


| | |
|---|---|
|  (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2014-0034862 (43) 공개일자 2014년03월20일 |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4162</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7034363 (22) 출원일자(국제) 2012년06월25일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2013년12월24일 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/043924 (87) 국제공개번호 WO 2013/003250 국제공개일자 2013년01월03일 (30) 우선권주장 61/502,497 2011년06월29일 미국(US) | (71) 출원인 머크 샤프 앤드 돔 코포레이션 미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스 트 링컨 애비뉴 126 머크 샤프 앤드 돔 리미티드 영국 허트포드셔 이엔11 9비유 호테스돈 허트포드 로오드 (72) 발명자 자쿠토, 마이클, 제이. 미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애 비뉴 126 던, 로버트, 에프. 미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애 비뉴 126 (뒷면에 계속) (74) 대리인 심미성, 양영준, 양영환 |

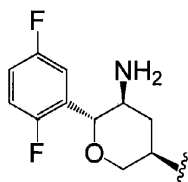
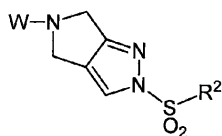
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 키랄 디펩티딜 펩티다제-IV 억제제의 제조 방법

(57) 요약

화학식 I (W는 P이고, 여기서 P는 아민 보호기임)의 피라졸로피롤리딘의 제조 방법에 제공된다. 이들 화합물은 제2형 당뇨병의 치료를 위한 디펩티딜 펩티다제-IV 억제제의 합성에 있어서 유용하다. 또한 상기 방법으로부터 수득된 유용한 중간체가 제공된다.

<화학식 I>



(72) 발명자

모멘트, 아론, 제이.

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

제이니, 제이콥, 엠.

미국 10023 뉴욕주 뉴욕 에이퍼티 #1505 웨스트 7 2번가 50

리버만, 데이비드

영국 이엔11 9비유 호데스돈 허트포드셔 허트포드 로드 허트포드셔

원, 페이

영국 이엔11 9비유 호데스돈 허트포드셔 허트포드 로드 허트포드셔

브레메이어, 나딘

영국 이엔11 9비유 호데스돈 허트포드셔 허트포드 로드 허트포드셔

스콧, 제레미

영국 이엔11 9비유 호데스돈 허트포드셔 허트포드 로드 허트포드셔

퀴스, 제프리, 티.

미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

탄, 루쉬

미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

천, 창하오

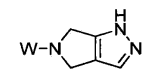
미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링클론 애비뉴 126

특허청구의 범위

청구항 1

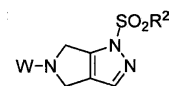
하기 화학식 III의 화합물의 술폰닐화; 및

<화학식 III>

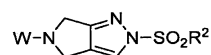


하기 화학식 I' 및 하기 화학식 I의 화합물의 혼합물의 이성질체화

<화학식 I'>

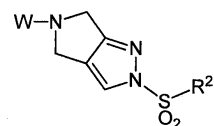


<화학식 I>



를 포함하며, 여기서 화학식 III의 화합물의 술폰닐화 및 술폰닐화된 화학식 III의 이성질체화는 화학식 III의 화합물을 적어도 하나의 적합한 유기 용매 중에서 술폰닐화제 및 적어도 하나의 염기와 혼합하는 것을 포함하는 것인 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>

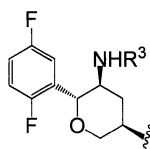


상기 식에서, R²는

C₁₋₆ 알킬 및

C₃₋₆ 시클로알킬

로 이루어진 군으로부터 선택되고;



W는 수소; P (여기서 P는 아민 보호기임); 또는
민 보호기임)이다. (여기서 R³은 수소 또는 P이고, 여기서 P는 아민 보호기임)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 일-단계 방법으로서 수행되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 III의 화합물의 술폰닐화 및 술폰닐화된 화합물 I 및 I'의 중간체 혼합물의 이성질체화가 화학식 III의 화합물, 술폰닐화제 및 적합한 염기를 적합한 용매 중에서 조합하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 술폰닐화제가 MsCl이고, 염기가 NaHMDS이고, 용매가 THF 및 DMF의 혼합물을 포함하는 것인 방

법.

청구항 5

제1항에 있어서, 이-단계 방법으로서 수행되는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 제1 단계가 화학식 III의 화합물, 술폰화제, 제1 염기를 적합한 제1 용매 중에서 혼합하는 것을 포함하는 것인 화학식 III의 화합물의 술폰화인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 술폰화제가 MsCl이고, 제1 염기가 TEA이고, 제1 용매가 MeTHF인 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 제2 단계가, 메실화된 화학식 III의 화합물, 제2 염기를 적합한 제2 용매 중에서 혼합하는 것을 포함하는 화학식 I 및 화학식 I'의 화합물의 혼합물의 이성질체화인 방법.

청구항 9

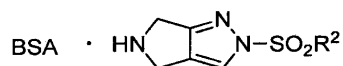
제8항에 있어서, 제2 염기가 KOtBu 또는 NaHMDS이고, 제2 용매가 MeTHF 또는 DMAc인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 I로의 전환이 70% 초과인 방법.

청구항 11

화학식 I의 벤젠술폰산 (BSA) 염인 화합물.



상기 식에서, R²는

C₁₋₆ 알킬; 및

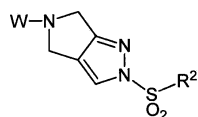
C₃₋₆ 시클로알킬

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 12

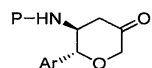
하기 화학식 I (여기서 W는 H임)의 염을 형성하는 단계; 및

<화학식 I>

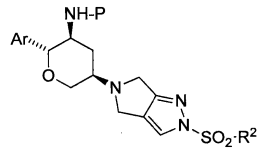


화학식 I의 염과 하기 화학식 IV의 케톤의 환원성 아미노화를 통해 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계

<화학식 IV>

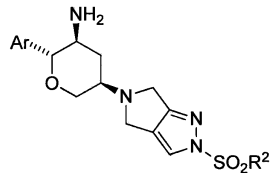


<화학식 II>



를 포함하는 하기 화학식 IIa의 화합물의 제조 방법.

<화학식 IIa>



상기 식에서, Ar은 1 내지 5개의 R¹ 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

각각의 R¹은 독립적으로

플루오린,

염소,

1 내지 5개의 플루오린으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및

1 내지 5개의 플루오린으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시

로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는

C₁₋₆ 알킬; 및

C₃₋₆ 시클로알킬

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 13

제12항에 있어서, 화학식 II의 보호기를 제거하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 탈보호된 화학식 II를 재결정시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 2,5-디플루오로페닐이고, R²가 메틸이고, 화학식 I의 화합물의 염이 BSA 염인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 제2형 당뇨병의 치료를 위한 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP-4) 억제제를 제조하는데 있어서 유용한 중간체인 피라졸로피롤리딘의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

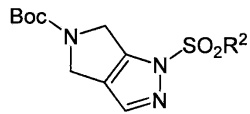
배경기술

[0001]

[0002] 본 발명은 제약상 활성 피라졸로피롤리딘의 제조 방법에 있어서 신규한 합성 방법, 및 제약상 활성 화합물의 제조 방법에 있어서 피라졸로피롤리딘 중간체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 개시된 방법에 유용한 중간체에 관한 것이다.

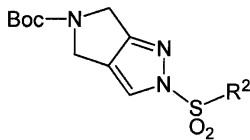
[0003] 피라졸로피롤리딘의 합성은 이미 PCT 국제 특허 출원 WO 2010/056708에 기재되어 있다. WO 2010/056708의 중간체 6에 교시된 합성으로 화학식 Ia 및 Ib의 생성물의 1:1 혼합물을 생성하였다.

