



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0071474
(43) 공개일자 2014년06월11일

- | | |
|--|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>C07D 401/06</i> (2006.01)
<i>C07D 213/73</i> (2006.01) | (71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 |
| (21) 출원번호 10-2014-7011727 | (72) 발명자
바흐만 스테판
스위스 체하-4123 알쉬빌 인 덴 두어 렌마텐 1 |
| (22) 출원일자(국제) 2012년10월01일
심사청구일자 없음 | 베일리 다니엘
미국 뉴욕주 14216 버팔로 엘라웨어 애비뉴 1985
아파트 1-디
(뒷면에 계속) |
| (85) 번역문제출일자 2014년04월30일 | (74) 대리인
제일특허법인 |
| (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/069303 | |
| (87) 국제공개번호 WO 2013/050310
국제공개일자 2013년04월11일 | |
| (30) 우선권주장
61/542,837 2011년10월04일 미국(US)
61/684,181 2012년08월17일 미국(US) | |

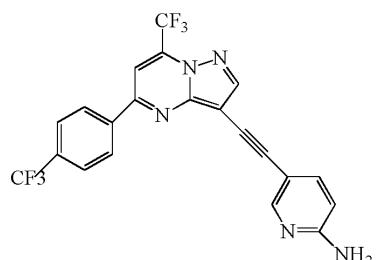
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 5-[2-[7-(트라이플루오로메틸)-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일]에틴일]-2-파리딘아민의 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 우울증 및 기타 CNS 장애의 치료에 유용한 5-[2-[7-(트라이플루오로메틸)-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일]에틴일]-2-파리딘아민(화합물 A)의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 제조 시설에서 화합물 A의 대규모 제조에 유용하다.

[화합물 A]



(72) 발명자

브라이스 조디

미국 사우스 캐롤라이나주 29505 플로렌스 챔들러
서클 1367

체디로트 미올

미국 사우스 캐롤라이나주 29505 플로렌스 브렉리
지 서클 3654

동 지밍

미국 사우스 캐롤라이나주 29501 플로렌스 허미티
지 레인 2803

힐드브랜드 스테판

스위스 체하-4460 젤터킨텐 로에렌베그 7

밀러 도린

미국 노스 캐롤라이나주 27410 그린스보로 홀리 크
레스트 코트 22

스퍼 폴

스위스 체하-4125 리헨 그렌델가쎄 7

스리바스타바 아미트

미국 사우스 캐롤라이나주 29803 에이켄 페어웨이
리지 108 아파트 에프

비흐만 유에르겐

독일 테-79585 스타이넨 비르켄베그 25

볼터링 토마스

독일 테-79104 프라이부르크 예거호이슬레베그 57

양 재이슨

미국 캘리포니아주 94588 플레젠투ن 카르두치 드라
이브 5062

장 평생

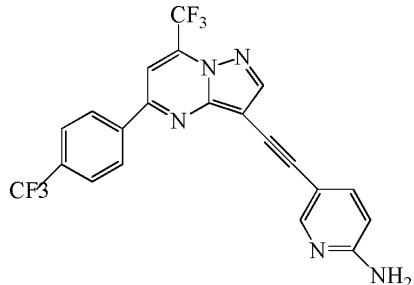
미국 사우스 캐롤라이나주 29501 플로렌스 애버딘
코트 3312

특허청구의 범위

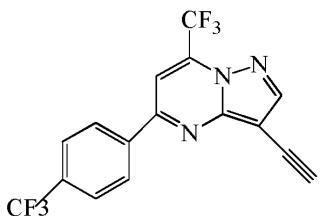
청구항 1

소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 5를 화합물 6 또는 8과 반응시켜 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조 방법:

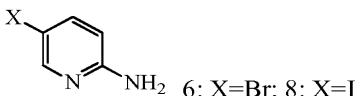
[화합물 A]



[화합물 5]



[화합물 6 또는 8]

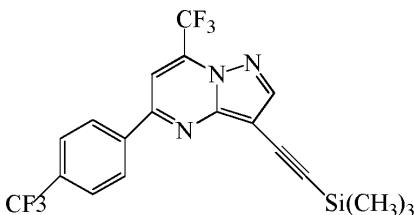


청구항 2

제1항에 있어서,

화합물 5는 불활성 용매 중에서 화합물 4를 탈실릴화하여 제조되는, 화합물 A의 제조 방법:

[화합물 4]

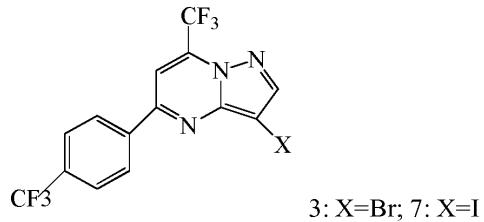


청구항 3

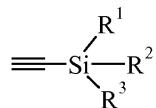
제2항에 있어서,

화합물 4는 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 3 또는 7을 화합물 20과 반응시켜 제조되는, 화합물 A의 제조 방법:

[화합물 3 또는 7]



[화합물 20]



상기 화합물 20에서,

R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 C_{1-6} -알킬 또는 아릴이다.

청구항 4

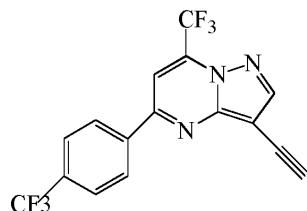
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 20은 트라이메틸실릴아세틸렌인, 화합물 A의 제조 방법.

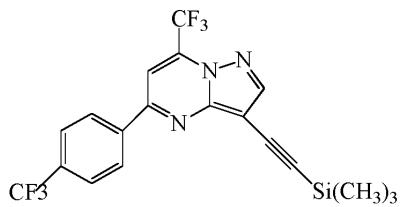
청구항 5

불활성 용매 중에서 화합물 4를 탈실릴화하여 화합물 5를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 5의 제조 방법:

[화합물 5]



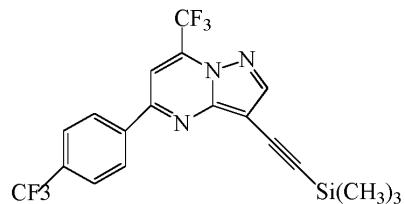
[화합물 4]



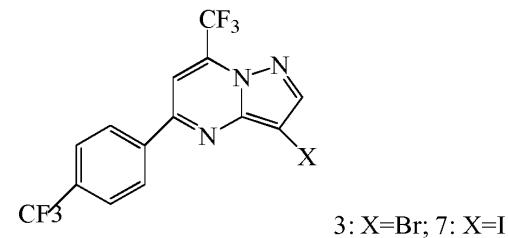
청구항 6

소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 3 또는 7을 화합물 20과 반응시키는 단계를 포함하는 화합물 4의 제조 방법:

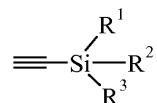
[화합물 4]



[화합물 3 또는 7]



[화합물 20]



상기 화합물 20에서,

 R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 C_{1-6} -알킬 또는 아릴이다.

청구항 7

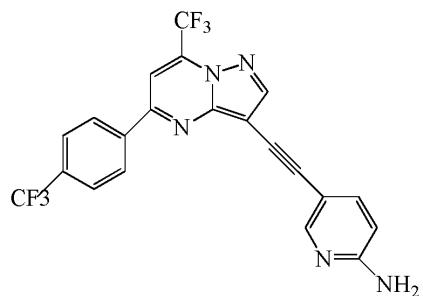
제6항에 있어서,

화합물 20은 트라이메틸실릴아세틸렌인, 화합물 4의 제조 방법.

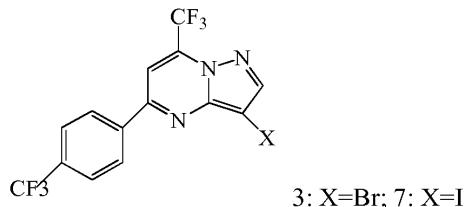
청구항 8

소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 3 또는 7을 화합물 9와 반응시켜 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조 방법:

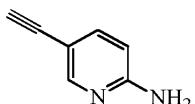
[화합물 A]



[화합물 3 또는 7]



[화합물 9]

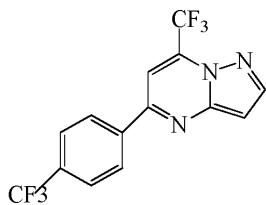


청구항 9

제8항에 있어서,

화합물 7은 산성 조건하에 화합물 11을 요오드화제와 반응시켜 제조되는, 화합물 A의 제조 방법:

[화합물 11]



청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

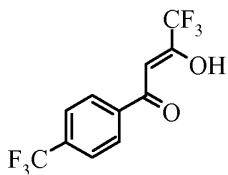
요오드화제는 N-요오드석신이미드인, 화합물 A의 제조 방법.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 11은 불활성 용매 중에서 화합물 16을 3-아미노파라졸과 반응시켜 제조되는, 화합물 A의 제조 방법:

[화합물 16]

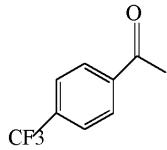


청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 16은 염기성 조건하에 불활성 용매 중에서 화합물 14를 에틸 트라이플루오로아세테이트와 반응시켜 제조되는, 화합물 A의 제조 방법:

[화합물 14]



청구항 13

제8항에 있어서,

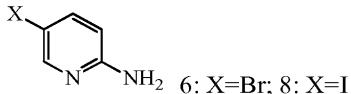
화합물 9는

(a) 소노가시라 커플링 반응을 통해 화합물 6 또는 8을 2-메틸-3-부틴-2-올과 반응시켜 화합물 13을 제공하는 단계; 및

(b) 불활성 용매 중에서 화합물 13을 염기로 탈보호하여 화합물 9를 제공하는 단계

에 의해 제조되는, 화합물 A의 제조 방법:

[화합물 6 또는 8]



청구항 14

제8항 또는 제13항에 있어서,

화합물 9를 단리없이 MeTHF로 추출하는 단계, 및 화합물 7을 첨가하여 소노가시라 커플링을 통해 화합물 A를 제공하는 단계를 추가로 포함하는 화합물 A의 제조 방법.

청구항 15

제8항, 제13항 또는 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 8이 PdCl₂(PPh₃)₂-CuI 촉매의 존재하에 2-메틸-3-부틴-2-올과 반응하는, 화합물 A의 제조 방법.

청구항 16

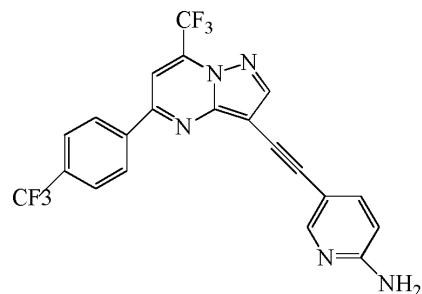
제8항, 제13항 또는 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 6이 Pd(OAc)₂/PPh₃-CuI 촉매의 존재하에 2-메틸-3-부틴-2-올과 반응하는, 화합물 A의 제조 방법.

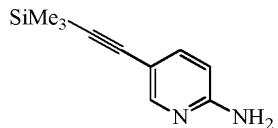
청구항 17

불활성 용매 중에서 불화 칼륨의 존재하에 화합물 12를 화합물 7과 반응시켜 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조 방법:

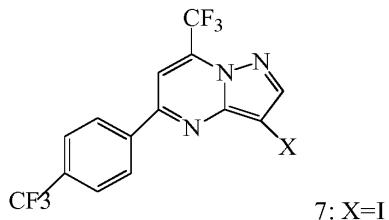
[화합물 A]



[화합물 12]



[화합물 7]



청구항 18

제17항에 있어서,

화합물 12와 화합물 7의 반응은 수분 제거제의 존재하에 수행되는, 화합물 A의 제조 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서,

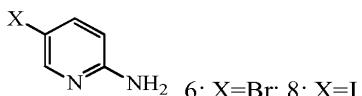
수분 제거제는 1,1,1,3,3,3-헥사메틸다이실라잔인, 화합물 A의 제조 방법.

청구항 20

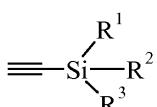
제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 12는 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 6 또는 8을 화합물 20과 반응시켜 제조되는, 화합물 A의 제조 방법:

[화합물 6 또는 8]



[화합물 20]



상기 화합물 20에서,

 R^1 , R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 C_{1-6} -알킬 또는 아릴이다.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

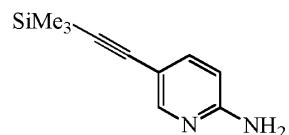
화합물 20은 트라이메틸실릴아세틸렌인, 화합물 A의 제조 방법.

청구항 22

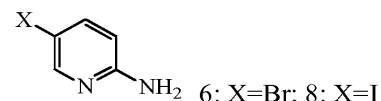
소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 6 또는 8을 화합물 20과 반응시켜 화합물 12를 제공

하는 단계를 포함하는 화합물 12의 제조 방법:

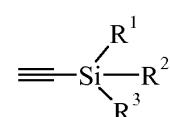
[화합물 12]



[화합물 6 또는 8]



[화합물 20]



상기 화합물 20에서,

R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 C_{1-6} -알킬 또는 아릴이다.

청구항 23

제22항에 있어서,

화합물 20은 트라이메틸실릴아세틸렌인, 화합물 12의 제조 방법.

청구항 24

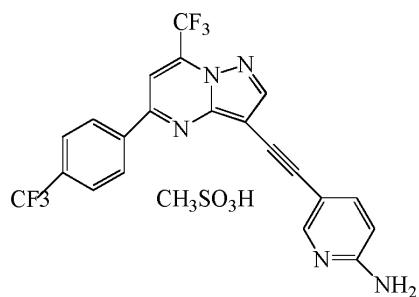
(a) 화합물 A를 용매에 용해하여 용액을 형성하는 단계;

(b) 단계 (a)의 용액을 화학식 PR_3 의 포스핀으로 처리하되, R은 C_{1-6} -알킬 또는 아릴인 단계; 및

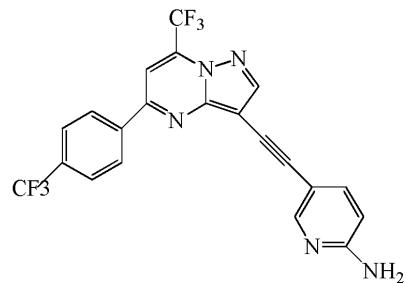
(c) 메탄설폰산, HCl , p-TsOH, H_2SO_4 , H_3PO_4 및 HBr 로 이루어진 군에서 선택되는 산을 단계 (b)의 반응 혼합물에 첨가하여 화합물 A-1을 침전시키는 단계

를 포함하는 화합물 A-1의 제조 방법:

[화합물 A-1]



[화합물 A]



청구항 25

제24항에 있어서,

단계 (a)의 용매는 테트라하이드로푸란, 2-MeTHF, 에틸 아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르 또는 아세토니트릴인, 화합물 A-1의 제조 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서,

용매는 테트라하이드로푸란인, 화합물 A-1의 제조 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (b)의 포스핀은 n-트라이부틸포스핀인, 화합물 A-1의 제조 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (c)의 산은 메탄설휠산인, 화합물 A-1의 제조 방법.

청구항 29

(a) 화합물 A-1을 불활성 용매 중에서 슬러리화하여 유기 혼합물을 형성하는 단계;

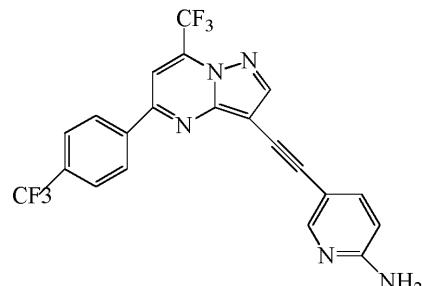
(b) 단계 (a)의 유기 혼합물을 알칼리성 수용액으로 처리하여 화합물 A-1을 유리 염기 화합물 A로 전환하여, 수상 및 유리 염기 화합물 A를 포함하는 유기상을 생성하는 단계;

(c) 단계 (b)의 수상 및 유기상을 분리하고 유기상을 물로 세척하는 단계; 및

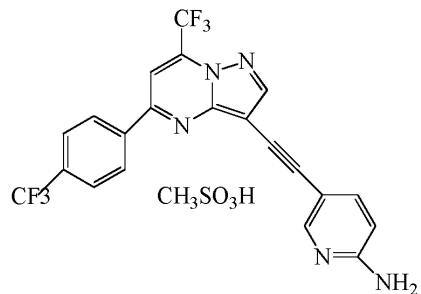
(d) 단계 (c)의 유기상을 분리하고 농축하여 정제된 화합물 A를 제공하는 단계

를 포함하는 화합물 A의 정제 방법:

[화합물 A]



[화합물 A-1]



청구항 30

제29항에 있어서,

단계 (a)의 불활성 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란인, 화합물 A의 정제 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서,

단계 (b)의 알칼리성 수용액은 탄산 나트륨 수용액인, 화합물 A의 정제 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (c) 후에 이소프로판올로의 용매 교환을 유기상에 대해 수행하여 결정성 화합물 A를 제공하는 단계를 추가로 포함하는 화합물 A의 정제 방법.

