



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년01월23일

(11) 등록번호 10-1821468

(24) 등록일자 2018년01월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/4162* (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/4162 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7024484
(22) 출원일자(국제) 2014년03월12일
심사청구일자 2015년09월08일
(85) 번역문제출일자 2015년09월08일
(65) 공개번호 10-2015-0119033
(43) 공개일자 2015년10월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/054786
(87) 국제공개번호 WO 2014/140073
국제공개일자 2014년09월18일
(30) 우선권주장
61/779,619 2013년03월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20110076292 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라체 124
(72) 발명자
엔젤라우드 레미
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코
디엔에이 웨이 1
뷰드리 다니엘 알
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코
디엔에이 웨이 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

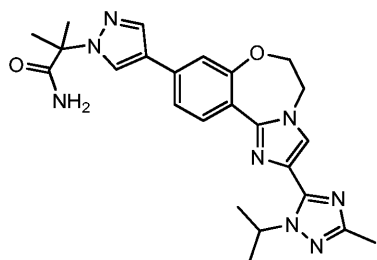
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 홍수민

(54) 발명의 명칭 **벤즈옥사제핀 화합물의 제조 방법**

(57) 요약

하기 구조를 갖는 화학식 I의 PI3K 억제제 GDC-0032의 제조 방법 및 화학식 I의 제조에 유용한 중간체가 기술된다:



I (GDC-0032)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4196 (2013.01)

A61K 31/553 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

카레라 다이앤 이

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1

말호트라 수샨트

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1

레마척 트래비스

미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1

세인트-진 프레데릭

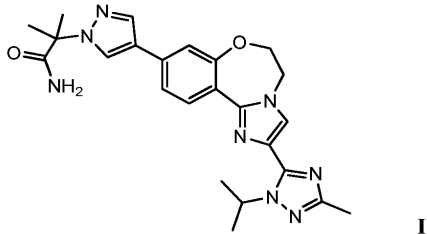
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌 프란시스코 디
엔에이 웨이 1

명세서

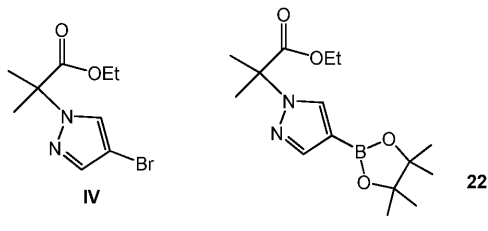
청구범위

청구항 1

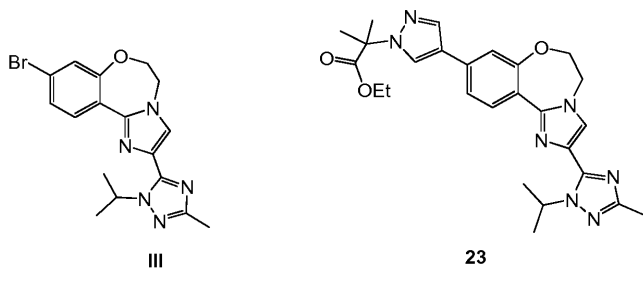
하기 식 I의 구조를 갖는 (2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드 또는 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서,



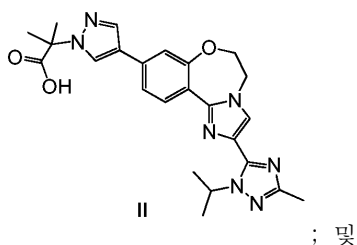
(a) 하기 식 IV의 화합물 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)을 반응시켜 하기 식 22의 화합물을 형성하는 단계:



(b) 화합물 22, 팔라듐 촉매, 및 하기 식 III의 화합물을 반응시켜 하기 식 23의 화합물을 형성하는 단계:

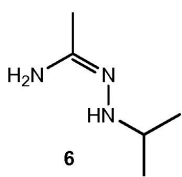
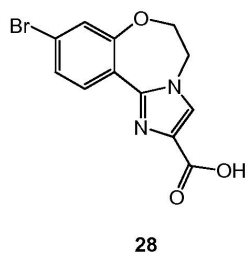


(c) 화합물 23을 수성 염기성 시약과 반응시켜 하기 식 II의 화합물을 형성하는 단계:



(d) 화합물 II를 아실 활성화제, 이어서 암모니아와 반응시켜 화합물 I을 제공하는 단계를 포함하되,

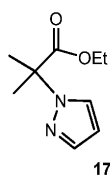
화합물 III이 하기 식 28의 화합물을 하기 N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 6과 반응시킴으로써 제조되는, 방법:



청구항 2

제 1 항에 있어서,

화합물 IV가 하기 식 17의 화합물을 브롬화제와 반응시켜 제조되는 것인, 방법:



청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 팔라듐 촉매가 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{t-Bu})_3$, $\text{PdCl}_2 \text{ dppf}$, CH_2Cl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{PPh}_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[(\text{Pet}_3)]_2$, $\text{Pd}(\text{DIPHOS})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{Bipy})$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})/\text{P}(\text{퓨릴})_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{퓨릴})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PMePh}_2)_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-F-Ph})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(2\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(4\text{-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, 및 캡슐화된 촉매 $\text{Pd EnCat}^{\text{TM}}30$, $\text{Pd EnCat}^{\text{TM}}\text{TPP}30$, 및 $\text{Pd}(\text{II})\text{EnCat}^{\text{TM}}\text{BINAP}30$ 으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

고체 흡착성 팔라듐 스캐빈저를 사용하여 화합물 I로부터 팔라듐을 제거하는, 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

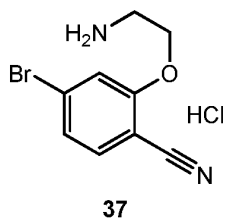
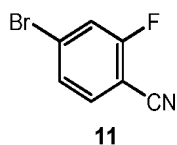
상기 고체 흡착성 팔라듐 스캐빈저가 실리카 겔, 제어-기공 유리, 및 저 가교결합 폴리스티렌으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

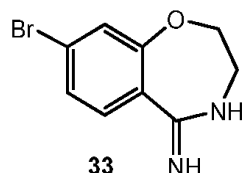
제 1 항에 있어서,

화합물 28이

(a) 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 11을 2-아미노에탄올 및 칼륨 3급-부톡사이드와 반응시켜 하기 식 37의 화합물을 형성하는 단계;



(b) 화합물 **37**을 트라이알킬알루미늄 시약 또는 마그네슘 알콕사이드 시약을 사용하여 폐환시켜 하기 식 **33**의 화합물을 형성하는 단계; 및



(c) 화합물 **33**과 3-할로-2-옥소프로판산 또는 그의 에스터를 반응시켜 화합물 **28**을 형성하는 단계에 의해 제조되는, 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 마그네슘 알콕사이드 시약이 마그네슘 비스에톡사이드인, 방법.

청구항 8

제 6 항에 있어서,

상기 3-할로-2-옥소프로판산이 3-브로모-2-옥소프로판산인, 방법.

