



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0140804
(43) 공개일자 2022년10월18일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/5377</i> (2006.01)
 <i>C07D 265/30</i> (2006.01) <i>C07F 9/40</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 471/04</i> (2022.08)
 <i>A61K 31/5377</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7031508
 (22) 출원일자(국제) 2021년02월12일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년09월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2021/000130
 (87) 국제공개번호 WO 2021/161109
 국제공개일자 2021년08월19일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/977,004 2020년02월14일 미국(US)
 63/144,902 2021년02월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 벨루스 헬스 코프 인크.
 캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프
 라피어 불러바드 275</p> <p>(72) 발명자
 쇼렛, 나탈리
 캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프
 라피어 불러바드 275
 그린, 제레미
 캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프
 라피어 불러바드 275
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 **P2X3 길항제의 제조**

(57) 요약

합성 방법에 사용되는 P2X3 길항제 및 화학적 중간체의 제조가 본원에 기재된다.

(52) CPC특허분류

C07D 265/30 (2013.01)

C07F 9/4006 (2013.01)

(72) 발명자

크로넨탈, 데이비드, 알.

캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프라
피어 불러바드 275

빌트너브, 카린

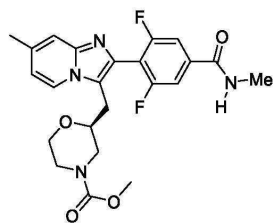
캐나다 에이치7브이 4에이7 퀘벡 라발 알만드-프라
피어 불러바드 275

명세서

청구범위

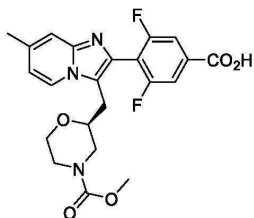
청구항 1

하기 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법이며:



(화합물 1)

하기 구조를 갖는 화합물:



을 아마이드 커플링 시약 및 메틸아민 또는 메틸아민의 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

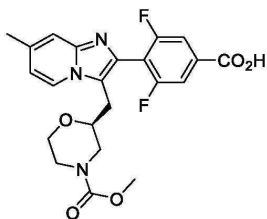
제1항에 있어서, 아마이드 커플링 시약이 카르보닐디이미다졸인 방법.

청구항 3

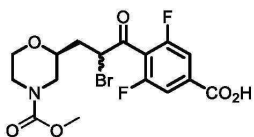
제1항에 있어서, 아마이드 커플링 시약이 프로판포스폰산 무수물 (T3P)인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



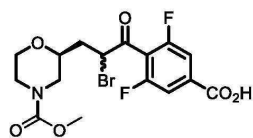
은, 하기 구조를 갖는 화합물:



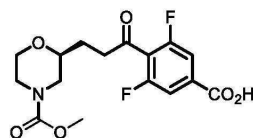
을 2-아미노-4-메틸피리딘 및 임의로 수소화붕소나트륨과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



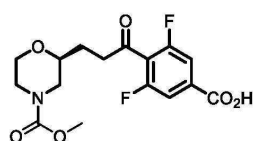
을 브로민화 시약과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 브로민화제가 산의 존재 하에 N-브로모숙신이미드인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



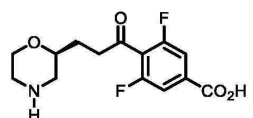
을 메틸 클로로포르메이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 8

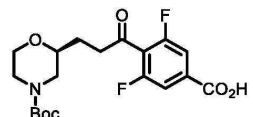
제7항에 있어서, 염기가 중탄산나트륨인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



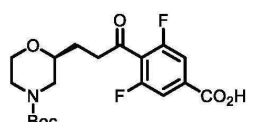
을 용매의 존재 하에 염화수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 10

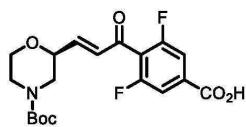
제9항에 있어서, 용매가 에틸 아세테이트인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



을 수소화 촉매 및 수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 수소화 촉매가 탄소 상 팔라듐, 수산화팔라듐, 탄소 상 로듐, 알루미늄 상 로듐, 산화백금 또는 탄소 상 백금인 방법.

청구항 13

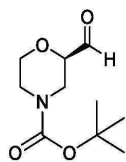
제12항에 있어서, 수소화 촉매가 탄소 상 팔라듐인 방법.

청구항 14

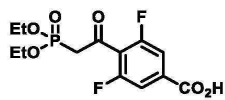
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



과 하기 구조를 갖는 화합물:



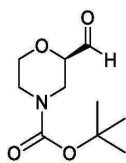
을 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 15

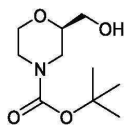
제14항에 있어서, 염기가 중탄산칼륨 및 탄산칼륨의 혼합물인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



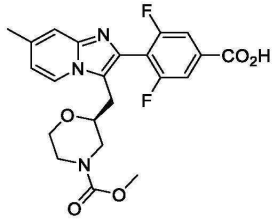
은, 하기 구조를 갖는 화합물:



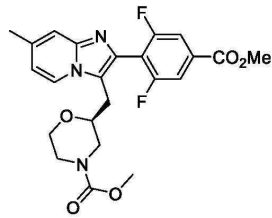
을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 또는 T3P와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



을 용매의 존재 하에 염기, 및 임의로 수소화붕소나트륨과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 용매가 수성 테트라히드로푸란, 디옥산, 2-메틸 테트라히드로푸란, 수성 메탄올, 수성 에탄올 또는 수성 아세토니트릴인 방법.

청구항 19

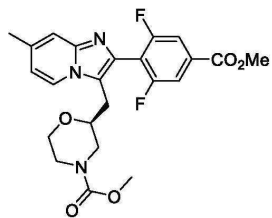
제17항에 있어서, 용매가 수성 테트라히드로푸란인 방법.

청구항 20

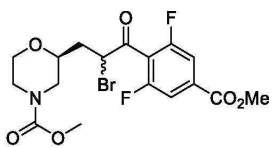
제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 수산화리튬인 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



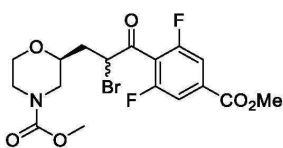
은, 하기 구조를 갖는 화합물:



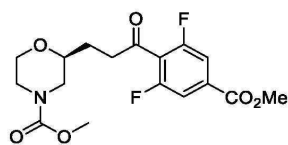
을 2-아미노-4-메틸피리딘과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



을 브로민화제와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 23

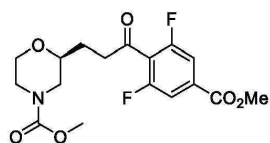
제22항에 있어서, 브로민화제가 브로민화구리(II)인 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 브로민화제가 액체 브로민인 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



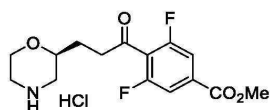
을 메틸 클로로포르메이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 26

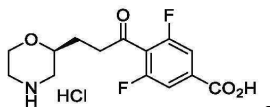
제25항에 있어서, 염기가 중탄산나트륨인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



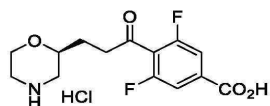
은, 하기 구조를 갖는 화합물:



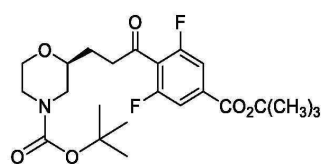
을 염화수소 및 메탄올과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



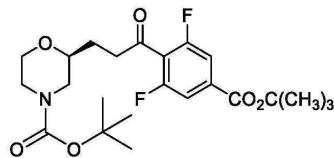
을 용매의 존재 하에 염화수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 29

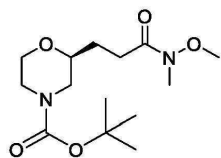
제28항에 있어서, 용매가 에틸 아세테이트인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



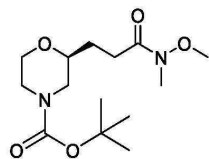
을 tert-부틸 3,5-디플루오로벤조에이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 31

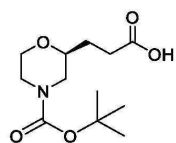
제30항에 있어서, 염기가 리튬 디이소프로필아미드인 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



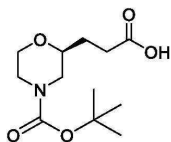
을 N,O-디메틸히드록실아민, 아마이드 커플링 시약, 및 1-히드록시벤조트리아졸과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 33

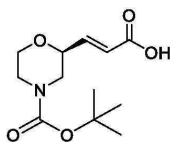
제32항에 있어서, 아마이드 커플링 시약이 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드인 방법.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



을 수소화 촉매 및 수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 35

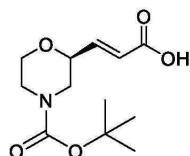
제34항에 있어서, 수소화 촉매가 탄소 상 팔라듐, 수산화팔라듐, 탄소 상 로듐, 알루미늄 상 로듐, 산화백금 또는 탄소 상 백금인 방법.

청구항 36

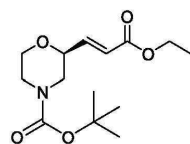
제35항에 있어서, 수소화 촉매가 탄소 상 팔라듐인 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



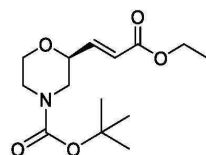
을 수성 테트라히드로푸란 중 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 38

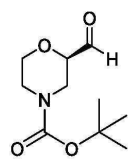
제37항에 있어서, 염기가 수산화나트륨인 방법.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



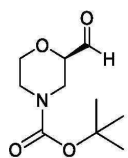
은, 하기 구조를 갖는 화합물:



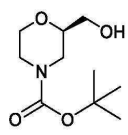
을 (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:



은, 하기 구조를 갖는 화합물:



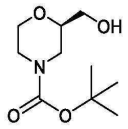
을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

법.

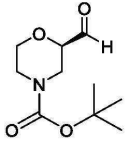
청구항 41

하기 단계를 포함하는, 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법:

A) 하기 구조를 갖는 화합물:

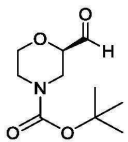


을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 또는 T3P와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

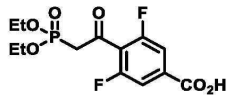


을 생성하는 단계;

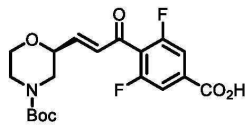
B) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



및

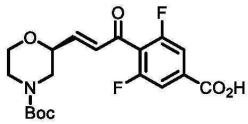


을 탄산칼륨 및 중탄산칼륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

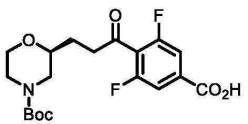


을 생성하는 단계;

C) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

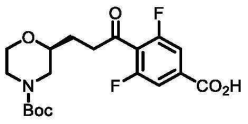


을 탄소 상 팔라듐 및 수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

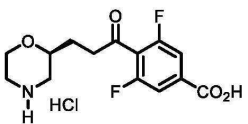


을 생성하는 단계;

D) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

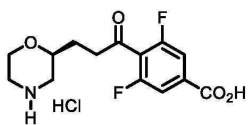


을 에틸 아세테이트 중 염화수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

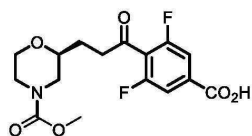


을 생성하는 단계;

E) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

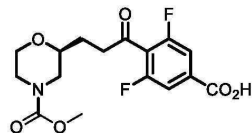


을 메틸 클로로포르메이트 및 중탄산나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

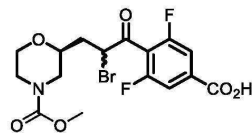


을 생성하는 단계;

F) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

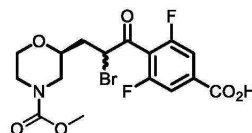


을 N-브로모숙신이미드 및 산과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

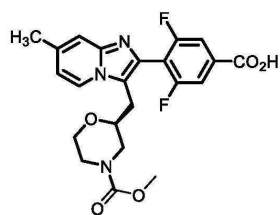


을 생성하는 단계;

G) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

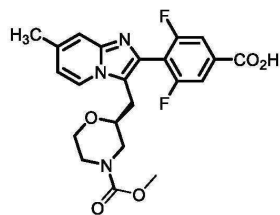


을 2-아미노-4-메틸피리딘 및 임의로 수소화붕소나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

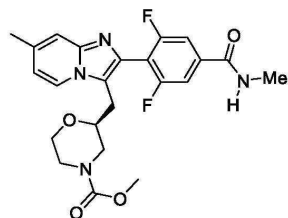


을 생성하는 단계;

H) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



을 카르보닐디이미다졸 및 메틸아민과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

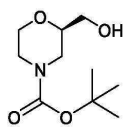


을 생성하는 단계.

