



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0021243
 (43) 공개일자 2016년02월24일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)	(71) 출원인
C07D 498/18 (2006.01) C07C 303/28 (2006.01)	노파르티스 아게
C07C 309/65 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)	스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(52) CPC특허분류	(72) 발명자
C07D 498/18 (2013.01)	아체모글루, 무라트
C07C 303/28 (2013.01)	스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
(21) 출원번호 10-2016-7001145	마 아게 내
(22) 출원일자(국제) 2014년06월18일	바이치, 쟈마
심사청구일자 없음	스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
(85) 번역문제출일자 2016년01월15일	마 아게 내
(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/062375	(74) 대리인
(87) 국제공개번호 WO 2014/203185	양영준, 이상영
국제공개일자 2014년12월24일	
(30) 우선권주장	
61/837,224 2013년06월20일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 사용한 알킬화

(57) 요 약

본 발명은 친핵체를 화학식 NR1R2R3 (식 중, R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고, R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬임)의 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 것을 포함하는, 화학적 화합물의 제조 방법을 개시하며, 이다. 본 발명은 또한 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 포함하는 화학 반응에서의 염기의 용도에 관한 것이다. 상기 방법 및 용도는 화학적 화합물, 반응물 또는 이들의 중간체의 제조에, 특히 API 또는 반응물, 예를 들어 에베롤리무스 또는 그의 제조를 위한 반응물의 제조에 적합하다.

(52) CPC특허분류

C07C 309/65 (2013.01)

C07F 7/1856 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

친핵체를 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 것을 포함하며, 여기서 염기는 화학식 NR1R2R3:

- R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;
- R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬임의 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 플루오로알킬 술포네이트 부분이 적어도 1종의 플루오라이드에 의해 치환된 C1-C4 알킬을 포함하고, 바람직하게는 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 알킬 트리플루오로메틸술포네이트, 알킬 트리플루오로에틸술포네이트 또는 알킬 노나플루오로부틸이고, 특히 알킬 트리플루오로메탄술포네이트인, 친핵체를 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 것을 포함하는 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 알킬 부분이 관능기로 치환되며, 여기서 관능기가 보호기로 보호되는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 친핵체가 관능기 -OH, -NH₂ 또는 -SH, 바람직하게는 -OH를 갖는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 하기 화학식 2의 화합물인 화학적 화합물의 제조 방법.

<화학식 2>



상기 식에서,

- PG는 보호기이고;
- LG는 플루오로알킬 술포네이트이다.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 플루오로알킬 술포네이트 부분이 트리플루오로메틸술포네이트, 트리플루오로에틸술포네이트 또는 노나플루오로부틸술포네이트이고, 특히 플루오로알킬 술포네이트가 트리플루오로메틸술포네이트인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 제거하는 단계를 추가로 포함하는 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 8

알코올을 염기의 존재 하에서 플루오로알킬술폰산 무수물과 반응시키는 것에 의하며, 여기서 염기는 화학식

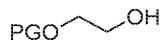
NR1R2R3:

- R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;
- R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬임의 것인 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 하기 화학식 3의 화합물을 플루오로알킬술폰산 무수물과, 바람직하게는 트리플루오로메틸술폰산 무수물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 2의 화합물을 제조하는 것인 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법.

<화학식 3>



PG는 보호기이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 염기에 대한 화학식 3의 화합물의 몰 비가 0.5 내지 2이고, 바람직하게는 0.80 내지 1이고, 보다 바람직하게는 약 0.9인 화학식 2의 화합물의 제조 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, -10°C 내지 25°C , 바람직하게는 약 0°C 의 온도에서의 화학식 2의 화합물의 제조 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 방법에 사용되는 용매가 비양성자성 유기 용매인 화학식 2의 화합물의 제조 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 톨루엔, 트리플루오로메틸톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 헵탄, 펜탄, 아세토니트릴 및 tert-부틸메틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되고, 바람직하게는 용매가 톨루엔인, 친핵체를 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 것을 포함하는 화학적 화합물의 제조 방법, 또는 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법.

청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 친핵체가 라파마이신인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 15

제1항 내지 제7항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 라파마이신을 염기의 존재 하에서 하기 화학식 2의 화합물과 반응시키는 단계;
- (b) 보호기를 제거하여 에베롤리무스를 얻는 단계

를 포함하는, 화학적 화합물의 제조 방법.

<화학식 2>



상기 식에서,

- PG는 보호기이고;

- LG는 플루오로알킬 슬포네이트이다.

청구항 16

제15항에 있어서, LG가 트리플루오로메틸슬포네이트, 트리플루오로에틸슬포네이트 또는 노나플루오로부틸슬포네이트이고, 특히 LG가 트리플루오로메틸슬포네이트인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 화학식 2의 화합물이 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따라 제조되는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 19

제14항에 있어서, 25°C 내지 70°C, 바람직하게는 40°C 내지 50°C, 특히 45°C의 온도에서의 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 20

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)에서 라파마이신을 25°C 내지 70°C, 바람직하게는 40°C 내지 50°C, 특히 45°C의 온도에서 반응시키는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 21

제14항 내지 제120항에 있어서, 라파마이신을 유기 비양성자성 용매, 바람직하게는 톨루엔, 트리플루오로메틸톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 헵탄, 펜탄 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것, 특히 톨루엔 중에서 반응시키는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 22

제7항 및 제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 산으로 제거하는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 23

제7항 및 제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 HF.페리딘, 암모늄 플루오라이드, HF.트리에틸아민, 헥사플루오로이소프로판올, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 염산, 황산 또는 이들의 조합으로, 바람직하게는 HF.페리딘 또는 헥사플루오로이소프로판올로 제거하는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 24

제7항 및 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 테트라히드로푸란, 메틸테트라히드로푸란, 아세톤, 헵탄, 메탄올, 아세토니트릴 및 헥사플루오로이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서, 바람직하게는 테트라히드로푸란 또는 헥사플루오로이소프로판올 중에서 제거하는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 25

제7항 및 제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 -78°C 내지 70°C, 바람직하게는 0°C 내지 70°C의 온도에서 제거하는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 26

제3항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기가 트리이소프로필실릴, tert-부틸디메틸실릴, 디메틸tert-헥실실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 벤즈히드릴, 디메톡실트리틸 및 디페닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸 및 디페닐메틸로 이루어진 군으로부

터 선택되고, 보다 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴 또는 tert-부틸디페닐실릴이고, 특히 tert-부틸디페닐실릴인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 방법에 사용되는 용매에 N,N-디메틸포름아미드, 1,2-디에톡시에탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, 비스(2-메톡시에틸) 에테르 및 1-메틸-2-피롤리딘이 없는 것인 방법.

청구항 28

알킬 플루오로알킬 술포네이트를 포함하는 화학 반응에서의 화학식 NR1R2R3:

- R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;
- R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬임을 갖는 염기의 용도.

청구항 29

제28항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 플루오로알킬 술포네이트 부분이 적어도 1종의 플루오라이드에 의해 치환된 C1-C4 알킬을 포함하고, 바람직하게는 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 알킬 트리플루오로메틸술포네이트, 알킬 트리플루오로에틸술포네이트 또는 알킬 노나플루오로부틸술포네이트이고, 특히 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 알킬 트리플루오로메틸술포네이트인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 알킬 부분이 관능기로 치환되며, 여기서 관능기가 보호기로 보호되는 것인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

청구항 31

제30항 또는 제31항에 있어서, 관능기가 -OH, -SH 또는 -NH₂ 기이고, 바람직하게는 -OH인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

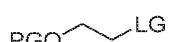
청구항 32

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 알킬 트리플루오로메탄술포네이트인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 하기 화학식 2의 알킬 플루오로알킬 술포네이트인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

<화학식 2>



상기 식에서,

- PG는 보호기이고;
- LG는 플루오로알킬술포네이트이다.

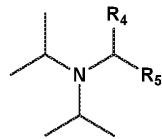
청구항 34

제33항에 있어서, 플루오로알킬술폰술포네이트가 트리플루오로메틸술포네이트, 트리플루오로에틸술포네이트 또는 노나플루오로부틸술포네이트이고, 특히 플루오로알킬 술포네이트가 트리플루오로메틸술포네이트인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

청구항 35

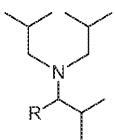
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 하기 화학식 4 또는 하기 화학식 5를 갖는 것인 방법 또는 용도.

<화학식 4>



상기 식에서, R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬이다.

<화학식 5>



상기 식에서, R은 알킬이다.

청구항 36

제35항에 있어서, R4 및 R5가 둘 다 에틸 또는 부틸이거나; R이 이소프로필인 방법 또는 용도.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, R4, R5가 프로필인 방법 또는 용도.

청구항 38

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민인 방법 또는 용도.

청구항 39

제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민이고, 보호기가 tert-부틸디페닐실릴, 디메틸 tert-헥실실릴, tert-부틸디메틸실릴 및 트리틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 tert-부틸디페닐실릴인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.

청구항 40

제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민이고, 보호기가 트리틸인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.

청구항 41

제14항 내지 제27항 및 제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 라파마이신에 대한 알킬 트리플루오로메탄술포네이트의 몰 비가 4 내지 1.5이고, 바람직하게는 2 내지 3이고, 보다 바람직하게는 2.5인 화학적 화합물의 제조 방법.

청구항 42

제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필노난-5-아민이고, 보호기가 tert-부틸디페닐실릴, 디메틸 tert-헥실실릴, tert-부틸디메틸실릴 및 트리틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 tert-부틸디페닐실릴인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.

청구항 43

제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필노난-5-아민이고, 보호기가 트리틸이 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.

청구항 44

제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민이고, 보호기가 tert-부틸디페닐실릴, 디메틸 tert-헥실실릴, tert-부틸디메틸실릴 및 트리틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 tert-부틸디페닐실릴인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.

청구항 45

제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민이고 보호기가 트리틸이 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도

첨구학 46

제1항 내지 제33항 총 여는 한 항에 있어서 연기가 N-N-디이소프로필노나-5-아미이 밖에 또는 용도

천구한 47

제1학 내지 제33학 졸업 여는 학기에 있어서 연기가 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸페탄-3-아민의 반응 또는 용도

첨구학 48

제1항 내지 제7항, 제14항 내지 제27항 및 제35항 내지 제47항 중 어느 한 항에 따른 화학적 화합물을 제조하는 단계, 및 화학적 화합물을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는, 제약 제제의 제조 방법

청구항 49

제48항에 있어서 화학적 화합물이 에베룰리무스이 밖에

박명의 석명

기술부 약

본 발명은 일반적으로 화학 기술의 분야, 특히 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 사용함으로써 활성 제약 성분 (API) 또는 그의 중간체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 친핵체를 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 단계를 포함하는, 화학적 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 포함하는 화학 반응에서의 염기의 용도에 관한 것이다. 본원에 기재된 방법 및 용도는 화학적 화합물, 그의 반응물 또는 중간체의 제조에, 특히 API 또는 반응물, 예를 들어 에베롤리무스 및 그의 제조에 사용되는 반응물 또는 시약의 제조에 적합하다.

배경기술

술포네이트 에스테르는 이들이 치환 반응에서 친핵체에 대해 매우 반응성이기 때문에 합성 유기 화학에서 유용하다. 우수한 술포네이트 이탈기의 예는 극도로 음전성인 플루오린 원자가 음이온성 이탈기를 특히 안정하게 되도록 하는 트리플루오로메탄술포네이트 기이다. 원칙적으로, 임의의 플루오린화 알킬술포네이트, 예를 들어 트리플루오로에틸술포네이트, 노나플루오로부틸술포네이트 등은 역시 매우 반응성인 이탈기로서 적용될 수 있다.

