



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0097735
(43) 공개일자 2017년08월28일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07F 5/02</i> (2006.01) <i>A61K 31/395</i> (2006.01)
 <i>C07D 225/06</i> (2006.01) <i>C07D 403/10</i> (2006.01)
 <i>C07D 403/12</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07F 5/025</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/395</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7020138</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년12월23일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년07월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/000289</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/105527
 국제공개일자 2016년06월30일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/096,286 2014년12월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 토비라 제라퓨틱스, 인크.
 미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 게
 이트웨이 불러버드 701 스위트 300</p> <p>(72) 발명자
 모라, 니콜라스
 캐나다 엘4엑스 2에스5 온타리오주 미시소가 번햄
 토프 로드 이스트 1864</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상남</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 세니크리비록 및 관련된 유사체들을 만드는 공정

(57) 요약

본 명세서에서는 CCR5 및/또는 CCR2 길항을 갖는 고 순도 화합물, 또는 이의 염, 그리고 이들을 합성하는 방법을 포함한다.

(52) CPC특허분류

C07D 225/06 (2013.01)

C07D 403/10 (2013.01)

C07D 403/12 (2013.01)

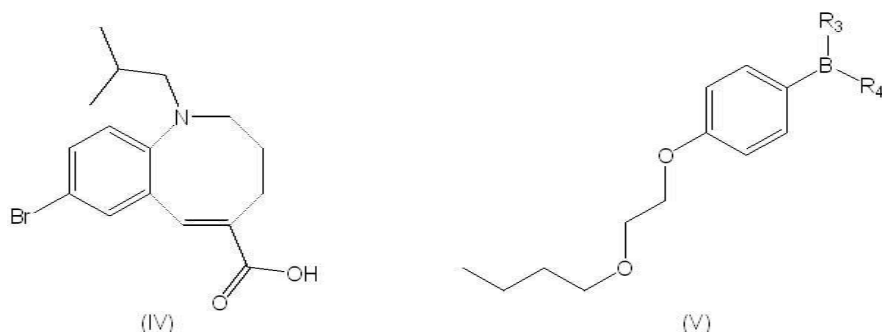
명세서

청구범위

청구항 1

다음의 단계로 구성된 디메틸 (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보로네이트 (화합물 V-OMe)를 제조하는 방법:

- 가열과 함께, 테트라히드로퓨란 (THF) 안에서 마그네슘을 활성화시키는 단계;
- 가열과 함께, 1-브로모-4-(2-부톡시에톡시)벤젠 (화합물 VI) 일부분을 상기 단계 a)의 혼합물에 첨가함으로써 Grignard 형성을 개시하는 단계;
- 가열과 함께, 남아있는 화합물 VI를 서서히 첨가하는 것을 지속하는 단계;
- 상기 단계 c)의 혼합물을 약 -25 °C로 냉각시키고, 천천히 트리메톡시보란을 추가하는 단계; 그리고
- 상기 단계 d)의 혼합물을 약 -25 °C에서 약 1 시간 동안 교반시키고, 그 다음 상기 반응물을 약 20 °C로 약 1 시간 동안 데우는 단계;



이때 R₃은 Ar₁ 또는 OR₅이며; R₄는 Ar₂ 또는 OR₆이며; 그리고 R₅와 R₆은 H, 알킬, 및 치환된 알킬로 구성된 집단으로부터 독립적으로 선택되며; 또는 R₅와 R₆은 함께 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴을 형성하며; Ar₁과 Ar₂는 독립적으로 아릴 또는 치환된 아릴이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 이때 화합물 VI와 트리메톡시보란의 몰 비율은 약 1:1인, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 이때 순수 화합물 VI이 이용되며, 단계 c)는 상기 반응 혼합물을 약 55 °C에서 약 3 내지 약 5 시간 동안 교반시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 4

다음의 단계들을 포함하는 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH)를 제조하는 방법:

- 염기성 수성 용액을 화합물 V-OMe 용액에 첨가함으로써, 이상(biphasic) 혼합물을 형성하는 단계;

이때 상기 염기성 수성 용액은 인산 칼륨, 탄산 칼륨, 아세트산 칼륨, 플루오르화 칼륨, 수산화 칼륨, tert-부톡시드 칼륨, 탄산 나트륨, 인산 나트륨, 수산화 나트륨, tert-부톡시드 나트륨, 중탄산 나트륨, 탄산 세슘, 플루오르화 세슘, 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택된 염기에 의해 형성되고,

- 촉매 및 리간드를 상기 단계 a)의 상기 혼합물에 추가하는 단계;

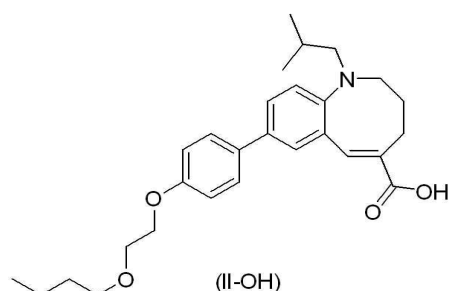
이때 상기 촉매는 아세테이트 팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐, 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 염화 팔라듐, 아세틸아세토네이트 팔라듐, 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택되며;

이때 상기 리간드는 트리(*o*-톨일)포스핀, 트리페닐포스핀, 트리(*t*-부틸)포스핀, 트리시클로헥실포스핀, 피리딘,

바이피리딘, 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸, 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택되며;

c) 8-브로모-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IV)를 상기 단계 b)의 혼합물에 추가하고, 그리고 상기 반응 혼합물을 가열하는 단계; 그리고

d) 상기 단계 c)의 혼합물을 산성화시키는 단계;



청구항 5

청구항 4에 있어서, 이때 상기 단계 a) 이후 최대 단계 d)까지 상기 반응물에 질소 기포를 제공하는, 방법.

청구항 6

청구항 4 또는 5에 있어서, 이때 상기 촉매와 상기 리간드는 아세테이트 팔라듐 및 트리(*o*-톨일)포스핀을 포함하는, 방법.

청구항 7

청구항 4 내지 6중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 촉매와 상기 리간드의 비율은 약 1:2인, 방법.

청구항 8

청구항 4 내지 7중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 촉매는 화합물 IV의 약 0.001 내지 약 2.500 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 이때 상기 촉매는 화합물 IV의 약 0.001 내지 약 0.005 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 10

청구항 4 내지 9중 임의의 한 항에 있어서, 이때 화합물 V-OMe는 화합물 IV의 약 1.5 내지 약 2.2 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 11

청구항 4 내지 10중 임의의 한 항에 있어서, 이때 청구항 4의 단계 c)의 가열은 ≤ 65 °C에서 약 2 내지 약 6 시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 12

청구항 4 내지 11중 임의의 한 항에 있어서, 청구항 4의 단계 d)의 혼합물에 숯을 추가하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 생성된 혼합물을 교반시키고, 그리고 여과하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 4 내지 13중 임의의 한 항에 있어서, 다음의 단계를 더 포함하는 방법:

- I) 미정제 물질을 획득하기 위하여 안티솔벤트 재결정화를 실행하는 단계; 그리고
 II) 고온 재결정화를 실행하는 단계.

청구항 15

청구항 12에 있어서, Celite를 추가하는 것을 더 포함하며, 이때 숯 대 Celite의 비율은 약 1:2인, 방법.

청구항 16

청구항 14에 있어서, 이때 상기 단계 I)은 헵탄을 안티솔벤트로 이용하는, 방법.

청구항 17

청구항 14에 있어서, 이때 상기 단계 II)는 다음의 단계를 포함하는, 방법:

- i) 청구항 14의 단계 I)의 미정제 물질을 비프로톤 극성 용매와 단쇄 알코올로 약 70 °C에서 용해시키는 단계;
- ii) 상기 단계 i)의 혼합물의 온도를 약 3 시간 내지 약 7 시간에 걸쳐 약 20 °C로 감소시키는 단계; 그리고
- iii) 상기 단계 ii)의 혼합물을 약 20 °C에서 약 2 시간 내지 약 6 시간 동안 교반시키는 단계.

청구항 18

청구항 14에 있어서, 이때 상기 비프로톤 극성 용매는 에틸 아세테이트이며; 그리고 상기 단쇄 알코올은 이소프로판올인, 방법.

청구항 19

99.0% 또는 이보다 더 높은 순도의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH) 화합물.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 이때 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐 (화합물 VII)은 0.020% 또는 그 미만으로 존재하는, 화합물.

청구항 21

청구항 19 또는 청구항 20에 있어서, 이때 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 0.20% 또는 그 미만으로 존재하는, 화합물.

청구항 22

청구항 19 내지 21중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 0.20% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 23

청구항 19 내지 22중 임의의 한 항에 있어서, 이때 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐 (화합물 VII)은 0.010% 또는 그 미만으로 존재하고; 또는 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 0.10% 또는 그 미만으로 존재하고; 또는 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 0.15% 또는 그 미만으로 존재하는, 화합물.

청구항 24

청구항 19 내지 23중 임의의 한 항에 있어서, 이때 전술한 화합물은 다음중 하나 또는 그 이상을 포함하는, 화합물:

- (a) 0.20% 또는 그 미만의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-A);

(b) 0.20% 또는 그 미만의 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-B);

(c) 0.20% 또는 그 미만의 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-C);

(d) 0.20% 또는 그 미만의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII); 그리고/또는

(e) 0.50% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX).

청구항 25

청구항 19 내지 24중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-A)은 0.10% 또는 그 미만으로 존재하는, 화합물.

청구항 26

청구항 19 내지 25중 임의의 한 항에 있어서, 이때 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-B)은 0.10% 또는 그 미만으로 존재하는, 화합물.

청구항 27

청구항 19 내지 26중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-C)은 0.10% 또는 그 미만으로 존재하는, 화합물.

청구항 28

청구항 19 내지 27중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 0.10% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 29

청구항 19 내지 28중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 0.20% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 30

청구항 19 내지 29중 임의의 한 항에 있어서, 이때 전술한 화합물은 다음중 하나 또는 그 이상을 포함하는, 화합물:

(a) 0.05% 또는 그 미만의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-A);

(b) 0.05% 또는 그 미만의 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-B);

(c) 0.05% 또는 그 미만의 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-C);

(d) 0.05% 또는 그 미만의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII); 그리고/또는

(e) 0.15% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX).

청구항 31

청구항 19에 있어서, 청구항 4 내지 18중 임의의 하나에 따른 방법에 의해 제조되는, 화합물.

청구항 32

다음의 단계를 포함하는 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH)를 제조하는 방법:

a) 염기 존재하에 화합물 II을 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)아닐린 (화합물 III)과 반응시켜, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 (화합물 I)를 만드는 단계;

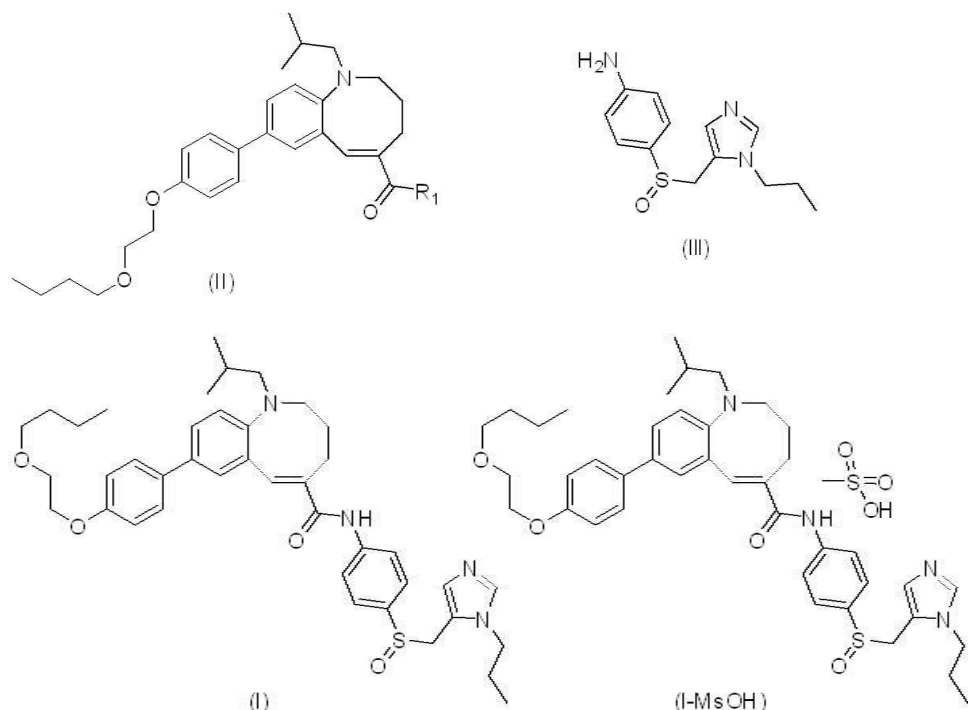
이때 R_1 은 H, OH, Cl, Br, OR_2 , $OCOR_2$, 및 NHR_2 로 구성된 집단에서 선택되며;

이때 R_2 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로 구성된 집단에서 선택되며;

b) 단계 a)는 수성 용액으로 퀀칭시키는 단계;

c) 메탄술포산을 추가하는 단계; 그리고

d) 화합물 I-MsOH를 결정화시키는 단계;



청구항 33

청구항 32에 있어서, 이때 화합물 II에서 R_1 은 Cl인, 방법.

청구항 34

청구항 32 또는 33에 있어서, 이때 단계 a)는 다음의 단계를 더 포함하는, 방법:

i) 용매에 화합물 II-OH를 용해시키는 단계; 그리고

ii) 염소화 시약을 단계 i)에 추가하는 단계, 이때 상기 염소화 시약은 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 옥살일 클로라이드, 포스진, 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택된다.

청구항 35

청구항 32 내지 34중 임의의 한 항에 있어서, 이때 단계 a)는 디클로로메탄을 포함하는 용매를 이용하는, 방법.

청구항 36

청구항 32 내지 35중 임의의 한 항에 있어서, 이때 단계 a)의 염기는 피리딘을 포함하는, 방법.

청구항 37

청구항 32 내지 36중 임의의 한 항에 있어서, 이때 단계 a)의 화합물 III은 광학적으로 순수한 (S)-화합물 III인, 방법.

청구항 38

청구항 32 내지 37중 임의의 한 항에 있어서, 이때 화합물 III은 화합물 II-OH의 약 1.0 내지 약 1.2 당량의 양으로 존재하는 방법.

청구항 39

청구항 32 내지 38중 임의의 한 항에 있어서, 이때 수성 구연산은 단계 b)에 존재하는, 방법.

청구항 40

청구항 32 내지 39중 임의의 한 항에 있어서, 이때 단계 b)는 화합물 I을 추출하고, 상기 추출된 용액을 3 Å 분자체로 건조시키는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 41

청구항 32 내지 40중 임의의 한 항에 있어서, 이때 단계 c)에서 산은 화합물 II-OH의 약 0.97 내지 약 1.02 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 42

청구항 32 내지 41중 임의의 한 항에 있어서, 이때 단계 d)는 화합물 I-MsOH로 씨딩하고; 상기 혼합물을 약 0 °C에서 교반시켜 결정을 획득하고; 그리고 수집된 결정은 냉각된 에틸 아세테이트로 세척하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 43

청구항 32 내지 42중 임의의 한 항에 있어서, 이때 상기 단계 d) 이후 다음의 단계를 더 포함하는, 방법:

- i) 상기 단계 d)에서 획득된 화합물 I-MsOH의 결정을 약 70 °C에서 아세토니트릴에 용해시키는 단계;
- ii) 상기 단계 i)의 혼합물의 온도를 약 1 시간에 걸쳐 50 °C 내지 약 55 °C로 낮추는 단계;
- iii) 단계 ii)에 화합물 I-MsOH를 씨딩하는 단계;
- iv) 약 50 °C 내지 약 55 °C에서 약 6 시간 동안 교반시키는 단계;
- v) 단계 iii)의 혼합물의 온도를 약 20 °C로 낮추는 단계;
- vi) 약 20 °C에서 약 8 시간 동안 교반시키는 단계;
- vii) 결정을 여과에 의해 수집하는 단계; 그리고
- viii) 결정을 차가운 아세토니트릴로 세척하는 단계.

