노-5-클로로벤즈알데하이드(500 mg, 3.12 mmol, 당량: 1.00)를 실온에서 에탄올(5.93 g, 7.50 mL) 중에 용해시켰다. 41%의 수성 메틸아민 용액(472 mg, 527 μL, 6.23 mmol, 당량: 2.00)을 첨가하고 황색 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. NaBH₄(118 mg, 3.12 mmol, 당량: 1.00)를 첨가하고 혼탁액을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 에틸아세테이트(18.0 g, 20 mL) 및 반 포화 수성 NaCl(20 mL)을 첨가하였다. 유상을 분리하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켜 550 mg의 표제 화합물을 얻었다.

[0304] 7-클로로-4-메틸-3,5-다이하이드로-1,4-벤조다이아제핀-2-아민 II

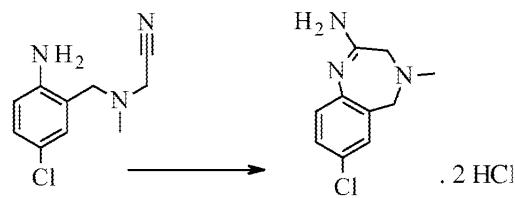


[0305]

7-클로로-4-메틸-4,5-다이하이드로-1H-벤조[e][1,4]다이아제핀-2(3H)-아민 다이하이드로클로라이드(1.75 g, 6.19 mmol, 당량: 1.00)를 AcOEt(50 mL) 중에 혼탁시켰다. 포화 수성 탄산수소나트륨(30 mL)을 첨가하고 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 수상을 분리하고 AcOEt(20 mL)로 2회 추출하였다. 유상을 합하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 930 mg의 표제 화합물을 얻었다.

[0307]

7-클로로-4-메틸-3,5-다이하이드로-1,4-벤조다이아제핀-2-아민 다이하이드로클로라이드 III



[0308]

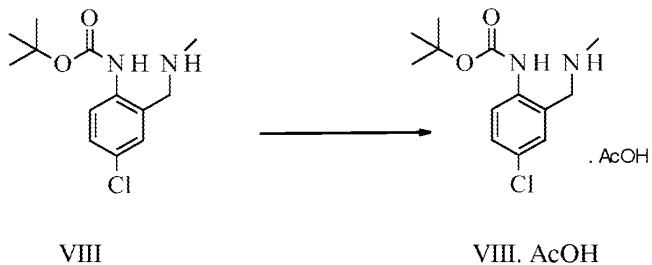
2-((2-아미노-5-클로로벤질)(메틸)아미노)아세토나이트릴(11.1 g, 51.4 mmol, 당량: 1.00)을 트라이플루오로에탄올(138 g, 100 mL) 중에 용해시켰다. 다이옥산 중 4M HCl(38.5 mL, 154 mmol, 당량: 3.0)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 완료될 때까지 6시간 동안 40°C에서 교반하고 이후 감압 하에 농축하여 17.95 g의 표제 화합물을 얻었다(약 9%의 다이옥산 및 11%의 잔류 트라이플루오로에탄올을 함유함).

[0310]

대안적으로, 전술한 실시예에 개시된 바와 같은, 화학식 VII의 화합물을 화학식 III의 화합물로 직접 전환하는데 사용되는 것과 유사한 조건 하에 화학식 XI의 화합물을 화학식 III의 화합물로 반응시킬 수 있다.

[0311]

tert-부틸 N-[4-클로로-2-(메틸아미노메틸)페닐]카바메이트 아세트산염 VIII.AcOH



[0312]

[0313]

tert-부틸 4-클로로-2-((메틸아미노)메틸)페닐카바메이트(1.0 g, 3.1 mmol, 당량: 1.00)를 MTBE(8.21 g, 12 mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 생성물이 결정화하기 시작하는 동안 아세트산(206 mg, 196 μL, 3.41 mmol, 당량: 1.1)을 적상으로 첨가하였다. 2시간 후에 실온에서, 혼탁액을 여과하였다. 여과 케이크를 MTBE로 세척하고 갑암 하에(10 mbar/50°C) 건조하여 0.58 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0314]

¹ Genes Brain and Behavior (2011) 10: 228–235

[0315]

² Curr Opin Neurobiol 19 231-234 (2009)

[0316]

3 WO2010060826

[0317]