[0004] <화학식 Ia>



[0005]

[0006] <화학식 Ib>

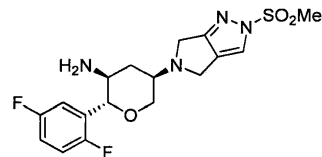


[0007]

[0008] WO 2010/056708에서는 칼럼 크로마토그래피에 의해 원하는 생성물 Ib를 분리하는 추가 단계를 교시하였다.

[0009] WO 2010/056708에 기재된 화학식 Ib의 피라졸로피롤리딘은 효과적인 DPP-IV 억제제, 예컨대 화학식 IIb를 합성하는 방법에 사용된다.

[0010] <화학식 IIb>



[0011]

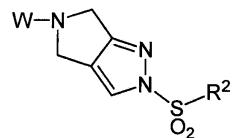
[0012] 더 많은 퍼센트의 원하는 피라졸로피롤리딘 구조이성질체 생성물을 생성하는, 구조이성질체-선택적 방법이 바람직하였다. 본 발명자들은 이제, 피라졸로피롤리딘의 술폰화 및 술폰화된 피라졸로피롤리딘의 이성질체화를 포함하는, 효율적인 구조이성질체-선택적 방법을 발견하였다.

발명의 내용

[0013] <발명의 개요>

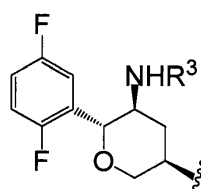
[0014] 본 발명은 화학식 I의 구조이성질체-선택적 피라졸로피롤리딘의 제조 방법에 관한 것이다.

[0015] <화학식 I>



[0016]

[0017] 상기 식에서, R²는 C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0018] W는 수소; P (여기서 P는 아민 보호기임); 및 (여기서 R³은 수소 또는 P이고, 여기서 P는

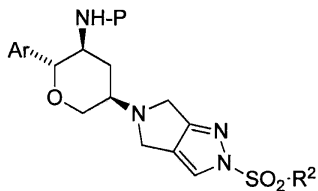
아민 보호기임)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0019] 상기 방법은 피라졸로피롤리딘의 술폰닐화 및 술폰닐화된 피라졸로피롤리딘의 이성질체화를 포함한다. 반응 조건에 따라, 상기 방법은 일-단계 방법 또는 이-단계 방법으로서 수행될 수 있다.

[0020] 특정 실시양태에서, 술폰닐화는 특별히 메실화이다. 특정 실시양태에서, 방법이 일-단계, 즉 "원 포트(one pot)" 방법인 경우, 상기 방법은 피라졸로피롤리딘의 메실화 및 메실화된 피라졸로피롤리딘의 이성질체화를 포함한다. 다른 실시양태에서, 방법이 이-단계 방법인 경우, 제1 단계는 피라졸로피롤리딘의 메실화이고 제2 단계는 메실화된 피라졸로피롤리딘의 이성질체화이다.

[0021] 화학식 I (여기서 W는 H임)의 피라졸로피롤리딘으로부터 수득된 신규한 염 또한 본원에 기재되어 있다. 이러한 염은, WO 2010/056708에 기재된 바와 같이, 화학식 II의 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP-4)의 제조 방법에 사용될 수 있다.

[0022] <화학식 II>



[0023]

[0024] 상기 식에서, Ar은 1 내지 5개의 R¹ 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0025] 각각의 R¹은 독립적으로

[0026] 플루오린,

[0027] 염소,

[0028] 1 내지 5개의 플루오린으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 및

[0029] 1 내지 5개의 플루오린으로 임의로 치환된 C₁₋₆ 알콕시

[0030] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

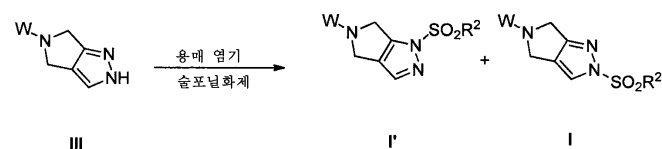
[0031] 이러한 화학식 II의 DPP-IV 억제제는 제2형 당뇨병의 치료에 유용하다. DPP-4 억제제는 테트라히드로피란-5-온의 환원성 아미노화 및 1급 아민 보호기의 제거에 의해 합성될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] <발명의 상세한 설명>

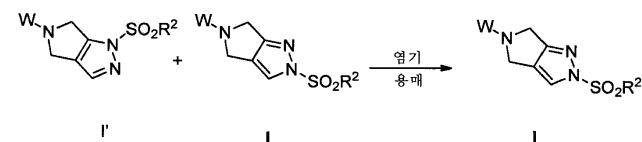
[0033] 본 발명의 방법은

[0034] (a) 화학식 III의 화합물의 술폰닐화:



[0035]

[0036] (b) 술폰닐화된 화학식 III의 이성질체화:



[0037]

[0038] (c) 화학식 I의 화합물의 생성

[0039] <화학식 I>

[0040]

[0041] 을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 포함한다.

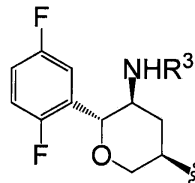
[0042] <화학식 I>

[0043]

[0044] 상기 식에서, R^2 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0045]

W는 수소; P (여기서 P는 아민 보호기임); 및
아민 보호기임)로 이루어진 군으로부터 선택된다.



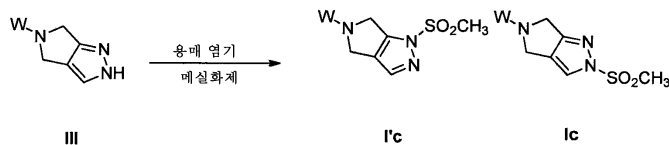
(여기서 R^3 은 수소 또는 P이고; 여기서 P는

[0046]

본원에 기재된 화합물의 화학식에서 사용된 바와 같이, P는 아민 보호기이다. 적합한 1급 아민 보호기의 예로는 t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (CBz), 9-플루오레닐메틸-옥시카르보닐 (Fmoc), 알릴옥시카르보닐 (Allyloc), 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 아세틸, 포밀, 프탈로일, 벤조일, 페닐, 저급 알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 t-부틸 및 피발로일을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 아민 보호기의 한 실시양태는 유기 용매 중에서 수성 HCl, 황산, HBr, HBF_4 , 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 및 트리플루오로아세트산과 같은 산성 조건 하에 제거될 수 있는 Boc이다.

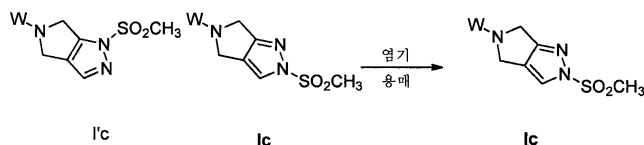
[0047]

(a) 화학식 III의 화합물의 메실화:



[0048]

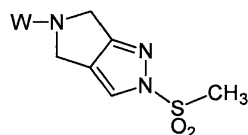
[0049] (b) 메실화된 화학식 III의 이성질체화:



[0050]

[0051] (c) 화학식 Ic의 화합물의 생성

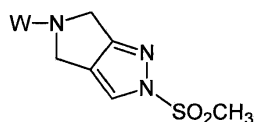
[0052] <화학식 Ic>



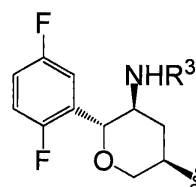
[0053]

[0054] 을 포함하는, 화학식 Ic의 화합물의 제조 방법 또한 본원에 기재되어 있다.

