(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 487/04

(11) 공개번호 특2002-0010102
(43) 공개일자 2002년02월02일

(21) 출원번호 10-2001-0045414
(22) 출원일자 2001년07월27일

(30) 우선권주장 0018660.1 2000년07월28일 영국(GB)
0107526.6 2001년03월26일 영국(GB)
0110251.6 2001년04월26일 영국(GB)

(71) 출원인 화이자 인코포레이티드
디. 제이. 우드, 스피겔 알렌 제이
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 알레톤,샤롯트,모이라,노포
영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로드화이자글로벌리서치앤드디벨로프먼트
바버,크리스토퍼,고든
영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로드화이자글로벌리서치앤드디벨로프먼트
데브리스,케이트,마이클
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤드디벨로프먼트
해리스,로우렌스,제임스
영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로드화이자글로벌리서치앤드디벨로프먼트
레베트,필립,챨스
영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로드화이자글로벌리서치앤드디벨로프먼트
니그리,죠안나,테레사
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤드디벨로프먼트
로슨,데이비드,제임스
영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로드화이자글로벌리서치앤드디벨로프먼트
우드,알버트,쇼우
영국씨티139엔제이켄트샌드위치람스게이트로드화이자글로벌리서치앤드디벨로프먼트

(74) 대리인 김영
주성민

심사청구 : 있음

# (54) 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 화합물 및 그의 중간체의제조 방법

요약

본 발명은, $^{-}OR^{3}$ 및 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서 화학식 2, 3, 4 또는 5의 화합물을 반응시키거나, 보조 염기 및 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서(즉 $^{-}OR^{3}$ 은 보조 염기로 대체된다) 화학식 4의 화합물을 반응시킴으로써 (여기서, X는 이탈기이고, $R^{1}$ 내지 $R^{4}$ 는 본원에서 정의된 바와 같다) 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

색인어
피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 하이드록사이드 트래핑제, 친핵성 치환, 고리화, 커플링

## 명세서

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 일련의 화학식 1(이후에 정의됨)의 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 화합물 및 그의 중간체에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명의 대부분의 화합물은 타입 5 고리형 구아노신 3',5'-모노포스페이트 포스포디에스테라제(cGMP PDE5)의 저해제이며 다양한 치료 영역(예를 들면, 남성 발기부전증)에서 유용성을 갖는다. 특히 흥미로운 화합물은 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(이하 화학식 1a의 화합물이라 칭함)이다.

화학식 1의 화합물의 제조 방법은 WO 01/27112에 개시되어 있다. 특히 WO 01/27112의 실시예 132는 화학식 1a의 화합물을 제조하기 위한 고리화 반응을 개시한다.

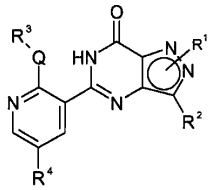
#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 화합물 및 그의 중간체를 보다 높은 수율로 보다 효율적으로 제조하는 방법을 제공하려는 것이다.

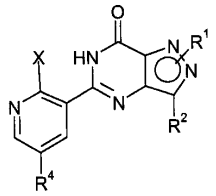
### 발명의 구성 및 작용

본 발명의 첫번째 양태에 따라, $^{-}OR^{3}$ 및 하이드록사이드 트래핑제(trapping agent)의 존재하에서 하기 화학식 2, 3, 4 또는 5의 화합물을 반응시키거나, 다른 방법으로는, 보조 염기 및 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서 화학식 4 또는 5의 화합물을 반응시킴을 포함하는(본원에서 정의된 보조 염기란 $^{-}OR^{3}$ 대신에 사용되는, $^{-}OR^{3}$ 이외의 염기를 말한다), 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용되는 염, 전구약물, 다형태 및(또는) 용매화물의 제조 방법이 제공된다.

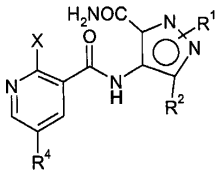
화학식 1



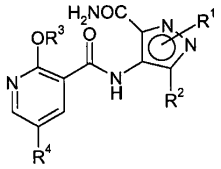
화학식 2



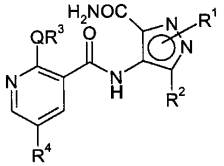
화학식 3



화학식 4



화학식 5



상기 식에서,

Q는 O 또는 $NR^5$이고;

$R^1$은 H, 저급 알킬, Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴(마지막 5개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고;

$R^2$는 H, 할로, 시아노, 니트로, $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, 저급 알킬, Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴(마지막 5개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고;

$R^3$는 H, 저급 알킬, 알킬Het 또는 알킬아릴(마지막 3개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고;

$R^4$는 H, 할로, 시아노, 니트로, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{16}Y(O)R^{17}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, $SOR^{18}$, $SO_2R^{19}$, C(O)AZ, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴(마지막 7개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고;

Y는 C 또는 S(O)이고;

A는 저급 알킬렌이고;

Z는 $OR^6$, 할로, Het 또는 아릴(마지막 2개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다)이고;

$R^{10}$ 및 $R^{11}$ 은 독립적으로 H 또는 저급 알킬(후자의 기는 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 및 $NR^{20}S(O)_2R^{21}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다) 또는 마지막 13개의 상기 기중 1개 이상의 기로 임의로 치환된 Het 또는 아릴이거나, $R^{10}$ 과 $R^{11}$ 중 하나는 저급 알콕시, 아미노 또는 Het(마지막 2개의 기는 모두 임의로 저급 알킬로 치환된다)일 수 있고;

$R^{10a}$ 및 $R^{11a}$ 은 독립적으로 앞서 정의된 $R^{10}$ 및 $R^{11}$ 와 같지만, 단 이들은, 1개 이상의 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 및(또는) $NR^{12}R^{13}$ 기를 포함하는 1개 이상의 치환체에 의해 치환되고(거나) 종결되는(경우에 따라서) 저급 알킬, Het 또는 아릴은 아니고;

$R^{12}$ 및 $R^{13}$ 은 독립적으로 H 또는 저급 알킬(후자의 기는 $OR^6$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ 및 $NR^{24}R^{25}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이거나, $R^{12}$ 과 $R^{13}$ 중 하나는 C(O)-저급 알킬 또는 C(O)Het(여기서, Het는 저급 알킬로 임의로 치환된다)일 수 있고, 또는 $R^{12}$ 과 $R^{13}$ 은 함께 $C_3$-$C_7$ 알킬렌(여기서, 알킬렌기는 임의로 불포화되고, 임의로 1개 이상의 저급 알킬기로 치환되고(거나), 임의로 O 또는 $NR^{26}$ 에 의해 단속된다)이고;

$R^{14}$ 및 $R^{15}$ 은 독립적으로 H 또는 저급 알킬이거나, $R^{14}$ 과 $R^{15}$ 은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 헤테로사이클 고리를 형성하고;

$R^{16}$ 및 $R^{17}$ 은 독립적으로 H 또는 저급 알킬(후자의 기는 $OR^6$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ 및 $NR^{24}R^{25}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고, 또는 $R^{16}$ 과 $R^{17}$ 중 하나는 Het 또는 아릴(이들은 모두 저급 알킬로 임의로 치환된다)일 수 있고;

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{22}$, $R^{23}$, $R^{24}$ 및 $R^{25}$ 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고;

$R^{18}$ 및 $R^{19}$ 은 독립적으로 저급 알킬이고;

$R^{21}$ 은 저급 알킬 또는 아릴이고;

$R^{26}$ 은 H, 저급 알킬, 아릴, $C(O)R^{27}$ 또는 $S(O)_2R^{28}$ 이고;

$R^{27}$ 은 H, 저급 알킬 또는 아릴이고;

$R^{28}$ 은 저급 알킬 또는 아릴이고;

Het는 질소, 산소, 황 및 이들의 혼합으로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로사이클 기이고,

X는 이탈기이다.

본원에서 사용된 " 아릴" 이라는 용어는, 아릴(임의의 추가의 아릴기로 치환되지 않는다), 저급 알킬, Het, 할로, 시아노, 니트로, $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12a}R^{13a}$ (여기서, $R^{12a}$ 및 $R^{13a}$ 은 독립적으로 앞서 정의된 $R^{12}$ 및 $R^{13}$ 과 같지만, 단 (i) Het가 1개 이상의 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 및(또는) $NR^{12a}R^{13a}$ 기를 포함하는 1개 이상의 치환체로 치환된 C(O)Het가 아니고, (ii) 이들은 함께 $NR^{26}$ 에 의해 단속된 $C_3$ - $C_7$ 알킬렌을 형성하지 않는다) 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된, 페닐 및 나프틸과 같은, 6 내지 10원 카보사이클 방향족기를 포함한다.

본원에서 사용된 " Het" 라는 용어는, 질소, 산소, 황 및 이들의 혼합으로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하고, 1개 이상의 이중결합을 함유할 수도 있고, 비-방향성, 부분 방향성 또는 완전 방향성일 수도 있는, 4 내지 12원, 바람직하게는 4 내지 10원 고리 시스템을 말한다. 고리 시스템은 일고리형 또는 이고리형이거나 융합될 수도 있다. 본원에서 정의된 각 " Het" 기는 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 저급 알킬(여기서, 알킬기 그 자체는 임의로 다음에 정의되는 바와 같이 치환 또는 종결된다), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12a}R^{13a}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다. 따라서, 이 용어는 임의로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴, 티아트리아졸릴, 피리다지닐, 모폴리닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피페리디닐, 피라졸릴 이미다조피리디닐 및 피페라지닐을 포함한다. Het는 Het 고리의 탄소 원자상에서, 경우에 따라서는 1개 이상의 헤테로원자상에서 치환될 수 있다.

" Het" 기는 또한 N-옥사이드 형태일 수도 있다.

$R^{14}$ 및 $R^{15}$ 이 (여기에 결합된 질소 원자와 함께) 형성한 헤테로사이클 고리는, 1개 이상의 질소 원자를 함유하고, 이 필수 질소 원자(확실하게 하자면, 이 원자는 $R^{14}$ 및 $R^{15}$ 이 결합된 원자이다)를 통해 분자의 나머지 부분에 결합된 안정한 구조물을 형성하는, 임의의 헤테로사이클 고리일 수 있다. 여기서, $R^{14}$ 및 $R^{15}$ 이 (여기에 결합된 질소 원자와 함께) 형성한 헤테로사이클 고리는, 1개 이상의 질소 원자를 함유하고, 임의로는 질소, 산소 및(또는) 황으로부터 선택되는 1개 이상의 추가의 헤테로원자를 함유하고, 1개 이상의 이중결합을 함유할 수도 있고, 비-방향성, 부분 방향성 또는 완전 방향성일 수도 있는, 4 내지 12원, 바람직하게는 4 내지 10원 고리 시스템을 포함할 수 있다. 따라서 이 용어는 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소아졸릴, 옥사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 모폴리닐, 피페리디닐, 피라졸릴 및 피페라지닐을 포함한다.

본원에서 사용된 " 저급 알킬" 이라는 용어(알킬Het의 알킬 부분과 알킬아릴기의 알킬 부분을 포함한다)는 $C_1$ - $C_6$ 알킬을 뜻하며, 여기에는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실기가 포함된다. 달리 언급이 없는 한, 알킬기는, 충분한 수의 탄소 원자가 존재하는 경우, 선형 또는 분지형일 수 있고, 포화 또는 불포화될 수 있고, 고리형, 비고리형 또는 부분적인 고리형/비고리형이고/이거나, 1개 이상의 할로 원자에 의해 치환될 수 있다. 본원에서 사용하기에 바람직한 저급 알킬기는 $C_1$ - $C_3$ 알킬기이다. $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{14}$, $R^{15}$, $R^{16}$, $R^{17}$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{21}$, $R^{22}$, $R^{23}$, $R^{24}$, $R^{25}$, $R^{26}$, $R^{27}$ 및 $R^{28}$ 과 같은 알킬기 및 $R^{1,2}$, $R^3$, $R^4$, $R^{10}$, $R^{11}$, $R^{12}$, $R^{13}$, $R^{16}$, $R^{17}$, 아릴, 알킬아릴, 알킬Het 및 Het의 치환체인 알킬기는, 충분한 수의 탄소 원자가 존재하는 경우, 선형 또는 분지형일 수 있고, 포화 또는 불포화될 수 있고, 고리형, 비고리형 또는 부분적인 고리형/비고리형이고, 1개 이상의 산소, 황 및 임의로 알킬화되거나 임의로 아실화된 질소에 의해 단속되고(거나), 1개 이상의 할로 원자로 치환될 수 있다. 본원에서 사용된 " 저급 알케닐" 및 " 저급 알키닐" 은 각각 1개 이상의 이중 또는 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 $C_2$ - $C_6$ 기를 포함한다. 그렇지 않은 경우, " 저급 알케닐" 및 " 저급 알키닐" 은 " 저급 알킬" 과 동일하게 정의된다. 유사하게, 본원에서 사용된 " 저급 알킬렌" 은 두 군데에서 결합된 $C_1$ - $C_6$ 기를 포함하며, 그렇지 않은 경우, " 저급 알킬" 과 동일하게 정의된다. " 아실" 이라는 용어는 C(O)-저급 알킬을 포함한다.

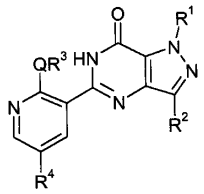
상기 정의에서, 달리 언급이 없는 한, 3개 이상의 탄소 원자를 갖는 알킬, 알콕시 및 알케닐기 및 4개 이상의 탄소 원자를 갖는 알카노일기는 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

" 알킬Het" 및 " 알킬아릴" 은 $C_1$ - $C_6$ 알킬Het 및 $C_1$ - $C_6$ 알킬아릴을 포함한다. 알킬Het 및 알킬아릴의 알킬기(예를 들면 $C_1$ - $C_6$ 알킬기)는, 충분한 수의 탄소 원자가 존재하는 경우, 선형 또는 분지형일 수 있고, 포화 또는 불포화될 수 있고(거나), 산소에 의해 단속될 수 있다. 여기서 사용된 " Het" 및 " 아릴" 이라는 용어는 앞서 정의된 바와 같다. 치환된 알킬Het 및 알킬아릴은 고리 및(또는) 알킬쇄상에 치환체를 가질 수 있다.

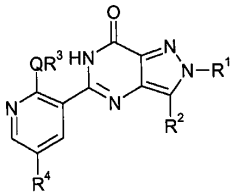
앞서 언급된 기에 치환되거나 이를 종결시키는 할로기는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함하며, 할로알킬 및 할로알콕시란 용어는 각각 $CF_3$ 및 $OCF_3$ 를 포함한다.

화학식 1의 화합물을 하기 화학식 1q 및 1qq로 나타낼 수 있다.

화학식 1q



화학식 1qq

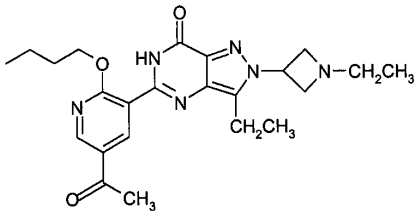


상기 식에서, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ 및 Q는 앞서 정의된 바와 같다.

화학식 1의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 이들의 혼합물과 같은 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 1의 화합물의 개개의 입체이성질체 및 이들의 혼합물의 제조에 관한 것이다.

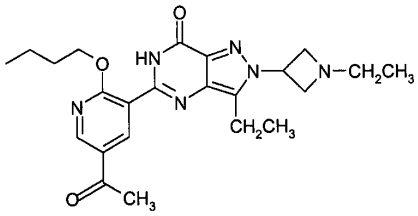
본 발명의 첫번째 바람직한 실시양태에서, 화학식 1a의 화합물을 제조한다.

화학식 1a

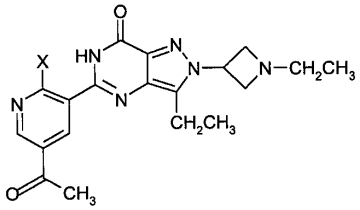


따라서, 본 발명의 바람직한 실시양태에서는, $^-OR^3$ 및 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서 하기 화학식 2a, 3a 또는 4a의 화합물을 각각 반응시키거나, 다른 방법으로는, 보조 염기 및 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서 하기 화학식 4a의 화합물을 반응시킴(여기서, 화학식 1a 및 4a를 제조하는 경우, $^-OR^3$ 은 $CH_3(CH_2)_3O$ - 이고, 화학식 2a 및 3a내의 X는 이탈기이다)을 포함하는, 화학식 1a의 화합물의 제조 방법이 제공된다.

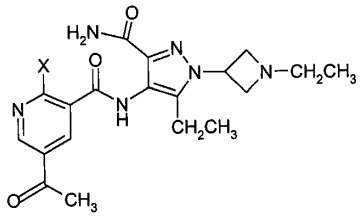
< 화학식 1a>



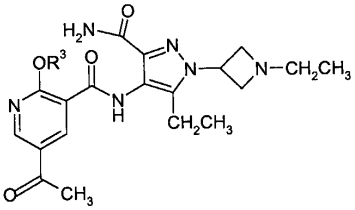
화학식 2a



화학식 3a



화학식 4a



신규한 화학식 2a, 3a 및 4a의 중간체는 본 발명의 추가의 양태이다.

하이드록사이드 트래핑제를 사용한 결과, 최종 생성물(화학식 1 및 1a의 화합물 및 화학식 2 및 2a의 중간체 화합물)을 고수율로 얻을 수 있다는 것이 본 발명의 특별한 잇점이다.

바람직한 실시양태에서는 화학식 1의 화합물을 중간체의 분리 과정 없이 고수율로 얻을 수 있다.