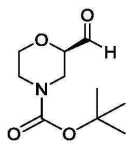
청구항 42

하기 단계를 포함하는, 메틸 (S)-2-(2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법:

A) 하기 구조를 갖는 화합물:

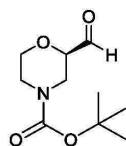


을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

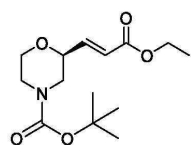


을 생성하는 단계;

B) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

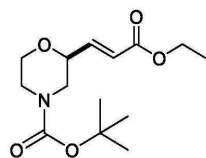


을 (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

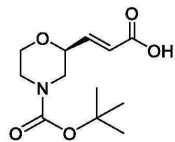


을 생성하는 단계;

C) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

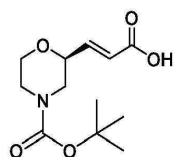


을 수성 테트라히드로푸란 중 수산화나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

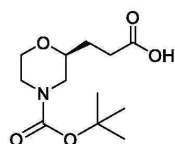


을 생성하는 단계;

D) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

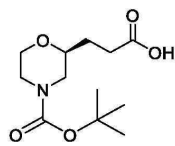


을 탄소 상 팔라듐 및 수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

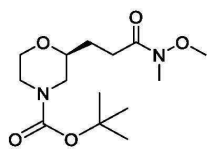


을 생성하는 단계;

E) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

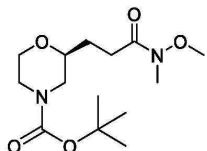


을 N,0-디메틸히드록실아민, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드, 및 1-히드록시벤조트리아졸과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

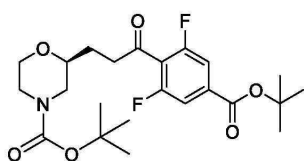


을 생성하는 단계;

F) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

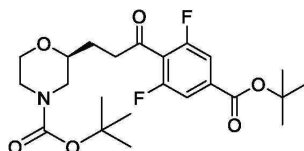


을 tert-부틸 3,5-디플루오로벤조에이트 및 리튬 디이소프로필아미드와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

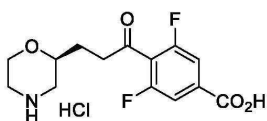


을 생성하는 단계;

G) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

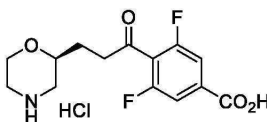


을 에틸 아세테이트 중 염화수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:



을 생성하는 단계;

H) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

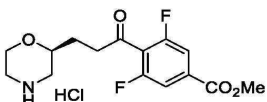


을 염화수소 및 메탄올과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

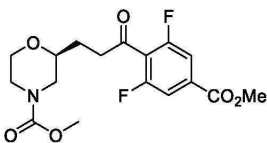


을 생성하는 단계;

I) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

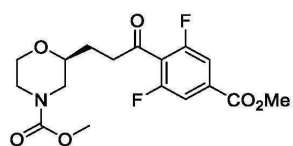


을 메틸 클로로포르메이트 및 중탄산나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

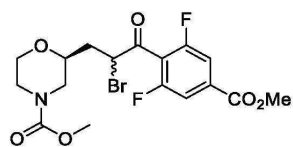


을 생성하는 단계;

J) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

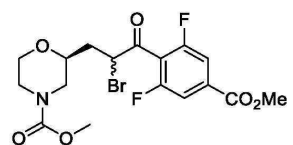


을 브로민화구리(II)와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

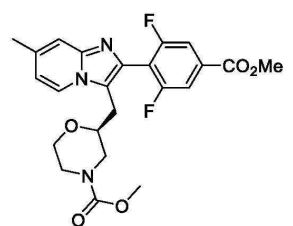


을 생성하는 단계;

K) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

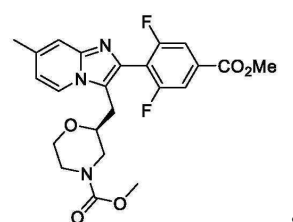


을 2-아미노-4-메틸피리딘과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

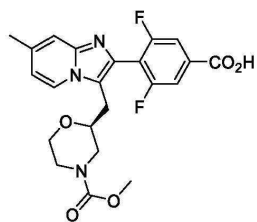


을 생성하는 단계;

L) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



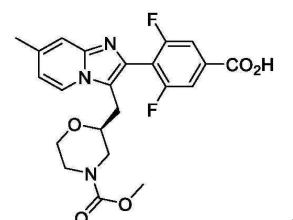
을 수성 테트라히드로푸란 중 수산화리튬에 이어서 수소화붕소나트륨과 반응시켜 하기



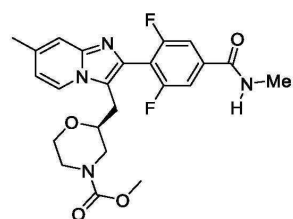
구조를 갖는 화합물:

을 생성하는 단계;

M) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



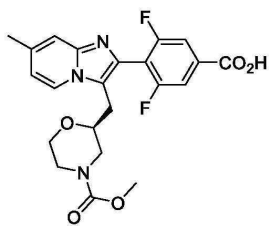
을 카르보닐디이미다졸 및 메틸아민과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:



을 생성하는 단계.

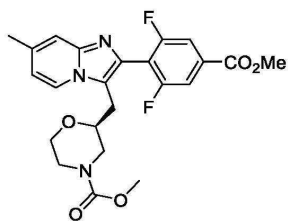
청구항 43

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



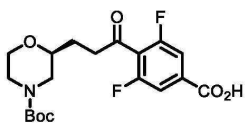
청구항 44

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



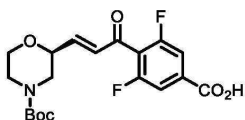
청구항 45

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



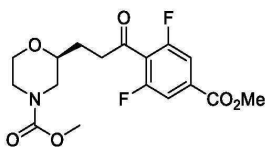
청구항 46

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



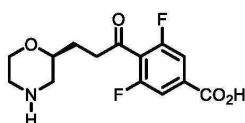
청구항 47

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



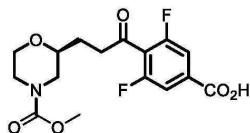
청구항 48

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



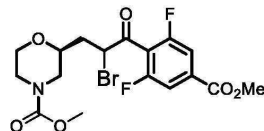
청구항 49

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



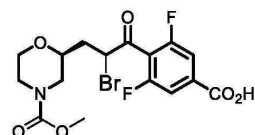
청구항 50

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



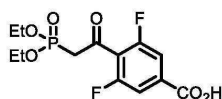
청구항 51

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 52

하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호-참조

[0002]

본원은 2020년 2월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/977,004; 및 2021년 2월 2일에 출원된 미국 가출원 번호 63/144,902를 우선권 주장하며, 이들 둘 다는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003]

P2X 퓨린수용체는 세포외 아데노신 트리포스페이트 (ATP)에 의해 활성화되는 이온 채널의 패밀리아다. 퓨린수용체는 다양한 생물학적 기능에 연루되어 왔다. P2X3 수용체 서브유닛은 이 패밀리의 구성원이다. 이는 원래 래트 후근 신경절로부터 클로닝되었다. [Chen et al., Nature, vol. 377, pp. 428-431 (1995)]. 래트 및 인간 P2X3 둘 다의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 현재 공지되어 있다. [Lewis, et al., Nature, vol. 377, pp. 432-435 (1995); and Garcia-Guzman, et al., Brain Res. Mol. Brain Res., vol. 47, pp. 59-66 (1997)].

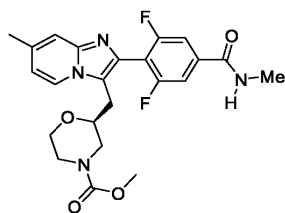
발명의 내용

[0004]

P2X3 길항제가 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염인 P2X3 길항제의 합성 방법이 본원에 기재된다.

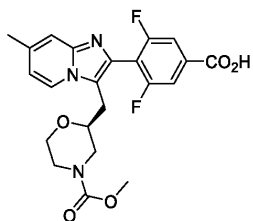
[0005]

한 측면은 하기 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법이며:



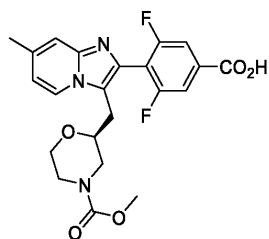
(화합물 1)

하기 구조를 갖는 화합물:

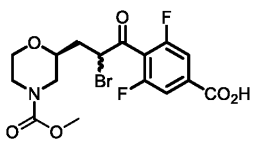


을 아미드 커플링 시약 및 메틸아민 또는 그의 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 카르보닐디이미다졸이다. 일부 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 프로판포스폰산 무수물 (T3P)이다.

메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

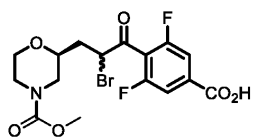


은, 하기 구조를 갖는 화합물:

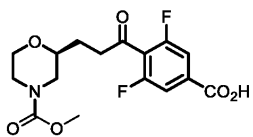


을 용매의 존재 하에 2-아미노-4-메틸피리딘 및 임의로 수소화붕소나트륨과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

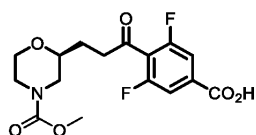


은, 하기 구조를 갖는 화합물:

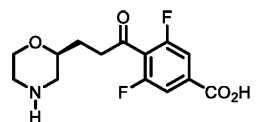


을 브로민화 시약과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 브로민화제는 산의 존재 하에 N-브로모숙신이미드이다.

메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

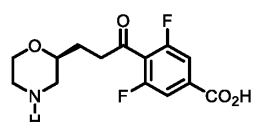


[0016] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

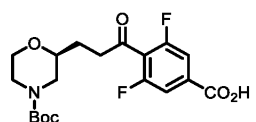


[0017] 을 메틸 클로로포르메이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 염기는 중탄산나트륨이다.

[0018] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

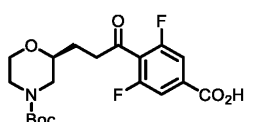


[0019] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

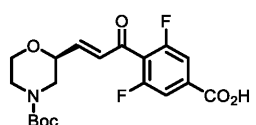


[0020] 을 용매의 존재 하에 염화수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다.

[0021] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

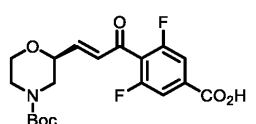


[0022] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

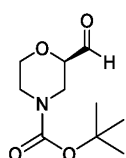


[0023] 을 수소화 촉매 및 수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 수소화 촉매는 탄소 상 팔라듐, 수산화팔라듐, 탄소 상 로듐, 알루미늄 상 로듐, 산화백금 또는 탄소 상 백금이다. 일부 실시양태에서, 수소화 촉매는 탄소 상 팔라듐이다.

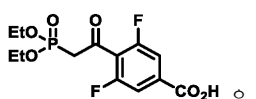
[0024] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



[0025] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

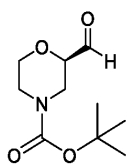


[0026] 및 하기 구조를 갖는 화합물:

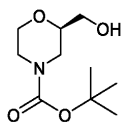


[0027] 을 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 염기는 중탄산칼륨 및 탄산칼륨의 혼합물이다.

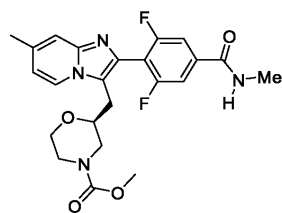
[0028] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



[0029] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

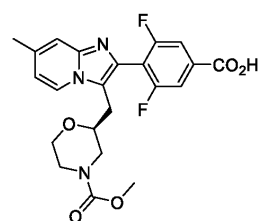


[0030] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 또는 프로판포스폰산 무수물 (T3P)과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 또 다른 측면은 하기 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법이며:



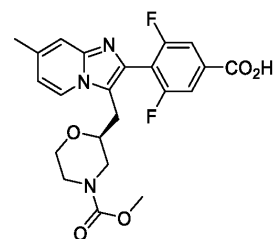
[0031] (화합물 1) ,

[0032] 하기 구조를 갖는 화합물:

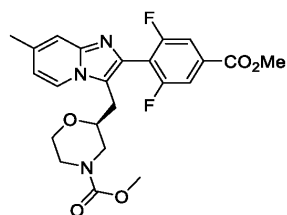


[0033] 을 아마이드 커플링 시약 및 메틸아민 또는 그의 염과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 아마이드 커플링 시약은 카르보닐디이미다졸이다. 일부 실시양태에서, 아마이드 커플링 시약은 프로판포스폰산 무수물 (T3P)이다.

[0034] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

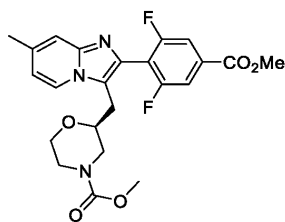


[0035] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

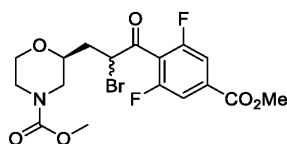


[0036] 을 용매의 존재 하에 염기 및 염기로 수소화붕소나트륨과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 수성 테트라히드로푸란, 디옥산, 2-메틸 테트라히드로푸란, 수성 메탄올, 수성 에탄올 또는 수성 아세토니트릴이다. 일부 실시양태에서, 용매는 수성 테트라히드로푸란이다. 일부 실시양태에서, 염기는 수산화리튬이다.

[0037] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

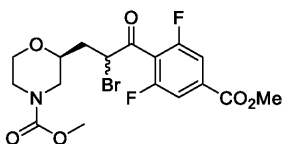


[0038] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

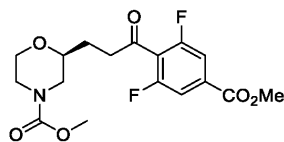


[0039] 을 2-아미노-4-메틸피리딘과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0040] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

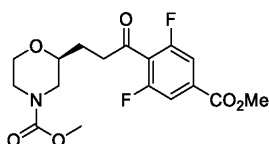


[0041] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

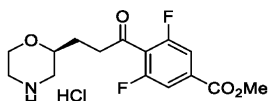


[0042] 을 브로민화제와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 브로민화제는 브로민화구리(II)이다. 일부 실시양태에서, 브로민화제는 액체 브로민이다.

[0043] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

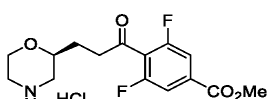


[0044] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

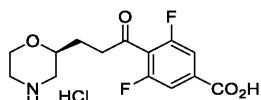


[0045] 을 메틸 클로로포르메이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 염기는 중탄산나트륨이다.

[0046] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



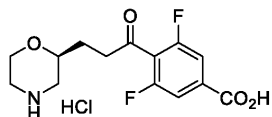
[0047] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:



[0048] 을 염화수소 및 메탄올과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

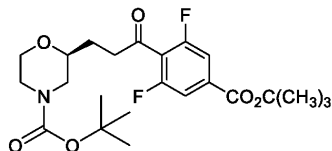
[0049] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-

4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



[0050]

은, 하기 구조를 갖는 화합물:

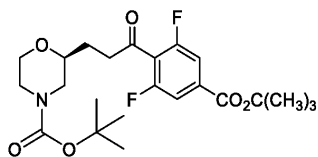


[0051]

을 용매의 존재 하에 염화수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다.

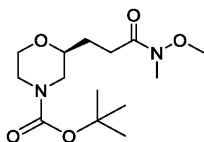
[0052]

메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



[0053]

은, 하기 구조를 갖는 화합물:

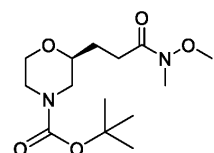


[0054]

을 tert-부틸 3,5-디플루오로벤조에이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 염기는 리튬 디이소프로필아미드이다.

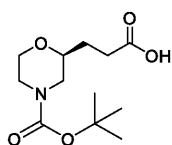
[0055]

메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



[0056]

은, 하기 구조를 갖는 화합물:

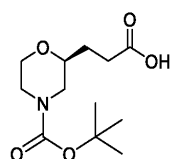


[0057]

을 N,O-디메틸히드록실아민, 아마이드 커플링 시약, 및 1-히드록시벤조트리아졸과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 아마이드 커플링 시약은 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드이다.