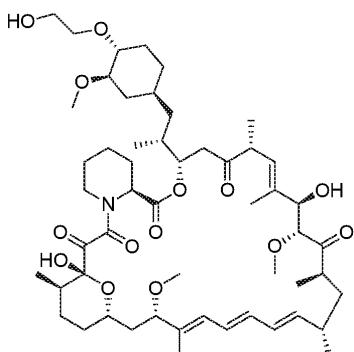
트리플루오로메탄솔포네이트 기 (CF_3SO_3^- ; 또한 트리플레이트로도 명명됨)는 불활성 음이온 및 매우 우수한 이탈기 둘 다로서 기능하는 그의 능력으로 인해 합성 유기 화학에서 특히 가치있다. 음이온의 상대적으로 양호한 접근성, 안전성 및 안정성은 합성 유기 화학에서 이탈기로서 트리플루오로메탄솔포네이트 기의 유용성을 더한다. 트리플루오로메탄솔포네이트 기를 알코올 상으로 도입하는데 통상적으로 사용되는 시약은 매우 반응성이 트리플릭 뮤소뮴 ($(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{O}$)이며, 이는 트리플루오로메탄솔포나트의 P_2O_5 -매개되 탁수반응에 의해 제조될 수

있다 (Hendrickson J. B., Sternbach D. D., Bair K. W., Acc Chem Res, 1977, 10, 306).

[0004] 알킬 플루오로알킬 술포네이트, 특히 트리플루오로메탄술포네이트 (또한 명칭 트리플레이트 하에 공지됨)는 다양한 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 알킬 플루오로알킬 술포네이트는 알코올을 적절한 플루오로알킬술폰산 무수물과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다 (Hendrickson J. B., Sternbach D. D., Bair K. W., Acc Chem Res, 1977, 10, 306).

[0005] 알킬 플루오로알킬 술포네이트는 또한 활성 제약 성분으로서 작용하는 화학적 화합물의 합성에 이용될 수 있다. 2가지만 예를 들면, 에베롤리무스(Everolimus) 및 우미롤리무스(Umirelimus) (상표명 비올리무스(Biolimus)®)는 플루오로알킬 술포네이트 화학을 적용함으로써 제조될 수 있다. 에베롤리무스 (RAD-001), 즉 화학식 1의 40-O-(2-히드록시)-에틸-라파마이신은 라파마이신 (시롤리무스)의 합성 유도체이며, 이는 스트렙토마이세스 히그로스코피쿠스(Streptomyces hygroscopicus)에 의해 제조되는 공지된 매크롤라이드 항생제이다. 에베롤리무스는 세포내 mTOR ("라파마이신의 포유동물 표적")을 억제하는 면역억제성 및 항암 약물이다. 이는 세포내 수용체 FKBP12 (FK506-결합 단백질 12)와의 상호작용을 통해, 및 특이적 mRNA의 번역을 조절함으로써 그의 효과를 발휘한다. 에베롤리무스는 노파르티스(Novartis)에 의해 상표명 조르트레스(Zortress)® (미국) 및 세르티칸 (Certican)® (미국 외) 하에 이식 의약으로서, 및 종양학에서 아피니토르(Afinitor)®로서 판매된다.

[0006] <화학식 1>



[0007]

[0008] WO2012/066502에는 바람직하게는 2,6-루티딘인 염기의 존재 하에서 시롤리무스 (라파마이신)를 디클로로메탄 중 2-(t-부틸디메틸실릴)옥시에틸 트리플레이트 4 또는 8 당량과 반응시킨 후, t-부틸디메틸실릴 보호기를 절단함으로써 에베롤리무스를 제조하는 방법이 개시되어 있다. 2가지 단계에 대한 전체 수율은 기껏해야 45%이다. 수율이 훨씬 낮은 많은 예가 있다. 예를 들어, 톨루엔을 알킬화 단계를 위한 용매로서 사용하는 경우, 라파마이신으로부터 에베롤리무스로의 2-단계 반응의 수율은 30% 미만으로 떨어진다. 에틸 아세테이트를 알킬화 단계를 위한 용매로서 사용하는 경우, 수율은 약 30%로 떨어진다. WO2012/103959에는 불활성 용매 중에서 2,6-루티딘, 트리스(2-메틸프로필)아민 또는 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재 하에서의 라파마이신과 2-(t-헥실디메틸실릴옥시)에틸 트리플레이트와의 반응에 기초한 에베롤리무스의 제조 방법이 개시되어 있다. 생성된 실릴화 중간체는 그 후 실릴 기가 절단되어 에베롤리무스를 생성한다. 상기 문헌에 기재된 유일한 실험예는 53%의 전체 수율로 라파마이신을 에베롤리무스로 전환시키는 것을 나타낸다: 여기서, 라파마이신을 70°C에서 1,2-디메톡시에탄 15% 및 톨루엔 85%를 포함하는 용매 혼합물 중 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 하에 미리 형성된 2-(t-헥실디메틸실릴옥시)에틸 트리플레이트 (트리플레이트는 트리스(2-메틸프로필)아민을 염기로서 사용함으로써 제조되었음) 4 당량과 반응시킨다. 이 반응의 한 가지 결점은 온도가 높아질수록 트리플레이트 에스테르 및 또한 라파마이신의 안정성이 낮아진다는 것이다. 추가의 단점은 환경적 문제를 갖는 용매인 1,2-디메톡시에탄의 사용이다. 이렇게 형성된 중간체는 그 후 메탄을 중 염산으로 실릴 기가 절단된다. 논문 [Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 42, 29-41 (1999)]에는 에베롤리무스의 합성에서의 모노-tert-부틸디페닐실릴 보호기가 개시되어 있다. US2005/192311 A1 및 US2009/292118 A1에는 우미롤리무스 (40-O-[2'-에톡시]에틸]-라파마이신)의 제조 방법이 개시되어 있다. 우미롤리무스는 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 하에서 트리플레이트 시약을 반응시킴으로써 알킬화 반응을 통해 라파마이신 (시롤리무스)으로부터 제조된다 (1 알킬화 단계의 수율은 30 내지 45%의 범위 내임).

발명의 내용

[0009] 본 발명의 목적은 보다 짧은 시간에, 보다 높은 수율로 및 개선된 보다 경제적이고 간단한 방식으로 화학적 화

합물을 제조하는데 있어서 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 사용을 가능하게 하는 신규한 알킬화 방법을 제공하는 것이다. 본 발명의 특정 측면은 에베롤리무스 또는 그의 제조에 관련된 시약의 제조에 적용될 수 있다.

발명의 개요

플루오로알킬술포네이트 기, 특히 트리플루오로메탄술포네이트, 트리플루오로에틸술포네이트 및 노나플루오로부틸술포네이트는 우수한 이탈기이기 때문에, 염기의 존재 하에서 이 관능성을 함유하는 반응물의 계내 열화는 이들의 적용에 잠재적인 문제점을 나타낸다. 플루오로알킬 술포네이트와 같은 반응물, 예를 들어 알킬 트리플루오로메탄술포네이트의 분해는 공정 수율을 감소시키거나, 과량의 알킬 플루오로알킬 술포네이트 시약, 예를 들어 알킬 트리플루오로메탄술포네이트 시약이 요구되는 공정의 비용을 증가시킨다. 이러한 열화는 예를 들어 반응에 통상적으로 채용되는 3급 아민 염기의 4량체화에 의해, 또는 술포네이트 이탈기의 제거에 의해 일어날 수 있다. 열화 및 부반응 문제점은 보다 긴 반응 시간을 요구하는 친핵성 치환 반응의 특징이다. 이러한 반응의 한 가지 예는 장애 알코올의 알킬화이다. 반응 혼합물 중의 부반응은 즉시 시작될 수 있으며, 반응이 보다 길게 구동될수록 반응 효율 및 수율에 대한 효과가 더 커진다. 예를 들어, 문제점은 반응이 완료되는 데 1시간 초과, 2시간 초과, 10시간 초과, 특히 18시간 초과, 예를 들어 24시간 초과가 걸릴 경우 특히 명백하다.

상기 언급된 목적을 해결하기 위해, 본 개시내용은 청구항 1에 따른 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 청구항 8에 따른 방법 및 청구항 28에 따른 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 포함하는 반응에서의 구체적으로 정의된 염기의 용도를 제공한다. 바람직한 실시양태는 하위 청구항에 설명되어 있다.

놀랍게도, 친핵체를 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 화학적 화합물의 제조 방법에서, 화학식 NR1R2R3의 염기는 알킬 플루오로알킬 술포네이트 시약에 대한 유의하게 감소된 반응성을 나타낸다는 것이 밝혀졌다:

- R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;

· R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬이다. 상기 언급된 화학식의 염기를 선택하는 것은 반응 혼합물 중의 플루오로알킬 술포네이트 시약의 불필요한 분해를 방지하고, 반응 혼합물 중의 많은 과량의 알킬 플루오로알킬 술포네이트 시약에 대한 필요를 감소시키고, 반응 경제성 및 수율을 증가시키고, 공정을 보다 저렴하게 만든다. 또한, 염기의 도움으로 알킬 플루오로알킬 술포네이트 시약의 안정성을 보호함으로써, 반응 자체가 보다 청결하게 되고, 이는 후속 정제 단계를 보다 쉽고 보다 효과적으로 만든다. 특정 보호기와 조합으로 염기를 선택하는 것은 공정 효율을 더 향상시킬 수 있다.

보다 통상적으로 사용되는 염기, 예컨대 N,N-디이소프로필-에틸아민 및 트리스(2-메틸프로필)아민의 입체 장애를 증가시키는 것은, 친핵체를 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 방법에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 안정성을 이와 같은 차이를 생성할 것이라는 사실은 놀라운 것이다. 본원에 기재된 장애 염기는 시판되지 않으며, 따라서 거의 주목받지 못하였다. 특히, 본 발명에 따라 사용되는 바람직한 염기는 본원에 나타낸 바와 같은 부반응의 방지의 내용에서 선택되는 염기로서 인지되지 않았을 것이다.

하기 항목에 요약된 본 발명의 측면, 유리한 특징 및 바람직한 실시양태는 각각 단독으로 또는 조합으로 본 발명의 목적을 해결하는데 기여한다.

1. 친핵체를 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 것을 포함하며, 여기서 염기는 화학식 NR1R2R3:

- R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;

· R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬임

의 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

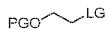
2. 제1항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 플루오로알킬 술포네이트 부분이 적어도 1종의 플루오라이드에 의해 치환된 C1-C4 알킬을 포함하고, 바람직하게는 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 알킬 트리플루오로메틸술포네이트, 알킬 트리플루오로에틸술포네이트 또는 알킬 노나플루오로부틸술포네이트이고, 특히 알킬 트리플루오로메탄술포네이트인, 친핵체를 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 것을 포함하는 화학적 화합물의 제조 방법.

3. 제1항 또는 제2항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 알킬 부분이 관능기로 치환되며, 여기서 관능기가 보호기로 보호되는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0024] 4. 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 친핵체가 관능기 -OH, -NH₂ 또는 -SH, 바람직하게는 -OH를 갖는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0025] 5. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 하기 화학식 2의 화합물인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0026] <화학식 2>



[0027] 상기 식에서,

[0029] · PG는 보호기이고;

[0030] · LG는 플루오로알킬 술포네이트이다.