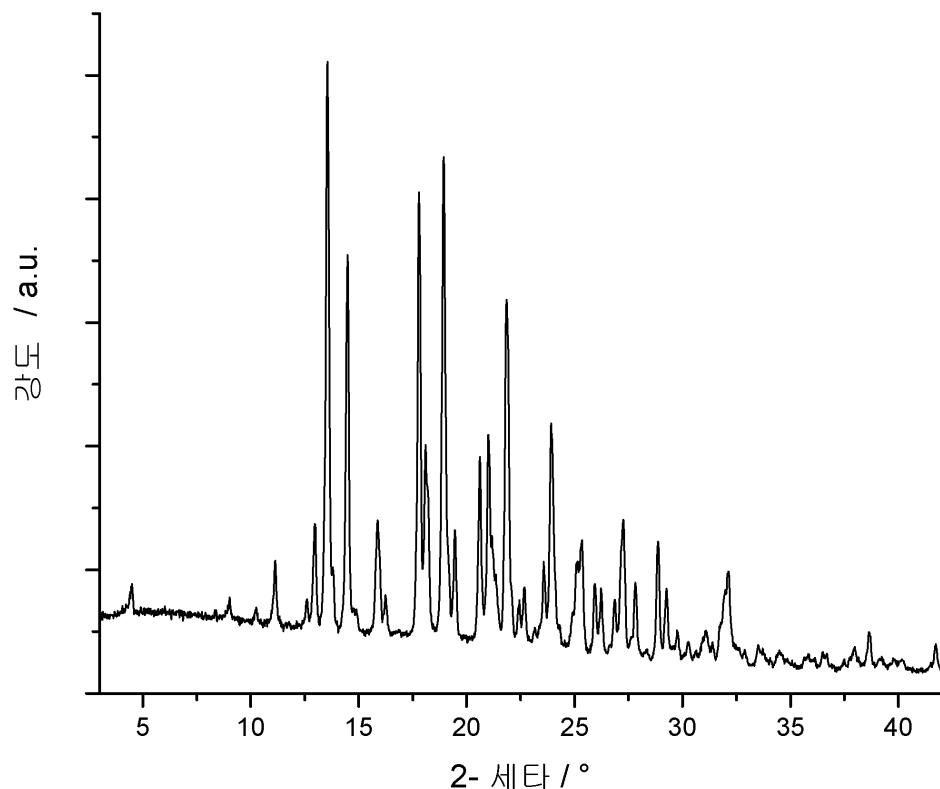
⁴ WO2004074801 1 WO2005068466

500-18

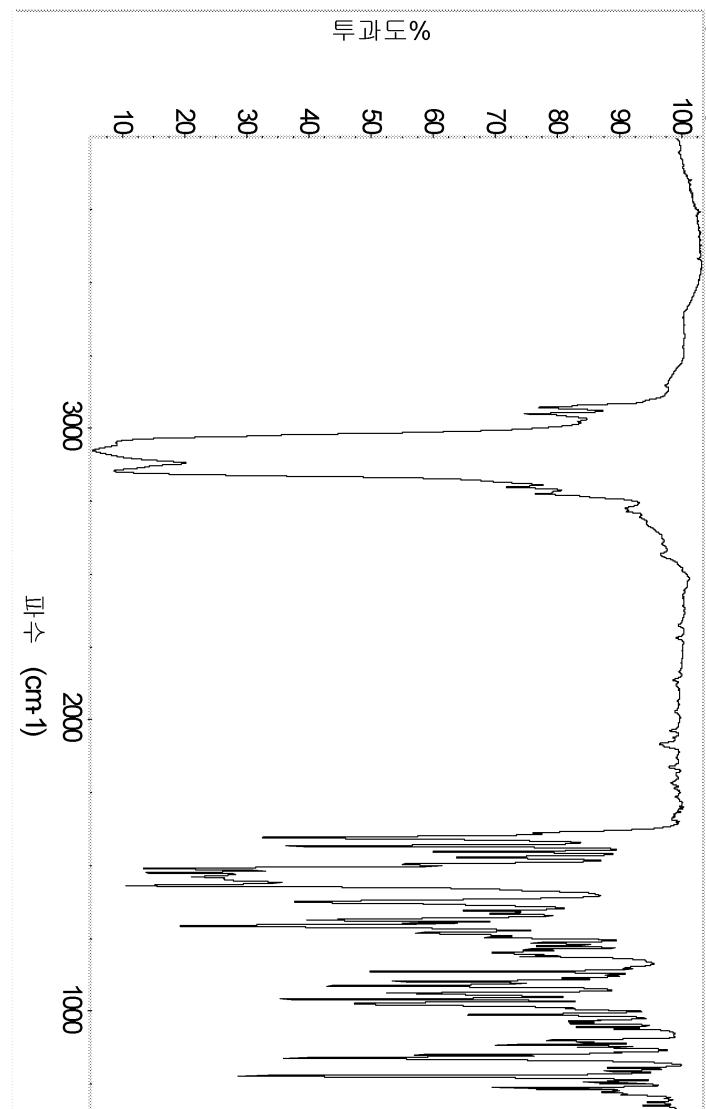
⁵ $\sum_{i=1}^n \left[A_i \left(1 - \frac{1}{\lambda_i} \right) + B_i \left(1 - \frac{1}{\lambda_i} \right)^2 \right] = C_1 + C_2 \lambda^{-1} + C_3 \lambda^{-2}$