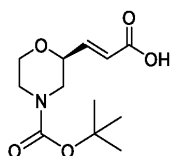
[0058]

메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



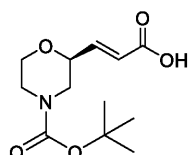
[0059]

은, 하기 구조를 갖는 화합물:

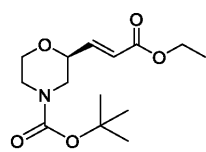


[0060] 을 수소화 촉매 및 수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 수소화 촉매는 탄소 상 팔라듐, 수산화팔라듐, 탄소 상 로듐, 알루미늄 상 로듐, 산화백금 또는 탄소 상 백금이다. 일부 실시양태에서, 수소화 촉매는 탄소 상 팔라듐이다.

[0061] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

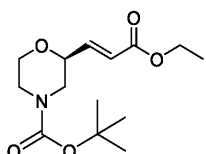


[0062] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

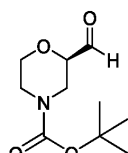


[0063] 을 수성 테트라히드로푸란 중 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 몇몇 실시양태에서, 염기는 수산화나트륨이다.

[0064] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

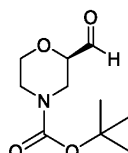


[0065] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

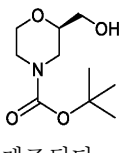


[0066] 을 (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0067] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



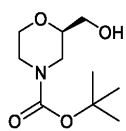
[0068] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:



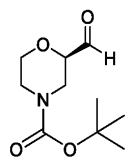
[0069] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 또는 T3P와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0070] 하기 단계를 포함하는, 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법이 본원에 추가로 개시된다:

[0071] A) 하기 구조를 갖는 화합물:

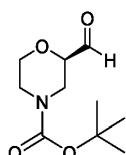


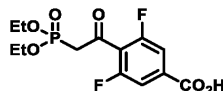
[0072] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 또는 T3P와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

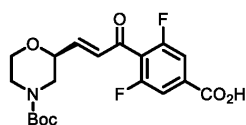


[0073] 을 생성하는 단계;

[0074] B) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

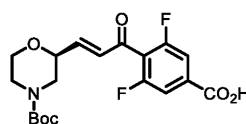


[0075] 및  을 중탄산칼륨 및 탄산칼륨의 혼합물과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

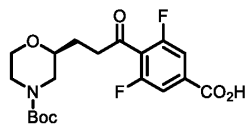


[0076] 을 생성하는 단계;

[0077] C) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

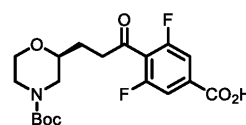


[0078] 을 탄소 상 팔라듐 및 수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

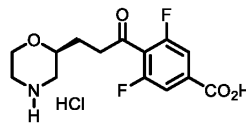


[0079] 을 생성하는 단계;

[0080] D) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

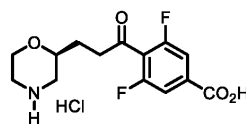


[0081] 을 에틸 아세테이트 중 염화수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

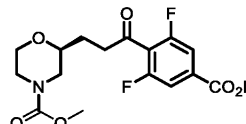


[0082] 을 생성하는 단계;

[0083] E) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

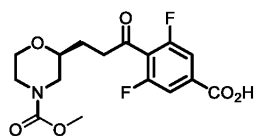


[0084] 을 메틸 클로로포르메이트 및 중탄산나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

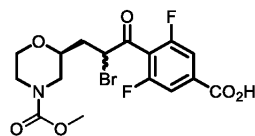


[0085] 을 생성하는 단계;

[0086] F) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

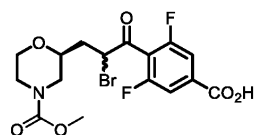


[0087] 을 산의 존재 하에 N-브로모숙신이미드와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

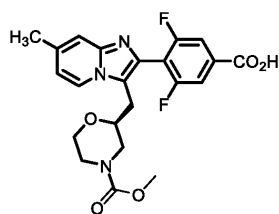


[0088] 을 생성하는 단계;

[0089] G) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

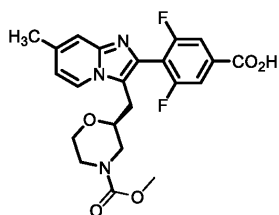


[0090] 을 2-아미노-4-메틸피리딘 및 임의로 수소화붕소나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

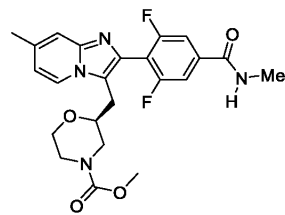


[0091] 을 생성하는 단계;

[0092] H) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



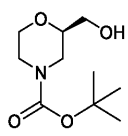
[0093] 을 카르보닐디이미다졸 및 메틸아민과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:



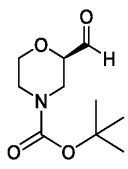
[0094] 을 생성하는 단계.

[0095] 하기 단계를 포함하는, 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법이 본원에 추가로 개시된다:

[0096] A) 하기 구조를 갖는 화합물:

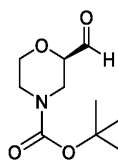


[0097] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 또는 T3P와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

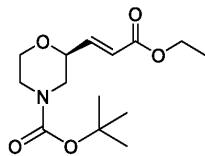


[0098] 을 생성하는 단계;

[0099] B) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

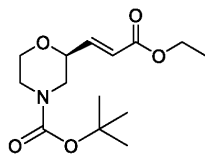


[0100] 을 (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

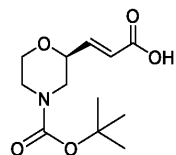


[0101] 을 생성하는 단계;

[0102] C) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

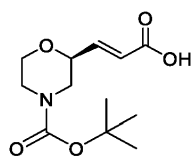


[0103] 을 수성 테트라히드로푸란 중 수산화나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

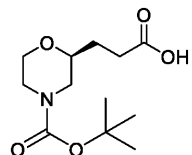


[0104] 을 생성하는 단계;

[0105] D) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

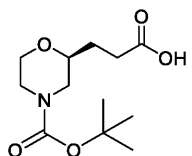


[0106] 을 탄소 상 팔라듐 및 수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

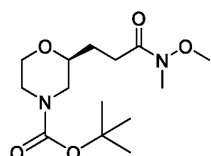


[0107] 을 생성하는 단계;

[0108] E) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

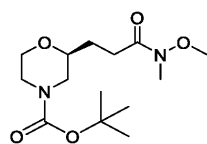


[0109] 을 N,0-디메틸히드록실아민, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드, 및 1-히드록시벤조트리아졸과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

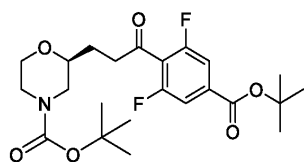


[0110] 을 생성하는 단계;

[0111] F) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

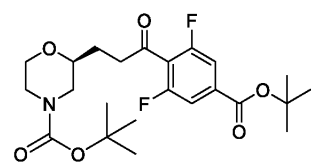


[0112] 을 tert-부틸 3,5-디플루오로벤조에이트 및 리튬 디이소프로필아미드와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

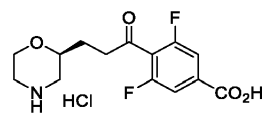


[0113] 을 생성하는 단계;

[0114] G) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

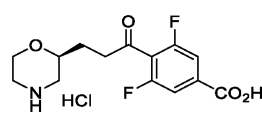


[0115] 을 에틸 아세테이트 중 염화수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

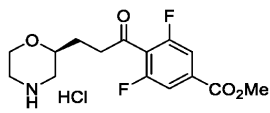


[0116] 을 생성하는 단계;

[0117] H) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

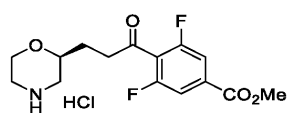


[0118] 을 염화수소 및 메탄올과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

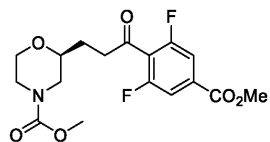


[0119] 을 생성하는 단계;

[0120] I) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

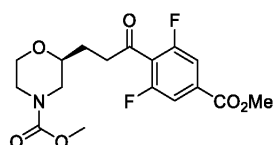


[0121] 을 메틸 클로로포르메이트 및 중탄산나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

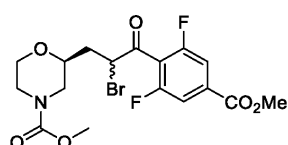


[0122] 을 생성하는 단계;

[0123] J) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

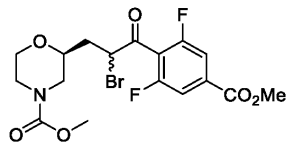


[0124] 을 브로민화구리(II)와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

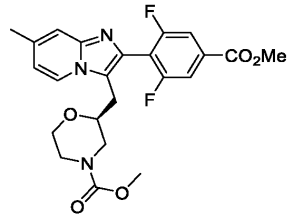


[0125] 을 생성하는 단계;

[0126] K) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

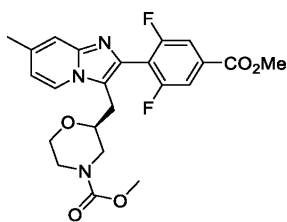


[0127] 을 2-아미노-4-메틸피리딘과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

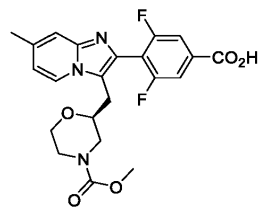


[0128] 을 생성하는 단계;

[0129] L) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



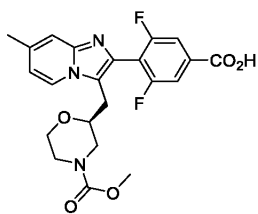
[0130] 을 수성 테트라히드로푸란 중 수산화리튬에 이어서 수소화붕소나트륨과 반응시켜 하



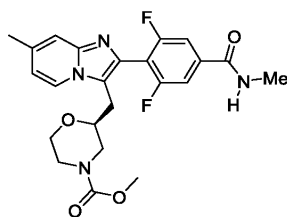
기 구조를 갖는 화합물:

을 생성하는 단계;

[0131] M) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

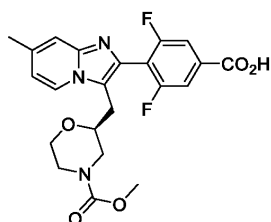


[0132] 을 카르보닐디이미다졸 및 메틸아민과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:



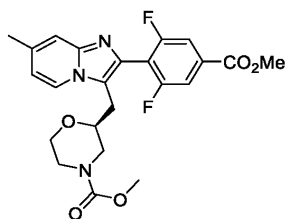
을 생성하는 단계.

[0133] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



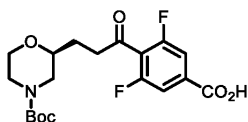
[0134]

[0135] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



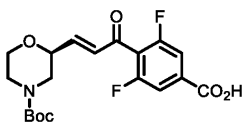
[0136]

[0137] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



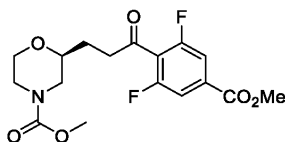
[0138]

[0139] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



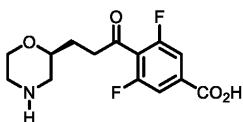
[0140]

[0141] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



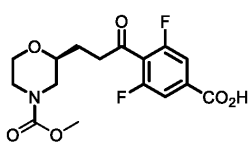
[0142]

[0143] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



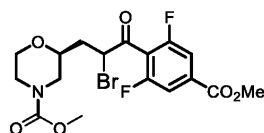
[0144]

[0145] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



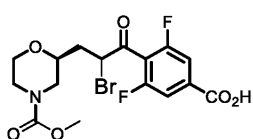
[0146]

[0147] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



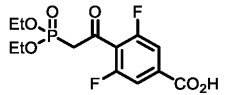
[0148]

[0149] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



[0150]

[0151] 하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 추가로 개시된다:



[0152]

[0153]

[0154]

참조에 의한 인용

각각의 개별적인 공개문헌, 특허, 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 인용된 것과 동일한 정도로, 본 명세서에 언급된 모든 공개문헌, 특허, 및 특허 출원이 본원에 참조로서 인용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0155]

임상적으로 유용한 약물 후보의 대규모 제조를 위해 우수 제조 관리기준이 통상적으로 요구된다. 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조를 위한 특정 공정 및 방법이 본원에 제공된다.

[0156]

정의

[0157]

명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 하기 용어는 하기 나타낸 의미를 갖는다.

[0158]

본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "작용제"에 대한 언급은 복수의 이러한 작용제를 포함하고, "세포"에 대한 언급은 1 개 이상의 세포 (또는 복수의 세포) 및 그의 등가물에 대한 언급을 포함한다.

[0159]

물리적 특성, 예컨대 분자량, 또는 화학적 특성, 예컨대 화학식에 대해 본원에서 범위가 사용되는 경우, 범위의 모든 조합 및 하위조합, 및 그의 구체적인 실시양태가 포함된다.

[0160]

용어 "약"은 수 또는 수치 범위를 언급할 때 언급된 수 또는 수치 범위가 실험적 가변성 내의 (또는 통계적 실험 오차 내의) 근사치임을 의미하고, 따라서 수 또는 수치 범위는 언급된 수 또는 수치 범위의 1% 내지 15%에서 달라진다.

[0161]

용어 "포함하는" (및 관련 용어, 예컨대 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "갖는" 또는 "포함한")은 다른 특정 실시양태, 예를 들어 본원에 기재된 임의의 조성의 물질, 조성물, 방법 또는 공정 등의 실시양태에서, 기재된 특색으로 "이루어진" 또는 "본질적으로 이루어진" 것을 배제하는 것으로 의도되지 않는다.

[0162]

용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물 및 비-포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 부류의 임의의 구성원: 인간, 비-인간 영장류, 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 실험 동물, 예컨대 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비-포유동물의 예는 조류, 어류 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 방법 및 조성물의 한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0163]

본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는" 또는 "완화시키는" 또는 "호전시키는"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 상기 용어는, 이들로 한정되지는 않지만, 치료 이익 및/또는 예방적 이익을 비롯하여 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근을 지칭한다. "치료 이익"은 치료될 기저 장애의 근절 또는 호전을 의미한다. 또한, 치료 이익은 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있음에도 불구하고 환자에서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 연관된 생리학적 증상 중 1종 이상이 근절 또는 호전되는 것에 의해 달성된다. 예방적 이익을 위해, 조성물은 특정한 질환이 발생할 위험이 있는 환자에게, 또는 질환의 진단이 이루어졌음에도 불구하고, 질환의 생리학적 증상 중 1종 이상을 보고하는 환자에게 투여된다.