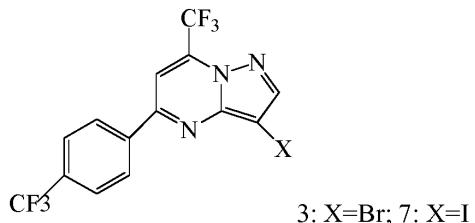
청구항 33

축합 반응을 통해 화합물 1을 화합물 11로 전환하는 단계; 및

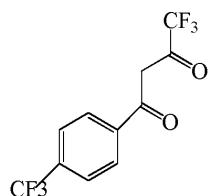
화합물 11을 할로겐화제와 반응시켜 화합물 3 또는 7을 제공하는 단계

를 포함하는 화합물 3 또는 7의 제조 방법:

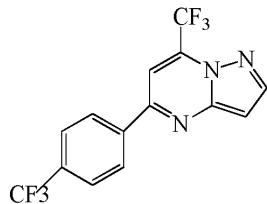
[화합물 3 또는 7]



[화합물 1]



[화합물 11]



청구항 34

제33항에 있어서,

화합물 3을 제공하기 위한 할로겐화제는 N-브로모석신이미드인, 화합물 3 또는 7의 제조 방법.

청구항 35

제33항 또는 34항에 있어서,

화합물 7을 제공하기 위한 할로겐화제는 염화 요오드인, 화합물 3 또는 7의 제조 방법.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 7을 제공하기 위한 할로겐화제는 N-요오드석신이미드인, 화합물 3 또는 7의 제조 방법.

청구항 37

제33항 내지 제 36항 중 어느 한 항에 있어서,

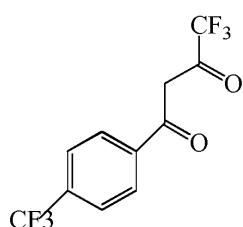
화합물 7을 제공하기 위한 할로겐화제는 I₂/NaIO₄/HCl인, 화합물 3 또는 7의 제조 방법.

청구항 38

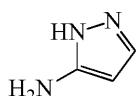
제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 11은 축합 반응을 통해 화합물 1을 화합물 10과 반응시켜 제조되는, 화합물 3 또는 7의 제조 방법:

[화합물 1]



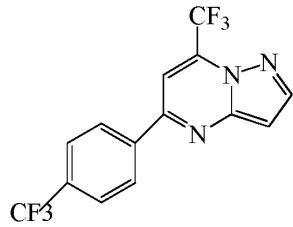
[화합물 10]



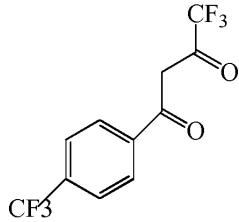
청구항 39

축합 반응을 통해 화합물 1을 화합물 10과 반응시켜 화합물 11을 제공하는 단계를 포함하는 화합물 11의 제조 방법:

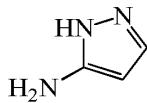
[화합물 11]



[화합물 1]



[화합물 10]



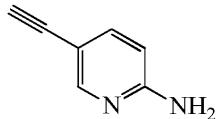
청구항 40

(a) 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 6 또는 8을 화합물 20과 반응시켜 화합물 12를 제공하는 단계; 및

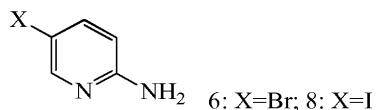
(b) 불활성 용매 중에서 화합물 12를 탈실릴화하여 화합물 9를 제공하는 단계

를 포함하는 화합물 9의 제조 방법:

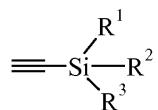
[화합물 9]



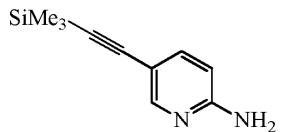
[화합물 6 또는 8]



[화합물 20]



[화합물 12]



상기 화합물 20에서,

R^1 , R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 C_{1-6} -알킬 또는 아릴이다.

청구항 41

제40항에 있어서,

화합물 20은 트라이메틸실릴아세틸렌인, 화합물 9의 제조 방법.

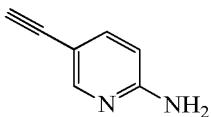
청구항 42

(a) 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 6 또는 8을 2-메틸-3-부탄-2-올과 반응시켜 화합물 13을 제공하는 단계; 및

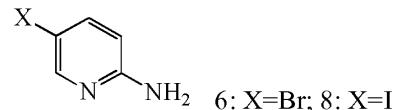
(b) 불활성 용매 중에서 화합물 13을 염기로 탈보호하여 화합물 9를 제공하는 단계

를 포함하는 화합물 9의 제조 방법:

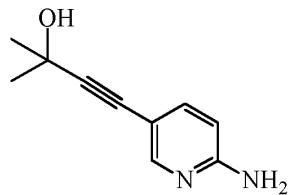
[화합물 9]



[화합물 6 또는 8]



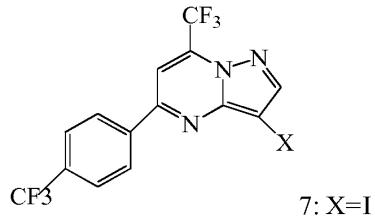
[화합물 13]



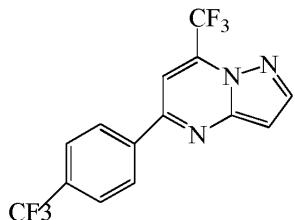
청구항 43

산성 조건하에 화합물 11을 요오드화제와 반응시켜 화합물 7을 제공하는 단계를 포함하는 화합물 7의 제조 방법:

[화합물 7]



[화합물 11]

**청구항 44**

제43항에 있어서,

요오드화제는 N-요오드석신이미드인, 화합물 7의 제조 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서,

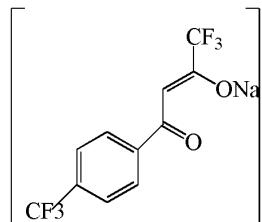
요오드화제는 $I_2/NaIO_4/HCl$ 인, 화합물 7의 제조 방법.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 11은 불활성 용매 중에서 화합물 15를 3-아미노파라졸과 반응시켜 제조되는, 화합물 7의 제조 방법:

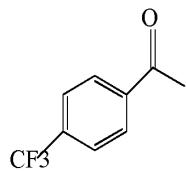
[화합물 15]

**청구항 47**

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 15는 염기성 조건하에 불활성 용매 중에서 화합물 14를 에틸 트라이플루오로아세테이트와 반응시켜 제조되는, 화합물 7의 제조 방법:

[화합물 14]



청구항 48

상기 개시된 바와 같은 발명.

명세서**기술분야**

[0001]

본 발명은 5-[2-[7-(트라이플루오로메틸)-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]파라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2-피리딘아민(화합물 A)의 신규한 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 제조 시설에서 화합물 A의 대규모 제조에 유용하다.

배경기술

[0002]

5-[2-[7-(트라이플루오로메틸)-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]파라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일]-2-피리딘아민(화합물 A)은 대사조절성 글루타메이트 수용체(mGluR2: metabotropic glutamate receptor) 길항제이고, 이는 우울증 및 기타 중추 신경계(CNS: central nervous system) 장애의 치료에 유용하다. WO 2006/099972는 화합물 A의 합성 및 이의 CNS 장애 치료에서의 잠재적 응용을 개시한다. 또한, WO 2006/099972는 유사체 및 유사체의 합성 방법을 개시한다. 이러한 방법은 임상적 프로그램 및 상업화를 지원하는데 필요한 화합물 A의 대규모 제조에 적합하지 않다.

발명의 내용

[0003]

본 발명은

[0004]

(a) 화합물 3 또는 7을 소노가시라(Sonogashira) 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 트라이메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 화합물 4를 제공하는 단계;

[0005]

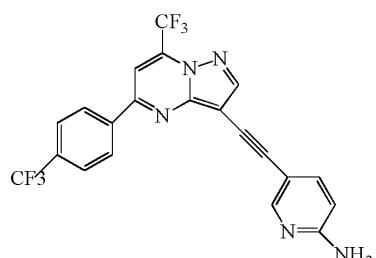
(b) 불활성 용매 중에서 화합물 4를 탈실릴화하여 화합물 5를 제공하는 단계, 및

[0006]

(c) 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 5를 화합물 6 또는 8과 반응시켜 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조 방법을 제공한다:

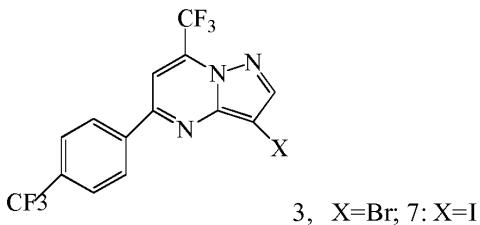
[0007]

[화합물 A]



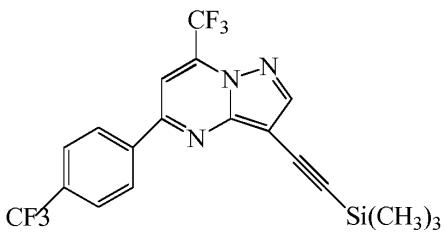
[0008]

[0009] [화합물 3 또는 7]



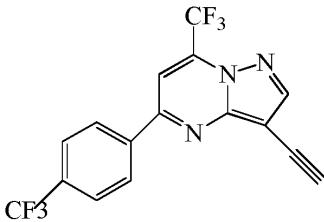
[0010]

[화합물 4]



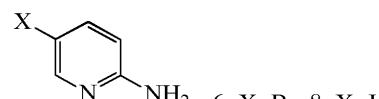
[0012]

[화합물 5]



[0014]

[화합물 6 또는 8]



[0016]

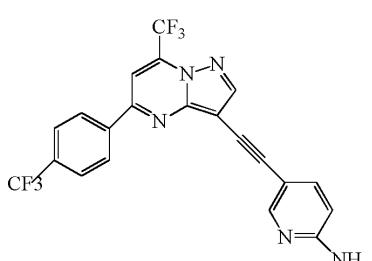
또한, 본 발명은

[0018] (a) 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 3 또는 7을 트라이메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 화합물 4를 제공하는 단계;

[0019] (b) 불활성 용매 중에서 화합물 4를 탈실릴화하여 화합물 5를 제공하는 단계; 및

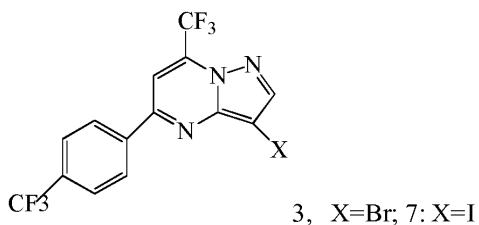
[0020] (c) 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 5를 화합물 6 또는 8과 반응시켜 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조 방법을 제공한다:

[화합물 A]



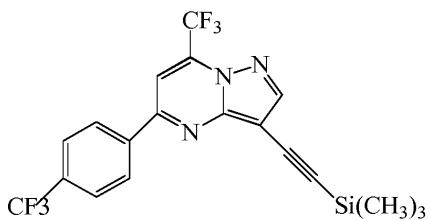
[0022]

[0023] [화합물 3 또는 7]



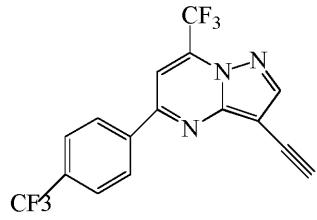
[0024]

[0025] [화합물 4]



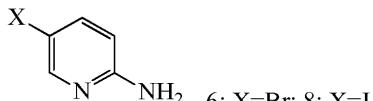
[0026]

[0027] [화합물 5]



[0028]

[0029] [화합물 6 또는 8]

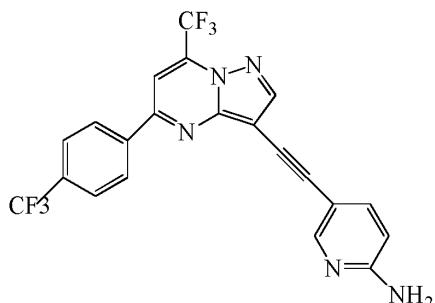


[0030]

[0031]

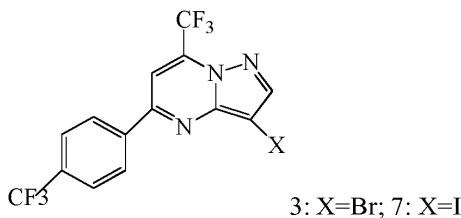
또한, 본 발명은 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 3 또는 7을 화합물 9와 반응시켜 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조 방법을 제공한다:

[0032] [화합물 A]

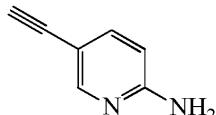


[0033]

[0034] [화합물 3 또는 7]



[0035] [화합물 9]



[0037]

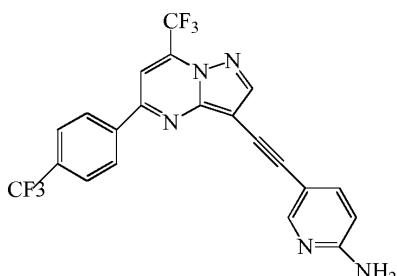
[0038] 또한, 본 발명은

[0039] (a) 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 6 또는 8을 트라이메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 중간체 화합물 12를 제공하는 단계; 및

[0040]

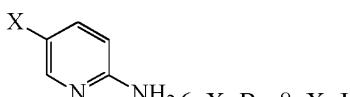
(b) 불활성 용매 중에서 불화 칼륨의 존재하에 화합물 12를 화합물 7과 반응시켜 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조 방법을 제공한다:

[0041] [화합물 A]



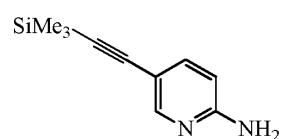
[0042]

[0043] [화합물 6 또는 8]



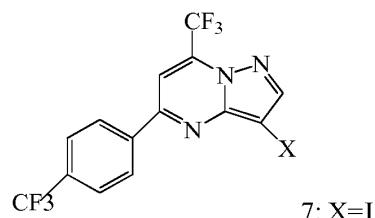
[0044]

[0045] [화합물 12]



[0046]

[0047] [화합물 7]



[0048]

[0049] 또한, 본 발명은

[0050] (a) 미가공 화합물 A를 테트라하이드로푸란에 용해하여 용액을 형성하는 단계;

[0051] (b) 단계 (a)의 용액을 n-트라이부틸포스핀으로 처리하는 단계;

[0052] (c) 단계 (b)의 반응 혼합물에 메탄설폰산을 첨가하여 화합물 A의 메실레이트 염(화합물 A-1)를 침전시키는 단계;

[0053] (d) 단계 (c)의 메실레이트 염을 단리하는 단계;

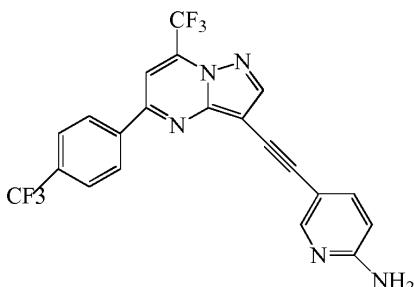
[0054] (e) 단계 (d)의 메실레이트 염을 2-메틸테트라하이드로푸란 중에서 슬러리화하여 유기 혼합물을 형성하는 단계;

[0055] (f) 단계 (e)의 유기 혼합물을 수성 탄산 나트륨으로 처리하여 메실레이트 염 A-1을 화합물 A로 전환하여, 수상 및 화합물 A를 포함하는 유기상을 생성하는 단계;

[0056] (g) 단계 (f)의 수상 및 유기상을 분리하고 유기상을 물로 세척하는 단계; 및

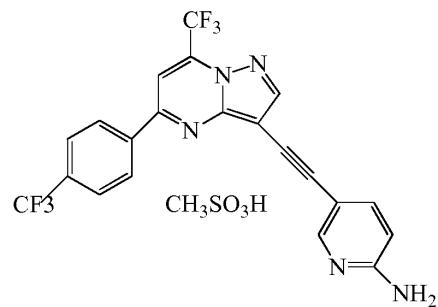
[0057] (h) 2-메틸테트라하이드로푸란의 이소프로판올로의 용매 교환을 유기상에 대해 수행하여 순수한 결정성 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 정제 방법을 제공한다:

[0058] [화합물 A]



[0059]

[0060] [화합물 A-1]



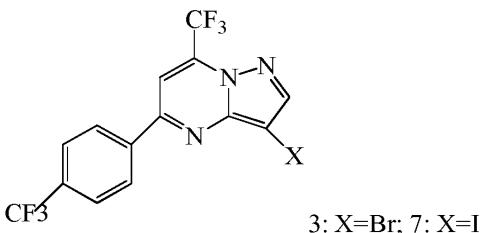
[0061]

[0062] 또한, 본 발명은

[0063] (a) 축합 반응을 통해 화합물 1을 화합물 10과 반응시켜 화합물 11을 제공하는 단계; 및

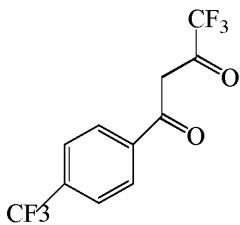
[0064] (b) 화합물 11을 할로겐화제와 반응시켜 화합물 3 또는 7을 제공하는 단계를 포함하는 화합물 3 또는 7의 제조 방법을 제공한다:

[0065] [화합물 3 또는 7]