도면

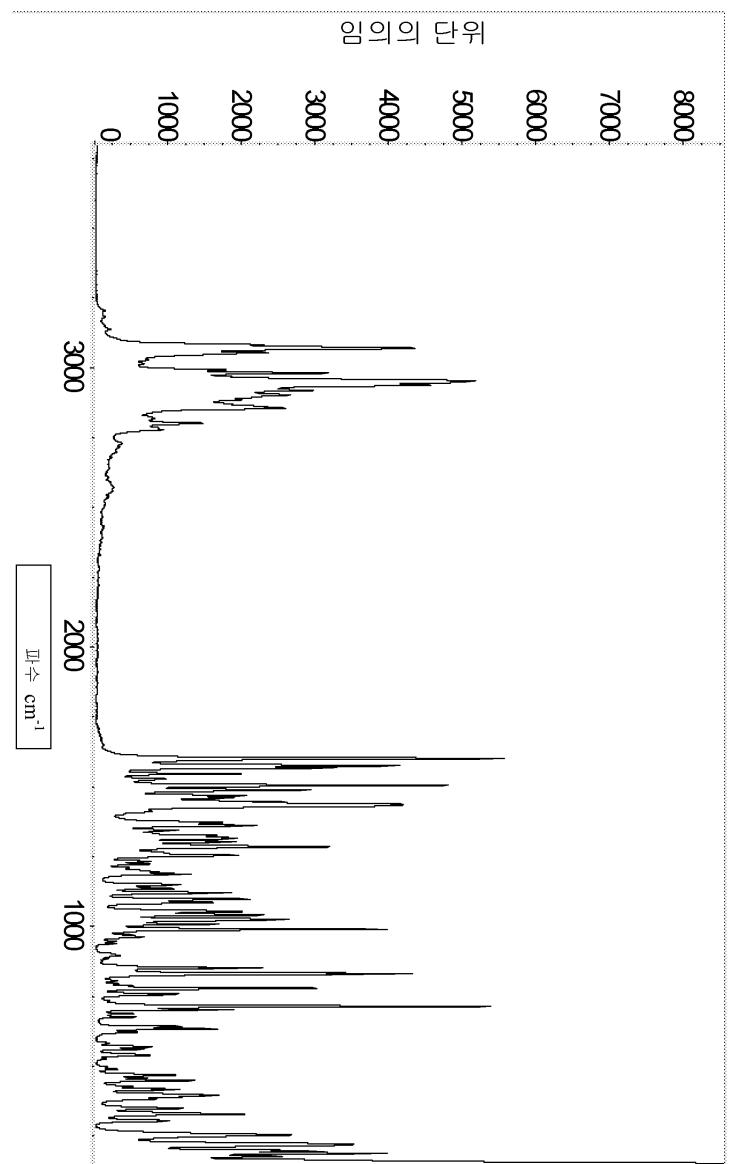
도면1



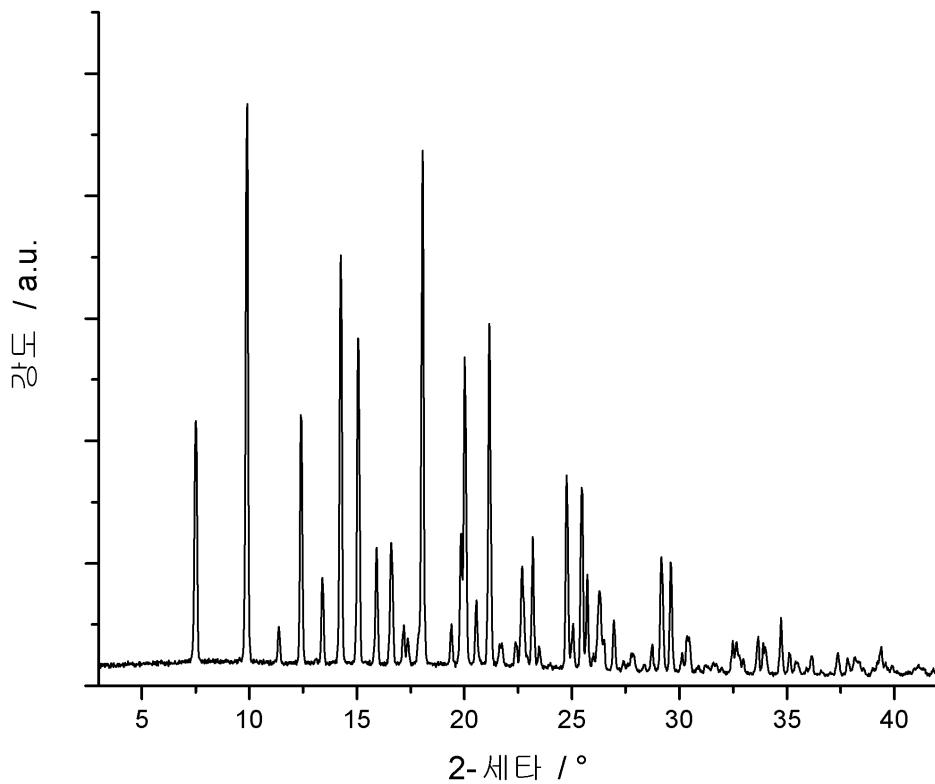
도면2



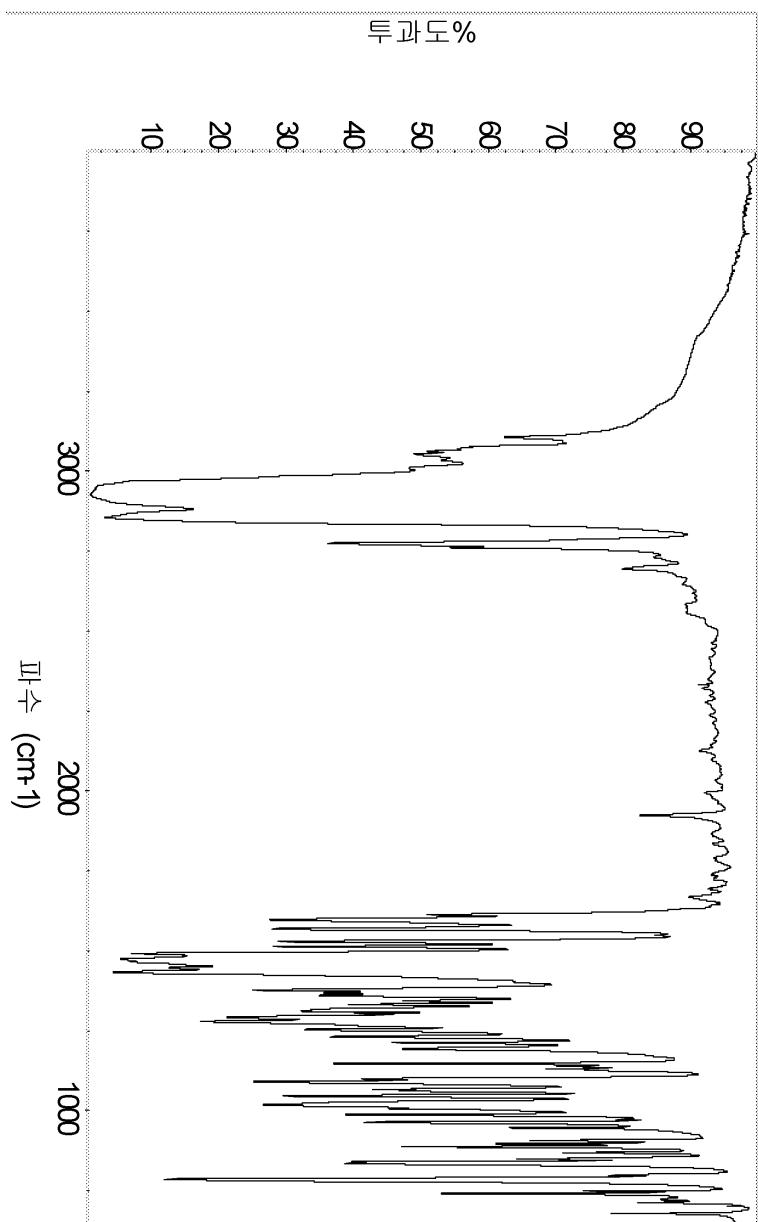
도면3