청구항 9

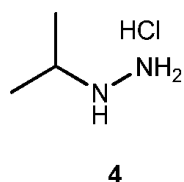
제 1 항에 있어서,

화합물 **6**의 모노하이드로클로라이드 염이 사용되는, 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

화합물 **6**이, 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드 **4**를 (i) 메틸 아세티미데이트 하이드로클로라이드, (ii) 아세트아미딘 또는 (iii) 아세트나이트릴 및 산과 반응시켜 제조되는, 방법.



청구항 11

제 10 항에 있어서,

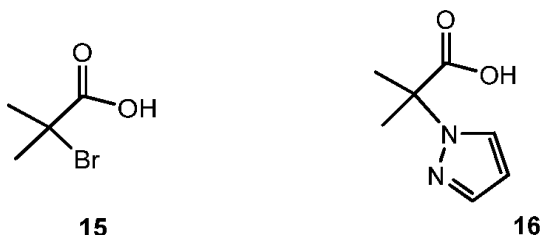
이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드 **4**를 아세트나이트릴 및 산과 반응시키는, 방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

화합물 IV가

(a) 피라졸을 2-브로모-2-메틸프로판산 15과 반응시켜 하기 식 16의 화합물을 형성하는 단계;



(b) 화합물 16을 브롬화제와 반응시켜 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판산을 형성하는 단계; 및

(c) 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판산을 에스터화하여 화합물 IV를 형성하는 단계

에 의해 제조되는, 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 브롬화제가 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸하이단토인(DBDMH)인, 방법.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

H₂SO₄ 및 에탄올로 에스터화를 수행하는, 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

단계 (a) 및 (b)가 원 포트(one pot) 프로세스로 수행되는, 방법.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

단계 (a) 내지 (c)가 원 포트 프로세스로 수행되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 PI3K 억제제 화합물 GDC-0032의 제조 방법에 관한 것이다.

[0002] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0003] 본 출원은, 2013년 3월 13일에 출원된 미국 가출원 제61/779,619 호를 35 USC § 119(e)하에 우선권 주장하면서 37 CFR § 1.53(b) 하에 출원하는 정규출원이며, 상기 우선권 출원 전체를 본원에 참고로 인용한다.

배경 기술

[0004] 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)는 이노시톨 고리의 3-하이드록시 잔기에서 지질을 인산화하는 지질 키나아제이다(문헌[Whitman et al(1988) Nature, 332:664]). PI3-키나아제에 의해 생성된 3-인산화된 인지질(PIP3)은, 제2 메신저(messenger)로서 작용하여, 지질 결합 도메인(플렉스트린 상동체(PH) 영역 포함)을 갖는 키나아제, 예컨대 Akt 및 포스포이노시타이드-의존성 키나아제-1(PDK1)을 구성한다. Akt의 막 PIP3에 대한 결

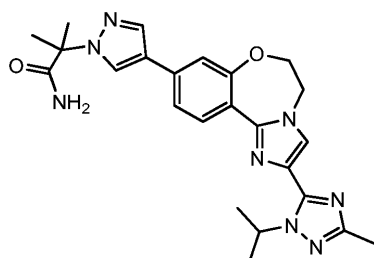
합은 혈장 막으로의 Akt의 전좌(translocation)를 유발하여, PDK1과 Akt를 접촉시키며, 이는 Akt를 활성화 시킨다. 중앙-억제자 포스파타제 PTEN은 PIP3을 탈인산화하여 Akt 활성화의 네가티브 조절자로 작용한다. PI3-키나아제 Akt 및 PDK1은 세포주기 조절, 증식, 생존, 세포 사멸(apoptosis) 및 운동성을 비롯한 많은 세포 과정들의 조절에 중요하고, 암, 당뇨 및 면역 염증과 같은 질환의 분자 기전에 있어서 중요한 성분이다(문헌[Vivanco et al(2002) Nature Rev. Cancer 2:489]; [Phillips et al.(1998) Cancer 83:41]).

[0005] 암에서의 주요 PI3-키나아제 동형 단백질(isoform)은 부류 I PI3-키나아제, p110 α(알파)이다(US 5824492; US 5846824; 및 US 6274327). 다른 동형 단백질은 심혈관 질환 및 면역-염증성 질환과 관련된다(문헌[Workman P(2004) Biochem Soc Trans 32:393-396]; [Patel et al(2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research(Abstract LB-247) 95th Annual Meeting, March 27-31, Orlando, Florida, USA]; [Ahmadi K and Waterfield MD(2004) Encyclopedia of Biological Chemistry(Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press]). PI3 키나아제/Akt/PTEN 경로는 암 약물 개발에 매력적인 표적인데, 이는 이러한 조절제 또는 억제제가 증식을 억제하고, 세포 사멸의 억제를 역전시키고, 암세포에서 세포독성 약제에 대한 내성을 극복하리라 기대되기 때문이다(문헌[Folkes et al(2008) J. Med. Chem. 51:5522-5532]; [Yaguchi et al(2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556]). PI3K-PTEN-AKT 신호 경로는 매우 다양한 암에서 조절되지 않는다(문헌[Samuels Y, Wang Z, Bardellil A et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. (2004) Science; 304 (5670):554]; [Carpenter J, Faber AL, Horn C. "A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer"(2007) Nature; 448:439-444]).

[0006] 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드로도 공지된 GDC-0032는, 잠재적인 PI3K 활성(WO 2011/036280; US 8242104)을 갖고, 국지적으로 진전되거나 전이성인 고체 종양을 갖는 환자에서 연구되고 있다.

발명의 내용

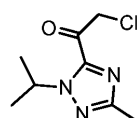
[0007] 본 발명은, 하기 구조를 가지며 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드로 일컬어지는 PI3K 억제제 I(GDC-0032) 및 이의 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 관한 것이다:



I (GDC-0032)

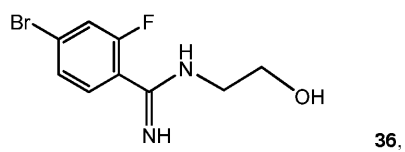
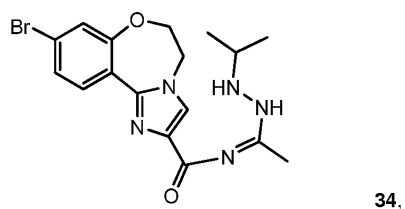
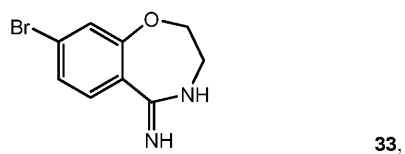
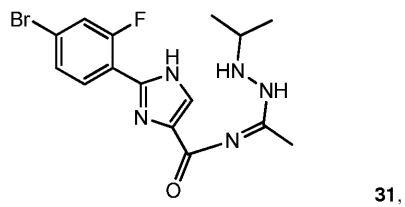
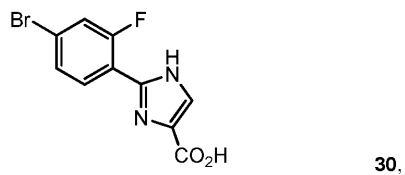
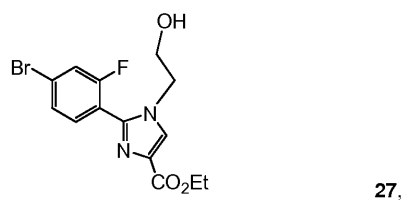
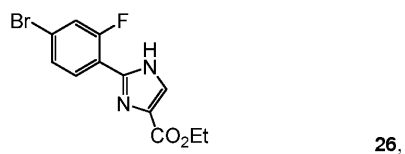
[0008]