화학식 3의 중간체로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 것이 가장 유리한데, 왜냐하면 고리화 단계(화학식 3의 화합물로부터 화학식 2의 화합물을 생성) 및 $^{-}OR^{3}$에 의한 X의 친핵성 치환(화학식 2의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 생성)을 단일 포트(port)에서 수행할 수 있기 때문이다. 더욱이, 2 단계 공정의 고리화 단계에서는 보다 높은 압력이 필요한 반면(XH는 메탄올, 에탄올, 또는 프로판올의 이성질체와 같은 저급 알칸올이다), 본 발명은 상압에서도 수행할 수 있다.

본 발명의 추가의 양태에서는, 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서, X가 앞서 정의된 바와 같은 이탈기인 화학식 3의 화합물(더욱 특히는 화학식 3a의 화합물)을 고리화시킴을 포함하는, 화학식 2의 화합물(더욱 특히는 화학식 2a의 화합물, 이 때 화학식 2 및 2a의 X는 $^{-}OR^{3}$이다)의 제조 방법이 제공된다. 이 단계 역시, 하이드록사이드 트래핑제를 사용함으로 인해 보다 높은 수율을 제공한다는 잇점을 갖는다.

물론, $^{-}OR^{3}$의 존재하에서, 유리하게는 (화학식 3의 화합물에 대해) 약 1몰당량 이하의 $^{-}OR^{3}$의 존재하에서, 화학식 3(더욱 특히는 화학식 3a)의 화합물로부터 화학식 4(더욱 특히는 화학식 4a)의 화합물을 제조하는데에도 트래핑제 기법을 사용할 수 있다. 실질적으로 1당량보다 많은 양의 $^{-}OR^{3}$을 사용하는 경우, 반응을 화학식 1(더욱 특히는 화학식 1a)의 화합물을 통해 수행할 수 있다.

바람직하게는 하이드록사이드 트래핑제는 에스테르이다.

더욱 바람직하게는 상기 하이드록사이드 트래핑제는 하기 화학식의 에스테르이다.

TOC(O)W

상기 식에서, OT는 앞서 정의된 $^{-}OR^{3}$이거나, OT는 부피가 큰 알콜 또는 비-친핵성 알콜의 잔기이거나, TOH는 반응 도중에 공비 제거되는(azeotropically removed) 알콜이고, C(O)W는 카복실산의 잔기이다.

예를 들면, 화학식 2a 및 3a의 X가 OEt인 경우, 에스테르 트래핑제는 n-부틸 아세테이트(즉 OT는 X이고, C(O)W는 아세트산의 잔기이다) 또는 에틸 아세테이트 또는 에틸 피발레이트, 더욱 바람직하게는 부틸 피발레이트(OT는 X이고 C(O)W는 피발산, 즉 엔올화가능한 양성자를 갖지 않는 카복실산의 잔기이다)일 수 있다.

화학식 2a 및 3a의 X가 OEt인 가장 바람직한 공정에서, 에스테르 트래핑제는 부틸 아세테이트이다.

바람직하게는 X는 임의로 치환된 아릴설포닐옥시, 바람직하게는 페닐설포닐옥시, 더욱 바람직하게는 $C_1$-$C_4$ 알킬기로 파라 치환된 아릴(페닐), 예를 들면 p-톨루엔설포닐옥시; $C_1$-$C_4$ 알킬설포닐옥시, 예를 들면 메탄설포닐옥시; 니트로 또는 할로 치환된 벤젠설포닐옥시, 바람직하게는 파라 치환된 벤젠설포닐옥시, 예를 들면 p-브로모벤젠설포닐옥시 또는 p-니트로벤젠설포닐옥시; $C_1$-$C_4$ 퍼플루오로알킬설포닐옥시, 예를 들면 트리플루오로메틸설포닐옥시; 임의로 치환된 아릴옥시, 예를 들면 벤조일옥시; $C_1$-$C_4$ 퍼플루오로알카노일옥시, 예를 들면 트리플루오로아세틸옥시; $C_1$-$C_4$ 알카노일옥시, 예를 들면 아세틸옥시; 할로; 디아조늄; $C_1$-$C_6$ 1차 및 2차 알콕시, 예를 들면 메톡시; 4급 암모늄 $C_1$-$C_4$ 알킬설포닐옥시; 할로설포닐옥시, 예를 들면 플루오로설포닐옥시 및 기타 플루오르화 이탈기; 및 디아릴설포닐아미노, 예를 들면 디토실($NTs_2$)로 이루어진 군에서 선택된다.

화학식 1, 더욱 특히는 화학식 1a의 화합물의 제조를 위해서는, X는 $C_1$-$C_4$ 알콕시(유리하게는 에톡시 또는 메톡시) 또는 할로겐인 것이 가장 바람직한데, 왜냐하면 이들은 화합물을 보다 간단하고 비용이 덜 들게 제조하게 하기 때문이다(예를 들면 이후에 설명될 반응식 1 및 3을 참조).

클로로 또는 플루오로와 같은 불안정한 이탈기를 사용하면, $R^3OH$(종종 값이 더 비싸다)가 아닌 불활성 용매를 사용할 수 있다는 잇점이 있다. 따라서 반응물로서 충분한 양만큼의 $^{-}OR^{3}$(예를 들면 $R^3OH$로부터 유래된 것)만이 필요하다.

$^{-}OR^{3}$은 (친핵성 치환 반응에 의해 이탈기를 대체하는) 친핵체로서도, (고리화 반응을 일으키는) 염기로서도 작용할 수 있다.

$^{-}OR^{3}$은 일반적으로 금속염과 같은 $ZOR^{3}$염(여기서, Z는 양이온이다)으로부터 용액중에서 생성될 수 있다. 더욱 특히는 적합한 용매중 $^{-}OR^{3}$의 알칼리금속(예를 들면 나트륨 또는 칼륨)염 또는 알칼리토금속염으로부터 $^{-}OR^{3}$가 용액중에 생성된다. 예를 들면, 적합한 온도 조건하에서, 1-부탄올과 같은 적합한 용매중에서, 포타슘 부톡사이드, 포타슘 아밀레이트, KHMDS 또는 NaHMDS와, 화학식 2a 또는 3a의 중간체는 화학식 1a의 화합물을 형성할 것이다. 또다른 실시양태에서, $^{-}OR^{3}$은 동일반응계에서 $R^{3}OH$와 보조 염기(즉 $^{-}OR^{3}$ 이외의 염기)로부터 형성될 수 있다. 그러나, 또다른 반응계에서는, $ZOR^{3}$가 보조 염기와 함께 사용될 수 있다.

$R^{3}OH$ 또는 불활성 용매(또는 이들의 혼합물)중에서 반응이 진행된다는 것을 알 것이다. 불활성 용매란 반응 조건하에서 친핵체를 형성하지 않거나, 친핵체가 형성되는 경우에도, 치환 반응에서 실질적으로 경쟁을 일으키지 않도록 충분히 장애를 갖거나(hindered) 비반응성인 친핵체를 형성하는 용매를 말한다. $R^{3}OH$가 $^{-}OR^{3}$의 공급원으로 사용되는 경우, 별도의 용매가 반드시 필요한 것은 아니지만, (보조적) 불활성 용매(즉 $R^{3}OH$ 이외의 용매)가 반응에서 공용매로서 사용될 수 있다.

적합한 용매는 $R^{3}OH$, 2차 또는 3차 $C_{4}$-$C_{12}$ 알칸올, $C_{3}$-$C_{12}$ 사이클로알칸올, 3차 $C_{4}$-$C_{12}$ 사이클로알칸올, 2차 또는 3차 ($C_{3}$-$C_{7}$ 사이클로알킬)$C_{2}$-$C_{6}$ 알칸올, $C_{3}$-$C_{9}$ 알칸온, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 디글림, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 아세토니트릴, 디메틸 설폭사이드, 설폴란, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘-2-온, 피리딘 및 이들의 혼합물이다.

더욱 바람직하게는, 용매는 $R^{3}OH$, 3차 $C_{4}$-$C_{12}$ 알칸올, 3차 $C_{4}$-$C_{12}$ 사이클로알칸올, 3차 ($C_{3}$-$C_{7}$ 사이클로알킬)$C_{2}$-$C_{6}$ 알칸올, $C_{3}$-$C_{9}$ 알칸온, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 디글림, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 아세토니트릴, 디메틸 설폭사이드, 설폴란, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘-2-온, 피리딘 및 이들의 혼합물이다.

가장 바람직하게는 용매는 $R^{3}OH$(보조 염기의 존재하에서, 동일반응계에서 $^{-}OR^{3}$이 생성됨)이다. 화학식 1a의 화합물의 경우, 용매는 바람직하게는 $CH_{3}(CH_{2})_{3}OH$(1-부탄올)이다.

본 발명의 공정에서는 다양한 보조 염기가 사용될 수 있다. 전형적으로 염기는 적합하게 입체 장애를 가짐으로써, X의 친핵성 치환 반응에서 $^{-}OR^{3}$과 실질적으로 경쟁하지 않는다(즉 이들은 비-친핵성이다).

바람직하게는 보조 염기는 입체 장애 금속 알콕사이드 염기, 금속 아미드, 금속 하이드라이드, 금속 옥사이드, 금속 카보네이트 및 금속 비카보네이트로 이루어진 군에서 선택된다.

적합한 알콜 및 아민 금속염의 예는 2차 또는 3차 $C_{4}$-$C_{12}$ 알칸올의 금속염; $C_{3}$-$C_{12}$ 사이클로알칸올 및 2차 또는 3차 ($C_{3}$-$C_{8}$ 사이클로알킬)$C_{1}$-$C_{6}$ 알칸올의 금속염; N-(2차 또는 3차 $C_{3}$-$C_{6}$ 알킬)-N-(1차, 2차 또는 3차 $C_{3}$-$C_{6}$ 알킬)아민의 금속염; N-($C_{3}$-$C_{8}$ 사이클로알킬)-N-(1차, 2차 또는 3차 $C_{3}$-$C_{6}$ 알킬)아민의 금속염; 디($C_{3}$-$C_{8}$ 사이클로알킬)아민 또는 헥사메틸디실라잔의 금속염; 또는 1,5-디아자비사이클로[4,3,0]논-5-엔 및 1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔의 금속염을 포함한다.

t-부탄올 또는 t-아밀 알콜의 알칼리금속염 또는 알칼리토금속염(예를 들면 Na/K)와 같은, 3차 $C_{4}$-$C_{6}$ 알콜의 적합한 금속염 또는 염기의 예는 포타슘 t-부톡사이드, 포타슘 헥사메틸디실라존(KHMDS) 또는 NaHMDS이다.

더욱 바람직하게는 보조 염기는 입체 장애 알콜 또는 아민의 금속염 또는 금속 카보네이트로부터 선택된 입체 장애 염기이다. 본원에서는 금속 카보네이트가 바람직하며, 고수율 및 개선된 순도를 위해서는 포타슘 카보네이트가 유리하다.

본원에서 사용하기에 적합한 카보네이트 염기의 추가의 예는 소디움 카보네이트, 카에슘 카보네이트, 리튬 카보네이트, 루비듐 카보네이트, 스트론튬 카보네이트, 바륨 카보네이트, 베릴륨 카보네이트 및 마그네슘 카보네이트를 포함한다. 본원에서 사용하기에 바람직한 것은 본 발명에 따른 고리화 반응에서 합당하게 빠른 반응 속도를 갖는 무독성 카보네이트 염기이다. 포타슘 카보네이트가 특히 바람직한 것으로 앞서 정의되었다.

바람직하게는 $ZOR^3$ 염 및 보조 염기의 금속은 독립적으로 알칼리금속(리튬, 나트륨, 칼륨, 루비듐, 카에슘) 또는 알칼리토금속(베릴륨, 마그네슘, 칼슘, 스트론튬, 바륨)으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는 금속은 나트륨 또는 칼륨이고, 칼륨이 특히 바람직하다.

최대의 수율을 달성하기 위해서는, 본 발명에 따라서 약 1 분자당량 이상의 보조 염기 및 $^-OR^3$을 사용하는 것이 바람직하다. $^-OR^3$이 염기로서의 기능도 하는 경우에(즉 보조 염기가 존재하지 않는 경우에), 약 2 당량 이상의 $^-OR^3$이 존재하는 것이 바람직하다. 약 1 당량 이상(바람직하게는 약 2 당량 이상)의 트래핑제가 존재하는 것이 적합하다. 본원에서는 약 3 당량의 보조 염기(바람직하게는 포타슘 카보네이트) 및 약 1 당량 이상, 바람직하게는 약 2 당량 이상 및 특히는 약 3 당량 이상의 트래핑제(바람직하게는 부틸 아세테이트)를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

화학식 3 및 4의 화합물로부터 화학식 1의 화합물로의 고리화 반응(예를 들면 상응하는 화학식 1a의 화합물의 형성)의 온도는 바람직하게는 약 80℃ 이상, 더욱 바람직하게는 약 80 내지 약 130℃, 더욱 바람직하게는 약 100 내지 약 130℃, 가장 바람직하게는 약 112℃ 내지 약 122℃이다. 이 온도는 화학식 2의 화합물로부터 화학식 1의 화합물로의 전환에도 적용가능하지만, 이 경우에는 고리화가 일어나지 않기 때문에 온도를 적당히 낮출 수 있다(예를 들면 약 60℃로).

화학식 2 및 3의 화합물로부터 화학식 1의 화합물의 전환을 달성하는데 요구되는 반응 온도는 용매, $^-OR^3$ 및 X의 성질에 따라서 달라진다. X가 알콕시이고 $R^3OH$가 용매인 경우, 반응을 XH 및 $R^3OH$의 공비 온도에서 수행함으로써, 바람직하게는 XH(예를 들면 $C_1$-$C_6$ 알콕시)를 $R^3OH$와 함께 공비 제거한다(공비 혼합물을 증류시키도록 반응 용기를 구성해야 함은 물론이다). 이렇게 하여 최종 생성물의 수율 및 품질을 더욱 개선시킬 수 있다. 예를 들면 (X가 알콕시인 경우) 화학식 2a, 3a 또는 4a의 화합물로부터 화학식 1a의 화합물로의 전환을 바람직하게는 알콜, 즉 XH(바람직하게는 메탄올 또는 에탄올, 가장 바람직하게는 에탄올) 및 1-부탄올의 공비 온도에서 수행한다.

본 발명의 추가의 바람직한 실시양태에 따라서, 본 발명은 화학식 2a의 화합물 또는 화학식 3a의 화합물을, (a) 임의로는 톨루엔과 같은 불활성 용매 및 상기 트래핑제 $TOC(O)W$의 존재하에서, 1-부탄올 및 보조 염기, 바람직하게는 포타슘 부톡사이드와 반응시키거나; (b) 상기 트래핑제의 존재하에서 n-부탄올 또는 불활성 용매 또는 이들 둘 다의 존재하에서, $ZO(CH_2)_3CH_3$ 및 보조 염기와 반응시키거나; (c) 상기 트래핑제의 존재하에서, $ZO(CH_2)_3CH_3$ 및 n-부탄올 또는 불활성 용매 또는 이들 둘 다와 반응시켜, 화학식 1a의 화합물을 합성하는 방법을 제공한다.

바람직하게는, 트래핑제는 $BuOC(O)W$ 또는 $CH_3OC(O)W$(여기서, $C(O)W$는 $CH_3(CH_2)_3OC(O)CH_3$ 또는 $CH_3(CH_2)_3OC(O)(CH_3)_3$와 같은 (바람직하게는 입체 장애) 카복실산의 잔기이다)이다.

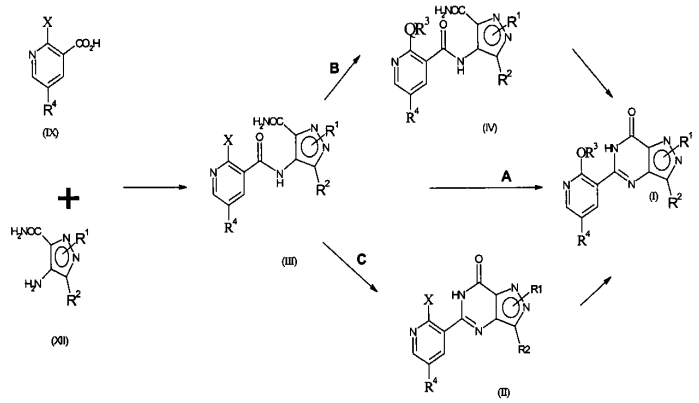
최대의 수율을 달성하기 위해서는, 본 발명에 따라서 약 1 분자당량 이상의 보조 염기 및 $^-OR^3$을 사용하는 것이 바람직하다. $^-OR^3$이 염기로서의 기능도 하는 경우에(즉 보조 염기가 존재하지 않는 경우에), 약 2 당량 이상의 $^-OR^3$이 존재하는 것이 바람직하다. 따라서 화학식 1a의 화합물을 최대 수율로 제조하기 위해서는, 약 1 당량 이상(바람직하게는 약 2 당량 이상)의 트래핑제가 존재하는 것이 적합하다. 상기 (a)와 관련해서, 기질에 대해서 약 2 분자당량 이상의 염기 및 약 1 분자당량 이상의 트래핑제가 존재하는 것이 바람직하다(더욱 바람직하게는 각각 약 2.2 당량 이상 및 2.5 당량 이상). 상기 (b)에 관련해서, 기질에 대해서 약 1 분자당량 이상의 보조 염기, 트래핑제 및 $ZO(CH_2)_3CH_3$가 존재하는 것이 바람직하다(더욱 바람직하게는 각각 약 1.2 당량 이상의 보조 염기 및 약 2.5 당량 이상의 트래핑제). 상기 (c)와 관련해서, 기질에 대해서 약 2 분자당량 이상의 $ZO(CH_2)_3CH_3$ 및 약 1 당량 이상의 트래핑제가 존재하는 것이 바람직하다(더욱 바람직하게는 각각 약 2 당량 이상 및 약 2.5 당량 이상).