[0031] 6. 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 플루오로알킬 술포네이트 부분이 트리플루오로메틸술포네이트, 트리플루오로에틸술포네이트 또는 노나플루오로부틸술포네이트이고, 특히 플루오로알킬 술포네이트가 트리플루오로메틸술포네이트인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0032] 7. 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 제거하는 단계를 추가로 포함하는, 화학적 화합물의 제조 방법.

[0033] 8. 알코올을 염기의 존재 하에서 플루오로알킬술폰산 무수물과 반응시키는 것에 의하며, 여기서 염기는 화학식 NR₁R₂R₃:

[0034] · R₁ 및 R₂는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;

[0035] · R₃은 -CH(R₄)(R₅)이며, 여기서 R₄ 및 R₅는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬임

[0036] 의 것인 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법.

[0037] 9. 제8항에 있어서, 하기 화학식 3의 화합물을 플루오로알킬술폰산 무수물과, 바람직하게는 트리플루오로메틸술폰산 무수물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 2의 화합물을 제조하는 것인 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법.

[0038] <화학식 3>



[0039] PG는 보호기이다.

[0040] 10. 제9항에 있어서, 염기에 대한 화학식 3의 화합물의 몰 비가 0.5 내지 2이고, 바람직하게는 0.80 내지 1이고, 보다 바람직하게는 약 0.9인 화학식 2의 화합물의 제조 방법.

[0041] 11. 제9항 또는 제10항에 있어서, -10°C 내지 25°C, 바람직하게는 약 0°C의 온도에서의 화학식 2의 화합물의 제조 방법.

[0042] 12. 제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 방법에 사용되는 용매가 비양성자성 유기 용매인 화학식 2의 화합물의 제조 방법.

[0043] 13. 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 톨루엔, 트리플루오로메틸톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 헵탄, 웬탄, 아세토니트릴 및 tert-부틸메틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되고, 바람직하게는 용매가 톤루엔인, 친핵체를 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 것을 포함하는 화학적 화합물의 제조 방법, 또는 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법.

[0044] 14. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 친핵체가 라파마이신인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0045] 15. 제1항 내지 제7항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

[0046] (a) 라파마이신을 염기의 존재 하에서 하기 화학식 2의 화합물과 반응시키는 단계;

[0047] (b) 보호기를 제거하여 에베롤리무스를 얻는 단계

[0049] 를 포함하며, 에베롤리무스인 화학적 화합물의 제조 방법:

[0050] <화학식 2>



[0051] 상기 식에서,

[0052] · PG는 보호기이고;

[0053] · LG는 플루오로알킬 술포네이트이다.

[0054] 16. 제15항에 있어서, LG가 트리플루오로메틸술포네이트, 트리플루오로에틸술포네이트 또는 노나플루오로부틸술포네이트이고, 특히 LG가 트리플루오로메틸술포네이트인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0055] 17. 제15항에 있어서, 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 화학적 화합물의 제조 방법.

[0056] 18. 제16항에 있어서, 화학식 2의 화합물이 제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따라 제조되는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0057] 19. 제14항에 있어서, 25°C 내지 70°C, 바람직하게는 40°C 내지 50°C, 특히 45°C의 온도에서의 화학적 화합물의 제조 방법.

[0058] 20. 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)에서 라파마이신을 25°C 내지 70°C, 바람직하게는 40°C 내지 50°C, 특히 45°C의 온도에서 반응시키는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0059] 21. 제14항 내지 제20항에 있어서, 라파마이신을 유기 비양성자성 용매, 바람직하게는 톨루엔, 트리플루오로메틸톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 헵탄, 펜坦 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것, 특히 톨루엔 중에서 반응시키는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0060] 22. 제7항 및 제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 산으로 제거하는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0061] 23. 제7항 및 제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 HF.페리딘, 암모늄 플루오라이드, HF.트리에틸아민, 헥사플루오로이소프로판올, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 염산, 황산 또는 이들의 조합으로, 바람직하게는 HF.페리딘 또는 헥사플루오로이소프로판올로 제거하는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0062] 24. 제7항 및 제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 테트라히드로푸란, 메틸테트라히드로푸란, 아세톤, 헵탄, 메탄올, 아세토니트릴 및 헥사플루오로이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서, 바람직하게는 테트라히드로푸란 또는 헥사플루오로이소프로판올 중에서 제거하는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0063] 25. 제7항 및 제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기를 -78°C 내지 70°C, 바람직하게는 0°C 내지 70°C의 온도에서 제거하는 것인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0064] 26. 제3항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 보호기가 트리이소프로필실릴, tert-부틸디메틸실릴, 디메틸tert-헥실실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 벤즈히드릴, 디메톡실트리틸 및 디페닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸 및 디페닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴 또는 tert-부틸디페닐실릴이고, 특히 tert-부틸디페닐실릴인 화학적 화합물의 제조 방법.

[0065] 27. 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 방법에 사용되는 용매에 N,N-디메틸포름아미드, 1,2-디에톡시에탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, 비스(2-메톡시에틸) 에테르 및 1-메틸-2-페롤리딘이 없는 것인 방법.

[0066] 28. 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 포함하는 화학 반응에서의 화학식 NR1R2R3:

[0067] · R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;

[0068] · R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬임

[0069] 을 갖는 염기의 용도.

[0071] 29. 제28항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 플루오로알킬술포네이트 부분이 적어도 1종의 플루오라이드에 의해 치환된 C1-C4 알킬을 포함하고, 바람직하게는 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 알킬 트리플루오로메틸술포네이트, 알킬 트리플루오로에틸술포네이트 또는 알킬 노나플루오로부틸술포네이트이고, 특히 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 알킬 트리플루오로메틸술포네이트인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

[0072] 30. 제28항 또는 제29항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 알킬 부분이 관능기로 치환되며, 여기서 관능기가 보호기로 보호되는 것인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

[0073] 31. 제30항 또는 제31항에 있어서, 관능기가 -OH, -SH 또는 -NH₂ 기이고, 바람직하게는 -OH인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

[0074] 32. 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 알킬 트리플루오로메탄술포네이트인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

[0075] 33. 제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 하기 화학식 2의 알킬 플루오로알킬 술포네이트인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

[0076] <화학식 2>



[0077] 상기 식에서,

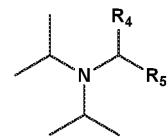
[0079] · PG는 보호기이고;

[0080] · LG는 플루오로알킬 술포네이트이다.

[0081] 34. 제33항에 있어서, 플루오로알킬술폰술포네이트가 트리플루오로메틸술포네이트, 트리플루오로에틸술포네이트 또는 노나플루오로부틸술포네이트이고, 특히 플루오로알킬 술포네이트가 트리플루오로메틸술포네이트인, 화학식 NR1R2R3을 갖는 염기의 용도.

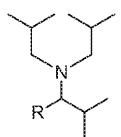
[0082] 35. 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 하기 화학식 4 또는 하기 화학식 5를 갖는 것인 방법 또는 용도.

[0083] <화학식 4>



[0084] 상기 식에서, R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬이다.

[0086] <화학식 5>



[0087] 상기 식에서, R은 알킬이다.

[0089] 36. 제35항에 있어서, R4 및 R5가 둘 다 에틸 또는 부틸이거나; R이 이소프로필인 방법 또는 용도.

[0090] 37. 제35항 또는 제36항에 있어서, R4, R5가 프로필인 방법 또는 용도.

[0091] 38. 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민인 방법 또는 용도.

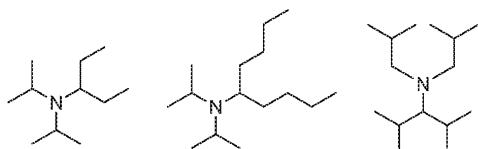
[0092] 39. 제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민이고, 보호기가 tert-부틸디페닐실릴, 디메틸 tert-헥실실릴, tert-부틸디메틸실릴 및 트리틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 tert-부틸디페닐실릴인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.

- [0093] 40. 제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민이고, 보호기가 트리틸인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.
- [0094] 41. 제14항 내지 제27항 및 제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 라파마이신에 대한 알킬 트리플루오로메탄술포네이트의 몰 비가 4 내지 1.5이고, 바람직하게는 2 내지 3이고, 보다 바람직하게는 2.5인 화학적 화합물의 제조 방법.
- [0095] 42. 제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필노난-5-아민이고, 보호기가 tert-부틸디페닐실릴, 디메틸 tert-헥실실릴, tert-부틸디메틸실릴 및 트리틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 tert-부틸디페닐실릴인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.
- [0096] 43. 제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필노난-5-아민이고, 보호기가 트리틸인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.
- [0097] 44. 제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민이고, 보호기가 tert-부틸디페닐실릴, 디메틸 tert-헥실실릴, tert-부틸디메틸실릴 및 트리틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 tert-부틸디페닐실릴인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.
- [0098] 45. 제3항 내지 제13항 및 제15항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민이고, 보호기가 트리틸인 화학적 화합물의 제조 방법 또는 용도.
- [0099] 46. 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소프로필노난-5-아민인 방법 또는 용도.
- [0100] 47. 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 염기가 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민인 방법 또는 용도.
- [0101] 48. 제1항 내지 제7항, 제14항 내지 제27항 및 제35항 내지 제47항 중 어느 한 항에 따른 화학적 화합물을 제조하는 단계, 및 화학적 화합물을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는, 제약 제제의 제조 방법.
- [0102] 49. 제48항에 있어서, 화학적 화합물이 애베를리무스인 방법.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0103] 놀랍게도, 본 발명자들은 친핵체를 화학식 NR1R2R3의 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 것을 포함하는, 화학적 화합물의 제조 방법을 발견하였다:
- R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;
- [0104] [0105] · R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬이다. 동일한 염기는 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 제조 방법에서 최종 화학적 화합물 또는 나중에 사용하기 위한 시약으로서 사용될 수 있다. 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 제조하기 위해, 상응하는 알코올을 염기의 존재 하에서 플루오로알킬술폰산 무수물과 반응시킨다. 사실, 염기는 시약으로서 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 포함하는 임의의 화학 반응에서 염기로 사용될 경우 유익할 것이며, 이는 이것이 부반응이 일어나는 것을 방지함으로써 반응의 효율을 개선시킬 것이기 때문이다.
- [0106] 본원에서 정의된 염기는 흔치 않은 염기이지만, 이는 놀랍게도 다른 염기에 비해 반응 혼합물 중의 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 안정성을 개선시킨다. 지금까지, 2,6-루티딘, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필아민 또는 N,N-디이소프로필아민과 같은 염기가 화학 문현에서 유사한 알킬화 절차에 대해 개시되었다. 그러나, 상기 염기는 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 반응 동안 분해되도록 하여, 불필요한 부산물의 형성을 초래할 수 있다. 한편, 본원에 나타낸 염기의 사용은 화학 합성이 보다 적은 부반응으로 구동되도록 하고, 따라서 보다 적은 부산물이 형성된다. 상기 언급된 염기를 포함하는 신규한 방법은 보다 높은 수율 및 보다 적은 불순물을 초래하고, 이는 화학 반응의 생성물을 단리 및 정제하는 나중의 후처리를 보다 용이하게, 그리고 다시 보다 효율적으로 만든다.
- [0107] 본 개시내용에 따른 염기의 치환기 R4, R5 및 R은 알킬이거나, R4 및 R5는 함께 시클로 알킬을 형성한다. 본원에 사용된 용어 "알킬"은 C2-C10-알킬, 예컨대 C2-C5-알킬의 직쇄 또는 분지형 (1회, 바람직하고 가능한 경우, 보다 많은 횟수) 탄소 쇄, 특히 분지형 C2-C5-알킬, 예컨대 이소프로필 또는 선형 C2-C5-알킬, 예컨대 에틸을 나타낸다. 용어 "C2-C10-"은 최대 10, 특히 최대 5개의 탄소 원자를 갖는 모이어티를 정의하며, 상기 모이어티