[0009] 본 발명의 또 다른 양태는, GDC-0032를 제조하는데 유용하고 하기 구조를 갖는 신규한 중간체를 포함한다:

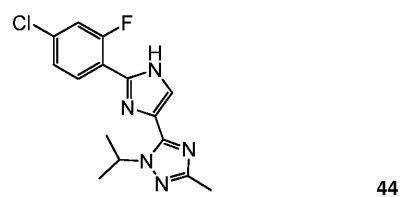
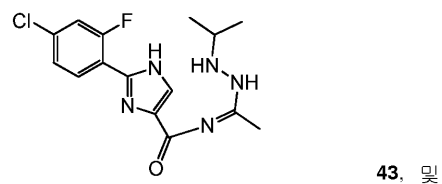


13,

[0010]



[0011]



[0012]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

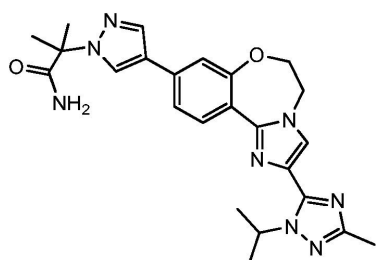
- [0013] 정의
- [0014] 용어 "키랄"은 거울상 이미지 파트너의 비중첩성 특성을 갖는 분자를 지칭하는 반면, 용어 "아키랄"은 이의 거울상 이미지 파트너에 중첩가능한 분자를 지칭한다.
- [0015] 용어 "입체이성질체"는, 화학 구조가 동일하지만 공간 내 원자 또는 기의 배열이 상이한 화합물을 지칭한다.
- [0016] "부분입체이성질체"는, 2개 이상의 키랄 중심을 갖고 그의 분자들이 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물을 고해상도 분석 절차, 예컨대 전기영동 및 크로마토그래피 하에 분리할 수 있다.
- [0017] "광학이성질체"는, 서로 중첩할 수 없는 거울상인, 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다.
- [0018] 본원에 사용된 입체화학적 정의 및 형식은 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]; 및 [Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compound", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]을 따른다. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재한다. 부분입체이성질체, 광학이성질체 및 아트로프이성질체 뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 발명의 부분을 형성하는 것으로 의도된다. 많은 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재하며, 즉 평면 편광의 면을 회전하는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물의 설명에서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 이의 키랄 중심에 관한 분자의 절대 배열을 나타내기 위해 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면 편광의 회전 부호를 나타내기 위해 사용되는바, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성인 것을 의미한다. (+) 또는 d를 접두어로 사용하는 화합물은 우선성이다. 소정의 화학 구조의 경우, 이들 입체이성질체는 그들이 서로의 거울상인 것을 제외하고 동일하다. 또한, 특정 입체이성질체는 광학이성질체로서 지칭될 수 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 광학이성질체 혼합물로 지칭된다. 광학이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로서 지칭되고, 이는 화학 반응 또는 공정 중에 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우 발생할 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는 2개의 광학이성질체 종의 등몰 혼합물을 지칭한다.
- [0019] 본원에 사용된 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조적 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(또한 양성자성 호변이성질체로서 지칭됨)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예컨대 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부의 결합 전자의 재편성에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0020] 본원에서 어구 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 나타낸다. 예시적인 염은, 비제한적으로, 황산염, 시트르산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코틴산염, 락트산염, 살리실산염, 산 시트르산염, 타르타르산염, 올레산염, 탄닌산염, 판토텐산염, 중타르타르산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 젠티스산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염(saccharate), 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염 "메실산염", 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, *p*-톨루엔설폰산염 및 과모산염(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토산염))을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 아세트산염 이온, 숙신산염 이온 또는 다른 상대 이온과 같은 다른 분자의 포함을 수반할 수 있다. 상대 이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은 그 구조 내에 하나 초과와 전하를 띤 원자를 가질 수 있다. 여러개의 전하를 띤 원자가 약학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우는 여러개의 상대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 전하를 띤 원자 및/또는 하나 이상의 상대 이온을 가질 수 있다.
- [0021] 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 목적하는 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄설폰산, 인산 등과 같은 무기산, 또는 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시달산(예컨대, 글루쿠론산 또는 갈락투론산), 알파 하이드록시산(예컨대, 시트르산 또는 타르타르산), 아미노산(예컨대, 아스파르트산 또는 글루탐산), 방향족 산(예컨대, 벤조산 또는 신남산), 설폰산(예컨대, *p*-톨루엔설폰산 또는 에탄 설폰산) 등과 같은 유기산으로 자유 염기를 처리하여 제조될 수 있다.
- [0022] 본 발명의 화합물이 산인 경우, 목적하는 약학적으로 허용가능한 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 아민(1급, 2급 또는 3급), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등과 같은 무기 또는 유기 염기

로 자유 산을 처리하여 제조될 수 있다. 적합한 염의 구체적 예는 비제한적으로, 글리신 및 아르기닌과 같은 아미노산, 암모니아, 1급, 2급 및 3급 아민, 및 피페리딘, 모폴린 및 피페라진과 같은 사이클릭 아민으로부터 유도된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염을 포함한다.

[0023] "용매화물"은, 하나 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 회합물 또는 착체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 착체를 지칭한다.

[0024] **GDC-0032의 제조**

[0025] 본 발명은, 하기 화학식 I의 구조를 갖고 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드(US 8242104; WO 2011/036280, 참조로써 명시적으로 인용됨)로 명명될 수 있는 GDC-0032의 합성을 위한 공정, 방법, 시약, 및 중간체, PI3K 및 mTOR의 소분자 억제제에 관한 것이다(로슈 RG7604, CAS 등록 번호 1282512-48-4):



I (GDC-0032)

[0026]

[0027] 본원에서, GDC-0032는 이의 모든 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체, 및 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0028] 본 발명은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있으며, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태, 예컨대 비제한적으로 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 아트로프이성질체(atropisomer) 뿐만 아니라 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물도 본 발명의 일부를 구성하는 것으로 의도된다. 또한, 기하이성질체 및 위치이성질체 모두 본 발명의 범위에 포함된다. 본원에 도시된 구조식에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체 화학이 특정되지 않은 경우, 모든 입체이성질체가 고려되고, 본 발명의 화합물로서 포함된다. 입체 화학이, 특정 배열을 나타내는 솔리드 웨지(solid wedge) 또는 점선으로 명시된 경우, 그 입체이성질체는 그렇게 명시되고 정의된다.