최종 생성물의 수율을 추가로 개선시키고 불순물 함량을 감소시키기 위해서는, 바람직하게는 $C(O)W$는 입체 장애 카복실산 및(또는) 엔올화가능한 양성자를 함유하지 않는 카복실산(예를 들면 피발산)의 잔기이다.

화학식 3 및 3a의 화합물을, 예를 들면 다음 반응식에 나타난 경로로, 입수가 용이한 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 반응식 1은 화학식 9 및 12의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 도시한다.

N,N'-카보닐디이미다졸과 같은 커플링제와 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매의 존재하에서, 화학식 9의 중간체와 화학식 12의 화합물의 반응에 의해 화학식 3의 화합물이 형성된다.

반응식 1



상기 식에서, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, X, Q는 앞서 정의된 바와 같다.

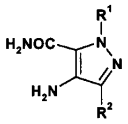
화학식 12의 화합물과 화학식 9의 화합물을 커플링시켜 화학식 3의 화합물을 제공하는데 적합한 추가의 조건은, 예를 들면 약 0℃ 내지 약 실온에서, 디클로로메탄과 같은 적합한 용매중에서, 임의로는 4-디메틸아미노피리딘과 같은 촉매의 존재하에서, 산 부산물(예를 들면 HCl)의 소거제(scavenger)로서 작용하는, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 3차 아민이 약 5배 이하의 과량으로 존재하는 가운데, 화학식 9의 아실 클로라이드 유도체를 통한 통상적인 아미드 결합-형성 방법을 포함한다. 편의를 위해 피리딘을 용매로도 사용할 수 있다.

특히, 임의의 다수의 아미노산 커플링 변형 방법을 사용할 수도 있다. 예를 들면 화학식 9의 산 또는 그의 적합한 염(예를 들면 나트륨염)을, 임의로는 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 및(또는) 4-디메틸아미노피리딘과 같은 촉매의 존재하에서 1,3-디사이클로헥실카보디이미드 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로프-1-일)카보디이미드와 같은 카보디이미드를 사용하거나, 브로모트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트와 같은 할로트리스아미노포스포늄을 사용하거나, 2-클로로-1-메틸피리디늄 요오다이드와 같은 적합한 피리디늄염을 사용하여 활성화시킬 수도 있다. 어떤 유형의 커플링 반응이든, 약 0℃ 내지 약 실온에서, 임의로는 트리에틸아민 또는 N-에틸디이소프로필아민과 같은 3차 아민의 존재하에서(예를 들면 화학식 12의 화합물 또는 화학식 9의 산을 위한 활성화제가 산 부가염의 형태로서 존재하는 경우), 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적합한 용매중에서 수행한다. 바람직하게는 1 내지 2 분자당량의 활성화제 및 1 내지 3 분자당량의 임의의 3차 아민을 사용한다.

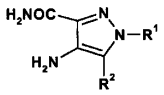
추가의 변형 방법에서는, 우선 첫째로 화학식 9의 산의 카복실산 기능을, 약 실온 내지 약 80℃에서, 에틸 아세테이트 또는 부탄-2-온과 같은 적합한 용매중의 N,N'-카보닐디이미다졸과 같은 시약을 약 5% 이하의 과량으로 사용하여 활성화시킨 후, 약 20℃ 내지 약 90℃에서 중간체 이미다졸리드를 화학식 12의 화합물과 반응시킨다.

화학식 12의 화합물을 하기 화학식 12q와 화학식 12qq 위치이성질체 형태로 나타낼 수도 있다.

화학식 12q



화학식 12qq

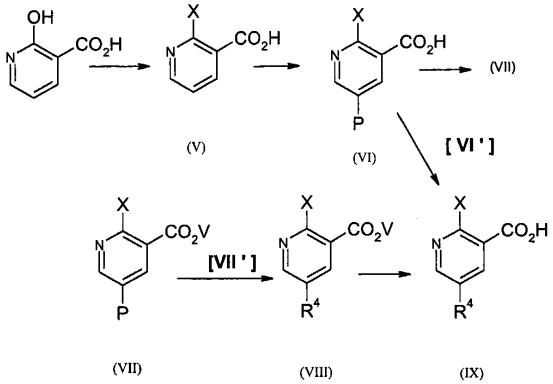


상기 식에서, $R^1$ 및 $R^2$ 은 앞서 정의된 바와 같다.

반응식 1에서, 화학식 3의 화합물로부터 화학식 1의 화합물을 제조하는 경로는, 화학식 1의 화합물로 직접 고리화시키는 경로 A, 또는 " X" 를 " $QR^3$ " 과 교환시킨 후 화학식 4의 화합물을 화학식 1의 화합물로 고리화시키는 경로 B, 또는 고리화 반응에 의해 화학식 2의 화합물을 생성시킨 후 " X" 를 " $OR^3$ " 와 교환하는 경로 C이다. 경로 A의 고리화는 X가 $OR^3$ 인 고리화 뿐만 아니라 X가 $OR^3$ 로 교환되는 알콕사이드 교환이 관여된 고리화를 포함한다. 경로 A, B 및 C는 본 발명에 따른 바람직한 공정에서, 예를 들면 화학식 2 또는 4의 화합물과 같은 중간체 화합물의 단리 없이 단일 포트 공정으로 진행된다.

반응식 2는 시판되는 물질인 2-하이드록시니코틴산으로부터 출발하여 화학식 9의 화합물을 제조하는 방법을 도시한다.

반응식 2




반응식 2의 화합물에서, X 및 $R^4$ 는 앞서 정의된 바와 같다. P는 예를 들면 할로겐, 트리플루오로메탄설포네이트, 퍼플루오로에탄 설포네이트, 디아조늄염과 같은, 팔라듐(0)과 산화적 첨가 반응을 하는 기이고, 바람직하게는 F, Cl, Br 또는 I이고, 더욱 바람직하게는 Br 또는 I이다. V는 $C_1$ - $C_4$ 알킬 에스테르, 바람직하게는 에틸 또는 메틸 에스테르; 벤질과 같은 아릴기; 또는 트리메틸실릴(TMS)기와 같은 실리콘 보호기와 같은, 임의의 적합한 카복실산 보호기이다.

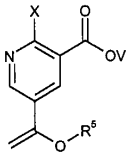
반응식 2에 도시된 바와 같이, 시판되지 않는 화학식 5의 중간체를 2-클로로니코틴산 또는 2-하이드록시니코틴산 또는 그의 염과 같은 시판 출발 물질로부터, 이후에 제조예 절에서 예시되는 통상적인 합성 방법으로 제조할 수 있다.

화학식 9의 중간체 화합물(X가 $OR^{3a}$ 이고, $OR^{3a}$ 은 $OR^3$ 과 상이한 알콕시기이고, $R^{3a}$ 은 $C_1$ - $C_6$ 알킬기, 바람직하게는 $C_1$ - $C_4$ 알킬기이고, $R^4$ 는 앞서 정의된 바와 같다)를, 화학식 8의 화합물(X는 $OR^{3a}$ 이고, $R^4$ 은 화학식 9의 화합물에서 정의된 바와 같고, V는 앞서 정의된 바와 같다)로부터 가수분해에 의해서 제조할 수 있는데, V가 알킬 또는 아릴기인 경우, 화학식 9의 화합물을 바람직하게는 금속 하이드록사이드, 더욱 바람직하게는 수산화나트륨과의 염기 가수분해에 의해서 제조한다. V가 벤질 또는 실릴기인 경우, 화학식 9의 화합물을 수소화 반응에 의해 제조한다.

화학식 8의 화합물(X가 $OR^{3a}$ 이고, $R^4$ 및 V는 앞서 정의된 바와 같다)을 화학식 7의 화합물(X가 $OR^{3a}$ 이고, V는 화학식 7에서 정의된 바와 같고, P는 앞서 정의된 바와 같다)로부터, 치환 반응(P가 원하는 $R^4$ 잔기로 치환됨)에 의해, 바람직하게는 금속에 의해 중개된 치환 반응에 의해 제조할 수 있다. 바람직한 방법에 따르면, 상기 전환을, 이후에 예시될 헥(Heck) 조건하에서 아실화를 통해 수행한다.

따라서, 본 발명은 환류 조건 및 대기압에서, 팔라듐 아세테이트와 같은 적합한 촉매와 트리-o-톨릴 포스핀과 같은 리간드의 존재하에서, 예를 들면 아세토니트릴, 디메틸 포름아미드(DMF), 디메틸 아세트아미드(DMAC), N-메틸 피롤리돈(NMP) 또는 물과 같은 적합한 용매중에서, 부틸비닐 에테르 및 트리에틸아민과 화학식 7의 화합물(P는 Br 또는 I이고, X는 OEt이고, V는 앞서 정의된 바와 같다)을 반응시켜(여기서, 화학식 7의 화합물 대 아실화제의 비는 약 1:15, 바람직하게는 약 1:8, 더욱 바람직하게는 약 1:10 분자당량이며, 화학식 7의 화합물 대 염기의 비는 약 1:2.0, 바람직하게는 약 1:1.5 분자당량이며, 화학식 7의 화합물 대 촉매의 비는 약 1:0.25, 바람직하게는 약 1:0.16 분자당량이다), 상기 화합물을 화학식 8의 화합물($R^4$는 $C(O)CH_3$이고, X는 OEt이고, V는 앞서 정의된 바와 같다)로 전환시키는 방법을 제공한다. 하기 화학식 8q의 중간체 엔올-에테르 화합물을 단리시키지 않고서 화학식 8의 목적 에스테르로 적절하게 전환시키기 위해서, 상기 반응은 수성 산성 처리를 포함해야 한다.

화학식 8q




상기 식에서, X 및 V는 앞서 정의된 바와 같고, $R^5$은 $C_1$-$C_5$ 알킬기, 바람직하게는 $C_1$-$C_4$ 알킬, 특히는 부틸이다.

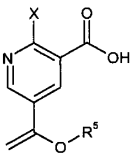
화학식 6의 화합물(X는 및 P는 앞서 화학식 7의 화합물에서 정의된 바와 같다)을, 적합한 산 촉매 및 화학식 V-OH(V는 앞서 정의된 바와 같고, 바람직하게는 $_1$-$C_4$ 알킬이다)의 알콜로 처리하거나, 적합한 염기 및 알킬화제로 처리하는 에스테르화/보호 반응으로 화학식 7의 화합물(X는 $OR^{3a}$ 이고, V 및 P는 앞서 정의된 바와 같고, 바람직하게는 X는 ($C_1$-$C_4$)1차 또는 2차 알콕시이고, P는 할로겐이다)을 제조할 수 있다. X가 OEt이고, V-OH가 $CH_3$-OH일 때 바람직한 조건은 $HCl/H_2SO_4$ 혼합물로 처리하거나, $H_2SO_4$로 처리하거나, 에틸 요오다이드 및 세슘 카보네이트로 처리함을 포함한다.

화학식 5의 화합물(X는 $OR^{3a}$ 이다)을 적합한 친전자성 할로겐화제, 즉 N-브로모숙신아미드로 브롬화 같은 할로겐화 반응을 시켜 화학식 6의 화합물(X는 $OR^{3a}$ 이고, P는 앞서 정의된 바와 같다)을 제조할 수 있다.

화학식 6의 화합물로부터 화학식 9의 화합물로의 3단계 전환(더욱 특히는 화학식 6a의 화합물로부터 화학식 9a의 화합물로의 전환, 이후 반응식 5를 참조)을 단일 단계로 수행할 수 있다.

따라서, 본 발명의 매우 바람직한 방법에 따르고 반응식 2에 도시된 바와 같이, 화학식 6의 화합물을 화학식 9의 화합물로 직접 변환시킬 수 있다. 이러한 직접 변환 반응은 하기 도시된 바와 같이 화학식 6q의 단리되지 않은 중간체 화합물을 통해 수행된다.

화학식 6q




상기 식에서, X는 앞서 정의된 바와 같다.

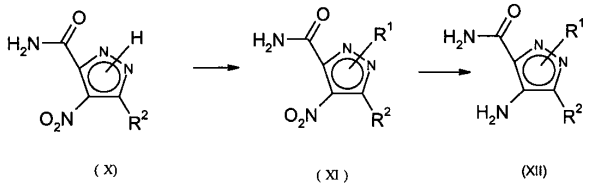
이러한 매우 바람직한 방법에서는, 화학식 9의 화합물을 화학식 6의 화합물로부터 1단계 반응으로 직접 제조할 수 있다. 이러한 화학식 6의 화합물로부터 화학식 9의 화합물(X는 $OR^{3a}$, 바람직하게는 OEt이고, P는 할로겐, 바람직하게는 Br이다)의 직접 전환에 적합한 조건은, 환류 온도 및 상압/대기압에서 팔라듐 아세테이트와 같은 촉매 및 트리-o-톨릴포스핀과 같은 리간드의 존재하에서 아세토니트릴 용매중 부틸 비닐 에테르 및 트리에틸아민을 사용함을 포함한다. 이러한 반응에서, 적합한 시약의 양은 (i) 염기 대 화학식 6의 화합물의 비가 약 1.5:1 초과, 바람직하게는 약 2.0:1 초과, 더욱 바람직하게는 약 2.5:1의 분자당량; 및(또는) (ii) 아실화제 대 화학식 6의 화합물의 비가 약 2.5:1 내지 약 5:1, 바람직하게는 약 2.5:1 내지 약 3.5:1, 특히는 약 3:1의 분자당량이 되게 하는 양이다. 고수율의 화학식 9의 화합물을 얻는데 있어서, 화학식 6의 산 대 염기 및(또는) 아실화제의 바람직한 상기 비 외에도, 화학식 6의 산 대 촉매의 비가 약 1:0.04 분자당량인 반응이 특히 바람직하다.

상기 매우 바람직한 조건에서는, 보다 높은 수준의 촉매를 사용하는 유사한 반응에서보다 더 높은 수율의 화학식 9의 화합물이 제조된다는 사실은 특히 놀랍다.

적당한 용매중에서 화학식 6의 화합물과 염기, 아실화제 및 촉매를 반응시킨 후에는, 앞서 상술된 바와 같이, 화학식 6'의 중간체 엔올-에테르가 아닌 화학식 9의 목적 화합물을 얻기 위해서는 반응 혼합물을 수성 산성 처리할 필요가 있다.

반응식 3은 화학식 11의 화합물의 제조 방법을 도시한다.

반응식 3



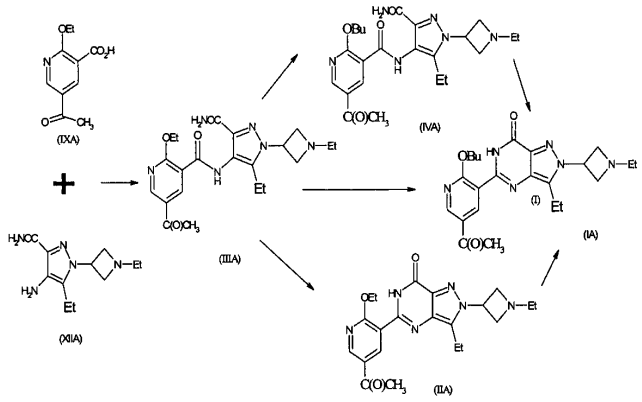

상기 식에서 $R^1$ 및 $R^2$은 앞서 정의된 바와 같다.

반응식 3에 따르면, 필요하다면 압력하에서, 화학식 11의 화합물을 목탄상 팔라듐 및 수소와 적합한 환원 반응을 시켜 화학식 12의 화합물을 제조할 수 있다. 화학식 11의 화합물을 화학식 10의 화합물로부터, 적합한 알킬화, 아릴화 또는 아실화 반응을 통해 제조할 수 있다.

반응식 4 내지 6은 매우 바람직한 화학식 1a의 화합물을 제조하기 위한 상응하는 중간체 화합물 및 변환 방법을 제공한다.

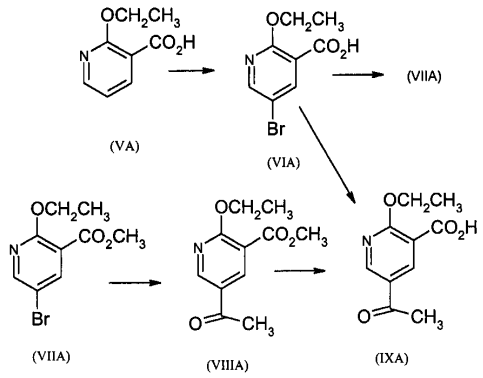
반응식 4는 화학식 9a 및 12a의 바람직한 화합물을 커플링시켜 화학식 3a의 화합물을 제공하고, 이어서 이를 본 발명의 방법에 따라 고리화시켜 화학식 1a의 화합물을 제공하는 바람직한 방법을 도시한다.

반응식 4



반응식 5는 화학식 9a의 화합물의 바람직한 제조 방법을 도시한다.