[0164]

"제약상 허용되는 염"은 산 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다. 본원에 기재된 화합물 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염은 임의의 및 모든 제약상 적합한 염 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 제약상 허용되는 염은 제약상 허용되는 산 부가염 및 제약상 허용되는 염기 부가염이다.

[0165]

"제약상 허용되는 산 부가염"은 생물학적 유효성 및 유리 염기의 특성을 보유하며, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 아이오딘화수소산, 플루오린화수소산, 아인산 등을 사용하여 형성된 염을 지칭한다. 또한, 유기 산, 예컨대 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알칸산, 히드록시 알칸산, 알칸디옥산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 술폰산 등, 예를 들어 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산,

타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등으로 형성된 염을 포함한다. 따라서, 예시적인 염은 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술포이트, 비술포이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠술포네이트, 톨루엔술포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트 등을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예컨대 아르기네이트, 글루코네이트 및 갈락투로네이트가 고려된다 (예를 들어, 문헌 [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 염을 생성함으로써 제조된다.

[0166] "제약상 허용되는 염기 부가염"은 생물학적 유효성 및 유리 산의 특성을 보유하며, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예컨대 알칼리 금속 및 알칼리 토 금속 또는 유기 아민을 사용하여 형성된다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 자연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, (N),N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아닐린, N-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 문헌 [Berge et al.]을 참조한다.

[0167] 본원에 사용된 용어 "제약 조합물"은 1종 초과와 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정 및 비-고정 조합물 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분이 둘 다 단일 개체 또는 투여량으로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분이 환자에게 개별 개체로서 동시에, 공동으로 또는 구체적인 개체 시간 제한 없이 순차적으로 투여되는 것을 의미하고, 여기서 이러한 투여는 환자의 체내에서 유효 수준의 2종의 화합물을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0168] 본원에 사용된 용어 "공-투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의도되고, 작용제를 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동시에 또는 상이한 시간에 투여하는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0169] 용어 "활성화제"는 본 명세서에서 분자 종이 국소적으로 투여될 때 중 그 자체가 수용체에 결합하는지 또는 중의 대사물이 수용체에 결합하는지 여부와 무관하게, 지시된 수용체의 활성화를 일으키는 임의의 분자 종을 나타내기 위해 사용된다. 따라서, 활성화제는 수용체의 리간드일 수 있거나 또는 수용체의 리간드로 대사되는 활성화제, 즉 조직에서 형성되고 실제 리간드인 대사물일 수 있다.

[0170] 본원에 사용된 용어 "길항제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 후속적으로 핵 호르몬 수용체의 효능제 유도된 전사 활성을 감소시키는 소분자 작용제를 지칭한다.

[0171] 본원에 사용된 용어 "효능제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 후속적으로 공지된 효능제의 부재 하에 핵 호르몬 수용체 전사 활성을 증가시키는 소분자 작용제를 지칭한다.

[0172] 본원에 사용된 용어 "억 효능제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고, 후속적으로 공지된 효능제의 부재 하에 존재하는 핵 호르몬 수용체 전사 활성의 기저 수준을 감소시키는 소분자 작용제를 지칭한다.

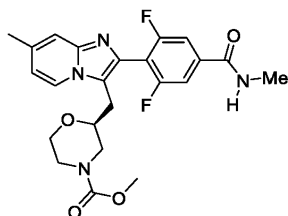
[0173] 본원에 사용된 용어 "조정하다"는, 단지 예로서, 표적의 활성을 억제하는 것, 또는 표적의 활성을 제한하거나 감소시키는 것을 포함하여, 표적 단백질의 활성을 변경시키도록 표적 단백질과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다.

[0174] 본원에 사용된 용어 "조정제"는 표적의 활성을 변경시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 조정제는 조정제의 부재 하의 활성의 크기와 비교하여 표적의 특정 활성의 크기의 증가 또는 감소를 유발할 수 있다. 특정 실시양

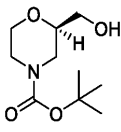
태에서, 조정제는 표적의 하나 이상의 활성의 크기를 감소시키는 억제제이다. 특정 실시양태에서, 억제제는 표적의 하나 이상의 활성을 완전히 방지한다.

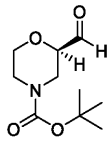
[0175] 화합물

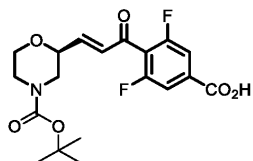
[0176] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 P2X3 길항제는 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 화합물 1은 하기 구조를 갖는다:



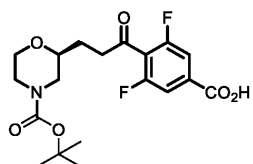
[0177]

[0178] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성을 위한 출발 물질은  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합

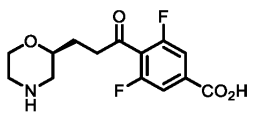
성에서의 중간체는  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는



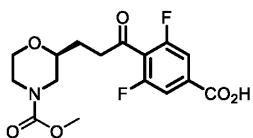
이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는



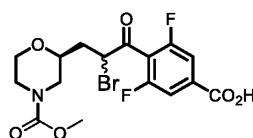
이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는

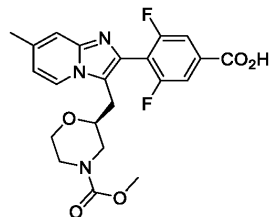


이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는

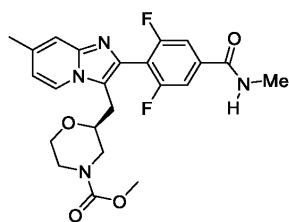


이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는



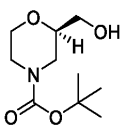
이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는  이다.

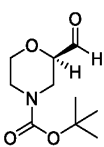
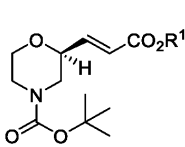
[0179] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 P2X3 길항제는 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염이다. 화합물 1은 하기 구조를 갖는다:

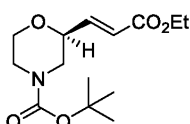


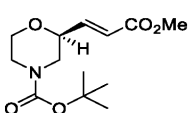
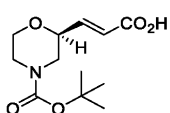
[0180]

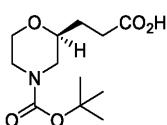
[0181]

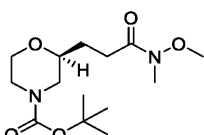
일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성을 위한 출발 물질은  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합

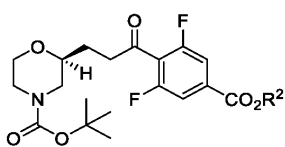
성에서의 중간체는  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는  이고, 여기서 R¹은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지형 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 화합

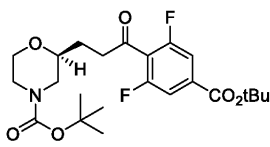
물 1의 합성에서의 중간체는  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는

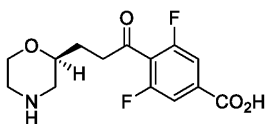
 이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는  이다. 일부 실

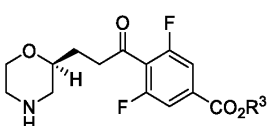
시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의

중간체는  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는

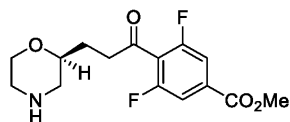
 이고, 여기서 R²은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 분지형 알킬 기이다. 일부 실

시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의

합성에서의 중간체는  이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는

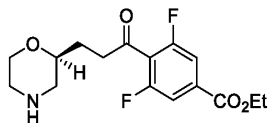
 이고, 여기서 R³은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지형 알킬 기이다.

일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는

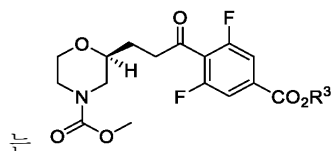


이다. 일부 실시양태에서, 화합

물 1의 합성에서의 중간체는

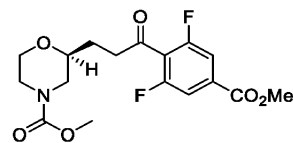


이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체



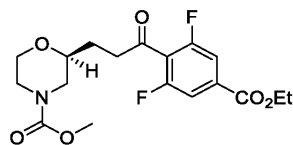
이고, 여기서 R^3 은 수소, 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지

형 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는



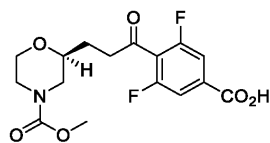
이다. 일부

실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는

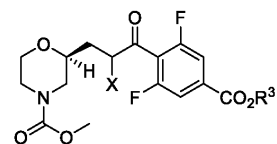


이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1

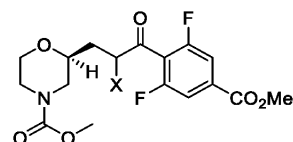
의 합성에서의 중간체는



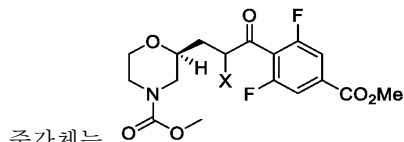
이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는



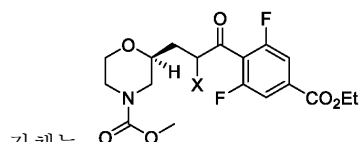
이고, 여기서 X는 Br, Cl, 또는 I이고, R^3 은 수소, 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지형 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는



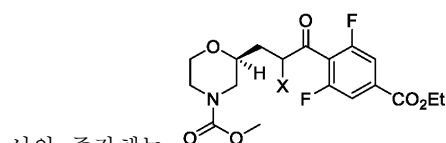
이고, 여기서 X는 Br, Cl, 또는 I이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의



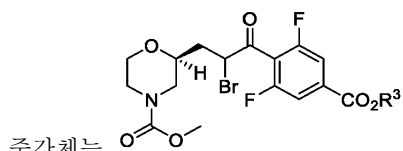
중간체는 이고, 여기서 X는 Br이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중



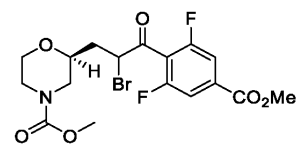
간체는 이고, 여기서 X는 Br, Cl, 또는 I이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에



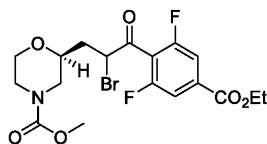
서의 중간체는 이고, 여기서 X는 Br이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의



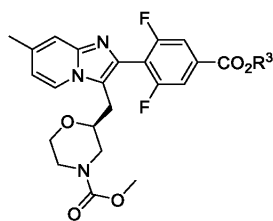
중간체는 이고, 여기서 R^3 은 수소, 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또



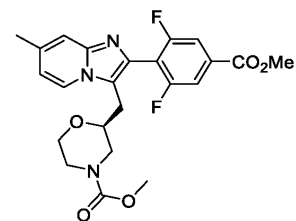
는 분지형 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는 이다.



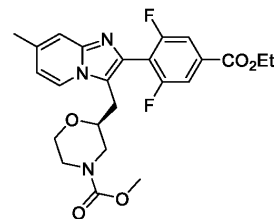
일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는 이다. 일부 실시양태에서, 화합



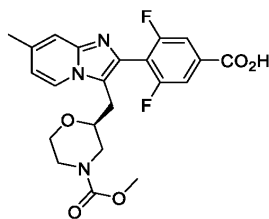
물 1의 합성에서의 중간체는 이고, 여기서 R^3 은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 직



쇄 또는 분지형 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는



이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는 이다. 일부



실시양태에서, 화합물 1의 합성에서의 중간체는 이다.

[0182] **화합물의 추가 형태**

[0183] 본원에 기재된 화합물은 일부 경우에 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 또는 다른 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라 그의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해, 또는 부분입체이성질체의 형성 및 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 분리, 또는 그의 임의의 조합에 의해 수행될 수 있다. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 본 개시내용에 대해 참조로 포함됨). 입체이성질체는 또한 입체선택적 합성에 의해 획득될 수 있다.

[0184] 몇몇 상황에서, 화합물은 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체가 본원에 기재된 화학식 내에 포함된다.

[0185] 제약상 허용되는 염

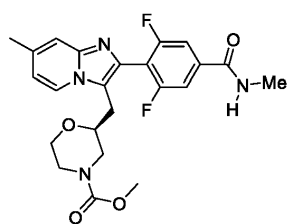
- [0186] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 제약상 허용되는 염으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 제약 조성물로서 이러한 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 보유하며, 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 제약상 허용되는 염을 형성한다. 일부 실시양태에서, 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 계내 제조되거나, 그의 유리 형태로 정제된 화합물과 적합한 산 또는 염기를 개별적으로 반응시키고, 이로써 형성된 염을 단위함으로써 제조된다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염은 아세테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비타르트레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 말레에이트, 메실레이트, 니트레이트, 포스페이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트 또는 타르트레이트 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염은 모노-히드로클로라이드 염이다. 추가 실시양태에서, 화합물 1의 제약상 허용되는 염은 모노-히드로클로라이드 염이다.
- [0189] 용매화물
- [0190] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가로, 본 발명은 용매화물을 제약 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0191] 용매화물은 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 용매 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화 과정 동안 형성된다. 용매가 물인 경우에 수화물이 형성되거나, 용매가 알콜인 경우에 알콜레이트가 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 방법 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물의 수화물은 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 메탄올을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유기 용매를 사용하여, 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 편리하게 제조된다. 또한, 본원에 제공된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 용매화 형태로 존재한다. 일반적으로, 용매화 형태는 본원에 제공된 화합물 및 방법의 목적상 비용매화 형태와 동등한 것으로 간주된다.
- [0192] 표지 화합물
- [0193] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 동위원소-표지된 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 제약 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는 본원에 언급된 것들과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입되는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 클로라이드의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 언급된 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본원에 기재된 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범주 내에 있다. 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소, 즉 ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 동위원소가 그의 제조의 용이성 및 검출감도로 인해 특히 바람직하다. 추가로, 중수소와 같은 무거운 동위원소, 즉, ^2H 로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특성의 치료 이점을 생성한다. 증가된 수준의 중수소 혼입은 자연 발생 수준의 중수소를 갖는 화합물 1과 비교하여 화합물 1의 약동학적, 약리학적 및/또는 독성학적 파라미터에 영향을 미칠 수 있는 검출가능한 동역학적 동위원소 효과 (KIE)를 생성한다. 일부 실시양태에서, 동위원소 표지된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 임의의 적합한 방법에 의해 제조된다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 화합물 1에서의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[0196] 제조 방법

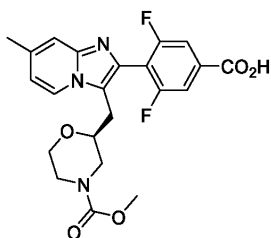
[0197] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 합성은 화학 문헌에 기재된 수단을 사용하여, 본원에 기재된 방법을 사용하여, 또는 그의 조합에 의해 달성된다. 또한, 본원에 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 달라질 수 있다.