[0029] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐 아니라 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등으로 용매화된 형태로 존재할 수 있고, 본 발명은 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

[0030] 또한, 본 발명의 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 이러한 모든 형태는 본 발명의 범위에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환 가능한 상이한 에너지의 구조이성질체를 지칭한다. 예컨대, 양성자 호변이성질체(또한, 양성자성 호변이성질체로서 공지됨)는 양성자의 이동, 예컨대 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질체화를 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자의 재편성에 의한 상호전환을 포함한다.

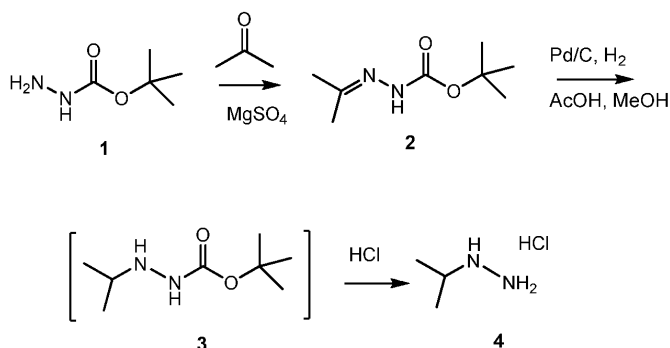
[0031] 또한, 본 발명의 화합물은, 본원에 인용된 화합물과 동일하지만, 보통 자연에서 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량을 갖는 원자로 하나 이상의 원자가 치환되는 동위원소로 표시된 화합물을 포함한다. 지정된 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물 및 그 용도의 범주 내에 있는 것으로 여겨진다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 예시적인 동위원소는 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 본 발명의 특정한 동위원소 표시된 화합물(예컨대, ³H 및 ¹⁴C 표시된 것들)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 3중 수소화(³H) 및 탄소-14(¹⁴C) 동위원소는 이들의 제조의 용이성 및 검출성에 유용하다. 또한, 이중 수소(즉, ²H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성(예를 들어

생체 내 반감기 증가 또는 투여 용량 요건 감소)으로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및 ^{18}F 와 같은 양전자 방출 동위원소는, 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양전자 방출 단층 촬영(PET) 연구에 유용하다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은, 일반적으로 실시예에 개시된 바와 유사한 절차를 따라, 비동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환하여 제조될 수 있다.

[0032] GDC-0032 제조를 위한 출발 물질 및 시약은 일반적으로 시그마-알드리치 케미칼(Sigma-Aldrich Chemical, 미국 위스콘신 밀워키 소재)와 같은 시판원에서 입수할 수 있거나 당업자에게 공지된 방법을 이용해 용이하게 제조할 수 있다(예컨대, 문헌[Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y.(1967-2006) ed.], 또는 문헌[Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin(부록 포함)(또한, 바일슈타인(Beilstein) 온라인 데이터베이스를 통해서도 입수할 수 있음)]에 일반적으로 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다).

[0033] 하기 반응식 1 내지 15는 화학식 I의 GDC-0032의 합성을 위한 화학 반응, 공정, 방법, 및 특정 중간체 및 시약을 예시한다.

[0034] 반응식 1:

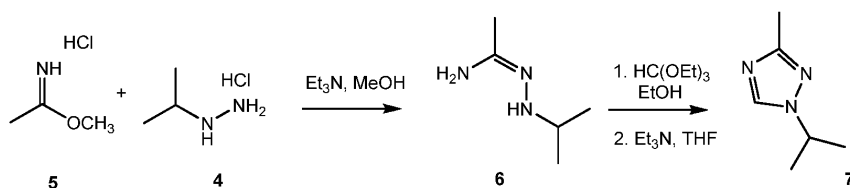


[0035]

[0036] 반응식 1은 Boc-하이드라진 1로부터의 중간체 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드 4의 합성을 보여준다. 1을 아세트산 및 마그네슘 설페이트로 축합하여 Boc-하이드라진, 3급-부틸 2-(프로판-2-일리덴)하이드라진카복실레이트 2(실시예 1)를 제공한다. 아세트산 및 메탄올 중의 2를 팔라듐-촉매하 수소화시켜 Boc-이소프로필-하이드라진 3을 제공하고(실시예 2), 이를 동일 반응계에서 염화수소로 처리하여 4를 제공한다(실시예 3).

[0037] 달리, 2의 이중 결합은 하이드라이드 시약, 예컨대 나트륨 시아노보로하이드라이드로 환원될 수 있다(실시예 2).

[0038] 반응식 2:

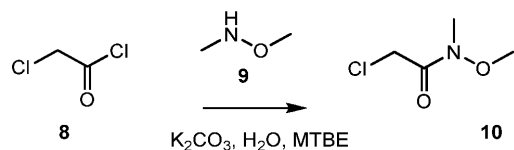


[0039]

[0040] 반응식 2는 메틸 아세티미데이트 하이드로클로라이드 5 및 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드 4로부터의 1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 7의 합성을 보여준다. 트라이에틸아민 및 메탄올 중에서 5와 4를 반응시킨 후, 축합 생성물 N'-이소프로필아세트하이드라진아미드 6(실시예 4)을 트라이에틸 오소포르메이트(트라이에톡시메탄)로 고리화시켜 7(실시예 5)을 제공한다. 달리, 4와 아세트아미딘을 반응시켜 6을 제공할 수 있다.

[0041] 또는, 4를 아세트나이트릴 및 산과 반응시켜 6의 상응하는 염을 제공할 수 있다.

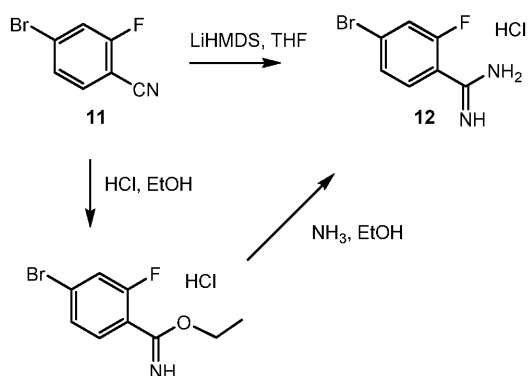
[0042] 반응식 3:



[0043]

[0044] 반응식 3은 중간체, 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 10의 합성을 보여준다. 수성 칼륨 카보네이트 및 메틸 3급-부틸 에터(MTBE) 중에서 2-클로로아세트 클로라이드 8과 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 9를 반응시켜 10을 제공한다(실시예 6).