반응식 5



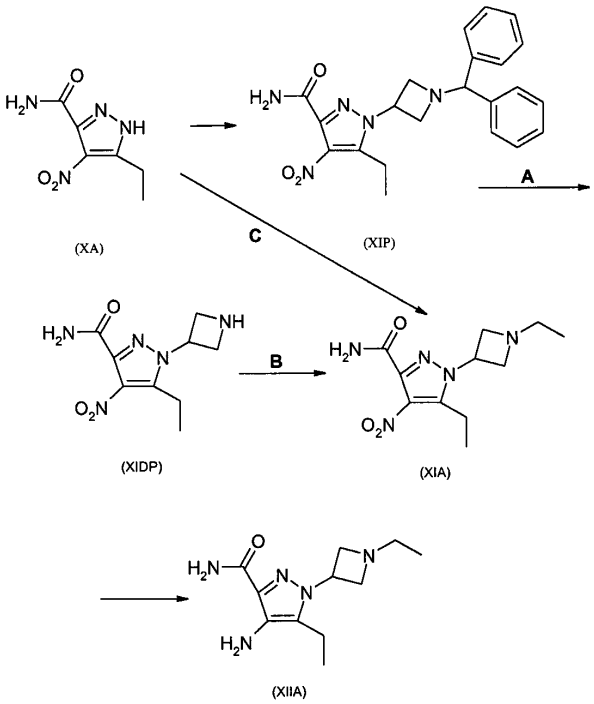

반응식 5는 반응식 2에 일반적으로 도시된 바와 같은 화학식 9의 화합물의 제조 방법의 바람직한 실시양태를 도시하는데, 여기서, X는 알콕시(화학식 5a의 화합물의 X는 $OR^{3a}$ 이다), 더욱 바람직하게는 에톡시와 같은 $C_1$ - $C_6$ 1차 또는 2차 알콕시이다.

화학식 9a의 화합물을 이후의 실시예 절에 기술된 방법에 따라 제조한다.

매우 바람직한 방법에 따르면, 화학식 6a의 화합물을 아실화제, 염기 및 촉매와 반응시켜(이 때 화학식 6a 화합물:아실화제:염기:촉매의 비는 약 1:3:2.5:0.04 분자당량이다) 직접 화학식 9a의 화합물을 제조한다. 특히 바람직한 방법에서, 아실화제는 부틸 비닐 에테르이고, 염기는 트리에틸아민이고, 촉매는 $Pd(OAc)_2$ 이고, 용매는 아세토니트릴이고, 리간드는 트리-o-톨릴 포스핀이고, 반응을 대기압에서 환류 조건에서 수행한다. 이러한 바람직한 방법은 이후에 제조예 1(b)에서 예시된다.

반응식 6은 반응식 3에서 일반적으로 상세히 도시된 바와 같은 화학식 12a의 화합물의 제조 방법을 도시한다.

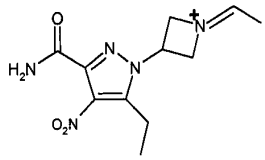
반응식 6



화학식 11a의 화합물을 팔라듐/목탄 및 수소로 처리하거나 이후 제조예 9에서 예시된 바와 같이 처리하여 수소화시킴으로써, 화학식 12a의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 11dp의 화합물을 (i) 아세트알데히드 또는 합성적으로 동등한 물질로 처리하여 아민화시켜 다음과 같은 화학식 11dpq의 중간체 이민을 얻은 후, (ii) 이후 제조예 8에 예시된 바와 같이 $Na(OAc)_3BH$를 사용해 환원시키는 2단계 공정으로 화학식 11a의 목적 화합물을 제조할 수 있다.

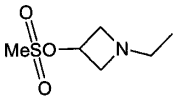
화학식 11dpq



이후 제조예 7에서 예시된 바와 같은 적합한 탈보호 조건하에서 화학식 11p의 화합물의 벤즈하이드릴 N-보호기를 탈보호시킴으로써 화학식 11dp의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 11p의 화합물을 화학식 10a의 화합물로부터, 이후에 기술되는 제조예 6(a) 및 6(b)의 방법에 따라 제조할 수 있다. 제조예 6(a)의 공정은 보다 높은 수율을 제공하기 때문에 특히 바람직하다.

화학식 11a의 화합물의 제조에 대해 전술된 본 발명의 추가의 양태에 따르면, 화학식 10a의 화합물을 다음 화합물과 반응시키는 "1단계 반응"에 의해 화학식 11a의 화합물을 제조할 수 있다:



이러한 반응은 예를 들면 THF와 같은 적합한 비-친핵성 용매중에서 일어난다.

본 발명의 특히 바람직한 방법에 따르면, 화학식 11a의 화합물을 화학식 10a의 화합물로부터 직접 제조할 수 있다. 이러한 직접 변환 방법의 잇점은 공정의 효율에 있다.

1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드와 같은 커플링제의 존재하에서, 필요하다면 추가로 염기 및(또는) 가속제(accelerator)의 존재하에서, 화학식 9의 중간체와 4-아미노-5-에틸-1-(2-에틸-아제티디닐)-1H-피라졸-3-카복사미드(화학식 12의 화합물)를 반응시킴으로써 화학식 3a의 화합물을 제조한다. 커플링 시스템의 한 예에서는, 약 실온 내지 약 80℃에서 예를 들면 에틸 아세테이트와 같은 적합한 용매중에서 N,N'-카보닐디이미다졸과 같은 시약(커플링제로서 작용)을 몰당량으로 사용하여 우선 화학식 9a의 화합물의 카복실산 기능을 모두 활성화시킨 후, 이 중간체 이미다졸을 약 35℃ 내지 약 80℃에서 화학식 12a의 화합물과 반응시킨다. 또다른 예에서는, 1-하이드록시벤조트리아졸, 트리에틸아민 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카보디이미드 하이드로클로라이드의 존재하에서 화학식 9a의 중간체를 화학식 12a의 피라졸과 커플링시킨다.

반응식 1 및 4의 화학식 1 및 1a의 화합물의 염을, (동일반응계에서 또는 개별적인 단계로서) 관련 화합물을 그의 염으로 전환시킴으로써, 본 발명에 따라 제조할 수 있다. 예를 들면 화학식 6 및 11의 화합물의 염기 부가염을 본 발명의 방법에 따라 제조하여 사용할 수 있다. 또한 화학식 1 및 1a의 화합물의 산 부가염을 본 발명에 따라 제조할 수 있다.

예시하자면, 화학식 1의 화합물(더욱 특히는 화학식 1a의 화합물)을 동량 또는 과량의 산과 반응시킴으로써 그의 산 부가염을 제조할 수 있다. 이어서 이 염을 용액으로부터 침전시키고, 여과에 의해 단리시키거나, 용매를 통상적인 방법으로 스트리핑시킬 수 있다.

염기성 중심을 함유하는 화학식 1 및 1a의 화합물의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용되는 염은 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산과의 반응 또는 카복실산과의 반응 또는 유기-설폰산과의 반응에 의해 생성된 무독성 산 부가염이다. 그 예에는 HCl, HBr, HI, 설페이트 또는 비설페이트, 니트레이트, 포스페이트 또는 하이드로젠 포스페이트, 아세테이트, 벤조에이트, 숙시네이트, 사카레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 캄실레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트 염이 포함된다. 화학식 1 및 1a의 화합물은 또한 약학적으로 또는 수의학적으로 허용되는 금속염, 특히 무독성 알칼리 및 알칼리 토금속염 및 염기 염을 제공한다. 그 예에는 나트륨, 칼륨, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연 및 디에탄올아민 염이 포함된다. 적합한 약학적으로 허용되는 염에 대해서는 버지(Berge) 등의 문헌[J.Pharm,Sci., 66., 1-19, 1977]을 참조하도록 한다.

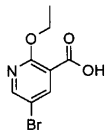
화학식 1 및 1a의 약학적으로 허용되는 용매화물은 이들의 수화물을 포함한다.

본 발명에 따라 사용하기에 적합한 보호기를 문헌[" Protecting Groups" edited by P.J.Kocienski, Thieme, New York, 1994](특히 카복시 보호기를 언급하는 4장 118 페이지 내지 154 페이지를 참조) 및 문헌[" Protective Groups in Organic Synthesis" , 2 nd edition, T.W.Greeene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience(1991)](특히 카복시 보호기를 언급하는 5장을 참조)에서 찾을 수 있다.

본 발명에 따른 방법을, 하기 실시예를 참조로 하여 단지 예시 차원에서 기술하려고 한다.

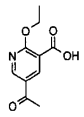
제조예 1: 5-아세틸-2-에톡시니코틴산

제조예 1(a): 출발 물질: 5-브로모-2-에톡시니코틴산(화학식 5a의 화합물로부터 화학식 6a의 화합물의 제조)




무수 에탄올(1200㎖)중 포타슘 t-부톡사이드(183.6g, 1.60mol)의 용액을 에탄올(400㎖)중 2-클로로니코틴산(120g, 0.76mol)의 용액에 천천히 첨가하고, 이 반응물을 밀폐 용기에서 170℃에서 20시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키면서 감압하에서 농축시키고, 잔사를 물(800㎖)에 용해시키고 수성 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화시켰다. 이 수용액을 디클로로메탄(4×800㎖)으로 추출하고, 유기상을 합하고, 건조시키고($Na_2SO_4$), 감압하에서 농축시켜 2-에톡시 니코틴산(109.6g, 41%)을 백색 고체로서 수득하였다[$^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.53(t,3H), 4.69(q,2H), 7.13(m,1H), 8.37(d,1H), 8.48(d,1H)]. 실온에서 트리플루오로아세트산/트리플루오로아세트산 무수물(TFA/TFAA)(각각 350㎖)의 혼합물을 계속 교반시키면서 여기에 2-에톡시니코틴산(83.6g, 0.5mol)을 여러번 나누어 첨가하였다. 이어서 N-브로모-숙신아미드(NBS)(89.0g, 0.5mol)를 20분에 걸쳐 여러번 나누어 첨가하고 반응 혼합물을 5시간동안 가열 환류시켰다. 이 반응물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반시켰다. 이어서 반응물을 냉각된 염수/물의 1:1 혼합물(2ℓ)에 부었다. 이렇게 얻은 백색 고체를 여과하고, 물로 세척하고, EtOAc(300㎖)에 용해시켰다. 이 용액을 $MgSO_4$상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 헥산(1.2ℓ)으로 처리하고, 이렇게 얻은 연한 황색 침전물을 여과하고, 40 내지 60 석유 에테르로 세척하였다. 표제 화합물을 진공중에서 50℃에서 건조시켰다. 융점=122 내지 124℃; 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.53(t,3H), 2.64(s,3H), 4.67(q,2H), 8.42(d,1H), 8.57(d,1H).

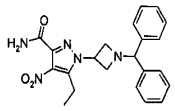
제조예 1(b): 5-아세틸-2-에톡시니코틴산(화학식 6a의 화합물로부터 화학식 9a의 화합물의 제조)



트리에틸아민(354㎖, 2.54M)을 아세토니트릴(1ℓ)중 5-브로모-2-에톡시니코틴산(250g, 1.02M)의 슬러리에 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 각각 아세토니트릴로 세척된 팔라듐(II) 아세테이트(4.56g, 20.3mmol), 부틸 비닐 에테르(305g, 3.05M) 및 트리-o-톨릴 포스핀(12.4g, 40.6mmol)을 첨가하였다. 이어서 추가의 아세토니트릴(1ℓ)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소중에서 22시간동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 정치시킨 후, 침전을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 진공중에서 농축시켜 갈색 고무질 물질을 얻었으며, 이를 물(1ℓ) 및 진한 HCl(1ℓ)중에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(6.25ℓ)로 희석하고, 디클로로메탄(6×500㎖)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 이를 5% 소디움 비카보네이트 용액(1.2ℓ, 2×400㎖)으로 추출하였다. 염기성 수성 추출물을 디클로로메탄(250㎖)으로 세척한 후, pH 3으로 산성화시켰다. 30분동안 교반시킨 후, 침전된 생성물을 여과에 의해 수거하고, 물(250㎖)로 세척하고, 50℃에서 진공중에서 건조시켜 목표 화합물을 백색 고체(134g, 64.1mmol, 63%)로서 수득하였다. 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.56(t,3H,J=7.1Hz), 2.64(s,3H), 4.78(q,2H,J=6.7Hz), 8.96(d,1H,J=2.6Hz), 8.98(d,1H,J=2.6Hz); LRMS(m/z)(ES$^-$)208($MH^-$).

제조예 2: 5-아세틸-N-[3-(아미노카보닐)-5-에틸-1-(1-에틸-3-아제티디닐)-1H-피라졸-4-일]-2-에톡시니코틴아미드

제조예 2(a): 1-(1-벤즈하이드릴-3-아제티디닐)-5-에틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카복사미드



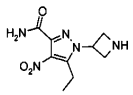
표제 화합물을 다음 방법 (a) 또는 (b)로 제조하였다.

(a) 5-에틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카복사미드(WO 98/49166)(25.0g, 136mmol), 소디움 카보네이트(57.6g, 543mmol), 소디움 요오다이드(40.7g, 272mmol) 및 1-벤즈하이드릴-3-아제티디닐 메탄설포네이트(86.2g, 272mmol)를 테트라하이드로푸란(338㎖) 및 물(38㎖)에 현탁시키고 5일동안 가열 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 진공중에서 농축시키고 에틸 아세테이트(500㎖) 및 물(300㎖)에 용해시켰다. 이렇게 얻은 침전을 여과하고, 에틸 아세테이트 및 물로 세척하여 표제 화합물을 백색 고체(17g, 41.9mmol, 31%)로서 수득하였다. 융점 257 내지 260℃; 1H NMR(400MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.09(t,3H,J=7.6Hz), 2.95(q,2H,J=7.3Hz), 3.43(t,2H,J=7.6Hz), 3.61(t,2H,J=7.6Hz), 4.59(s,1H), 5.23(4중선, 1H, J=7.3Hz), 7.15-7.20(m,2H), 7.24-7.31(m,4H), 7.43-7.48(m,4H), 7.70(br s,1H), 7.95(br s,1H); LRMS(m/z)(TSP$^+$)406.2($MH^+$).

(b) 5-에틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카복사미드(800.0g, 4.34mol), 소디움 카보네이트(1845g, 17.4mol), 소디움 요오다이드(965g, 6.44mol) 및 1-벤즈하이드릴-3-아제티디닐 메탄설포네이트(1837g, 5.8mol)를 테트라하이드로푸란(10.8ℓ) 및 물(1.2ℓ)에 현탁시키고 5일동안 계속 교반하면서 가열 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 대기압에서 증류시켜 7.5ℓ의 용매를 증류시켰다. 반응물을 40℃로 냉각시키고, 물(8ℓ)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 가열하면서 용매를 대기압에서 증류시켰다. 이 증류 과정에서, 내부 온도가 96℃까지 상승하였고 900㎖의 용매가 수거되었다. 반응물을 80℃로 냉각시키고, MIBK(2.4ℓ)를 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 1시간동안 가열 환류시키고, 밤새 실온으로 냉각시켰다. 이렇게 얻은 침전을 12℃로 냉각시키고, 2시간동안 과립화시킨 후 여과하였다. 여과 케이크를 물(2ℓ) 및 MIBK(2ℓ)로 세척하였다. 고체 생성물을 진공중에서 50℃에서 오븐 건조시켰다. 이렇게 얻은 황색 고체를 실온에서 3시간동안 물(9ℓ)에 재슬러리화시킨 후, 진공중에서 여과하였다. 여과 케이크를

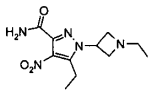
약주걱으로 부드럽게 휘저으면서 MIBK(1ℓ)로 세척하였다. 연한 크림색 고체를 진공중에서 50℃에서 오븐 건조시켜 표제 화합물(758g, 43%)을 얻었다. 데이타는 방법(a)에 기록된 것과 같다.

제조예 2(b): 1-(3-아제티디닐)-5-에틸-4-니트로-1H-피라졸-3-카복사미드



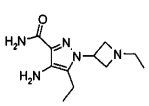
0℃에서 질소중에서 디클로로메탄(700㎖)중 제조예 2(a)(35.3g, 87.1mmol)의 현탁액에 1-클로로에틸 클로로포르메이트(10.4㎖, 95.8mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분동안 교반하고, 실온에서 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공중에서 농축시키고, 유성 잔사를 메탄올(700㎖)에 용해시키고 1시간동안 환류시켰다. 이어서 용매를 진공중에서 제거하고, 조질 생성물을 에틸 아세테이트(200㎖) 및 아세톤(200㎖)으로부터 연마하여(triturate) 표제 화합물의 디하이드로클로라이드염을 베이지색 고체(21.3g, 77.3mmol, 89%)로서 수득하였다. 융점 164 내지 167℃; 1H NMR(400MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.09(t,3H,J=7.6Hz), 2.92(q,2H,J=7.3Hz), 4.26-4.40(m,4H), 4.44-4.51(m,1H), 7.75(br s,1H), 8.01(br s,1H), 9.39(br s, 2H); LRMS(m/z)(TSP $^+$)240.3($MH^+$).