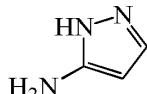
[0066]

[0067] [화합물 1]



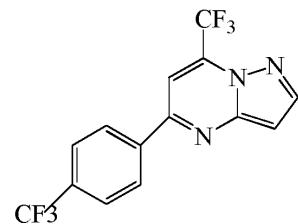
[0068]

[0069] [화합물 10]



[0070]

[0071] [화합물 11]



[0072]

또한, 본 발명은

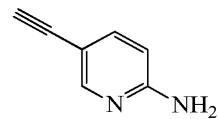
(a) 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 6 또는 8을 트라이메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 화합물 12를 제공하는 단계; 및

[0075]

(b) 불활성 용매 중에서 화합물 12를 탈실릴화하여 화합물 9를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 9의 제조 방법을 제공한다:

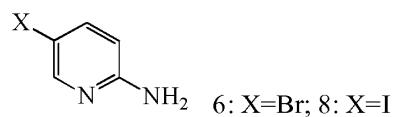
[0076]

[화합물 9]



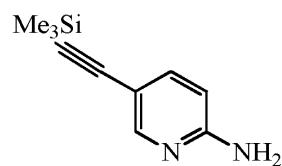
[0077]

[화합물 6 또는 8]



[0079]

[화합물 12]



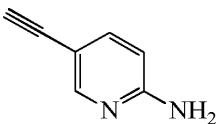
[0081]

또한, 본 발명은

(a) 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 6 또는 8을 2-메틸-3-부틴-2-올과 반응시켜 화합물 13을 제공하는 단계; 및

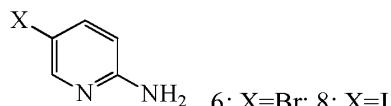
[0084] (b) 불활성 용매 중에서 화합물 13을 염기로 탈보호하여 화합물 9를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 9의 제조 방법을 제공한다:

[0085] [화합물 9]



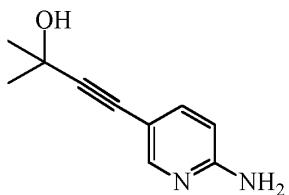
[0086]

[0087] [화합물 6 또는 8]



[0088]

[0089] [화합물 13]



[0090]

[0091] 또한, 본 발명은

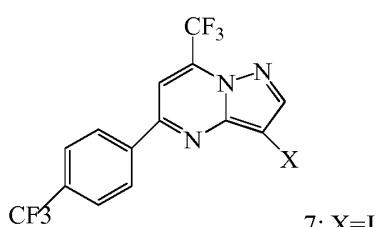
[0092] (a) 염기성 조건하에 불활성 용매 중에서 화합물 14를 에틸 트라이플루오로아세테이트와 반응시켜 중간체 화합물 15를 제공하는 단계;

[0093] (b) 불활성 용매 중에서 중간체 화합물 15를 3-아미노피라졸과 반응시켜 중간체 화합물 11을 제공하는 단계; 및

[0094] (c) 산성 조건하에 중간체 화합물 11을 요오드화제와 반응시켜 화합물 7을 제공하는 단계를 포함하는 화합물 7의 제조 방법을 제공한다:

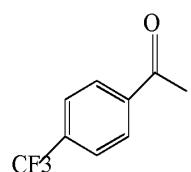
[0095]

[화합물 7]



[0096]

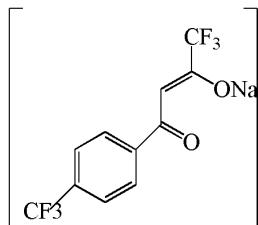
[0097] [화합물 14]



[0098]

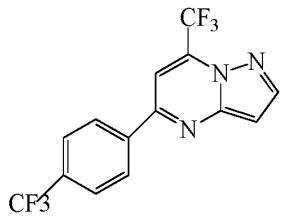
[0099]

[화합물 15]



[0100]

[화합물 11]



[0102]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0103]

본 발명은 5-[2-[7-(트라이플루오로메틸)-5-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]파라졸로[1,5-a]파리미딘-3-일]-2-파리딘아민(화합물 A)의 제조 방법을 제공한다. 본 발병의 방법은 제조 시설에서 화합물 A의 대규모 제조에 유용하다.

[0104]

본원에 사용된 바와 같이, 하기 용어는 하기에 설정된 의미를 가진다.

[0105]

용어 "산성 조건"은 수용액의 pH 값과 관련된 조건을 의미한다. 순수한 물은 25 °C에서 7.0에 가까운 pH를 가지는 중성으로 고려된다. 7 미만의 pH 값을 가지는 용액은 산성 용액 또는 조건이라고 고려된다.

[0106]

용어 "C₁₋₆-알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 1가 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸을 의미한다.

[0107]

용어 "아릴"은 6 내지 10개의 탄소 고리 원자를 포함하는 1가 방향족 탄소환 일환형 또는 이환형 고리 시스템을 의미한다. 아릴 잔기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0108]

용어 "염기성 조건"은 pH 값과 관련된 조건을 의미한다. 순수한 물은 25 °C에서 7.0에 가까운 pH를 가지는 중성으로 고려된다. 7 초과의 pH 값을 가지는 용액은 염기성 또는 알칼리성 용액 또는 조건이라고 고려된다.

[0109]

용어 "축합 반응"은 2개의 분자 또는 잔기(작용기)가 결합하여 1개의 단일 분자를 형성하며 작은 분자를 손실하는 화학적 반응을 의미한다. 이 작은 분자가 물인 경우, 그 반응은 탈수 반응으로 공지되어 있다.

[0110]

용어 "탈실릴화"는 분자 내 실릴 보호 기의 제거를 의미한다. 예컨대 불화 칼륨(KF)에 존재하는 불소 이온이 탈실릴화 반응에서 실릴 보호 기의 제거에 유용하다.

[0111]

용어 "할로겐"은 염소, 브롬, 요오드 및 불소, 바람직하게 요오드 및 브롬을 의미한다.

[0112]

용어 "할로겐화제"는 할로겐 원자를 분자 내로 혼입하는 할로겐화 반응에 사용되는 제제를 의미한다. 특정한 종류의 할로겐화제는 불화제, 염화제, 브롬화제 및 요오드화제를 포함한다. 비제한적 예시적 할로겐화제는 N-브로모석신이미드(NBS), 염화 요오드(ICl), N-요오드석신이미드(NIS) 및 혼합된 제제, 예컨대 I₂/NaIO₄/HCl를 포함한다.

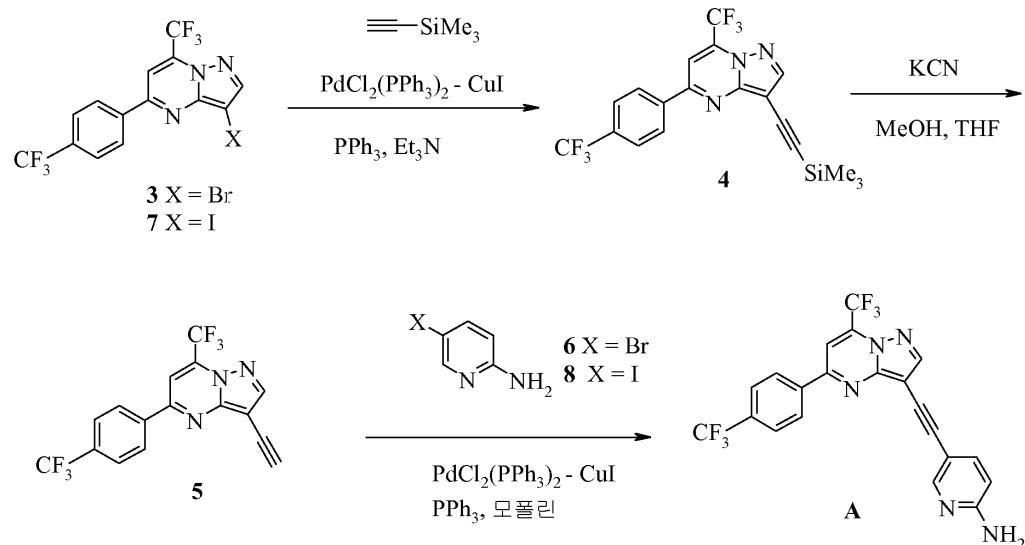
[0113]

용어 "가수분해"는 모분자가 물 분자의 첨가에 의해 2개의 부분으로 쪼개지는 가수분해 반응을 의미한다. 가수분해 반응시, 물 분자는 수소 양이온(H⁺) 및 수산화 음이온(OH⁻)으로 쪼개진다. 모분자의 1개의 단편은 물 분자의 수소 양이온을 얻고; 나머지 단편은 수산화 음이온을 얻는다.

- [0114] 용어 "불활성 유기 용매"는 화학적으로 반응에 간섭하지 않는 용매를 의미한다. 본 발명에서 불활성 유기 용매의 예시적 비제한적 예는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 다이메틸포름아미드, 툴루엔, tert-부틸 메틸 에테르 등을 포함한다.
- [0115] 용어 "중간체 화합물"은 화학적 합성의 과정 중에 생성된 화합물을 의미한다. 중간체 화합물은 그 자체가 최종 생성물은 아니지만, 추가적 반응에 사용되어 최종 생성물을 생성한다. 이는 출발 물질 및 최종 생성물에 대조적이다. 중간체 화합물은 단리되거나 단리되지 않을 수 있다. 종종 중간체 화합물은 단리 또는 정제되지 않지만 특히 산업 규모에 경제적인 이유로 "있는 그대로" 합성에 사용된다.
- [0116] 용어 "메실레이트"는 메탄설폰산($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$)의 염 또는 에스테르를 의미한다. 염에서, 메실레이트는 CH_3SO_3^- 음이온으로서 존재한다.
- [0117] 용어 "제조 방법", "제조하는 방법", "제조 과정" 및 "제조하는 과정"은 상호 교환적으로 사용가능하다.
- [0118] 용어 "약학적으로 허용가능한", 예컨대 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 등은 특정 화합물이 투여되는 피험자에 약리학적으로 허용가능하고 실질적으로 비독성인 것을 의미한다.
- [0119] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 보유하고 적절한 비독성 유기 산 또는 무기산 또는 유기 또는 무기 염기로부터 형성된 통상적 산-부가염 또는 염기-부가염을 의미한다. 산-부가염의 예는 무기산, 예컨대 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 설팜산, 인산 및 질산으로부터 유도된 산-부가염, 및 유기산, 예컨대 p-톨루엔설폰산, 살리실산, 메탄설폰산, 옥살산, 석신산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸밀산 등에서 유도된 산-부가염을 포함한다. 염기-부가염의 예는 암모늄, 칼륨, 나트륨 및 4차 암모늄 수산화물, 예컨대 테트라메틸 암모늄 수산화물로부터 유도된 염기-부가염을 포함한다. 약학적 화합물(즉, 약물)의 염으로의 화학적 개질은 화합물의 개선된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성 및 용해도를 수득하기 위한 약사들에 공지된 기술이다(문헌[H. Ansel et. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995) at pp. 196 and 1456-1457] 참조).
- [0120] 용어 "보호 기"는 후속 화학 반응에서 화학선택성을 수득하기 위한 화학적 개질에 의해 분자에 도입된 기를 의미한다. 많은 유기 화합물의 제조에서, 분자내 일부 작용기는 반응 시약 또는 화학적 환경에 존속하지 못할 수 있다. 따라서, 이러한 작용기는 보호 기로 보호되어야 하고, 이는 반응시 작용기를 보호할 것이다. 보호기는 화학 반응후 일반적으로 쉽게 제거된다(탈보호). 보호기는 다단계 유기 합성에서 중요한 역할을 한다. 당업자는 특정 작용기의 보호 및 탈보호의 방법을 알고 있다. 문헌[J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973] 및 문헌[Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley, 2006]을 포함하는 많은 문헌 및 기타 참고 자료는 이러한 지략을 제공한다.
- [0121] 용어 "소노가시라 커플링 반응"은 말단 알킨의 아릴 또는 할로겐화 비닐과의 커플링 반응을 의미한다. 전형적으로 2개의 촉매가 이 반응에 필요하다: 0가 팔라듐 캐체 및 구리(I)의 할로겐화 염. 팔라듐 캐체는 탄소 할로겐 결합에 산화적 첨가에 의해 유기 할로겐화물을 활성화시킨다. 포스핀-팔라듐 캐체, 예컨대 테트라카이스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 비스-(트라이페닐포스핀)-팔라듐(II)-다이클로라이드가 전형적으로 이 반응에 사용된다. 구리(I) 할로겐화물은 말단 알킨과 반응하고 구리(I) 아세틸라이드를 생성하고, 이는 커플링 반응에 대한 활성화된 종의 역할을 한다. 반응 매질은 이 커플링 반응의 부산물로 생성된 할로겐화 수소를 중성화하기 위해 염기성이어야 한다. 알킬아민 화합물, 예컨대 트라이에틸아민, 다이에틸아민 또는 다이이소프로필아민이 염기로 사용될 수 있다.
- [0122] 용어 "수분 제거제(water-scavenging agent)" 또는 탈수제는 반응의 속도를 가속하기 위해 반응 혼합물로부터 물을 제거하는데 사용되는 제제를 의미한다. 1,1,3,3,3-헥사메틸다이실라잔(HMDS)은 커플링 반응을 더 빠르고 정확하게 진행하기 위해 종종 수분 제거제로 사용된다.
- [0123] 본 발명은 화합물 A의 제조 방법을 제공한다. 한 방법은 반응식 1에 도시된 바와 같이 화합물 5의 2-아미노-5-할로페리딘(화합물 6 또는 8)과의 커플링을 사용한다.

[0124]

[반응식 1]



[0125]

[0126]

반응식 1의 방법은 (a) 소노가시라 커플링 반응으로 화합물 3 또는 7을 트라이메틸실릴아세틸렌과 커플링하여 화합물 4를 제공하는 단계; (b) 화합물 4를 탈실릴화하여 화합물 5를 수득하는 단계; 및 (c) 소노가시라 커플링 반응으로 화합물 5를 화합물 6 또는 8과 커플링하여 화합물 A를 제공하는 단계를 포함한다.

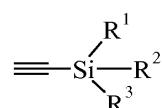
[0127]

한 실시양태에서, 본 발명은 불활성 용매 중에서 소노가시라 커플링 반응을 통해 화합물 5를 화합물 6 또는 8과 반응시켜 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 제조 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 불활성 용매 중에서 화합물 4의 탈실릴화에 의해 화합물 5가 제조되는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 소노가시라 커플링을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 3 또는 7을 트라이메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 화합물 4가 제조되는 방법을 제공한다.

[0128]

반응식 1은 바람직한 시약 및 조건으로 제시되었다. 광범위한 조건이 소노가시라 반응에 적용될 수 있다. 예를 들어, 트라이메틸실릴아세틸렌이 화합물 5의 제조를 위한 바람직한 시약이지만, 하기에 개시된 일반 구조를 갖는 다른 실릴기로 보호된 아세틸렌이 트라이메틸실릴아세틸렌을 대신해 사용될 수도 있다:

[0129]



[0130]

상기 식에서,

[0131]

R^1 , R^2 및 R^3 는 간단한 알킬 기, 예컨대 에틸, n-프로필, 및 n-부틸일 수 있거나; 간단한 아릴 기, 예컨대 페닐 기일 수도 있다.

[0132]

$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ 가 상기 반응에 대한 바람직한 촉매이지만, 기타 종류의 팔라듐 촉매도 사용될 수 있다. 이러한 촉매의 비제한적 예는 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Na_2PdCl_4 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 를 포함한다.

[0133]

Ph_3P 가 상기 반응에 대한 바람직한 리간드이지만, 기타 종류의 리간드도 사용될 수 있다. 이러한 리간드의 비제한적 예는 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$, $\text{P}(\text{o-Tol})_3$, 및 기타 인-미함유 리간드를 포함한다.

[0134]

NEt_3 가 상기 반응에 대한 바람직한 염기이지만, 기타 종류의 염기도 반응에 사용될 수 있다. 이러한 염기의 비제한적인 예는 Et_2NH , 피롤리딘, $\text{i-Pr}_2\text{NH}$, 다이이소프로필에틸아민, 모폴린 및 Cs_2CO_3 를 포함한다.

[0135]

다양한 용매, 예컨대 DMF, THF, 2-MeTHF, CH_3CN , DMSO, 톨루엔 및 1,4-다이옥산이 소노가시라 반응에 사용될 수 있다.

[0136]

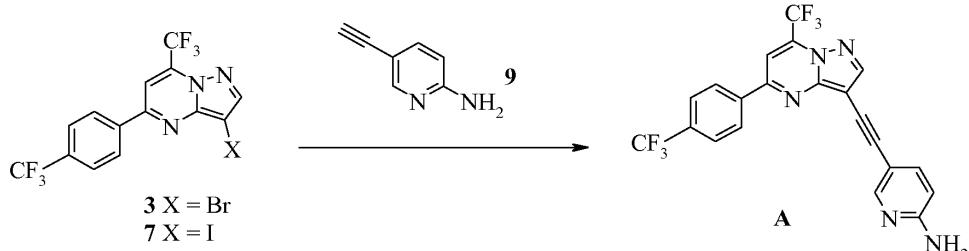
KCN이 화합물 4를 화합물 5로 전환하는데 바람직한 시약이지만, 기타 시약도 탈보호에 사용될 수 있다. 이러한

시약의 비제한적인 예는 수산화물, 알콕사이드, HF, KF, NaF, Bu₄NF 및 기타 HF-아민 염을 포함한다. 광범위한 용매가 반응에 사용될 수 있다.