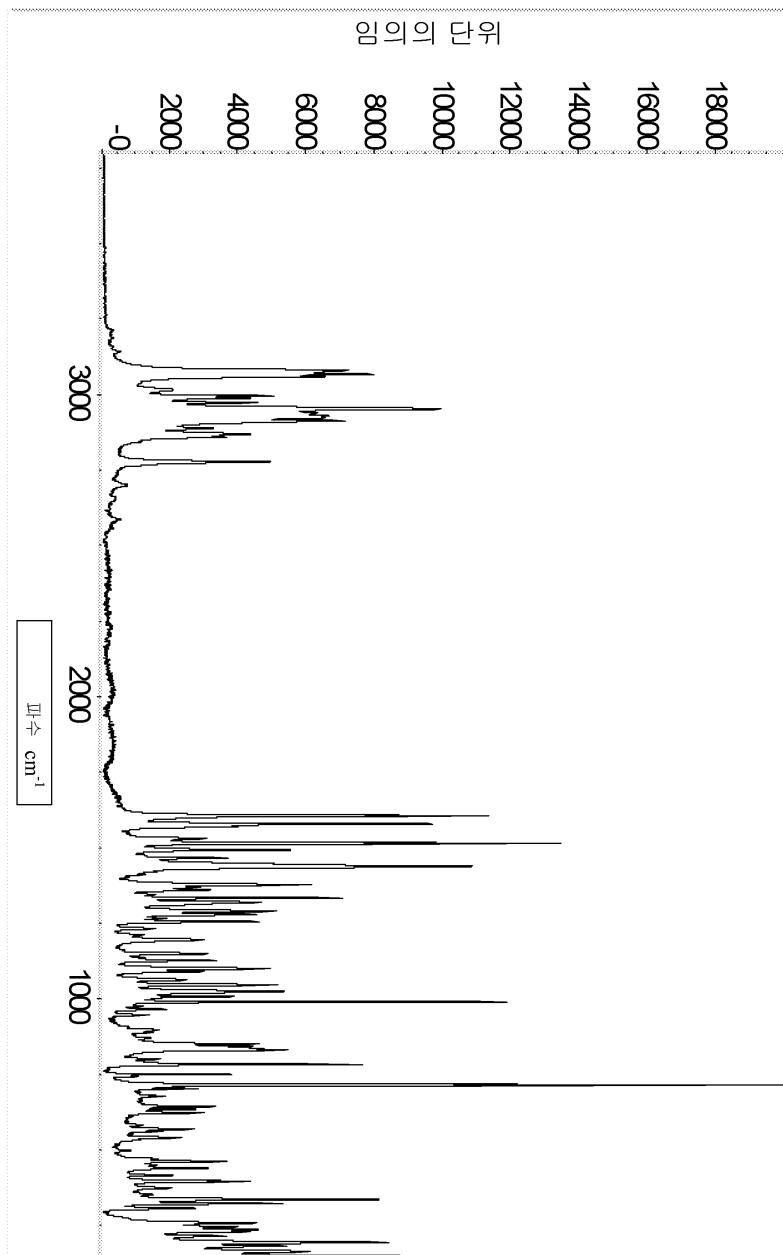
도면4



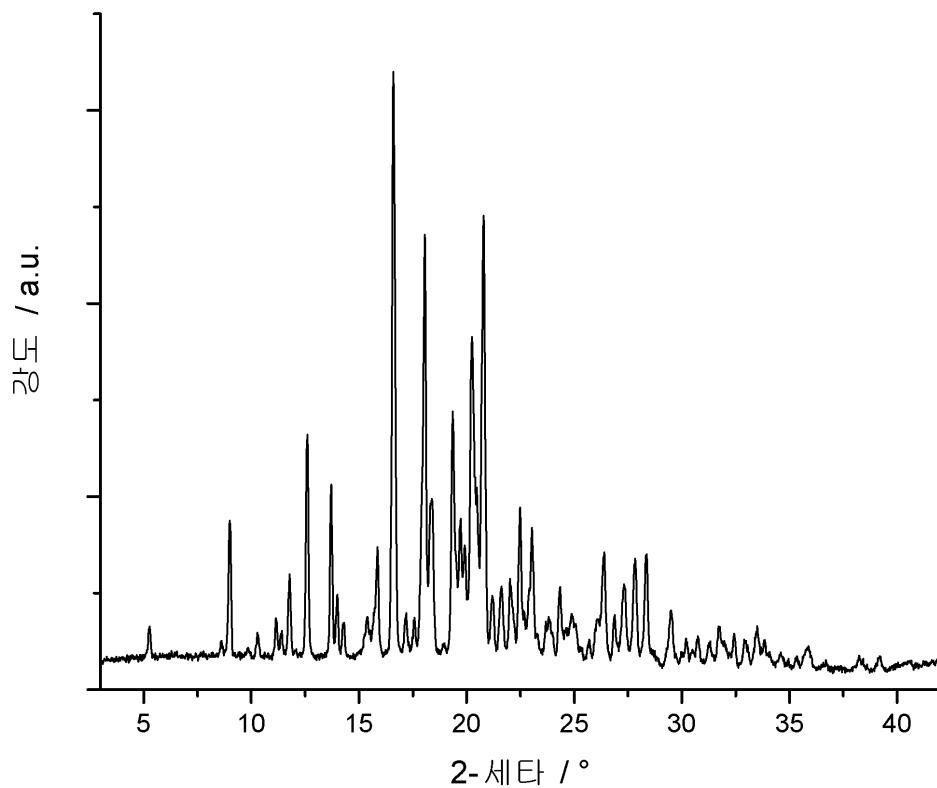
도면5



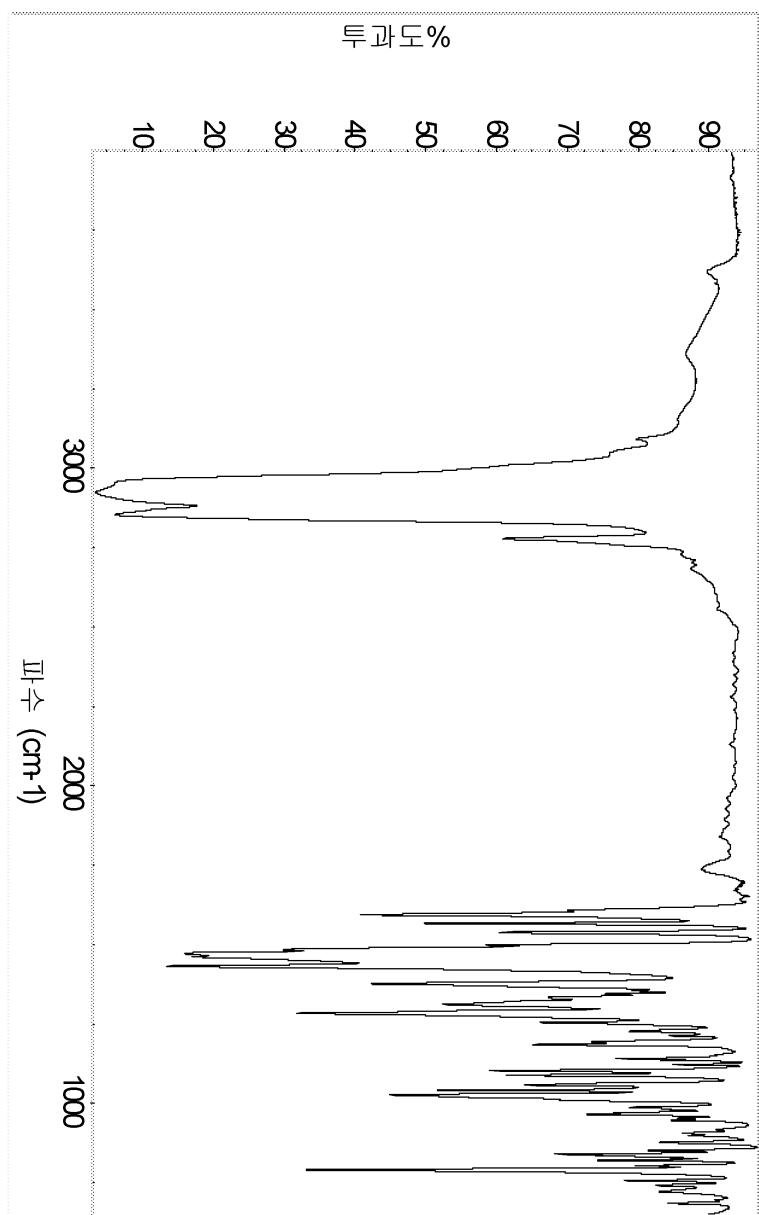
도면6



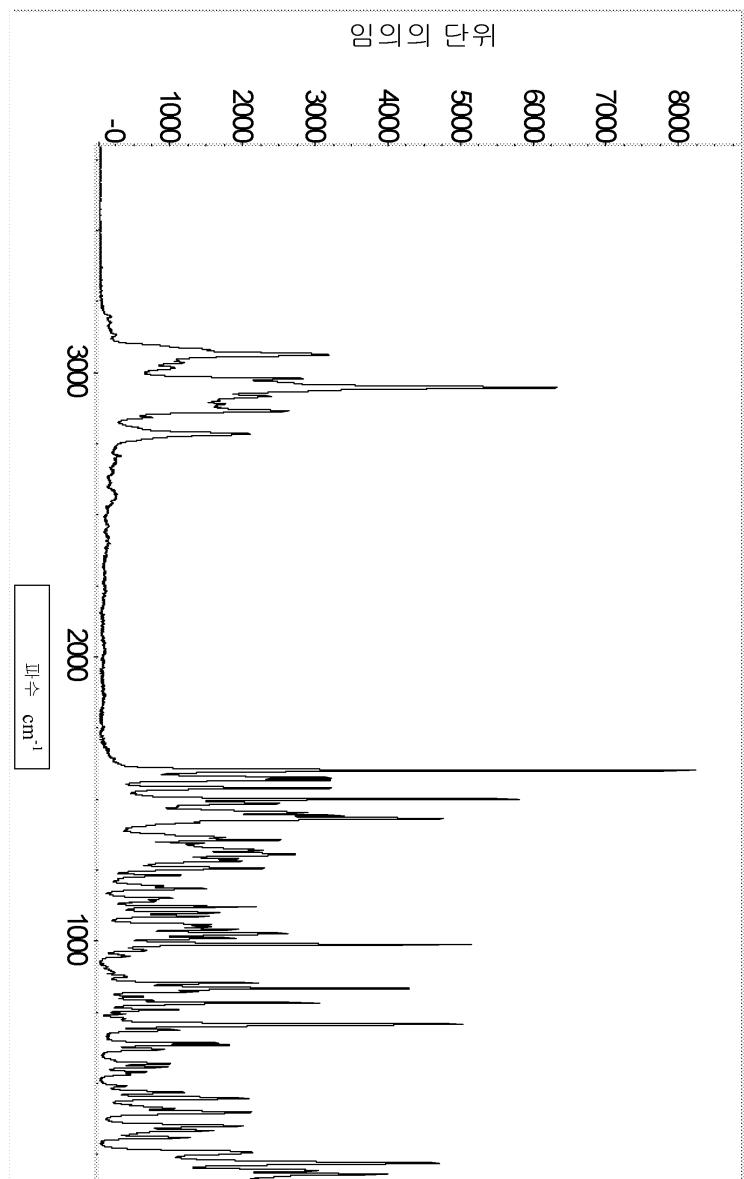