제조예 2(c): 5-에틸-1-(1-에틸-3-아제티디닐)-4-니트로-1H-피라졸-3-카복사미드



0℃에서 디클로로메탄(400㎖) 및 메탄올(400㎖)중 제조예 2(b)의 표제 화합물(31.1g, 113mmol) 및 트리에틸아민(14.1㎖, 102mmol)의 용액을 교반시키면서, 여기에 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드(60g, 282mmol)를 한번에 첨가하였다. 이어서 아세트알데히드(19㎖, 339mmol)을 2분동안 적가하였다. 이어서 반응 혼합물을 30분동안 실온으로 가온시켰다. 이어서 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 디클로로메탄(500㎖)과 물(300㎖)에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 고체 소디움 비카보네이트로 염기성화시키고, 디클로로메탄(500㎖) 및 디클로로메탄:메탄올(95:5, 500㎖; 90:10, 500㎖)로 추출하였다. 유기층을 합한 것을 건조시키고($MgSO_4$), 진공중에서 농축시켰다. 잔사를 뜨거운 에틸 아세테이트로부터 연마하고, 백색 고체를 여과에 의해 분리시켰다. 여과액을 진공중에서 농축시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(95:5:0.5의 $CH_2Cl_2$:MeOH:0.88$NH_3$로 용출)에 의해 정제시켜 백색 고체를 얻고, 이를 이전의 배치와 합하여 표제 화합물(23.3g, 86.8mmol, 77%)을 수득하였다. 융점 177 내지 179℃; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.01(t,3H,J=7.3Hz), 1.25(t,3H,J=7.6Hz), 2.92(q,2H,J=7.3Hz), 2.95(q,2H,J=7.8Hz), 3.55(dt,2H,J=2.0,6.4Hz), 3.83(dt,2H,J=2.0,6.8Hz), 4.96(4중선,1H,J=7.3Hz), 6.13(br s,1H), 6.92(br s,1H); LRMS(m/z)(TSP $^+$)268.3($MH^+$).

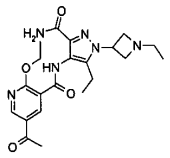
제조예 2(d): 4-아미노-5-아세틸-1-(1-에틸-3-아제티디닐)-1H-피라졸-3-카복사미드



에탄올(500㎖)중 제조예 2(c)의 표제 화합물(22.0g, 82.3mmol) 및 목탄상 10% 팔라듐(2.0g)의 혼합물을 60psi 및 실온에서 4시간동안 수소화시켰다. 이어서 반응 혼합물을 질소중에서 아르보셀(Arbocel, 등록상표)을 통해 여과하고, 여과액을 진공중에서 농축시켜 표제 화합물을 크림색 고체(19.6g, 82.6mmol, 100%)로서 수득하였다.

융점 155 내지 157℃; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.01(t,3H,J=7.2Hz), 1.13(t,3H,J=7.6Hz), 2.54(q,2H, J=7.8Hz), 2.59(q,2H,J=7.3Hz), 3.46(t,2H,J=7.8Hz), 3.77(t,2H,J=7.6Hz), 3.93(br s,2H), 4.83(4중선,1H,J =7.3Hz), 5.25(br s,1H), 6.64(br s,1H); LRMS(m/z)(TSP $^+$)238.2($MH^+$).

제조예 2(e): 5-아세틸-N-[3-(아미노카보닐)-5-에틸-1-(1-에틸-3-아제티디닐)-1H-피라졸-4-일]-2-에톡시니코틴아미드



질소중에서 에틸 아세테이트(140㎖)중 제조예 1(b)의 표제 화합물(17.1g, 81.8mmol)의 현탁액에 1,1-카보닐디이미다졸(13.9g, 85.8mmol)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 45℃에서 45분동안 교반하고, 90분동안 가열 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(70㎖)중 제조예 9의 표제 화합물(19.4g, 81.8mmol)의 슬러리를 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 16시간동안 가열 환류시키자, 침전물이 생성되었다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수거하였다. 고체를 90:10의 물:에탄올로 세척하고, 진공중에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(24.0g, 56.0mmol, 69%)로서 수득하였다. 융점 230 내지 233℃; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.03 (t,3H,J=7.3Hz), 1.20(t,3H,J=7.8Hz), 1.57(t,3H,J=7.3Hz), 2.60(s,3H), 2.62(q,2H,J=6.8Hz), 2.86(q,2H,J =7.3Hz), 3.53(t,2H,J=7.8Hz), 3.83(t,2H,J=7.3Hz), 4.77(q,2H,J=6.8Hz), 4.99(4중선, 1H, J=7.3Hz), 5.30 (br s,1H), 6.74(br s,1H), 8.89(d, 1H,J=2.4Hz), 9.02(d,1H,J=2.4Hz), 10.48(br s,1H); LRMS(m/z)(TSP $^+$) 429.2($MH^+$).

제조예 3: 2-프로폭시니코틴산

50℃ 내지 100℃의 온도를 유지하면서, (헥산으로) 세척해 유분을 제거한 나트륨 금속(9.2g, 0.4mol)을 작은 조각 형태로 2시간에 걸쳐 무수 n-프로판올(350㎖)에 첨가하였다. 이렇게 얻은 등명한 황색 용액에 무수 프로판올(100㎖)중 2-클로로니코틴산(31.5g, 0.2mol)의 슬러리를 첨가하고, 그 현탁액을 6시간동안 가열 환류시켰다. 용매를 증류 제거하고, 냉각시킨 후, 용매를 디에틸 에테르(200㎖)로 교체하여 점성 백색 고체를 수득하고, 이를 여과에 의해 수거하고 디에틸 에테르(500㎖)로 세척하였다. 고체를 물(300㎖)에 용해시키고, 디클로로메탄(200㎖)으로 세척하고, 진한 염산을 사용해 수성상을 pH 4.5로 산성화시키고, 디클로로메탄(3×200㎖)으로 추출하였다. 추출물을 합한 것을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 오일(40g)을 얻었다. 오일을 펜탄(150㎖)에 용해시키고, 얼음위에 30분동안 두어서 백색 결정질 고체가 생기게 하고, 이를 여과에 의해 수거하고, 신선한 펜탄(3×200㎖)으로 세척하고 진공중에서 건조시켜 2-프로폭시니코틴산(26.5g, 146mmol)을 수득하였다. $^1$H NMR(300MHz, $d_6$-DMSO + 1방울의 $d_1$-트리플루오로아세트산): δ=0.95(t,3H), 1.65-1.8(m,2H), 4.25(t,2H), 7.0(m,1H), 8.1(d,1H), 8.25( d,1H).

제조예 4: 2-프로폭시-5-요오도니코틴산

제조예 3의 표제 화합물(9.30g, 51.3mmol)을 트리플루오로아세트산(75㎖) 및 트리플루오로아세트산 무수물(19㎖)에 천천히 용해시켰다. 이어서 N-요오도숙신이미드(18.6g, 82.7mmol)를 적가하고, 이 적색/갈색 용액을 6시간동안 가열 환류시킨 후, 실온에서 16시간동안 가열 환류시켰다. 이어서 반응 혼합물을 진공중에서 농축시키고 물(150㎖)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 디클로로메탄(3×150㎖)으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 이를 수산화나트륨 수용액(1N, 200㎖)으로 추출하고, 이어서 진한 염산으로 수성 산성화시켰다. 산성 수성층을 디클로로메탄(4×150㎖)으로 추출하고, 유기층을 합한 것을 염수(150㎖)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 진공중에서 농축시켰다. 펜탄으로부터 연마하여 표제 화합물을 회백색 고체(11.3g, 36.8mmol)로서 수득하였다. $^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ1.05(t,3H,J =7.6Hz), 1.86-1.95(m,2H), 4.60(t,2H,J=7.0Hz), 8.55(d,1H,J=2.4Hz), 8.70(d,1H,J=2.7Hz); LRMS(m/z)( $ES^-$)306($MH^-$).

제조예 5: N-[3-(아미노카보닐)-5-에틸-1H-피라졸-4-일]-5-요오도-2-프로폭시-니코틴아미드

제조예 4의 표제 화합물(16g, 52.1mmol)을 디클로로메탄(160㎖)에 현탁시키고 0℃로 냉각시켰다. 이어서 옥살릴 클로라이드(13㎖, 1.49mol)를 첨가한 후, N,N-디메틸포름아미드 1방울을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 2시간 후, 반응 혼합물을 진공중에서 농축시키고 디클로로메탄(×2)과 공비시켰다. 이어서 잔사를 디클로로메탄(160㎖)에 용해시키고, 4-아미노-3-에틸-1H-피라졸-5-카복사미드(WO 98/49166에 기술된 바와 같이 제조)(8.5g, 55.1mmol) 및 트리에틸아민(20.8㎖, 1.49mol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 질소중에서 16시간동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(150㎖) 및 디클로로메탄(150㎖)으로 희석하고, 침전을 여과에 의해 수거하였다. 침전을 디클로로메탄 및 물로 잘 세척하여 표제 화합물을 수득하였다. 유기성 여과액을 합한 것을 수성 염산(2M, 75㎖), 소디움 비카보네이트 포화 수용액(75㎖) 및 염수(100㎖)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 진공중에서 농축시켰다. 이렇게 얻은 조질 생성물을 에틸 아세테이트로부터 연마하여 백색 고체를 얻었다. 이 고체를 이전에 얻은 잔사와 합하여 표제 화합물을 백색 고체(17.1g, 38.6mmol)로서 수득하였다. $^1$H NMR(300MHz, $d_4$-메탄올): δ1.0(t,3H), 1.25(t,3H), 1.85-2.0(m,2H), 2.8(q,2H), 4.5(t,2H), 8.5(s,1H), 8.6(s,1H); LRMS(TSP) 444($MH^+$).

제조예 6: 2-에톡시니코틴산

무수 에탄올(300㎖)중 포타슘 t-부톡사이드(44.9g, 0.40mol)의 용액을 에탄올(100㎖)중 2-클로로니코틴산(30g, 0.19mol)의 용액에 천천히 첨가하고, 이 반응물을 밀폐 용기에서 170℃에서 20시간동안 가열하였다. 냉각시키면서, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 물(200㎖)에 용해시키고, 수성 염산을 사용해 pH 3으로 산성화시켰다. 이 수용액을 디클로로메탄(4×200㎖)으로 추출하고, 유기상을 합하고, 건조시키고($Na_2SO_4$), 감압하에서 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체(27.4g, 16.4mmol)로서 수득하였다. $^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ1.53(t,3H), 4.69(q,2H), 7.13(m,1H), 8.37(d,1H), 8.48(d,1H).

제조예 7: 2-에톡시니코틴산 에틸 에스테르

N,N-디메틸포름아미드(240㎖)중 제조예 6의 표제 화합물(16.4g, 98mmol) 및 세슘 카보네이트(32g, 98mmol)의 현탁액을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 에틸 요오다이드(7.85㎖, 98mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가로 24시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔사를 소디움 카보네이트 수용액(100㎖)과 에틸 아세테이트(100㎖)에 분배시켰다. 상을 분리시키고 수성상을 에틸 아세테이트(2×100㎖)로 추출하였다. 유기 용액을 합한 것을 염수로 세척하고, 건조시키고($Na_2SO_4$), 감압하에서 증발시켜 표제 화합물을 연한 황색 오일(18.0g, 92.2mmol)로서 수득하였다.$^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ1.41(m,6H), 4.36(q,2H), 4.48(q,2H), 6.90(m,1H), 8.12(d,1H), 8.28(d,1H).

제조예 8: 피리딘-2-에톡시-5-니트로-3-카복실산 에틸 에스테르

트리플루오로아세트산 무수물(50㎖)중 제조예 7의 표제 화합물(4.66g, 22.3mmol)의 얼음-냉각된 용액에 암모늄 니트레이트(5.36g, 66mmol)을 적가하고, 이 반응물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(200㎖)에 조심스럽게 붓고, 이렇게 얻은 현탁액을 1시간동안 교반하였다. 침전을 여과에 의해 수거하여 물로 세척하고 흡입 건조시킴으로써 표제 화합물(3.29g, 13.7mmol)을 수득하였다. $^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ1.41(t,3H), 1.48(t,3H), 4.41(q,2H), 4.62(q,2H), 8.89(s,1H), 9.16(s,1H).

제조예 9: 피리딘-2-에톡시-5-니트로-3-카복실산

에탄올(100㎖)중 제조예 8의 표제 화합물(5.1g, 20mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액(4㎖, 5N, 20mmol)을 적가하고, 반응물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공중에서 농축시키고, 잔사를 물(50㎖)에 현탁시키고, 염산을 사용해 pH 3으로 산성화시켰다. 이 수용액을 에틸 아세테이트(3×100㎖)로 추출하고, 유기층을 합한 것을 염수(100㎖)로 세척하고, 건조시키고($Na_2SO_4$), 감압하에서 증발시켜 베이지색 고체를 얻었다. 이 조질 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 베이지색 결정(3.32g, 15.6mmol)으로서 수득하였다. $^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ1.55(t,3H), 4.78(q,2H), 9.17(s,1H), 9.23(s,1H).

제조예 10: N-[5-(아미노카보닐)-1-메틸-3-프로필-1H-피라졸-4-일]-2-에톡시-5-니트로니코틴아미드

제조예 9의 생성물 및 4-아미노-1-메틸-3-프로필-1H-피라졸-5-카복사미드(EP 526 004에 기술된 바와 같이 제조)를 제조예 5의 방법을 사용하여 화합시켰다.

융점 251 내지 253℃.

1H NMR(300MHz, $d_6$-DMSO): δ0.9(t,3H), 1.38(t,3H), 1.5 내지 1.7(m,2H), 2.5-2.55(m, DMSO 피크에 의해 부분적으로 가려짐, 2H), 3.9(s,3H), 4.5-4.65(m,2H), 7.3(br s,1H), 7.7(br s,1H), 8.7(s,1H), 9.2(s,1H), 9.7(s,1H).

LRMS(ES 음이온)375(M-H)$^-$.

분석: 실측치 C, 50.99: H, 5.36; N, 22.33. $C_{16}H_{20}N_6O_5$에 대한 계산치: C, 51.06; H, 5.36; N, 22.33%.

제조예 11a: 3-에틸-1-[2-(4-모폴리닐)에틸]-4-니트로-1H-피라졸-5-카복사미드 및 제조예 11b: 5-에틸-1-[2-(4-모폴리닐)에틸]-4-니트로-1H-피라졸-3-카복사미드

3-에틸-4-니트로-1H-피라졸-5-카복사미드(WO 98/49166에 따라서 제조)(20.0g, 0.11mol), 포타슘 카보네이트(29.9g, 0.22mmol) 및 세슘 카보네이트(7.08g, 21.7mmol)의 혼합물을 실온에서 함께 교반하였다. 15분 후, 4-(2-클로로에틸)모폴린·HCl(22.2g, 0.12mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 55℃에서 16시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공중에서 농축시킨 후, 물(500㎖)과 에틸 아세테이트(350㎖)에 분배시켰다. 고체 소디움 카보네이트를, pH가 10이 될 때까지 첨가하고, 유기층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(150㎖)로 추가로 추출하였다. 유기층을 합한 것을 진공중에서 농축시키고, 이전의 동일한 배치 1.6g과 합하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(0:100:0 내지 20:80:1의 메탄올:에틸 아세테이트:$NH_3$로 용출)에 의해 정제하였다. 두 생성물을 분리하였다. 첫번째 생성물을 디에틸 에테르로부터 연마하여 3-[에틸-1-[2-(4-모폴리닐)에틸]-4-니트로-1H-피라졸-5-카복사미드를 크림색 결정(16.2g, 54.5mmol)으로서 수득하였다.

융점 133℃.

$^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ1.25(t,3H), 2.43(t,4H), 2.79(t,2H), 2.90(q,2H), 3.60(t,4H), 4.45(t,2H), 6.40(br s,1H), 7.63(br s,1H).

LRMS(TSP)297.9($MH^+$).

분석: 실측치 C, 48.47: H, 6.47; N, 23.49. $C_{12}H_{19}N_5O_4$에 대한 계산치: C, 48.48; H, 6.44; N, 23.56%.

두번째 생성물을 에틸 아세테이트로부터 연마하여 5-에틸-1-[2-(4-모폴리닐)에틸]-4-니트로-1H-피라졸-3-카복사미드를 백색 결정(7.83g, 26.3mmol)으로서 수득하였다.

융점 144.9-147.1℃.

$^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ1.30(t,3H), 2.43(t,4H), 2.82(t,2H), 3.00(q,2H), 3.62(t,4H), 4.20(t,2H), 6.00(br s,1H), 7.22(br s,1H).

LRMS(TSP)297.7($MH^+$).

분석: 실측치 C, 48.2: H, 6.43; N, 23.30. $C_{12}H_{19}N_5O_4$에 대한 계산치: C, 48.48; H, 6.44; N, 23.56%.

레지오화학(regiochemistry)을 nOe 연구에 의해 결정하였다.

제조예 12: 4-아미노-3-에틸-1-[2-(4-모폴리닐)에틸]-1H-피라졸-5-카복사미드

제조예 11a의 표제 화합물(16g, 54mmol)을 에탄올(320㎖)에 용해시키고, 탄소상 10% Pd(1.5g)로 처리한 후, 60psi의 수소중에서 실온에서 6시간동안 교반하였다. 촉매를 아르보셀을 통해 여과함으로써 제거하고, 여과액을 진공중에서 농축시켜 오일을 얻고, 이를 디이소프로필 에테르로부터 연마하여 표제 화합물을 분홍색 고체(13.18g,49.3mmol)로서 수득하였다.

융점 115-117℃.

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.2(t,3H), 2.4-2.5(m,4H), 2.55(q,2H), 2.8(t,2H), 3.4(s,2H), 3.6-3.65(m,4H), 4.45(t,2H).

LRMS(TSP)268($MH^+$).

분석: 실측치 C, 53.89; H, 8.04; N, 25.86. $C_{12}H_{21}N_5O_2$에 대한 계산치: C, 53.92; H, 7.92; N, 26.20%.

제조예 13: N-{5-(아미노카보닐)-3-에틸-1-[2-(4-모폴리닐)에틸]-1H-피라졸-4-일}-5-요오도-2-프로폭시니코틴아미드

제조예 4 및 12의 표제 화합물을 사용하여 제조예 5의 방법으로 상기 표제 화합물을 제조하였다.

융점 180-180.5℃.