[0198] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 합성에 사용된 출발 물질 및 시약은 합성되거나 또는 상업적 공급원, 예컨대 비제한적으로 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 피셔사이언티픽(FischerScientific) (피셔 케미칼스(Fischer Chemicals)) 및 아크로스오가닉스(AcrosOrganics)로부터 취득된다. 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 및 상이한 치환기를 갖는 다른 관련 화합물은 본원에 기재된 기술 및 물질 뿐만 아니라, 예를 들어 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)] (이들 모두는 이러한 개시내용에 대해 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은 관련 기술분야에 인지된 것들을 사용하여 합성된다. 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반적 방법은 반응으로부터 유도될 수 있고, 반응은 본원에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위한 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형될 수 있다.

[0199] 일부 실시양태는 하기 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1) 또는 그의 염:

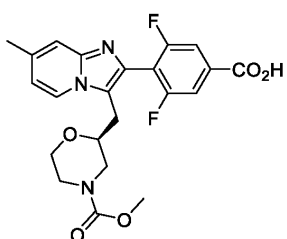


[0200] 의 제조 방법이며, 하기 구조를 갖는 화합물:

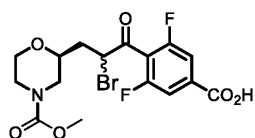


[0201] 을 아미드 커플링 시약 및 메틸아민과 접촉시키는 것을 포함하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 카르보닐디이미다졸이다. 일부 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 프로판포스폰산 무수물 (T3P)이다. 일부 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 카르보디이미드 커플링제이다. 일부 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드이다. 일부 실시양태에서, 아미드 커플링 시약은 N-히드록시벤조트리아졸이 첨가된 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드이다.

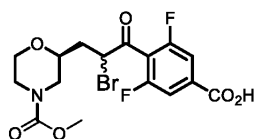
[0202] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



[0203] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

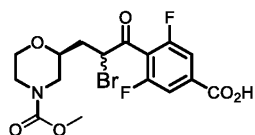


[0204] 을 2-아미노-4-메틸피리딘과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 방법은 하기 구조를 갖는 화합물:



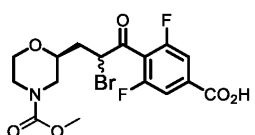
[0205] 을 2-아미노-4-메틸피리딘 및 수소화붕소나트륨과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0206] 일부 실시양태에서, 방법은 하기 구조를 갖는 화합물:

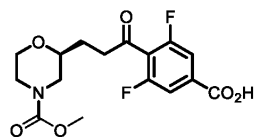


[0207] 을 용매의 존재 하에 2-아미노-4-메틸피리딘과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴이다.

[0208] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

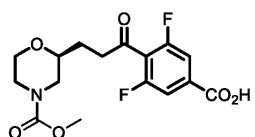


[0209] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

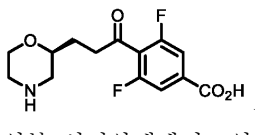


[0210] 을 브로민화제와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 브로민화제는 N-브로모숙신이미드이다. 일부 실시양태에서, 브로민화제는 브로민화구리(II)이다. 일부 실시양태에서, 브로민화제는 액체 브로민이다.

[0211] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

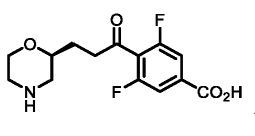


[0212] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

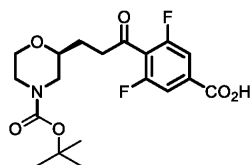


[0213] 을 메틸 클로로포르메이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 염기는 중탄산나트륨이다.

[0214] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

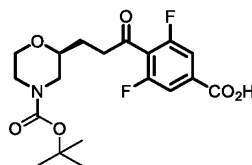


[0215] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

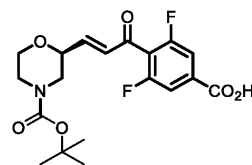


[0216] 을 용매의 존재 하에 염화수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다.

[0217] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

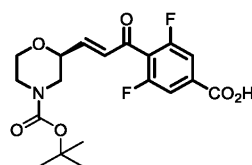


[0218] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

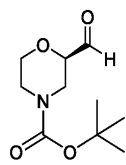


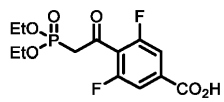
[0219] 을 수소화 촉매 및 수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 수소화 촉매는 탄소 상 팔라듐, 수산화팔라듐, 탄소 상 로듐, 알루미늄 상 로듐, 산화백금 또는 탄소 상 백금이다. 일부 실시양태에서, 수소화 촉매는 탄소 상 팔라듐이다.

[0220] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

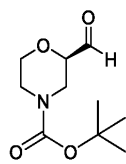


[0221] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

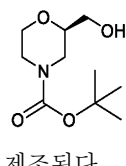


[0222] 및 구조  을 갖는 화합물을 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 염기는 중탄산칼륨 및 탄산칼륨의 혼합물이다.

[0223] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



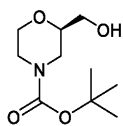
[0224] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:



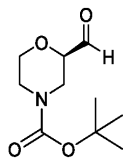
[0225] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 또는 T3P와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0226] 하기 단계를 포함하는, 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법이 본원에 추가로 개시된다:

[0227] A) 하기 구조를 갖는 화합물:

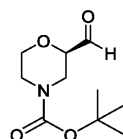


[0228] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥살 또는 T3P와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

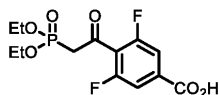


[0229] 을 생성하는 단계;

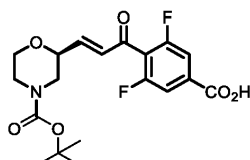
[0230] B) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



[0231] 과 하기 구조를 갖는 화합물:

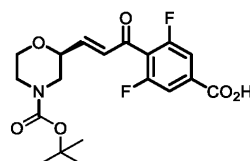


[0232] , 및 중탄산칼륨 및 탄산칼륨의 혼합물을 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

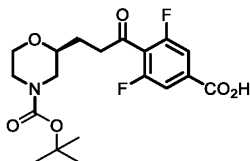


[0233] 을 생성하는 단계;

[0234] C) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

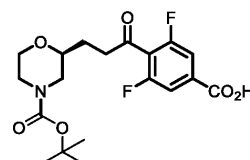


[0235] 을 탄소 상 팔라듐 및 수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

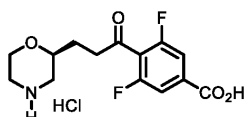


[0236] 을 생성하는 단계;

[0237] D) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

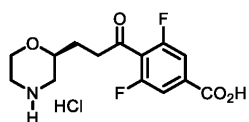


[0238] 을 에틸 아세테이트 중 염화수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

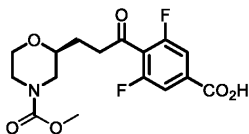


[0239] 을 생성하는 단계;

[0240] E) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

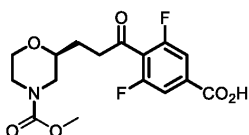


[0241] 을 메틸 클로로포르메이트 및 중탄산나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

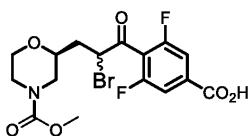


[0242] 을 생성하는 단계;

[0243] F) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

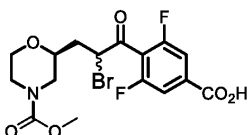


[0244] 을 N-브로모숙신이미드 및 산과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

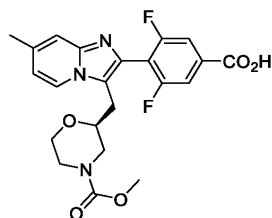


[0245] 을 생성하는 단계;

[0246] G) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

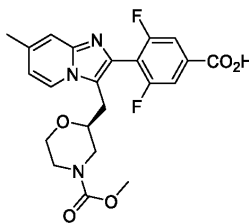


[0247] 을 2-아미노-4-메틸피리딘 및 임의로 수소화붕소나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

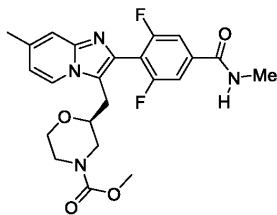


[0248] 을 생성하는 단계;

[0249] H) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

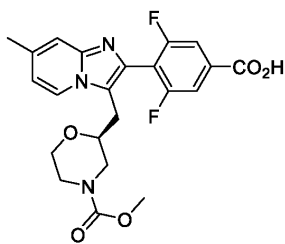


[0250] 을 카르보닐디이미다졸 및 메틸아민과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

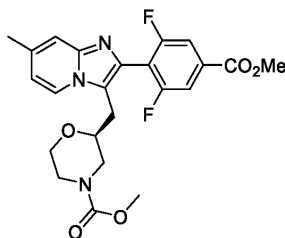


[0251] 을 생성하는 단계.

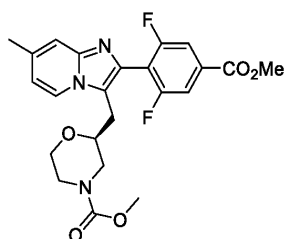
[0251] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



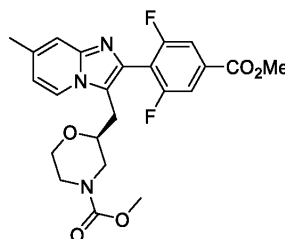
[0252] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:



[0253] 을 용매의 존재 하에 염기 및 임의로 수소화붕소나트륨과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 방법은 하기 구조를 갖는 화합물:

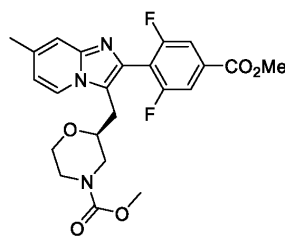


[0254] 을 용매의 존재 하에 염기 및 수소화붕소나트륨과 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 하기 구조를 갖는 화합물:

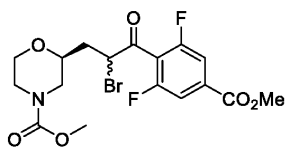


[0255] 을 용매의 존재 하에 수소화붕소나트륨 없이 염기와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 수성 테트라히드로푸란, 디옥산, 2-메틸 테트라히드로푸란, 수성 메탄올, 수성 에탄올 또는 수성 아세토니트릴이다. 일부 실시양태에서, 용매는 수성 테트라히드로푸란이다. 일부 실시양태에서, 염기는 수산화리튬이다. 몇몇 실시양태에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 실시양태에서, 염기는 수산화칼륨이다.

[0256] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



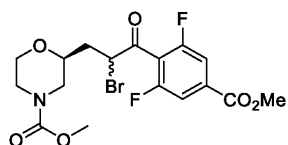
[0257] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:



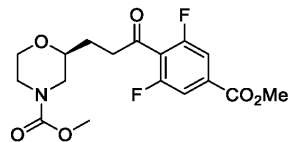
[0258] 을 2-아미노-4-메틸피리딘과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0259] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-

4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

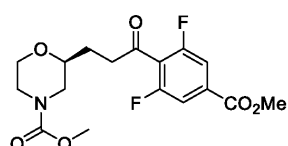


[0260] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

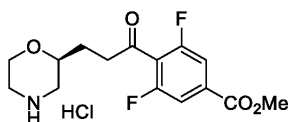


[0261] 을 브로민화제와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 브로민화제는 브로민화구리(II)이다. 일부 실시양태에서, 브로민화제는 액체 브로민이다.

[0262] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

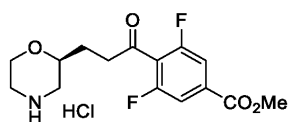


[0263] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

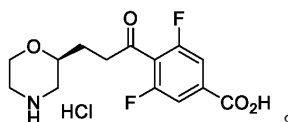


[0264] 을 메틸 클로로포르메이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 염기는 중탄산나트륨이다.

[0265] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

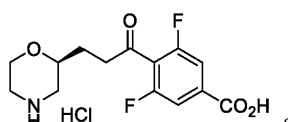


[0266] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

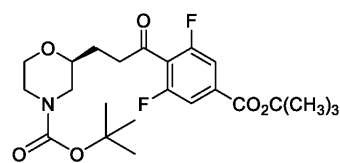


[0267] 을 염화수소 및 메탄올과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0268] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

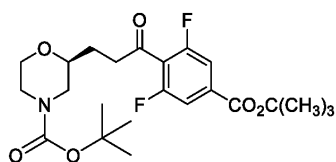


[0269] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

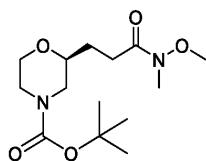


[0270] 을 염화수소 및 에틸 아세테이트와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0271] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

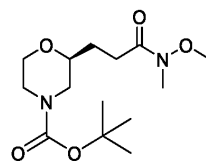


[0272] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

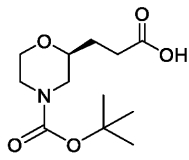


[0273] 을 tert-부틸 3,5-디플루오로벤조에이트 및 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 염기는 리튬 디소프로필아미드이다.

[0274] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

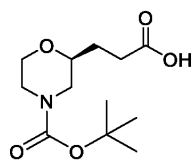


[0275] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

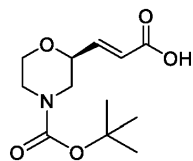


[0276] 을 N,O-디메틸히드록실아민, 아마이드 커플링 시약, 및 1-히드록시벤조트리아졸과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 아마이드 커플링 시약은 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드이다.

[0277] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

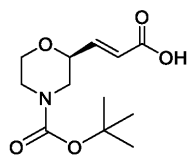


[0278] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

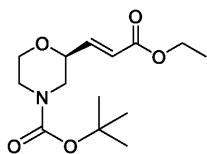


[0279] 을 수소화 촉매 및 수소와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 일부 실시양태에서, 수소화 촉매는 탄소 상 팔라듐, 수산화팔라듐, 탄소 상 로듐, 알루미늄 상 로듐, 산화백금 또는 탄소 상 백금이다. 일부 실시양태에서, 수소화 촉매는 탄소 상 팔라듐이다.