[0137] 화합물 5의 화합물 A로의 전환 및 본원에 개시된 모든 소노가시라 반응에 사용될 수 있는 조건은 화합물 3 또는 7의 화합물 4로의 전환에 대한 조건과 유사하다.

[0138] 본 발명은 반응식 2에 도시된 바와 같은 화합물 A의 기타 제조 방법을 제공한다.

[0139] [반응식 2]

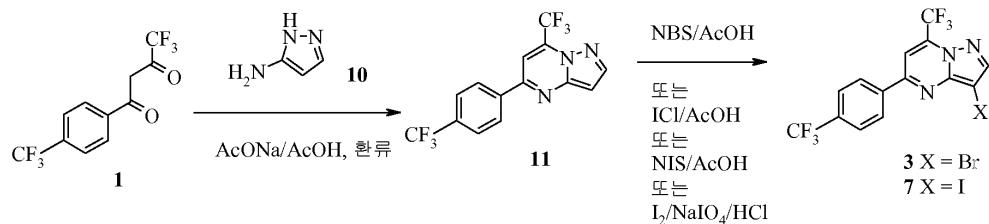


[0140]

[0141] 반응식 2에서, 화합물 3 또는 7을 2-아미노-5-에틴일-피리딘(화합물 9)과 소노가시라 커플링 반응으로 반응시켜 화합물 A를 제공한다. 사용될 수 있는 조건의 범위는 반응식 1의 조건과 유사하다.

[0142] 또한, 본 발명은 반응식 3에 도시된 바와 같은 화합물 3 및 7의 제조 방법을 포함한다.

[0143] [반응식 3]



[0144]

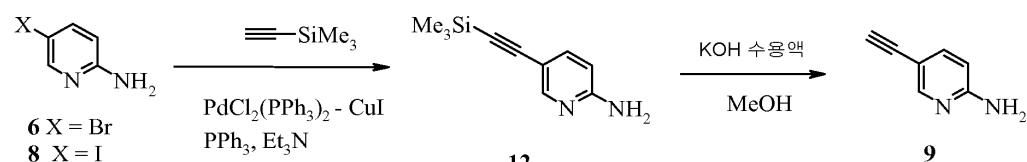
[0145] 반응식 3의 방법은 (a) 화합물 1을 3-아미노피라졸(화합물 10)과 축합하여 화합물 11을 형성하는 단계; (b) 화합물 11을 N-브로모석신이미드(NBS)와 반응시켜 화합물 3을 제공하는 단계; 또는 (c) 화합물 11을 염화 요오드(ICl)와 반응시켜 화합물 7을 제공하는 단계; 또는 (d) 화합물 11을 N-요오드석신이미드(NIS)와 반응시켜 화합물 7을 제공하는 단계; 또는 (e) 화합물 11을 I₂/NaIO₄/HCl의 혼합된 시약과 반응시켜 화합물 7을 제공하는 단계를 포함한다.

[0146] 한 실시양태에서, 본 발명은 화합물 11을 할로겐화제와 반응시켜 화합물 3 또는 7을 제공하는 단계를 포함하는 화합물의 제조 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 화합물 3을 제공하기 위한 할로겐화제는 N-브로모석신이미드이거나, 화합물 7을 제공하기 위한 할로겐화제는 염화 요오드이거나, 화합물 7을 제공하기 위한 할로겐화제는 N-요오드석신이미드이거나 화합물 7을 제공하기 위한 할로겐화제는 I₂/NaIO₄/HCl이다. 다른 실시양태에서, 화합물 11은 화합물 1을 화합물 10과 축합반응을 통해 반응시켜 제조된다.

[0147] 기타 시약, 예컨대 NaOEt/HOEt, AcOH/환류, 및 톨루엔/증류도 화합물 1의 화합물 11로의 전환에 사용될 수 있다.

[0148] 또한 본 발명은 반응식 4에 도시한 바와 같은 화합물 9의 제조 방법을 포함한다.

[0149] [반응식 4]

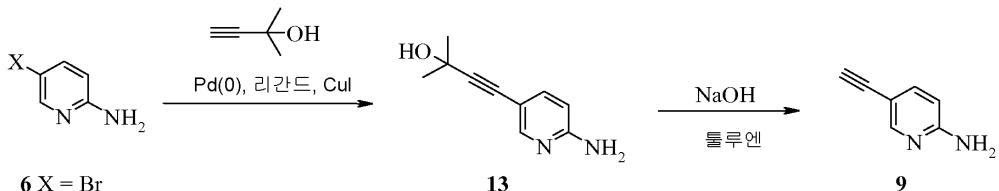


[0150]

[0151] 반응식 4의 방법은 (a) 화합물 6 또는 8을 소노가시라 커플링 반응으로 트라이메틸실릴아세틸렌과 커플링하여 화합물 12를 제공하는 단계; 및 (b) 화합물 12를 탈실릴화하여 화합물 9를 제공하는 단계를 포함한다.

[0152] 또한, 본 발명은 반응식 5에 도시한 바와 같은 화합물 9의 제조 방법을 포함한다.

[반응식 5]



[0154]

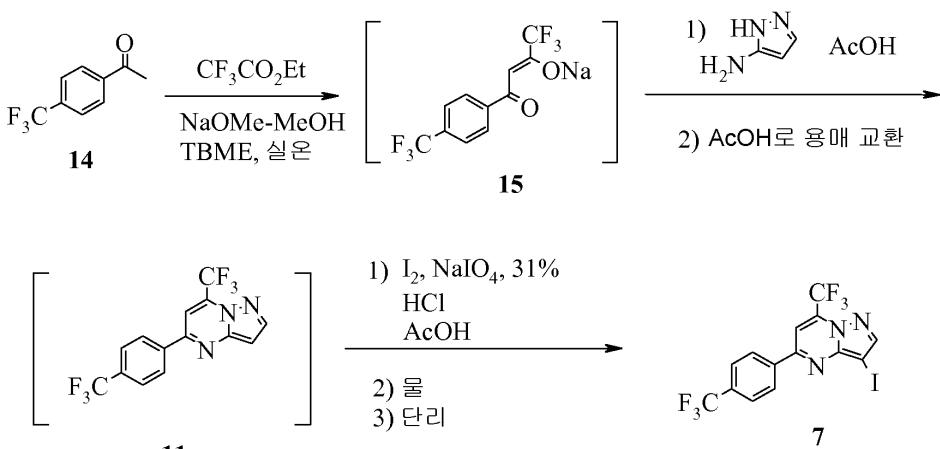
[0155] 반응식 5의 방법은 (a) 화합물 6 또는 8을 소노가시라 커플링 반응을 사용하여 2-메틸-3-부틴-2-올과 커플링하여 화합물 13을 제공하는 단계; 및 (b) 화합물 13을 탈보호하여 화합물 9를 제공하는 단계를 포함한다.

[0156] 또한, 탈보호를 위해, NaOH 외의 강염기가 사용될 수 있다. 이러한 염기의 비제한적 예는 Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KOH, K(또는 Na)OMe, K(또는 Na)OEt, K(또는 Na)Ot-Bu 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 간단한 알코올, 에테르 및 탄화수소를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 강염기 조건하에 안정한 임의의 비산성 용매가 반응에 사용될 수 있다.

[0157] 또한, 본 발명은 반응식 6에 도시한 바와 같이 4'-(트라이플루오로메틸) 아세토페논(화합물 14)으로부터 화합물 7을 제조하기 위한 "원-포트(one-pot)" 방법(중간체 15 및 11의 단리가 없음)을 포함한다.

[0158]

[반응식 6]



[0159]

[0160] 반응식 6의 방법은 (a) 화합물 14를 에틸 트라이플루오로아세테이트와 NaOMe/MeOH 및 t-부틸 메틸 에테르(메틸 t-부틸 에테르, TBME, MTBE) 중에서 반응시켜 중간체 화합물 15를 제공하는 단계; (b) 중간체 화합물 15를 3-아미노피라졸과 아세트산 중에서 혼합하여 중간체 화합물 11을 제공하는 단계; 및 (c) 중간체 화합물 11을 $\text{I}_2/\text{NaIO}_4/31\% \text{ HCl}$ (또는 NIS)의 혼합물과 아세트산 중에서 혼합하여 화합물 7을 제공하는 단계를 포함한다. 이 "원-포트" 방법은 후처리 및 중간체의 단리를 제거하여 용매 사용량을 감소시키고 제조 시간을 단축하기 때문에 비용적으로 효과적이고 효율적이다.

[0161]

한 실시양태에서, 본 발명은 화합물 11을 요오드화제와 산성 조건하에서 반응시켜 화합물 7을 제공하는 단계를 포함하는 화합물 7의 제조 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 요오드화제는 N-요오드석신이미드 또는 $\text{I}_2/\text{NaIO}_4/\text{HCl}$ 이다. 다른 실시양태에서, 화합물 11은 불활성 용매 중에서 화합물 15를 3-아미노피라졸과 반응시켜 제조된다. 다른 실시양태에서, 화합물 15는 염기성 조건하에 불활성 용매 중에서 화합물 14를 에틸 트라이플루오로아세테이트와 반응시켜 제조된다.

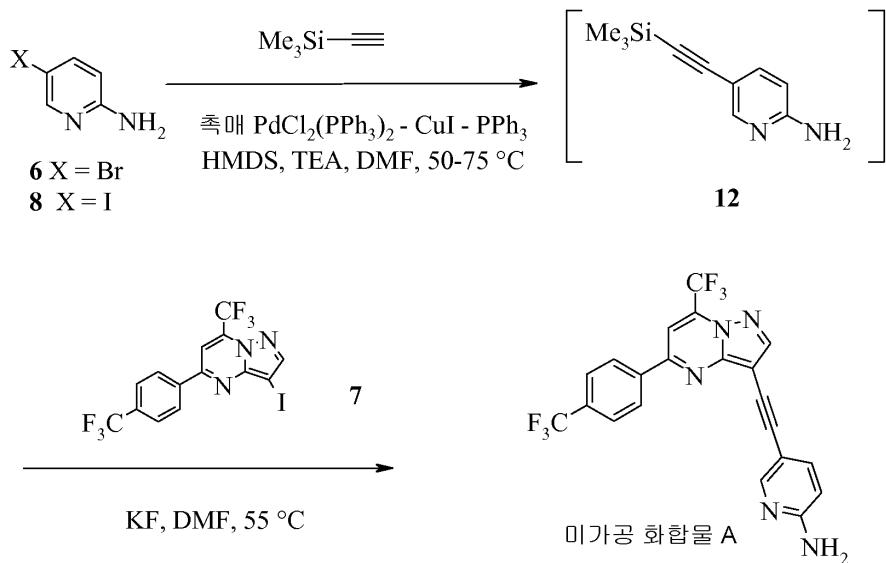
[0162]

본 발명은 반응식 7에 도시된 바와 같은 화합물 A의 제조 방법을 제공하고, 이는 "원-포트" 방법(화합물 12 및

9의 단리 없음)으로 수행될 수 있다.

[0163]

[반응식 7]



[0164]

[0165]

반응식 7의 방법은 (a) 화합물 **6** 또는 **8**을 소노가시라 커플링 반응을 사용하여 트라이메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 중간체 화합물 **12**를 제공하는 단계; (b) 중간체 화합물 **12**를 KF와 반응시켜 화합물 **12**를 화합물 **9**로 탈실릴화하는 단계(동일 반응계에서); 및 (c) 제2소노가시라 커플링 반응을 통해 화합물 **9**를 화합물 **7**과 반응시켜 화합물 **A**를 제공하는 단계를 포함한다. 요구되지는 않지만 바람직하게는, HMDS(1,1,1,3,3,3-헥사메틸다이실라잔)가 단계 (a)에서 커플링 반응을 더 빠르고 정확하게 진행하기 위한 수분 제거제로 사용된다.

[0166]

한 실시양태에서, 본 발명은 불활성 용매 중에서 불화 칼륨의 존재하에 화합물 **12**를 화합물 **7**과 반응시켜 화합물 **A**를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 **A**의 제조 방법을 제공한다. 화합물 **12**와 화합물 **7**의 반응은 바람직하게 수분 제거제, 예컨대 1,1,1,3,3,3-헥사메틸다이실라잔의 존재하에 수행된다. 다른 실시양태에서, 화합물 **12**는 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 **6** 또는 **8**을 트라이메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 제조된다. 다른 실시양태에서, 화합물 **12**는 소노가시라 커플링 반응을 통해 불활성 용매 중에서 화합물 **6** 또는 **8**을 트라이메틸실릴아세틸렌과 반응시켜 제조된다.

[0167]

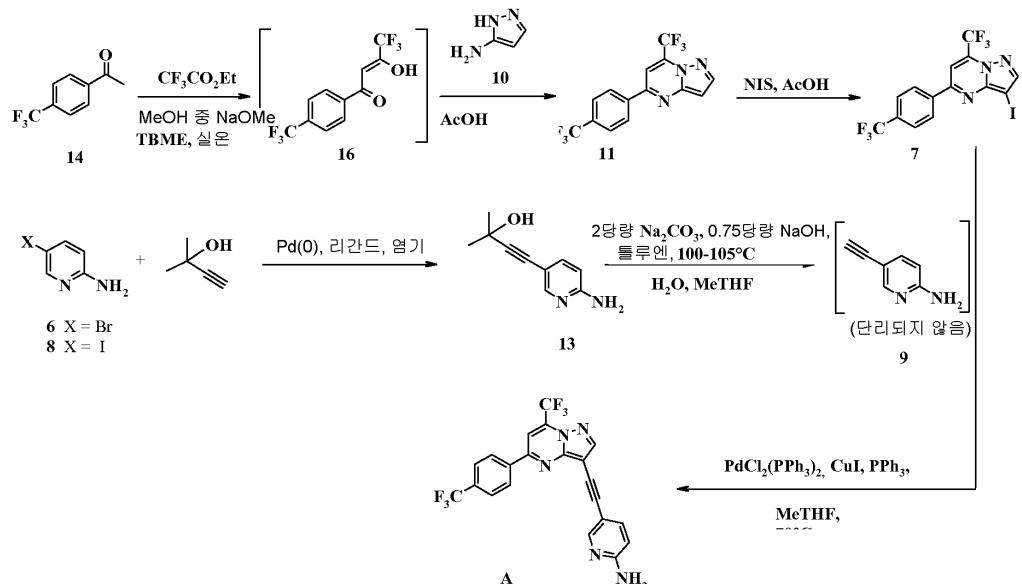
반응식 7의 "원-포트" 방법은 많은 장점을 제공한다. 예를 들어, 중간체 화합물 **12** 및 **9**의 단리를 회피할 수 있다. 2개의 소노가시라 커플링 반응은 촉매 시스템의 1개의 세트 [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2-\text{CuI}$]를 사용하여 수행된다. 바람직하게, 물이 단계 (c)의 마지막에 혼합물에 첨가되어 미가공 화합물 **A**를 침전시킨다.

[0168]

본 발명은 반응식 8에 도시된 바와 같은 화합물 **A**의 제조 방법을 추가로 제공한다.

[0169]

[반응식 8]



[0170]

[0171]

반응식 8의 방법은 (a) 화합물 7을 화합물 9와 소노가시라 커플링 반응을 사용하여 커플링하여 미가공 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하고, 이어서, 이 화합물 A는 예를 들어 2-메틸테트라하이드로포란 및 이소프로필 알코올의 혼합물 중에서 재결정화함으로써 정제될 수 있다.

[0172]

화합물 7의 제조 방법은 (a) 화합물 14를 에틸 트라이플루오로아세테이트와 NaOMe/MeOH 및 t-부틸 메틸 에테르(메틸 t-부틸 에테르, TBME, MTBE) 중에서 실온에서 반응시켜 중간체 화합물 16을 제공하는 단계; (b) 중간체 화합물 16을 3-아미노피라졸과 아세트산 중에서 혼합하여 중간체 화합물 11을 제공하는 단계; 및 (c) 중간체 화합물 11을 N-요오드석신이미드(NIS)와 아세트산 중에서 혼합하여 중간체 화합물 7를 제공하는 단계를 포함한다.

[0173]

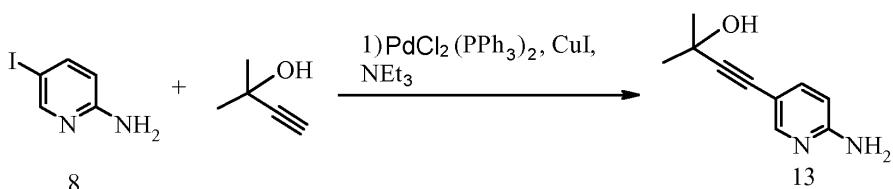
화합물 9의 제조 방법은 (a) 소노가시라 커플링 반응을 통해 2-아미노-5-할로피리딘(화합물 6 또는 8)을 2-메틸-3-부틴-2-올과 커플링하여 화합물 13을 제공하는 단계; 및 (b) 화합물 13을 탈보호하여 화합물 9를 제공하는 단계를 포함한다.