도면7



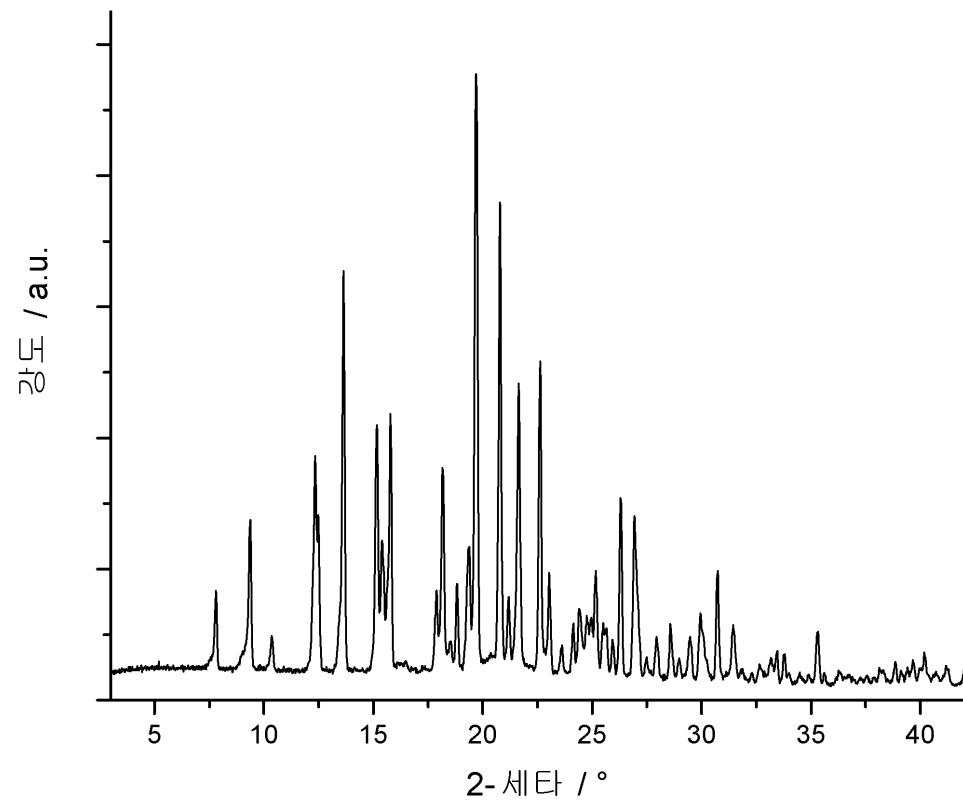
도면8



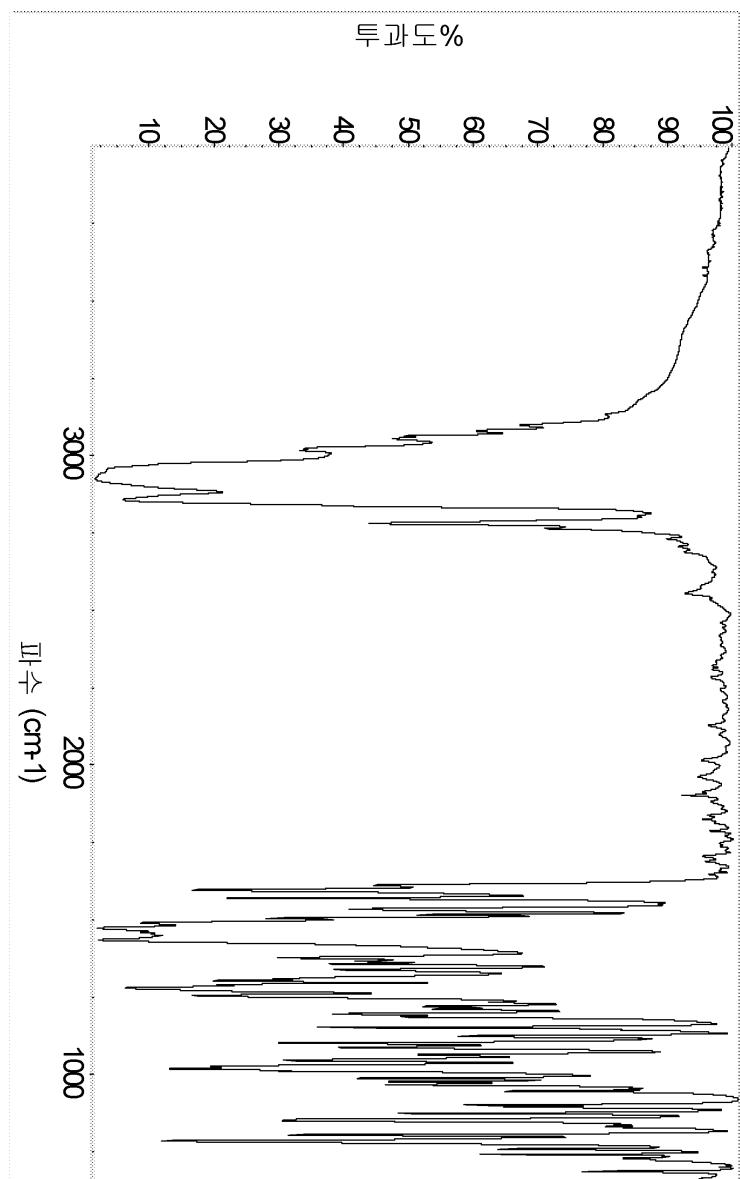
도면9



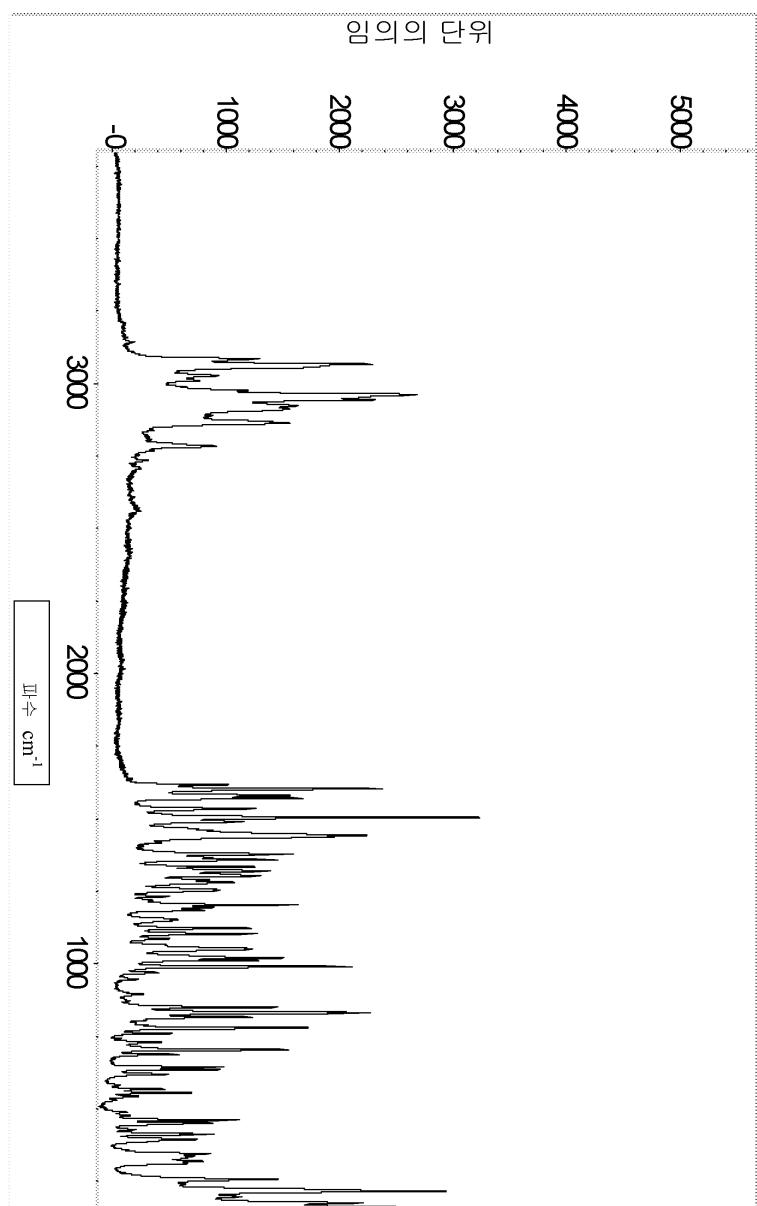
도면 10