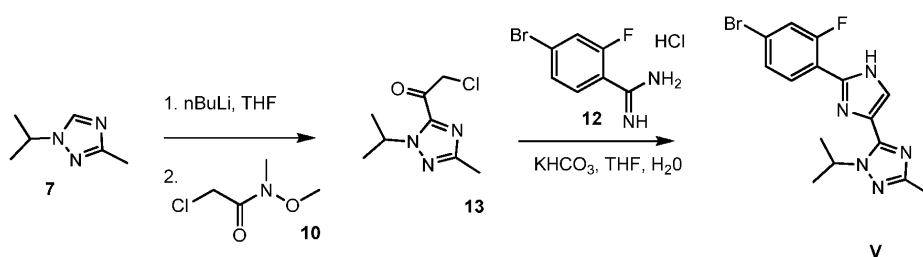
[0045] 반응식 4:



[0046]

[0047] 반응식 4는 테트라하이드로퓨란 중에서 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 11과 리튬 헥사메틸다이실라자이드 (LiHMDS)를 반응시켜 형성되는 중간체 4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미드 하이드로클로라이드 12(실시예 7)의 합성을 보여준다. 달리, 11을 알콜, 예컨대 에탄올 중에서, 염화수소로 처리하여 이미데이트, 에틸 4-브로모-2-플루오로벤즈이미데이트 하이드로클로라이드를 형성한 후, 알콜, 예컨대 에탄올 중에서 암모니아로 처리하여 12를 형성한다(실시예 7).

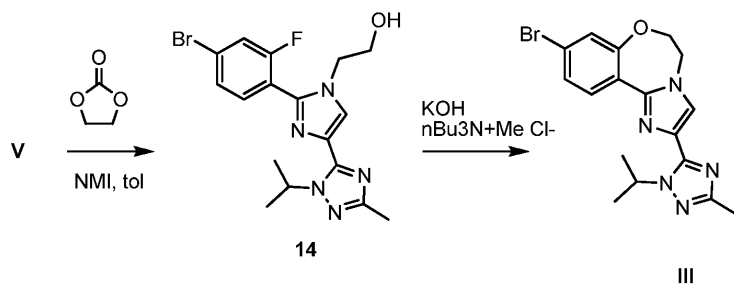
[0048] 반응식 5:



[0049]

[0050] 반응식 5는 1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 7로부터의 5-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 V의 합성을 보여준다. n-부틸리튬으로 7을 탈양성자화시키고, 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 10으로 아실화시켜서 중간체 2-클로로-1-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에탄온 13(실시예 8)을 제공하였다. 물 및 THF (테트라하이드로퓨란) 중에서 13을 4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미드 하이드로클로라이드 12 및 칼륨 수소 카보네이트로 고리화시켜서 이미다졸 V(실시예 9)를 형성하였다.

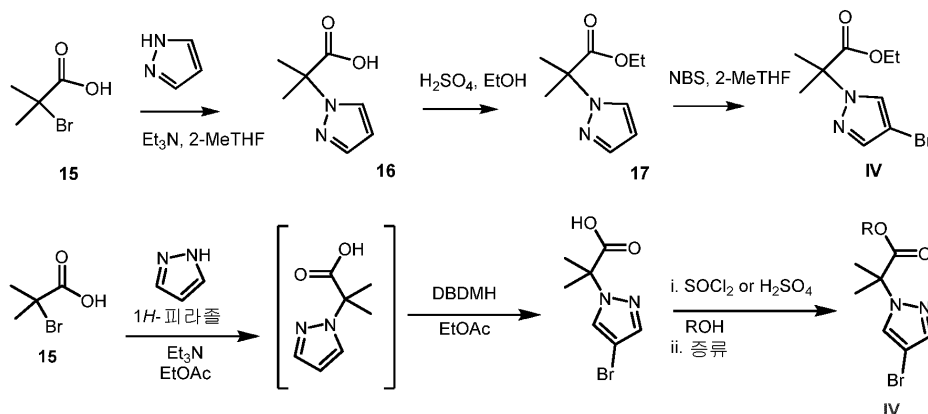
[0051] 반응식 6:



[0052]

[0053] 반응식 6은 V로부터의 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 III의 합성을 보여준다. V의 이미다졸 질소를 2-하이드록시에틸화제 예컨대, 1,3-다이옥솔란-2-온으로 알킬화시켜서 2-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 14(실시에 10)를 제공하였다. 14를 수성 염기성 시약 예컨대 수성 칼륨 하이드록사이드 중의 메틸트라이부틸암모늄 클로라이드로 고리화시켜, III(실시에 11)을 제공하고, 이를 에탄올 및 물로부터 결정화시킬 수 있다.

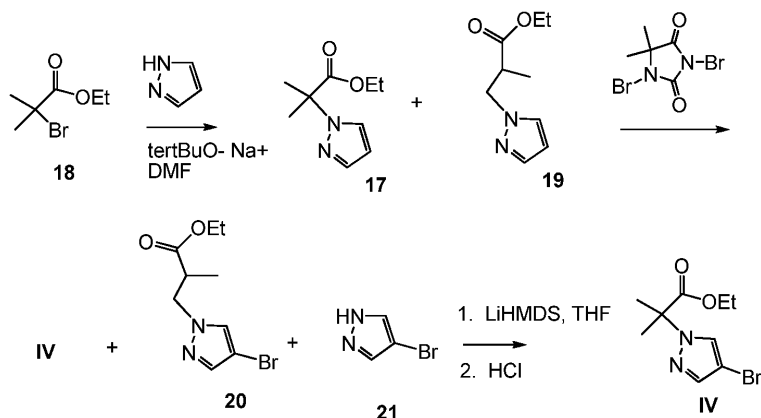
[0054] 반응식 7:



[0055]

[0056] 반응식 7은 2-브로모-2-메틸프로판산 15로부터 출발하는 에틸 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 IV의 합성을 보여준다. 피라졸을 15로 알킬화하여 2-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)프로판산 16(실시에 12)을 제공한다. 에탄올 중에서 16을 황산으로 에스터화시켜 에틸 2-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 17(실시에 13)을 제공한다. 17을 N-브로모석신이미드(NBS)로 위치특이적으로 브롬화시켜서 IV(실시에 14)를 제공한다. 달리, 16을 동일 반응계 내에서, 브롬화제, 예컨대 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸하이드란토인(DBDMH)으로 처리하여 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판산을 제공하고, 이를 에스터화시켜서 IV(이때, R은 에틸임)를 제공한다. 또한, 다른 에스터 예컨대 메틸, 이소-프로필, 또는 임의의 알킬, 벤질 또는 아릴 에스터가 제조될 수 있다.