[0174]

화합물 8로부터 화합물 13의 제조 방법은 반응식 9에서 제공된다.

[0175]

[반응식 9]



[0176]

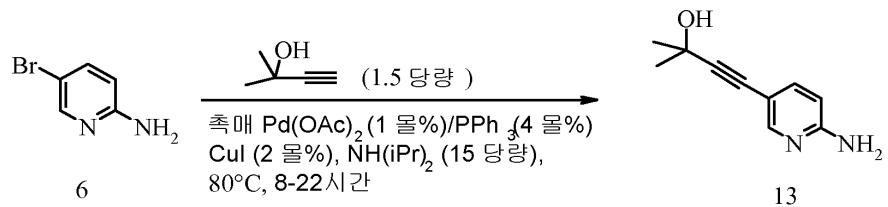
한 실시양태에서, 화합물 13의 제조는 (a) 2-아미노-5-요오드피리딘을 2-메틸-3-부틴-2-올과 소노가시라 커플링 반응으로 $PdCl_2(PPh_3)_2-CuI$ 촉매와 트라이에틸아민을 염기로 사용하여 테트라하이드로포란 또는 2-메틸테트라하이드로포란 중에서 약 50 °C의 온도에서 약 5시간 동안 반응시키는 단계를 포함한다.

[0178]

화합물 6으로부터 화합물 13의 제조 방법은 반응식 10에 제공된다.

[0179]

[반응식 10]



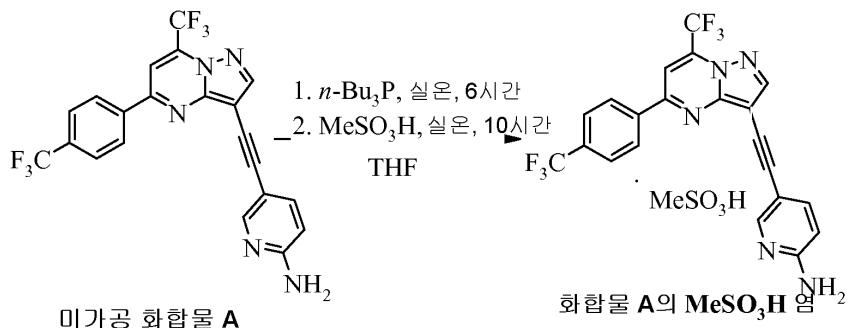
[0180]

[0181] 다른 실시양태에서, 화합물 13의 제조는 (a) 2-아미노-5-브로모페리딘(화합물 6), 2-메틸-3-부틴-2-올, 및 $Pd(OAc)_2/PPh_3-CuI$ 촉매의 혼합물을 다이이소프로필아민 중에서 약 80 °C의 온도에서 8 내지 22시간 동안 반응시키는 단계를 포함한다.

[0182] 화합물 A는 불순물, 예컨대 팔라듐/구리 염 및 유기 및 무기 불순물을 포함할 수 있다. 본 발명은 반응식 11에 도시한 바와 같은 화합물 A를 정제하기 위한 신규한 정제 방법을 제공한다.

[0183]

[반응식 11]



[0184]

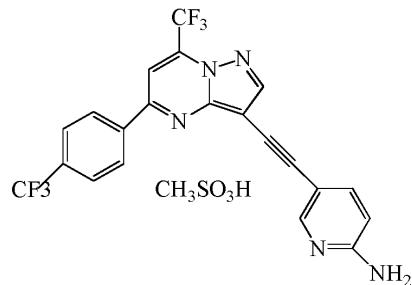
[0185]

이러한 정제 방법은 메실레이트 염 매개 정제를 포함하고, 이는 (a) 미가공 화합물 A를 테트라하이드로푸란 (THF)에 용해하여 용액을 제조하는 단계; (b) 단계 (a)의 용액을 n-트라이부틸포스핀으로 처리하여 팔라듐 및 구리를 제거하는 단계; (c) 메탄설휠산을 단계 (b)의 반응 혼합물을 첨가하여 용액으로부터 첨전하는 화합물 A의 메실레이트 염(화합물 A-1)을 형성하는 단계; (d) 단계 (c)의 메실레이트 염을 단리하는 단계; (e) 단계 (d)의 메실레이트 염을 2-메틸테트라하이드로푸란(2-MeTHF) 중에서 슬리리화하는 단계; (f) 단계 (e)의 유기 2-메틸테트라하이드로푸란 반응 혼합물을 수성 탄산 나트륨으로 처리하여 메실레이트 염을 화합물 A의 유리 염기로 전환하여 수상 및 화합물 A의 유리 염기를 포함하는 유기상을 생성하는 단계; (g) 수상 및 유기상을 분리하고 유기상을 물로 세척하는 단계; 및 (h) 2-MeTHF에서 이소프로판올(IPA)로 유기상에서 용매 교환을 수행하여 순수한 결정 화합물 A를 제공하는 단계를 포함한다.

[0186] 한 실시양태에서, 본 발명은 화합물 A-1의 제조 방법을 제공한다:

[0187]

[화합물 A-1]



[0188]

[0189]

이 방법은 (a) 화합물 A를 테트라하이드로푸란에 용해하여 용액을 형성하는 단계; (b) 단계 (a)의 용액을 n-트라이부틸포스핀으로 처리하는 단계; 및 (c) 메탄설론산을 단계 (b)의 반응 혼합물에 첨가하여 화합물 A-1를 침전시키는 단계를 포함한다.

[0190]

다른 실시양태에서, 본 발명은 (a) 2-메틸테트라하이드로푸란 중의 화합물 A-1을 슬러리화하여 유기 혼합물을 형성하는 단계; (b) 단계 (a)의 유기 혼합물을 알칼리 수용액으로 처리하여 화합물 A-1을 유리 염기 화합물 A로 전환하는 단계; (c) 단계 (b)의 수상 및 유기상을 분리하고 유기상을 물로 세척하는 단계; 및 (d) 단계 (c)의 유기 상을 분리하고 농축하여 정제된 화합물 A를 제공하는 단계를 포함하는 화합물 A의 정제 방법을 제공한다. 바람직하게, 알칼리 수용액은 탄산 나트륨 수용액이다. 바람직하게, 이 방법은 단계 (c) 후에 이소프로판올로의 용매 교환을 유기상에 대해 수행하여 결정성 화합물 A를 제공하는 단계를 추가로 포함한다.

[0191]

n-트라이부틸포스핀이 팔라듐 및 구리 제거를 위한 가장 효과적인 시약이지만, 화학식 PR₃의 기타 많은 포스핀 (이때, R은 간단한 알킬 기(예를 들어 Me, Et, n-프로필 등) 또는 아릴 기(예를 들어 폐닐, p-톨루일 등)이다)이 본 발명의 반응에 사용될 수 있다.

[0192]

메탄설론산이 염 형성을 위한 바람직한 산이지만, 기타 많은 산이 사용될 수 있다. 이러한 산의 비제한적 예는 HCl, p-TsOH, H₂SO₄, H₃PO₄, 및 HBr을 포함한다.

[0193]

THF가 전환을 위한 바람직한 용매이지만, 기타 많은 불활성 용매도 사용될 수 있다. 이러한 용매의 비제한적 예는 2-MeTHF, 에틸 아세테이트, 메틸 t-부틸 에테르, 및 아세토니트릴을 포함한다.

[0194]

탄산 나트륨이 화합물 A의 MeSO₃H 염에서 순수한 화합물 A로의 전환에 바람직한 염기이지만, 기타 염기도 사용될 수 있다. 이러한 염기의 비제한적인 예는 KOH, NaOH, K₂CO₃ 및 Cs₂CO₃를 포함한다.

[0195]

2-MeTHF가 전환을 위한 바람직한 용매이지만, 기타 많은 불활성 용매도 사용될 수 있다. 이러한 용매의 비제한적인 예는 THF, 에틸 아세테이트 및 메틸 t-부틸 에테르를 포함한다.

[0196]

본 발명의 화합물은 하기 실시예에 따라 제조될 수 있다. 이 실시예는 본 발명의 화합물의 제조의 시연의 목적으로 제공되나 이에 제한되지 않는다.

[0197]

실시예

[0198]

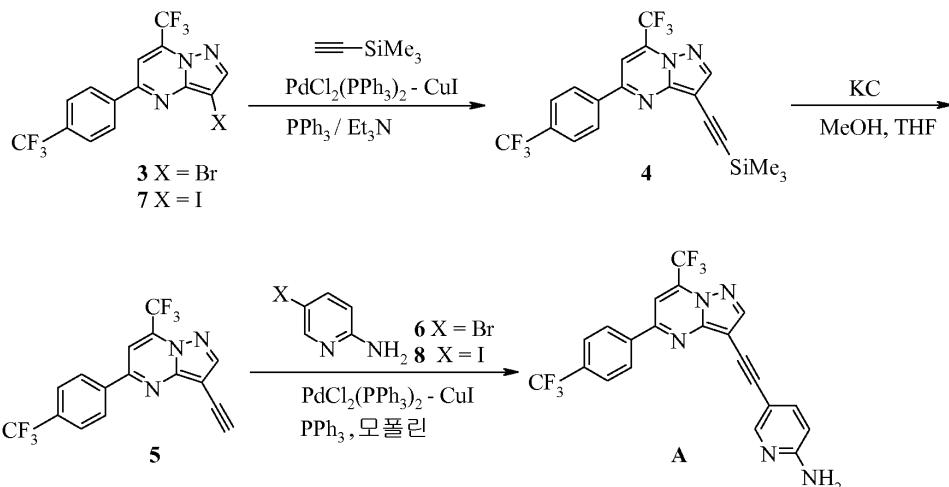
본 발명에 따라, 하기 실시예는 본 발명의 화합물의 바람직한 제조 방법을 예시하기 위해 제공된다.

[0199]

실시예 1

[0200]

이 실시예는 화합물 4의 제조 방법을 예시한다.



[0201]

[0202]

탈기된 트라이에틸아민(16 mL) 중의 화합물 3(1.64 g, 4 mmol), 트라이메틸실릴아세틸렌(1.13 mL, 8 mmol), 구리(I) 브로마이드 다이메틸설파이드 착체(34 mg, 0.16 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(19 mg, 0.08 mmol), 트라이페닐포스핀(87 mg, 0.32 mmol)의 용액을 아르곤 대기하에 50 °C에서 22시간 동안 교반하였다. 갈색 혼탁액을 에틸 아세테이트(EtOAc, 20 mL)로 회석하고 감압(200 내지 20 mb)하에 45 °C에서 증발하였다. 잔사를 EtOAc(20 mL)와 물(20 mL) 사이에 분산하고 유리-소결 깔때기를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 유기층을 분리하고 물(20 mL)로 세척하고, 수상을 EtOAc(20 mL)로 역추출하고 결합된 유기 추출물을 황산 나트륨(Na₂SO₄)으로 건조하고 여과하고 증발하였다. 갈색 잔사(2.0 g)를 아세트산(AcOH, 12 mL)에 70 °C에서의 용해 및 5분 동안 물(5 mL)의 첨가에 의한 침전에 의해 정제하였다. 탁한 오렌지색 혼탁액을 냉각하고 실온(RT)에서 1시간 동안 교반한 후에 여과하였다. 생성물 4를 2회 수성 AcOH(1:1, 3 mL)로 세척하고 1회 물(5 mL)로 세척하였다. 45 °C/20 mb에서 2시간 동안 건조한 후에 오렌지색 결정성 고체 화합물 4(1.68 g, 98 %, GLC 96 %, HPLC 89 % 순도)를 수득하였다.

[0203]

실시예 2

[0204]

이 실시예는 화합물 4의 또 다른 제조 방법을 예시한다.

[0205]

탈기된 트라이에틸아민(30 mL) 중의 화합물 7(3.66 g, 8 mmol), 트라이메틸실릴아세틸렌(2.26 mL, 16 mmol), 구리(I) 브로마이드 다이메틸설파이드 착체(67 mg, 0.32 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(37 mg, 0.16 mmol), 트라이페닐포스핀(173 mg, 0.64 mmol)의 용액을 아르곤 대기하에 50 °C에서 20시간 동안 교반하였다. 갈색 혼탁액을 에틸 아세테이트(EtOAc, 20 mL)로 회석하고 감압(200 내지 20 mb)하에 45 °C에서 증발하였다. 잔사를 EtOAc(20 mL)와 물(20 mL) 사이에 분산하고 유리-소결 깔때기를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 유기층을 분리하고 물(20 mL)로 세척하고, 수상을 EtOAc(20 mL)로 역추출하고 결합된 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 증발하였다. 갈색 잔사(3.7 g)를 AcOH(22 mL)에 100 °C에서의 용해 및 10분 동안 물(8 mL)의 첨가에 의한 침전에 의해 정제하였다. 탁한 오렌지색 혼탁액을 냉각하고 실온(RT)에서 1시간 동안 교반한 후에 여과하였다. 생성물 4를 2회 수성 AcOH(1:1, 3 mL)로 세척하고 2회 물(10 mL)로 세척하였다. 45 °C/20 mb에서 16시간 동안 건조한 후에 오렌지색 결정성 고체 화합물 4(3.0 g, 87 %, GLC 97 % 순도)를 수득하였다.

[0206]

실시예 3

[0207]

이 실시예는 화합물 5의 제조 방법을 예시한다.

[0208]

중간체 4(3.0 g, 7 mmol)를 THF(8 mL) 및 MeOH(12 mL)의 혼합물에 용해하였다. 시안화 칼륨(0.49 g, 7.3 mmol)을 첨가하고 짙은 갈색 용액을 아르곤 대기하에 실온에서 16시간 동안 교반한 후에 감압하에 증발하였다. 잔사를 EtOAc(20 mL)와 물(20 mL) 사이에 분산하였다. 유기상을 분리하고 물(20 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 감압하에 증발하였다. 잔사(2.82 g)를 아세트산에 실온에서의 용해 및 10분 동안 물(7 mL)의 첨가에 의한 침전에 의해 정제하였다. 베이지색 혼탁액을 실온(RT)에서 1시간 동안 교반한 후에 여과하였다. 생성물 5를 2회 수성 AcOH(1:1, 10 mL)로 세척하고 2회 물(10 mL)로 세척하였다. 45 °C/20 mb에서 16시간 동안 건조한 후에 베이지색 결정성 고체 화합물 5(2.0 g, 80 %, HPLC 96 % 순도)를 수득하였다. 여과액을 재여과하

여 화합물 5의 추가적 물질(0.3 g, 11 %, HPLC 77 %)을 수득하였다.

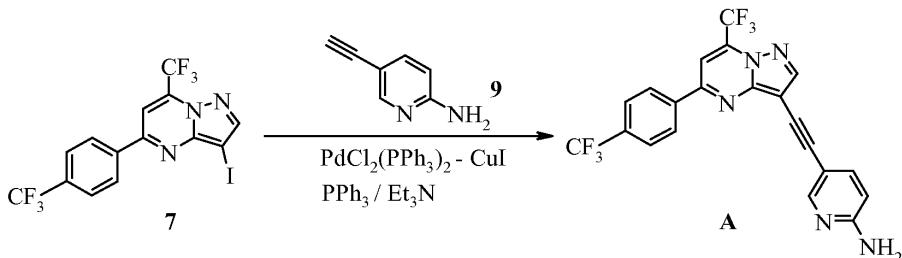
[0209] 실시예 4

[0210] 이 실시예는 화합물 A의 제조 방법을 예시한다.

[0211] 아세틸렌(화합물 5, 53 mg, 0.15 mmol)을 탈기된 모폴린(1 mL)에 용해하고 연속하여 2-아미노-5-요오드페리딘(35 mg 0.16 mmol), 테트라카이스(트라이페닐포스핀)팔라듐(4 mg, 0.003 mmol) 및 구리(I) 브로마이드 다이메틸설파이드 착체(1 mg, 0.006 mmol)로 처리하였다. 갈색 용액을 아르곤 대기하에 75 °C에서 0.5시간 동안 교반한 후에 EtOAc(10 mL)와 물(10 mL) 사이에 분산하였다. 유기층을 분리하고, 수상을 EtOAc(5 mL)로 추출하고, 이어서 결합된 유기 추출물을 물(5 mL)로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄로 건조하고 여과하고 증발하여 화합물 A의 적갈색 잔사(80 mg)를 수득하였다. HPLC 분석은 화합물 A의 순도 95 %를 나타낸다.

[0212] 실시예 5

[0213] 이 실시예는 미가공 화합물 A의 제조 방법 및 화합물 A의 HCl 염을 통한 정제 방법을 예시한다.