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.05(t,3H), 1.25(t,3H), 1.85-1.95(m,2H), 2.4-2.55(m,4H), 2.6(q,2H), 2.8(t,2H), 3.55-3.7(m,4H), 4.5(t,2H), 4.55(t,2H), 5.6(br s,1H), 8.25(br s,1H), 8.5(s,1H), 8.75(s,1H), 9.5(s,1H).

LRMS(TSP)558($MH^+$).

분석: 실측치 C, 45.05; H, 5.23; N, 14.59. $C_{21}H_{29}N_6O_4I \cdot 0.2H_2O$에 대한 계산치: C, 45.04; H, 5.29; N, 15.01%.

제조예 14: 2-에톡시-5-요오도니코틴산

2-에톡시니코틴산으로부터 제조예 4의 방법으로 상기 표제 화합물을 제조하였다.

$^1$H NMR(400MHz, $d_6$-DMSO): δ=1.3(t,3H), 4.35(q,2H), 8.3(d,1H), 8.5(d,1H), 13.2(br s,1H).

제조예 15: N-[5-(아미노카보닐)-3-에틸-1H-피라졸-4-일]-2-에톡시-5-요오도니코틴아미드

디클로로메탄(200㎖)중 제조예 14의 표제 화합물(8g,27.3mmol)을 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(4.43g, 32.8mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(14.3㎖, 77.8mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드(6.27g, 31.7mmol) 및 4-아미노-3-에틸-1H-피라졸-5-카복사미드(WO 98/49166에 기술된 바에 따라 제조; 3.78g, 24mmol)로 처리하고, 이렇게 하여 얻은 혼합물을 실온에서 14시간동안 교반하였다. 물(100㎖)로 세척한 후, 침전을 여과에 의해 단리시킴으로써 표제 화합물의 일부를 연한 갈색 고체(6.55g, 15.3mmol)로서 수득하였다. 유기상을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔사를 디에틸 에테르로 처리하여 추가의 표제 화합물을 연한 갈색 고체(1.65g,3.84mmol)로서 수득하였다.

$^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.25(t,3H), 1.55(t,3H), 2.9(2H,q), 2.65(2H,q), 5.4(br s,1H), 6.75(br s,1H), 8.4(d,1H), 8.8(d,1H), 10.65(br s,1H).

LRMS(ES-양이온)430($MH^+$).

제조예 16: N-[3-(아미노카보닐)-1-(4-시아노벤질)-5-에틸-1H-피라졸-4-일]-2-에톡시-5-요오도니코틴아미드

제조예 15의 표제 화합물(1.00g, 2.33mmol)을 테트라하이드로푸란(25㎖)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서 소디움 하이드라이드(112㎎, 광유중 60%, 2.80mmol)를 첨가하고, 30분 후에는 4-시아노벤질브로마이드(548㎎, 2.8mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간동안 가열하였다. 이어서 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 물(50㎖)과 디클로로메탄(50㎖)에 분배시켰다. 유기상을 분리시키고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 진공중에서 농축시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(100:1 내지 95:5의 디클로로메탄:메탄올로 용출)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.06g, 소량의 불순물로 오염됨)을 수득하였다. 이 조질 생성물을 다음 단계에서 사용하였다.

$^1H$ NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.2(t,3H), 1.55(t,3H), 2.8(q,2H), 3.0(s,3H), 3.1(s,3H), 4.65(q,2H), 4.95(s,2H), 5.2(br s,1H), 6.6(br s,1H), 8.40(d,1H), 8.80(d,1H), 10.45(br s,1H).

LRMS(TSP)514($MH^+$), 537($MNa^+$).

제조예 17: N-[3-(아미노카보닐)-5-에틸-1-(2-피리디닐메틸)-1H-피라졸-4-일]-5-요오도-2-프로폭시니코틴아미드

제조예 4의 표제 화합물 및 4-아미노-5-에틸-1-(2-피리디닐메틸)-1H-피라졸-3-카복사미드(WO 9849166)을 사용하여 제조예 5의 방법으로 상기 표제 화합물을 제조하였다.

$^1H$ NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.00(m,6H), 1.90(m,2H), 2.80(q,2H), 4.50(t,2H), 5.20(s,1H), 5.40(s,2H), 6.60(s,1H), 6.90(d,1H), 7.20(m,1H), 7.60(대략 t,1H), 8.40(d,1H), 8.60(m,1H), 8.75(s,1H), 10.40(s,1H).

LRMS(ES-양이온)535($MH^+$),(ES-음이온)533(M-H).

분석: 실측치 C, 47.53; H, 4.41; N, 15.69. $C_{21}H_{23}O_3N_6I$에 대한 계산치: C, 47.20; H, 4.34; N, 15.73.

제조예 18: 3차-부틸 3-요오도-1-아제티딘카복실레이트

N,N-디메틸포름아미드(25㎖)중 3차-부틸 3-[(메틸설포닐)옥시]-1-아제티딘카복실레이트(문헌[Synlett 1998, 379]에 기술된 바와 같이 제조; 5.0g, 19.9mmol) 및 포타슘 요오다이드(16.5g, 99.4mmol)의 혼합물을 100℃에서 42시간동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물과 에틸 아세테이트에 분배시키고, 층을 분리시켰다. 유기상을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시키고 잔사를 크실렌과 함께 공비시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(용출액은 디클로로메탄)시켜 정제하여 표제 화합물(3.26g, 11.5mmol)을 수득하였다.

$^1H$ NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.43(s,9H), 4.28(m,2H), 4.46(m,1H), 4.62(m,2H).

LRMS(TSP)284($MH^+$).

제조예 19: 3차-부틸-3-(3-아미노카보닐)-5-에틸-4-{[(5-요오도-2-프로폭시-3-피리디닐)카보닐]아미노}-1H-피라졸-1-일)-1-아제티딘카복실레이트

제조예 5의 표제 화합물(5.00g, 11.3mmol) 및 제조예 18의 표제 화합물(3.84g, 13.5mmol)을 실온에서 질소중에서 무수 N,N-디메틸포름아미드(40㎖)중에서 함께 교반시킨 후, 세슘 카보네이트(4.41g, 13.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한 후 60℃에서 16시간동안 가열하였다. 이어서 추가량의, 제조예 18의 표제 화합물(959㎎, 3.39mmol) 및 세슘 카보네이트(1.10g, 3.39mmol)를 첨가하고, 60℃에서 24시간동안 및 실온에서 36시간동안 교반을 계속하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하여 표제 화합물을 백색 고체(3.47g)로서 수득하였다. 여과액을 디클로로메탄(100㎖)으로 희석하고, 시트르산(10% 수용액, 2×30㎖) 및 물(30㎖)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 진공중에서 농축시켜 오일을 수득하였다. 조질 오일을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(99:1 내지 97:3의 디클로로메탄:메탄올로 용출)에 의해 정제하고 뜨거운 에틸 아세테이트로부터 연마하여 표제 화합물을 백색 고체(900㎎)로서 수득하였다. 표제 화합물의 두 배치(4.37g, 7.30mmol)를 합하였다.

$^1$H NMR(400MHz, DMSO): δ=0.95(t,3H), 1.05(t,3H), 1.40(s,9H), 1.78-1.88(m,2H), 2.68(q,2H), 4.22-4.35(m,4H), 4.40(t,2H), 5.33(t,1H), 7.35(bs,1H), 7.52(bs,1H), 8.40(s,1H), 8.55(s,1H), 10.10(s,1H).

LRMS(TSP-양이온)373.2($MH^+$-BOC 및 I).

분석: 실측치 C, 45.11; H, 5.07; N, 13.56. $C_{23}H_{31}O_5N_6I \cdot 0.2$ 디클로로메탄에 대한 계산치: C, 45.28; H, 5.14; N, 13.66.

제조예 20: 3차-부틸-4-(3-아미노카보닐)-5-에틸-4-{[(5-요오도-2-프로폭시-3-피리디닐)카보닐]아미노}-1H-피라졸-1-일)-1-피페리딘카복실레이트

제조예 5의 표제 화합물 및 알킬화제인 3차-부틸-4-[(메틸설포닐)옥시]-1-피페리딘카복실레이트(WO 93/19059)를 사용하여, 제조예 19의 방법으로 상기 표제 화합물을 제조하였다.

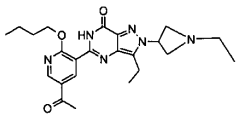
$^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.00(t,3H), 1.10(t,3H), 1.45(s,9H), 1.85-1.95(m,4H), 2.10(m,2H), 2.84(m,4H), 4.10-4.30(m,3H), 4.50(t,2H), 5.10(s,1H), 6.60(s,1H), 8.40(s,1H), 8.72(s,1H), 10.30(s,1H).

LRMS(TSP-양이온)628($MH^+$).

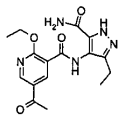
분석: 실측치 C, 47.55; H, 5.71; N, 13.07. $C_{25}H_{35}O_5N_6I \cdot 0.3\ H_2O$에 대한 계산치: C, 47.52; H, 5.68; N, 13.30.

비교 실시예 A: 화학식 1a의 화합물의 제조

5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온



제조예 A(c): 5-아세틸-N-[3-(아미노카보닐)-5-에틸-1H-피라졸-4-일]-2-에톡시니코틴아미드



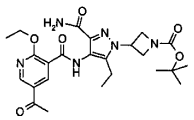
디클로로메탄(100㎖)중 제조예 1(b)의 표제 화합물(5.70g, 27.3mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우라늄 헥사플루오르-포스페이트(10.9g, 28.6mmol)를 질소중에서 디클로로메탄(115㎖)중 4-아미노-3-에틸-1H-피라졸-5-카복사미드(4.20g, 27.3mmol) 및 디이소프로필에틸아민(23.7㎖, 136.2mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 이 혼합물을 염수(100㎖)로 희석하고, 소디움 비카보네이트 포화 수용액(100㎖) 및 2N HCl(100㎖)로 세척하였다. 각 수성층을 디클로로메탄(100㎖)으로 추출하고, 유기층을 합한 것을 염수(100㎖)로 세척하고, 건조하고($MgSO_4$), 진공중에서 농축시켰다. 에틸 아세테이트로 연마하고, 에탄올로부터 재결정화시키고, 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피(95:5 $CH_2Cl_2$:MeOH로 용출)시킴으로써 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(총 중량 7.8g, 22.5mmol, 83%)로서 수득하여 표제 화합물의 분석 샘플을 얻었다.

융점 217-219℃.

1H NMR(400MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.10(t,3H,J=7.6Hz), 1.42(t,3H,J=7.1Hz), 2.56(s,3H), 2.73(q,2H,J=7.6Hz), 4.62(q,2H,J=6.9Hz), 7.26(br s,1H), 7.48(br s,1H), 8.71(d,1H,J=1.8Hz), 8.91(d,1H,J=2.4Hz), 10.52(br s,1H), 12.93(br s,1H).

LRMS(m/z)(TSP$^+$)346.2($MH^+$).

제조예 A(d) 3차-부틸-3-[4-{[(5-아세틸-2-에톡시-3-피리디닐)카보닐]아미노}-3-(아미노카보닐)-5-에틸-1H-피라졸-1-일]-1-아제티딘카복실레이트



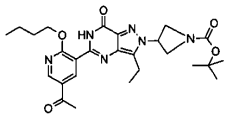
세슘 카보네이트(46.4g, 142mmol)를, N,N-디메틸포름아미드(400㎖)중 제조예 A(c)의 표제 화합물(32.8g, 95.0mmol) 및 3차-부틸-3-요오도-1-아제티딘카복실레이트(40.4g, 143mmol)의 교반되는 용액에 첨가하고, 이 반응 혼합물을 50℃에서 16시간동안 가열하였다. 이어서 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트(100㎖)로부터 연마하였다. 이렇게 하여 얻은 고체를 여과하여 수거하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진한 염산(5㎖)의 존재하에서 디클로로메탄(500㎖)과 물(300㎖)에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 추가로 디클로로메탄(2×100㎖)으로 추출하였다. 유기층을 합한 것을 건조시키고($Na_2SO_4$) 진공중에서 농축시켰다. 이렇게 하여 얻은 조질 생성물을 아세토니트릴로부터 연마하고, 여과하고, 아세토니트릴 및 에테르로 세척하여, 표제 화합물을 백색 고체(30.3g, 60.0mmol, 63%)로서 수득하였다.

융점 220-223℃.

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.15(t,3H,J=7.6Hz), 1.44(s,9H), 1.54(t,3H,J=7.1Hz), 2.57(s,3H), 2.83(q,2H,J=7.3Hz), 4.32(t,2H,J=8.1Hz), 4.37-4.46(m,2H), 4.74(q,2H,J=7.1Hz), 5.02-5.10(m,1H), 5.33(br s,1H), 6.72(br s,1H), 8.85(d,1H,J=2.5Hz), 8.98(d,1H,J=2.4Hz), 10.49(br s,1H).

LRMS(m/z)(ES$^+$)523.0($MNa^+$),(ES$^-$)499.0($MH^-$).

제조예 A(e): 3차-부틸-3-[5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-7-옥소-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-2-일]-1-아제티딘카복실레이트



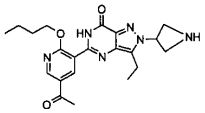
3Å 분자체(5.00g)의 존재하에서, 제조예 A(d)의 표제 화합물(30.3g, 60.0mmol) 및 세슘 카보네이트(40.0g, 123 mmol)를 n-부탄올(500㎖)에 용해시키고, 6시간동안 가열 환류시켰다. 처음 60㎖의 용매를 증류에 의해 제거하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에 16시간동안 정치시킨 후, 진공중에서 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(400㎖)와 물(400㎖)에 분배시키고, 고체 이산화탄소를 pH 8이 될 때까지 첨가하였다. 이어서 유기층을 분리시키고, 수성층을 에틸 아세테이트(400㎖)로 추가로 추출하였다. 이어서 유기층을 합한 것을 건조시키고($Na_2SO_4$), 진공중에서 농축시켰다. 조질 생성물을 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피(98:2:0.2 내지 96:4:0.4의 $CH_2Cl_2$:MeOH:0.88$NH_3$로 용출)시켜 정제하고, 디이소프로필에테르로부터 결정화시켰다. 이렇게 하여 10%의 불순물 함량을 갖는 표제 화합물을 백색 결정(13.5g, 26.4mmol, 46%)으로서 수득하였다.

융점 176-178℃.

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=0.98(t,3H,J=7.6Hz), 1.33(t,3H,J=7.6Hz), 1.44(s,9H), 1.48-1.54(m,2H), 1.85-1.95(m,2H), 2.62(s,3H), 3.00(q,2H,J=7.6Hz), 4.34(t,2H,J=6.8Hz), 5.19-5.27(m,1H), 8.82(d,1H,J=2.4Hz), 9.21(d,1H,J=2.4Hz), 10.64(br s,1H).

LRMS(m/z)($ES^+$)433($MNa^+$),($ES^-$)509($MH^-$).

제조예 A(f): 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-2-(3-아제티디닐)-3-에틸-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온



0℃에서 디클로로메탄(80㎖)중 제조예 A(e)의 표제 화합물(13.4g, 262mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(25㎖, 31 부피%)를 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔(100㎖)에 붓고, 진공중에서 농축시켜 오일을 수득하였다. 오일을 톨루엔(50㎖)과 함께 다시 공비시키고, 잔사를 이소프로필아세테이트에 용해시켰다. 생성된 침전을 여과에 의해 수거하고 진공중에서 건조시켜 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트염을 백색 고체(11.2g, 17.5mmol, 67%)로서 수득하였다.

1H NMR(400MHz, DMSO-$d_6$): δ=0.87(dt,3H,J=1.5,7.3Hz), 1.19(t,3H,J=7.3Hz), 1.35-1.44(m,2H), 1.63-1.72(m,2H), 2.58(s,3H), 2.92(q,2H,J=7.8Hz), 3.78(t,2H,J=7.6Hz), 4.05-4.11(m,2H), 4.34-4.43(m,2H), 5.45-5.53(m,1H), 8.39(d,1H,J=1.5Hz), 8.90(d,1H,J=1.5Hz).

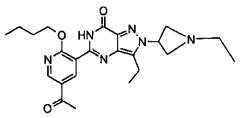
LRMS(m/z)($ES^+$)411.0($MH^+$),($ES^-$)409.0($MH^-$).

제조예 A(g): 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온

포타슘 카보네이트(4.80g, 34.7mmol) 및 에틸 요오다이드(1.4㎖, 17.5mmol)를, 아세토니트릴(600㎖)중 제조예 A(f)의 표제 화합물(11.1g, 17.4mmol)의 탁한 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 2.5시간동안 45 내지 50℃로 가열하였다. 이어서 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 95:5:0.5의 디클로로메탄:메탄올:암모니아(50㎖)에 용해시켰다. 이렇게 하여 얻은 용액을 여과한 후, 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피(95:5:0.5 내지 92:8:1의 $CH_2Cl_2$:MeOH:0.88$NH_3$로 용출)시켜 정제하였다. 생성물을 디이소프로필에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물을 백색 결정(4.90g, 11.2mmol, 64%)으로서 수득하였다.