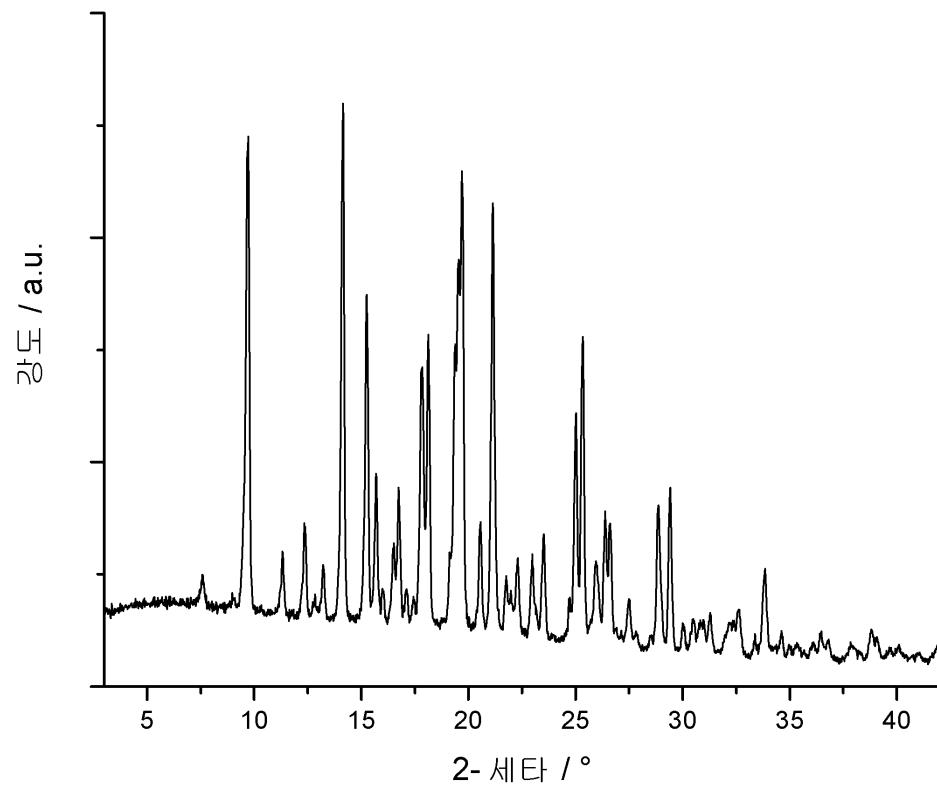
도면11



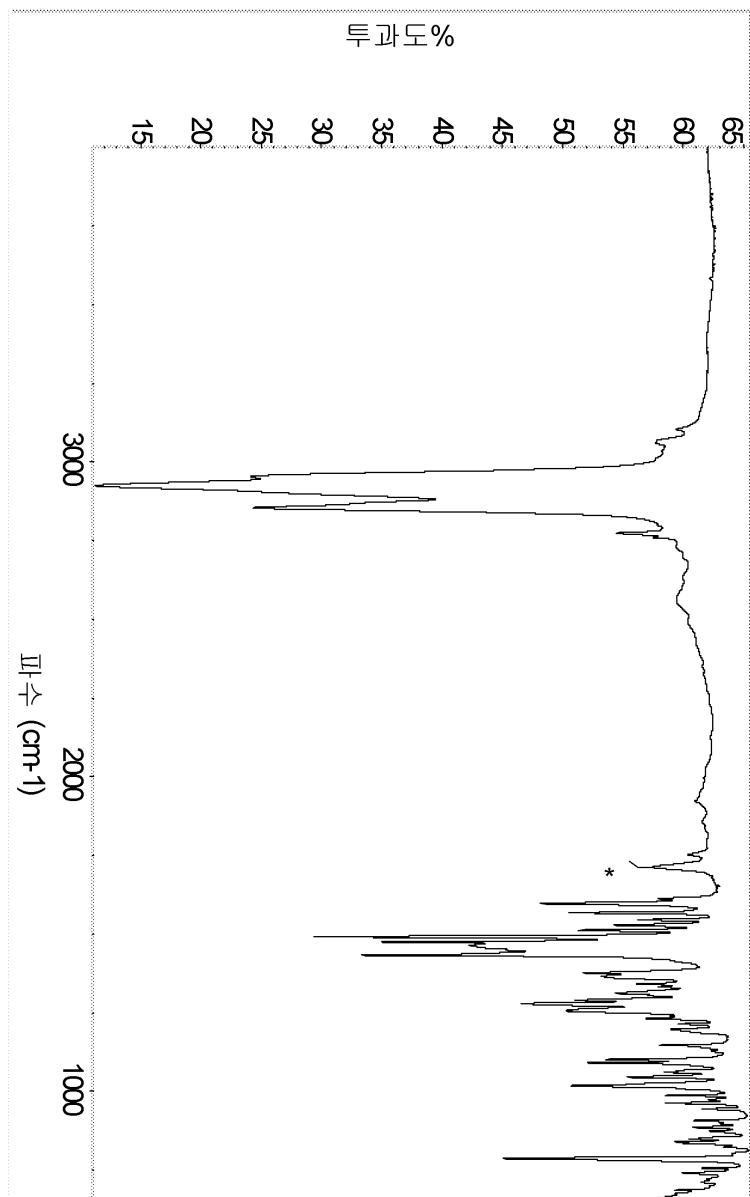
도면12



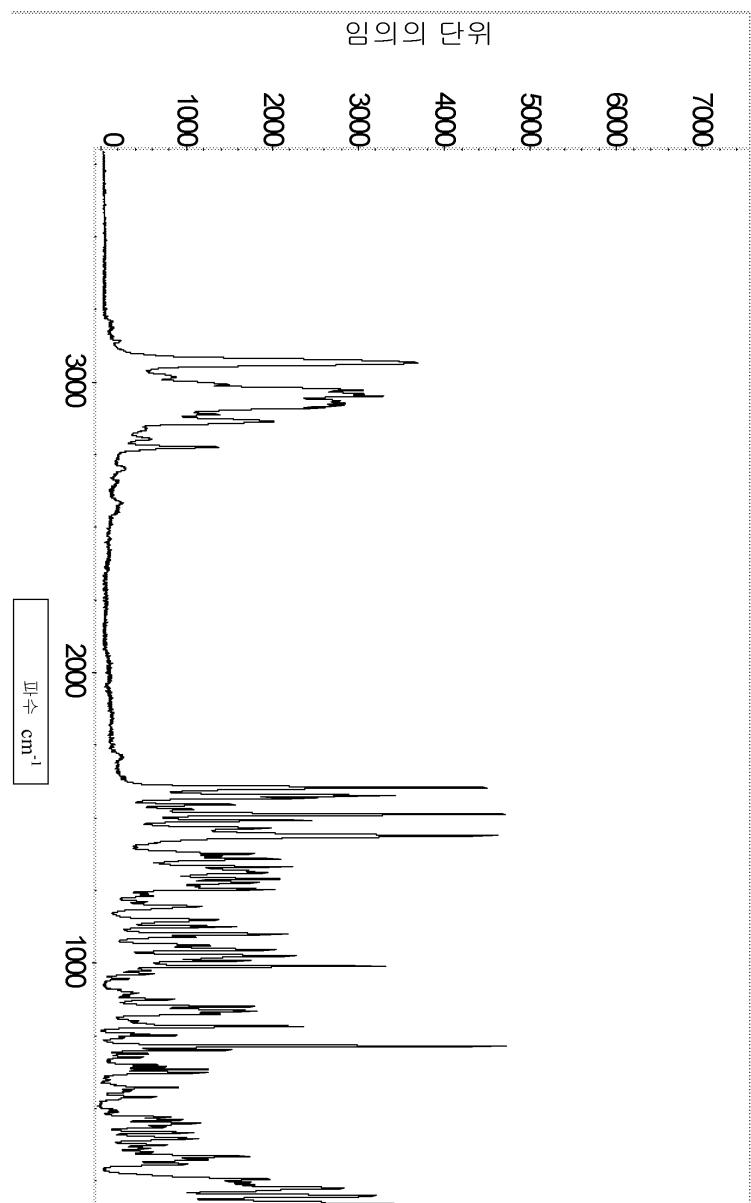
도면13



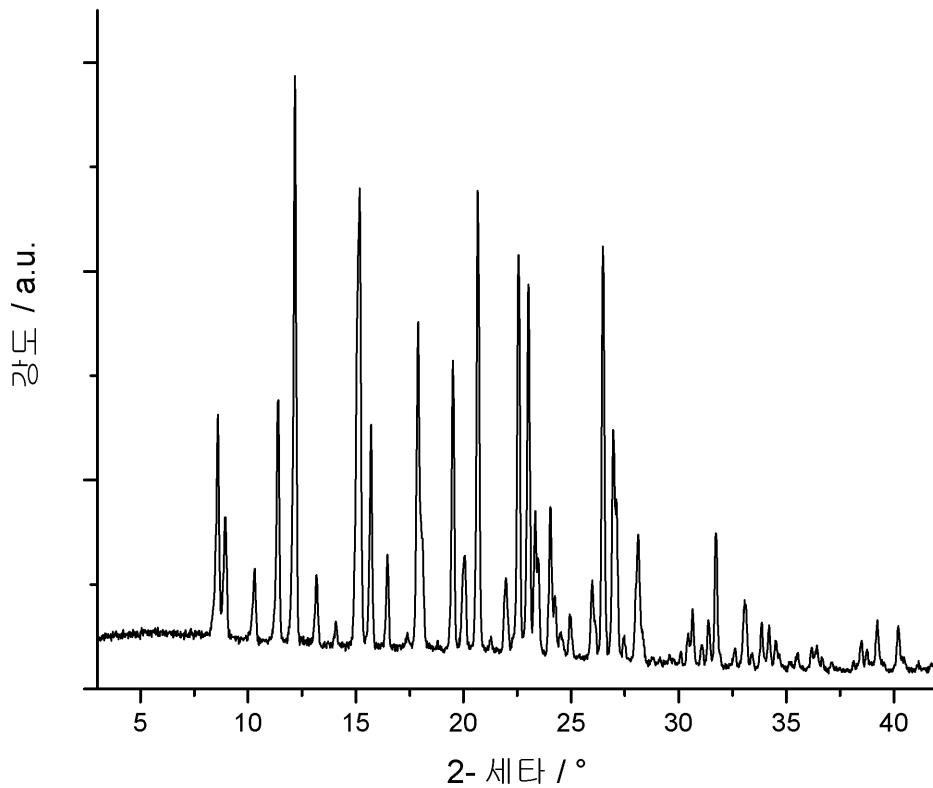