는 분지형 (1회 또는 보다 많은 횟수) 또는 직쇄형이고, 말단 또는 비-말단 탄소를 통해 결합된다. C2-C10-알킬은 예를 들어 n-펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸이거나, 또는 바람직하게는 C2-C5-알킬, 특히, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-헥실이고, 특히 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸; 바람직하게는 에틸, 이소-프로필 또는 n-부틸이다. 한 실시양태에서, R4 및 R5는 둘 다 에틸이다. 또 다른 실시양태에서, R4 및 R5는 둘 다 부틸이다. "시클로 알킬"은 대안적으로 R4 및 R5 알킬이 예를 들어 C5 또는 C6 탄소 원자의 고리를 형성하는 경우를 나타낸다. 가능한 시클로알킬의 한 가지 예는 시클로헥실이다. 구체적으로, 가장 양호한 결과를 나타내었고 따라서 본 발명에 따라 바람직한 염기는 바로 하기에 나타낸 것이다:



[0108]

[0109]

즉, 염기는 각각 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민, N,N-디이소프로필노난-5-아민 및 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민이다. 본 개시내용에서, 이소부틸 및 2-메틸프로필은 호환가능하다. 본원에 기재된 염기는 예를 들어 문헌 [Liebigs Ann. Chem. 1985, 2178-2193] 또는 [Liebigs Ann. Chem. 1974, 1543 - 1549]에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0110]

본 발명에 따르면, 염기는 친핵체를 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시키는 방법에서 사용된다. 본 발명의 내용에서 친핵체는 반응성 친핵성 모이어티를 갖는 출발 물질이다. 친핵체 또는 반응성 친핵체 모이어티는 전자 쌍을 친전자체에게 공여하여 반응에서 화학 결합을 형성하는 임의의 화학 종이다. 임의의 중성 친핵체는 본 개시내용의 방법에 적합하다. 친핵체는 예를 들어 산소 친핵체, 예컨대 물, 알코올, 과산화수소; 황 친핵체, 예컨대 황화수소, 티올 (RSH), 질소 친핵체, 예컨대 암모니아, 아지도, 아민 및 니트라이트이다. 본 발명의 내용에서, 친핵체를 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시켜 알킬 기에 친핵체를 첨가한다. 친핵체와의 반응은 후속 반응물, 중간체 또는 최종 화합물을 생성할 수 있다. 화학적 화합물 상의 반응성 친핵성 모이어티는 화합물의 유일한 반응성 기일 수 있다. 친핵체, 즉 출발 물질은 임의로 보호기로 보호되는 다른 반응성 기를 가질 수 있다. 친핵성 모이어티를 포함하는 출발 물질은 예를 들어 17 g/mol 내지 10000 g/mol의 몰 질량을 가질 수 있다. 출발 화학적 화합물이 중합체인 경우, 몰 질량은 10000 g/mol을 초과할 수 있으며, 예를 들어 최대 50000 g/mol일 수 있다. 본 방법은 800 g/mol 내지 1500 g/mol, 특히 900 내지 1000 g/mol의 몰 질량의 화합물에 효과적으로 적용될 수 있다. 특히, 본 개시내용의 방법은 라파마이신 (시콜리무스)이 출발 물질로서 사용되는 경우에 적용될 수 있다.

[0111]

본원에서 "플루오로알킬 술포네이트"는 적어도 모노 플루오린화 C1-C4 알킬 성분을 포함하는 화학식 $-O-S(O)_2-$ 플루오로알킬의 술포네이트 기를 의미한다. C1-C4 플루오로알킬 성분이 보다 많이 플루오린화될수록, 그것이 형성하는 이탈기는 보다 양호하며, 따라서 부적절하게 선택된 염기에 의한 열화에 대해 보다 더 감수성이다. 가장 양호한 이탈기는 퍼플루오로알킬 술포네이트이다. 바람직한 실시양태에서, 트리플루오로메틸술포네이트, 노나플루오로부틸술포네이트 또는 트리플루오로에틸술포네이트가 사용된다. 본 개시내용의 방법에서 친핵체에 대한 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 몰 비는 전형적으로 4 내지 1.5이고, 바람직하게는 2 내지 3이고, 보다 바람직하게는 약 2.5이다.

[0112]

플루오로알킬 술포네이트로 에스테르화되어 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 형성하는 알코올의 알킬 부분은 상기 정의된 바와 같은 용어 "알킬"로 기재된다. 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 알킬 부분 (즉, 알코올 부분)은 더 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 알킬 모이어티는 예를 들어 -OH, -SH 또는 -NH₂ 기일 수 있는 관능기로 치환된다. 관능기가 -OH 또는 -NH₂ 또는 임의의 다른 반응성 기인 경우, 보호기에 의해 보호된 그것을 갖는 것이 가장 바람직하며, 그렇지 않으면 이는 추가의 부반응을 유발할 수 있다. 한 실시양태에서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 알킬 부분은 -OH로 치환된 에탄이다. 주요 실시양태에서, -OH 기는 보호기에 의해 보호된다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 사용된 알킬 플루오로알킬 술포네이트는 알킬 트리플루오로메틸술포네이트, 알킬 노나플루오로부틸술포네이트 또는 알킬 트리플루오로에틸술포네이트이고, 특히 알킬 트리플루오로메틸술포네이트이다. 알킬 부분이 PG-0-에틸-인 경우, 알킬 플루오로알킬 술포네이트는 화학식 2의 화합물을 형성한다. 특히, 시약 PG-0-에틸-트리플루오로메틸술포네이트, PG-0-에틸-노나플루오로부틸술포네이트 또는 PG-0-에틸-트리플루오로에틸술포네이트는 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있으며; 구체적으로 시약은 PG-0-에틸-트리플루오로메틸술포네이트이다. 보호기는 예를 들어 트리이소프로필실릴, tert-부틸디메틸실릴, 디메틸

tert-헥실실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 벤즈히드릴, 디메톡실트리틸일 수 있다. 보호기는 임의로 하기 참고문헌에 따라 도입될 수 있다: WO2007/124898 A1, 2007 또는 문헌 [Org. Lett., 2006, 8, 5983 - 5986]에 따라 tert-부틸디메틸실릴; 문헌 [Tetrahedron Lett., 2000, 41, 4197 - 4200]에 따라 tert-부틸디페닐실릴; 문헌 [J. Med. Chem. 2006, 49, 2333 - 2338]에 따라 트리이소프로필실릴; WO2012/103959 A1, 2012에 따라 디메틸-tert-헥실실릴; 문헌 [Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 1300]에 따라 벤즈히드릴; 및 문헌 [J. Org. Chem. 1992, 57, 6678 - 6680]에 따라 트리틸. 상기 및 하기 언급된 반응에서 임의의 경우에, 적절한 또는 바람직한 경우, 이것이 구체적으로 언급되지 않은 경우라도, 주어진 반응에 참여하는 것으로 의도되지 않은 관능기를 보호하는 보호기가 사용될 수 있으며, 이는 적절한 또는 바람직한 단계에서 도입 및/또는 제거될 수 있다. 따라서, 보호기의 사용을 포함하는 반응은 보호 및/또는 탈보호의 구체적 언급이 없는 반응이 본 명세서에 기재되는 가능한 모든 경우에 포함된다. 본 개시내용의 범위 내에서, 특정 바람직한 최종 생성물의 구성요소가 아닌 단지 용이하게 제거가능한 기는 상기 내용이 달리 지시하지 않는다면 "보호기"로 지칭된다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 이들의 도입 및 제거에 적절한 반응은 예를 들어 표준 참조 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999], ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], ["Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다.

[0113] 알킬 플루오로알킬 술포네이트는 분해에 민감하고, 잠재적으로 친핵성 출발 물질은 또한 채용되는 반응 조건 하에서 불안정하기 때문에, 방법을 위해 선택되는 용매는 유리하게는 사용되는 알킬 플루오로알킬 술포네이트 또는 친핵체에 대해 비반응성이며, 그 자체가 채용되는 반응 조건 하에서 비반응성인 용매이다. 일반적으로, 용매는 불활성 용매, 예컨대 유기 비양성자성 용매, 바람직하게는 비극성 비양성자성 용매일 수 있다. 이러한 비반응성 용매의 예로는 지방족, 시클릭 또는 방향족 탄화수소로 이루어진 군으로부터 선택되는 것들, 예컨대 헥산, 펜탄, 헵탄, 톨루엔, 시클로헥산, 옥탄, 이들의 혼합물 등으로부터 선택되는 것들 (이에 제한되지 않음); 염소화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 4 내지 10개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 산소 원자의 지방족 (선형 또는 분지형) 또는 시클릭 에테르 및 알킬니트릴 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것들 (이에 제한되지 않음)을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 용매는 톨루엔, 트리플루오로메틸톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 헵탄, 펜탄, 아세토니트릴, 또는 tert-부틸메틸 에테르 또는 이들의 혼합물이다. 보다 바람직하게는, 용매는 톨루엔이다. 용매는 임의로 물이 완전히 없을 수 있으며, 따라서 이는 건조제에 의해 저장 또는 처리될 수 있다. 또한, 용매는 예를 들어 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체에 의해 탈기될 수 있다. 반응의 온도는 반응 혼합물에 충전되는 시약에 따라 조정될 수 있으나, 바람직하게는 -80°C 내지 90°C, 보다 바람직하게는 -50°C 내지 70°C의 범위 내일 것이다. 가장 양호한 반응 조건에 따라, 반응 온도는 -10°C 내지 25°C, 또는 25°C 내지 50°C로 설정될 수 있다.

[0114] 바람직하게는, 반응에 사용되는 용매는 N,N-디메틸포름아미드, 1,2-디에톡시에탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, 비스(2-메톡시에틸) 에테르, 1-메틸-2-피롤리딘디메톡시에탄 또는 유사한 극성 비양성자성 용매를 포함하지 않는다. 상기 극성 비양성자성 용매는 통상적으로 친핵성 치환 반응에 사용되어 반응성을 향상시킨다. 그러나, 본 발명의 방법에서, 상기 용매는 회피될 수 있다. 극성 비양성자성 용매는 부반응을 촉진시키며, 따라서 알킬 플루오로알킬 술포네이트 반응물의 분해를 촉진시킨다. 또한, 상기 열거된 극성 비양성자성 용매가 없는 용매를 사용하는 것은 인간 건강 및 환경의 이점을 제공한다.

본 발명의 바람직한 실시양태

[0116] 본 발명의 바람직한 실시양태는 활성 제약 성분 (API), 특히 에베롤리무스의 제조를 위한 본 발명의 방법에 관한 것이다. 본원에 구체화된 염기를 사용한 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 포함하는 화학 반응에 통상적으로 사용된 염기를 대체함으로써, API, 예컨대 에베롤리무스는 보다 적은 불순물로 보다 높은 수율로, 보다 효율적인 방식으로 제조될 수 있음이 나타났다. 이를 측면은 API의 불순물 프로파일이 특히 중요한 제약학의 분야에서 특히 중요하다. 또한, 보다 양호한 공정 효율은 공정 규모-확대를 용이하게 하며, 이는 결국 수요를 안정화 할 수 있는 생산량을 초래할 수 있다.