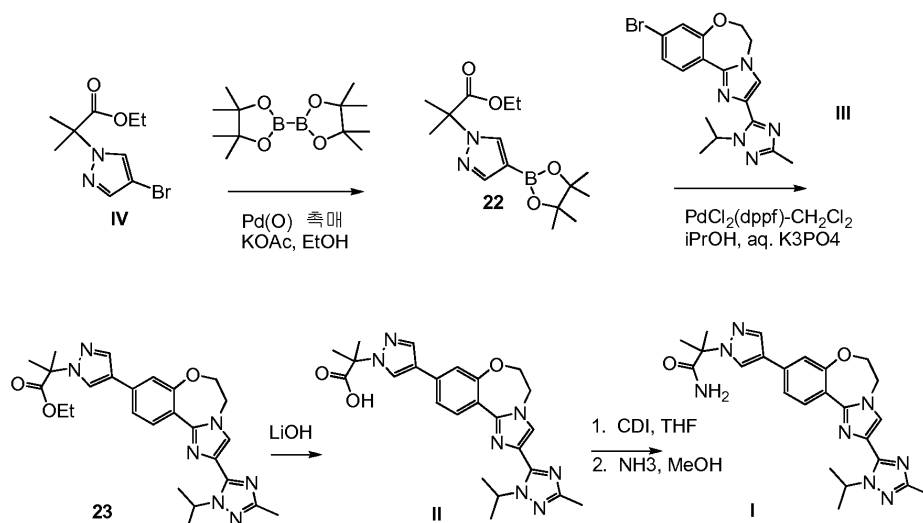
[0057] 반응식 8:



[0058]

[0059] 반응식 8은 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 **18**로부터 시작되는 에틸 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **IV**의 대안적인 합성을 보여준다. 염기 예컨대 나트륨 3급-부틸옥사이드 또는 세슘 카보네이트의 존재 하에서, 피라졸을 **18**로 알킬화시켜서 에틸 2-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **17** 및 에틸 2-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **19**의 혼합물을 제공한다. 상기 혼합물을 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온(DBDMH)으로 브로마화시켜서 **IV**, 에틸 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **20**, 및 4-브로모-1H-피라졸 **21**을 포함하는 혼합물을 제공하고, 이를 무수 조건 하의 강 염기, 예컨대 테트라하이드로퓨란 중의 리튬 헥사메틸다이실라자이드로 처리한다. 염산으로 산성화시켜서 **IV**를 제공한다.

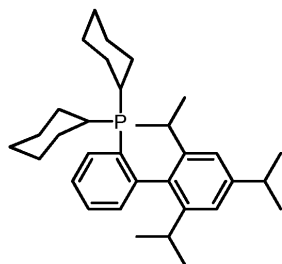
[0060] 반응식 9:



[0061]

[0062] 반응식 9는 에틸 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **IV**(CAS 등록 번호: 1040377-17-0, WO 2008/088881) 및 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 **III**(CAS 등록 번호: 1282514-63-9, US 2012/0245144, US 8242104)으로부터의, 식 **I**의 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드, 즉 GDC-0032의 합성을 보여준다. 또한, 수성 염기로 가수분해될 수 있는, 에틸 외의 다른 에스터 예컨대 메틸, 이소-프로필, 또는 임의의 알킬, 벤질 또는 아릴 에스터가 사용될 수도 있다. 원-포트 미야우라(Miyaura) 보릴화/스즈키(Suzuki), 부흐발트(Buchwald) 시스템에서, 약 75 °C에서, 용매 예컨대 에탄올 중에서, 에틸 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **IV**를 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)(CAS 등록 번호 73183-34-3)(또한 B₂Pi₂로도 일컬어짐), 및 팔라듐 촉매 예컨대 XPhos(2-다이사이클로로헥실포스피노-2',4',6'-트라이이소프로필바이페닐, CAS 등록 번호 564483-18-7)와, 염 예컨대 칼륨 아세테이트와 함께 반응시켜, 중간체 에틸 2-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **22**(실시예 15, CAS 등록 번호: 1201657-

32-0, US 8242104, US 8263633, WO 2009/150240)를 형성한다.



잔포스 리간드

[0063]

중간체 **22**는 단리되거나 동일 반응계에서(원 포트) **III**과 반응하여 **23**을 형성할 수 있다.

[0064]

다양한 저가, Pd(II) 및 Pd(0) 팔라듐 촉매가, 스즈키 커플링 단계 중에 사용되어 **22** 및 **III**으로부터 **23**(실시예 16)을 형성할 수 있고, 그러한 촉매로는 예컨대 PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂ dppf CH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet)₃]₂, Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)]₂, Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)₃/P(퓨릴)₃, Cl₂Pd[P(퓨릴)₃]₂, Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₅)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, 및 캡슐화된 촉매 Pd EnCatTM 30, Pd EnCatTM TPP30, 및 Pd(II)EnCatTM BINAP30(US 2004/0254066)이 있다.

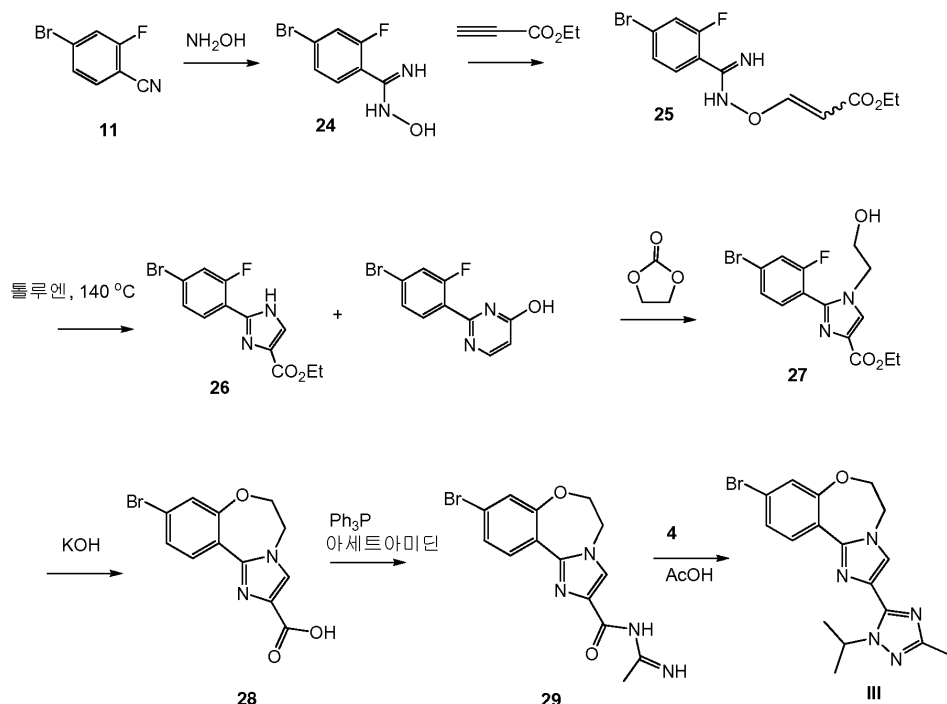
[0066]

23의 에스터기를 수성 염기성 시약 예컨대 리튬 하이드록사이드와 비누화반응시켜서 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판산 **II**(실시예 17)를 제공한다. 중간체 **23**은 단리되거나 동일 반응계에서 수성 염기성 시약과 추가로 반응되어 **II**를 형성할 수 있다. **II**의 카복실산 기는 아실 활성화제 예컨대 다이(1H-이미다졸-1-일)메탄온(카본일 다이이미다졸, CDI) 또는 N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)로 활성화되고, 이어서 알콜 암모니아 시약, 예컨대 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올 중에 용해된 암모니아, 수성 암모늄 하이드록사이드, 수성 암모늄 클로라이드, 또는 THF 중에 용해된 암모니아와 반응하여 **I**을 제공한다(실시예 18).