[0280] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

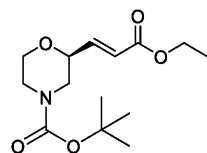


[0281] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

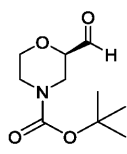


[0282] 을 수성 테트라히드로푸란 중 염기와 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다. 몇 실시양태에서, 염기는 수산화나트륨이다.

[0283] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:

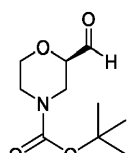


[0284] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:

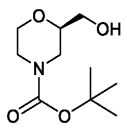


[0285] 을 (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0286] 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법의 일부 실시양태에서, 하기 구조를 갖는 화합물:



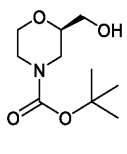
[0287] 은, 하기 구조를 갖는 화합물:



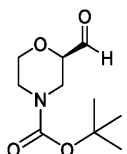
[0288] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0289] 하기 단계를 포함하는, 메틸 (S)-2-(2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 제조 방법이 본원에 추가로 개시된다:

[0290] 하기 구조를 갖는 화합물:

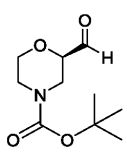


[0291] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

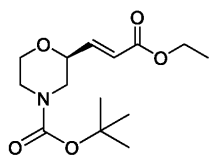


[0292] 을 생성하는 단계;

[0293] B) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

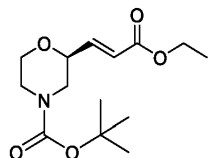


[0294] 을 (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

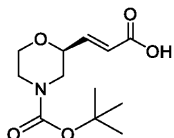


[0295] 을 생성하는 단계;

[0296] C) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

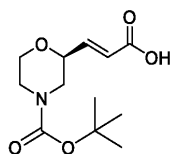


[0297] 을 수성 테트라히드로푸란 중 수산화나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

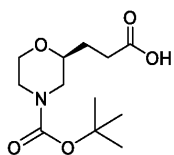


[0298] 을 생성하는 단계;

[0299] D) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

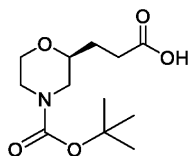


[0300] 을 탄소 상 팔라듐 및 수소와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

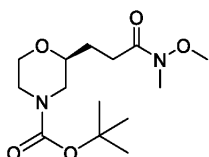


[0301] 을 생성하는 단계;

[0302] E) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

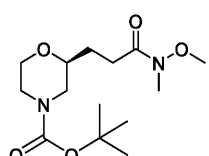


[0303] 을 N,O-디메틸히드록실아민, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드, 및 1-히드록시 벤조트리아졸과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

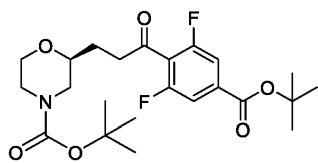


[0304] 을 생성하는 단계;

[0305] F) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

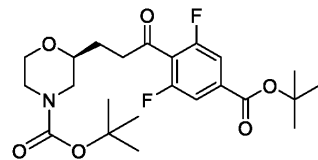


[0306] 을 tert-부틸 3,5-디플루오로벤조에이트 및 리튬 디이소프로필아미드와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

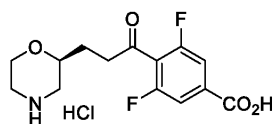


[0307] 을 생성하는 단계;

[0308] G) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

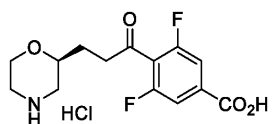


[0309] 을 염화수소 및 에틸 아세테이트와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

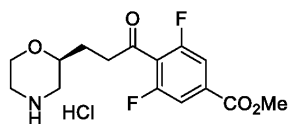


[0310] 을 생성하는 단계;

[0311] H) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

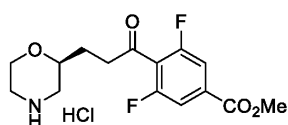


[0312] 을 염화수소 및 메탄올과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

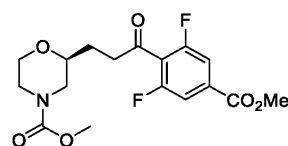


[0313] 을 생성하는 단계;

[0314] I) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

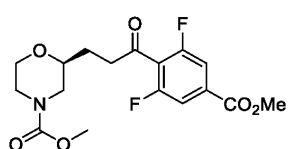


[0315] 을 메틸 클로로포르메이트 및 중탄산나트륨과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

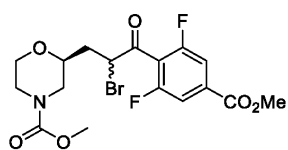


[0316] 을 생성하는 단계;

[0317] J) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:

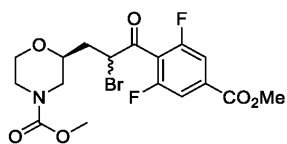


[0318] 을 브로민화구리(II)와 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:



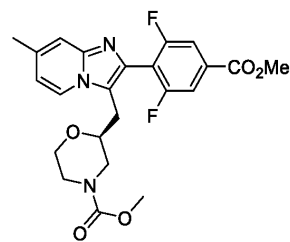
[0319] 을 생성하는 단계;

[0320] K) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



[0321]

을 2-아미노-4-메틸피리딘과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:

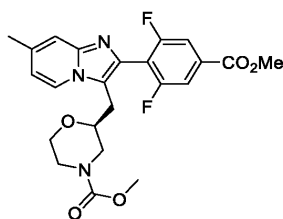


[0322]

을 생성하는 단계;

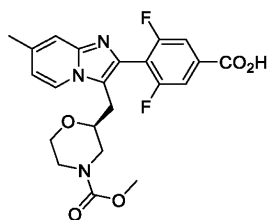
[0323]

L) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



[0324]

을 수성 테트라히드로푸란 중 수산화리튬에 이어서 수소화붕소나트륨과 반응시켜 하기

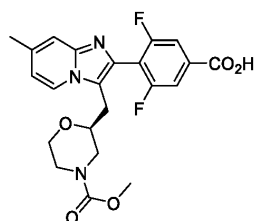


구조를 갖는 화합물:

을 생성하는 단계;

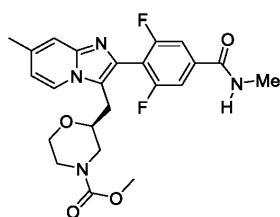
[0325]

M) 이어서 하기 구조를 갖는 화합물:



[0326]

을 카르보닐디이미다졸 및 메틸아민과 반응시켜 하기 구조를 갖는 화합물:



을 생성하는 단계.

[0327]

제약 조성물 및 투여 방법

[0328]

본원에 기재된 바와 같은 P2X₃ 길항제의 투여는 치료 유효량의 P2X₃ 길항제를 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 임의의 약리학적 형태일 수 있다.

[0329]

제약 조성물은 활성 화합물의 제약상 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함한 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 본원에 기재된 제약 조성물에 적합한 부형제에 대한 추가의 세부사항은, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel

Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)] (이러한 개시내용에 대해 본원에 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다.

[0330] 본원에 사용된 제약 조성물은 본원에 기재된 화합물 1과, 다른 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 제약 조성물은 유기체에의 화합물의 투여를 용이하게 한다. 본원에 제공된 치료 방법 또는 용도를 실행함에 있어서, 본원에 기재된 화합물의 치료 유효량은 치료될 질환, 장애 또는 상태를 앓는 포유동물에게 제약 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 치료 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 관련 건강상태, 사용되는 화합물의 효력, 및 기타 요인에 따라 광범위하게 다양할 수 있다. 화합물 1은 단독으로 또는 혼합물의 성분으로서 1종 이상의 치료제와 조합되어 (조합 요법에서와 같이) 사용될 수 있다.

[0331] 본원에 기재된 제약 제제는 경구, 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다중 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물 1을 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물은 수성 경구 분산액, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액, 에어로졸, 제어 방출 제제, 신속 용융 제제, 발포성 제제, 동결건조 제제, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 필스형 방출 제제, 다중미립자 제제, 및 혼합된 즉시 방출 및 제어 방출 제제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 적합한 투여 형태로 제제화될 수 있다.

[0332] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 정제 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 캡슐 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 현탁액 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 캡슐-중-분말 투여 형태로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 현탁액으로서의 재구성을 위한 병-중-분말로서 제제화된다.

[0333] 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제약 조성물은 통상적인 방식으로, 예컨대 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0334] 용량 투여는 투여 제제의 약동학적 파라미터 및 사용되는 투여 경로에 따라 반복될 수 있다.

[0335] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 조성물을 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료될 포유동물 대상체를 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 계산된 활성 화합물을 예정된 양으로 함유하여 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성한다. 투여 단위 형태에 대한 상세사항은 (a) 화합물 1의 고유한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과 및 (b) 개체에서 감수성의 치료를 위한 이러한 활성 화합물을 배합하는 관련 기술분야에서 고유한 제한사항에 의해 지시되고, 이에 직접적으로 의존한다. 구체적 용량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해, 예를 들어 환자의 대략적인 체중 또는 체표면적 또는 점유될 체공간의 부피에 따라 용이하게 계산될 수 있다. 투여량은 또한 선택되는 특정한 투여 경로에 따라 계산될 것이다. 치료를 위한 적절한 투여량을 결정하는데 필수적인 계산의 추가의 세밀화는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 관례대로 이루어진다. 정확한 투여량은 표준 용량-반응 연구와 관련하여 결정된다. 실제로 투여되는 조성물의 양은 치료될 상태 또는 상태들, 투여될 조성물의 선택, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도, 및 선택된 투여 경로를 비롯한 관련 상황에 비추어 진료의에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.

[0336] 투여 방법 및 치료 요법

[0337] 본원에 기재된 화합물은 P2X3의 조절을 위한, 또는 적어도 부분적으로 P2X3의 조절로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 임의의 질환 또는 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환 또는 상태를 치료하는 방법은 본원에 기재된 적어도 1종의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제약상 허용되는 용매화물 또는 수화물을 치료 유효량으로 함유하는 제약 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0338] 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 투여될 수 있다. 치료적 적용에서, 조성물은 이미 질환 또는 증상을 앓는 환자에게 질환 또는 상태의 증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 억제하기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 용도를 위한 유효량은 질환 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 담당 의사의 판단에 좌우될 것이다.

[0339] 예방적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 상태에 걸리기 쉽거나 또는 달리 이에 걸릴 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 예방 유효 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 환자에서 사용될 때,

이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 담당 의사의 판단에 좌우될 것이다.

[0340] 환자의 상태가 개선되지 않는 경우, 의사의 판단에 따라, 화합물의 투여는 환자의 질환 또는 상태의 증상을 호전시키거나, 달리 제어하거나, 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉 환자의 생애의 기간 전반을 포함한 연장된 기간 동안 투여된다.

[0341] 환자의 상태가 개선되는 경우에, 의사의 판단에 따라 화합물의 투여는 연속적으로 주어질 수 있고; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간 동안 일시적으로 감소되거나 또는 일시적으로 중지될 수 있다 (즉, "휴약기"). 휴약기의 길이는 2일 내지 1년, 예를 들어 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일로 다양할 수 있다. 휴약기 동안의 용량 감소는 약 10% 내지 약 100%, 예를 들어 단지 예로서 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%일 수 있다.

[0342] 일단 환자 상태의 개선이 일어나면, 필요한 경우에 유지 용량이 투여된다. 후속적으로, 투여량 또는 투여빈도, 또는 이들 둘 다는 증상의 함수로서 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 환자는 증상의 임의의 재발시 장기에 걸쳐 간헐적 치료를 요구할 수 있다.

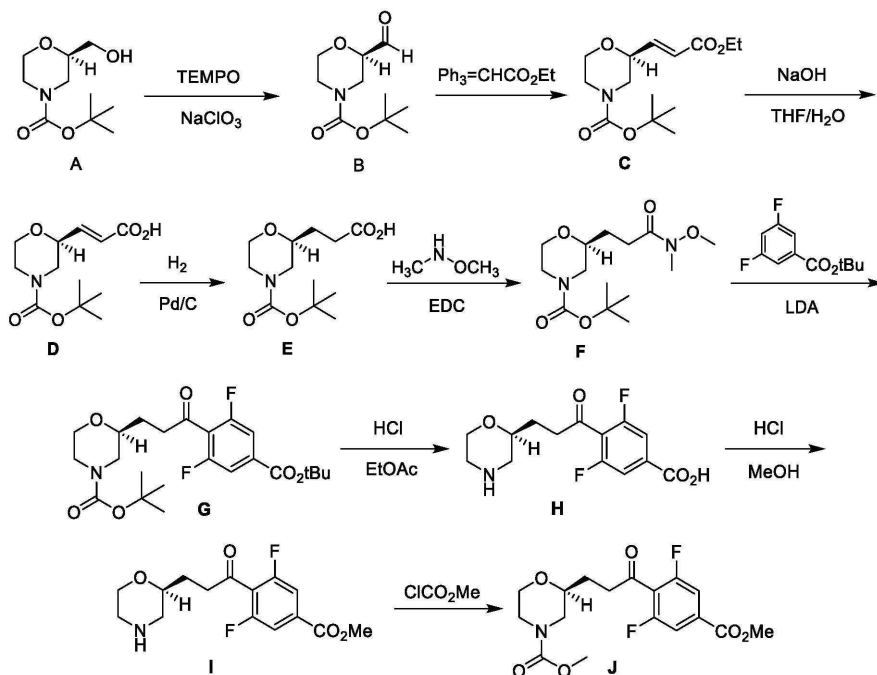
[0343] 이러한 양에 해당할 주어진 작용제의 양은 특정한 화합물, 질환 또는 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 특성 (예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 달라질 것이지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어 투여되는 구체적 작용제, 투여 경로, 치료될 상태, 및 치료될 대상체 또는 숙주를 비롯하여 경우마다 주어지는 특정한 상황에 따라 관련 기술분야에서 인정되는 방식으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 약 0.01 mg/일 내지 약 5000 mg/일, 일부 실시양태에서, 약 1 mg/일 내지 약 1500 mg/일의 범위일 것이다. 목적하는 용량은 편리하게는 단일 용량으로 또는 동시에 (또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일에 2, 3, 4회 또는 그 초과의 하위-용량으로 투여되는 분할 용량으로 제공될 수 있다.

[0344] 본원에 기재된 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 단위 투여 형태에서, 제제는 적절한 양의 1종 이상의 화합물을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 투여량은 별개 양의 제제를 함유하는 패키지 형태일 수 있다. 비제한적 예는 포장된 정제 또는 캡슐, 및 바이알, 캡슐, 병 또는 앰플 내의 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 재밀폐가능한 단일-용량 용기에 포장될 수 있다. 대안적으로, 다중-용량 재밀폐가능한 용기가 사용될 수 있으며, 이 경우에 조성물 중에 보존제를 포함하는 것이 전형적이다. 단지 예로서, 비경구 주사용 제제는 앰플을 포함하나 이에 제한되지는 않는 단위 투여 형태로, 또는 보존제가 첨가된 다중-용량 용기로 제공될 수 있다.