[0117] 에베롤리무스의 제조 방법은 우선 보호된 중간체를 초래할 수 있으며, 여기서 라파마이신을 화학식 NR1R2R3의 염기의 존재 하에서 알킬 플루오로알킬 술포네이트와 반응시킨다:

- R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;

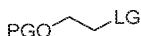
[0119] · R3은 $-CH(R4)(R5)$ 이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬이다. 하기 기재된 제2 단계의 모든 세부사항이 적용된다.

[0120] 일반적으로, 에베롤리무스의 제조 방법은 (a) 라파마이신을 화학식 NR1R2R3의 염기의 존재 하에서 하기 화학식 2의 화합물과 반응시키는 단계 (하기 기재된 바와 같은 제2 단계),

[0121] (b) 보호기를 제거하여 에베롤리무스를 얻는 단계

[0122] 를 포함할 수 있다:

[0123] <화학식 2>



[0125] 상기 식에서,

[0126] · PG는 보호기이고;

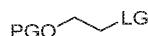
[0127] · LG는 플루오로알킬 술포네이트이고,

[0128] · R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;

[0129] · R3은 $-CH(R4)(R5)$ 이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬이다. 이 방법에, 화학식 2의 화합물을 제조하는 제1 단계가 추가될 수 있다.

[0130] 제1 단계에서, 반응물, 즉 알킬 플루오로알킬 술포네이트는 상기 정의된 바와 같은 염기의 존재 하에서 알코올을 플루오로알킬술폰산 무수물과 반응시키는 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 심지어 다른 염기, 예를 들어 N,N-디이소프로필에틸아민도 이 단계에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 화학식 2의 화합물의 제조를 가능하게 한다.

[0131] <화학식 2>

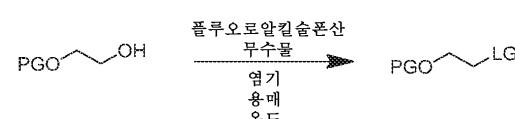


[0133] 상기 식에서, LG는 플루오로알킬 술포네이트, 즉 화학식 $-O-S(O)_2-$ 플루오로알킬의 이탈기를 나타내고, PG는 보호기이다. 바람직하게는, LG는 트리플루오로메틸술포네이트, 노나플루오로부틸술포네이트 또는 트리플루오로에틸술포네이트이다. 특정 실시양태에서, LG는 트리플루오로메틸술포네이트를 나타낸다. 반응은 화학식 3의 화합물을 하기 방식으로 플루오로알킬술폰산 무수물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0134] <화학식 3>



[0136] PG는 보호기이다.



[0137] 바람직한 실시양태에서, 플루오로알킬술폰산 무수물은 트리플루오로메틸술폰산 무수물, 노나플루오로부틸술폰산 무수물 또는 트리플루오로에틸술폰산 무수물이다. 구체적으로, 플루오로알킬술폰산 무수물은 트리플루오로메틸술폰산 무수물이다. 플루오로알킬술폰산 무수물을 선택함으로써, $-O-S(O)_2-$ 플루오로알킬로 나타내어지는 상응하는 플루오로알킬 술포네이트 (LG)는 화학식 2의 화합물에 대해 얻어진다. 염기는 약 친핵성의 임의의 적합한 염기일 수 있지만, 생성물의 안정성을 보장하고, 반응 수율을 향상시키고, 부산물 형성을 감소시키고, 정제를 보다 간단하게 하기 위해, 바람직하게는 화학식 NR1R2R3의 염기가 사용된다:

[0139] · R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;

[0140] · R3은 $-CH(R4)(R5)$ 이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬이다.

특히 바람직한 염기는 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민, N,N-디이소프로필노난-5-아민 또는 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민이다. 염기에 대한 화학식 3의 화합물의 몰 비는 0.5 내지 2이고, 바람직하게는 0.80 내지 1이고, 보다 바람직하게는 약 0.9이다. 방법에서의 반응 온도는 -10°C 내지 25°C, 바람직하게는 약 0°C로 조정된다. 사용되는 용매는 상기 기재된 바와 같은 용매, 즉 불활성 용매, 예컨대 유기 비양성자성 용매, 바람직하게는 비극성 비양성자성 용매이다. 바람직하게는, 용매는 톨루엔, 트리플루오로메틸톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 헵탄, 펜탄, 아세토니트릴 및 tert-부틸메틸 에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 용매는 톨루엔이다.

[0141]

화학식 2의 화합물의 제조 방법에 사용되는 보호기는 통상의 기술자가 일반적인 교재 참고문헌에 기초하여 선택할 것인 상기 기재된 바와 같은 임의의 보호기이다. 하기 보호기: 트리이소프로필실릴, tert-부틸디메틸실릴, 디메틸tert-헥실실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 벤즈히드릴, 디메톡실트리틸 및 디페닐메틸이 특히 바람직하고, 바람직하게는 보호기는 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 디메톡시트리틸 및 디페닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴 또는 tert-부틸디페닐실릴이고, 특히 tert-부틸디페닐실릴이다. 화학식 2의 화합물의 제조를 위한 일반적인 지침으로서, 상기 절차는 하기의 것과 유사할 수 있다:

[0142]

- 용매 (0.57 M) 중 보호된 에틸렌 글리콜 유도체 (1 당량)의 용액에 아민 염기 (1.05 내지 1.14 당량)를 첨가하였다. 그 후, 용액을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.97 내지 1.0 당량)을 적가하여 온도가 (-2°C 내지 2°C)로 유지되게 하였다. 반응물을 주위 온도로 가온하고, 추가의 1시간 동안 교반하였다. GC-MS 분석은 트리플레이트 형성이 이 시간 후에 완료되었음을 지시하였다.

[0143]

화학식 2의 화합물의 제조 방법은 보호기가 tert-부틸디메틸실릴이고, 용매가 톨루エン이고, 염기가 N,N-디이소프로필에틸아민인 것; 또는 보호기가 tert-부틸디페닐실릴이고, 용매가 톨루엔이고, 염기가 N,N-디이소프로필-펜탄-3-아민인 것의 조합에서 가장 양호하게 구동된다.

[0144]

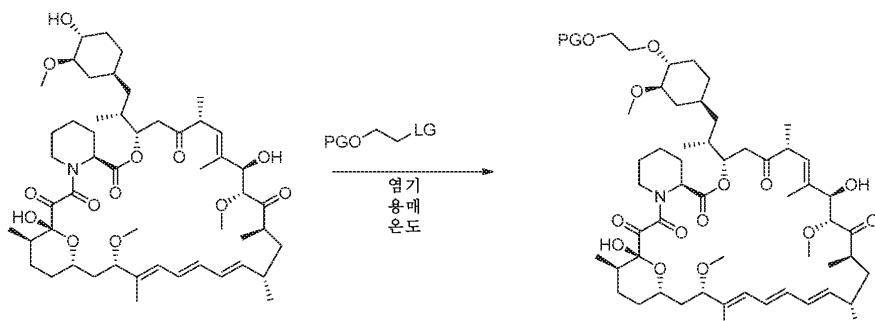
제2 단계에서, 친핵체 라파마이신을 화학식 NR1R2R3의 염기의 존재 하에서 화학식 2의 화합물로 알킬화한다:

[0145]

- R1 및 R2는 독립적으로 2-메틸프로필 또는 이소프로필이고;

[0146]

- R3은 -CH(R4)(R5)이며, 여기서 R4 및 R5는 임의로 연결되어 고리를 형성하는 동일하거나 상이한 알킬이다.



[0147]

특히 바람직한 염기는 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민, N,N-디이소프로필노난-5-아민 또는 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민이다. 라파마이신과 화학식 2의 화합물을 반응시키는 방법은 25°C 내지 70°C, 바람직하게는 40°C 내지 50°C의 온도에서, 특히 40°C에서, 상기 기재된 바와 같은 유기 비양성자성 용매 중에서 가장 양호하게 수행된다. 방법을 톨루엔, 트리플루오로메틸톨루엔, 크실렌, 디클로로메탄, 헵탄, 펜탄 또는 이들의 혼합물 중에서 구동시키는 것이 특히 양호하게 수행된다. 반응에 가장 바람직한 용매는 톨루엔이다. 방법에 적합한 보호기로는 트리이소프로필실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-헥실디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 디메톡실트리틸 및 벤즈히드릴을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은 예를 들어 하기 방법과 유사할 수 있다:

[0149]

- 상기 제1 단계에서 제조된 바와 같은 트리플레이트 (1.5 내지 5 당량)의 용액에 염기 (1.73 내지 5.75 당량) 을, 그 후 라파마이신 (1 당량)을 첨가하였다. 추가의 용매를 세척에 사용하여 라파마이신에 대해 최종 농도 0.11 M을 제공하였다. 반응물을 적절한 온도로 가열하고, HPLC에 의해 모니터링하였다.

[0150]

이 단계를 위한 반응 조건의 가장 양호한 조합은 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 염기, tert-부틸디페닐실릴 보호기, 및 용매가 톨루엔인 조합이다. 제2 단계를 위한 상기 특정 조건으로 선택되는 가장 양호한 온도는 약 40°C

내지 50°C이다.

[0151] 반응 혼합물 중의 보호된 중간체는 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 특히, 실릴보호된 에베롤리무스의 조 반응 혼합물을 정제하는 기술이 적합하다. 정제에 사용되는 용매는 에스테르의 혼합물, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 아세테이트, 및 비-극성 지방족 용매, 예컨대 n-헵탄, n-헥산, 헵탄 이성질체, 헥산 이성질체 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 이들 용매 계는 조 생성물의 충분한 안정성, 그의 분리 및 용리를 보장한다. 톨루엔 및 메틸이소부틸케톤, 메틸 에틸 케톤, 이소프로판올 및 에탄올에 기초한 계는 부적당한 용매 강도, 공-용매의 가용성, 또는 이들 용매 중의 조 생성물의 가용성으로 인해 성공적이지 않다. 최대 5 부피% (예를 들어 1 내지 5 부피%)의 극성 및 양성자성 공-용매, 예컨대 물 또는 메탄올의 첨가는 실란을 기의 산성을 약화시킴으로써 정지상에 대한 표적 분자의 안정성을 증가시킨다. 또한, 반응 혼합물을 부산물로서 형성된 염 화합물의 침전 또는 결정화에 의해 전처리할 수 있다. 이어서, 부산물을 실리카 젤 상에서 흡착시키고, 여과에 의해 제거할 수 있으며, 이어서 정상 상 실리카 젤 크로마토그래피에 기초하여 후속 정제할 수 있다. 선택적 침전 (결정화) 및 흡착 공정은 정지상의 장기 안정성을 개선시키고, 구동 사이의 지루한 정치 세척 또는 염 화합물의 제거를 위한 일회용 필터 카트리지를 사용한 반응 혼합물의 추가의 전-처리에 대한 필요를 회피하게 할 수 있다. 개선된 순도는 허용되는 선택성을 나타내는 정지상의 선택에 의해 달성된다. 전체적으로, 반응 단계 사이의 정제는 출발 물질의 불순물의 화학적 전환에 기인하는 특정 부산물의 효과적인 제거를 가능하게 한다. 최종 화학적 화합물의 순도는 또한 이미 이 단계에서 상기 부산물의 제거의 효율에 의존한다.