[0055] <화학식 Ic>



[0056]



[0057] 상기 식에서, W는 수소; P (여기서 P는 아민 보호기임); 및 (여기서 R³은 수소 또는 P이고; 여기서 P는 아민 보호기임)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

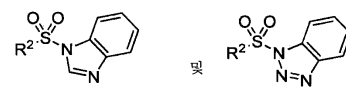
[0058] 술폰화 또는 메실화, 및 술폰화 또는 메실화된 피라졸로피리딘의 이성질체화는, 반응 조건에 따라, 일-단계 방법 또는 이-단계 방법으로 수행될 수 있다.

[0059] 일-단계 방법

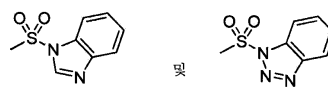
[0060] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 일-단계 방법이고, 여기서 피라졸로피리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물은 술폰화되고 술폰화된 피라졸로피리딘은 추가로 일-단계로, 즉 "원 포트" 방법으로 이성질체화된다. 일-단계는 피라졸로피리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물을 술폰화제 및 적어도 하나의 염기와 적합한 용매 중에서 조합하는 것을 포함한다.

[0061] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 일-단계 방법이고, 여기서 피라졸로피리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물은 메실화되고 메실화된 피라졸로피리딘은 추가로 일-단계로, 즉 "원 포트" 방법으로 이성질체화된다. 일-단계는 피라졸로피리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물을 메실화제 및 염기와 적합한 용매 중에서 조합하는 것을 포함한다.

[0062] 적합한 술폰화제로는 R²SO₂Cl, R²SO₂Br 및 R²SO₂-O-SO₂R², (여기서 R²는 C₁₋₆ 알킬 및 C₃₋₆ 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. R²가 알킬인 예에서, 적합한 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. R²가 시클로알킬인 예에서, 적합한 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.



[0063] 적합한 메실화제로는 MsCl, MsBr, Ms-O-Ms, (여기서 Ms는 메실)를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 일-단계 방법에 특히 적합한 메실화제는 MsCl이다.



[0064] 적합한 염기로는 TMG, LDA, Cs₂CO₃, K₃PO₄, Na₂CO₃, K₂CO₃, iPrMgCl, TEA, DABCO, DMAP, DBU, KOtBu, 후니그 (Hunig) 염기 (iPr₂NEt), NaHMDS, Cs₂CO₃을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 일-단계 방법에 특히 적합한 염

기는 TEA 또는 NaHMDS이다.

[0065] 적합한 용매로는 EtOAc, IPAc, NMP, DMF, DMAc, IPA, MeCN, MeOH, MTBE, PhMe, THF, MeTHF 및 그의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 특히 적합한 용매로는 MeTHF, THF 및 DMAc를 포함한다. 일-단계 방법에 특히 적합한 용매는 THF 및 DMAc 또는 그의 조합이다.

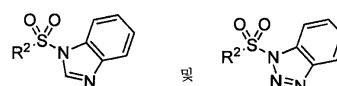
[0066] 특정 실시양태에서, 방법이 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물의 술폰화 또는 메실화, 및 술폰화 또는 메실화된 피라졸로피롤리딘의 이성질체화를 포함하는 일-단계 방법인 경우, 일-단계는 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 적합한 용기 용매 중에서 술폰화제 또는 메실화제 및 염기와 조합되어 70% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환되는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서는, 75% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서는, 80% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서는, 85% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서는, 90% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서는, 91% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서는, 92% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서는, 93% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서는, 94% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서는, 95% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 원하는 술폰화 또는 메실화된 이성질체, 예컨대 화학식 I로 전환된다.

[0067] 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 70% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 75% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 80% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 85% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 90% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 91% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 92% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 93% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 94% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다. 한 실시양태에서 화학식 III의 화합물은 95% 초과 화학식 III이 화학식 Ic로 전환될 때까지 THF 및 DMAc에서 MsCl 및 NaHMDS와 조합된다.

[0068] 이-단계 방법

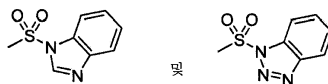
[0069] 다른 실시양태에서 방법은 제1 단계가 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물의 술폰화를 포함하는 이-단계 방법이다. 술폰화 단계는 피라졸로피롤리딘을 술폰화제 및 제1 염기와 적합한 제1 유기 용매 중에서 조합하는 것을 포함한다. 제2 단계는 술폰화된 피라졸로피롤리딘을 제2 염기와 적합한 제2 유기 용매 중에서 조합하는 것을 포함하는 술폰화된 피라졸로피롤리딘의 이성질체화이다.

[0070] 다른 실시양태에서 방법은 본 발명의 방법에서 제1 단계가 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물의 메실화인 이-단계 방법이다. 한 실시양태에서 본 발명의 방법에서 제1 단계는 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 메실화제 및 제1 염기와 적합한 제1 유기 용매 중에서 조합되는 메실화이다.



[0071] 적합한 술폰화제로는, R^2SO_2Cl , R^2SO_2Br 및 $R^2SO_2Cl-O-R^2SO_2Cl$, (여기서 R^2 는 C_{1-6} 알킬; 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨)를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. R^2 가 알킬

인 예에서, 적합한 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. R^2 가 시클로알킬인 예에서, 적합한 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.



[0072] 적합한 메실화제로는 $MsCl$, $MsBr$, $Ms-O-Ms$, 를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 이-단계 방법에 특히 적합한 메실화제는 $MsCl$ 이다.

[0073] 적합한 제1 염기로는 TMG , LDA , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $iPrMgCl$, TEA , $DABCO$, $DMAP$, DBU , $KOtBu$, 후니그 염기, $NaHMDS$, Cs_2CO_3 을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 술폰화 단계에 특히 적합한 제1 염기는 TEA , $KOtBu$ 또는 $NaHMDS$ 이다. 메실화 단계에 특히 적합한 제1 염기는 TEA , $KOtBu$ 또는 $NaHMDS$ 이다. 이-단계 방법에 특히 적합한 제1 염기는 $KOtBu$ 이다.

[0074] 적합한 제1 용매로는 $EtOAc$, $IPAc$, NMP , DMF , $DMAc$, IPA , $MeCN$, $MeOH$, $MTBE$, $PhMe$, THF , $MeTHF$ 및 그의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 특히 적합한 제1 용매로는 $MeTHF$, THF 및 $DMAc$ 를 포함한다. 이-단계 방법에 특히 적합한 제1 용매는 $MeTHF$ 이다.

[0075] 방법이 이-단계 방법인 실시양태에서, 본 발명의 방법의 제1 단계는, 화학식 III이 술폰화제 또는 메실화제 및 제1 염기와 적합한 제1 유기 용매 중에서 조합되어 90% 초과 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물이 술폰화 또는 메실화된 화합물, 예컨대 화합물 I' 및 I 또는 I'c 및 Ic로 전환되는, 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 III의 화합물의 술폰화 또는 메실화이다. 또 다른 실시양태에서, 91% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 92% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 93% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 94% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 95% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 96% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 97% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 98% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 99% 초과 피라졸로피롤리딘이 술폰화 또는 메실화된 화합물로 전환된다.