[0214]

[0215] 온도계, 기계식 교반기 및 불활성 가스 공급기를 갖춘 4구 등근 바닥 플라스크(1.5 L)를 트라이에틸아민(67.3 mL, 483.3 mmol, 2.6 당량), 비스-(트라이페닐포스핀)-팔라듐(II)-다이클로라이드(1.33 g, 1.86 mmol, 0.01 당량), 트라이페닐포스핀(1.03 g, 3.72 mmol, 0.02 당량), 구리(I) 요오드화물(0.37 g, 1.9 mmol, 0.01 당량) 및 DMF(170 mL)로 충전하였다. 혼합물을 75 °C로 가열하여 짙은 갈색 용액을 생성하였다. 이 용액에 트라이에틸아민(2.6 mL, 18.6 mmol, 0.1 당량)을 함유하는 DMF(340 mL) 중의 화합물 7(85 g, 185.9 mmol) 및 화합물 9(24.16 g, 204.5 mmol, 1.1 당량)의 용액을 1시간 동안 68 내지 72 °C에서 첨가 깔때기를 통해 첨가하였다. 첨가 깔때기를 DMF(40 mL)로 세척하고 교반을 16시간 동안 반응이 완료될 때까지 계속하였다. 생성된 짙은 적색 혼탁액을 감압(120 내지 50 mbar)하에 80 °C에서 증발하여 용매(약 170 mL)를 제거하였다. 물(850 mL)을 실온에서 약 0.5시간 동안 첨가하여 결정화를 개시하였다. 적색 혼탁액을 실온에서 19시간 동안 교반하고 여과하고 물(500 mL)로 세척한 후에, 50 °C에서 10 mbar 미만에서 건조하여 미가공 화합물 A(87.3 g, 84 %)를 수득하였다.

[0216] 미가공 화합물 A(70 g)를 THF(650 mL)에 용해하였다. 이 용액을 t-부틸 메틸 에테르(650 mL)로 희석하고 중성 산화 알루미늄 III(490 g)을 통해 여과하여, THF(1300 mL) 및 t-부틸 메틸 에테르(1300 mL)로부터 제조된 혼합물로 용리하였다. 여과액을 400 mL의 부피로 농축하였다. 이어서, THF(325 mL)를 일정 부피 중류로 첨가하였다. N-아세틸-L-시스테인(3.5 g, 21.2 mmol, 0.14 당량)을 첨가하고 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 4 N 염산(45 mL, 180 mmol, 1.15 당량)을 첨가하고 교반을 실온에서 16시간 동안 계속하였다. 형성된 결정성 혼탁액을 여과하고 황색 습윤 케이크를 t-부틸 메틸 에테르(150 mL)로 세척하여 화합물 A의 HCl 염을 제공하였다.

[0217] THF(700 mL) 중의 화합물 A의 미가공 HCl 염(100 g, 207 mmol)의 혼탁액을 물(600 mL) 중의 탄산 나트륨(34.8 g, 414 mmol, 2 당량)의 용액으로 처리하였다. 0.5시간 동안 추가적 물(800 mL)을 첨가하고 결정화를 실온에서 2시간 동안 완료하였다. 생성물을 여과하여 THF(150 mL) 및 물(300 mL)의 혼합 용매로 세척하고, 이어서 물(300 mL)로 세척한 후에 2-프로판올(200 mL)로 세척하였다. 습윤 케이크 생성물을 아세톤(1480 mL)에 용해하고 용액을 470 mL의 부피로 농축하였다. 이어서, 2-프로판올(600 mL)을 일정 부피 중류로 첨가하였다. 결정성 혼탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하고 여과하고 2-프로판올로 세척하고 50 °C에서 10 mbar 미만에서 24시간 동안 건조하여 순수한 화합물 A를 제공하였다.

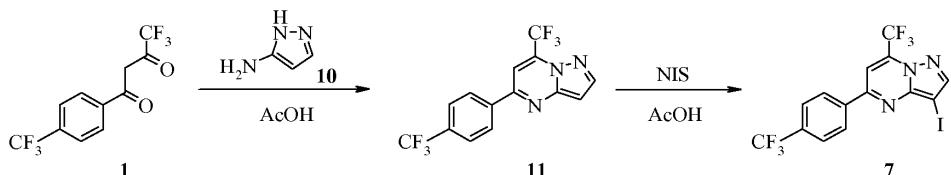
[0218] 실시예 6

[0219] 이 실시예는 화합물 A의 제조 방법을 예시한다.

[0220] MeTHF(145 mL) 중의 화합물 7(36.0 g), 구리(I) 요오드화물(334 mg), 비스-(트라이페닐포스핀)-팔라듐(II)-다이클로라이드(557 mg), 트라이페닐포스핀(414 g) 및 트라이에틸아민(25.5 mL)의 용액을 70 내지 75 °C에서 2 내지 3시간 동안 5-에틴일파리딘-2-일아민(화합물 9, 실시예 11에 따라 제조됨, 1.1 당량)의 MeTHF 용액으로 처리하고, 이어서 생성된 혼탁액을 70 내지 75 °C에서 추가적 5 내지 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 °C로 냉각하고 물(150 mL) 및 25 % 수산화 암모늄 수용액(30 mL)로 처리하였다. 2상 혼합물을 30분 동안 교반한 후에 충을 20분 동안 분리하였다. 수층을 제거하고 MeTHF층을 2회 물(150 mL) 및 25 % 수산화 암모늄 수용액(30 mL)의 혼합물로 세척하였다. 이어서, MeTHF층을 물(3x150 mL)로 세척하였다. 유기층을 연마 여과(polish filtering)하고, 여과액을 n-트라이부틸포스핀(1.00 mL)으로 처리하였다. 이어서, MeTHF를 중류하여 제거하고 이소프로판올(총 500 mL)로 대기압에서 완전히 대체하였다. 생성된 혼탁액(약 250 mL)을 가열하여 환류하고 환류에서 2시간 동안 교반하고 이어서 실온으로 밤새 냉각하였다. 생성물을 여과하고 2회 나눈 이소프로판올(50 mL)로 세척하였다. 습윤 결정을 50 °C에서 30 mbar 미만에서 일정 중량까지 건조하여 99.7 %(HPLC, 면적%)의 순도를 가지는 적색 결정으로 화합물 A(29.45 g, 화합물 7을 기준한 수율 84 %)를 수득하였다.

[0221] 실시예 7

[0222] 이) 실시예는 화합물 7의 제조 방법을 예시한다.



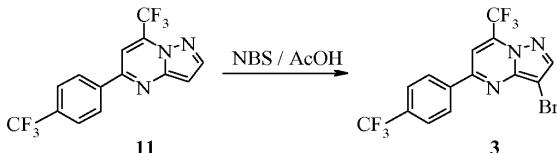
[0223]

[0224] 온도계, 기계식 교반기 및 불활성 가스 공급기를 갖춘 4구 등근 바닥 플라스크(1.5 L)를 아세트산(250 mL) 중의 화합물 1(85.2g, 300 mmol)의 용액으로 충전하였다. 이 혼합물에 3-아미노파라졸(화합물 10, 19.3 g, 232 mmol) 및 아세트산(270 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(550 mL)을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 생성된 슬러리를 20시간 동안 에이징(aging)하였다. 고체를 여과하고 물(300 mL)로 세척한 후에 50 °C에서 10 mbar 미만에서 72시간 동안 건조하여 화합물 11(74 g)을 수득하였다.

[0225] 온도계, 기계식 교반기 및 불활성 가스 공급기를 갖춘 4구 등근 바닥 플라스크(1.5 L)를 아세트산(715 mL) 중의 화합물 11(71.3 g, 215 mmol)의 용액으로 충전하였다. N-요오드석신이미드(NIS, 53.52 g, 226 mmol, 1.05 당량)를 1회에 첨가하고 이 황색 혼탁액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(715 mL)로 희석하여 생성물을 침전시켰다. 슬러리를 20시간 동안 에이징하였다. 생성물을 여과하고 물(680 mL)로 세척하고 50 °C에서 10 mbar 미만에서 48시간 동안 건조하여 화합물 7(96.7 g)을 수득하였다.

[0226] 실시예 8

[0227] 이) 실시예는 화합물 3의 제조 방법을 예시한다.

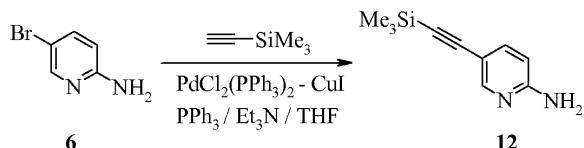


[0228]

[0229] AcOH(10 mL) 중의 화합물 11(1.0 g, 3.0 mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드(NBS, 0.58 g, 3.2 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 물(10 mL)로 희석하였다. 황색 혼탁액을 5 °C로 냉각하고 0.5 시간 동안 교반한 후에 여과하였다. 결정성 생성물을 물(20 mL)로 세척한 후에 16시간 동안 40 °C/20 mb에서 건조하여 100 %의 순도(HPLC, 면적%)를 가지는 화합물 3(1.15 g)을 수득하였다.

[0230] 실시예 9

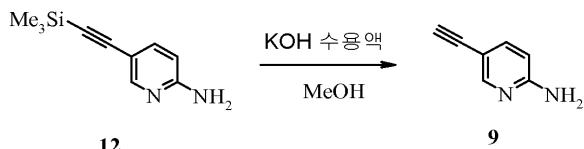
이 실시예는 화합물 12의 제조 방법을 예시한다.



온도계, 기계식 교반기 및 불활성 가스 공급기를 갖춘 4구 등근 바닥 플라스크(1.5 L)를 연속적으로 트라이에틸아민(950 mL), 2-아미노-5-브로모페리딘(화합물 6, 100 g, 566.4 mmol), 비스-(트라이페닐포스핀)-팔라듐(II)-다이클로라이드(8.11 g, 11.3 mmol, 0.02 당량), 트라이페닐포스핀(6.26 g, 22.7 mmol, 0.04 당량), 및 구리(I) 요오드화물(2.2 g, 11 mmol, 0.02 당량)로 충전하였다. 교반된 혼합물에 트라이메틸실릴아세틸렌(96.5 g, 963 mmol, 1.7 당량)을 첨가하였다. 생성된 짙은 갈색 혼탁액을 75 °C에서 17시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각하자마자, 반응 혼합물을 디칼리트(40 g)를 통해 트라이에틸아민(300 mL)의 도움으로 여과하였다. 여과액은 50 °C에서 200 mbar의 감압하에 약 600 mL의 부피까지 증발한 후에, 200 내지 180 mbar에서 n-헵탄(850 mL)으로 일정 부피 교환을 하였다. 실온으로 냉각하자마자, 추가적 n-헵탄(200 mL)을 첨가하고 결정화를 실온에서 16시간 동안 완료하였다. 생성물을 여과하고 n-헵탄(400 mL)으로 세척하고 45 °C에서 10 mbar 미만에서 3시간 동안 건조하여 미가공 화합물 12(90.4 g)를 수득하였다. 미가공 화합물 12를 컬럼 크로마토그래피(실리카겔)에 의해 에틸 아세테이트 및 n-헵탄(2:1, v/v)으로 용리하여 화합물 12(83.4 g)를 수득하였다.

실시예 10

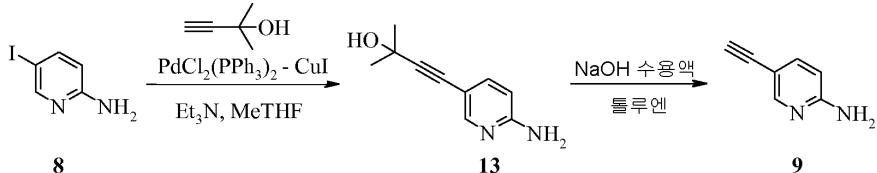
이 실시예는 화합물 9의 제조 방법을 예시한다.



온도계, 기계식 교반기 및 불활성 가스 공급기를 갖춘 4구 둥근 바닥 플라스크(1.5 L)를 화합물 12(80 g, 420.3 mmol), 에탄올, 및 물(10 mL) 중의 수산화 칼륨(2.7 g, 41.1 mmol, 0.1 당량) 용액으로 충전하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50 °C에서 260 내지 230 mbar하에 농축하여 용매(약 500 mL)를 제거하였다. 물(750 mL)을 첨가하고 잔류하는 EtOH를 60 °C에서 65 mbar하에 증발하였다. 혼합물을 1회 750 mL의 에틸아세테이트로, 2회 250 mL의 에틸아세테이트로 총 1250 mL의 에틸아세테이트로 추출하였다. 일부 불용성 물질을 포함하는 결합된 유기상을 황산 나트륨(80 g)으로 건조하고 여과하고, 습윤 케이크를 에틸 아세테이트(50 mL)로 세척하였다. 여과액을 감압(240 mbar)하에 50 °C에서 약 350 mL의 부피까지 증발하였다. n-헵탄(700 mL)을 일정 부피 교환으로 50 °C에서 240 내지 210 mbar하에 첨가하였다. 추가적 n-헵탄(100 mL)을 첨가하고 결정화를 실온에 1시간 동안 완료하였다. 생성물을 여과하고 n-헵탄(350 mL)으로 세척하고 실온에서 10 mbar 미만에서 3시간 동안 건조하여 화합물 9(49 g)를 수득하였다.

실시예 11

이 실시예는 화합물 9의 제조 방법을 예시한다.



MeTHF(220 mL) 중의 2-아미노-5-요오드파리딘(48.0 g), 구리(I) 요오드화물(520 mg), 비스-(트라이페닐포스핀)-팔라듐(II)-다이클로라이드(765 mg), 및 트라이에틸아민(32.0 g)의 용액을 48 내지 52 °C에서 2 내지 3시간 동안 MeTHF(40 mL) 중의 2-메틸-3-부틴-2-올(30.0 g)의 용액으로 처리하고, 이어서 생성된 혼탁액을 50 °C에서 추가적 3시간 동안 동안 교반하였다. 혼합물을 25 내지 30 °C로 냉각하고 물(160 mL) 및 25 % 수산화 암모늄 수용액(40 mL)로 처리하였다. 2상 혼합물을 25 내지 30 °C에서 20분 동안 교반한 후에 층을 20분 동안 분리하였다.

수증을 제거하고 MeTHF(2x80 mL)로 역추출하였다. 결합된 유기층을 물로 희석하고, 생성된 혼합물을 37 % 수성 염산(약 43 g)으로 pH 1로 산성화하였다. 수증을 포함하는 하부 생성물을 제거하고 MeTHF층을 물(1x100 mL)로 추출하였다. 결합된 수증으로부터 MeTHF를 감압(200 내지 80 mbar)하에 증류하여 제거하였다. 이어서 생성된 수증의 pH를 15 내지 20 °C에서 28 % 수산화 나트륨 수용액(약 37 g)의 첨가에 의해 pH 9 내지 10으로 조정하였다. pH 5에서 생성물이 침전하기 시작했다. 생성된 혼탁액을 2시간 동안 15 내지 20 °C에서 교반하고, 생성물을 여과하고 2회 분량의 물(총 300 mL)로 세척하였다. 습윤 결정성 덩어리(약 46 g)를 40 °C에서 30 mbar 미만에서 일정 중량까지 건조하여 화합물 13(33.56 g, 87 % 수율)을 99.5 %(HPLC, 면적%)의 순도를 가지는 황베이지 색 결정으로 수득하였다.

[0242]

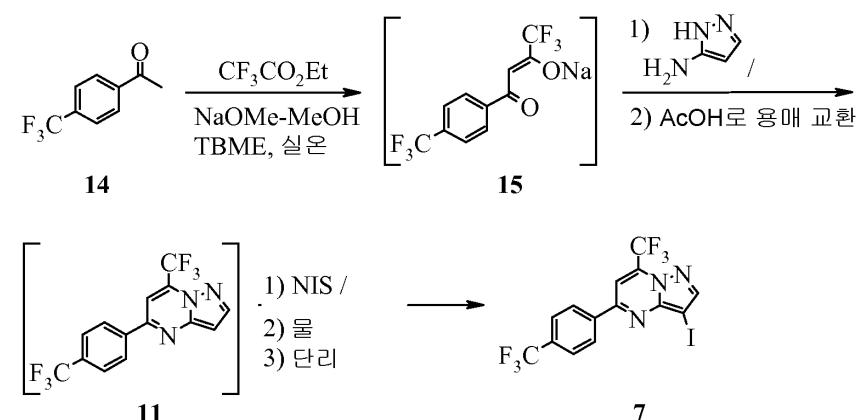
톨루엔(170 mL) 중의 화합물 13(17.10 g) 및 수산화 나트륨(12.2 g)의 혼탁액을 감압(약 750 mbar)하에 95 내지 102 °C로 30 내지 60분 동안 가열하였다(제킷 온도(jacket temperature): 약 110 °C). 이어서, 혼합물을 이 온도에서 4 내지 7시간 동안 교반하였다. 전환이 완료되자마자(2 % 미만의 출발 물질까지), 혼합물을 80 내지 86 °C로 냉각하고 이 온도에서 3회 물(45 mL 및 2x30 mL)로 세척하였다. 결합된 수증을 실온에서 MeTHF(80 mL)로 역추출하였다. 이어서, 결합된 톨루엔 및 MeTHF층을 거의 건조한 상태로 농축하였다. 잔사를 MeTHF(120 mL)에 용해하고 이어서 연마 여과하였다. 여과 케이크를 MeTHF(2x25 mL)로 세척하여 6.4 %(w/w)의 순도 분석을 가지는 화합물 9의 용액(157.16 g)을 제공하여 88 %의 보정 수율을 수득하였다.

[0243]

실시예 12

[0244]

이 실시예는 화합물 4의 제조를 위한 "원-포트" 방법을 예시한다.



[0245]

에를렌마이어 플라스크(250 mL, 건조하고 깨끗한 상태)에 4'-트라이플루오로-메틸아세토페논(화합물 14, 45.32 g) 및 tert-부틸 메틸 에테르(MTBE, 94.8 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 질소하에 10 내지 20 분 동안 교반하여 투명한 용액을 수득하였다. 용액을 첨가 깔때기(250 mL)에 옮겨 담았다.