청구항 44

청구항 34에 있어서, 이때 상기 단계 ii)에서 염소화 시약은 티오닐 클로라이드인, 방법.

청구항 45

청구항 34 또는 44에 있어서, 이때 상기 염소화 시약은 화합물 II-OH의 약 1.0 내지 약 1.2 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 46

98.0% 또는 그 이상의 순도의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(2-(1-프로필-1H-이미다졸-5-일)아세틸)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH) 또는 이의 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 화합물.

청구항 47

98.5% 또는 그 이상의 순도의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(2-(1-프로필-1H-이미다졸-5-일)아세틸)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH) 또는 이의 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 화합물.

청구항 48

청구항 46 또는 47에 있어서, 이때 전술한 화합물은 다음중 하나 또는 그 이상을 포함하는 화합물:

- (a) 1.0% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH);
- (b) 0.20% 또는 그 미만의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII);
- (c) 0.20% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX);
- (e) 2000 ppm 또는 그 미만의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)아닐린 (화합물 III);
- (f) 0.25% 또는 그 미만의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-A);
- (g) 0.25% 또는 그 미만의 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-B);
- (h) 0.40% 또는 그 미만의 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-C);
- (i) 2.0% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-D);
- (j) 0.40% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-E);
- (k) 0.30% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-F); 그리고/또는
- (l) 0.25% 또는 그 미만의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드) 디메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-G).

청구항 49

청구항 46 내지 48중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH)은 0.5% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 50

청구항 46 내지 49중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 0.10% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 51

청구항 46 내지 50중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 0.10% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 52

청구항 46 내지 51중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 0.10% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 53

청구항 46 내지 52중 임의의 한 항에 있어서, 이때 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)아닐린 (화합물 III)은 1500 ppm 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 54

청구항 46 내지 53중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-A)는 0.15% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 55

청구항 46 내지 54중 임의의 한 항에 있어서, 이때 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-B)는 0.15% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 56

청구항 46 내지 55중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-C)는 0.30% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 57

청구항 46 내지 56중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-D)는 1.0% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 58

청구항 46 내지 57중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-E)는 0.30% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 59

청구항 46 내지 58중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-F)는 0.20% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 60

청구항 46 내지 59중 임의의 한 항에 있어서, 이때 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드) 디메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-G)는 0.15% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 61

청구항 46 내지 59중 임의의 한 항에 있어서, 이때 MsOH로부터 생성된 메실레이트 에스테르는 0.001% 또는 그 미만, 또는 10 ppm 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 62

청구항 46 또는 61에 있어서, 전술한 화합물은 다음중 하나 또는 그 이상을 포함하는 화합물:

- (a) 0.3% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH);
- (b) 0.05% 또는 그 미만의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII);
- (c) 0.05% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX); 그리고/또는.

청구항 63

청구항 46 또는 62에 있어서, 전술한 화합물은 다음중 하나 또는 그 이상을 포함하는 화합물:

- (a) 1300 ppm 또는 그 미만의 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)아닐린 (화합물 III);
- (b) 0.10% 또는 그 미만의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-A);
- (c) 0.10% 또는 그 미만의 1-이소부틸-8-(4-(2-프로톡시에톡시)페닐)-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-B);
- (d) 0.20% 또는 그 미만의 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-C);
- (e) 0.8% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-D);
- (f) 0.20% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-E);
- (g) 0.15% 또는 그 미만의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-F); 그리고/또는
- (h) 0.10% 또는 그 미만의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드) 디메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-G).

청구항 64

청구항 46 내지 63중 임의의 한 항에 있어서, 이때 전술한 화합물은 (S)- 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 ((S)-화합물 I-MsOH)인, 화합물.

청구항 65

청구항 64에 있어서, 이때 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 ((R)-화합물 I-MsOH)는 0.5% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 66

청구항 64중 임의의 하나에 있어서, 이때 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-*N*-(4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 ((R)-화합물 I-MsOH)는 0.2% 또는 그 미만으로 존재하는 화합물.

청구항 67

청구항 66에 있어서, 5.0% w/w 또는 그 미만 또는 2.0% w/w 또는 그 미만의 물 함량을 포함하는 화합물.

청구항 68

청구항 46 내지 67중 임의의 한 항에 있어서, 청구항 32 내지 45중 임의의 하나에 따른 방법에 의해 제조되는, 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2014년 12월 23일자에 " 세니크리비록 및 관련된 유사체들을 만드는 공정 " 의 제목으로 제출된 미국 가출원 번호 62/096,286에 우선권을 주장하며, 이의 전문은 모든 목적을 위하여 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

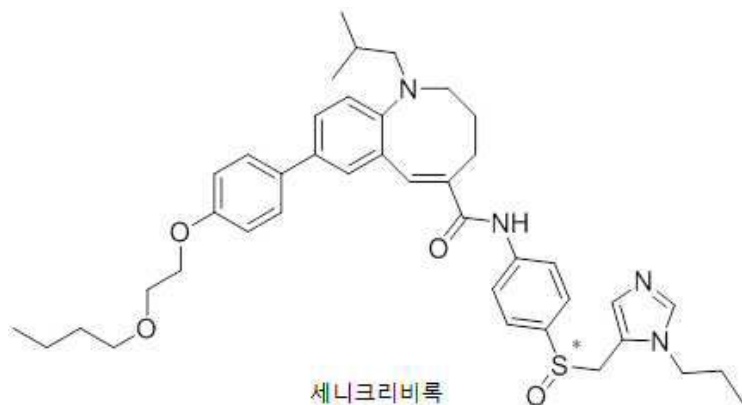
[0003] 분야

[0004] 본 발명은 CCR5 및/또는 CCR2 길항 작용을 갖는 화합물 또는 그의 염의 합성 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 배경기술

[0006] 세니크리비록 (CVC)는 CCR5 및 CCR2 수용체를 억제하고, 인간 세포에 HIV 바이러스와 같은 바이러스가 들어가지 않도록 막는 것으로 알려져 있다(U.S. 특허 번호. 8,183,273). CVC의 합성은 또한 이미 U.S. 특허 출원 번호 10/506,955 및 국제 특허 공개 번호. WO 2001017947에 공개되어 있다.



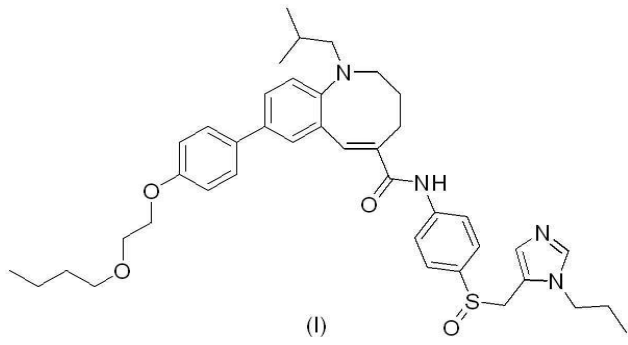
[0007]

[0008] 본 발명은 고도로 순수한 생성물을 제공하기 위해, 아미노 함유 술폰사이드 유도체와 함께 최적화된 아미드 결합 형성 방법에 의해 CVC, CVC 염 또는 관련 유도체들을 제조하기 위한 산업적으로 유리한 방법을 제공한다.

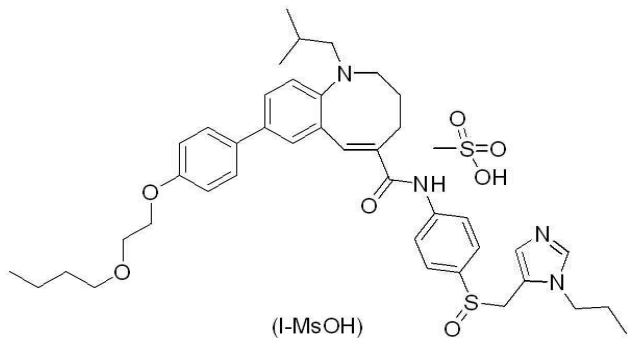
[0009] CVC, CVC 염 및 관련 유사체들을 합성하는 종래의 방법으로 바람직하지 않은 불순물이 존재하는 결과를 초래하였다. 따라서, 고순도 CVC 및 이를 제조하는 방법이 필요하다.

[0010] 본 명세서의 요약서

[0011] 본 명세서는 화합물 I, CVC의 라섬체 또는 광학적으로 순수한 형태 및 이의 메탄 술폰산 염 (화합물 I-MsOH)의 형성을 위한 공정 경로를 제공한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I 및 화합물 I-MsOH는 라섬체이다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I 및 화합물 I-MsOH는 광학적으로 활성 술폰사이드, 이를 테면 (S)-화합물 I-MsOH로 표시된 (S)-이성질체를 포함한다.



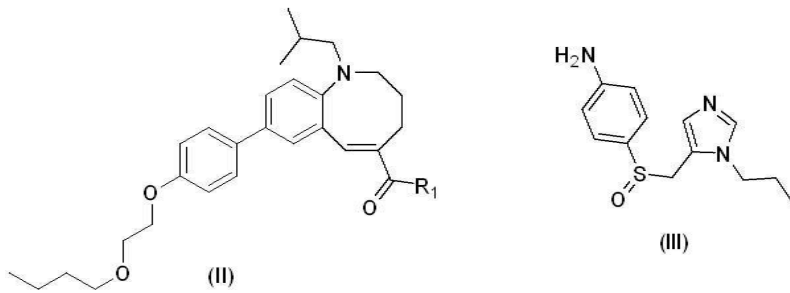
[0012]



[0013]

[0014] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH는 메탄 술폰산 (MsOH)을 화합물 I에 추가함으로써 합성된다.

[0015] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I은 화합물 II과 화합물 III 사이의 반응에 의해 합성된다:

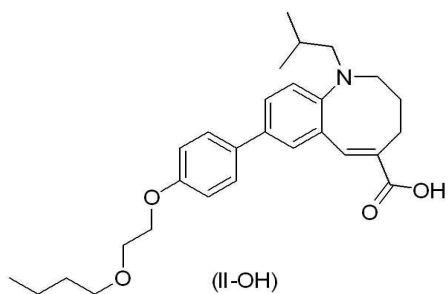


[0016]

[0017] 이때 R_1 은 H, OH, Cl, Br, OR_2 , OCOR_2 , 및 NHR_2 로 구성된 집단에서 선택되며; 그리고

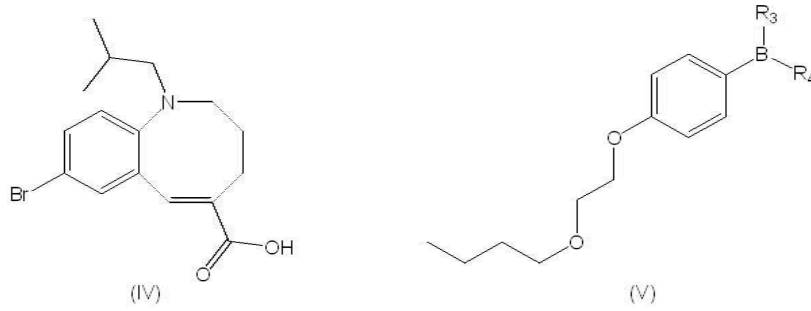
[0018] 이때 R_2 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로 구성된 집단에서 선택된다.

[0019] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I은 화합물 II (여기에서 $\text{R}_1 = \text{OH}$ (화합물 II-OH))와 화합물 III 사이의 반응에 의해 합성된다.



[0020]

[0021] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH는 화합물 IV와 화합물 V 사이의 반응에 의해 합성된다:



[0022]

[0023]

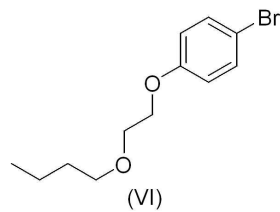
이때 R_3 은 Ar_1 또는 OR_5 이며; R_4 는 Ar_2 또는 OR_6 이며; 그리고 R_5 와 R_6 은 H, 알킬, 및 치환된 알킬로 구성된 집단으로부터 독립적으로 선택되며; 또는 R_5 와 R_6 은 함께 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴을 형성하며; Ar_1 과 Ar_2 는 독립적으로 아릴 또는 치환된 아릴이다.

[0024]

일부 구체예들에 있어서, R_3 및 R_4 는 모두 화합물 V을 위한 OMe이며, 이는 화합물 V-OMe로 표시된다.

[0025]

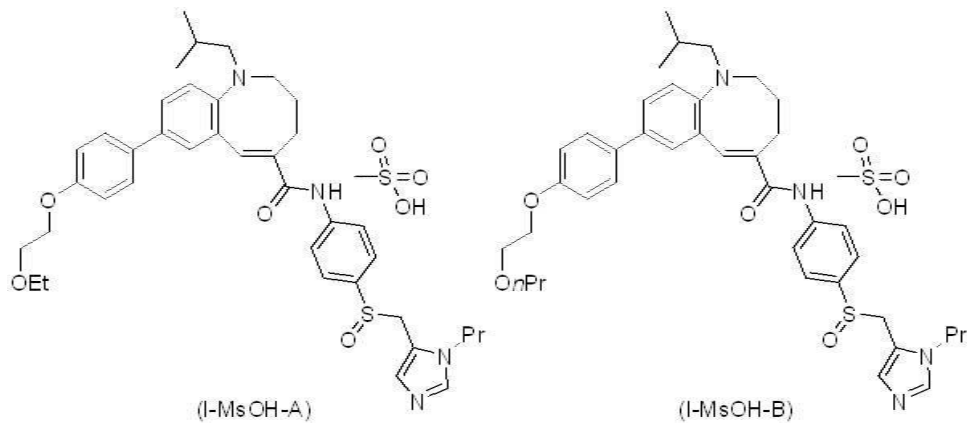
일부 구체예들에 있어서, 화합물 V는 화합물 VI로부터 합성된다.