[0076] 한 실시양태에서, 방법이 이-단계 방법인 경우, 제1 단계는, $MsCl$ 을 화합물 I'c 및 Ic로의 90% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 화학식 III 및 트리에틸아민의 혼합물에 첨가하는, 화학식 III의 메실화이다. 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 91% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다. 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 92% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다. 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 93% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다. 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 94% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다. 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 95% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다.

[0077] 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 96% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다. 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 97% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다. 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 98% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다. 또 다른 실시양태에서는, 화학식 III을 화합물 I'c 및 Ic로의 99% 초과 전환이 얻어질 때까지 $MeTHF$ 중 트리에틸아민, 및 $MsCl$ 의 혼합물에 첨가한다.

[0078] 한 실시양태에서, 방법이 이-단계 방법인 경우, 제2 단계는 적합한 제2 유기 용매 중에서 적합한 제2 염기를 사용한 술폰화된 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 I' 및 I의 화합물의 이성질체화이다. 한 실시양태에서 본 발명의 방법의 제2 단계는 적합한 제2 유기 용매 중에서 적합한 제2 염기를 사용한 메실화된 피라졸로피롤리딘, 예컨대 화학식 I'c 및 Ic의 화합물의 이성질체화이다.

[0079] 이성질체화 단계에 적합한 제2 염기로는 TMG , LDA , Cs_2CO_3 , LDA , K_3PO_4 , $NaHMDS$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $iPrMgCl$, TEA ,

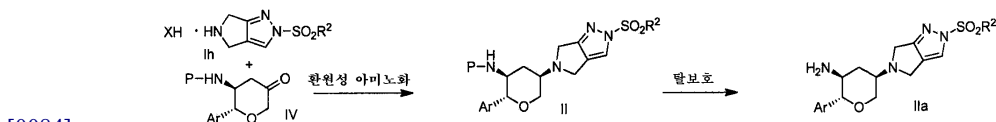
DABCO, DMAP, DBU, NaOtBu, KOTBu, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{OH}^-$, 후니그 염기, NaOH을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 이성질체화 단계에 특히 적합한 제2 염기는 NaHMDs 및 KOTBu이다.

[0080] 적합한 제2 용매로는 EtOAc, IPAc, NMP, DMF, DMAc, IPA, MeCN, MeOH, MTBE, PhMe, THF, MeTHF 및 그의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 특히 적합한 제2 용매는 DMAc이다.

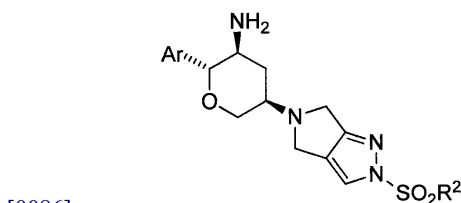
[0081] 한 실시양태에서는, 적합한 제2 염기를 I' 및 I의 I로의 70% 초과 전환이 얻어질 때까지 I' 및 I의 혼합물 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, I' 및 I의 혼합물을 I' 및 I의 I로의 75% 초과 전환이 얻어질 때까지 적합한 제2 염기 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, 적합한 제2 염기를 I' 및 I의 I로의 80% 초과 전환이 얻어질 때까지 I' 및 I의 혼합물 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, I' 및 I의 혼합물을 I' 및 I의 I로의 85% 초과 전환이 얻어질 때까지 적합한 제2 염기 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, I' 및 I의 혼합물을 I' 및 I의 I로의 90% 초과 전환이 얻어질 때까지 적합한 제2 염기 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, I' 및 I의 혼합물을 I' 및 I의 I로의 95% 초과 전환이 얻어질 때까지 적합한 제2 염기 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, I' 및 I의 혼합물을 I' 및 I의 I로의 96% 초과 전환이 얻어질 때까지 적합한 제2 염기 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, I' 및 I의 혼합물을 I' 및 I의 I로의 97% 초과 전환이 얻어질 때까지 적합한 제2 염기 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, I' 및 I의 혼합물을 I' 및 I의 I로의 98% 초과 전환이 얻어질 때까지 적합한 제2 염기 및 제2 용매에 첨가한다. 한 실시양태에서는, I' 및 I의 혼합물을 I' 및 I의 I로의 99% 초과 전환이 얻어질 때까지 적합한 제2 염기 및 제2 용매에 첨가한다.

[0082] DPP-IV 억제제의 제조 방법

[0083] 또한 본 발명은, W가 H이고; R^2 가 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우, 화학식 I의 염을 형성하는 단계; 화학식 Ih 및 화학식 IV의 케톤의 환원성 아미노화를 통해 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계; 및 화학식 II의 보호기를 제거하여 화학식 IIa의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 IIa의 DPP IV 억제제의 제조 방법에 관한 것이다.



[0085] <화학식 IIa>



[0087] 상기 식에서, Ar은 1 내지 5개의 R^1 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0088] 각각의 R^1 은 독립적으로

[0089] 플루오린,

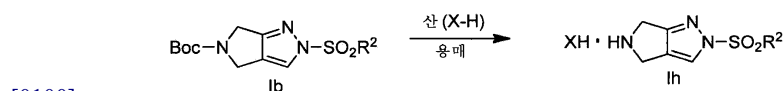
[0090] 염소,

[0091] 1 내지 5개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 및

[0092] 1 내지 5개의 플루오린으로 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시

[0093] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0094] R^2 는
- [0095] C_{1-6} 알킬; 및
- [0096] C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0097] 본원에 기재된 화합물의 화학식에서 사용된 바와 같이, R^2 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, R^2 는 C_{1-6} 알킬이다. 적합한 알킬로는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 C_{3-6} 시클로알킬이다. 적합한 시클로알킬로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0098] 제1 단계는 탈보호하고 화학식 I의 화합물의 염을 형성하는 것이다. 제2 단계는 화학식 I의 화합물의 염 형태 및 적합한 케톤을 사용하여 환원성 아미노화 방법을 통해 화학식 II의 화합물을 형성하는 것이다. 마지막 단계는 화학식 II의 화합물의 보호기를 제거하여 화학식 IIa의 화합물을 형성하는 것이다.
- [0099] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은, 아민 보호기를 갖는다. 적합한 1급 아민 보호기의 예로는, t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 벤질옥시카르보닐 (CBz), 9-플루오레닐메틸-옥시카르보닐 (FMOC), 아세틸, 포밀, 프탈로일, 벤조일, 페닐, 저급 알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 t-부틸 및 피발로일을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 어떤 보호기를 사용하였는지에 따라, 당업계에 공지된 방법을 이용하여 보호기를 제거할 수 있다. 일단 보호기가 제거되면 당업계에 공지된 방법을 이용하여 염을 형성할 수 있다. 한 실시양태에서 제1 단계는 보호기의 제거 및 염의 형성이다. 아민 보호기의 한 실시양태는 수성 HCl, BSA, TSA, 수성 황산, 및 트리플루오로아세트산과 같은 산성 조건 하에 유기 용매 중에서 제거될 수 있는 Boc이다. 산으로부터의 시작은 작업상 간소화를 더 많이 허용한다.