도면14



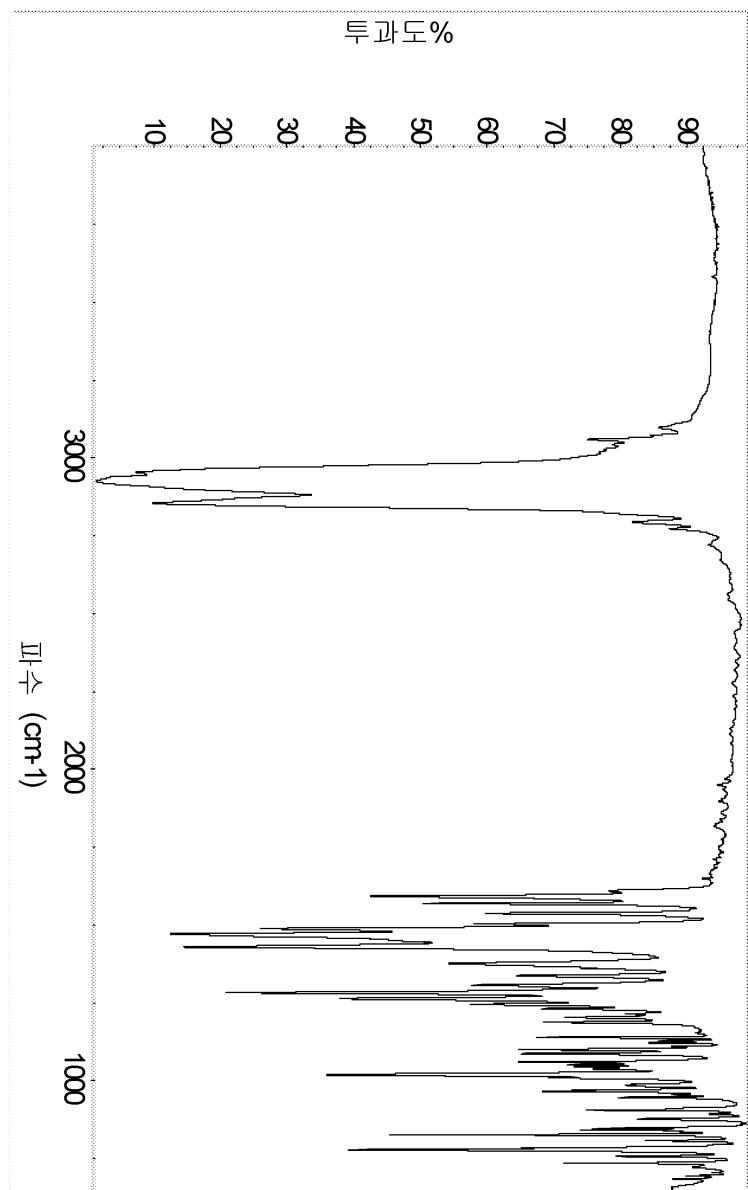
도면15



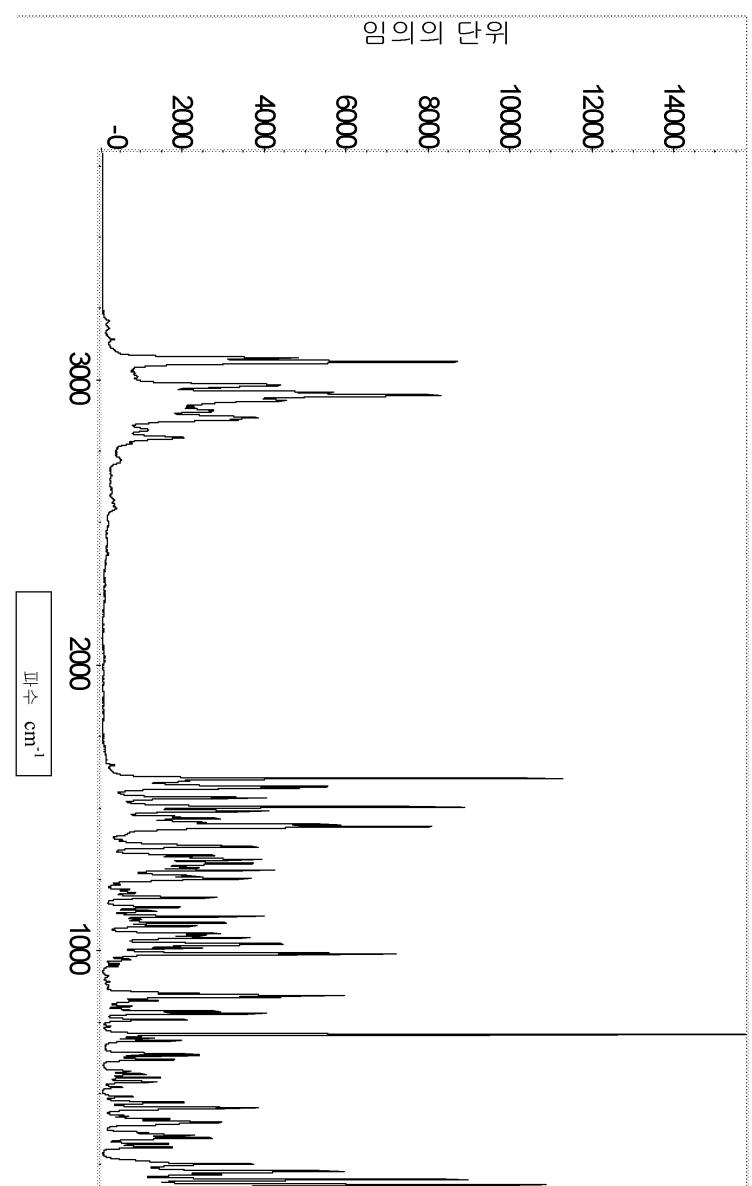
도면 16



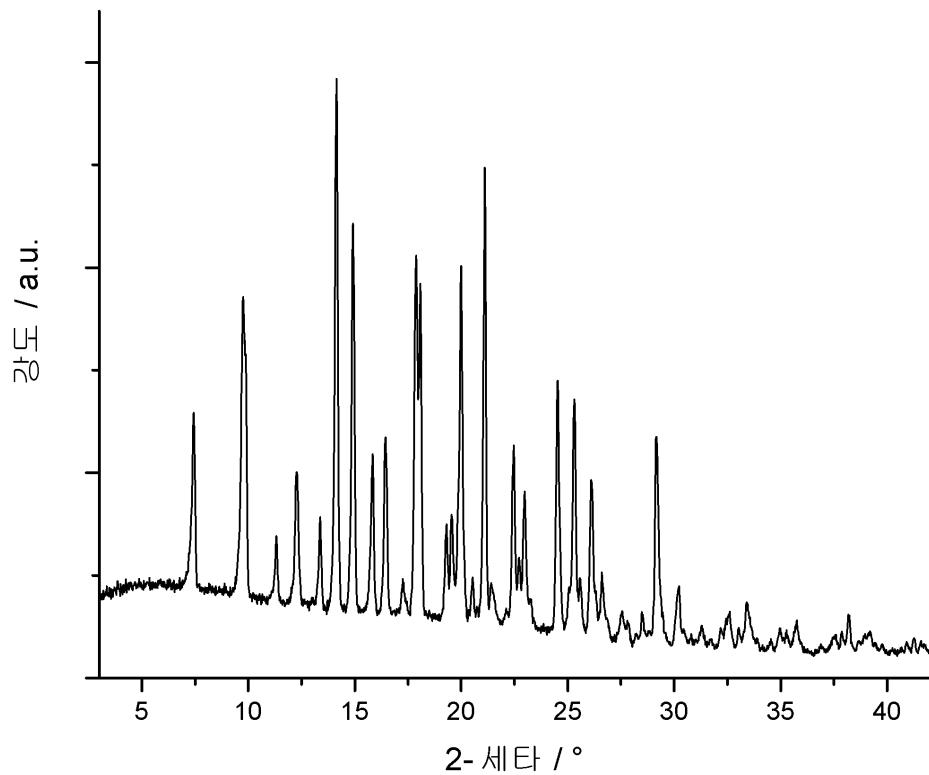
도면17