[0345] **실시예**

[0346] 모든 화합물질, 시약 및 용매는 이용가능한 경우에 상업적 공급원으로부터 구입하였고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0347] 실시예 1: 메틸 (S)-2-(3-(2,6-디플루오로-4-(메톡시카르보닐)페닐)-3-옥소프로필)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 J)의 합성



[0348]

[0349]

단계 1: A의 히드록시메틸 기 (106 kg, 487.9 mol)를 브로민화나트륨, 중탄산나트륨, 촉매 TEMPO (2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리딘옥시, 자유 라디칼) 및 차아염소산나트륨 (-3℃ 내지 1.5℃의 온도를 유지하면서 ~10시간에 걸쳐 적가함)과의 반응에 의해 2상 조건 (디클로로메탄-물) 하에 -3℃ 내지 1.5℃의 온도에서 상응하는 알데히드 B로 산화시켰다. 추가로 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 -5℃ 내지 0℃에서 티오황산나트륨을 사용하여 퀀칭하고, 30분 동안 교반하였다.

[0350]

단계 2: 알데히드 B를 함유하는 상기로부터의 2상 시스템을 상업적으로 입수가 가능한 (카르브에톡시메틸렌)트리페닐포스포란으로 5℃ 내지 10℃에서 조금씩 처리하였다. 8℃ 내지 15℃에서 1시간 동안 교반한 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 불포화 에스테르 C를 함유하는 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켜 대부분의 디클로로메탄을 제거하였다. 석유 에테르/THF의 혼합물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하여 트리페닐포스핀 옥시드를 제거하고, 필터 케이크를 추가의 석유 에테르/THF로 세척하였다. C를 함유하는 여과물을 농축시키고, THF를 첨가하였다. 혼합물을 다시 농축시키고, 새로운 THF를 첨가하였다. 이 C의 용액을 다음 단계에서 "그대로" 사용하였다. C의 검정 수율은 58.2 kg이었다.

[0351]

단계 3: THF 중 C의 용액을 3M NaOH의 용액으로 15℃ 내지 25℃에서 2시간에 걸쳐 적가 처리하였다. 이어서 혼합물을 25℃ 내지 35℃로 가온하고, 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃ 내지 25℃로 냉각시키고, MTBE를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 물로 추출하고, 온도를 15℃ 미만으로 유지하면서, D의 나트륨 염을 함유하는 합한 수성 층을 pH가 10-11이 될 때까지 3N HCl로 천천히 산성화시켰다. 이어서 수성 혼합물을 디클로로메탄으로 세척하여 임의의 잔류 트리페닐포스핀 옥시드를 제거한 다음, 온도를 15℃ 미만으로 유지하면서 3N HCl을 사용하여 pH 5로 천천히 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, D를 함유하는 유기 추출물을 농축시켰다. 이어서 THF를 첨가하고, 증발시켰다. 조 생성물 D를 THF 중에 용해시키고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0352]

단계 4: THF 중 D의 용액 (검정에 의해 43.7 kg)을 수소화 반응기에 채웠다. Pd/C (2.90 kg)의 THF 슬러리를 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃ 내지 49℃에서 수소 (~145 psi) 하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 질소 하에 여과하고, 필터 케이크를 THF로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 디클로로메탄을 첨가하고, 농축시켜 THF를 제거하고, 작업을 반복하였다. 새로운 디클로로메탄을 혼합물에 첨가하고, 생성된 E 용액 (검정에 기초하여 43.5 kg)을 직접 다음 단계에 사용하였다.

[0353]

단계 5: 10℃ 내지 15℃에서 디클로로메탄 중 E의 용액을 N-히드록시벤조트리아졸 (HOBT), N,O-디메틸히드록실아민 히드록로라이드 및 트리에틸아민으로 처리하였다. 이어서 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDCI)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 15℃ 내지 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 12시간 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 분리하고, 새로운 디클로

로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하여 HOBt를 제거하고, 건조시켰다. 디클로로메탄을 농축시키고, n-헵탄을 첨가하고, 혼합물을 농축시켜 디클로로메탄을 제거하였다. 새로운 n-헵탄을 첨가하고, 혼합물을 15℃에서 10시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 건조시켜 F 38.6 kg를 수득하였다.

[0354] 단계 6: THF 중 3,5-디플루오로벤조산, tert-부틸 에스테르의 용액을 질소 하에 -65℃로 냉각시키고, 1.5 당량의 LDA 용액으로 적가 처리하였다. 혼합물을 -60℃ 내지 -65℃에서 1시간 동안 교반한 다음, THF 중 화합물 F (37 kg)의 용액으로 적가 처리하였다. 반응물을 -65℃ 내지 -60℃에서 6시간 동안 교반한 다음, THF 중 아세트산의 용액으로 -65℃에서 켄칭하였다. 온도를 -33℃로 상승시키고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 염수로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척한 다음, 농축시켜 에틸 아세테이트 중 화합물 G의 용액을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0355] 단계 7: HCl 기체 (60.4 kg)를 -6℃ 내지 0℃에서 에틸 아세테이트 (360 kg) 내로 버블링하였다. 화합물 G를 혼합물에 2시간에 걸쳐 20℃ 내지 25℃의 온도에서 첨가하였다. 이어서 반응물을 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 생성물을 에틸 아세테이트 및 MTBE로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 H를 수득하였다.

[0356] 단계 8: 메탄올을 26℃에서 반응기에 충전하고, -7℃로 냉각시켰다. 이어서 HCl을 -7℃ 내지 0℃에서 8시간에 걸쳐 메탄올 내로 버블링하였다. 화합물 H (28.8 kg)를 2℃에서 첨가하고, 혼합물을 40℃ 내지 50℃로 가열한 다음, 6시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 농축시키고, 잔류 디클로로메탄 용매를 처음에 헵탄 (헵탄의 첨가에 이어서 농축)에 이어서 THF(THF의 첨가에 이어서 농축)로 교체하였다. 생성된 화합물 I의 용액을 직접 후속 단계에 사용하였다.

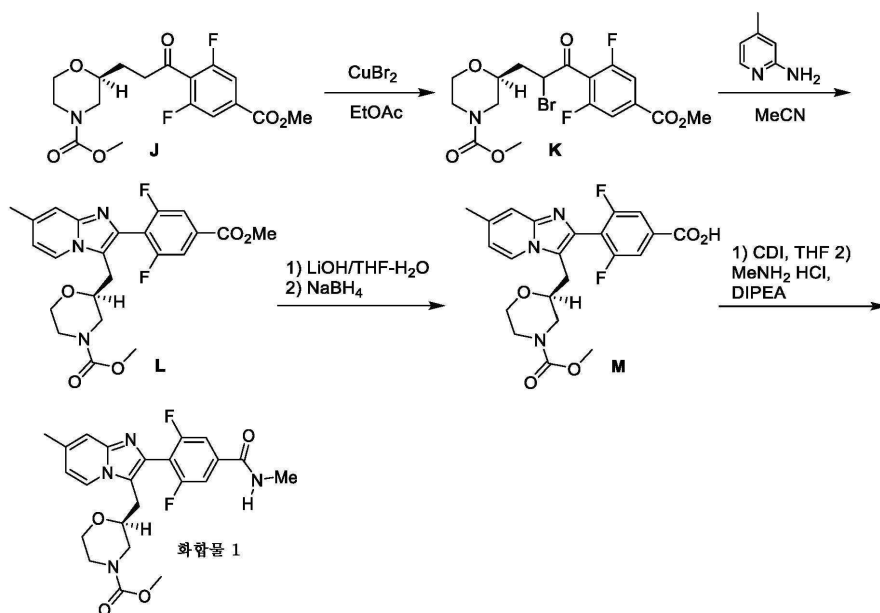
[0357] 단계 9: THF 중 화합물 I (~24.6 kg)의 용액을 물로 희석하고, 혼합물을 -5℃ 내지 0℃로 냉각시키고, 중탄산나트륨 용액 (2.5 당량 중탄산염)을 사용하여 pH를 7-8로 조정하였다. 추가의 2 당량의 중탄산나트륨을 첨가하고, 메틸 클로로포르메이트 (1.2 당량)를 1.5시간에 걸쳐 적가하고, 반응물을 -5℃ 내지 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 물, 에틸 아세테이트, 및 2N HCl을 첨가하고, 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척한 다음, 농축시켰다. 추가의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 증발시켜 J의 에틸 아세테이트 용액을 생성하였다. 헵탄 (4 부피)을 55℃에서 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 6시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 에틸 아세테이트:헵탄 (1:4)으로 세척하고, 건조시켜 J (20.6 kg)를 수득하였다.

[0358] 생성물을 28℃에서 J (20.6 kg)를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 실리카 겔 패드 (25 kg)를 통해 여과함으로써 추가로 정제하였다. 여과물을 40℃ 내지 50℃에서 ~50 리터로 농축하고, 에틸 아세테이트:헵탄 (1:3) 50 kg를 55℃에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 6시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 에틸 아세테이트:헵탄 (1:3)으로 세척하고, 건조시켜 J (18.5 kg)를 수득하였다.

[0359] 3,5-디플루오로벤조산, tert-부틸 에스테르의 합성

[0360] tert-부탄올 중 3,5-디플루오로벤조산 (75 kg)의 용액을 DMAP (5.8 kg) 및 트리에틸아민 (67.2 kg)으로 처리하고, 5℃로 냉각시켰다. 디-tert-부틸디카르보네이트 (124 kg, 1.2 당량)를 3시간에 걸쳐 조금씩 첨가한 다음, 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 MTBE 및 물로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 0℃로 냉각시키고, 1.5M HCl (470 kg)로 산성화시키고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이어서 유기 층을 염수로 세척하고, ~150 L로 농축시킨 다음, THF (90 kg)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 이 절차를 반복하고 (90 kg THF 첨가 및 증발), THF 중 3,5-디플루오로벤조산, tert-부틸 에스테르의 생성된 용액을 단계 6 (상기)에 직접 사용하여 화합물 G를 제조하였다.

[0361] 실시예 2: 메틸 (S)-2-((2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 합성



[0362]

[0363]

에틸 아세테이트를 반응기에 충전하고, 탈기하였다. 화합물 J (80 g)를 첨가하고, 이어서 CuBr_2 (101 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65°C 내지 75°C 에서 15 내지 24시간 동안 교반하고, HPLC가 반응이 불완전함을 나타내는 경우 추가의 CuBr_2 로 처리하였다. 반응물을 추가로 3시간 내지 5시간 동안 65°C 내지 75°C 에서 추가로 3 내지 5시간 동안 교반하고, 20°C 내지 30°C 로 냉각시키고, 물에 이어서 중탄산나트륨을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 5% EDTA 이나트륨 염 용액으로 세척하여 구리 잔류물을 제거한 다음, 1% 중탄산나트륨 용액에 이어서 물로 세척하여 화합물 K를 수득하였으며, 이를 직접 ("그대로") 다음 단계에 사용하였다.

[0364]

상기로부터의 에틸 아세테이트 용액을 아세토니트릴로 교환하여 아세토니트릴 중 K (100 g)의 용액을 생성하였다. 2-아미노-4-메틸피리딘 (72.06 g)을 용액에 충전한 다음, 이를 질소 하에 75°C 내지 85°C 에서 30시간 내지 40시간 동안 교반하였다. 혼합물을 40°C 미만에서 1-2 부피로 농축시키고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 0°C 내지 10°C 로 냉각시키고, 2N HCl을 사용하여 pH 4-5로 산성화시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 0°C 내지 10°C 에서 물로, 0°C 내지 10°C 에서 7% 중탄산나트륨 용액으로, 이어서 물로 세척하였다. 유기 층을 실리카 겔로 처리하고, 혼합물을 35°C 미만에서 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 패드로 옮기고, 이를 디클로로메탄-에틸 아세테이트 (1V/9V)로 용리시키고, 화합물 L을 함유하는 분획을 농축시키고, THF로 희석하였다. 잔류 에틸 아세테이트가 $\leq 1\%$ 가 될 때까지 이를 반복하였다.

[0365]

L의 THF 용액을 15°C 내지 25°C 로 냉각시키고, 10% LiOH 용액으로 처리하고, 혼합물을 2시간 내지 5시간 동안 교반하였다. 이어서 NaBH_4 (2.11 g)를 혼합물에 15°C 내지 25°C 에서 여러 부분으로 첨가하고, 반응물을 2시간 내지 4시간 동안 교반하였다. 물을 0°C 내지 10°C 에서 적가하고, 혼합물을 MTBE로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 새로운 MTBE로 세척하였다. 수성 층을 0°C 내지 10°C 로 냉각시키고, 디클로로메탄-메탄올 (~6-1)로 처리하고, pH를 2N HCl을 사용하여 4-5로 조정하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 수성 층을 새로운 디클로로메탄-메탄올 (6-1)로 추출하였다. 합한 유기 층을 35°C 미만에서 1-2V로 농축시키고, 에탄올 (2-3 V)을 첨가하였다. 이 용액을 1-2 V로 농축시키고, 에틸 아세테이트로 처리하고, 생성된 혼합물을 1-2 V로 농축시켰다. 추가의 에탄올-에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 70°C 내지 85°C 로 10 내지 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, -15°C 내지 5°C 에서 2 내지 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 화합물 M을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 화합물 M을 에틸 아세테이트 중에 슬러리화하고, -15°C 내지 5°C 에서 1 내지 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 화합물 M을 추가의 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켰다.