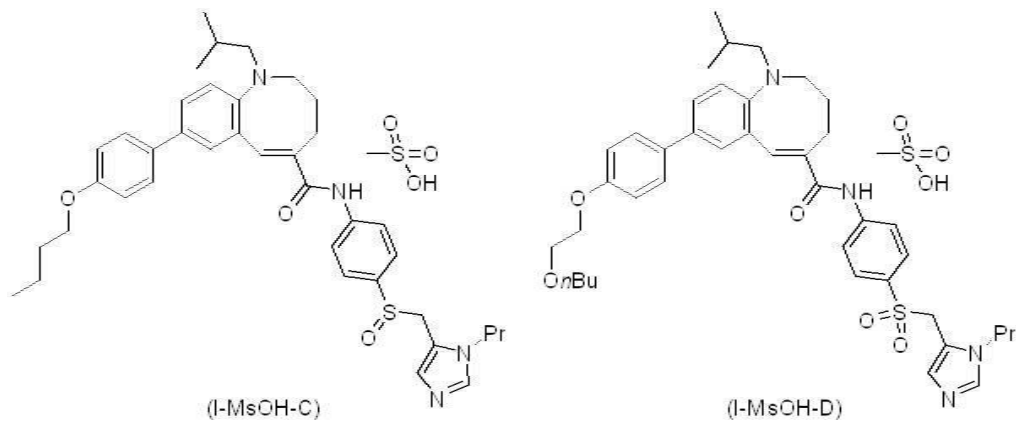
[0026]

[0027]

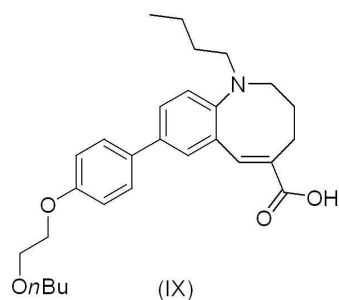
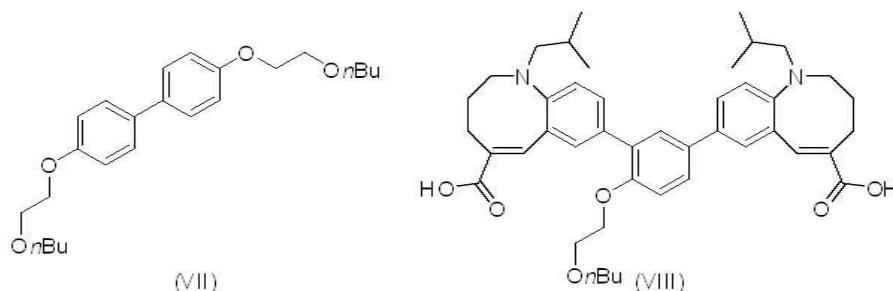
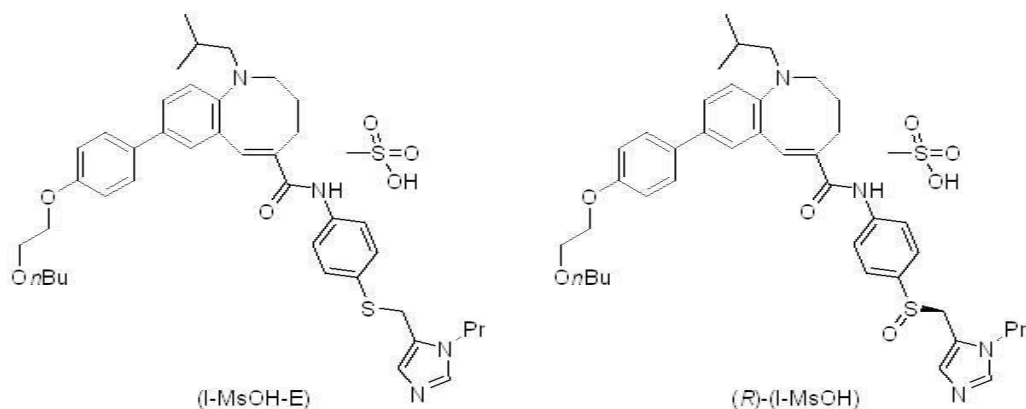
일부 구체예들에 있어서, 본 명세서는 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-D, I-MsOH-E, (R)-I-MsOH, VII, VIII, IX, 및 MsOH로부터 기인된 메실레이트 에스테르로 나타내는 불순물을 최소화하기 위한 공정 경로를 교시한다.



[0028]



[0029]



본 명세서는 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술폰닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH)를 만드는 공정을 포함한다. 예를 들면, 화합물 I-MsOH의 합성은 디메틸 4-(2-부톡시에톡시)페닐)보로네이트 (화합물 V)의 형성을 포함하고, 이는 차후 고순도 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH)의 형성에 이용된다.

일부 구체예들에 있어서, 화합물 V는 다음에 의해 제조된다: a) 가열로 테트라히드로퓨란 (THF)에서 마그네슘을 활성화시키고, b) 1-브로모-4-(2-부톡시에톡시)벤젠 (화합물 VI)의 일부분을 단계 a)의 혼합물에 가열과 함께 첨가함으로써, Grignard 형성을 시작하고, c) 가열과 함께, 천천히 남아있는 화합물 VI를 계속 추가하고, d) 단계 c)의 혼합물을 약 -25 °C로 냉각하고, 트리메톡시보란을 천천히 추가하고, e) 단계 d)의 혼합물을 약 -25 °C에서 약 1 시간 동안 교반시키고, 그다음 상기 반응물을 약 1 시간 동안 약 20 °C로 데운다.

일부 구체예들에 있어서, 이용된 화합물 VI와 트리메톡시보란의 몰 비율은 약 1:1이다.

일부 구체예들에 있어서, 순수 화합물 VI이 단계 b) 및/또는 c)에 이용된다. 다른 구체예들에 있어서, 단계 c)는 약 55 °C에서 약 3 시간 내지 약 5 시간 동안 교반 반응을 요구한다.

한 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 화합물 V는 그 다음 화합물 II-OH의 합성에 이용된다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH는 a) 염기성 수성 용액을 화합물 V의 용액에 첨가하여 이상(biphasic) 혼합물을 만들고, b) 촉매 및 리간드를 단계 a)의 혼합물에 첨가하고, c) 8-브로모-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IV)을 단계 b)의 혼합물에 추가하고, 그리고 상기 반응 혼합물을 가열하고, 그리고 d) 단계 c)의 혼합물을 산성화시킴으로써, 준비된다. 일부 구체예에서, 단계 a)에 이용된 염기는 인산 칼륨, 탄산 칼륨, 아세트산 칼륨, 플루오르화 칼륨, 수산화 칼륨, tert-부톡시드 칼륨, 탄산 나트륨, 인산 나트륨, 수산화 나트륨, tert-부톡시드 나트륨, 중탄산 나트륨, 탄산 세슘, 플루오르화 세슘, 및 이의 조합으로 구성된 군에서

선택된다. 일부 구체예들에 있어서, 단계 b)에 이용된 촉매는 아세테이트 팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐, 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 염화 팔라듐, 아세틸아세토네이트 팔라듐 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예들에 있어서, 단계 b)에 이용된 리간드는 트리(*o*-톨일)포스핀, 트리페닐포스핀, 트리(*t*-부틸)포스핀, 트리스클로헥실포스핀, 피리딘, 바이피리딘, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 또다른 구체예에 있어서, 단계 b)의 촉매계는 아세테이트 팔라듐 및 트리(*o*-톨일)포스핀을 포함한다.

- [0038] 일부 구체예들에 있어서, 촉매와 리간드의 비율은 약 1:2이다. 다른 구체예들에 있어서, 단계 b)에 이용된 촉매는 화합물 IV에 대해 약 0.001 당량 (equive) 내지 약 2.500 당량의 양이다. 추가 구체예에서, 상기 촉매는 화합물 IV에 대해 약 0.001 당량 내지 약 0.005 당량의 양이 이용된다. 일부 구체예들에 있어서, 단계 a) 이후, 최대 단계 d)까지, 또는 단계 a)에서 d)중 임의의 단계 동안 상기 반응물에 질소 기포를 채워 넣는다.
- [0039] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 V는 화합물 II-OH의 형성에서 화합물 IV에 대하여 약 1.5 당량 내지 약 2.2 당량의 양으로 이용된다. 또다른 구체예에 있어서, 단계 c)의 가열은 $\leq 65^{\circ}\text{C}$ 에서 약 2 시간 내지 약 6 시간 동안 유지되며, 그리고 화합물 II-OH으로 상당하게 전환된다.
- [0040] 다른 구체예들에 있어서, 단계 d) 후에 정제 단계 동안, Celite®와 함께, 또는 없이, 숯이 화합물 II-OH가 포함된 상기 반응 혼합물에 추가된다. 또다른 구체예에 있어서, 숯 및/또는 Celite® 및 화합물 II-OH가 포함된 혼합물은 교반되며, 그 다음 여과된다. 한 구체예에서, 숯과 Celite®의 비율은 약 1:2이다.
- [0041] 또다른 구체예에 있어서, 단계 d) 후 정제 단계 동안, Celite®은 화합물 II-OH가 포함된 상기 반응 혼합물에 추가되고, 교반되고, 그 다음 여과된다. 한 구체예에서, 단계 d) 후 정제 단계 동안, 상기 반응 혼합물을 여과하여 임의의 고형 미립자들을 제거한다.
- [0042] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 정제는 안티솔벤트 재결정화 및/또는 고온 재결정화(hot recrystallization)가 관련된다. 일부 구체예들에 있어서, 미정제 물질을 획득하기 위하여, 안티솔벤트 재결정화에 이용되는 안티솔벤트는 헵탄이다. 다른 구체예들에 있어서, 고온 재결정화는 i) 안티솔벤트 재결정화로부터 획득된 미정제 물질은 약 70°C 에서 비프로톤(nonprotic) 극성 용매 및 단쇄 알코올로 용해시키는 단계, ii) 단계 i)의 혼합물의 온도를 약 3 시간 내지 약 7 시간의 기간에 걸쳐 약 20°C 로 감소시키는 단계, 그리고 iii) 단계 ii)의 혼합물은 약 20°C 에서 약 2 시간 내지 약 6 시간 동안 교반시키는 단계와 관련된다. 한 구체예에서, 상기 비프로톤 용매는 에틸 아세테이트이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 단쇄 알코올은 이소프로판올이다.
- [0043] 화합물 II-OH의 합성을 위하여 일부 구체예들에서 공개된 공정은 약 $>97.5\%$ 순도의 화합물 II-OH를 제공한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정은 약 $> 98.0\%$ 순도의 화합물 II-OH를 제공한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정은 약 $> 99.0\%$ 순도의 화합물 II-OH를 제공한다.
- [0044] 다른 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐 (화합물 VII)은 약 $\leq 0.10\%$ 의 양으로 존재한다.
- [0045] 다른 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 약 $\leq 0.20\%$ 의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 $\leq 0.10\%$ 의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 약 $\leq 0.05\%$ 의 양으로 존재한다.
- [0046] 다른 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 약 $\leq 0.50\%$ 의 양으로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 약 $\leq 0.25\%$ 의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 약 $\leq 0.15\%$ 의 양으로 존재한다.
- [0047] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH 안에 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-A)은 약 $\leq 0.20\%$ 의 양으로 존재한다.

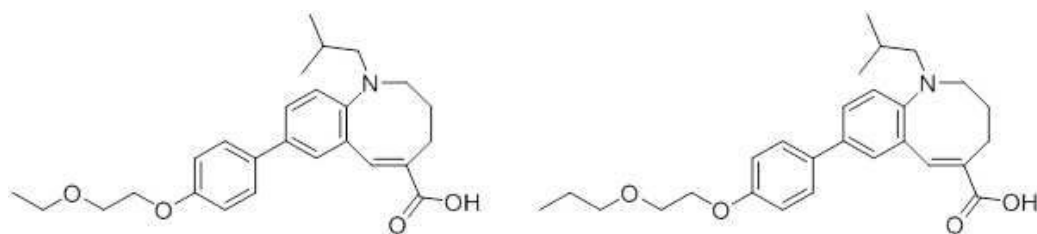
다른 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH 안에 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-A)은 약 $\leq 0.10\%$ 으로 존재한다. 또 다른 구체예에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH 안에 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-A)은 약 $\leq 0.05\%$ 으로 존재한다.

[0048]

일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH에서 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-B)은 약 $\leq 0.20\%$ 으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH에서 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-B)은 약 $\leq 0.10\%$ 으로 존재한다. 또 다른 구체예에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH 안에 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-B)은 약 $\leq 0.05\%$ 으로 존재한다.

[0049]

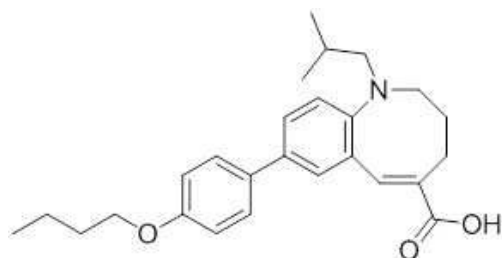
한 구체예에서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH 안에 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-C)은 약 $\leq 0.50\%$ 으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH 안에 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-C)은 약 $\leq 0.25\%$ 의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 공개된 합성으로 화합물 II-OH 안에 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH-C)은 약 $\leq 0.10\%$ 의 양으로 존재한다.



화합물 II-OH-A

화합물 II-OH-B

[0050]



화합물 II-OH-C

[0051]

[0052]

본 명세서에서는 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH)의 제조 공정을 더 설명한다. 화합물 I-MsOH를 합성하는 공개된 공정은 a) 염기 존재 하에 화합물 II는 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)아닐린 (화합물 III)과 반응시켜, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 (화합물 I)를 만들고, b) 단계 a)는 수성 용액으로 키텅시키고, c) 메탄술포산을 추가하고, 그리고 d) 화합물 I-MsOH를 결정화하는 것과 관련된다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II의 R₁은 H, OH, Cl, Br, OR₂, OCOR₂, 및 NHR₂로 구성된 군에서 선택되며, 화합물 II의 R₂는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로 구성된 군에서 선택된다.

[0053]

일부 구체예들에 있어서, 화합물 II의 R₁은 Cl이다. 한 구체예에서, 화합물 II의 합성은 i) 용매에 화합물 II-OH를 용해시키는 단계, 그리고 ii) 염소화(chlorinating) 시약을 단계 i)의 혼합물에 추가하는 것과 관련된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 염소화 시약은 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 옥살일 클로라이드, 포스진, 및 이의 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 한 구체예에서, 상기 염소화 시약은 티오닐 클로라이드이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 염소화 시약은 화합물 II-OH에 대하여 약 1.0 당량 내지 약 1.2 당량으로 이용된다.

- [0054] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 합성의 단계 a)는 디클로로메탄을 용매로 이용한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 단계 a) 합성은 피리딘을 염기로 이용한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH의 단계 a) 합성은 광학적으로 순수한 (S)-화합물 III를 화합물 III으로 이용한다.
- [0055] 일부 구체예들에 있어서, 이용된 화합물 III의 양은 화합물 II-OH에 대하여 약 1.0 당량 내지 약 1.2 당량이다. 일부 구체예들에 있어서, 이용된 메탄 술폰산의 양은 화합물 II-OH에 대하여 약 0.97 당량 내지 약 1.02 당량이다. 다른 구체예들에 있어서, 메탄 술폰산과 화합물 II-OH의 비율은 약 1:1이다.
- [0056] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 합성의 단계 b)는 구연산을 수성 용액으로 이용한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 합성의 단계 b)는 화합물 I을 추출하고, 상기 추출된 용액을 3 Å 분자체(molecular sieves)로 건조시키는 것을 더 포함한다.
- [0057] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 순수 시료는 화합물 I-MsOH의 합성의 결정화 단계 d)에 씨딩하는 데 이용된다. 일부 구체예들에 있어서, 단계 d)의 씨드된 결정화 용액은 약 0 °C에서 교반하여 결정화를 허용하는 단계, 형성된 결정을 수집하는 단계, 그리고 냉각된 에틸 아세테이트로 세척하는 단계를 더 포함한다. 한 구체예에서, 상기 형성된 결정은 여과에 의해 수집된다.
- [0058] 다른 구체예들에 있어서, 단계 d) 이후 고온 재결정화를 이용함으로써 추가 정제가 요구된다. 화합물 I-MsOH의 고온 재결정화는 i) 단계 d)에서 획득한 화합물 I-MsOH의 미정제 결정을 약 70 °C에서 아세토니트릴에 용해시키고, ii) 단계 i)의 혼합물의 온도는 약 1 시간에 걸쳐 약 50 °C 내지 약 55 °C로 낮추고, iii) 화합물 I-MsOH로 단계 ii)에 씨딩하고, iv) 약 50 °C 내지 약 55 °C에서 약 6 시간 동안 교반시키고, v) 단계 iii)의 혼합물의 온도를 약 20 °C로 낮추고, vi) 약 20 °C에서 약 8 시간 동안 교반시키고, vii) 여과에 의해 결정을 수집하고, 그리고 viii) 결정은 차가운 아세토니트릴로 세척하는 것과 관련된다.
- [0059] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 합성의 공개된 공정은 약 >96.0% 순도의 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합을 제공한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH의 합성을 위한 공개된 공정은 약 >97.0% 순도의 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합을 제공한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH의 합성을 위한 공개된 공정은 약 >98.0% 순도의 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합을 제공한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 합성의 공개된 공정은 약 >98.5% 순도의 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합을 제공한다.
- [0060] 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH)은 약 ≤1.0%의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH)은 약 ≤0.80% 또는 약 ≤0.50%의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 II-OH)은 약 ≤0.25%의 양으로 존재한다.
- [0061] 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 약 ≤0.20%의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 약 ≤0.10%의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산) (화합물 VIII)은 약 ≤0.05%의 양으로 존재한다.
- [0062] 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 약 ≤0.20%의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 약 ≤0.10%의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복실산 (화합물 IX)은 약 ≤0.05%의 양으로 존재한다.
- [0063] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8,8

1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드) 디메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-G)은 약 $\leq 0.40\%$ 의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술폰)페닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드) 디메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-G)은 약 $\leq 0.30\%$ 의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술폰)페닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드) 디메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-G)는 약 $\leq 0.20\%$ 의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술폰)페닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드) 디메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-G)는 약 $\leq 0.15\%$ 의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술폰)페닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드) 디메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-G)는 약 $\leq 0.10\%$ 의 양으로 존재한다.