[0067]

다양한 고체 흡착성 팔라듐 스캐빈저가, 스즈키 커플링 단계 후에 팔라듐을 제거하여 화합물 **I**을 형성하는데 사용될 수 있다. 팔라듐 스캐빈저의 예시적인 실시양태는 플루오리실(FLORISIL)[®], 실리아본드(SILIABOND)[®] 티올, 및 실리아본드[®] 티오우레아를 포함한다. 다른 팔라듐 스캐빈저는 실리카 겔, 제어된-기공 유리(토소하스(TosoHaas)), 및 유도체화된 저 가교 폴리스티렌 쿠아드라퓨어(QuadraPure)TM AEA, 쿠아드라퓨어TM IMDAZ, 쿠아드라퓨어TM MPA, 쿠아드라퓨어TM TU(리악사 리미티드(Reaxa Ltd.)), 시그마-알드리치 케미칼 컴퍼니(Sigma-Aldrich Chemical Co.))를 포함한다.

[0068] 반응식 10:



[0069]

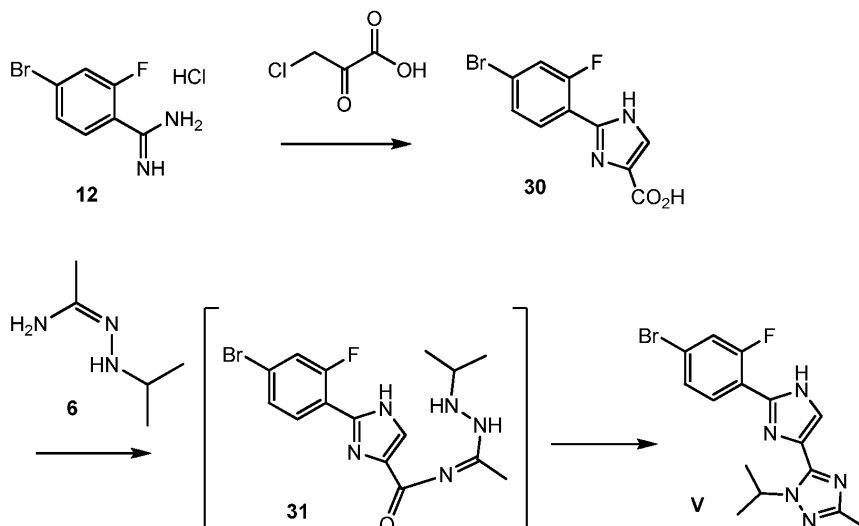
[0070]

반응식 10은 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 11로부터의 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 III의 합성을 보여준다. 11의 나이트릴에 하이드록시아민을 가하여 4-브로모-2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미드아미드 24를 제공한다. 24를 에틸 프로피올레이트에 마이클(Michael) 부가반응시켜 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미도옥시)아크릴레이트 25를 제공한다. 높은 비등점 용매 예컨대 톨루엔, 자일렌, 에틸벤젠, 또는 다이페닐 옥사이드 중에서 25를 가열하여, 부생성물 피리미딘, 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)피리미딘-4-올과 함께, 고리화된 이미다졸, 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 26을 제공한다. 달리, 25는 촉매 루이스 산, 예컨대 Cu(I) 또는 Cu(II) 염을 사용하여 26으로 고리화될 수 있다. 염기, 예컨대 N-메틸이미다졸 또는 세슘 카보네이트 중에서, 26을 2-하이드록시에틸화제, 예컨대 1,3-다이옥솔란-2-온으로 알킬화시켜, 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 27을 제공한다. 27을 수성 염기성 시약, 예컨대 칼륨 하이드록사이드, 리튬 하이드록사이드, 및 메틸 트라이부틸암모늄 하이드로클로라이드로 링-고리화시켜 9-브로모-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복실산 28을 제공한다. 아세트아미딘을 트라이페닐포스핀과 함께 28에 가하여 9-브로모-N-(1-이미노에틸)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복사미드 29를 제공한다. 아세트산 중에서 29를 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드 4로 링-고리화시켜서 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 III을 제공한다.

[0071]

달리, 28을 N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 6과 반응시켜 III(반응식 12)을 제공할 수 있다.

[0072] 반응식 11:



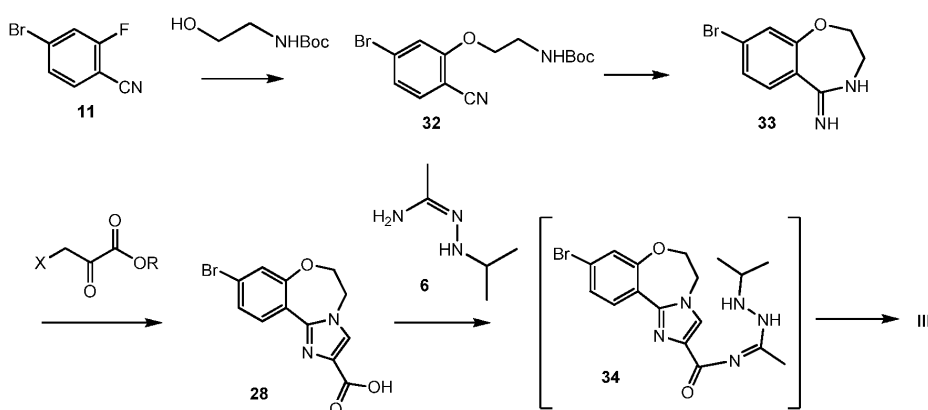
[0073]

[0074] 반응식 11은 4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미드 하이드로클로라이드 **12**로부터의 5-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **V**의 합성을 보여준다. 3-클로로-2-옥소프로판산 및 **12**를 염기와 반응시켜 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실산 **30**을 제공한다. 달리, 3-브로모-2-옥소프로판산을 **12**와 반응시켜 **30**을 제공할 수 있다. DMF 중에서 **30**을 N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 **6** 및 커플링제 HBTU(N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트, O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, CAS 참조 번호 94790-37-1)와 반응시켜 중간체, 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-(1-(2-이소프로필하이드라진일)에틸리텐)-1H-이미다졸-4-카복사미드 **31**을 제공하고, 이는 단리될 필요가 없고, 가열시 고리화되어 **V**를 제공할 수 있다.

[0075]

달리, **V**의 클로로 버전인 5-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **44**를, 4-클로로-2-플루오로벤조나이트릴 **38**로부터 제조할 수 있다(반응식 15).