- [0101] 적합한 산으로는 황산, 트리플루오로아세트산, HBr, HCl, R^5SO_3H (여기서 R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬 또는 아릴임)을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 적합한 술폰산으로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 (TSA) 및 벤젠술폰산 (BSA)을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 바람직한 염은 BSA이다.
- [0102] 적합한 용매로는 EtOAc, IPAc, NMP, DMF, DMAc, i-PrAc, MeCN, MeOH, MTBE, PhMe, THF, MeTHF 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 바람직한 용매는 i-PrAc (화학식 1h (여기서 X = $PhSO_3$))이다.
- [0103] 한 실시양태에서, 바람직한 염은 BSA이고 용매는 i-PrAc이며 피라졸 BSA 염이 생성되었다.
- [0104] 이어서 피라졸 염은 적합한 케톤과 조합되어 환원성 아미노화 방법을 통해 화학식 II의 화합물을 형성한다. 환원성 아미노화를 가능하게 하는 적합한 환원제로는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 나트륨 보로하이드라이드, 및 데카보란을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 얻어진 화합물을 이어서 탈보호하여 화학식 IIa의 화합물을 형성한다. 화학식 IIa의 화합물을 추가로 정제할 수 있다. 바람직한 정제 방법은 화학식 IIa의 재결정이다. 정제 단계는 유기 불순물 및 무기 불순물을 둘 다 없애주고, 제제화 전에 최종 형태 및 입자 속성을 설정한다. 재결정은 임의의 적합한 용매계에서 수행될 수 있고, 적합한 용매로는 EtOAc, i-PrAc, NMP, DMF, DMAc, MeCN, MeOH, MTBE, PhMe, THF, 헵탄, 헥산, MeTHF 또는 이들의 조합을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 한 실시양태에서 입자 크기 조절과 함께 (형태 II)에서 (형태 I)로의 화학식 II의 화합물의 정제는 THF/헵탄 용매계에서 수행된다.

- [0105] 신규한 방법을 이용하는 대표적인 실험 절차는 하기에 기재되어 있다. 예시의 목적을 위해, 다음의 실시예는 2-(메틸술포닐)-2,4,5,6-테트라하드로피콜로[3,4-c]피라졸의 제조 방법에 관한 것이다. 그러나, 본 발명은 하기 기재된 실시예에서의 특정 반응물 및 반응 조건으로 한정되지 않는다.

[0106] 약어:

[0107] Ar = 아릴

| | |
|--------|--|
| [0108] | Boc = tert-부틸옥시카르보닐 |
| [0109] | Bs = 벤젠술포닐 |
| [0110] | CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸 |
| [0111] | CH ₂ Cl ₂ = 디클로로메탄 |
| [0112] | Cp = 시클로펜타디에닐 |
| [0113] | Cs ₂ CO ₃ = 탄산세슘 |
| [0114] | d = 일(들) |
| [0115] | DABCO = 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 |
| [0116] | DBU = 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운테스-7-엔 |
| [0117] | DMAC = N,N-디메틸아세트아미드 |
| [0118] | DMAP = 4-디메틸아미노피리딘 |
| [0119] | DMF = N,N-디메틸포름아미드 |
| [0120] | DMS = 디메틸설파이드 |
| [0121] | Et = 에틸 |
| [0122] | EtOAc = 에틸 아세테이트 |
| [0123] | h = 시간(들) |
| [0124] | HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0125] | <i>i</i> -PrAc = 이소프로필 아세테이트 |
| [0126] | <i>i</i> Pr = 이소프로필 |
| [0127] | <i>i</i> PrMgCl = 이소프로필마그네슘 클로라이드 |
| [0128] | L = 리터(들) |
| [0129] | K ₃ PO ₄ = 인산칼륨 |
| [0130] | K ₂ CO ₃ = 탄산칼륨 |
| [0131] | KOtBu = 칼륨 t-부톡시드 |
| [0132] | LDA = 리튬 디이소프로필아미드 |
| [0133] | MeCN = 아세토니트릴 |
| [0134] | Me = 메틸 |
| [0135] | MeOH = 메탄올 |
| [0136] | MeTHF = 메틸테트라히드로푸란 |
| [0137] | min = 분(들) |
| [0138] | mL = 밀리리터(들) |
| [0139] | Ms = 메실 |
| [0140] | MTBE = 메틸 tert-부틸 에테르 |
| [0141] | Na ₂ CO ₃ = 탄산나트륨 |
| [0142] | NMP = N-메틸-2-피롤리돈 |

[0143] Ph = 페닐

[0144] PhMe = 페닐메틸

[0145] rt = 실온

[0146] t-amylOH = t-아밀 알콜

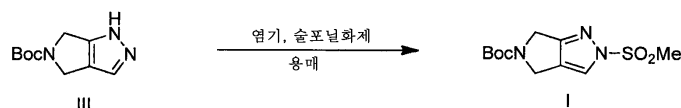
[0147] TEA = 트리에틸아민

[0148] THF = 테트라히드로푸란

[0149] TMG = 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘

[0150] 특정 출발 물질 및 시약은 시판되거나 화학 과학 또는 특허 문헌에 공지되어 있다. 정제 절차로는, 예를 들어 증류, 결정화, 및 정상 또는 역상 고성능 액체 크로마토그래피를 포함한다.

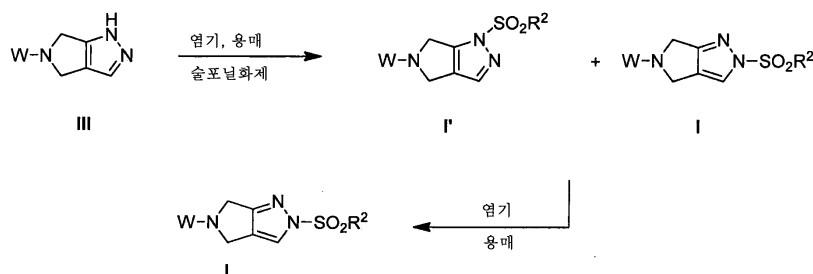
[0151] <반응식 I>



[0152]

[0153] 화학식 III의 화합물을 열기 및 용매에 첨가한다. 냉각하면서 술폰닐화제를 첨가한다. 첨가가 완료된 후 조 (bath)를 제거한다. 전환이 완료된 후 반응을 정지시킨다.

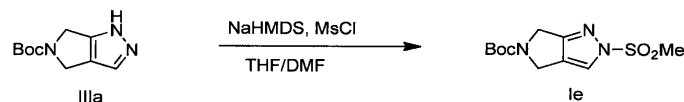
[0154] <반응식 II>



[0155]

[0156] 화학식 III의 화합물을 열기 및 용매에 첨가한다. 냉각하면서 술폰닐화제를 첨가한다. 첨가가 완료된 후 조를 제거한다. 전환이 완료된 후 반응을 정지시킨다. 생성된 I' 및 I의 혼합물을 수득하고 제2 열기 및 용매를 첨가하였다.

[0157] 실시예 1



[0158]

[0159] 100 ml 플라스크를 2.09 g의 화학식 IIIa의 피라졸 및 21 ml DMF로 채웠다. 생성된 용액을 냉각하고 16.5 ml의 NaHMDS 용액 (THF 중 1.0M)을 첨가하여 $Ti < -12^{\circ}C$ 가 되었다. 이어서 용액을 $Ti = -20^{\circ}C$ 로 냉각하였다. 이어서 1.718 g의 MsCl을 4 h에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 용액을 16h 동안 $Ti = -20^{\circ}C$ 에서 노화시켜, 95% 전환 및 22:1 선택성에 이르게 되었다.

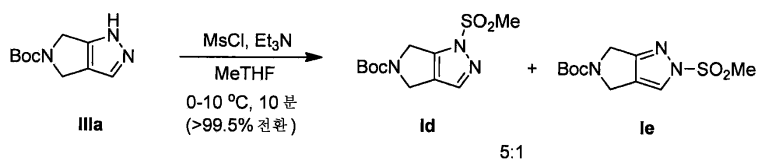
[0160] 물 (40 ml)을 사용하여 반응을 키텔하였다. 생성된 용액을 분별 깔대기로 옮기고 i-PrAc (30 ml)로 추출하였다. 상을 분리한 후, 수성/DMF 상을 i-PrAc (10 ml)로 추출하였다. 합한 i-PrAc 상을 2.5 g 총 생성물 (83% AY)에 대해 분석하였다.