[0064] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피릴)아닐린 (화합물 III) 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합은 약 $\leq 0.25\%$ 의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피릴)아닐린 (화합물 III) 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합은 약 $\leq 0.15\%$ 의 양으로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피릴)아닐린 (화합물 III) 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합은 약 $\leq 0.10\%$ 의 양으로 존재한다.

[0065] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)아닐린 (화합물 III) 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합은 약 ≤ 2000 ppm의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)아닐린 (화합물 III) 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합은 약 ≤ 1750 ppm 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)아닐린 (화합물 III) 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합은 약 ≤ 1500 ppm의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 4-(((1-프로필-1*H*-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)아닐린 (화합물 III) 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합은 약 ≤ 1250 ppm의 양으로 존재한다.

[0066] 한 구체예에서, 화합물 I-MSOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 (S)-4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술퍼닐)아닐린 ((S)-화합물 III)은 약 ≤ 1500 ppm의 양으로 존재한다.

[0067] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-A)는 약 $\leq 0.25\%$ 의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-A)는 약 $\leq 0.15\%$ 의 양으로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-A)는 약 $\leq 0.10\%$ 의 양으로 존재한다.

[0068] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-B)는 약 $\leq 0.25\%$ 의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-B)는 약 $\leq 0.15\%$ 의 양으로 존재한다. 한 구체

예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 1-이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술퍼닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-B)는 약 $\leq 0.10\%$ 의 양으로 존재한다.

[0069] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피릴)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-C)는 약 $\leq 0.40\%$ 의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피릴)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-C)는 약 $\leq 0.30\%$ 의 양으로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-부톡시페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피릴)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-C)는 약 $\leq 0.20\%$ 의 양으로 존재한다.

[0070] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-D)는 약 $\leq 2.0\%$ 의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-D)는 약 $\leq 1.0\%$ 의 양으로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-D)는 약 $\leq 0.50\%$ 의 양으로 존재한다.

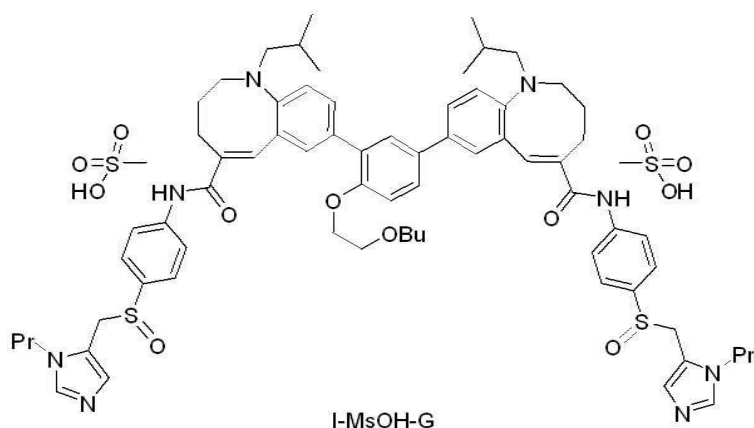
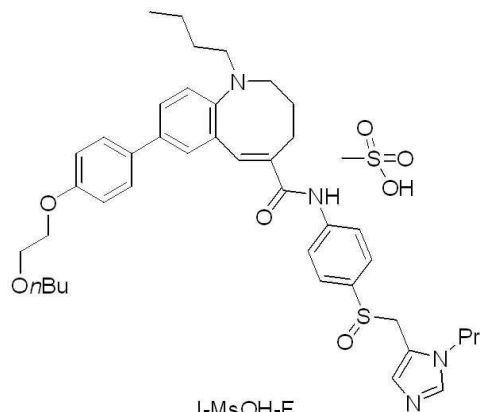
[0071] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-E)는 약 ≤ 0.40 의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-E)는 약 $\leq 0.30\%$ 의 양으로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-E)는 약 $\leq 0.20\%$ 의 양으로 존재한다.

[0072] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-F)은 약 $\leq 0.40\%$ 의 양의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-F)는 약 $\leq 0.30\%$ 의 양의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-F)는 약 $\leq 0.20\%$ 의 양의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 (화합물 I-MsOH-F)는 약 $\leq 0.15\%$ 의 양의 양으로 존재한다.

[0073] 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 MsOH로부터 기인되는 메실레이트 에스테르가 약 $\leq 1.0\%$ 의 양의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 공개된 합성으로 MsOH로부터 기인된 메실레이트 에스테르는 약 $\leq 0.50\%$ 의 양의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 MsOH로부터 기인되는 메실레이트 에스테르는 약 $\leq 0.25\%$ 의 양의 양으로 존재한다.

[0074] 한 구체예에서, 한 구체예에서, 화합물 I-MSOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으

로 MsOH로부터 기인되는 메실레이트 에스테르는 약 ≤ 20 ppm의 양의 양으로 존재한다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 공개된 합성으로 MsOH로부터 기인된 메실레이트 에스테르는 약 ≤ 10 ppm의 양의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 MsOH로부터 기인되는 메실레이트 에스테르는 약 ≤ 5 ppm의 양의 양으로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합은 150 mg 투여분량의 경우 10 ppm 메실레이트 에스테르를 포함한다.



한 구체예에서, 화합물 I-MsOH의 공개된 합성으로 (S)-화합물 I-MsOH이 생성된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 합성은 96% 이상의 순도 또는 98.5% 이상의 순도의 (S)-화합물 I-MsOH를 제공한다.

일부 구체예들에 있어서, (S)-화합물 I-MsOH의 상기 공개된 합성으로 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 ((R)-화합물 I-MsOH)는 약 $\leq 1.00\%$ 의 양의 양으로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, (S)-화합물 I-MsOH의 상기 공개된 합성으로 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 ((R)-화합물 I-MsOH)는 약 $\leq 0.50\%$ 의 양의 양으로 존재한다. 한 구체예에서, (S)-화합물 I-MsOH의 상기 공개된 합성으로 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)술피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라히드로벤조[b]아조신-5-카르복사미드 메탄술포네이트 ((R)-화합물 I-MsOH)는 약 $\leq 0.25\%$ 의 양의 양으로 존재한다.

일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH 또는 거울상체, 입체이성질체, 또는 이의 조합의 공개된 합성으로 5.0% w/w 또는 그 미만, 또는 2.0% w/w 또는 그 미만의 물 함량이 존재한다.

일부 구체예들에 있어서, (S)-화합물 I-MsOH의 상기 공개된 합성으로 (R)-화합물 I-MsOH는 포함되나, (S)-화합물 III이 배제된 불순물은 $\leq 3.0\%$ 로 존재한다. 한 구체예에서, (S)-화합물 I-MsOH의 상기 공개된 합성으로 (R)-화합물 I-MsOH는 포함되나, (S)-화합물 III은 배제된 불순물은 $\leq 2.5\%$ 로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, (S)-화합물 I-MsOH의 상기 공개된 합성으로 (R)-화합물 I-MsOH는 포함되나, (S)-화합물 III은 배제된 불순물은 $\leq 2.3\%$ 로 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, (S)-화합물 I-MsOH의 상기 공개된 합성으로 (R)-화합물 I-MsOH는 포함되나, (S)-화합물 III은 배제된 불순물은 $\leq 2.0\%$ 로 존재한다.

도면의 간단한 설명

[0081] 도 1. (S)-화합물 II-OH의 프로톤 NMR (핵자기공명분광법) 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

정의

[0084] 다음의 용어는 당업자가 잘 이해하는 것으로 믿고 있지만, 다음의 정의는 본 명세서에 개시된 주제의 설명을 용이하게 하기 위해 제시된다.

[0085] 부정관사 하나("a" 또는 "an")란 용어는 해당 실체 중 하나 이상을 지칭한다; 예를 들어, "할로젠"은 하나 이상의 할로젠 또는 적어도 하나의 할로젠을 지칭한다. 이와 같이, "하나"(또는 "하나"), "하나 또는 이상" 및 "적어도 하나"라는 용어는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다. 또한, 부정관사 ("a" 또는 "an")이 붙은 "알킬기"에 대한 언급은, 문맥상 알킬기 중 오직 하나만 존재할 것을 요구하지 않는 한, 하나 이상의 알킬기가 존재할 가능성을 배제하지 않는다.

[0086] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 명세서 및 청구 범위에서 사용된 동사 "포함하다" 및 그 결합은 그 단어 다음에 나오는 항목들이 포함되지만, 특별히 언급되지 않은 항목들이 제외되지 않는다는 것을 의미하는 비-제한적 의미로 사용된다.

[0087] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 구절 "알킬기"는 1 내지 최대 약 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 측쇄 또는 고리형 탄화수소를 의미한다. 알킬기의 비-제한적 예로는 C1-C10 알킬기, 이를 테면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0088] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 구절 "아릴기"는 6 내지 최대 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족기를 의미한다. 아릴기의 비-제한적 예로는 페닐, 나프틸, 안트릴, 플루레닐, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0089] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 선택적으로 치환된 알킬기 및 선택적으로 치환된 아릴기에서 구절 "치환체(들)"은 할로젠 원자 (가령, 플루오린, 염소, 브롬, 요오드, 등등), 니트로 기, 시아노 기, 선택적으로 치환된 히드록실 기 (가령, 히드록실 기, C1-C4 알콕시, 등등), 선택적으로 치환된 티올기 (가령, 티올, C1-C4 알킬티오, 등등), 선택적으로 치환된 아미노 기 (가령, 아미노, 모노-C1-C4 알킬아미노, 디-C1-C4 알킬아미노, 5- 또는 6-구성원의 시클릭 아미노 기, 이를 테면, 피롤리딘, 피페라진, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린, 피롤 및 이미다졸, 등등), 선택적으로 에스테르화된 또는 아미데이트화된 카르복실기 (가령, 카르복실, C1-C4 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노-C1-C4 알킬카르바모일, 디-C1-C4 알킬카르바모일, 등등), 선택적으로 할로젠화된 C1-C4 알콕시 기 (가령, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 트리플루오르메톡시, 트리플루오르에톡시, 등등), 선택적으로 할로젠화된 C1-C4 알콕시-C1-C4 알콕시 기 (가령, 메톡시메톡시, 메톡시에톡시, 에톡시에톡시, 트리플루오르메톡시에톡시, 트리플루오르에톡시에톡시, 등등), 포르릴 기, C2-C4 알카노일 기 (가령, 아세틸, 프로피오닐, 등등) 및 C1-C4 알킬술포닐 기 (가령, 메탄술포닐, 에탄술포닐, 등등)을 포함한다.

[0090] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 구절 "단쇄 알코올"은 1-8개의 탄소 원자를 포함하는 알코올을 의미한다. 단쇄 알코올의 비-제한적인 예로는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 펜타놀, 헥사놀, 헵타놀, 옥타놀, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

[0091] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 구절 "비프로톤 용매" 또는 "비-프로톤 용매"는 강 염기성 반응물의 존재 하에 용이하게 탈양성자화되지 않는 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물을 의미한다. 비-프로톤 용매의 비-제한적 예로는 에테르, 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸아세타미드 (DMAC), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미딘 (DMPU), 1,3-디메틸-2-이미다졸리딘 (DMI), N-메틸피롤리딘 (NMP), 포름아미드, N-메틸아세타미드, N-메틸포름아미드, 아세토니트릴, 디메틸 술폰, 프로피오니트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 술포란, N,N-디메틸프로피오나미드, 테트라메틸우레아, 니트로메탄, 니트로벤젠, 또는 헥사메틸포스포라미드, 디에톡시메탄, 테트라히드로퓨란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 퓨란, 디에틸 에테르, 테트라히드로피란, 디이소프로필 에테르, 디부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디에틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 아니솔, t-부틸 메틸 에테르, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.

- [0092] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 구절 "프로톤 용매"는 임의의 반응하지 않은 강 염기성 반응 중간체를 양성자화할 목적으로 산으로서 작용할 수 있는 용매 또는 용매 혼합물을 의미한다. 프로톤 용매의 비-제한적 예로는 물, 메탄올, 에탄올, 2-니트로에탄올, 2-플로오르에탄올, 2,2,2-트리플루오르에탄올, 에틸렌 글리콜, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, *i*-부틸 알코올, *t*-부틸 알코올, 2-에톡시에탄올, 디에틸렌 글리콜, 1-, 2-, 또는 3-펜타놀, 네오-펜틸 알코올, *t*-펜틸 알코올, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 시클로헥사놀, 벤질 알코올, 페놀, 글리세롤, 및 이와 유사한 것들을 포함한다.
- [0093] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 액체의 부피를 설명하는데 이용된 구절 "부분(들)"은 그것이 언급하거나 이전에 언급된 화합물, 물질 또는 액체에 대한 체적 비율의 대략적인 추정치를 의미한다. 예를 들면, 화합물 A에 대한 50부분 물은 화합물 A의 용적의 대략 50배 물이 이용됨을 의미한다.
- [0094] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, " $\leq$ " 기호는 "~보다 크지 않거나" 또는 "~와 동일하거나 그 이하"를 의미하고; "<"는 "~보다 작고"; " $\geq$ "는 "~보다 적지 않거나" 또는 "~와 동일하거나 또는 그 이상"을 의미하고; 그리고 ">"는 "~ 이상"을 의미한다. 더욱이, 본 명세서에서 순도 또는 불순물 함량과 관련하여 사용된 숫자는 정확한 숫자 뿐만 아니라 그 숫자의 주변의 대략적인 범위를 포함한다. 예를 들면, 구절 "순도 99.0%"는 약 99.0%의 순도를 나타낸다.
- [0095] **화합물 V의 합성 공정**
- [0096] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 V는 보론산, 보론산 에스테르, 피나콜 보란, 보론산 이량체, 보론산 삼량체, 이들의 혼합물 또는 이와 유사한 것들을 나타낸다. 당업계에서 화합물 V가 보론 산의 다양한 유도체로서 제공될 수 있는 것으로 일반적으로 이해된다.
- [0097] 일부 구체예들에 있어서, 디메틸 (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보로네이트 (화합물 V-OMe)는 1-브로모-4-(2-부톡시에톡시)벤젠 (화합물 VI)의 Grignard 형성과 트리메톡시보란과의 후속 반응에 의해 제조된다.
- [0098] 대규모 배치(batch)에서 Grignard 개시가 어렵다는 것은 밝혀진 바 있다. 기존 공정은 화합물 VI에 대하여 화합물 VI의 회석 용액, 대략 50-70 부의 테트라히드로퓨란 (THF)을 이용하였다. 이소프로필마그네슘 클로라이드 (*i*PrMgCl)와 화합물 VI의 회석 용액에서 개시는 매우 느렸고, 이것은 연장된 역류 및 화합물 VI의 증가된 양의 추가 후에야 발생되었으며, 이로써 화합물 VI에 대하여 대략 25부 THF의 농도가 되었다. Grignard 개시의 어려움에 추가하여, *i*PrMgCl의 사용은 후속 단계에 역효과를 준다는 것이 밝혀졌다 (Suzuki 커플링 단계의 낮은 전환; 화합물 II-OH의 합성에 대한 공정 단락 참고).
- [0099] 일부 구체예들에 있어서, Grignard 개시 문제를 극복하기 위해, Grignard 형성 전, 가열 및 교반에 의한 마그네슘 터닝의 활성화 단계가 필요하다. 일부 구체예들에 있어서, 마그네슘 터닝은 에테르 용매, 이를 테면 THF 약 9부 안에서 약 1 시간 동안 교반되었다. 차후, 상기 용매는 증류에 의해 약 3부로 감소될 수 있다.
- [0100] 일부 구체예들에 있어서, 기존 방법보다 더욱 농축된 용액을 제공하기 위하여 순수 화합물 VI를 이용함으로써, Grignard 개시 도전은 해결된다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 VI의 전체 양의 대략 20%는 최소한 15 분 기간에 걸쳐 활성화된 마그네슘 터닝 용액에 순수하게 추가되어, 반응물의 온도는 용매의 끓는 점 아래로 유지되도록 발열성이 조절된다. 생성된 용액은 약 1 시간 내지 약 4 시간 동안 용매의 끓는 점에서 또는 그 주변에서 가열된다. 상기 반응 혼합물은 그 다음 약 10 °C로 냉각시키고, 이전에 이용된 것과 동일한 용매 (5 부)로 회석된다. 일부 구체예들에 있어서, 이 공개된 Grignard 개시 단계로 인하여 *i*PrMgCl을 완전히 누락하게 된다.
- [0101] 일부 구체예들에 있어서, 추가로 회석되는 고온 개시된 Grignard 용액에 상기 남아있는 화합물 VI이 약 30 분 내지 약 1 시간에 걸쳐 서서히 순수하게 추가된다. 화합물 VI의 추가는 발열성이며, 상기 반응 혼합물은 추가하는 동안 끓는 점 아래로 신중하게 유지된다. 일부 구체예들에 있어서, 생성 혼합물은 교반되며, 용매의 끓는점 아래 온도, 예를 들면 THF의 경우 약 55 °C로 약 3 시간 내지 약 4 시간 동안 가열된다. 일부 구체예들에 있어서, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석에서 화합물 VI의 약 1% 미만이 남아있다는 것이 나타날 때 까지 가열 시간은 연장될 수 있다. 연장 가열 시간은 후속 단계의 수율 상에 유의한 효과를 가지지 않거나 또는 주요 불순물 형성 방지에 유의한 효과를 가지지 않는다는 것이 주목되었다.
- [0102] 화합물 V-OMe의 합성을 위한 기존 공정 경로는 Grignard 혼합물을 약 -15 °C로 냉각시키고, THF에서 트리메톡시보란 용액을 추가하는 것이 관련되었다. 본 발명자들은 이 온도 범위가 최적이지 아니며, 수율이 낮아지고 불순물이 더 많음을 발견했다. 또한, 반응은 트리메톡시보란의 첨가 속도에 민감하다는 것이 밝혀졌다.