[0152] 이 정제 단계는 약 0.2%의 수준으로의 임계적 불순물 에틸-에베롤리무스의 전구체를 제거하는 것을 가능하게 한다. 동시에, 이는 정제 공정 전반에 걸쳐 표적 생성물의 안정성을 보장한다. 또한, 이는 활발한 공정이며, 공업적 설정에서 상업적 배치를 충족시키도록 규모 확대될 수 있다.

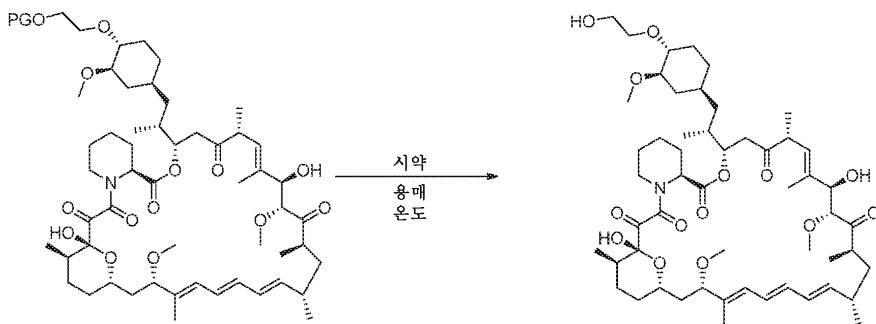
[0153] 에베롤리무스의 제조에 있어서 다음 단계는 보호기의 절단이다. 따라서, 에베롤리무스의 제조 방법은

[0154] (a) 라파마이신을 염기의 존재 하에서 하기 화학식 2의 화합물과 반응시키는 단계,

[0155] (b) 보호기를 제거하여 에베롤리무스를 얻는 단계를 포함할 수 있다.

[0156] 에베롤리무스의 제조 방법은 얻어진 에베롤리무스를 포함하는 제약 조성물을 제제화하는 것으로 더 확장될 수 있다.

[0157] 보호기의 제거는 달리 구체화되지 않는다면 관련 기술분야에 공지된 표준 반응 조건, 바람직하게는 구체적으로 언급된 것 하에서, 산 또는 염기, 바람직하게는 보호기의 제거를 유발하지만 동시에 에베롤리무스의 화학적 열화를 유발하지 않는 산 또는 염기의 부재 하에서 또는 통상적으로 존재 하에서 수행될 수 있다. 바람직하게는, 보호기는 산으로 제거된다. 에베롤리무스로부터의 보호기의 제거에 특히 적합한 산은 HF.페리딘, HF.트리에틸아민 암모늄 플루오라이드, 헥사플루오로이소프로판올, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 염산, 황산 또는 이들의 조합이고, 바람직하게는 산은 HF.페리딘 또는 헥사플루오로이소프로판올이다. 보호기의 제거는 이전 반응 단계에서 사용된 것과 동일한 용매 중에서 일어날 수 있다. 그러나, 용매는 보호기의 제거를 용이하게 하는 것으로 대체될 수 있다. 예로서, 보호기는 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 아세톤, 헵탄, 메탄올, 아세토니트릴 및 헥사플루오로이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서, 바람직하게는 테트라하이드로푸란 또는 헥사플루오로이소프로판올 중에서 제거될 수 있다. 보호기는 -78°C 내지 70°C, 바람직하게는 0°C 내지 70°C의 온도에서 제거된다. 탈보호 반응은 테트라하이드로푸란 중 HF.페리딘으로, 임의로 주위 온도에서 가장 양호하게 구동된다.



[0158] 놀랍게도, 특정 보호기는 본원에 기재된 바와 같은 특정 염기와 조합으로 사용될 경우 전체 반응 수율을 증폭시

킬 수 있음이 밝혀졌다. 이러한 보호기는 트리이소프로필실릴, tert-부틸디메틸실릴, 디메틸tert-헥실실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 벤즈히드릴, 디메톡실트리틸 또는 디페닐메틸로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸 및 디페닐메틸, 보다 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴 및 tert-부틸디페닐실릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 tert-부틸디페닐실릴이다. 에베롤리무스의 제조를 위한 본 발명에 기재된 염기의, 트리이소프로필실릴, tert-부틸디메틸실릴, 디메틸tert-헥실실릴, tert-부틸디페닐실릴, 트리틸, 벤즈히드릴 또는 디페닐메틸 보호기, 바람직하게는 tert-부틸디메틸실릴 또는 tert-부틸디페닐실릴, 특히 tert-부틸디페닐실릴 보호기와의 특정 조합으로의 선택은 에베롤리무스의 제조 방법이 유리하게 고 수율로 수행되는 것을 가능하게 하며, 특히 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민, N,N-디이소프로필노난-5-아민 또는 N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민 염기, 특히 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민과 조합될 경우에 그려하다.

[0160] 특정 실시양태에서, N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 및 보호기 tert-부틸디페닐실릴이 본 개시내용에 따른 에베롤리무스의 제조 방법을 위해 선택된다.

[0161] 또다른 특정 실시양태에서, N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 및 보호기 tert-부틸디메틸실릴이 에베롤리무스의 제조 방법을 위해 선택된다.

[0162] 또다른 실시양태에서, N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 및 보호기 트리틸이 에베롤리무스의 제조 방법을 위해 선택된다.

[0163] 추가의 실시양태에서, 염기 N,N-디이소프로필노난-5-아민이 tert-부틸디페닐실릴 보호기와 조합으로 본 개시내용의 방법에 사용된다. N,N-디이소프로필노난-5-아민은 또한 트리틸 보호기와 조합으로 사용될 수 있다.

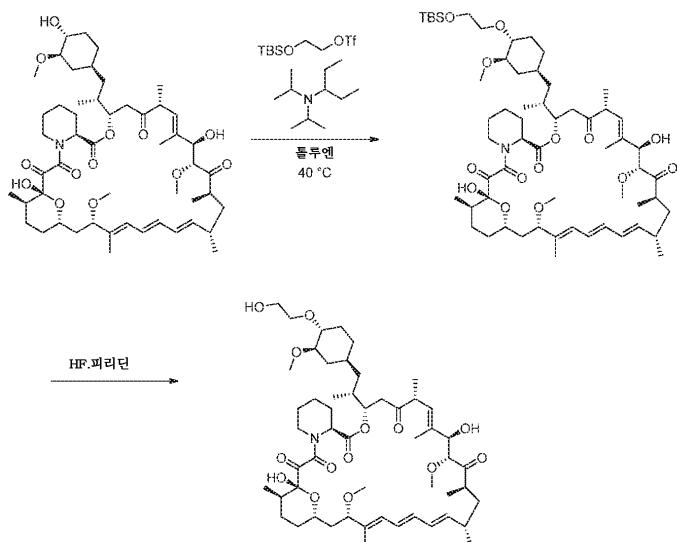
[0164] 또한, N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민도 tert-부틸디페닐실릴 보호기와 조합으로 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민과 트리틸 보호기의 조합은 또한 본 개시내용에서 구체적으로 고려된다. N,N-디이소부틸-2,4-디메틸펜탄-3-아민 및 N,N-디이소프로필노난-5-아민은 또한 tert-부틸디메틸실릴 보호기와 함께 사용될 수 있다.

[0165] 탈보호 반응이 완료된 후, 후처리 공정 및 정제가 얻어지는 화학적 화합물의 물리화학적 특성에 따라 적절하게 선택된다. 에베롤리무스와 같은 화합물의 경우, 반응 혼합물을 중화시키고, 생성물 (예컨대 에베롤리무스)을 수-불혼화성 유기 용매에 의해 추출하고, 유기상으로부터 단리한다. 단리 후, 생성물 (즉, 에베롤리무스)을 추가로 세척하고, 건조시키고, 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 정제할 수 있다. 청구항 1에 정의된 바와 같은 염기를 임의로 바람직한 보호기와 조합으로 본 개시내용의 방법에 사용함으로써, 합성되는 생성물의 순도는 보다 높아진다. 이는 정제를 보다 간단하게 하며, 보다 적은 정제 단계가 요구된다. 얻어진 생성물은 추가의 합성을 위해 또는 최종 생성물로서 사용될 수 있다. 예를 들어 착색제 또는 항산화제와 같은 부형제를 첨가 할 수 있다. 에베롤리무스의 경우와 같이 생성물이 API인 경우, 화합물을 추가로 항산화제 (예를 들어 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀, 또한 부틸히드록시톨루올 또는 BHT로도 공지됨)로 안정화시키고, 벌크로 패킹하고/거나 제약 조성물로 제제화할 수 있다. 제약 제제를 제제화하는 것은 일반적으로 에베롤리무스와 같은 얻어진 API를 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어 적절한 담체 및/또는 희석제와 혼합하는 것을 의미한다. 부형제로는 충전제, 결합제, 봉해제, 유동 조절제, 윤활제, 당 또는 감미제, 방향제, 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 유화제, 가용화제, 삼투압을 조절하는 염 및/또는 완충제를 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 제약 조성물의 형태 및 투여 경로에 따라, 통상의 기술자는 적합한 부형제를 선택할 것이다. 제약 제제의 형태는 예를 들어 코팅되거나 코팅되지 않은 정제, 캡슐, (주사가능한) 용액, 주입 용액, 고체 용액, 혼탁액, 분산액, 고체 분산액, 크림, 젤, 연고, 페이스트, 흡입 분말, 발포체, 텅크제, 좌제 또는 스텐트 (또는 스텐트의 층)일 수 있다. 동일하게, 통상의 기술자는 적합한 투여 경로를 선택하는 방법을 알 것이며, 예를 들어 API 또는 제약 제제를 장용으로 또는 비경구적으로, 또는 의약 장치를 통해, 예를 들어 스텐트의 경우와 같이 국소 전달을 위해 투여할 것이다.

[0166] 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않고 본 발명을 예시하는 기능을 하며, 이들은 한편 반응 단계, 중간 체 및/또는 유리 염기 형태로 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서 생성물의 제조 방법의 바람직한 실시양태를 나타낸다.

[0167]

실시예 1 (TBS 또는 tert-부틸디메틸실릴 보호기)



[0168]

[0169]

톨루엔 (55 g) 중 2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에탄올 (8.04 g, 43.8 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.94 g, 45.9 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 맑은 용액을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (11.97 g, 42.4 mmol)을 적가하여, 온도가 (-2°C 내지 2°C)로 유지되게 하였다. 추가의 부분의 톨루엔 (5 g)을 첨가한 후, 세척에 사용하였다.

[0170]

30분 후, N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (7.871 g, 45.9 mmol)을, 그 후 톨루엔 (3 g) 및 라파마이신 (10.0 g, 10.9 mmol)을 첨가하고, 톨루엔 (18.4 g)으로 세척하였다. 그 후, 반응물을 40°C로 가열하고, 이 온도에서 42시간 동안 교반하였으며, 이 점에서 HPLC 분석에 따르면 5 면적% 미만의 라파마이신이 잔류하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 피리딘 (2.6 g)을 첨가하여 추가의 30분 동안 교반한 반응물을 켄칭하였다. 반응물을 여과하고, 이소프로필 아세테이트로 회석하였다. 유기 용액을 1M 시트르산 용액, 10% 중탄산나트륨 용액, 그 후 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 2개의 부분으로 나누었다.