비교 실시예 B: 화학식 1a의 화합물의 제조

5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온



분쇄된 3Å 분자체(10g)의 존재하에서, n-부탄올(400㎖)중 제조예 2(e)의 표제 화합물(25.4g, 59.3mmol)의 용액에 세슘 카보네이트(38.6g, 119mmol)를 용해시켰다. 이어서 반응 혼합물을 가열 환류시키고, 20㎖의 용매를 증류에 의해 스플래쉬 트랩(splash trap)으로 제거하였다. 이어서 4시간동안 환류를 계속하고, 이어서 반응 혼합물을 냉각 및 여과하였다. 여과액을 진공중에서 농축시킨 후, 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피(95:5:0.5의 $CH_2Cl_2$:MeOH:0.88$NH_3$로 용출)시켜 정제하여 녹색 오일을 수득하였다. 이어서 이 조질 생성물을 에틸 아세테이트로부터 결정화시켜 표제 화합물을 백색 고체(9.00g, 20.5mmol, 35%)로서 수득하였다.

융점 143.0-144.0℃.

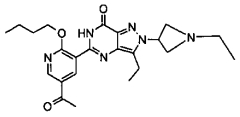
1H NMR(400MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.01(t,3H,J=7.3Hz), 1.03(t,3H,J=7.3Hz), 1.37(t,3H,J=7.8Hz), 1.49-1.59(m,2H), 1.89-1.97(m,2H), 2.65(s,3H), 2.66(q,2H,J=7.3Hz), 3.03(q,2H,J=7.3Hz), 3.72(t,2H,J=7.8Hz), 3.90(t,2H,J=7.8Hz), 4.68(t,2H,J=6.8Hz), 5.12-5.19(m,1H), 8.85(d,1H,J=2.4Hz), 9.23(d,1H,J=2.4Hz), 10.62(br s,1H).

LRMS(m/z)(TSP$^+$)439.2($MH^+$).

분석: 실측치 C, 63.00; H, 6.92; N, 19.14. $C_{23}H_{30}N_6O_3$에 대한 계산치: C, 63.00; H, 6.90; N, 19.16.

실시예 1: 화학식 1a의 화합물의 제조

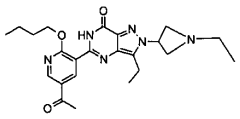
5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온



질소 대기중에서 실온에서, n-부탄올(4㎖)중 제조예 2(e)의 표제 화합물 5-아세틸-N-[3-(아미노카보닐)-5-에틸-1-(1-에틸-3-아제티디닐)-1H-피라졸-4-일]-2-에톡시니코틴아미드(0.41g, 0.96mmol)의 교반되는 현탁액에, n-부틸 아세테이트(1.92mmol, 0.25㎖) 및 포타슘 3차-부톡사이드(14.4mmol, 162㎎)를 한 덩어리의 고체로서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5분동안 교반한 후 밤새 가열 환류시켰다. 반응이 완결되지 않아서 추가로 n-부틸 아세테이트(1.92mmol, 0.25㎖) 및 포타슘 3차-부톡사이드(1.92mmol, 215㎎)를 첨가하고 반응물을 추가로 2시간동안 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 감압하에서 부피를 (약 1㎖로) 감소시켰다. 이어서 조질 농축물을 DCM(50㎖)으로 희석시키고 물(50㎖)로 세척하였다. 이어서 이 이상(bi-phasic) 혼합물을 셀라이트 패드에 통과시키고 케이크를 추가의 DCM(50㎖)으로 세척하였다. 이어서 이 두 상을 염수(20㎖)로 처리하고 분리하였다. 이어서 수성상을 DCM(3×40㎖)으로 추출하였다. 유기상을 합한 것을 감압하에서 증발시켜, 잔여 n-부탄올을 함유하는 진한 갈색 오일을 얻었다. 이 조질 잔사를 헥산(10㎖)으로 연마하고, 액체를 경사분리시킴으로써 표제 화합물을 황갈색 고체(0.50g, HPLC에 의한 수율 50%)로서 수득하였다. M/Z=439$(M+H)^+$.

실시예 2: 화학식 1a의 화합물의 제조

5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온



질소 대기중에서 실온에서, n-부탄올(10㎖)중 제조예 2(e)의 표제 화합물 5-아세틸-N-[3-(아미노카보닐)-5-에틸-1-(1-에틸-3-아제티디닐)-1H-피라졸-4-일]-2-에톡시니코틴아미드(1.07g, 2.5mmol)의 교반되는 현탁액에, n-부틸 아세테이트(7.5mmol, 0.87㎖) 및 포타슘 카보네이트(7.5mmol, 1.04㎎)를 한 덩어리의 고체로서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5분동안 교반한 후 24시간동안 가열 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 감압하에서 부피를 (약 2 내지 3㎖로) 감소시켰다. 이어서 이 조질 농축물을 물(20㎖)로 희석한 후, 이어서 수성 혼합물을, 잔여 용매가 감압하에서 공비되는 pH인, pH 7이 될 때까지 묽은 HCl로 처리하였다. 이렇게 얻은 침전을 냉각 및 여과하고, 고체 생성물을 건조시켜 표제 화합물(1.09g, HPLC에 의한 수율 81%)을 수득하였다. M/Z=439$(M+H)^{+}$.

따라서, 앞의 실시예 1 및 2에 기술된 바와 같은, 본 발명에 따른 방법(즉 하이드록사이드 트래핑제를 사용하는 방법)은, 화학식 1의 화합물을 제공하는 커플링 반응에 다섯 단계가 요구되는 비교 실시예 A의 방법에 비해, 화학식 1, 특히 화학식 1a의 화합물을 제조하기에 보다 효율적인 (2단계 커플링 반응) 방법이다. 또한, 실시예 1 및 2의 방법은 비교 실시예 A의 방법보다 개선된 수율을 제공한다.

실시예 2에 의해 예시된 본 발명의 방법은 화학식 3의 화합물, 특히 화학식 3a의 화합물로부터 화학식 1의 화합물, 특히 화학식 1a의 화합물을 81%의 수율로 제공하는 반면에 비교 실시예 B는 단지 35%의 수율을 제공한다. 특히, 본원의 실시예 2에 예시된 바와 같이, 화학식 9a의 화합물과 12a의 화합물을 커플링시킨 후, 화학식 3a의 화합물을 고리화시켜 화학식 1a의 화합물을 얻는 방법은 목적하는 물질을 56%의 수율로 제공하는 반면, WO 01/27112의 상응하는 반응은 35%의 수율을 제공한다.

또한, 본 발명에 따라서, 화학식 9의 중간체 화합물(더욱 특히 화학식 9a의 화합물)을 시판되는 출발 물질(2-클로로 또는 2-하이드록시 니코틴산)으로부터, WO 01/27112의 상응하는 반응보다 더 좋은 수율로 제조할 수 있다.

더욱 특히, 화학식 1a의 화합물을 (화학식 9a 및 화학식 12a의 상응하는 중간체 화합물로부터) 본 발명의 방법에 따라서 약 56%의 총 수율로 제조할 수 있는 반면, 이와 대조적으로 WO 01/27112에 상술된 반응을 통해서는 약 10%의 수율을 얻으며, 비교 실시예 A 및 B에 대해서 각각 약 10% 및 약 24%의 수율을 얻는다. 더욱이, 본 발명의 방법은 작업하기가 더 안전하고 비용이 덜 들며, 화학식 9 및 화학식 9a의 중간체 화합물의 제조 공정의 경우에도 적은 단계(및 처리 시간)이 소요된다.

바람직한 양태에서, 화학식 1 및 1a의 화합물을 반응식 1 및 2에 따라 2-하이드록시 니코틴산 또는 2-클로로 니코틴산으로부터 제조한다. 특히 실시예 1(b)는 화학식 6a의 화합물로부터 화학식 9a의 화합물을 63%의 수율로 제조하는 개선된 방법을 예시한다.

따라서, 본 발명의 바람직한 양태에서는, 앞서 상술된 바와 같이, 화학식 1 및 1a의 화합물의 제조 방법이 제공된다.

예비 분석 결과, 화학식 1a의 화합물은, 예를 들면 정제와 같은 특정 약품의 배합에 바람직한 성질인, 무수 및 비-흡습성임을 알 수 있다.

시차주사열계량법(Differential Scanning Calorimetry:DSC)으로 (실시예 A의) 화학식 1a의 화합물을 측정하였다. 샘플을 20℃/분으로 상온 내지 300℃에서 티 에이 인스트루먼츠 시리즈 2910(T.A.Instruments Series 2910) 기기상에서 스캐닝하였고, 유동 기체는 질소였다. DSC를 추적해 본 결과, 141℃(△H 87.2J/g)에서 물질의 용융으로 인해 가파른 흡열곡선이 나타났다. 그 이후에 샘플은 분해되었다.

(실시예 A의) 화학식 1a의 화합물에 대해서 분말 X-선 회절법(Powder X-Ray Diffraction:PXRD) 데이타를 생성시켰다. 고체 샘플을 실리콘 웨이퍼상에 놓고 입자 크기 및 배향의 효과를 감소시키도록 회전시킴으로써 PXRD 데이타를 수득하였다. $CuK_{\alpha 1}$ (λ=1.5406Å)을 사용하여 고체 샘플을 X-선 방사에 노출시키고, 가변 슬릿(variable slit) 및 흑연 2차 단색화장치(graphite secondary monochromator)가 장착된 시멘스 디5000(Siemens D5000) 분말 X-선 회절분석계상에서 2° 내지 55° 2-θ의 각도 범위에서 스캐닝하였다.

이렇게 얻은 PXRD 패턴의 주요 피크를 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

| 2-θ(°) | 세기(intensity)(%) | 2-θ(°) | 세기(%) | 2-θ(°) | 세기(%) | 2-θ(°) | 세기(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 7.93 | 100 | 17.68 | 3.7 | 24.56 | 3.5 | 35.65 | 1.2 |
| 8.14 | 11.1 | 18.59 | 2.6 | 25.29 | 1.0 | 37.30 | 0.9 |
| 12.21 | 0.8 | 20.36 | 2.3 | 26.51 | 1.2 | 40.38 | 1.2 |
| 12.96 | 0.8 | 20.64 | 4.8 | 27.79 | 2.8 | 41.04 | 1.3 |
| 13.39 | 1.4 | 21.08 | 2.4 | 28.40 | 4.0 | 43.50 | 1.1 |
| 14.06 | 9.8 | 21.54 | 5.3 | 29.26 | 1.3 | 44.45 | 0.9 |
| 15.36 | 2.3 | 22.17 | 2.4 | 29.83 | 4.9 | 46.11 | 0.8 |
| 15.89 | 28.0 | 23.57 | 21.4 | 30.20 | 4.8 | 46.78 | 1.2 |
| 16.20 | 3.4 | 23.90 | 12.9 | 32.31 | 0.9 | 47.81 | 1.2 |
| 16.90 | 0.8 | 24.33 | 3.2 | 32.77 | 3.6 | 54.60 | 1.1 |

따라서 본 발명은, 앞서 기술된 방법에 따라 측정될 때, 실질적으로 표 1에 정의된 것과 같은 PXRD 패턴을 갖는 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 물질을 제공한다.

숙련된 결정학자가 알다시피, 표 1의 다양한 피크의 상대 세기는 X-선 빔내에서 결정의 배향 효과, 분석되는 물질의 순도 또는 샘플의 결정도와 같은 많은 인자 때문에 변할 수 있지만, 피크 위치는 실질적으로 표 1에서 정의된 바와 같이 많이 변하지 않는데, 그 이유는 예를 들면 분말층(power bed)의 높이로 인한 X-선 빔내의 샘플의 높이 때문일 수가 있다.

숙련된 결정학자는 또한 상이한 파장을 사용해 측정하면, 브래그(Bragg) 공식 $n\lambda = 2d \sin\theta$에 따라, 상이한 전이(shift)를 얻을 것이라는 것을 알 것이다.

또다른 파장을 사용해 얻은 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온의 추가의 PXRD 패턴은 본 발명의 결정질 물질의 또다른 대표적 PXRD 패턴으로서 간주되며, 이것은 본 발명의 범주내에 있다.

표 1에 기술된 XRD 패턴에 의해 정의되는 동일한 화합물은, 또다른 경로로 제조되면(전술된 실시예에 상세히 기술됨), 138 내지 149℃의 범위의 융점(20℃/분의 가열 속도로 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) DSC7/TGA7을 사용해 측정)을 가질 수 있다.

예비 분석 결과, 본원에서 정의된 화학식 1a의 결정질 화합물은 다형태로 존재하는 경향이 있다. 다형태 화합물은 특히 약학적 목적에 바람직하다.

실시예 3: 3-에틸-5-(5-요오도-2-프로폭시-3-피리디닐)-1,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온

n-프로판올(10㎖) 및 에틸 아세테이트(0.5㎖)중 제조예 5의 표제 화합물(1.0g, 2.3mmol)의 용액을 포타슘 3차-부톡사이드(253㎎, 2.3mmol)로 처리하고 24시간동안 가열 환류시켰다. 증발 건조시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물에 분배시키면 백색 고체가 침전하며, 이것을 여과에 의해 분리하였다. 유기상을 분리하고, $Na_2SO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시키고, 상기 고체와 합하고, 이이서 이를 에틸 아세테이트로 세척하고 뜨거운 메탄올-디클로로메탄으로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 백색 고체(553㎎, 1.3mmol)로서 수득하였다.

$^1$H NMR(300MHz, $d_6$-DMSO): δ=0.9(t,3H), 1.3(t,3H), 1.6-1.8(m,2H), 2.8-2.95(br m,2H), 4.25(t,2H), 8.25(s,1H), 8.5(s,1H).

LRMS(TSP)426($MH^+$), 443($MNH_4^+$).

분석: 실측치 C, 42.40; H, 3.69; N, 16.39. $C_{15}H_{16}IN_5O_2$에 대한 계산치: C, 42.37; H, 3.796; N, 16.47%.

실시예 4: 5-[2-(사이클로부틸옥시)-5-니트로-3-피리디닐]-1-메틸-3-프로필-1,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온

사이클로부탄올(5㎖) 및 에틸 아세테이트(0.5㎖)에 현탁된 포타슘 헥사메틸디실라지드(1.72g, 10.63mmol) 및 제조예 10의 표제 화합물(1.0g, 2.66mmol)을 14시간동안 가열 환류시켰다. 냉각시킨 후, 용매를 진공중에서 제거하고, 잔사를 물(20㎖)에 용해시키고, 디클로로메탄(3×50㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합한 것을 염수(50㎖)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 황색 고체(약 800㎎)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(30:70의 에틸 아세테이트:펜탄으로 용출)에 의해 정제하여 표제 화합물(295㎎, 0.76mmol)을 수득하였다.

융점 212-214℃.

$^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.05(t,3H), 1.75-2.1(m,4H), 2.3-2.4(m,2H), 2.5-2.7(m,2H), 2.95(t,2H), 4.3(s,3H), 5.5-5.6(m,1H), 9.1(s,1H), 9.5(s,1H), 10.8(br s, 1H).

LRMS(TSP)385($MH^+$).

분석: 실측치 C, 56.03; H, 5.28; N, 21.63. $C_{18}H_{20}N_6O_4$에 대한 계산치: C, 56.24; H, 5.24; N, 21.86%.

실시예 5: 3-에틸-5-(5-요오도-2-프로폭시-3-피리디닐)-1-[2-(4-모폴리닐)에틸]-1,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온

제조예 13의 표제 화합물(15.78g, 28.4mmol)을 n-프로판올(200㎖)에 용해시키고, 여기에 에틸 아세테이트(6㎖) 및 포타슘 t-부톡사이드(3.2g, 28.4mmol)를 첨가하고, 이렇게 얻은 혼합물을 6시간동안 가열 환류시켰다. 추가의 포타슘 t-부톡사이드(1.6g, 14.2mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가로 2시간동안 가열한 후, 용매를 진공중에서 제거하였다. 잔사를 물(50㎖)과 디클로로메탄(100㎖)에 분배시키고 유기상을 분리시켰다. 수성상을 디클로로메탄(2×100㎖)으로 추출하고 유기상을 합한 것을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 감소시켜 황색 고체(약 17g)를 얻었다. 칼럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트로 용출)에 의해 정제하여 표제 화합물(13.3g, 24.1mmol)을 수득하였다.

융점 175-177℃.

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=1.1(t,3H), 1.4(t,3H), 1.9-2.05(m,2H), 2.45-2.55(m,4H), 2.85(t,2H), 3.0(q,2H), 3.6-3.65(m,4H), 4.5(t,2H), 4.7(t,2H), 8.4(s,1H), 9.0(s,1H), 10.95(br s,1H).

LRMS(TSP)540($MH^+$).

분석: 실측치 C, 46.79; H, 5.01; N, 15.44. $C_{21}H_{27}N_6O_3I$에 대한 계산치: C, 46.85; H, 5.05; N, 15.61%.

실시예 6: 4-{[5-(2-에톡시-5-요오도-3-피리디닐)-3-에틸-7-옥소-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-2-일]메틸}벤조니트릴

실시예 3의 방법을 사용하여 에탄올중 제조예 16의 표제 화합물로부터 상기 표제 화합물을 제조하였다.

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.25(t,3H), 1.5(t,3H), 2.95(q,2H), 4.6(q,2H), 5.6(s,2H), 7.25(d,2H), 7.60(d,2H), 8.40(d,1H), 8.95(d,1H), 10.8(br s,1H).

LRMS 527($MH^+$), 549($MNa^+$).

실시예 7: 5-(2-프로폭시-5-요오도-3-피리디닐)-3-에틸-2-(2-피리디닐메틸)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온

제조예 17의 생성물로부터 실시예 3의 방법을 사용하여 상기 표제 화합물을 제조하였다.

융점 228.9-233.8℃.

$^1$H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.05(t,3H), 1.25(t,3H), 1.90(m,2H), 3.00(q,2H), 4.50(t,2H), 5.65(s,2H), 7.05(d,1H), 7.20(m,1H), 7.60(t,1H), 8.40(s,1H), 8.55(d,1H), 8.95(s,1H), 10.70(s,1H).