- [0103] 상기 발견들을 고려하면, 일부 구체예들에 있어서, Grignard 혼합물 (일단 형성이 완료되면)은 약 -25°C 로 냉각되며, 순수 트리메톡시보란은 약 2 시간에 걸쳐 부분씩(portion-wise) 추가된다. 상기 반응 혼합물은 트리메톡시보란 추가 완료시 약 1 시간 내지 약 2 시간 동안 약 -25°C 에서 교반되었고, 그 다음 약 20°C 까지 데우고, 약 1 시간 내지 약 2 시간 동안 교반하여 화합물 V-OMe이 제공된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 순수 트리메톡시보란은 Grignard 혼합물이 추가되기 전에 냉각되었다.
- [0104] 일부 구체예들에 있어서, 마그네슘 터닝, 화합물 VI, 및 트리메톡시보란의 비율은 약 1.08:1:1이다.
- [0105] 일부 구체예들에 있어서, 무수 용매는 화합물 V의 합성에 이용된다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 V의 합성을 위한 반응은 질소 또는 아르곤의 기압 하에 유지되며, 그리고 상기 반응 용기 및 장비는 사용 전 수분이 제거된다.
- [0106] 일부 구체예들에 있어서, 모두 반응기 사용을 최소화시키기 위하여 화합물 VI 및 트리메톡시보란은 순수 용액으로 이용된다.
- [0107] 과잉의 마그네슘 및 마그네슘 염을 제거하기 위하여 미정제 화합물 V-OMe의 여과는 필요하지 않는데, 그 이유는 이것이 주요 불순물 형성 방지를 위한 후속 단계에 효과가 없기 때문이다.
- [0108] **화합물 II-OH의 합성을 위한 공정**
- [0109] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH는 화합물 IV과 화합물 V 간의 반응에 의해 준비된다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH는 화합물 IV과 화합물 V 사이의 전이 금속-촉매화된 공정, 이를 테면 Suzuki 커플링 반응에 의해 준비된다. 한 구체예에서, 이용된 화합물 V의 양은 화합물 IV에 대하여 약 1 당량 (당량) 내지 약 3 당량이다. 다른 구체예들에 있어서, 이용된 화합물 V의 양은 화합물 IV에 대하여 약 2 당량이다.
- [0110] 화합물 II-OH의 합성을 위한 기존 공정은 Suzuki 커플링 반응에 또한 관련되며, 여기에서 수성 염기 용액 (물 및 고형 염기)의 추가에 앞서, 화합물 V이 포함된 상기 반응 혼합물에 아세테이트 팔라듐 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) 촉매와 트리페닐포스핀 리간드 (PPh_3)가 충전되었다. 이 합성 경로는 약 55% 내지 약 64% 수율의 중간 수율 및 약 92% 내지 약 99%의 순도 범위로 화합물 II-OH를 산출하였다.
- [0111] 일부 구체예들에 있어서, 팔라듐 (Pd) 촉매 및 상기 리간드의 추가에 앞서 이상(biphasic) 혼합물의 형성을 위한 수성 염기 용액의 추가는 화합물 V의 동종-커플링으로 인한 화합물 VII 불순물을 감소시키는데 유익하다는 것이 발견되었다. 일부 구체예들에 있어서, 약 6.5 부의 물 안에 염기 용액은 이미 설명된 바와 같이 준비된 화합물 V를 포함하는 상기 반응 혼합물에 추가된다. 다른 구체예들에 있어서, 염기는 알칼리 탄산염 (탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 세슘, 등등), 알칼리 금속 수소 탄산염 (중탄산 칼륨, 중탄산 나트륨, 등등), 알칼리 금속 아세테이트 (아세테이트 칼륨, 아세테이트 나트륨, 등등), 알칼리 금속 인산염 (인산 칼륨, 인산 나트륨, 등등), 알칼리 금속 불화물 (플루오르화 칼륨, 플루오르화 세슘, 등등), 알칼리 금속 알콕시드 (tert-부톡시드 칼륨, tert-부톡시드 나트륨, 등등), 알칼리 금속 수산화물 (수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 등등), 그리고 유기 염기, 이를 테면 알킬 아민 (트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸 아민, 등등) 피리딘s (피리딘, 디메틸아미노피리딘, 등등), 시클릭 아민 (몰포린, 4-메틸몰포린, 등등), 및 이의 조합으로 구성된 기로부터 선택될 수 있다. 한 구체예에서, 상기 염기는 탄산 칼륨 (K_2CO_3)이다. 일부 구체예들에 있어서, 염기의 당량은 화합물 IV에 대하여 약 1 당량 내지 약 8 당량이다.
- [0112] 일부 구체예들에 있어서, 수성 염기 용액의 추가는 최소한 30 분 내지 최소한 1 시간 기간에 걸쳐 실행된다. 상기 염기 용액의 느린 추가는 Suzuki 커플링 반응의 수율에 결정적인 것으로 밝혀졌다. 임의의 이론에 결부되지 않고, 이는 아마도 이상(biphasic) 혼합물의 형성 동안 염 형성의 방지로 인한 것일 것이다.
- [0113] Suzuki 커플링 반응의 기존 합성 경로는 대규모로 실행되었을 때 반응에 대한 문제가 발생하였다. 공기, 이를 테면 산소를 제거하기 위하여 약 1 시간 동안 상기 반응 혼합물에 N_2 를 직접적으로 버블링함으로써, 질소 (N_2)를 이상(biphasic) 반응 혼합물에 퍼지시키면 바람직한 반응 전환이 이루어졌음이 밝혀졌다. 이 공정은 탈가스(degassing)로 알려져 있다. 상기 반응 혼합물의 탈가스는 Suzuki 커플링 단계의 화합물 VII 불순물을 감소시키는데 또한 유익한 것으로 밝혀졌다.
- [0114] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 V이 포함된 탈가스된 이상(biphasic) 반응 혼합물에 Pd-촉매 및 리간드가 추가된다. 기존 합성 경로는 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 및 PPh_3 의 추가에 의해 획득된 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐

(Pd(PPh₃)₄) 촉매계를 이용하였다. Pd(PPh₃)₄ 촉매계를 이용한 Suzuki 반응의 수율은 화합물 II-OH의 중간 수율 (약 55% 내지 약 64% 수율)로 나타나는 바와 같이 최적이지 않았다.

[0115] 수율을 개선시키고, 화합물 VIII 불순물을 낮추기 위하여 상기 촉매계의 추가 최적화가 실행되었다. 실시예 1과 표 1에서 설명된 바와 같이, Pd(PPh₃)₄ 촉매계의 최적화는 촉매 로딩이 상당히 증가되었을 때(약 2 mol %에서 약 10 mol %로, 표 1 엔트리 6) 또는 상기 반응물이 실질적으로 더 긴 시간 (약 27 시간, 엔트리 5) 역류되었을 때에만 양호한 전환이 이루어졌다는 것이 실증되었다. 높은 촉매 로딩이 이용되었을 때, 화합물 VIII 불순물의 양은 상당히 더 낮았고 (0.04%, 엔트리 6); 그러나, 높은 촉매 로딩은 산물의 결정화를 간접하였다는 것이 또한 주지되었다. 또한, Suzuki 커플링 반응의 온도를 낮추면 화합물 VIII 불순물을 방지하는 것이 성공적이지 않음을 보여주었다.

[0116] 그 다음, 실시예 2와 표 2에 보여준 바와 같이, 상이한 촉매계가 고려되었다. 포스핀 리간드의 제거 (표 2, 엔트리 1)는 상기 반응 전환에 결정적이었음을 보여주었다. 발명자들은 기존 Pd(PPh₃)₄ 촉매계와 비교하였을 때, 촉매계 Pd(OAc)₂/P(*o*-tol)₃는 반응 수율 (약 80-85%)과 산물 순도를 증가시켰다 (>99%)는 것을 발견하였다. 더욱이, 새로 발견된 Pd(OAc)₂/P(*o*-tol)₃ 촉매계를 사용하면, 상기 촉매 로딩은 약 2 mol %에서 약 0.25 mol %로 상당히 축소될 수 있었다. 상기 공개된 촉매계로 상기 반응물을 탈가스하면 전환율, 산물의 순도, 또는 화합물 VIII의 양에 영향을 끼치지 않는다는 것이 또한 주지되었다. 실시예 1-2의 촉매 최적화 연구는 모두 화합물 VIII 불순물의 양과 Suzuki 커플링 반응 조건은 서로 상관관계가 없거나 거의 없음을 나타낸다.

[0117] 일부 구체예들에 있어서, Pd-촉매와 리간드는 화합물 V를 포함하는 상기 반응 이상(biphasic) 반응 혼합물에 추가된다. 일부 구체예들에 있어서, Pd-촉매는 Pd(0) 중 또는 Pd(II) 중일 수 있다. Pd-촉매의 비-제한적인 예로는 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (Pd(PPh₃)₄), 트리(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐, 비스(트리-*t*-부틸포스핀) 팔라듐, 비스[1,2-비스(디페닐포스피노)에탄] 팔라듐, 비스(트리시클로헥실포스핀) 팔라듐, 아세테이트 팔라듐 (Pd(OAc)₂), 염화 팔라듐 (PdCl₂), 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐, 아세틸아세토네이트 팔라듐, 팔라듐 브롬화물, 팔라듐 요오드화물, 팔라듐 시안화물, 팔라듐 수산화물, 팔라듐 질산염, 테트라아민 팔라듐(II) 클로라이드 수화물, 디니트로디아민 팔라듐, 디-μ-클로로비스(η-아릴) 팔라듐, 디클로로비스(벤조니트릴) 팔라듐, 디클로로비스(아세토니트릴) 팔라듐, 팔라듐 프로피오네이트, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드, 테트라키스(트리-*o*-톨일포스핀) 팔라듐, 테트라키스(트리-*t*-부틸포스핀) 팔라듐, 비스(1,2-비스(디페닐포스피노)에탄) 팔라듐, 비스(1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센) 팔라듐, 테트라키스(트리에틸포스피트) 팔라듐, 및 이의 조합들을 포함한다.

[0118] 일부 구체예들에 있어서, 상기 리간드는 포스핀 리간드 (트리톨일포스핀, 트리페닐포스핀, 트리메틸포스핀, 트리에틸포스핀, 트리메틸포스피트, 트리에틸포스피트, 트리-*n*-부틸포스피트, 트리-*tert*-부틸메틸포스핀, 등등), 질소 염기 리간드 (피리딘, 바이피리딘, 등등), NHC 리간드 (N,N'-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴 등등), 및 이의 조합들로 구성된 군에서 선택된다.

[0119] 일부 구체예들에 있어서, 상기 Pd-촉매/리간드 계는 Pd(OAc)₂/P(*o*-tol)₃이다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 Pd-촉매 및 상기 리간드는 상기 반응 혼합물의 지속적인 탈가스와 함께 추가된다.

[0120] 일부 구체예들에 있어서, 이용되는 Pd-촉매의 양은 화합물 IV에 대하여 약 0.001 mol % 내지 약 10.0 mol %이다. 한 구체예에서, 이용되는 Pd-촉매의 양은 화합물 IV에 대하여 약 0.05 mol % 내지 약 0.25 mol %이다.

[0121] 일부 구체예들에 있어서, 상기 리간드와 Pd-촉매의 비율은 약 1:1 내지 약 3:1이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 리간드와 Pd-촉매의 비율은 약 2:1이다.

[0122] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 IV은 화합물 V 및 Pd-촉매/리간드 시스템이 포함된 이상(biphasic) 혼합물에 추가된다. 한 구체예에서, 화합물 IV는 상기 반응 혼합물의 지속적인 탈가스와 함께 추가된다.

[0123] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 IV의 추가시 상기 반응 혼합물은 약 2 시간 내지 약 5 시간 동안 가열되며, 그 다음 주변 온도로 냉각된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 반응 혼합물은 65 °C를 넘지 않도록 가열된다. Pd-촉매는 온도가 65 °C 이상으로 상승될 때 비활성화된다는 것이 주지되었다. 예를 들면, 90 °C 온도에서 설정된 Suzuki 반응은 완료되지 않았다. 한 구체예에서, HPLC 분석에서 남아있는 화합물 IV은 ≤2%이며, 화합물 II-OH 이 형성됨이 나타날 때까지 상기 반응물은 가열되었다.