[0247]

동근 바닥 플라스크(500 mL, 건조하고 깨끗한 상태)에 메톡사이드 나트륨의 메탄올(25 중량%) 용액(70.0 g) 및 에틸 트라이플루오로아세테이트(39.52 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 교반하고 20 °C로 냉각하였다. 4'-트라이플루오로메틸아세토페논 용액을 15 내지 30분 후에 첨가하였다. 에를렌마이어 플라스크(250 mL)를 MTBE(7.4 g)로 세척하고, 세척액을 동일한 첨가 깔때기를 통해 배취에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 20±5 °C에서 3 내지 4시간 동안 교반하여 화합물 14에서 화합물 15로 전환을 완료하였다. 용액을 빙초산(336 g) 및 3-아미노피라졸(19.42 g)이 들어있는 3구 동근 바닥 플라스크(1000 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40 내지 50 °C에서 질소하에 2시간 동안 교반하여 화합물 15에서 화합물 11로 전환을 완료하였다. 배취를 대기압하에 가열하여 용매(약 344 g)를 증류하여 제거하였다(최종 포트 온도: 약 115 °C). 배취에 빙초산(105 g)을 첨가하고, 상압 증류를 용매(약 105 g)가 수집될 때까지 계속하였다(최종 포트 온도: 약 123 °C). 혼합물을 40±5 °C로 냉각하여 아세트산 중의 미가공 화합물 11의 용액을 수득하였다.

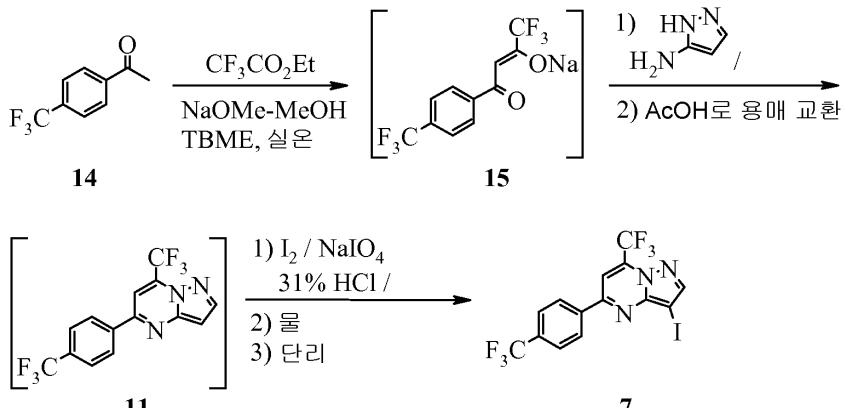
[0248]

오버헤드 교반기, 열전대 및 깔때기를 갖춘 4구 재킷형 동근 바닥 플라스크(jacketed round bottom flask, 2000 mL)에 NIS(62.3 g) 및 빙초산(336 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40 °C에서 미가공 화합물 11의 용액을 첨가하면서 교반하였다. 교반을 40±5 °C에서 3 내지 4시간 동안 계속하였다. 이어서, 배취 온도를 65±5 °C로 상승시키고 티오황산 나트륨의 수용액(750 g, 740 mL의 물 중 13.7 g의 티오황산 나트륨)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65±5 °C에서 1시간 동안 교반하고 20 °C로 냉각하고 2시간 동안 에이징하였다. 고체를 조대 여과 깔때기(600 mL)를 통해 여과하였다. 습윤 케이크를 물(700 g)로 세척하고 65±5 °C에서 진공하에 15시간 이

상 동안 건조하여 화합물 7(104g)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

[0249] 실시예 13

[0250] 이 실시예는 화합물 7을 제조하기 위한 또 다른 "원-포트" 방법을 예시한다.



[0251]

[0252] 에를렌마이어 플라스크(250 mL, 건조하고 깨끗한 상태)에 4'-트라이플루오로-메틸아세토페논(화합물 14, 45.32 g) 및 tert-부틸 메틸 에테르(MTBE, 94.8 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 °C에서 질소하에 10 내지 20 분 동안 교반하여 투명한 용액을 제공하였다. 용액을 첨가 깔때기(250 mL)에 옮겨 담았다.

[0253]

동근 바닥 플라스크(500 mL, 건조하고 깨끗한 상태)에 메톡사이드 나트륨의 메탄올(25 중량%) 용액(70.0 g) 및 에틸 트라이플루오로아세테이트(39.52 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 교반하고 20 °C로 냉각하였다. 4'-트라이플루오로메틸아세토페논 용액을 15 내지 30분 동안 첨가하였다. 에를렌마이어 플라스크(250 mL)를 MTBE(7.4 g)로 세척하고, 세척액을 동일한 첨가 깔때기를 통해 배취에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 20±5 °C에서 3 내지 4시간 동안 교반하여 화합물 14에서 화합물 15로의 전환을 완료하였다. 용액을 빙초산(315 g)이 들어있는 3구 동근 바닥 플라스크(1000 mL)에 첨가하였다. 혼합물에 메탄올(49 g) 중의 3-아미노피라졸(19.42 g)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40 내지 50 °C에서 질소하에 2시간 동안 교반하여 화합물 15에서 화합물 11로의 전환을 완료하였다. 배취를 대기압하에 가열하여 용매(약 316 g)를 증류하여 제거하였다(최종 포트 온도: 약 115 °C). 배취에 빙초산(189 g)을 첨가하고, 상압 증류를 용매(약 165 g)가 수집될 때까지 계속하였다(최종 포트 온도: 약 126 °C). 배취를 40±5 °C로 냉각하여 아세트산 중의 미가공 화합물 11의 용액을 수득하였다.

[0254]

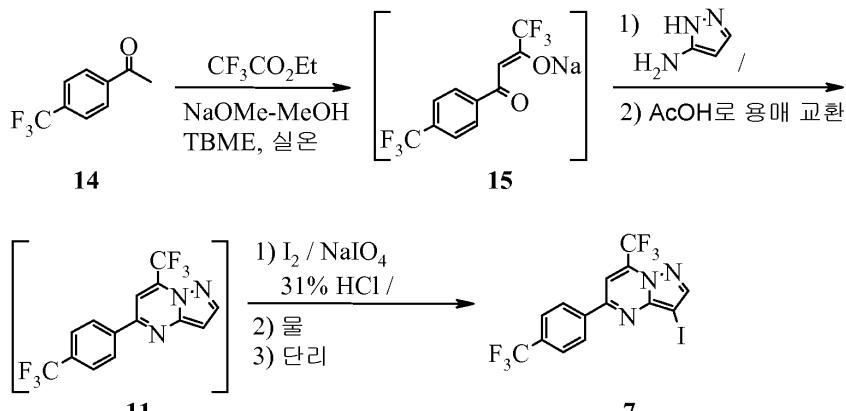
오버헤드 교반기, 열전대 및 깔때기를 갖춘 4구 재킷형 동근 바닥 플라스크(2000 mL)에 요오드(33.6 g), 과옥소산 나트륨(8.82 g) 및 빙초산(168 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40 °C에서 미가공 화합물 11의 용액을 첨가하면서 교반하였다. 15분 동안 31 % 수성 염산(47.5 g)을 배취 온도를 40±5 °C로 유지하면서 추가적 깔때기를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 40±5 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 배취 온도를 65±5 °C로 상승시키고 교반을 추가적 1시간 동안 계속하여 반응을 완료하였다. 반응 혼합물을 40 °C로 냉각하고 30 내지 60분 동안 물(180 g)을 40±5 °C에서 첨가하였다. 1시간 동안 20 °C 냉각 후에, 티오휙산 나트륨의 수용액(375 g, 360 mL의 물 중 15.1 g의 티오휙산 나트륨)을 20 °C에서 30 내지 60분 동안 첨가하였다. 배취를 2시간 동안 20 °C에서 교반한 후에 조대 여과 깔때기(600 mL)를 통해 여과하였다. 습윤 케이크를 물(360 g)로 세척하고 65±5 °C에서 진공하에 15시간 이상 동안 건조하여 화합물 7(105g)을 밝은 황색 고체로 수득하였다.

[0255]

실시예 14

[0256]

이 실시예는 미가공 화합물 A의 제조 방법을 예시한다.



[0257]

[0258]

냉각기, 기계식 교반기, 환류 응축기, 아르곤 주입구, 열전대 및 격막을 갖춘 수지 플라스크(300 mL)를 2-아미노-5-브로모파리딘(34.06 g, 1.2 당량), (PPh₃)₂PdCl₂(2.76 g, 2.4 몰%), PPh₃(2.06 g, 4.8 몰%), CuI(0.75 g, 2.4 몰%), TEA(트라이에틸아민, 257 g, 15.5 당량)으로 충전하였다. 혼합물을 20 °C에서 교반하여 황색 슬러리를 수득하고, 이어서 75 °C로 가열하였다. 혼합물에 TMS-아세틸렌(21.3 g, 1.32 당량)을 일부씩 첨가하였다. 총 충전량을 거의 동등한 부분으로 4개로 나누고, 이를 t = 0, 2, 4 및 6시간에 첨가하였다. TMS-아세틸렌 첨가를 완료한 후에(총 15 내지 22시간), 배취를 75 °C로 9 내지 17시간 동안 유지하였다. 배취를 30 °C로 냉각하였다. 거의 최소한의 교반 부피를 증류하기 위한 진공 증류를 수행하였다(증류 종점: 50 °C 미만의 재킷, 약 30 °C의 배취, 100 mbar). 재킷을 20 °C로 냉각하도록 설정하고 DMF(177 g)를 첨가하였다. 배취를 셀라이트 함침 디스크(celite impregnated disk)를 통해 가압 여과하고 플라스크 및 케이크를 DMF(71 g)로 세척하여 미가공 화합물 12의 용액을 수득하였다.

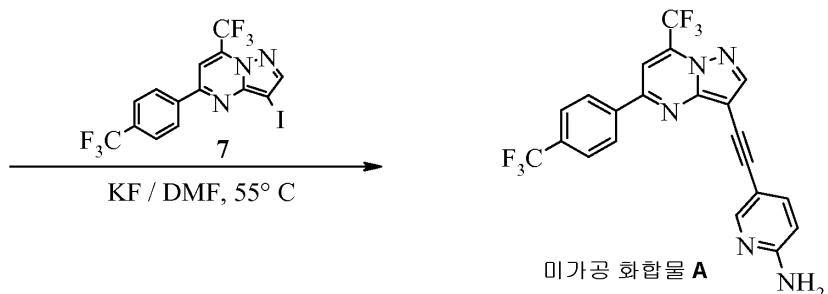
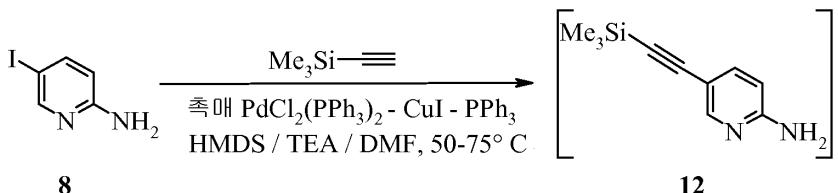
[0259]

기계식 교반기, 열전대, 아르곤 주입구 및 스토퍼를 갖춘 재킷형 반응기(500 mL)를 화합물 7(75.0 g, 1.0 당량, 제한 시약), 불화 칼륨(12.6 g, 1.32 당량), TEA(1.66 g, 10 몰%), 및 DMF(107 g)로 충전하였다. 혼합물을 교반하여 탁한 황색 내지 녹색의 슬러리를 수득하였다. 이 혼합물에 화합물 12의 용액을 모두 첨가하였다. 배취를 1 °C/분으로 40 °C로 가열한 후에 0.25 °C/분으로 추가로 55 °C로 가열하였다. 배취를 55 °C에서 2시간 동안 유지하였다. 배취를 20 °C로 냉각하고 물(1240 g)을 15±5 °C에서 천천히 첨가하여 녹슨 오렌지색 슬러리를 수득하였다. 생성된 혼합물을 교반하고 2시간 동안 15 °C에서 유지하여 진한 혈적색의 슬러리를 수득하였다. 고체를 여과하였다. 반응기 및 습윤 케이크를 물(450 g)로 세척하였다. 케이크를 50 °C에서 진공하에 공기 블리드(air bleed)로 밤새 건조하여 미가공 화합물 A를 짙은 적색의 약간 덩어리진 분말로 수득하였다.

[0260]

실시예 15

[0261] 이 실시예는 미가공 화합물 A의 다른 제조 방법을 예시한다.



[0262]

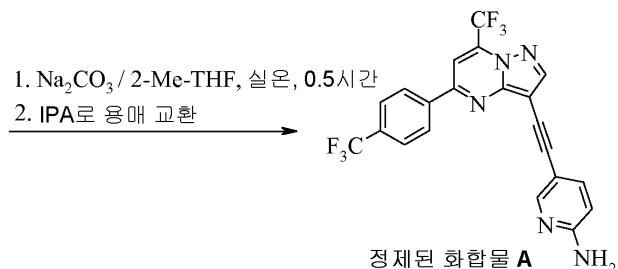
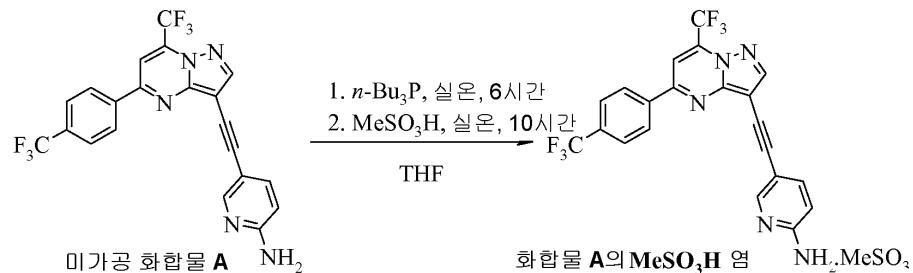
[0263] 냉각기, 기계식 교반기, 환류 응축기, 아르곤 주입구, 열전대 및 격막을 갖춘 수지 플라스크(300 mL)를 2-아미노-5-요오드페리딘(11.1 g, 1.15 당량), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (0.737 g, 2.4 몰%), PPh_3 (0.551, 4.8 몰%), CuI (0.20 g, 2.4 몰%), DMF(*N,N*-다이메틸포름아미드, 94.4 g)로 충전하였다. 혼합물을 20 °C에서 교반하여 옅은 호박색 혼탁액을 수득하였다. 혼합물을 1,1,1,3,3,3-헥사메틸다이실라잔(0.24 당량)으로 충전하였다. 생성된 짙은 호박색 용액에 TEA(트라이에틸아민, 13.3 g, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C로 가열하고 TMS-아세틸렌(4.94 g, 1.15 당량)을 일부씩 첨가하였다. 총 충전량을 거의 동등한 부분으로 2개로 나누고, 이를 $t = 0$ 및 1시간에 첨가하였다. TMS-아세틸렌 첨가를 완료한 후에(총 4시간), 배취를 50 °C로 3시간 동안 유지하고, 이어서 20 °C로 냉각하여 미가공 화합물 12의 용액을 수득하였다.

[0264] 배취를 화합물 7(20.0 g, 1.0 당량), 불화 칼륨(4.32 g, 1.70 당량)으로 충전하였다. 깔때기에 남아있는 고체를 DMF(약 5 mL)로 세척하였다. 배취를 1 °C/분으로 40 °C로 가열한 후에 0.25 °C/분으로 추가로 55 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 55 °C에서 2시간 동안 유지하고 20 °C로 냉각한 후에 배취 온도를 15±5 °C에서 유지하면서 물(330 g)을 약 30분 동안 천천히 첨가하였다. 녹슨 오렌지색 슬러리를 형성하고, 이는 짙은 혈적색으로 젖어졌다. 배취를 교반하고 2시간 동안 15 °C에서 유지한 후에 여과하였다. 반응기 및 습윤 케이크를 물(120 g)로 세척하였다. 케이크를 50 °C에서 진공하에 공기 블리드로 밤새 건조하여 미가공 화합물 A를 짙은 적색의 자유 유동성 분말로 수득하였다.

[0265] 실시예 16

[0266]

이 실시예는 순수한 화합물 A의 제조 방법을 예시한다.



[0267]

[0268]

오버헤드 교반기, 온도 프로프, 환류 응축기 및 질소 주입구를 갖춘 4구 재킷형 반응기(반응기 1, 500 mL)를 미 가공 화합물 A(35.78 g, 80 mmol, 1.0 당량) 및 THF(160 mL, 140.8 g)로 충전하였다. 교반을 개시하여 짙은 갈색 용액을 수득하고, n-트라이부틸포스핀(20 mL, 16.2 g, 80 mmol, 1.0 당량)을 주사기를 통해 약 5분 동안 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 메탄설휠산(8 mL, 11.8 g, 120 mmol, 1.5 당량)을 약 5분 동안 적가하였다. 황갈색 슬러리를 실온에서 10시간 동안 교반하고 미세 유리 여과기(350 mL)를 통해 여과하고 황색 습윤 케이크를 THF(2 x 30 mL, 26.4 g)로 세척하였다. 메탄설휠산염을 40 °C에서 완전한 진공하에 밤새 건조하여 28.19 g을 수득하였다.