[0161] i-PrAc 용액을 10% LiCl (2 × 5 ml), 이어서 염수 (5 ml)로 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고 7 ml 총 부피로 농축시켰다. 이를 1 ml의 i-PrAc와 함께 50 ml 플라스크로 옮겼다. 시딩은 결정화를 유도하였다. n-헵탄 (14 ml)을 2h에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 슬러리를 14h 동안 노화시켰다. 생성물을 여과

에 의해 분리하였다. LC-MS: 288.25 (M+1).

[0162] 실시예 2

[0163] 단계 1

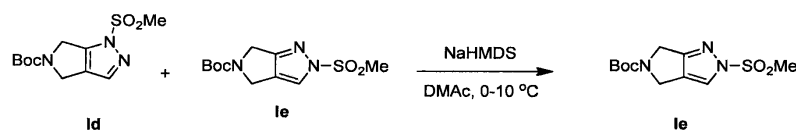


[0164]

[0165] 50 ml 플라스크를 IIIa (2.09g), MeTHF (16 ml) 및 Et₃N (1.21 g)으로 채우고 생성된 용액을 빙조에서 냉각시켰다. MsCl (1.26 g)을 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 용액을 10분 동안 노화시켜, 99% 초과가 전환되었다.

[0166] 물 (6 ml)을 사용하여 반응을 퀸칭하고, 수성 상을 폐기시켰다. 유기 상을 포화 염수 (4 ml)로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 여과하고 DMAc로 용매 전환을 실시하였다. LC-MS: 288.25 (M+1).

[0167] 단계 2

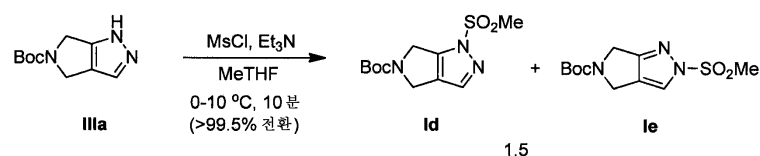


[0168]

[0169] 50 ml 재킷 용기를 건조시킨 DMAc (12 ml) 용액으로 채우고, 이를 Ti=-10°C로 냉각하였다. NaHMDS 용액 (THF 중 0.5 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 16 h 동안 Ti=-10°C에서 노화시켰다. Ie:Id의 비율은 그 때 96:4였다. 1 ml의 15% 시트르산을 사용하여 반응을 퀸칭하고, 이어서 H₂O (16 ml)를 서서히 첨가하였다. 2h 후, 결정질 생성물 Ie를 여과에 의해 분리하였다. 케이크를 6:4 H₂O:DMAc (10 ml), 이어서 H₂O (10 ml)로 치환 세척하였다. 건조시켜 2.15 g의 Ie를 수득하였다. LC-MS: 288.25 (M+1).

[0170] 실시예 3

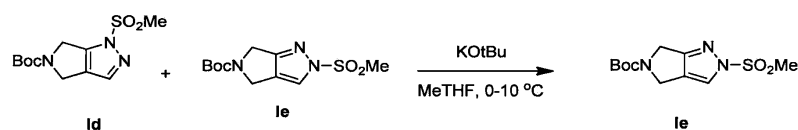
[0171] 단계 1



[0172]

[0173] 실시예 2에 기재된 바와 같이 MsCl 및 Et₃N을 사용하여 MeTHF 중에서 단계 1을 수행하였다. 후처리를 수행한 후, 용액을 일정 부피/공비 조건 하에 MeTHF를 사용한 증류를 통해 (15 ml)의 최종 부피까지 건조시키고, 단계 2로 진척시켰다. LC-MS: 288.25 (M+1).

[0174] 단계 2



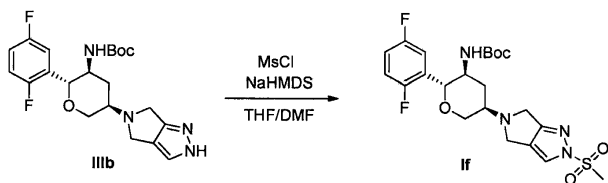
[0175]

[0176] 50 ml 재킷 용기를 건조시킨 MeTHF (12 ml) 용액으로 채우고, 이를 Ti=-10°C로 냉각하였다. KOtBu (0.056 g)를 고체로서 첨가하였다.

[0177] 3h 후 15 중량% 수성 시트르산 (2.5 ml)을 사용하여 용액을 퀸칭하고, 이어서 실온으로 가온시켰다. 상을 분리

하고, 수성 상을 MeTHF (2 ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 반-염수 (4 ml)로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 생성된 용액을 분석하였다: 2.43 g 원하는 생성물 **Ie** (85% 수율). LC-MS: 288.25 (M+1).

[0178] 실시예 4

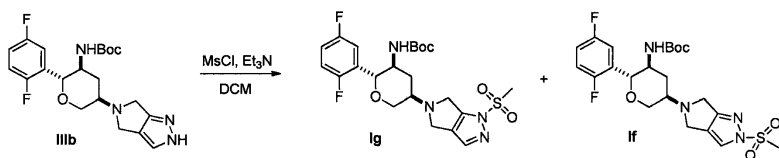


1L 반응 용기를 피라졸 **IIIb** (33.9g, 81.0 mmol) 및 DMF (362 ml)로 채웠다. 생성된 용액을 $Ti = -15^{\circ}C$ 로 냉각하고 NaHMDS 용액 (THF 중 1.0 M 133 ml)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. NaHMDS 충전의 완료 후, 용액을 $Ti = -15^{\circ}C$ 에서 20분 동안 교반하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (10.04 ml, 129 mmol)를 5 시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 추가 12h 동안 노화시켰다. 반응 온도를 $Ti = 0^{\circ}C$ 로 조절하고, 이어서 물 (108 ml)을 1h에 걸쳐 첨가하였다. 고형물을 여과하였다. 케이크를 1:1 DMF:물 (125 ml)로 치환 세척하고, 이어서 물 (108 ml)로 치환 세척하였다.

진공 건조 후, 생성물을 필터 포트로부터 수거하였다. 수율은 31.9 g의 **If** (79% 수율)이었다. LC-MS: 499.10 (M+1).

[0182] 실시예 5

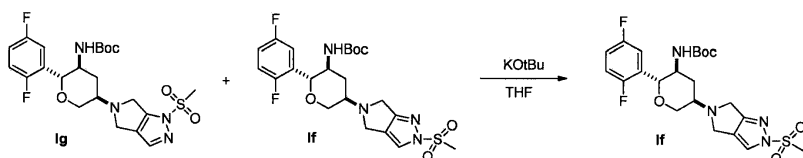
[0183] 단계 1



1L 반응 용기를 피라졸 **IIIb** (10.0 g, 22.6 mmol) 및 DCM (180 ml)으로 채웠다. 생성된 용액을 주위 온도에서 기계적으로 교반하였다. 이어서 트리에틸아민 (3.43 g, 33.9 mmol)을 첨가하였다. 용액을 주위 온도에서 20분 동안 교반하고, 후속적으로 $Ti = 0^{\circ}C$ 로 냉각하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (3.36 g, 29.4 mmol)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 충전 완료시, 반응물을 주위 온도에서 노화시키고 20분 동안 교반하였다.