- [0124] 일단 HPLC에 의해 상기 반응이 완료된 것으로 간주되었을 때, 일부 구체예들에 있어서, 상기 반응물은 주변 온도로 냉각되며, 상기 반응물의 pH는 수성 산성 용액을 이용하여 약 2.0 내지 약 3.0로 조정되었다. 일부 구체예에서, 염산 (HCl)이 이용된다.
- [0125] 일부 구체예에서, 화합물 V는 화합물 V-OMe이다.
- [0126] **화합물 II-OH의 정제**
- [0127] 화합물 II-OH를 위한 기존 정제 공정은 2가지 고온 재결정화와 2가지 숯 처리를 요구한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 정제 공정은 하나의 숯 처리, 하나의 안티-솔벤트 재결정화, 및/또는 하나의 고온 재결정화를 요구한다.
- [0128] 일부 구체예들에 있어서, 미정제 화합물 II-OH가 포함된 산성화된 이상(biphasic) 반응 혼합물은 수성 층과 유기 층으로 분리된다. 일부 구체예들에 있어서, 생성된 수성 층은 유기 용매로 추출된다. 한 구체예에서, 상기 수성 층은 톨루엔 (약 10 부)으로 추출된다.
- [0129] 복합된 유기 층의 용적은 일부 구체예들에 있어서, 약 6.5 부로 감소된다. 일부 구체예들에 있어서, 복합된 유기 층의 용적은 증류에 의해 감소된다. 생성된 감소된 유기 층은 일부 구체예들에 있어서, 숯으로 처리된다. 다른 구체예들에 있어서, 생성된 감소된 유기 층은 숯과 Celite®로 처리된다. 한 구체예에서, 숯과 Celite®의 비율은 약 1:2 중량비이다. 숯을 포함하는 상기 반응 혼합물은 일부 구체예에서, 주변 온도에서 약 1 시간 내지 약 5 시간 동안 교반된다. 그 다음 상기 숯은 다른 구체예들에 있어서, 여과되며, 상기 반응물의 용적은 약 3 부로 감소된다. 한 구체예에서, 상기 용적은 증류에 의해 감소된다.
- [0130] 일부 구체예들에 있어서, 안티솔벤트 재결정화는 화합물 II-OH의 정제를 위하여 이용된다. 상기 감소된 미정제 혼합물에 극성 용매, 이를 테면 이소프로판올과 에틸 아세테이트가 추가되고, 오일로 농축된다. 한 구체예에서, 비-극성 안티솔벤트는 약 1 시간의 기간에 걸쳐 부분씩(portion wise) 상기 미정제 오일 혼합물에 첨가된다. 상기 생성된 현탁액은 주변 온도에서 약 1 시간 내지 약 8 시간 동안 교반되었다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 침전된 결정은 그 다음 여과에 의해 수집된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 반응 용기로부터 임의의 남아있는 결정을 제거하기 위하여 모액은 재순환되지 않고; 대신 새로운 용매를 이용하여 다중 용매 세척이 추가될 수 있다.
- [0131] 일부 구체예들에 있어서, 상기 안티솔벤트는 헵탄이다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 극성 용매는 이소프로판올 또는 이소프로판올과 에틸 아세테이트의 혼합물이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 산물은 상기 안티솔벤트의 추가 없이 침전된다.
- [0132] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH의 정제를 위하여 고온 재결정화가 이용된다. 화합물 II-OH를 포함하는 미정제 물질 또는 화합물 II-OH를 포함하는 미정제 결정은 상승된 온도에서 극성 용매, 이를 테면 이소프로판올과 에틸 아세테이트에 용해된다. 상기 용액의 온도는 서서히 주변 온도로 낮아지고, 재결정화가 완료될 때까지 교반되고, 그 다음 결정은 여과에 의해 수집된다.
- [0133] 일부 구체예들에 있어서, 이용된 극성 용매는 이소프로판올 또는 이소프로판올과 에틸 아세테이트 혼합물이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 미정제 화합물 II-OH는 약 70 °C에서 약 9:1 비율의 이소프로판올과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해된다. 다른 구체예들에 있어서, 고온 용액의 온도는 주변 온도에 이를 때까지 매 약 1시간마다 약 10 °C씩 감소된다. 일부 구체예들에 있어서, 일단 상기 용매가 주변 온도로 냉각되면, 상기 용액은 약 2 시간 내지 약 6 시간 동안 교반된다. 생성된 결정은 일부 구체예들에 있어서, 여과에 의해 수집된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 반응 용기로부터 임의의 남아있는 결정을 제거하기 위하여 모액은 재순환되지 않고; 대신 새로운 용매를 이용하여 다중 용매 세척이 추가될 수 있다.
- [0134] 재결정화 용매 연구에서 고온 재결정화가 이소프로판올 단독으로 실행될 때, 화합물 II-OH는 상당히 회수되며 (90-93%), 불순물 화합물 VIII은 약 50-60% 감소된다는 것이 밝혀졌다. 고온 재결정화가 에틸 아세테이트 단독에서 실행될 때, 화합물 II-OH는 이소프로판올 시스템보다 덜 회수되지만 (70-75%), 그러나 불순물 화합물 VIII의 감소는 훨씬 더 높았다 (80-83%). 고온 재결정화가 이소프로판올과 에틸 아세테이트의 혼합물에서 실행될 때, 화합물 II-OH는 상당히 회수되며 (90-92%), 불순물 화합물 VIII에서 효과적인 감소 (75-80%)가 모두 획득되었다.
- [0135] 일부 구체예들에 있어서, 안티솔벤트 재결정화와 고온 재결정화 모두 이용된다. 일부 구체예들에 있어서, 안티솔벤트 재결정화 및 고온 재결정화의 조합은 불순물 화합물 VIII 및 IX를 상당히 감소시킨다. 일부 구체예들에

있어서, 재결정화 단계는 원하는 순도에 도달하기 위하여 반복될 수 있다. 다른 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에 따라, 화합물 II-OH의 순도는 >97.5%이며, 화합물 VII은 $\leq 0.20\%$ 이고, 화합물 VIII는 $\leq 0.20\%$ 이며, 그리고 화합물 IX는 $\leq 0.50\%$ 이다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에 따라, 화합물 II-OH의 순도는 >97.5%이며, 화합물 VII은 $\leq 0.10\%$ 이며, 화합물 VIII는 $\leq 0.10\%$ 이며, 그리고 화합물 IX는 $\leq 0.25\%$ 이다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에 따라, 화합물 II-OH의 순도는 >97.5%이며, 화합물 VII은 $\leq 0.05\%$ 이며, 화합물 VIII는 $\leq 0.05\%$ 이며, 그리고 화합물 IX는 $\leq 0.15\%$ 이다.

[0136] 한 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에 따라, 화합물 II-OH의 순도는 >97.5%이며, 화합물 II-OH-A는 $\leq 0.20\%$ 이고, 화합물 II-OH-B는 $\leq 0.20\%$ 이며, 그리고 화합물 II-OH-C는 $\leq 0.50\%$ 이다. 또다른 구체예에 있어서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에 따라, 화합물 II-OH의 순도는 >97.5%이며, 화합물 II-OH-A는 $\leq 0.10\%$ 이며, 화합물 II-OH-B는 $\leq 0.10\%$ 이며, 그리고 화합물 II-OH-C는 $\leq 0.25\%$ 이다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에 따라, 화합물 II-OH의 순도는 >97.5%이며, 화합물 II-OH-A는 $\leq 0.05\%$ 이며, 화합물 II-OH-B는 $\leq 0.05\%$ 이며, 그리고 화합물 II-OH-C는 $\leq 0.15\%$ 이다.

[0137] 한 구체예에서, 본 발명에서 설명된 바와 같이 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에 따르면, 화합물 II-OH의 순도는 >98.0%이다. 한 구체예에서, 본 발명에서 설명된 바와 같이 화합물 II-OH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에 따르면, 화합물 II-OH의 순도는 >99.0%이다.

[0138] 화합물 I의 제조

[0139] 화합물 I 및 후속 화합물 I-MSOH를 준비하는 기존 공정은 최종 산물에서 화합물 II-OH (출발 물질)의 존재로 인하여 도전에 직면하였다. 화합물 II-OH의 형성은 상기 반응의 몇가지 단계 또는 특징에 의존적임이 밝혀졌다. 첫째, 산 클로라이드 화합물 II-Cl (화합물 II, 여기에서 $R_1 = Cl$)의 형성. 둘째, 상기 반응의 용매 선택은 생산된 화합물 II-OH의 양에 영향을 주었다. 셋째, 염 형성 단계와 관련된다. 본원에서 설명되는 상기 공개된 공정은 이러한 난제를 해결하고, 화합물 II-OH의 형성을 상당히 감소시키는 프로토콜을 설명한다.

[0140] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I은 화합물 II와 화합물 III 사이의 반응에 의해 합성된다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH는 염소화 시약과 반응하여, 화합물 II-Cl을 형성한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-Cl은 화합물 III와 반응하여, 화합물 I을 생성한다.

[0141] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH는 용매에 용해되고, 염소화 시약이 추가되어 화합물 II-Cl이 생성된다. 일부 구체예들에 있어서, 이용된 용매는 테트라히드로퓨란 (THF), 디메틸포라미드 (DMF), 디에틸에테르, 및 메틸렌 클로라이드 (DCM)을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 한 구체예에서, 상기 용매는 메틸렌 클로라이드이다.

[0142] 기존 공정은 DMF의 추가와 함께, 산 클로라이드 형성을 위한 용매로 THF를 이용하였다. 산 클로라이드 형성을 위한 용매로 DCM이 이용될 때, 화합물 II-OH의 형성이 최소화될 수 있다는 것이 발견되었다.

[0143] 염소화 시약을 추가하기 전에, 화합물 II-OH가 포함된 용액은 주변 온도 아래로 냉각된다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 II-OH가 포함된 용액은 약 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 약 $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각된다. 일부 구체예들에 있어서, 용액의 온도를 주변 온도 아래로 유지되는 동안, 상기 염소화 시약은 약 10 분 내지 약 30 분에 걸쳐 추가된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 혼합물은 약 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 약 $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 유지되며, 약 2 시간 내지 약 4 시간 동안 교반되며, 그 다음 약 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 또는 그 아래로 냉각된다. 한 구체예에서, HPLC 분석에서 화합물 II-OH는 $\leq 3.0\%$ 로 존재한다고 나타날 때까지 상기 반응물은 교반되었다.

[0144] 염소화 시약의 비-제한적 실시에는 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 옥살일 클로라이드, 포스진, 및 이와 유사한 것들 또는 이의 조합들을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 염소화 시약은 티오닐 클로라이드이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 염소화 시약은 화합물 II-OH에 대하여 약 1.0 당량 내지 약 2.0 당량으로 이용된다. 한 구체예에서, 상기 염소화 시약은 화합물 II-OH에 대하여 약 1.0 당량 내지 약 1.1 당량으로 이용된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 염소화 시약과 화합물 II-OH의 비율은 약 1:1이다.

[0145] 별도 반응 용기 안에서 화합물 III은 염기와 함께 용매에 용해된다. 화합물 III과 염기의 용액에 화합물 II-

CI의 용액을 서서히 첨가한다. 일부 구체예에서, 화합물 III을 용해시키기 위하여 이용되는 용매는 테트라히드로퓨란, 디메틸포라미드, 디에틸에테르, 메틸렌 클로라이드, 및 이의 혼합물들일 수 있다. 한 구체예에서, 상기 용매는 메틸렌 클로라이드이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 반응물은 화합물 III을 추가하기 앞서, 약 0 °C로 냉각된다. 한 구체예에서, 상기 반응물은 HPLC 분석에서 화합물 II-C1이 $\leq 0.5\%$ 로 존재한다고 나타날 때까지 화합물 III을 추가 한 후, 약 0 °C에서 약 3 시간 내지 약 7 시간 동안 유지된다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 III은 화합물 II-OH에 대하여 약 1.0 당량 내지 약 1.2 당량으로 이용된다.

[0146] 일부 구체예들에 있어서, 상기 염기는 약 1 당량 내지 약 4 당량로 이용된다. 염기의 비-제한적 실시예는 알칼리 탄산염 (탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 세슘, 등등), 알칼리 금속 수소 탄산염 (중탄산 칼륨, 중탄산 나트륨, 등등), 알칼리 금속 아세테이트 (아세트산 칼륨, 아세트산 나트륨, 등등), 알칼리 금속 인산염 (인산 칼륨, 인산 나트륨, 등등), 알칼리 금속 불화물 (플루오르화 칼륨, 플루오르화 세슘, 등등), 알칼리 금속 알콕사이드 (tert-부톡시드 칼륨, tert-부톡시드 나트륨, 등등), 알칼리 금속 수산화물 (수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 등등), 그리고 유기 염기, 이를 테면 알킬 아민 (트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸 아민, 등등) 피리딘 (피리딘, 디메틸아미노피리딘, 등등), 시클릭 아민 (몰포린, 4-메틸몰포린, 등등), 그리고 이의 조합들을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 염기는 피리딘이다. 일부 구체예들에 있어서, 피리딘은 화합물 II-C1과 반응하여, 피리딘-HCl 염을 형성하고, 그리고 염의 응집을 막기 위하여 활발한 교반이 필요할 수 있다.

[0147] 화합물 II-C1이 화합물 I로 전환을 나타낼 때, 한 구체예에서 상기 반응 혼합물은 산성화된다. 일부 구체예들에 있어서, 구연산 용액은 미정제 화합물 I이 포함된 상기 반응 혼합물을 산성화시키는데 이용된다. 한 구체예에서, 화합물 II-OH에 대하여 약 10 부 물에 구연산은 약 1.5 당량 내지 약 2.0 당량이 이용되고, 그리고 약 30 분 내지 약 1 시간에 걸쳐 추가된다. 한 구체예에서, 내부 온도를 약 0 °C로 유지하면서, 냉각된 구연산 수성 용액은 냉각된 반응 혼합물에 추가된다.

[0148] 일부 구체예들에 있어서, 상기 휘발성 용매가 제거되어 총 약 13 부의 용적이 제공된다. 다른 구체예들에 있어서, 상이한 용매는 감소된 반응 혼합물에 추가되며(약 5 부), 그리고 총 약 13 부의 용적을 제공하기 위하여 한 번 더 감소된다. 일부 구체예에서, 극성 용매, 이를 테면 에틸 아세테이트가 이용된다. 다른 구체예에서, 상기 용매는 감압 하에 제거된다.

[0149] 일부 구체예들에 있어서, 대다수 산성 수성 층으로 구성된 감소된 반응 혼합물은 약 10 부의 극성 용매, 이를 테면 에틸 아세테이트로 추출된다. 일부 구체예들에 있어서, 바람직한 생성물, 화합물 I이 포함된 유기 층은 수성 용액, 예를 들면 중탄산 나트륨과 염수의 용액으로 몇 차례 세척된다.

[0150] 작업 과정 동안 화합물 I의 안정성이 연구되었다. 화합물 I은 작업 동안 특히 빛에 민감하지 않고, 투명한 반응 용기 또는 호박색 반응 용기의 사용으로 화합물 II-OH에 대한 화합물 I의 가수분해가 증가되지는 않았다. 추가적으로, 화합물 I은 작업 과정 동안 다양한 pH 및 온도에서 연구되었고; 그러나, 화합물 II-OH에 대한 화합물 I의 증가된 가수분해에 대한 상관관계는 밝혀지지 않았다. 화합물 I은 작업 동안 화합물 II-OH로 가수분해될 수 있는 가능성은 여전하지만, 아마이드 결합은 작업 조건하에 상당히 안정적이다.

[0151] 추출 작업으로부터 생성된 유기층에서 물 함량은 화합물 I의 염 형성 (화합물 I-MSOH)의 전반적인 수율에 영향을 가진다는 것이 발견된다. 일부 구체예들에 있어서, 염 형성 동안 물의 존재는 화합물 I이 다시 화합물 II-OH로 가수분해되는 것을 증가시켰고, 따라서 엄격한 건조 공정이 이상적이다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I이 포함된 유기층은 3 Å 가루로 된 분자체로 건조된다. 일부 구체예들에 있어서, 생성된 슬러리는 분자체가 여과에 의해 제거되기 전, 주변 온도에서 약 15 시간 내지 약 30 시간 동안 교반된다. 여과된 분자체는 극성 용매, 이를 테면 에틸 아세테이트로 세척된다. 일부 구체예들에 있어서, 잔류 물 함량은 적정(titration)에 의해 결정된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 잔류 물이 $\leq 2.5\%$ 될 때까지 분자체를 이용한 건조 단계는 반복될 수 있다.

[0152] 화합물 I을 포함하는 유기층이 일단 건조되고, 실질적으로 물이 없는 것으로 판단될 때, 일부 구체예들에 있어서, 상기 용매는 제거되어, 총 약 3 부 용적이 제공된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 용매는 증류에 의해 제거된다. 다른 구체예에서, 존재하는 화합물 I의 양을 산출하기 위하여 용매 감소 전 또는 후, HPLC에 의해 상기 용액이 분석된다.

[0153] **화합물 I-MSOH의 제조**

[0154] 일부 구체예들에서 화합물 I의 농축된 미정제 용액에 용매는 약 4 부로 추가된다. 한 구체예에서, 이용된 용매는 아세토니트릴이다. 화합물 I이 포함된 용액에 메탄 술포산 (MSOH)이 추가된다. 일부 구체예에서, MSOH는 단

일 부분으로 추가된다. 다른 구체예들에 있어서, HPLC 분석에 의해 결정될 때, 화합물 I에 대하여 약 0.9 당량 내지 약 1.5 당량의 MsOH가 이용된다. 한 구체예에서, MsOH는 약 0.97 당량 내지 약 1.02 당량으로 이용된다.