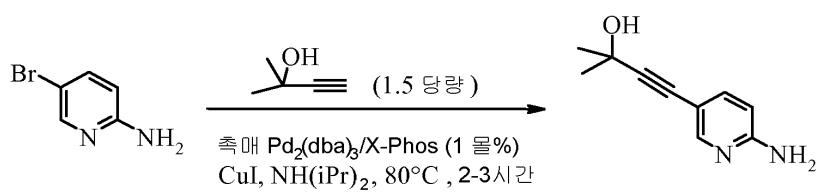
[0269]

전조한 염을 반응기(반응기 2, 500 mL)에 충전하고, 2-MeTHF(220 mL, 189.2 g)를 첨가하였다. 교반을 개시하여 황색 슬러리를 수득하였다. 에를렌마이어 플라스크에서 탄산 나트륨(12.71 g, 120 mmol, 1.5 당량)을 탈이온(DI)수(140 mL, 140 g)에 용해하고, 이 염기성 용액을 황색 슬러리에 적가하였다. 첨가의 과정 동안 고체를 용해하여 짙은 갈색 용액을 수득하였다(9 초과의 pH). 2상 용액을 실온에서 약 30분 동안 교반하고, 배취를 셀라이트 함침 디스크를 통해 여과하였다. 플라스크 및 셀라이트 베드를 MeTHF(2 x 30 mL, 25.8 g)로 세척하였다. 여과액 및 세척액을 반응기로 돌려 보내고, 층을 분리하였다. 하부 수층을 빼내고, 상부 유기층을 탈이온수(140 mL, 140 g)로 세척하였다. 유기층을 깨끗한 반응기(반응기 3, 500 mL)에 다시 충전하고, 용매를 감압(620 mbar, 재킷 온도: 70 °C)하에 중류물이 약 100 mL(약 80 g) 수집될 때까지 중류하였다. 진공을 해제하고, 2-프로판올(100 mL, 78.5 g)을 배취에 약 15분 동안 적가하였다. 중류를 감압(530 mbar, 재킷 온도: 70 °C)하에 약 190 mL(약 160 g)의 중류액을 수집할 때까지 계속하였다. 진공을 다시 해제하고, 2-프로판올(160 mL, 125.6 g)을 약 15분 동안 적가하였다. 추가적 중류를 감압(400 mbar, 재킷 온도: 70 °C)하에 수행하여 추가적 중류액을 약 160 mL(약 130 g) 제거하였다. 진공을 마지막으로 해제하고, 2-프로판올(160 mL, 125.6 g)을 배취에 약 15분 동안 적가하였다. 혼합물을 약 80 °C로 가열하고 2시간 동안 교반한 후에 20 °C로 냉각하였다. 밝은 오렌지색 슬러리를 이 온도에서 10시간 동안 교반하고, 생성물을 미세 유리 여과기(350 mL)로 여과하였다. 습윤 케이크를 2-프로판올(2 x 30 mL, 23.6 g)로 세척하고, 생성물을 50 °C에서 완전한 진공하에 밤새 건조하여 정제된 화합물 A(21.8 g)를 수득하였다.

실시예 17

[0271]

이 실시예는 화합물 6으로부터 화합물 13의 제조 방법을 예시한다.



[0272]

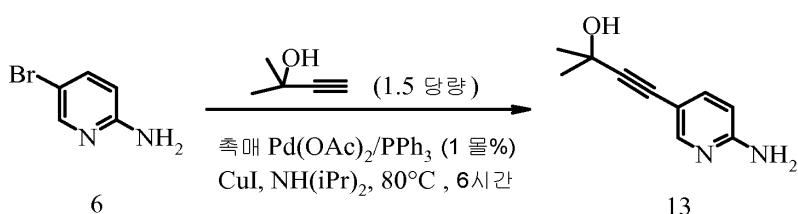
[0273]

4구 플라스크(100 mL)를 5-브로모-2-아미노피리딘(5 g, 28.9 mmol) 및 다이이소프로필아민(61.8 mL, 433 mmol, 15 당량)으로 충전하였다. 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(132 mg, 144 μmol, 1 몰% Pd), X-인(165 mg, 347 μmol, 1.2 몰%), 구리 요오드화물(110 mg, 578 μmol, 2 몰%) 및 2-메틸-3-부틴-2-올(3.65 g, 43.3 mmol, 1.5 당량)을 연속적으로 첨가하면서 혼합물을 아르곤 도입시 탈기하였다. 반응 혼합물을 80 °C로 가열하고 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 가열을 중단하고, 흑색 혼탁액을 수조에서 주위 온도로 냉각하였다. 이 혼탁액에 2-MeTHF(30 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수상을 2-MeTHF(50 mL)로 세척하고 유기상을 물(50 mL)로 세척하였다. 결합된 유기상으로부터 용매를 진공하에 제거하여 건조하였다. 짙은 색의 잔사를 물 중에서 혼탁화하고, HCl(4 mL, 25 %)을 첨가하고(pH 1까지), 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 짙은 색 불용성 잔사를 여과하여 제거하고, 황색 용액을 NaOH(4 mL, 32 %, pH 10)로 처리하고, 그 결과 결정화를 개시하였다. 혼탁액을 30분 동안 교반하고, 결정을 여과로 제거하고 물로 세척하고 일정 중량까지 진공하에 건조하여 화합물 13을 황색 결정으로 수득하였다(4.8 g, 93 % 수율, 98.5 % 면적%, HPLC).

[0274] 실시예 18

[0275]

이 실시예는 화합물 6으로부터 화합물 13의 또 다른 제조 방법을 예시한다.



[0276]

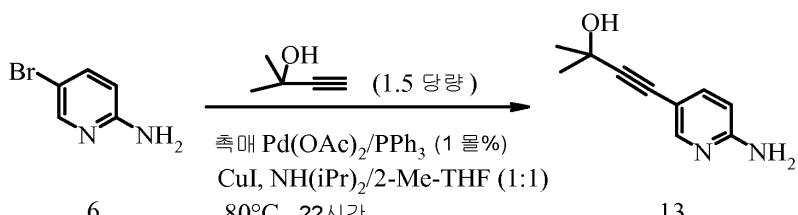
[0277]

4구 플라스크(100 mL)를 5-브로모-2-아미노피리딘(5 g, 28.9 mmol) 및 다이이소프로필아민(61.8 mL, 433 mmol, 15 당량)으로 충전하였다. 팔라듐(II) 아세테이트(64.9 mg, 289 μmol, 1 몰%), 트라이페닐포스핀(303 mg, 1.16 mmol, 4 몰%) 및 구리 요오드화물(110 mg, 578 μmol, 2 몰%)을 첨가하면서 혼합물을 아르곤 도입시 탈기하고, 반응 혼합물을 80 °C로 가열하였다. 이 온도에서 2-메틸-3-부틴-2-올(3.65 g, 43.3 mmol, 1.5 당량)을 15분 동안 첨가하고, 반응 혼합물을 이 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 이어서, 가열을 중단하고, 흑색 혼탁액을 수조에서 주위 온도로 냉각하였다. 이 혼탁액에 2-MeTHF(30 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수상을 2-MeTHF(30 mL)로 세척하고 유기상을 염수(30 mL)로 세척하였다. 결합된 유기상으로부터 용매를 진공하에 제거하여 건조하였다. 짙은 색의 잔사를 HCl(20 mL, 2 M수용액) 중에서 혼탁화하여 pH를 1로 조정하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 짙은 색 불용성 잔사를 여과하여 제거하고, 황색 용액을 NH₃(수용액, 25 %, 4 mL, pH 8.5 내지 9)로 처리하고, 그 결과 결정화를 개시하였다. 혼탁액을 20분 동안 교반하고, 결정을 여과로 제거하고 물(8 mL)로 세척하고 일정 중량까지 진공하에 건조하여 화합물 13을 베이지색 결정으로 수득하였다(4.7 g, 92 % 수율, 99.2 면적%, HPLC).

[0278] 실시예 19

[0279]

이 실시예는 화합물 6으로부터 화합물 13의 또 다른 제조 방법을 예시한다.



[0280]

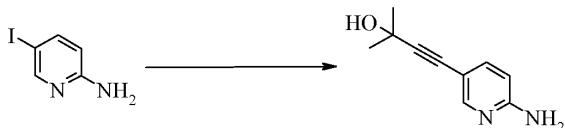
[0281]

4구 플라스크(650 mL)를 5-브로모-2-아미노피리딘(30 g, 173.4 mmol), 다이이소프로필아민(185 mL, 1.3 mol, 7.5 당량) 및 2-MeTHF(180 mL)로 충전하였다. 팔라듐(II) 아세테이트(389 mg, 1.73 mmol, 1 몰% Pd), 트라이페닐포스핀(1.82 g, 6.94 mmol, 4 몰%) 및 구리 요오드화물(660 mg, 3.47 mmol, 2 몰%)을 연속적으로 첨가하면서 혼합물을 아르곤 도입시 탈기하고, 반응 혼합물을 80 °C로 가열하였다. 이 온도에서 30분 동안 2-메틸-3-부틴-2-올(21.9 g, 260 mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 추가적 21.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 가열을 중단하고, 흑색 혼탁액을 수조에서 주위 온도로 냉각하였다. 짙은 색 혼탁액에 물(100 mL) 및 2-MeTHF(100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 디칼리트로 여과하였다. 이어서, 상을 분리하고, 유기상을 염수(200

mL)로 세척하고, 수상을 2-MeTHF(250 mL)로 세척하였다. 결합된 유기상으로부터 용매를 진공하에 제거하여 갈색 고체를 수득하고, 이를 물(200 mL) 중에서 혼탁화하였다. 생성된 혼탁액을 HCl(25 %, 24 mL, pH 1)로 처리하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 흑색 침전물을 여과로 제거하고, 모액을 햅탄(100 mL)으로 처리하였다. 이어서, 상을 분리하고, 수상을 NH₃(수용액, 25 %, 30 mL)로 처리하고, pH를 10으로 조정하고, 그 결과 생성물이 침전하였다. 혼탁액을 30분 동안 교반하고, 결정을 여과하여 제거하고 연속적으로 물(50 mL) 및 햅탄(10 mL)으로 세척하고 일정 중량까지 진공하에 건조하여 화합물 13을 황색 고체로 수득하였다(26.5 g, 85 % 수율, 98 면적%, HPLC).

실시예 20

이 실시예는 화합물 8로부터 화합물 13의 제조 방법을 예시한다.



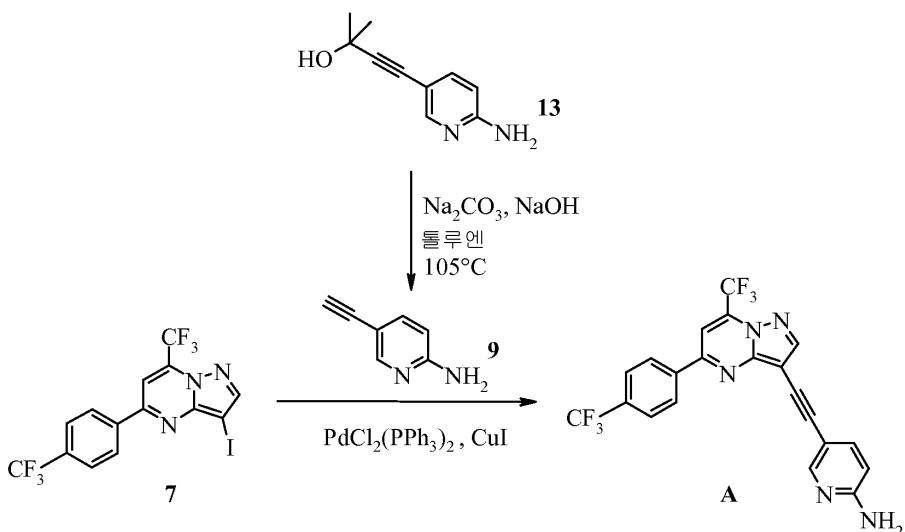
8

13

MeTHF(220 mL) 중의 아미노-5-요오드파리딘(48.0 g), 구리(I) 요오드화물(520 mg), 비스-(트라이페닐 포스핀)-팔라듐(II)-다이클로라이드(765 mg), 및 트라이에틸아민(38.0 g)의 용액을 48 내지 54 °C에서 1 내지 2시간 이내에 MeTHF(40 mL) 중의 2-메틸-3-부틴-2-올(30.0 g)의 용액으로 처리하고, 생성된 혼탁액을 50 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25 내지 30 °C로 냉각한 후에 물(80 mL) 및 25 % 수산화 암모늄 수용액(40 mL)으로 처리하였다. 2상 혼합물을 25 내지 30 °C에서 20분 동안 교반하고, 층을 20분 동안 분리하였다. 수층을 제거하고, 유기층을 물(40 mL) 및 25 % 수산화 암모늄 수용액(40 mL)으로 세척하였다. 결합된 수층을 MeTHF(100 mL)로 역추출하였다. 결합된 유기층을 물(30 mL)로 세척한 후에 감압하에 약 80 mL의 잔사 부피로 농축하였다. 이어서 톨루엔(500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 감압하에 약 400 mL의 잔사 부피로 농축하였다. 혼합물을 이소프로판올(60 mL) 및 트라이부틸 포스핀(2 mL)으로 처리하였다. 혼탁액을 환류 온도로 가열하여 투명한 액체를 수득한 후에 5시간 이내에 0 °C로 냉각하여 생성물을 결정화하였다. 생성된 혼탁액을 0 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고 톨루엔(80 mL)으로 세척하였다. 습윤 결정을 50 °C에서 30 mbar 미만에서 일정 중량 까지 건조하여 99.9 %의 순도(HPLC, 면적 %) 및 100.0 %의 순도 분석(HPLC, w/w%)을 가지는 화합물 13(32.8 g, 85 % 수율)을 얻은 황색 결정으로 수득하였다.

실시예 21

이 실시예는 화합물 13으로부터 화합물 A의 제조 방법을 예시한다.



[0288]

[0289]

톨루엔(200 mL) 중의 화합물 13(17.6 g), 탄산 나트륨(23.0 g) 및 수산화 나트륨(3.0 g)의 혼탁액을 감압(약 800 mbar)하에 100 내지 105 °C로 가열한 후에 이 온도에서 6 내지 10시간 동안 교반하였다. 반응시, 중류한 톨루에을 연속적으로 새로운 톨루에으로 부과를 일정하게 유지하면서 대체하였다. 전환율 완료하자마자(2 % 미

만의 출발 물질까지), 혼합물을 50 °C로 냉각하고 툴루엔의 절반을 감압하여 증류하여 제거하였다. MeTHF(120 mL) 및 물(120 mL)을 첨가하고 2상 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 층을 분리한 후에 하부 수층을 제거하였다. 유기층을 연마 여과하고, 여과액을 물(1x40 mL)로 세척한 후에 농축하여 건조하였다. 잔사를 MeTHF(150 mL)에 용해하였다. 이어서, 용액을 2 내지 3시간 이내에 MeTHF(145 mL) 중의 화합물 7(36.0 g), 구리(I) 요오드화물(334 mg), 비스-(트라이페닐포스핀)-팔라듐(II)-다이클로라이드(557 mg), 트라이페닐 포스핀(414 mg) 및 트라이에틸아민(25.5 mL)의 고온(70 내지 75 °C)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼탁액을 70 내지 75 °C에서 추가적 14시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 °C로 냉각하고 물(150 mL) 및 25 % 수산화 암모늄 수용액(30 mL)으로 처리하였다. 2상 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 층을 20분 동안 분리하였다. 수층을 제거하고, MeTHF층을 2회 물(150 mL) 및 25 % 수산화 암모늄 수용액(30 mL)으로 세척하였다. 이어서, MeTHF층을 물(3x150 mL)로 세척하였다. 유기층을 연마 여과하고, 여과액을 n-트라이부틸포스핀(1.0 mL)으로 처리하였다. MeTHF를 완전히 증류하여 제거하고 에탄올(총 500 mL)로 대기압하에 대체하였다. 생성된 혼탁액(약 300 mL)을 가열하여 환류하고 환류에서 2시간 동안 교반한 후에 실온으로 밤새 교반하였다. 생성물을 여과하고 에탄올(50 mL)로 세척하였다. 습윤 결정을 50 °C에서 30 mbar 미만에서 일정 중량까지 건조하여 화합물 A(29.3 g, 화합물 7을 기준으로 83 % 수율)를 99.5 %의 순도(HPLC, 면적%) 및 99.0 %의 순도 분석(HPLC, w/w%)을 가지는 적색 결정으로 수득하였다.

[0290] 상기 실시예의 결정화를 에탄올 대신 이소프로판올을 사용하여 수행할 수도 있다. 생성물을 재가공(생성물을 MeTHF에 용해한 후 이소프로판올 또는 에탄올로 용매 교환하여 재결정화하고 후속 단리함)하여 추가로 정제할 수 있다.

[0291] 본 발명의 다수의 실시양태가 제시되었지만, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않는 본 발명을 이용하는 다른 실시양태를 제공하기 위해 기본 구성이 변경될 수 있음이 자명하다. 이러한 수정 및 변형은 모두 실시예로 제시한 특정 실시양태보다 첨부된 청구항에 정의된 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.