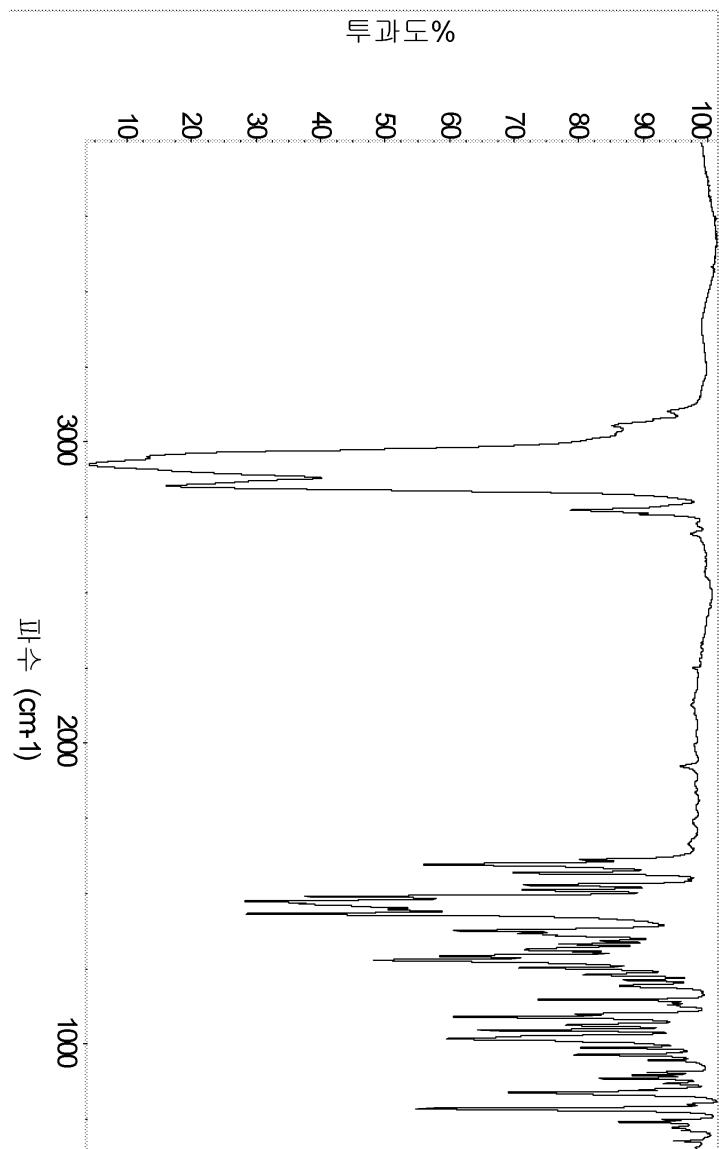
도면18



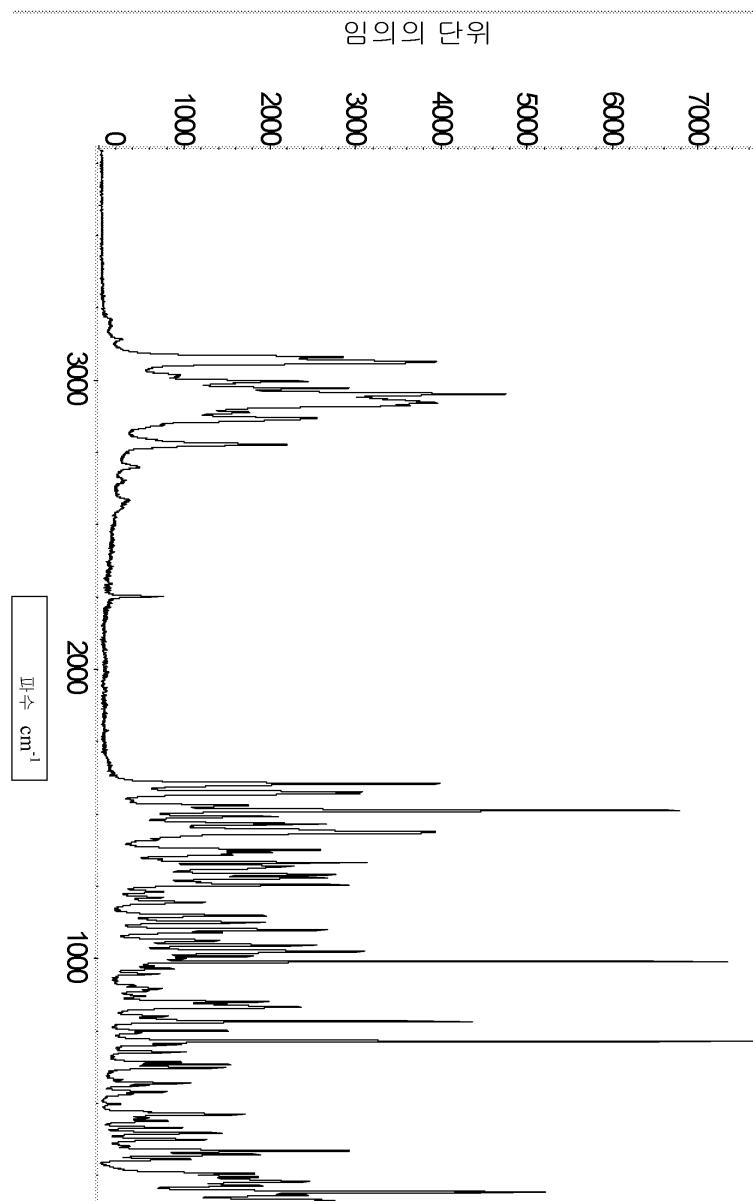
도면 19



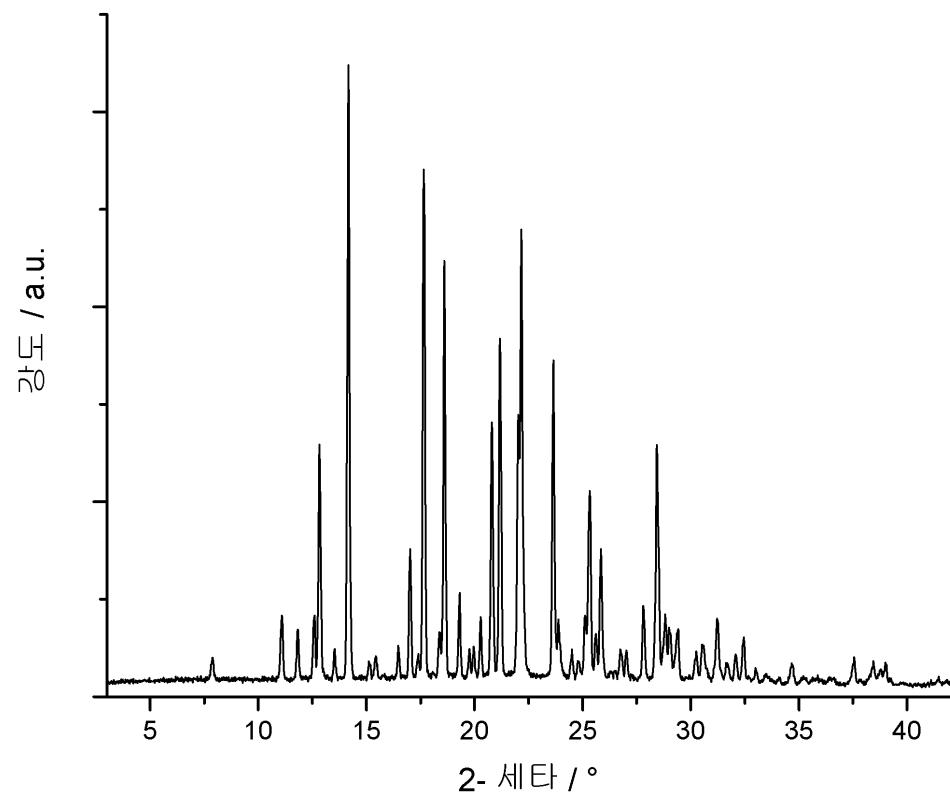
도면20



도면21



도면22



도면23