1N HCl (180 ml)을 사용하여 반응을 켄칭하고, 분별 깔대기로 옮겼다. 상을 분리한 후, 유기 DCM 층을 물 (180 ml)로 세척하였다. DCM을 회전 증발에 의해 제거하고 생성물 혼합물을 THF (300 ml 전체 부피)로 용매 전환시켰다. THF 중 **Ig** 및 **If**의 불균일 혼합물 (**If**:**Ig** = 1:9)을 단계 2로 진행시켰다. LC-MS: 499.10 (M+1).

[0187] 단계 2

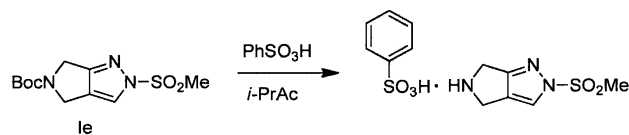


500 ml 용기를 **Ig/If** 슬러리로 채웠다. 이어서 THF 중 KOtBu의 용액 (1M 용액 9.5 ml, 9.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 16h 동안 교반하여, **If**:**Ig** = 99:1의 비율이 되었다. 이어서 헵탄 (80 ml)을 30분에 걸쳐 반응 슬러리에 첨가하였다.

고형물을 여과하였다. 케이크를 9:1 THF:헵탄 (10 ml)으로 치환 세척하고, 이어서 헵탄 (10 ml)으로 치환 세척하였다. 진공 건조 후, 생성물을 필터 포트로부터 수거하였다. 수율은 8.4 g의 **If** (75% 수율)이었다. 최종 생성물은 **If**:**Ig** = 1637:1의 비율을 나타냈다. LC-MS: 499.10 (M+1).

[0191] 실시예 6

[0192] 염의 형성



[0193]

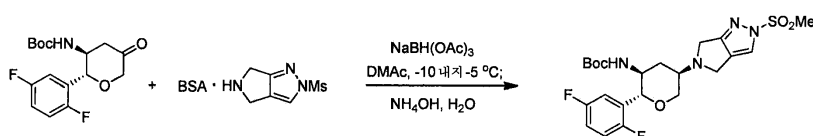
[0194] 300 ml 플라스크를 16.18 g의 Boc-보호된 메실화된 피라졸 및 *i*-PrAc (110 ml)로 채웠다. 벤젠술포산을 *i*-PrAc 중의 용액 (40 ml)으로서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 용액을 2h 동안 $Ti=30^{\circ}C$ 로 가열하였다. 이어서 반응물을 주위 온도로 서서히 냉각시키고 14h 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하였다. 케이크를 *i*-PrAc (40 ml)로 세척하였다. 이어서 케이크를 6h 동안 건조시켰다. 19.5 g의 백색 고형물을 수거하였다.

1H NMR (400 Mhz, d_6 -dmso): δ 9.80 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.58 (s, 3H); LC-MS: 188.20 (M+1).

[0195]

[0196] 실시예 7

[0197] 단계 I: 환원성 아미노화

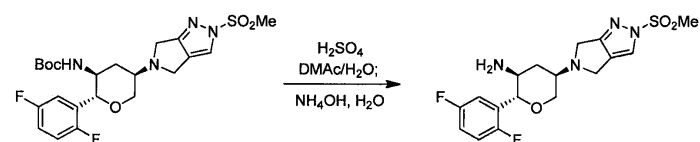


[0198]

[0199] 500 ml 3구 플라스크 (오버헤드 교반, N_2 주입구, 및 열전대가 구비됨)를 8.25 g의 케톤, 9.8 g의 실시예 4의 피라졸 염, 및 124 ml의 DMAc로 채우고, 생성된 균일한 용액을 $Ti=-10^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. 6.94 g의 $NaBH(OAc)_3$ 을 고체로서 소량씩 첨가하였다. 케톤 소비량이 98% 이상의 사양을 충족시킬 때까지 반응물을 $Ti=-10^{\circ}C$ 에서 노화시켰다. NH_4OH (8.3 ml) 및 H_2O (16.5 ml)의 혼합물을 사용하여, 느린 첨가를 통해 반응 슬러리를 켜었다. 생성된 슬러리를 $Ti=50^{\circ}C$ 로 가열한 후 $Ti=22^{\circ}C$ 로 냉각시켰다.

[0200] 슬러리를 여과하였다. 케이크를 5:1 DMAc: H_2O (65 ml)로 치환 세척한 후, H_2O (65 ml)로 치환 세척하였다. 잔류량의 H_2O 가 10% 이하가 될 때까지 케이크를 건조시켰다. 10.6 g의 황백색 고형물 (93.5% 순도)을 회수하였다. LC-MS: 499.10 (M+1).

[0201] 단계 II: Boc-탈보호



[0202]

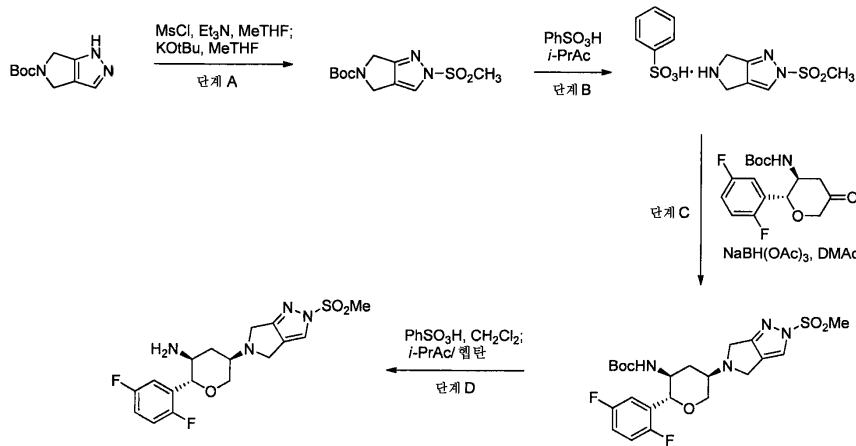
[0203] 200 ml 3구 채킷 플라스크 (오버헤드 교반, N_2 주입구, 및 열전대가 구비됨)를 환원성 아미노화 생성물 (10.35 g) 및 DMAc (31 ml) 및 물 (41.4 ml)로 채우고, 생성된 슬러리를 $Ti=20^{\circ}C$ 에서 교반하였다. H_2SO_4 (12.2 ml; 12 당량) 및 H_2O (20.7 ml)의 용액을 3.5 시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 생성된 슬러리를 15시간 동안 노화시켰다. 이어서 용액을 $Ti=0-5^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. 상청액의 pH가 10.2가 될 때까지 NH_4OH 를 첨가하였다. 슬러리를 냉각하고 여과하였다. 습윤케이크를 찬 H_2O (17.5 ml)로 치환 세척한 후, H_2O (17.5 ml)로 슬러리 세척을 실시하였다. 회수된 고형물을 건조시켜, 6.73 g (98.8% 순도, 88.6% 수율)의 고형물을 수득하였다.

1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 1.71 (q, 1H, $J = 12$ Hz), 2.56-2.61 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.48 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 3.88-3.94 (m, 4H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.88(s, 1H). LC-MS: 399.04 (M+1).