[0155] 일부 구체예들에 있어서, MsOH는 화합물 I 및 MsOH이 포함된 용액 안으로 추가 용매, 이를 테면 아세토니트릴 또는 에틸 아세테이트로 세척된다. 상기 반응 혼합물은 주변 온도에서 약 30 분 내지 약 1 시간 동안 교반된다. 과량 MsOH는 화합물 I의 아마이드 결합의 가수분해에 의해 화합물 II-OH의 형성에 역효과를 가지며, 따라서 존재하는 화합물 I의 정확한 양과 염 형성 동안 1:1의 화학량론적 비율을 획득하는데 요구되는 MsOH의 정확한 양을 결정하는데 화합물 I의 정확한 분석이 주요하다는 것이 밝혀졌다. 한 구체예에서, 화합물 I 및 MsOH는 아마이드 결합 가수분해를 최소화하기 위하여 1:1 비율로 이용된다.

[0156] 한 구체예에서, 화합물 I을 화합물 I-MsOH로 전환시키는 단계에 이용된 용매에 알코올 용매는 없다. 상기 반응물에서 알코올 용매 (가령, 메탄올, 에탄올, 등등)의 잔류 수준으로 화합물 I-MsOH의 메실레이트 에스테르에 의한 오염으로 이어진다는 것이 밝혀졌다. 이들 생성된 메실레이트 에스테르는 공지의 돌연변이원(mutagens)이다.

[0157] 일부 구체예들에 있어서, 결정화에 앞서, 상기 반응 혼합물은 염수로 세척되었고, 3 Å 분자체를 이용하여 건조되었다. 일부 경우에 있어서, 상기 반응 혼합물 안에 존재하는 약간의 물은 결정화의 발생을 막거나 및/또는 화합물 I-MsOH의 더 낮은 수율을 초래한다는 것으로 확인되었다. 임의의 이론에 결부되는 것을 원치 않으며, 수율이 낮을 수록 물 함량이 더 높은 시스템이 되는 것은 더 높은 물 함량을 가진 연구에서 더 높은 농도의 모액에서 발견되는 화합물 II-OH를 제공하기 위한 높은 가수분해 속도로 인한 것이다.

[0158] 상기 반응 혼합물로부터 화합물 I-MsOH를 결정화하기 위하여, 일부 구체예에서, 화합물 I-MsOH의 순수 시료가 씨드로 이용된다. 씨당과 함께 또는 씨당없이, 일부 구체예들에 있어서, 상기 용액은 주변 온도에서 약 6 시간 내지 약 10 시간 동안 교반된다. 추가적으로, 일부 구체예들에 있어서, 상기 용액은 약 0 °C에서 약 6 시간 내지 약 10 시간 동안 교반된다. 상기 침전된 결정은 일부 구체예들에 있어서 여과에 의해 수집된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 결정은 차가운 용매, 이를 테면 에틸 아세테이트로 세척되어 미정제 화합물 I-MsOH를 얻는다.

[0159] 화합물 I-MsOH의 미정제 결정은 일부 구체예들에 있어서 고온 재결정화 기술을 이용하여 추가 정제된다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 결정은 상승된 온도에서 용매 (약 10 부)에 용해된다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 결정은 약 70 °C에서 아세토니트릴에 용해된다. 화합물 I-MsOH의 고온 용액은 약 1 시간에 걸쳐 약 50 °C 내지 약 55 °C로 서서히 냉각되었다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 용액에 약 50 °C 내지 약 55 °C에서 화합물 I-MsOH의 순수 시료로 씨딩되었다. 씨딩된 또는 씨딩되지 않은 상기 용액은 일부 구체예들에 있어서, 약 50 °C 내지 약 55 °C 에서 약 4 시간 내지 약 8 시간 동안 교반된다. 상기 고온 용액은 일부 구체예들에 있어서, 약 1 시간에 걸쳐 주변 온도로 냉각되며, 주변 온도에서 약 6 시간 내지 약 10 시간 동안 교반된다. 한 구체예에서, 아세토니트릴로부터 화합물 I-MsOH의 고온 재결정화는 메실레이트 에스테르를 포함하는 오염을 줄인다.

[0160] 화합물 I-MsOH의 침전된 결정은 일부 구체예들에 있어서, 여과에 의해 수집된다. 다른 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 여과된 결정은 아세토니트릴로 세척된다. 한 구체예에서, 화합물 I-MsOH의 여과된 결정은 차가운 아세토니트릴로 세척된다. 상기 결정의 순도는 적정 및 HPLC에 의해 분석된다. 필요한 경우, 바람직한 순도가 획득될 때까지 고온 재결정화가 반복될 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 여과된 결정은 감압하에서 건조된다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 건조된 결정은 파우더 밀(powder mill) 또는 제트 밀(jet mill) 또는 이와 유사한 것에 의해 추가 분쇄된다.

[0161] 현미경 하에서 화합물 I-MsOH 결정의 연구에 따르면 상기 결정은 시간의 경과에 의해 유성이 되었고, 이는 상기 결정의 표면 상에서 가수분해 결과인 것으로 확인되었다. 아세토니트릴은 화합물 II-OH가 화합물 I-MsOH 보다 더 잘 용해되는 용매인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 재결정시, 아세토니트릴로 여과된 결정을 세척하는 것이 유리하다. 화합물 I-MsOH이 또한 아세토니트릴에서 어느 정도 가용성이기 때문에, 일부 구체예들에 있어서, 차가운 아세토니트릴은 상기 결정을 세척하는데 이용되어야 하고, 세척의 용적 및 빈도는 약 2 부 용적 내지 약 3 부 용적으로 약 2회로 제한되어야 한다.

[0162] 화합물 I 또는 화합물 I-MsOH의 가수분해는 물 또는 산의 존재에 예민하다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 반응 혼합물은 화합물 I-MsOH의 정제 단계 전 또는 단계 동안 실질적으로 물이 없어야 한다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 반응 혼합물은 화합물 I-MsOH의 정제 단계 전 또는 단계 동안 실질적으로 수성 산이 없어야 한다. 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I-MsOH의 염 형성 및 정제 단계에서 부드러운 교반이 유지되어야 한다.

- [0163] 일부 구체예들에 있어서, 화합물 I 또는 화합물 I-MsOH를 획득하기 위한 상기 반응에 이용된 화합물 III은 광학적으로 순수하다. 어느 경우에서건 광학적으로 순수한 화합물 I 또는 광학적으로 순수한 화합물 I-MsOH이 만들어질 것이다. 한 구체예에서, 화합물 III은 (S)-화합물 III이다. 또다른 구체예에 있어서, 화합물 I-MsOH는 (S)-화합물 I-MsOH이다.
- [0164] 일부 구체예에서, 화합물 II-OH의 합성의 공개된 공정 및 화합물 I-MsOH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에서 이의 후속적인 사용으로 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-D, I-MsOH-E, I-MsOH-F, I-MsOH-G, II-OH, III, VI, VII, VIII, IX, 및 MsOH로부터 생성된 메실레이트 에스테르가 실질적으로 없는 고순도 화합물 I-MsOH가 생성된다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 공개된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 >96% 순도일 것이다. 다른 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 공개된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 >97% 순도일 것이다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 공개된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 >98% 순도일 것이다. 또다른 구체예에 있어서, 본 명세서에서 공개된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 >99% 순도일 것이다.
- [0165] 일부 구체예에서, 화합물 II-OH의 합성의 공개된 공정 및 화합물 I-MsOH의 합성을 위한 상기 공개된 공정에서 이의 후속적인 사용으로 (R)-화합물 I-MsOH, R 또는 S 형태의 (I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-D, I-MsOH-E, I-MsOH-F, I-MsOH-G), II-OH, III, VI, VII, VIII, IX, 및 MsOH로부터 생성된 메실레이트 에스테르가 실질적으로 없는 고순도 (S)-화합물 I-MsOH가 생성된다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 공개된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 >96% 순도일 것이다. 다른 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 공개된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 >97% 순도일 것이다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 공개된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 >98% 순도일 것이다. 또다른 구체예에 있어서, 본 명세서에서 공개된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 >99% 순도일 것이다.
- [0166] 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-F, I-MsOH-G, VII, VIII, 및 IX를 포함하는 각 불순물을 $\leq 0.2\%$ 포함할 것이다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 I-MsOH-D 및 화합물 II-OH를 포함하는 각 불순물을 $\leq 1.0\%$, $\leq 0.8\%$, $\leq 0.6\%$, 또는 $\leq 0.4\%$ 포함할 것이다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 III을 $\leq 1,500$ ppm 포함할 것이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 I-MsOH-C, I-MsOH-E, 및 I-MsOH-F가 포함된 각 불순물을 $\leq 0.3\%$ 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 MsOH로부터 생성된 메실레이트 에스테르를 $\leq 0.002\%$ (20 ppm) 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 150 mg 투여분량의 경우 화합물 I-MsOH는 $\leq 0.002\%$ (20 ppm)의 메실레이트 에스테르를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 150 mg 투여분량의 경우 화합물 I-MsOH는 ≤ 15 ppm의 메실레이트 에스테르를 포함한다. 한 구체예에서, 150 mg 투여분량의 경우 화합물 I-MsOH는 $\leq 0.001\%$ (10 ppm)의 메실레이트 에스테르를 포함한다.
- [0167] 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-F, I-MsOH-G, VII, VIII, 및 IX를 포함하는 각 불순물을 $\leq 0.3\%$ 포함할 것이다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 I-MsOH-D 및 화합물 II-OH를 포함하는 각 불순물을 $\leq 0.5\%$ 포함할 것이다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 III을 $\leq 1,000$ ppm 포함할 것이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 I-MsOH-C, I-MsOH-E, I-MsOH-F, VII, VIII, 및 IX가 포함된 각 불순물을 $\leq 0.15\%$ 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 MsOH로부터 생성된 메실레이트 에스테르를 $\leq 0.001\%$ (10 ppm) 포함할 것이다.
- [0168] 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-F, I-MsOH-G, VII, VIII, 및 IX를 포함하는 각 불순물을 $\leq 0.05\%$ 포함할 것이다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 I-MsOH-D 및 화합물 II-OH를 포함하는 각 불순물을 $\leq 0.30\%$ 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-F, I-MsOH-G, VII, VIII, 및 IX를 포함하는 각 불순물을 $\leq 0.1\%$ 포함할 것이다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, 화합물 I-MsOH는 화합물 I-MsOH-D 및 화합물 II-OH를 포함하는 각 불순물을 $\leq 0.15\%$ 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 $\leq 1.0\%$ 의 (R)-화합물 I-MsOH를 포함할 것이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 $\leq 0.5\%$ 의 (R)-화합물 I-MsOH를 포함할 것이다. 한 구체예에서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 $\leq 0.25\%$ 의 (R)-화합물 I-MsOH를 포함할 것이다. 한 구체예에서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-

MsOH는 $\leq 0.20\%$ 의 (R)-화합물 I-MsOH를 포함할 것이다.

- [0169] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 U.S. Pharmacopeia (USP) <921>, 방법 1C에 의해 측정되었을 때, $\leq 5.0\%$ w/w의 물 함량을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <921>, 방법 1C에 의해 측정되었을 때, $\leq 2.5\%$ w/w의 물 함량을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <921>, 방법 1C에 의해 측정되었을 때, $\leq 2.0\%$ w/w의 물 함량을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <921>, 방법 1C에 의해 측정되었을 때, $\leq 1.0\%$ w/w의 물 함량을 포함할 것이다.
- [0170] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 $\leq 20\%$ w/w의 메탄술폰산을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 $\leq 15\%$ w/w의 메탄술폰산을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 $\leq 13\%$ w/w의 메탄술폰산을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 약 5% 내지 약 15% w/w의 메탄술폰산을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 약 11% 내지 약 13% w/w의 메탄술폰산을 포함할 것이다.
- [0171] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 500 ppm 아세토니트릴을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 425 ppm 아세토니트릴을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 410 ppm 아세토니트릴을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 350 ppm 아세토니트릴을 포함할 것이다.
- [0172] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 7500 ppm 에틸 아세테이트를 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 5000 ppm 에틸 아세테이트를 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 4000 ppm 에틸 아세테이트를 포함할 것이다.
- [0173] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 300 ppm 피리딘을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 200 ppm 피리딘을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 100 ppm 피리딘을 포함할 것이다.
- [0174] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 750 ppm 디클로로메탄을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 600 ppm 디클로로메탄을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 ≤ 500 ppm 디클로로메탄을 포함할 것이다.
- [0175] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 1.0 ppm 원소(elemental) 불순물 및/또는 ≤ 1.0 ppm 납을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 0.5 ppm 원소 불순물 및/또는 ≤ 0.5 ppm 납을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 0.25 ppm 원소 불순물 및/또는 ≤ 0.25 ppm 납을 포함할 것이다.
- [0176] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 2.0 ppm 아르센의 원소 불순물을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 1.5 ppm 아르센의 원소 불순물을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 1.0 ppm 아르센의 원소 불순물을 포함할 것이다.
- [0177] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 10.0 ppm 수은 원소 불순물 및/또는 ≤ 10.0 ppm 코발트를 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서,

상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 5.0 ppm 수은 원소 불순물 및/또는 ≤ 5.0 ppm 코발트를 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 3.0 ppm 수은 원소 불순물 및/또는 ≤ 2.5 ppm 코발트를 포함할 것이다. 한 구체예에서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 2.0 ppm 수은의 원소 불순물을 포함할 것이다. 한 구체예에서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 2.0 ppm 코발트의 원소 불순물을 포함할 것이다.

[0178] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 20.0 ppm 바나디움 원소 불순물 및/또는 ≤ 20.0 ppm 팔라듐을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 10.0 ppm 바나디움 원소 불순물 및/또는 ≤ 10.0 ppm 팔라듐을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 5.0 ppm 바나디움 원소 불순물 및/또는 ≤ 5.0 ppm 팔라듐을 포함할 것이다.

[0179] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 30.0 ppm 니켈의 원소 불순물을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 20.0 ppm 니켈의 원소 불순물을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 10.0 ppm 니켈의 원소 불순물을 포함할 것이다.

[0180] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 1500 ppm 크로미늄의 원소 불순물을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 1250 ppm 크로미늄의 원소 불순물을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 1100 ppm 크로미늄의 원소 불순물을 포함할 것이다. 한 구체예에서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 1000 ppm 크로미늄의 원소 불순물을 포함할 것이다.

[0181] 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 500 ppm 몰리브데늄의 원소 불순물을 포함할 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 300 ppm 몰리브데늄의 원소 불순물을 포함할 것이다. 한 구체예에서, 상기 공개된 공정에 의해 합성된 가령, (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정되었을 때, ≤ 250 ppm 몰리브데늄의 원소 불순물을 포함할 것이다.

[0182] 실시예

[0183] 다른 언급이 없는 한, 상기 화합물의 순도는 표준 HPLC 분석을 이용하여 평가되었다. 예를 들면, PdA 290 nm 검출기를 갖춘, 4.6 cm x 150 cm, 5 미크론 크기의 Capcellpak C18 컬럼 (Shisedo)이 이용되었다. 상기 컬럼 온도는 40 °C로 설정되었으며, 2개의 이동상은 다음과 같다 A: 100% 0.05M NH_4OAc /물, 그리고 B: 100% 아세토니트릴. 유속은 분당 1.0 mL로 설정되었으며, 시료당 런타임은 약 45-60 분으로 설정되었다. 주사 용적은 10 μL 이었다. 상이한 시스템에서 PDA 293 nm 검출기를 갖춘 Clark 장비가 이용되었다. 주사 용적은 20 μL 이었으며, 런타임은 시료당 120 분이였다.