[0366]

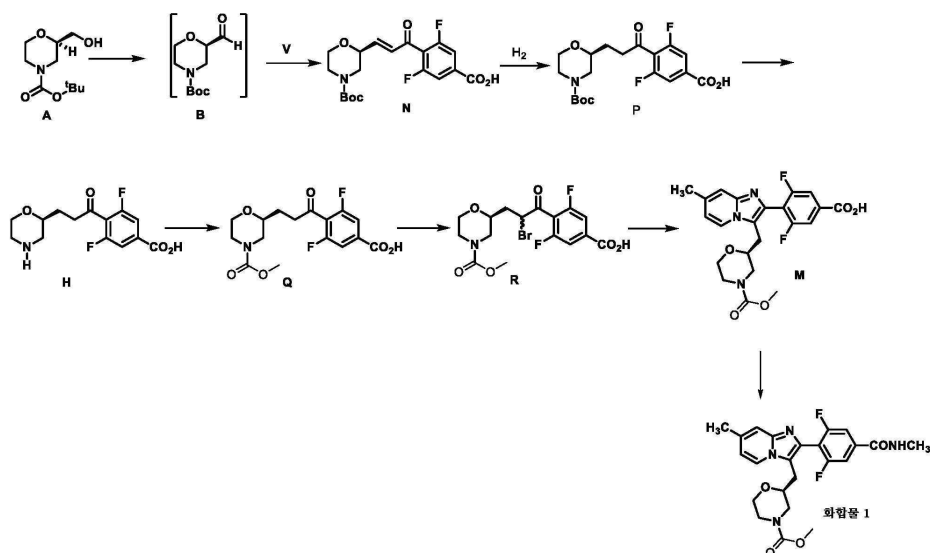
THF (115 mL) 중 M (26 g)의 용액을 20°C 내지 30°C 에서 교반하고, CDI (1,1-카르보닐디이미다졸) 19 g를 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 내지 1시간 동안 교반한 다음, 메틸아민 히드로클로라이드 7.9 g를 조금씩 첨가하고, 이어서 디이소프로필에틸아민 18.9 g를 적가하였다. 반응물을 20°C 내지 30°C 에서 2 내지 34시간 동

안 교반한 다음, 온도를 유지하면서 물로 적가하여 회석하였다. 디클로로메탄 (173 g)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 새로운 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기 층을 27% 염화암모늄 용액으로 2회, 이어서 물로 2회 세척하였다. 화합물 1을 함유하는 유기 층을 CUNO 필터를 사용하여 활성탄을 통해 1 내지 3시간 동안 순환시켰다. 여과물을 35℃ 미만에서 1-2 V로 농축시키고, 디클로로메탄을 잔류 디클로로메탄이 ≤1%가 될 때까지 연속 첨가/증발 작업을 통해 에틸 아세테이트로 교환하였다. 에틸 아세테이트 (2-4 V)를 첨가하였다. 에틸 아세테이트 중 화합물 1의 혼합물을 45℃ 내지 55℃에서 1 내지 2시간 동안 교반하고, 20℃ 내지 30℃로 냉각시킨 다음, 1 내지 2시간 동안 교반하였다. 화합물 1을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켰다.

[0367] 화합물 1의 재결정화

[0368] 화합물 1을 물/메탄올 (1V/7V; 6.5-7.9 kg)로 처리하고, 투명한 용액이 수득될 때까지 0.5 내지 3시간 동안 질소 하에 47℃ 내지 55℃에서 교반하였다. 용액을 연마 여과하고, 원래 반응기를 메탄올/물로 행구었다. 혼합물을 47℃ 내지 55℃로 가온하고, 10분 내지 30분 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 온도를 유지하면서 물 (8 kg)을 질소 하에 첨가하고, 혼합물을 시딩하였다. 혼합물을 질소 하에 47℃ 내지 55℃에서 3시간 내지 6시간 동안 교반한 다음, 22℃ 내지 27℃로 5시간에 걸쳐 냉각시켰다. 혼합물을 12시간 내지 24시간 동안 교반하고, 질소 하에 여과하였다. 화합물 1을 물/메탄올 (2/1.8)로 세척하고, 47℃ 내지 53℃에서 건조시켰다.

[0369] 실시예 3: 메틸 (S)-2-((2-(2,6-디플루오로-4-(메틸카르바모일)페닐)-7-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (화합물 1)의 대안적 합성



[0370]

[0371] 온도를 <30℃에서 유지하면서 에틸 아세테이트 (100 mL) 중 출발 물질 A (30 g, 0.138 mol)의 용액을 DMSO (129 g, 1.66 mol, 117 mL; 12 당량)로 처리하였다. 혼합물을 질소 하에 -10℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 중 프로판포스폰산 무수물 (T3P) (0.221 mol; 1.6 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -10℃ 내지 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, N,N-디이소프로필에틸아민 (39.2 g, 0.304 mol; 2.2 당량)으로 적가하여 처리하였다. 생성된 혼합물을 -10℃ 내지 0℃에서 18시간 동안 교반하였다.

[0372] 물 (8 부피) 중 중탄산칼륨 (화합물 A에 대해 9 당량)의 슬러리를 -5℃로 냉각시켰다. 온도를 -5℃ 내지 5℃에서 유지하면서 알데히드 B를 함유하는 반응 혼합물을 중탄산염 용액으로 켄칭하였다. 여기에 순차적으로, 중간체 V (48.7 g, 0.145 mol; 1.05 당량), THF (6 V), 및 3 부피의 물 중 2.5 당량의 K₂CO₃ (47.7 g, 0.345 mol)의 용액을 -5℃ 내지 5℃에서 첨가하였다. 반응물을 -5℃ 내지 5℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 20℃ 내지 30℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 -5℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 온도를 유지하면서 옥손의 20% 수용액 (1 당량)을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 -5℃ 내지 5℃에서 온도를 유지하면서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 85% H₃PO₄를 사용하여 pH를 3-5로 조정하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 새로운 에틸 아세테이트 (10 V)로 세척하였다. 층을 분리하고, 층을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 X 20 부피)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 물 (2 X 10 부피)로 세척하였다. 유기 용액을 농축시켜 화합물 N을 수득하였으며, 이를 -15℃ 내지 5℃에서 냉각시킴으로써 2 부피의 아세토니트릴로부터 재결정화하여 N을 수득하였다 (화

합물 A로부터 2 단계 동안 64% 전체 수율).

[0373] THF (100 mL) 중 재결정화된 N (25 g)의 용액을 질소 하에 교반하였다. 습윤 Pd/C (1.25 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 40-50 psi의 H₂ 하에 18시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, 새로운 THF로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류 THF 용매를 아세트니트릴로 수회 스와핑하였다. 아세트니트릴 (75 mL) 중 환원된 생성물 P의 용액을 -15℃ 내지 -5℃로 냉각시키고, 교반하였다. 결정화된 생성물을 여과하고, 아세트니트릴 ~10 mL로 세척하여 P (21.1 g)를 84% 수율로 수득하였다.

[0374] 에틸 아세테이트 중 화합물 P (130 g)를 에틸 아세테이트 중 4M HCl (5 당량 HCl)로 처리하였다. 반응물을 15℃ 내지 25℃에서 교반하고, HPLC에 의해 모니터링하여 완결을 보장하였다 (~2시간). 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 50℃에서 10시간 동안 건조시켜 화합물 H (108.2 g)를 수득하였다.

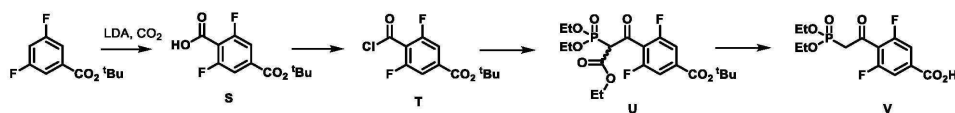
[0375] 화합물 H (20 g, 0.06 mol)의 용액에 이어서 THF (100 mL) 및 물 (30 mL)을 플라스크에 충전하였다. 혼합물을 -5℃로 냉각시키고, 중탄산나트륨 (22.5 g, 0.27 mol; 4.5 당량)을 첨가하였다. THF (40 mL) 중 Moc-Cl (6.77 g, 0.072 mol; 1.2 당량)의 용액을 -5℃ 내지 0℃에서 온도를 유지하면서 30분에 걸쳐 혼합물에 적가하였다. 출발 6이 소모된 후, 생성된 고체를 여과하고, 물 (~40 mL)로 세척한 다음, 45℃ 내지 55℃에서 건조시켜 Q의 나트륨 염 (29.55 g)을 수득하였다. 나트륨 염을 물에 첨가하고 3M HCl을 사용하여 pH를 3으로 조정함으로써 카르복실산으로 전환시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 농축시켰다. 생성물 Q를 에틸 아세테이트: 메틸 시클로헥산 (1.5 V: 10 V)으로부터 재결정화하였다.

[0376] 디클로로메탄 (400 mL) 중 화합물 Q (출발 나트륨 염 기준 80 g, 0.224 mol)의 용액을 제조하였다. N-브로모숙신이미드 (NBS; 39.6 g, 0.224 mol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 -5℃로 냉각시켰다. 트리플산 (1 당량)을 적가하고, 생성된 혼합물을 25℃ 내지 30℃에서 교반하였다. 추가의 NBS (0.02 당량)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 -5℃로 냉각시키고, 중탄산나트륨의 차가운 7% 수용액에 채웠다. 생성된 pH는 5-6이었다. 아스코르브산 (0.01 당량)을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (2 X 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 생성된 화합물 R의 용액 (2종의 부분입체이성질체에 대한 검정 수율 101%)을 직접 다음 단계에 사용하였다.

[0377] DCM 중 R의 용액을 작은 부피로 농축시키고, DCM을 아세트니트릴 (총 10 V의 아세트니트릴)로 교환하였다. 2-아미노-4-메틸피리딘 (R에 대해 5 당량)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 24시간 동안 교반한 다음, 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 아세트니트릴을 제거하고, 디클로로메탄 (8 부피)-물 (3 부피)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 0-10℃로 냉각시키고, pH를 2N HCl을 사용하여 2.5로 조정하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 농축시키고, 용매를 THF로 교환하였다. 10% 수성 NaOH (1.5 당량의 NaOH)를 첨가한 후, NaBH₄ (0.45 당량)를 첨가하고, 20℃에서 2-5시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 (4 부피), 혼합물을 MTBE로 세척하였다. 디클로로메탄 (5 부피)을 생성물의 나트륨 염을 함유하는 수성 층에 첨가하고, pH를 2N HCl을 사용하여 5.6-5.8로 조정하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 농축시키고, 용매를 에탄올로 교환하고, ~0.4 부피로 농축시켰다. 2 부피의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 교반하고, 여과하여 화합물 M을 수득하였다. 화합물 M을 메탄올 (5 부피) 중에서 55-60℃에서 가열함으로써 재결정화하고, 이어서 시드 결정을 첨가한 다음, 0-5℃로 1시간에 걸쳐 냉각시켰다. 물 (10 부피)을 -5 내지 5℃에서 적가하고, 혼합물을 15시간 동안 교반하고, 여과하고, 화합물 M을 1:2 메탄올-물로 세척하고, 진공 하에 55-60℃에서 건조시켰다.

[0378] 화합물 1을 실시예 2에 기재된 바와 같이 화합물 M으로부터 제조하였다.

[0379] 중간체 V의 합성



[0380]

[0381] 2-메틸테트라히드로푸란 (400 mL) 및 DMF (1.61 g, 0.022 mol) 중 카르복실산 S (100 g, 0.387 mol)의 용액을 10℃ 내지 20℃로 냉각시켰다. 이어서 용액을 온도를 10℃ 내지 20℃에서 유지하도록 옥살릴 클로라이드 (61.45 g, 0.48 mol)로 적가 처리하고, 생성된 혼합물을 10℃ 내지 20℃에서 1-3시간 동안 교반하였다. 생성된 산 클로라이드 T의 용액을 직접 후속 단계에 사용하였다.

- [0382] $MgCl_2$ (46.46 g, 0.488 mol)을 T를 함유하는 플라스크에 충전하고, 이어서 2-메틸테트라히드로푸란 (400 mL)을 충전하였다. 이어서 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트 (101.06 g, 0.4686 mol)를 플라스크에 첨가하였다. 10℃ 내지 25℃의 온도를 유지하면서, 트리에틸아민 (196 g, 1.9365 mol)을 적가하였다. 이어서 반응물을 10℃ 내지 25℃에서 1-3시간 동안 교반하였다. 이어서 온도를 0℃ 내지 10℃로 조정하고, 온도를 <10℃에서 유지하면서 물 (250 mL)을 적가하였다. 이어서 18% 황산 ~275 g를 사용하여 pH를 2.0-4.0으로 조정하였다 (온도는 <10℃에서 유지됨). 추가의 물 250 mL을 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 7% 중탄산나트륨을 사용하여 세척한 다음, 온도를 <40℃에서 유지하면서 2-3 부피로 농축시켰다. 톨루엔 (170 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 온도를 <40℃에서 유지하면서 2-3 부피로 농축시켰다. 아세트산 (944 mL)을 첨가하고, U를 함유하는 생성된 용액을 직접 후속 단계에 사용하였다.
- [0383] 트리플루오로아세트산 (220.8 g, 1.937 mol)을 이전 단계에서 제조된 U의 용액에 <40℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 85℃ 내지 95℃에서 12-24시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 <70℃의 온도에서 2-3 부피로 농축시켰다. 20℃ 내지 30℃의 온도를 유지하면서, 물 (1.44 L)을 적가하고, 생성된 혼합물을 2-4시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 물 (~140 mL)로 세척하였다. 생성물을 메틸 tert-부틸 에테르 (133 mL)로 처리하고, 생성된 슬러리를 -20℃ 내지 -5℃에서 1-2시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 메틸 tert-부틸 에테르로 세척한 다음, 50℃ 내지 60℃에서 건조시켜 중간체 V (115 g)를 수득하였다.
- [0384] **실시예 4: 인간 P2X3 및 P2X2/3 수용체에 대한 효력 및 선택성**
- [0385] 본원에 기재된 화합물 1이 P2X3 및 P2X2/P2X3 채널 (인간 P2RX2 및 P2RX3 유전자에 의해 코딩됨, HEK293 세포에서 안정하게 발현됨)의 길항제로서 작용하는 능력을 플루오(Fluo)-8 칼슘 키트로 평가하였다. 화합물 1을 12가지 농도에서 평가하였다.
- [0386] 길항제 효과 평가를 위해, 세포를 화합물 1과 함께 20분 동안 사전-인큐베이션한 다음, 3 μ M 및 30 μ M의 최종 농도의 P2X3 및 P2X2/P2X3 효능제 α , β -메틸렌ATP (meATP)로 자극하였다. meATP의 첨가 4분 50초 후에, 세포로부터 가능한 최대 칼슘 유입 및 형광 신호를 수득하기 위해 이오노마이신을 5 μ M의 최종 농도로 첨가하였다. 형광을 meATP의 첨가 10초 전에 시작하여 10분 동안 연속적으로 기록하였다. 상기 방법을 사용하여 수득된 IC_{50} 은 화합물 1이 선택적 P2X3 길항제임을 나타낸다 (P2X3 IC_{50} = 11 nM; P2X2/3 IC_{50} > 30 μ M).
- [0387] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이며, 일부 실시양태에서, 다양한 변형 또는 변화가 본 개시내용의 범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 한다.