LRMS(ES-양이온)517($MH^+$).

분석: 실측치 C, 48.73; H, 3.89; N, 16.14. $C_{21}H_{21}O_2N_6I$에 대한 계산치: C, 48.85; H, 4.10; N, 16.28%.

실시예 8: 3차-부틸-3-[3-에틸-5-(5-요오도-2-프로폭시-3-피리디닐)-7-옥소-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-2-일]-1-아제티딘카복실레이트

제조예 19의 생성물로부터 실시예 3의 방법을 사용하여 상기 표제 화합물을 제조하였다.

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.05(t,3H), 1.30(t,3H), 1.43(s,9H), 1.87-1.96(m,2H), 3.00(q,2H), 4.34(t,2H), 4.49(t,2H), 4.60(br s,2H), 5.20(t,1H), 8.41(d,1H), 8.94(s,1H), 10.75(br s,1H).

LRMS(TSP-양이온)598.1($MNH_4^+$).

분석: 실측치 C, 47.54; H, 5.02; N, 14.09. $C_{23}H_{29}O_4N_6I$에 대한 계산치: C, 47.60; H, 5.04; N, 14.48%.

실시예 9: 3차-부틸-4-[3-에틸-5-(5-요오도-2-프로폭시-3-피리디닐)-7-옥소-6,7-디하이드로-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-2-일]-1-피페리딘카복실레이트

제조예 20의 생성물로부터 실시예 3의 방법을 사용하여 상기 표제 화합물을 제조하였다.

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ=1.10(t,3H), 1.40(t,3H), 1.45(s,9H), 1.92(m,4H), 2.40(m,2H), 2.90(m,2H), 3.08(q,2H), 4.38(m,3H), 4.50(t,2H), 8.40(s,1H), 8.98(s,1H), 10.69(s,1H).

LRMS(TSP-양이온)609.7($MH^+$), 509.0($MH^+$-BOC).

실시예 10: 3-에틸-1-[2-(4-모폴리닐)에틸]-5-{2-프로폭시-5-[(트리메틸실릴)에티닐]-3-피리디닐}-1,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온

트리메틸실릴아세틸렌(0.39㎖, 2.79mmol)을 트리에틸아민(20㎖)중 실시예 5의 표제 화합물(1.0g, 1.86mmol)의 용액에 첨가하였다. 아세토니트릴(1㎖), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(33㎎, 2.5몰%) 및 구리(I) 요오다이드(9㎎, 2.5몰%)를 첨가하고, 이렇게 얻은 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한 후, 추가의 트리메틸실릴아세틸렌(0.39㎖, 2.79mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10시간동안 교반하였다. 용매를 진공중에서 제거한 후, 잔사를 에틸 아세테이트(25㎖)와 물(20㎖)에 분배하고, 수성상을 분리시키고 추가의 에틸 아세테이트(3×25㎖)로 추출하였다. 유기상을 합한 것을 염수(25㎖)로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 농축시켜 오일을 얻고, 이를 디이소프로필 에테르로부터 결정화시켜 표제 화합물을 백색 고체(156㎎, 0.30mmol)로서 수득하였다. 펜탄을 진한 모액에 첨가하여 2차 수확물(509㎎, 1.0mmol)을 얻었다.

융점 132-134℃.

1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=0.25(s,9H), 1.1(t,3H), 1.4(t,3H), 1.95-2.05(m,2H), 2.45-2.5(m,4H), 2.85(t,2H), 3.0(q,2H), 3.55-3.65(m,4H), 4.55(t,2H), 4.7(t,2H), 8.35(s,1H), 8.8(s,1H), 11(br s,1H).

LRMS(ES-음이온)507$(M-H)^-$:(ES-양이온)509$(MH^+)$.

분석: 실측치 C, 61.18; H, 7.12; N, 16.53. $C_{26}H_{36}N_6O_3Si$에 대한 계산치: C, 61.39; H, 7.13; N, 16.52%.

실시예 11: 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 하이드로클로라이드

디옥산(1㎖)중 4M 염산 용액을 에틸 아세테이트(3㎖)에 첨가하였다. 이 용액 소적(0.3㎖)을 에틸 아세테이트(5㎖)중 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(132㎎, 0.3mmol)의 용액에 첨가하여 침전을 얻었다. 이 혼합물을 10분동안 50℃로 가온한 후, 0℃로 냉각시켰다. 이렇게 얻은 분말을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공중에서 50℃에서 건조시켜 표제 화합물 118㎎(81%)을 얻었다.

융점 153-159℃.

$^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=0.89(t,3H,J=7.3Hz), 1.20(m,3H), 1.24(t,3H,J=7.7Hz), 1.41(m,2H), 1.71(m,2H), 2.61(s,3H), 2.97(m,2H), 3.40(m,2H), 4.44(t,2H,J=6.2Hz), 4.47(m,2H), 4.71(m,2H), 5.60(m,0.5H), 5.80(m,0.5H), 8.40(d,1H,J=2.3Hz), 8.94(d,1H,J=2.3Hz), 10.60(bs,1H), 11.20(bs,0.5H), 11.94(s,0.5H)(시스 이성질체와 트란스 이성질체의 1:1 혼합물).

미량분석: 실측치 C, 56.89; H, 6.65; N, 17.29. $C_{23}H_{30}N_6O_3 \cdot HCl$에 대한 계산치: C, 57.08; H, 6.66; N, 17.36%.

앞서 실시예 1의 화합물에 대해 상술된 방법에 따라 실시예 11의 화합물에 대해서 분말 X-선 회절(PXRD) 데이타를 생성시켰다. 이렇게 얻은 PXRD 패턴의 주요 피크를 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

| 2-θ(°) | 세기(%) | 2-θ(°) | 세기(%) | 2-θ(°) | 세기(%) | 2-θ(°) | 세기(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6.40 | 44.1 | 15.42 | 30.9 | 23.14 | 38.6 | 28.16 | 46.4 |
| 7.71 | 50.8 | 17.20 | 34.4 | 23.78 | 47.6 | 29.13 | 37.9 |
| 10.26 | 14.8 | 18.28 | 29.6 | 25.33 | 47.1 | 32.61 | 28.1 |
| 10.81 | 32.2 | 18.97 | 23.8 | 26.14 | 89.4 | 35.21 | 23.2 |
| 12.25 | 13.8 | 21.28 | 28.9 | 26.52 | 100 | 36.41 | 28.1 |
| 12.87 | 17.7 | 21.88 | 41.8 | 27.51 | 53.6 | 45.77 | 20.9 |

따라서 본 발명은, 앞서 기술된 방법에 따라 측정될 때, 실질적으로 표 2에 정의된 것과 같은 PXRD 패턴을 갖는 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 하이드로클로라이드 물질을 제공한다.

실시예 12: 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 벤젠설포네이트

5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(88㎎,0.2mmol)을 따뜻한 에틸 아세테이트(2㎖)에 용해시켰다. 이어서 에틸 아세테이트(2㎖) 중 벤젠설폰산(32㎎, 0.2mmol)의 용액을 첨가하여 침전을 수득하였다. 이 혼합물을 15분동안 50℃로 가온한 후, 0℃로 냉각시켰다. 이렇게 얻은 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공중에서 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(89㎎, 74%)로서 수득하였다.

융점 228-229℃.

$^1$H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ=0.90(t,3H,J=7.3Hz), 1.16-1.26(m,6H), 1.42(m,2H), 1.71(m,2H), 2.62(s,3H), 2.96(m,2H), 3.35(m,2H), 4.44(t,2H,J=6.6Hz), 4.52(m,2H), 4.65(m,1H), 4.76(m,1H), 5.70(m,1H), 7.30(m,3H), 7.60(m,2H), 8.40(d,1H,J=2.2Hz), 8.95(d,1H,J=2.2Hz), 9.80(bs,0.5H), 10.25(bs, 0.5H), 11.95(s,1H)(시스 이성질체와 트란스 이성질체의 1:1 혼합물).

미량분석: 실측치 C, 57.56; H, 5.98; N, 13.74. $C_{23}H_{30}N_6O_3$;$C_6H_6O_3S$;0.5$H_2O$에 대한 계산치: C, 57.51; H, 6.16; N, 13.87%.

실시예 12의 화합물은, 예를 들면 정제와 같은 특정 약품의 배합에 바람직한 성질인, 비-흡습성임이 밝혀졌다.

실시예 12의 화합물에 대해, 고체 샘플을 자동 수착 분석기상에서 제어된 상대 습도(%RH)에 노출시키고 중량 변화를 시간에 따라 기록함으로써, 동적 증기 수착(Dynamic Vapour Sorption: DVS) 측정을 수행하였다. 실시예 12의 화합물에 대한 수착/탈착 등온선을 보면, 물질은 건조되면, 잔여 용매 또는 표면 수분의 손실로 인해 소량의 중량(0.9%)을 잃는다는 것을 알 수 있다.

앞서 실시예 1의 화합물에 대해 상술된 방법에 따라 실시예 13의 화합물에 대해서 분말 X-선 회절(PXRD) 데이타를 생성시켰다. 이렇게 얻은 PXRD 패턴의 주요 피크(10%를 초과하는 세기의 피크)를 하기 표 3에 나타내었다.

[표 3]

| 2-θ(°) | 세기(%) | 2-θ(°) | 세기(%) | 2-θ(°) | 세기(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 3.80 | 81.8 | 18.46 | 10.6 | 24.48 | 35.3 |
| 7.79 | 90.6 | 18.77 | 45.4 | 24.88 | 15.6 |
| 8.66 | 14.4 | 20.66 | 16.8 | 25.92 | 22.6 |
| 10.83 | 14.6 | 20.91 | 36.7 | 26.64 | 20.7 |
| 11.36 | 11.9 | 21.70 | 37.7 | 27.00 | 12.4 |
| 13.72 | 11.1 | 21.97 | 52.8 | 27.33 | 15.1 |
| 15.16 | 23.1 | 22.21 | 21.5 | 27.56 | 14.9 |
| 16.03 | 19.7 | 22.82 | 31.5 | 27.95 | 11.1 |
| 16.67 | 13.2 | 23.28 | 16.0 | 31.62 | 15 |
| 17.26 | 18.7 | 23.60 | 100.0 | 33.06 | 10.9 |
| 17.56 | 11.1 | 24.05 | 35.5 | 41.56 | 11.6 |
| | | | | 48.20 | 11.4 |

따라서 본 발명은, 앞서 기술된 방법에 따라 측정될 때, 실질적으로 표 3에 정의된 것과 같은 PXRD 패턴을 갖는 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 벤젠설포네이트 물질을 제공한다.

## 발명의 효과

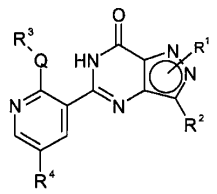
본 발명에 의해 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 화합물 및 그의 중간체를, 보다 높은 수율로 안전하고 비용이 덜 들게 제조할 수 있게 되었다.

## (57) 청구의 범위

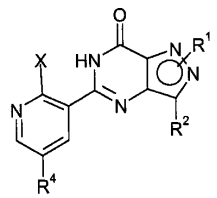
### 청구항 1.

$^-OR^3$ 및 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서 하기 화학식 2, 3, 4 또는 5의 화합물을 반응시키거나, 보조 염기 및 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서(즉, $^-OR^3$은 보조 염기로 대체됨) 화학식 4 또는 5의 화합물을 반응시킴을 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용되는 염, 전구약물, 다형태 또는 용매화물의 제조 방법.

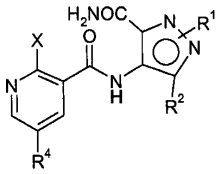
< 화학식 1>



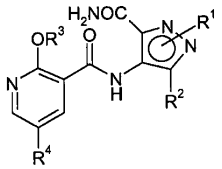
< 화학식 2>



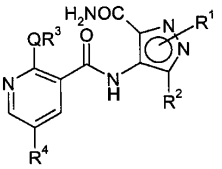
< 화학식 3>



< 화학식 4>



< 화학식 5>



상기 식에서,

Q는 O 또는 $NR^5$이고;

$R^1$은 H, 저급 알킬, Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴(마지막 5개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고;

$R^2$는 H, 할로, 시아노, 니트로, $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, 저급 알킬, Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴(마지막 5개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 치환되고(거나) 종결된다)이고;

$R^3$는 H, 저급 알킬, 알킬Het 또는 알킬아릴(마지막 3개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고;

$R^4$는 H, 할로, 시아노, 니트로, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{16}Y(O)R^{17}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, $SOR^{18}$, $SO_2R^{19}$, C(O)AZ, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, Het, 알킬Het, 아릴 또는 알킬아릴(마지막 7개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고;

Y는 C 또는 S(O)이고;

A는 저급 알킬렌이고;

Z는 $OR^6$, 할로, Het 또는 아릴(마지막 2개의 기는 모두 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다)이고;

$R^{10}$ 및 $R^{11}$ 은 독립적으로 H 또는 저급 알킬(후자의 기는 할로, 시아노, 니트로, 저급 알킬, 할로(저급 알킬), $OR^6$, $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10a}R^{11a}$, $NR^{12}R^{13}$ 및 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 및 $NR^{20}S(O)_2R^{21}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다) 또는 마지막 13개의 상기 기중 1개 이상의 기로 임의로 치환된 Het 또는 아릴이거나, $R^{10}$ 과 $R^{11}$ 중 하나는 저급 알콕시, 아미노 또는 Het(마지막 2개의 기는 모두 임의로 저급 알킬로 치환된다)일 수 있고;

$R^{10a}$ 및 $R^{11a}$ 은 독립적으로 앞서 정의된 $R^{10}$ 및 $R^{11}$ 와 같지만, 단 이들은, 1개 이상의 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 및(또는) $NR^{12}R^{13}$ 기를 포함하는 1개 이상의 치환체에 의해 치환되고(거나) 종결되는(경우에 따라) 저급 알킬, Het 또는 아릴은 아니고;

$R^{12}$ 및 $R^{13}$ 은 독립적으로 H 또는 저급 알킬(후자의 기는 $OR^6$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ 및 $NR^{24}R^{25}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이거나, $R^{12}$ 과 $R^{13}$ 중 하나는 C(O)-저급 알킬 또는 C(O)Het(여기서, Het는 임의로 저급 알킬로 치환된다)일 수 있고, 또는 $R^{12}$ 과 $R^{13}$ 은 함께 $C_3$-$C_7$ 알킬렌(여기서, 알킬렌기는 불포화되고, 임의로 1개 이상의 저급 알킬기로 임의로 치환되고(거나), O 또는 $NR^{26}$ 에 의해 임의로 단속된다)이고;

$R^{14}$ 및 $R^{15}$ 은 독립적으로 H 또는 저급 알킬이거나, $R^{14}$ 과 $R^{15}$ 은, 이들과 결합된 질소 원자와 함께, 헤테로사이클 고리를 형성하고;

$R^{16}$ 및 $R^{17}$ 은 독립적으로 H 또는 저급 알킬(후자의 기는 $OR^6$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{22}R^{23}$ 및 $NR^{24}R^{25}$ 로부터 선택되는 1개 이상의 치환체로 임의로 치환되고(거나) 종결된다)이고, 또는 $R^{16}$ 과 $R^{17}$ 중 하나는 Het 또는 아릴(이들은 모두 저급 알킬로 임의로 치환된다)일 수 있고;

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$, $R^9$, $R^{18}$, $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{22}$, $R^{23}$, $R^{24}$ 및 $R^{25}$ 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고;

$R^{18}$ 및 $R^{19}$ 은 독립적으로 저급 알킬이고;

$R^{21}$ 은 저급 알킬 또는 아릴이고;

$R^{26}$ 은 H, 저급 알킬, 아릴, $C(O)R^{27}$ 또는 $S(O)_2R^{28}$ 이고;

$R^{27}$ 은 H, 저급 알킬 또는 아릴이고;

$R^{28}$ 은 저급 알킬 또는 아릴이고;

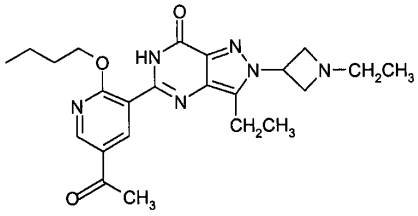
Het는 질소, 산소, 황 및 이들의 혼합으로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 임의로 치환된 4 내지 12원 헤테로사이클 기이고,

X는 이탈기이다.

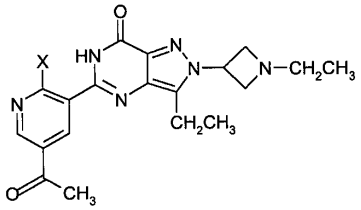
청구항 2.

$^{-}OR^{3}$ 및 하이드록사이드 트래핑제의 존재하에서 하기 화학식 2a, 3a 또는 4a의 화합물을 각각 반응시키거나, 하이드록사이드 트래핑제 및 보조 염기의 존재하에서 하기 화학식 4a의 화합물을 반응시킴(화학식 1a 및 4a의 화합물의 형성의 경우 $^{-}OR^{3}$은 $CH_3(CH_2)_3O^-$이고, 화학식 2a 및 3a의 X는 이탈기임)을 포함하는, 화학식 1a의 화합물의 제조 방법.

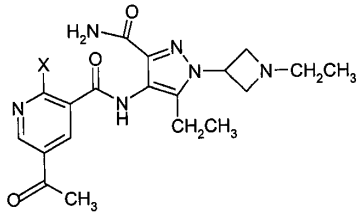
< 화학식 1a>



< 화학식 2a>



< 화학식 3a>



< 화학식 4a>