[0184] **실시예 1: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 시스템을 갖춘, Suzuki 커플링의 최적화**

[0185] 표 1은 화합물 IV와 화합물 V-OMe 사이에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 촉매계를 이용한 Suzuki 커플링 반응에 대한 최적화 효과를 설명한다. 표 1에 나타난 반응은 용매 (화합물 IV에 대한 비율 v/w) 안에 화합물 IV (5 g, 1 당량), 화합물 V-OMe (2 당량), 및 염기 (6.3 당량)를 이용하였고, 역류에서 가열되었다. 일련의 실험에서 반응 조건들을 변화시키면, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 시스템을 이용한 불순물 화합물 VIII이 약간 감소되었지만, 대부분의 조건에서 생성물의 재결정성이 지연되거나 또는 실패되었다.

표 1

표 1

실험. #	촉매	염기 용매 (비율)	첨언
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	3 h: 50% 전환 6 h: 75% 전환 화합물 VIII: 0.25%
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 2.0 mol %	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	4 h: 65% 전환 화합물 VIII: 0.135%
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	Grignard 27 h 역류됨 4 h: 64% 전환 화합물 VIII: 0.22%
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	1 당량의 붕소 에스테르 이용 8 h: 50% 전환 화합물 VIII: 0.11%
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	45 °C 에서, 27 h 역류됨: 100% 전환 화합물 VIII: 0.15%
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 10.0 / 40.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	4 h: 100% 전환 화합물 VIII: 0.04% 적정으로는 결정을 생산하지 못하였다

[0186]

[0187]

실시예 2: Pd 촉매계로 Suzuki 커플링의 최적화

[0188]

표 2는 화합물 IV와 화합물 V-OMe 사이에 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 촉매계를 이용한 Suzuki 커플링 반응에 대한 최적화 효과를 나타낸다. 표 2에 나타난 반응은 용매 (화합물 IV에 대한 비율 v/w) 안에 화합물 IV (5 g, 1 당량), 화합물 V-OMe (2 당량), 및 염기 (6.3 당량)를 이용하였고, 역류에서 가열되었다. 표 2의 결과에 따르면, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$ 시스템은 상당히 적은 촉매, 상당히 적은 포스핀 리간드를 사용하며, 탈가스가 없을 때에서 지연(stalling)의 관찰없이, 일반적으로 2시간 안에 보통 완료되었다. 상기 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$ 촉매계는 원조 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 촉매계와 비교하였을 때, 증가된 수율 및 증가된 순도(>99%)로 화합물 II-OH를 만들었다. 추가적으로, 일련의 실험에서 반응 조건의 변화로 인하여 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 시스템과 비교하였을 때 불순물 화합물 VIII의 상당한 감소를 초래하지 못하였다는 것을 보여준다.

표 2

표 2

실험. #	촉매	염기 용매 (비율)	첨언
1	Pd(OAc) ₂ 10.0 mol%	K ₂ CO ₃ THF:물 (25:8)	27 h: 17% 전환 화합물 VIII: 0.15%
2	Pd(dba) ₂ /PtBu ₃ 2.0 /8.0 mol%	K ₃ PO ₄ THF:물 (25:8)	4 h: 100% 전환 화합물 VIII: 0.15% 적정으로는 결정을 생산하지 못하였다
3	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ 2.0 /8.0 mol%	K ₂ CO ₃ THF:물 (25:8)	2 h: 100% 전환 화합물 VIII: 0.08% 화합물 II-OH ² > 99% 순도
4	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ 2.0 /8.0 mol%	K ₂ CO ₃ THF:물 (25:8)	1 h: 100% 전환 화합물 VIII: 0.06% 화합물 II-OH ² > 99% 순도
5	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ 1.0 /2.0 mol%	K ₂ CO ₃ THF:물 (25:8)	100% 전환 화합물 VIII: 0.15% 화합물 II-OH ² > 99% 순도.
6	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ 0.5 /1.0 mol%	K ₂ CO ₃ THF:물 (25:8)	1.5 h. 100% 전환 화합물 VIII: 0.13% 화합물 II-OH ² > 99% 순도
7	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ 0.25 /0.5 mol%	K ₂ CO ₃ THF:물 (25:8)	2 h: 100% 전환 화합물 VIII: 0.17%, 0.38% ¹ 화합물 II-OH ² > 99% 순도
8	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ 0.25 /0.5 mol%	K ₂ CO ₃ THF:물 (25:8)	반응물은 4 h 2 h 동안 탈가스되었다: 100% 전환 화합물 VIII: 0.28% 화합물 II-OH ² > 99% 순도 반응물은 탈가스되지 않았다
9	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ 0.25 /0.5 mol%	K ₂ CO ₃ THF:물 (25:8)	2 h: 100% 전환 화합물 VIII: 0.29% 화합물 II-OH ² > 99% 순도

¹ 상이한 두 가지 시도의 결과를 나타냄 ² 화합물 II-OH는 가루화되었다.

[0189]

[0190] 실시예 3: 화합물 II-OH의 합성

[0191]

무수 테트라히드로퓨란 (THF, 9 부)은 마그네슘 (0.185 kg, 2.15 당량)에 추가되었고, 상기 용액은 1 시간 동안 교반되었다. 상기 용액의 총 용적이 약 3 부가 될 때까지 증류에 의해 THF는 제거되었다. 여기에 순수 화합물 VI (0.775 kg, 0.4 당량)이 추가되었고, 상기 용액은 2 시간 동안 약 66 °C로 가열되었다. 상기 반응물은 약 55 °C로 냉각되었고, 추가로 무수 THF (5 부)가 추가되었다. 상기 고온 용액에 순수 화합물 VI (1.163 kg, 1.6 당량)이 1 시간에 걸쳐 추가되었고, 상기 혼합물은 약 55 °C에서 약 4 시간 동안 교반되어 Grignard 시약이 형성되었다. HPLC 분석에서 약 1% 미만의 화합물 VI이 남아있는 것으로 나타났고, 상기 반응 혼합물은 약 -25 °C로 냉각되었다. 냉각된 반응 혼합물에 순수 트리메톡시보란 (0.739 kg, 2.0 당량)가 2 시간에 걸쳐 부분씩 추가되었다. 상기 생성된 혼합물은 -25 °C에서 1 시간 동안 교반되었고, 그 다음 약 20 °C로 데워지고, 1 시간 동안 교반되어 화합물 V-OMe이 수득되었다.

[0192]

화합물 V-OMe를 포함하는 상기 반응 혼합물에 물(25 mL)에 탄산 칼륨 (3.64 kg, 6.25 당량)의 용액을 1시간에 걸쳐 부분씩 추가되었다. 상기 이상(biphasic) 용액은 질소로 1 시간 동안 탈가스되었고, 그 다음 탈가스가 지속되면서, 아세테이트 팔라듐 (0.002 kg, 0.0025 당량) 및 트리-*o*-톨일포스핀 (0.0054 kg, 0.0050 당량)가 추가되었다. 차후, 탈가스가 지속되면서, 화합물 IV (1.200 kg, 1.0 당량)가 추가되었다. 상기 생성된 반응 혼합물은 65 °C 또는 그 아래 온도에서 4 시간 동안 교반되거나, 또는 HPLC 분석에서 ≤2%의 화합물 IV이 남아있

는 것으로 나타날 때까지 교반되었다. 상기 반응이 완료된 것으로 간주되면 주변 온도로 냉각되었다.

[0193] pH가 약 2.0-3.0로 조정될 때까지 수성 염산을 이용하여 상기 반응 혼합물을 산성화시켰다. 산성화된 후, 층들은 분리되었고, 수성 층은 톨루엔 (10 부)으로 추출되었다. 상기 복합된 유기 층들은 대략 6.5 부의 용적으로 증류되었고, 그 다음 Celite® (0.6 w/w, 0.720 kg) 및 Draco KBG (0.3 w/w, 0.360 kg, 숯)가 추가되었고, 3 시간 동안 약 20 °C에서 교반되었다. 숯 및 Celite®는 여과에 의해 제거되었고, 여과물은 감압하에서 농축되어 약 3 부의 용적이 제공되었다.

[0194] 감소된 용액에 이소프로판올 (5 부)가 추가되었고, 상기 혼합물은 다시 3 부의 용적으로 농축되었다. 상기 생성된 오일에 헵탄 (12 부)은 1 시간에 걸쳐 부분씩 추가되었다. 상기 생성된 현탁액은 약 20 °C에서 6 시간 동안 교반되었고, 결정은 여과에 의해 수집되었다.

[0195] 여과에 의해 수집된 미정제 결정은 70 °C에서 에틸 아세테이트 (0.4 부)와 이소프로판올 (3.6 부)에 용해되었다. 상기 용액의 온도는 이 온도가 20 °C에 이를 때까지 매 1 시간당 10 °C씩 감소되었다. 상기 용액은 20 °C에서 4 시간 동안 교반되었고, 결정은 여과에 의해 수집되었고, 헵탄으로 세척되었다. 화합물 II-OH는 건조되어 0.938 kg의 황색 고형 (58.5% 수율, 99.42% 순도)이 획득되었다.

[0196] HPLC 순도 방법:

[0197] 컬럼: Capcellpak C18, Shisedo, 4.6x150 cm, 5 마이크론

[0198] 검출기 파장: PDA 290 nm

[0199] 컬럼 온도: 40 °C

[0200] 이동상: A: 100% 0.05M NH₄OAc/물

[0201] B: 100% ACN

[0202] 유속: 1.0 mL/분

[0203] 런타임: 45 분.

[0204] 주사 용적: 10 µL

[0205] 경사표(Gradient Table):

시간 (분)	A%	B%
0	90	10
5	90	10
8	10	90
10	10	90
11.01	90	10
20	90	10

[0206]

[0207] 화합물 VI = 8.3 분

[0208] 화합물 V = 2.3-2.6 분 (상기 혼합물 안에 3종: 화합물 V-(OMe)₂, 화합물 V-(OMe)(Ar1), 및 화합물 V-(Ar1)(Ar2))

[0209] 화합물 IV= 3.0 분

[0210] 화합물 II-OH = 8.3 분; 순도 = 99.42%.

[0211] 실시예 4: 화합물 I-MsOH의 합성

[0212] 화합물 II-OH (34.7 kg, 1.0 당량)은 디클로로메탄 (5 부)에 용해시키고, 약 10-15 °C로 냉각되었다. 순수 티오닐 클로라이드 (10.1 kg, 1.10 당량)는 10분에 걸쳐 부분씩 첨가되었고, 상기 혼합물은 약 10-15 °C에서 3 시간 동안 교반되었다. HPLC 분석에서 ≤3%의 화합물 II-OH가 남아있음을 나타낼 때, 상기 반응 혼합물은 0 °C로 냉각되었다. 디클로로메탄 (6 부) 안에 (S)-화합물 III (21.2 kg, 1.05 당량) 및 피리딘 (21.3 kg, 3.5 당량)의

용액을 별도 준비하였고, 0 °C로 냉각시켰다. (S)-화합물 III의 상기 용액에 산 클로라이드 용액을 0 °C에서 서서히 첨가하였고, 5 시간 동안 교반시켰다.

[0213] HPLC 분석에서 화합물 II-C1가 $\leq 0.5\%$ 임을 나타내는 반응 완료시, 물(10부) 안에 구연산 (27.7 kg, 1.7 당량)의 냉각된 용액은 내부 온도를 0 °C로 유지시키면서 30 분에 걸쳐 추가되었다. 디클로로메탄은 감압하에서 총 용적이 약 13부가 되도록 제거되었고, 그 다음 에틸 아세테이트 (5 부)가 추가되었고, 상기 용적은 다시 감압하에서 약 13 부로 감소되었다. 상기 생성된 잔류물은 에틸 아세테이트 (10 부)로 추출되었고, 상기 유기 층은 물(10부) 안에 중탄산 나트륨 (41.7 kg, 6.45 당량)의 수성 용액으로 세척되었고, 상기 세척은 반복되었다. 상기 유기 층은 염수 (10 부)로 추가 세척되었다.

[0214] 상기 생성된 유기 층에 3 Å 가루로 된 분자체 (100% w/w, 34.8 kg)가 추가되었고, 상기 슬러리는 20 시간 동안 교반되었고, 그 다음 여과되었다. 필터 케이크는 에틸 아세테이트 (2 부)로 세척되었다. 화합물 I을 포함하는 건조된 유기 층은 HPLC에 의해 분석되어, 존재하는 양이 결정되었다. 상기 용액에 아세토니트릴 (4 부)이 추가되었고, 그 다음 메탄술폰산 (6.9 kg, 1.01 당량)이 일부분(one portion) 추가되었다. 에틸 아세테이트 (1 부)는 모든 메탄 술폰산을 전달하는데 이용되었다. 상기 혼합물은 20 °C에서 약 30 분 동안 교반되었다.

[0215] 그 다음 상기 반응 혼합물에 (S)-화합물 I-MsOH이 씨드되었고, 상기 혼합물은 20 °C에서 8 시간 동안 교반되었다. 상기 침전된 결정은 여과에 의해 수집되었고, 냉각된 에틸 아세테이트 (1 부)로 세척되었다. 상기 미정제 결정은 70 °C에서 아세토니트릴 (10 부)에 용해되었고, 상기 용액은 1시간에 걸쳐 50-55 °C로 냉각되었고, 그리고 (S)-화합물 I-MsOH로 씨드되었다. 상기 용액은 50-55 °C에서 6 시간 동안 교반되었고, 그 다음 1 시간에 걸쳐 20 °C로 냉각되었고, 그 다음 8 시간 동안 교반되었다. 상기 침전된 결정은 여과에 의해 수집되었고, 냉각된 아세토니트릴 (각 2.5 부)로 2회 세척되었다. 상기 결정이 건조되어 47.72 kg의 (S)-화합물 I-MsOH, 밝은 노란색 고형 (78% 수율, 99.10% 순도)이 제공되었다. 상기 건조된 결정은 파우더 밀과 제트 밀로 분쇄되어, 최종 생성물 조성물이 제공된다.

[0216] 상기 설명은 단지 예시적인 구체예들 및 실시예들을 나타내는 것임을 이해해야 한다. 독자의 편의를 위해, 상기 설명은 모든 가능한 구체예들의 제한된 수의 대표적인 실시예, 본 발명의 원리를 교시하는 실시예에 초점을 두고 있다. 설명은 가능한 모든 변형 또는 설명된 변형의 조합을 남김없이 열거하려는 시도는 없다. 본 개시의 특정 부분에 대해 대안적인 실시예들이 제공되지 않았거나, 또는 추가로 설명되지 않은 대체 실시예가 일부분에 대해 이용 가능할 수 있으며, 이들 대체 실시예의 면책으로 간주되어서는 안된다. 이들 기술되지 않은 실시예들 중 다수는 본 발명의 원리의 적용에서의 차이보다는 기술 및 재료의 차이가 있다는 것을 알 수 있을 것이다. 따라서, 본 개시는 이하의 청구 범위에 기재된 범위보다 적은 것으로 제한되지 않는다.

[0217] HPLC 순도 방법:

[0218] 컬럼: Capcellpak C18, Shisedo, 4.6x150 cm, 5 미크론

[0219] 검출기 파장: PDA290 nm

[0220] 컬럼 온도: 40 °C

[0221] 이동상: A: 100% 0.05M NH₄OAc/물

[0222] B: 100% ACN

[0223] 유속: 1.0 mL/분

[0224] 런타임: 60 분

[0225] 주사 용적: 10 μ L

[0226] 경사표(Gradient Table):

시간 (분)	A%	B%
0	55	45
20	55	45
25	95	5
48	95	5
50	55	45
60	55	45
61	55	45
62	55	45

[0227]

[0228] 화합물 II-OH = 18.54 min

[0229] 화합물 I/화합물 I-MsOH = 26.05

[0230] **참고자료의 편입**

[0231] 여기에 인용된 모든 참고 문헌, 기사, 간행물, 특허, 특허 간행물 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고자료에 편입된다. 그러나, 여기에 인용된 모든 참고 문헌, 기사, 간행물, 특허, 특허 간행물 및 특허 출원은 유효한 선행 기술을 구성하거나, 또는 세계 어느 나라의 일반적인 공통 지식의 일부를 구성한다는 인정 또는 어떤 형태의 제안으로 간주되어서는 안된다.

도면

도면1