[0171]

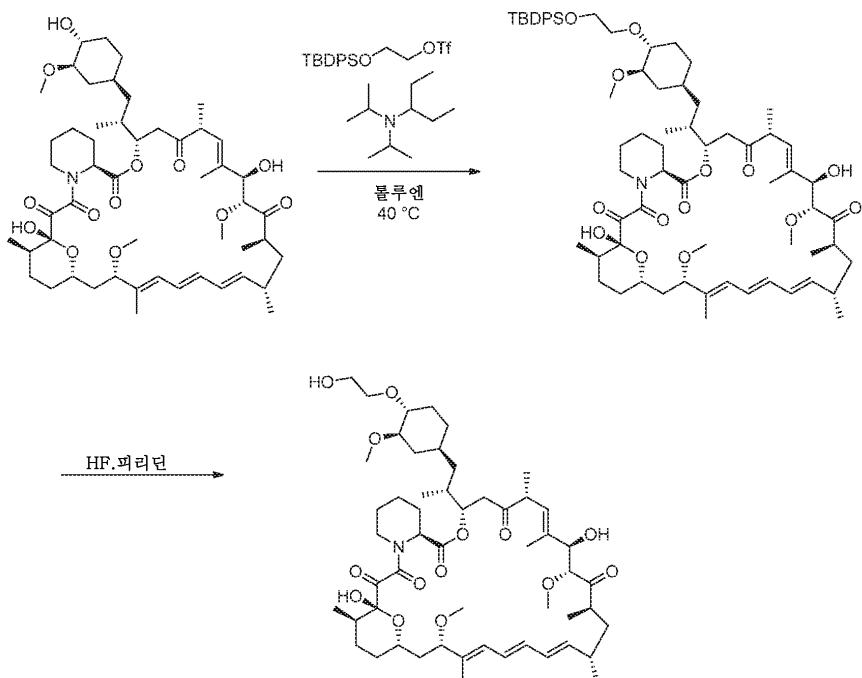
이 조 잔류물의 반 (9.66 g)에 THF (100 mL)를 첨가한 후, 이 용액을 0°C에서 HF^{*}-피리딘 용액 (1:1, 17.7 g)에 첨가하였다. 추가의 부분의 THF (20 mL)를 사용하여 세척하였다. 반응물을 45°C로 1.5시간 동안 가열한 후, 주위 온도로 냉각시키고, 이소프로필아세테이트 (150 g)로 회석하였다. 그 후, 반응물을 중탄산나트륨의 8% 용액에 서서히 첨가하고, 추가로 이소프로필아세테이트 (250 g)로 세척하였다. 그 후, 유기상을 분리하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 농축시켰다.

[0172]

잔류물을 이소프로필아세테이트로 회석하고, 부틸히드록시톨루올 (BHT; 0.2% m/m)을 첨가하고, 에베롤리무스의 수율을 외부 표준물에 대해 HPLC 분석에 의해 측정하였다 (2.96 g, 57%).

[0173]

실시예 2 (TBDPS 또는 tert-부틸디페닐실릴 보호기).



[0174]

[0175]

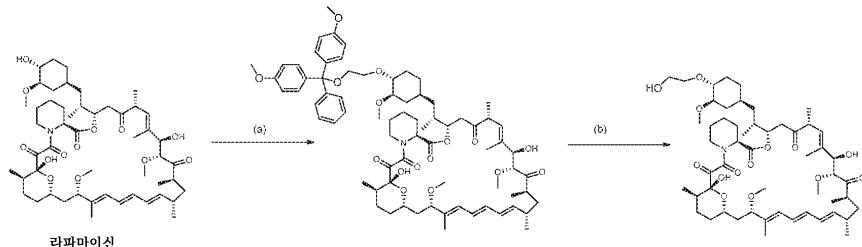
톨루엔 (51 g) 중 2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에탄올 (13.1 g, 43.8 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (8.7 g, 50.3 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 맑은 용액을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로메탄술Lon산 무수물 (12.3 g, 43.8 mmol)을 적가하여, 온도가 (-2°C 내지 2°C)로 유지되게 하였다. 추가의 부분의 톨루엔 (5 g)을 첨가한 후, 세척에 사용하였다.

[0176]

1.5시간 후, N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (8.7 g, 50.3 mmol), 그 후 톨루엔 (3 g) 및 라파마이신 (10.0 g, 10.9 mmol)을 첨가하고, 톨루엔 (18 g)으로 세척하였다. 그 후, 반응물을 40°C로 가열하고, 이 온도에서 22.5 시간 동안 교반하였으며, 이 점에서 HPLC 분석에 따라 5 면적% 미만의 라파마이신이 잔류하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 피리딘 (1.0 mL)을 첨가하여 추가의 30분 동안 교반한 반응물을 켄칭하였다. 반응물을 여과하고, 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 유기 용액을 1M 시트르산 용액, 10% 중탄산나트륨 용액, 그 후 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축시켰다. 조 잔류물 (35.6 g)에 THF (240 mL)를 첨가한 후, 이 용액을 0°C에서 HF*피리딘 용액 (1:1, 38.1 g)에 적가하였다. 반응물을 45°C로 3.5시간 동안 가열한 후, 주위 온도로 냉각시키고, 이소프로필아세테이트 (300 g)로 희석하였다. 그 후, 반응물을 중탄산나트륨의 8% 수용액에 서서히 첨가하고, 추가로 이소프로필아세테이트 (250 g)로 세척하였다. 그 후, 유기상을 분리하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 이소프로필아세테이트로 희석하고, BHT (0.2% m/m)를 첨가하고, 에베롤리무스의 수율을 외부 표준물에 대해 HPLC 분석에 의해 측정하였다 (6.81 g, 65%).

[0177]

실시예 3 (디메톡시트리틸 보호기)



[0178]

[0179] 단계 (a)

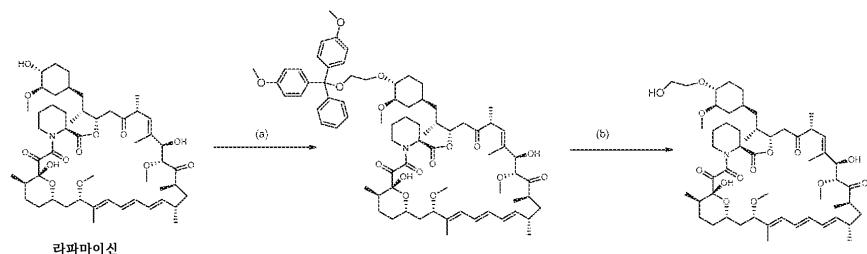
2-(비스(4-메톡시페닐)(페닐)메톡시)에탄올 (3.049 g, 8.366 mmol)을 툴루엔 (10.2 g)에 용해시킨 후, N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (1.648 g, 9.621 mmol), 그 후 툴루엔 (0.5 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (1.376 mL, 8.145 mmol), 그 후 툴루엔 (1 g)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 이 온도에서 추가의 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 추가의 부분의 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (1.648 g, 9.621 mmol), 그 후 툴루엔 (1 g)을 첨가하였다. 그 후, 라파마이신 (2 g, 2.092 mmol)을 단일 부분으로 첨가하고, 툴루엔 (3.7 g)으로 세척하였다. 그 후, 반응물을 40°C로 18시간 동안 가열한 후, 주위 온도로 냉각시키고, 피리딘 (0.20 g)을 첨가하였다. 그 후, 반응물을 30분 동안 교반하고, 이소프로필아세테이트 (50 mL)로 회석하였다. 그 후, 유기상을 1M 시트르산 (2 x 40 mL)으로, 중탄산나트륨 수용액 (8%, 26 g)으로, 최종적으로 물 (2 x 20 mL)로 세척한 후, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 최소량의 디클로로메탄에 용해시키고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄 중 15 내지 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적 생성물을 황색 오일로서 얻었다.

[0181] 단계 (b)

그 후, 이 중간체를 아세톤 (8.2 mL)에 용해시키고, 헵탄 (9 mL), 그 후 물 (4.6 g)을 첨가하였다. 그 후, 2상 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 아세트산 (3.45 mL)을 적가하였다. 반응물을 이 온도에서 18시간 동안 교반한 후, 이소프로필아세테이트 (15 g)로 회석하고, 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 수산화나트륨의 수용액 (15%, 17 g)을 적가하고, 상을 분리하였다. 수성상을 이소프로필아세테이트 (2 x 7.2 g)로 추출하고, 합한 유기 분획을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축시켜 무색 오일을 얻었다.

[0183] 외부 표준물에 대한 생성물 에베롤리무스의 HPLC 분석은 2 단계에 걸쳐 381 mg, 19%의 수율을 나타내었다.

실시예 4 (디메톡시트리틸 보호기)

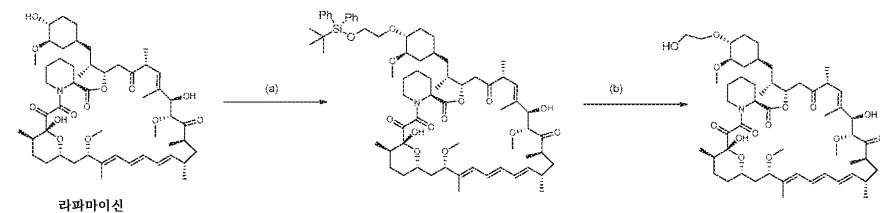


[0185]

[0186] 단계 (a)를 상기와 같이 수행한 후, 크로마토그래피 후 생성된 중간체를 헥사플루오로이소프로판올 (26 mL)에 용해시켰다. 반응물을 50 °C에서 1.5시간 동안 가열한 후, 0°C로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (26 mL)으로 켄칭하였다. 유기상을 분리하고, 포화 염화나트륨 수용액, 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축시켰다. 외부 표준물에 대한 생성물 에베롤리무스의 HPLC 분석은 2 단계에 걸쳐 621 mg, 31%의 수율을 나타내었다.

[0187]

실시예 5 (Tert-부틸-디페닐실릴 보호기)



[0188]

단계 (a)

[0190] 툴루엔 (15 g) 중 2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에탄올 (8.22 g, 27.3 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (5.39 g, 31.4 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 맑은 용액을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (7.3 g, 26.0 mmol)을 적가하여, 온도가 (-2°C 내지 2°C)로 유지되게 하였다. 추가의 부분의 툴루엔 (5

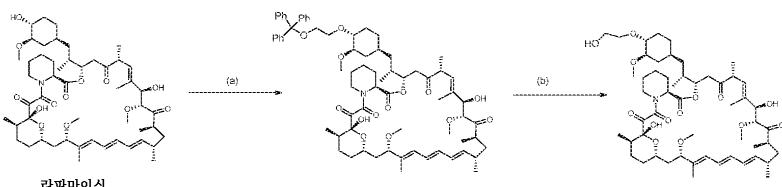
g)을 첨가한 후, 세척에 사용하였다.

[0191] 1.5시간 후, N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (5.39 g, 31.4 mmol)을, 그 후 톨루엔 (2.5 g) 및 라파마이신 (10.0 g, 10.9 mmol)을 첨가하고, 톨루엔 (12.5 g)으로 세척하였다. 그 후, 반응물을 45°C로 가열하고, 이 온도에서 21시간 동안 교반하였으며, 이 점에서 HPLC 분석에 따르면 5 면적% 미만의 라파마이신이 잔류하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 피리딘 (1.0 mL)을 첨가하여 추가의 30분 동안 교반한 반응물을 켄칭하였다. 반응물을 여과하고, 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 유기 용액을 1M 시트르산 용액, 10% 중탄산나트륨 용액, 그 후 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 2개의 부분으로 나누고, 그 중 하나를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 황색 오일 약 5.7 g을 얻었다.