[0204] 실시예 8

[0205] 재결정: 반응 용기를 THF (300 ml) 및 38.8g의 실시예 7의 화합물로 채웠다. 용액을 $Ti=55^{\circ}C$ 로 가열하고 여과하였다. 생성된 용액을 시딩하고 1hr 동안 $Ti=45^{\circ}C$ 에서 노화시킨 후 주위 온도로 서서히 냉각시켰다. 슬러리를 ~200 ml로 농축시키고 n-헵탄 (380 ml)을 서서히 첨가하였다. 고형물을 여과에 의해 수거하고, 2:1 n-헵탄:THF (120 ml)로 치환 세척하고, 이어서 n-헵탄 (80 ml)으로 치환 세척하였다. 건조시켜 34.8 g의 생성물 (형태 I)을 수득하였다.

[0206] 실시예 9



[0207]

[0208] 단계 A:

[0209] 2-메틸테트라히드로푸란 (384 kg) 중 tert-부틸 4,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(1H)-카르복실레이트 (30.0 kg, 143 mol)의 용액을 제조하였다. 트리에틸아민 (25.0 g, 0.247 mol)을 첨가하고 배치를 $-10\sim 5^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. 그 다음에, 메탄술포닐 클로라이드 (21.4 kg, 187 mol)를 2h에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 실온에서 1h 동안 교반한 후, 물 (150 kg)을 $5\sim 15^{\circ}C$ 에서 적하 첨가하였다. 이후에 pH가 7이 될 때까지 1N HCl 용액을 첨가하였다. 생성된 층을 분리하고 수성 층을 2-메틸테트라히드로푸란 (106 kg)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 (2×150 kg)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, $60\sim 90$ L로 농축시켰다.

[0210] 생성된 조물질을 2-메틸테트라히드로푸란 (381 kg)에 용해시키고 THF 중 칼륨 tert-부톡시드의 용액 (6.6 kg THF 중 805 g)으로 채웠다. 질소 하에 실온에서 1h 동안 교반한 후, THF 중 칼륨 tert-부톡시드 (3.0 kg THF 중 329 g)를 더 첨가하고 1h 동안 교반하였다. 분석적 분석은 tert-부틸 2-(메틸술포닐)-2,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카르복실레이트가 메이저 구조 이성질체(regioisomer)임을 보여주었고, 그래서 포화 염수 (154 kg)를 이어서 첨가하였다. 짧은 교반 후, 층을 분리하고 유기 층을 포화 염수 (2×155 kg)로 세척하였다. 합한 수성 폐기 층을 이어서 2-메틸테트라히드로푸란 (103 kg)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 활성탄 (8.75 kg)으로 처리하고, 여과하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 그 다음에 이를 여과하고 $60\sim 90$ L로 농축시켰다. 이어서 고형물을 용해시키기 위해 이 슬러리를 $40\sim 50^{\circ}C$ 로 가열하고 n-헵탄을 첨가했다 (34 kg). 2-4h 동안 실온으로 냉각시킨 후, n-헵탄 (156 kg)을 첨가하고 이어서 슬러리를 2-4h 동안 $0\sim 5^{\circ}C$ 에서 노화시켰다. 슬러리를 여과하고 케이크를 n-헵탄으로 세척하였다. 고형물을 진공 하에 $45\sim 55^{\circ}C$ 에서 건조시켜 tert-부틸 2-(메틸술포닐)-2,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카르복실레이트를 제공하였다.

[0211] 단계 B:

[0212] 이소-프로필아세테이트 (289 kg) 중 tert-부틸 2-(메틸술포닐)-2,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-카르복실레이트 (32.1 kg, 111 mol)의 용액에 벤젠술포산 (35.35 kg, 223 mol)을 첨가하였다. 반응물을 3일 동안 실온에서 교반한 후 $0\sim 10^{\circ}C$ 로 냉각하고 추가 1h 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고 케이크를 이소-프로필아세테이트로 세척하였다. 고형물을 밤새 진공 하에 실온에서 건조시켜 2-(메틸술포닐)-2,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5-이움 벤젠술포네이트를 제공하였다.

[0213] 단계 C:

[0214] 용기를 N,N-디메틸아세트아미드 (520.6 kg), 2-(메틸술포닐)-2,4,5,6-테트라히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5-이움

벤젠술포네이트 (30.0 kg, 86.8 mol), 및 tert-부틸 [(2R,3S)-2-(2,5-디플루오로페닐)-5-옥소테트라히드로-2H-피란-3-일]카르바메이트 (131.2 kg, 95.3 mol)로 채웠다. 실온에서 용해시킨 후, 용액을 0-10℃로 냉각하고 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (24 kg, 113 mol)를 4개의 동일한 분량으로 나누어 40분 마다 첨가하였다. 이어서 반응물을 방치하여 실온으로 가온시키고 추가 5h 동안 교반하였다. 용액을 이어서 5-15℃로 냉각하고 물 (672 kg)을 1-2h에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 슬러리를 여과하고 케이크를 N,N-디메틸아세트아미드로, 물로 두 번, 그리고 이어서 n-헵탄으로 연속하여 세척하였다. 고형물을 건조시켜 tert-부틸 {(2R,3S,5R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-5-[2-(메틸술포닐)-2,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-일]테트라히드로-2H-피란-3-일}카르바메이트를 제공하였다.

[0215] 단계 D:

[0216] 벤젠술포산 (32.95 kg, 271 mol)을 질소 하에 디클로로메탄 (1020 kg)에 용해시켰다. 그 다음에, 880g의 물을 가해 용액 KF가 0.2%가 되었다. 그 다음에, tert-부틸 {(2R,3S,5R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-5-[2-(메틸술포닐)-2,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-일]테트라히드로-2H-피란-3-일}카르바메이트 (38.4 kg, 100 mol)를 3개의 동일한 분량으로 나누어 30분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서 반응물을 밤새 실온에서 노화시켰다. 그 다음에, 물 (733 kg)을 1h에 걸쳐 첨가하고 반응물을 1h 동안 급속히 교반하였다. 이어서 층을 분리하고, 얻은 유기 층을 폐기시켰다. 수성 층에 디클로로메탄 (510 kg), 이어서 트리에틸아민 (22.4 kg, 592 mol)을 넣었다. 교반 후, 층을 분리하고 수성 층을 디클로로메탄 (510 g)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 7% 수성 NaHCO₃ (2 × 410 kg) 및 5% 염수 (386 kg)로 세척하였다. 이어서 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 활성탄 (6.2 kg의 C-941)으로 처리하였다. 탄소를 여과해내고 여과물을 진공 하에 154-193 L로 농축시켰다. 이 용액을 이어서 30-35℃로 가온시켰다. 그 다음에, 이소-프로필아세테이트 (338 kg)를 첨가하고 용액을 실온에서 1.5h 동안 교반하였다. 그 다음에, n-헵탄 (159 kg)을 소량씩 용기에 채우고 3h 동안 교반하였다. 슬러리를 이어서 여과하고 케이크를 n-헵탄으로 세척하였다. 이어서 이 습윤 케이크를 상기에서와 같이 디클로로메탄에 용해시키고 이소-프로필아세테이트 및 n-헵탄을 첨가하고, 여과하고, n-헵탄으로 세척함으로써 다시 재결정하였다. 고형물을 진공 하에 건조시켜 결정질 (2R,3S,5R)-2-(2,5-디플루오로페닐)-5-[2-(메틸술포닐)-2,6-디히드로피롤로[3,4-c]피라졸-5(4H)-일]테트라히드로-2H-피란-3-아민을 제공하였고 찬 2:1EtOAc/헥산으로 세척하여 표제 화합물을 고형물로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 1.71 (q, 1H, J = 12 Hz), 2.56-2.61 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.48 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.88-3.94 (m, 4H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.88(s, 1H). LC-MS: 399.04 [M+1].

[0217]