[0192] 단계 (b)

[0193] 피리딘 (12.2 g, 154.4 mmol)을 0°C로 냉각시킨 후, HF^{*}피리딘 용액 65% (5.5 g)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 그 후, 생성된 용액을 주위 온도로 가온한 후, 실릴-보호된 에베롤리무스 유도체 (5.7 g)를 THF (120 mL) 중의 용액으로서 적가하였다. 황색 용액을 40°C로 2시간 동안 가열한 후, 주위 온도로 냉각시키고, 이소프로필아세테이트 (150 g)로 희석하였다. 그 후, 반응물을 중탄산나트륨 (500 g)의 8% 수용액에 서서히 첨가하고, 추가로 이소프로필아세테이트 (250 g)로 희석하였다. 그 후, 유기상을 분리하고, 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 이소프로필아세테이트로 희석하고, 부틸하드록시톨루올 (BHT; 0.2% m/m)을 첨가하고, 에베롤리무스의 수율을 외부 표준물에 대해 HPLC 분석에 의해 측정하였다 (라파마이신으로부터 3.14 g, 60.0%). 그 후, 이 물질을 에틸 아세테이트/헵탄으로부터 재결정화하여 고 순도의 에베롤리무스를 얻었다 (2.05 g, 65%).

실시예 6 (트리틸 보호기)



[0195]

[0196] 단계 (a)

[0197] 톨루엔 (42.8 g) 중 2-(트리틸옥시)에탄올 (10.7 g, 35.2 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (7.0 g, 40.4 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 맑은 용액을 0°C로 냉각시키고, 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (10.0 g, 35.2 mmol)을 적가하여, 온도가 (-2°C 내지 2°C)로 유지되게 하였다.

[0198] 2시간 후, N,N-디이소프로필펜탄-3-아민 (7.0 g, 40.4 mmol)을, 그 후 톨루엔 (14.4 g) 및 라파마이신 (8.24 g, 8.79 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 톨루엔 (2.4 g)으로 세척하였다. 그 후, 반응물을 40°C로 가열하고, 이 온도에서 21시간 동안 교반하였으며, 이 점에서 HPLC 분석에 따르면 5 면적% 미만의 라파마이신이 잔류하였다. 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 후, 피리딘 (0.8 mL)을 첨가하여 추가의 30분 동안 교반한 반응물을 켄칭하였다. 반응물을 이소프로필 아세테이트로 희석하였다. 유기 용액을 1M 시트르산 용액, 10% 중탄산나트륨 용액, 그 후 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축시켰다. 반응 혼합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헵탄 중 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 황색 오일을 얻었다 (6.85 g, 65% 수율).

[0199] 단계 (b)

[0200] 그 후, 트리틸-보호된 에베롤리무스 유도체 (5.0 g, 4.165 mmol)를 헥사플루오로이소프로판올에 용해시키고, 58°C로 3.5시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 진공에서 농축시켰다. 이 희석/농축 절차를 1회 더 반복한 후, 조 생성물을 헵탄/에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔 (25 g) 상에서 여과하였다. 헵탄/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 목적 생성물을 백색 결정으로서 얻었다 (1.60 g, 40.1%). 외부 표준물에 대한 모액의 HPLC 분석은 추가의 12% 수율의 에베롤리무스가 그 안에 함유되었음을 지시하였다.

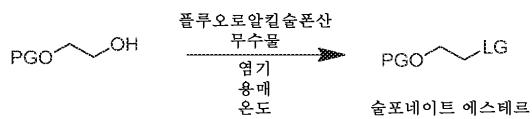
실시예 7

[0202]

염기 선택이 반응 수율에 대해 갖는 효과의 비교

[0203]

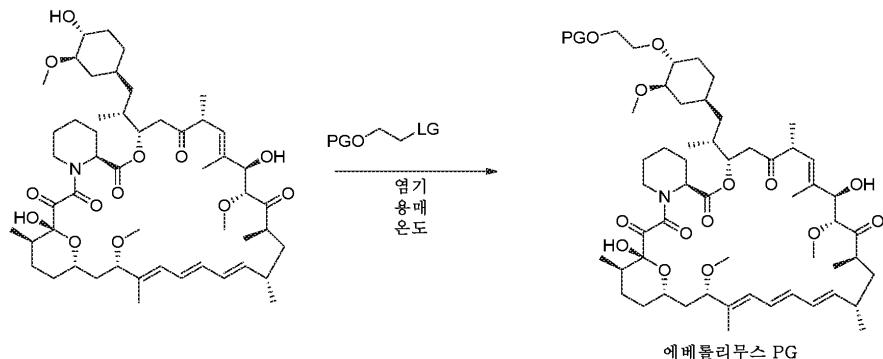
단계 1:



[0204]

[0205]

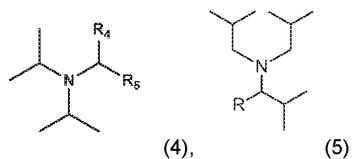
단계 2:



[0206]

[0207]

염기:



[0208]

항목	PG	염기 (단계 1)	술포네이트 에스테르 당량	염기 (단계 2)	T [°C]	HPLC 면적 에베롤리무스-PG [%]	수율* 에베롤리무스
1	TBS	DIPEA	4	R4 = R5 = 에틸	40	77.0	57%
2	TBS	DIPEA	3.5	R4 = R5 = 에틸	50	76.0	
3	TBS	R4 = R5 = 에틸	3.5	R4 = R5 = 에틸	50	72.5	
4	TBS	DIPEA	5	R: iPr	50	79%	51%
5	TBS	DIPEA	5	R: H	50	75%	
6	TBS	DIPEA	3.5	R: H	50	73.0	37%
7	TBS	R: H	3.5	R: H	50	71.6	45%
8	TBS	DIPEA	3.5	R4 = R5 = 부틸	50	72.4	
9	TBDPS	R4 = R5 = 부틸	4	R4 = R5 = 부틸	40	76.5	61%
10	TBDPS	R4 = R5 = 에틸	4	R4 = R5 = 에틸	40	79.1	65%
11	TBDPS	R4 = R5 = 에틸	2.5	R4 = R5 = 에틸	40	78.1	67%
12	TBDPS	R: H	4	R: H	50	71.9	47%
13	TBDPS	DIPEA	6	DIPEA	50	74.0	50%
14	TBDPS	R4 = R5 = 에틸	4*	R4 = R5 = 에틸	30	81%	
15	트리틸	R4 = R5 = 에틸	4	R4 = R5 = 에틸	40	75.5	-

[0209]

[0210] LG = 트리플루오로메탄술포네이트; * 트리플루오로메탄술포네이트 대신 사용된 노나플레이트 (노나플루오로부탄술포네이트)

[0211]

PG = 보호기; TBS = tert-부틸디메틸실릴, TBDPS = tert-부틸디페닐실릴, TIPS = 트리이소프로필실릴

[0212]

DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민

[0213]

반응을 다양한 조합의 염기, 보호기 및 알킬 플루오로알킬 술포네이트 (즉, 술포네이트 에스테르)/라파마이신의 물 비로 명세서에 기재된 바와 같이 수행하였다. 사용된 용매는 항상 툴루엔이었다. 단계 1에서, 알킬 플루오로알킬 술포네이트를 제조하였다. 단계 2에서, 라파마이신을 알킬화하여 보호된 에베롤리무스를 제조하였다. 칼럼 "HPLC 면적 에베롤리무스-PG"는 얻어진 보호된 에베롤리무스의 수준을 나타낸다. 이어서, 보호기를 절단하여 에베롤리무스를 얻었다. 칼럼 "수율*에베롤리무스 조성"은 전체 반응 수율을 나타낸다. R, R4 및 R5는 화학식 4 및 (5)의 화합물의 염기에서의 치환기를 지칭한다. 예를 들어, R4 = R5 = 에틸인 경우, 이는 사용된 염기가 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민이었음을 의미한다. 모든 반응은 95% 초과의 전환율 (5% 미만의 라파마이신 잔류)을 초래하였음을 주목하는 것이 중요하다.

[0214]

HPLC 방법 면적% 3: 마체라이-나겔(Macherey-Nagel) CC 250/4 뉴클레오실(Nucleosil) 120-3 C18 카탈로그 번호: 721666.40, 이동상: 80:20 메탄올:물 내지 100:0 메탄올:물, 35분에 걸쳐, 유량 1 mL/분, 검출 파장 = 275 nm.

[0215]

* 순수한 에베롤리무스의 외부 표준물에 대해 HPLC 분석에 의해 측정된 수율

[0216]

HPLC 방법 수율 측정: 아틀란티스(Atlantis)-dC18, 3.0 μ m, 길이 150 mm, 내경 3.0 mm (워터스(Waters) 번호 186001307) 또는 등가의 칼럼, 이동상 암모늄 아세테이트 시약 + 물 + 메탄올 + 아세토니트릴 (160 + 160 + 320 + 360) (V/V/V/V), 유량 1.2 mL/분

[0217]

검출 파장 = 278 nm, 구동 시간 = 25분.

[0218]

결과는 트리스(2-메틸프로필)아민이 본 개시내용에 의해 커버되는 2가지의 염기 (항목 9, 65% 및 항목 10, 61%)에 비해 실질적으로 보다 낮은 수율의 에베롤리무스 조성 (항목 12, 47%)을 달성함을 나타낸다. 또한, 본원에 기재된 바와 같은 이러한 장애 염기의 사용은 보다 낮은 수의 당량의 알킬 플루오로알킬 술포네이트의 사용을 가능하게 한다 (항목 11, 트리플레이트 2.5 당량 사용). 트리플레이트 4 당량과 함께 염기로서 트리스(2-메틸프로필)아민을 사용한 항목 12에 기재된 반응은 N,N-디이소프로필펜탄-3-아민을 사용한 유사한 반응보다 40°C에서 훨씬 저속이었으며, 그 이유는 반응이 50°C에서 수행되어 95% 초과의 전환율을 얻었기 때문이다. 명확성을 위해, 트리스(2-메틸프로필)아민의 존재 하에서의 반응이 40°C에서 구동되었을 경우, 동시 시점에서 측정된 수율은 본 개시내용에서 정의된 바와 같은 염기의 존재 하에서 얻어진 수율에 비해 훨씬 낮을 것이다. 염기로서 N,N-디이소프로필에틸아민을 사용한 것에서도 동일한 것이 관찰되었다 (항목 13). 반응을 완료하기 위해, 50°C의 온도 및 알킬 플루오로알킬 술포네이트 총 6 당량이 요구되었다. 이 절차는 또한 50%의 수율로 생성물을 제공하였으며, 이는 본 개시내용에 의해 개시된 2가지의 염기를 사용하여 얻어진 것보다 유의하게 낮았다 (항목 9 및 10). 따라서, 본 개시내용에 따라 사용된 염기는 공정이 보다 온건한 조건 (즉, 보다 낮은 반응 온도)에서도 보다 높은 수율을 달성하는 것을 가능하게 하였다. 또한, 보다 양호한 수율을 달성하기 위해 보다 적은 몰 과량의 알킬 플루오로알킬 술포네이트가 요구되었다.