[0076] 반응식 12:



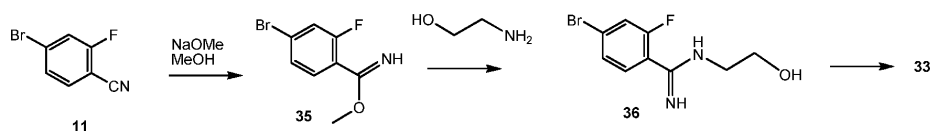
[0077]

[0078] 반응식 12는 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 **11**로부터의 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 **III**의 대안적인 합성을 보여준다. **11**을 3급-부틸 2-하이드록시에틸카바메이트로 알킬화시켜 3급-부틸 2-(5-브로모-2-시아노페녹시)에틸카바메이트 **32**를 제공한다. **32**를 산성 조건, 예컨대 에탄올 중의 염산 하에 고리화시켜 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-이민 **33**을 제공한다. **33**은 이중 결합이 옥사제핀 고리 내에 있는 대안적인 호변이성질체 형태를 가짐을 주지할 것이다. 이미다졸 고리는, 3-브로모-2-옥소프로판산(X = Br, R = OH), 또는 다른 3-할로-2-옥소프로판산 또는 에스터(R = 알킬), 및 **33**을 반응시켜 9-브로모-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복실산 **28**을 제공함으로써 형성된다. DMF 중에서 **28**을 N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 **6** 및 커플링제 예컨대 HBTU, HATU 또는 CDI와 커플링시켜 중간체, 9-브로모-N-(1-(2-이소프로필하이드라진일)에틸리

텐)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복사미드 **34**를 제공하고, 이는 단리될 필요가 없고, 가열시 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 **III**을 형성한다.

[0079] 달리, N'-이소프로필아세토하이드라존아미드 **6**가 모노하이드로클로라이드 염으로서 사용되며, 이는 적절한 염기, 예컨대 K_2CO_3 으로 반응 조건 하에서 유리되도록 설정되어야 한다.

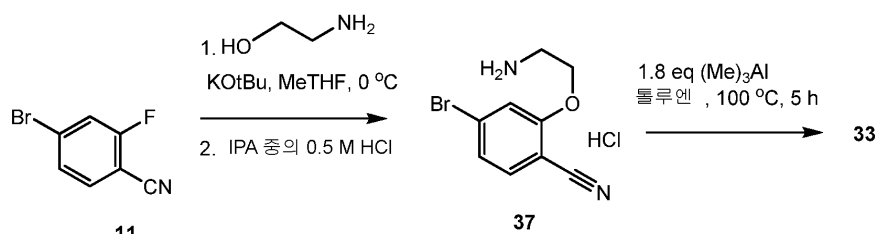
[0080] 반응식 13:



[0081]

[0082] 반응식 13은 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 **11**로부터의 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-이민 **33**의 대안적인 합성을 보여준다. 메탄올 중에서 **11**을 나트륨 메톡사이드와 반응시켜 메틸 4-브로모-2-플루오로벤조이미데이트 **35**를 제공한다. **35**를 2-아미노에탄올로 알킬화시켜서 4-브로모-2-플루오로-N-(2-하이드록시에틸)벤조이미드아미드 **36**을 제공한 후, **33**으로 고리화시켰다.

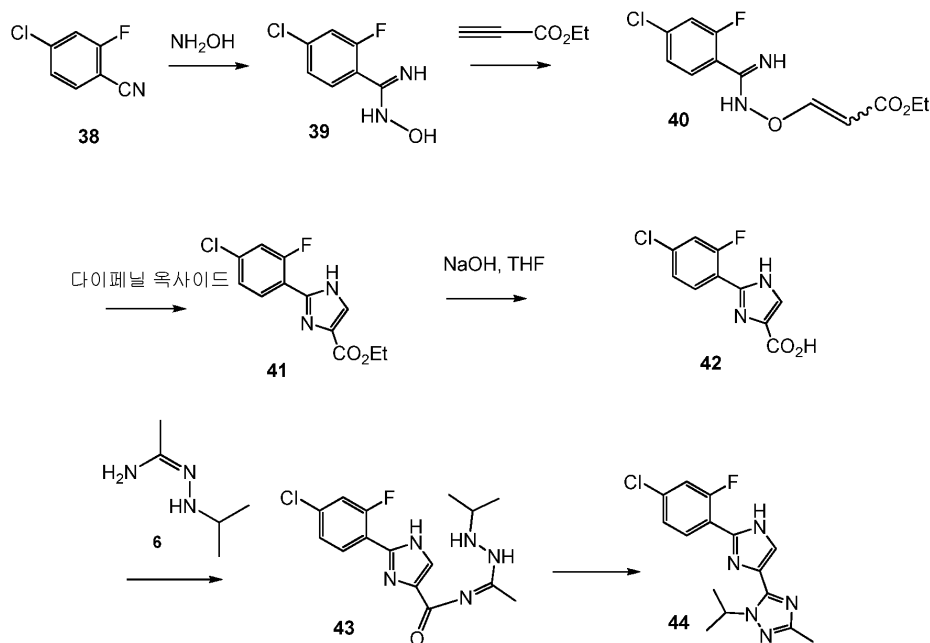
[0083] 반응식 14:



[0084]

[0085] 반응식 14는 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 **11**로부터의 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-이민 **33**의 또 다른 대안적인 합성을 보여준다. **11**을 2-아미노에탄올 및 칼륨 3급-부톡사이드와 반응시켜 불소를 대체하여 2-(2-아미노에톡시)-4-브로모벤조나이트릴 하이드로클로라이드 **37**을 제공한다. **37**을 트라이메틸알루미늄으로 폐환시켜 **33**을 제공한다. 달리, 다른 트라이알킬알루미늄 시약, 또는 마그네슘 알콕사이드 시약 예컨대 마그네슘 에톡사이드(마그네슘 비스에톡사이드, CAS 등록 번호 2414-98-4)가 **37**을 **33**으로 고리화시키는데 사용될 수 있다.

[0086] 반응식 15:



[0087]

[0088]

반응식 15는 4-클로로-2-플루오로벤조나이트릴 38로부터의 5-(2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 44의 합성을 보여준다. 하이드록실아민을 38의 나이트릴에 가하여 4-클로로-2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미드아미드 39를 제공한다. 39를 에틸 프로피올레이트에 마이클 부가 반응시켜 에틸 3-(4-클로로-2-플루오로벤즈이미드아미도옥시)아크릴레이트 40을 제공한다. 다이페닐옥사이드 중에서 40을 가열하여 고리화된 이미다졸, 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 41을 제공한다. 41의 에스터를 테트라하이드로퓨란 중의 수성 나트륨 하이드록사이드로 비누화시켜 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실산 42를 제공한다. 42를 DMF 중에서 N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 6 및 커플링제 HBTU와 반응시켜 중간체, 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-N-(1-(2-이소프로필하이드라진일)에틸 리덴)-1H-이미다졸-4-카복사미드 43을 제공하고, 이는 가열시 고리화되어 44를 제공한다.

[0089]

제형

[0090]

화학식 I 의 GDC-0032는 표준 약학적 실시예에 따라 인간을 비롯한 포유류에서의 과증식성 장애의 치료적 처치(예 방 처치)를 위한 병용 치료에 사용될 수 있다. 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 활제, 희석제, 또는 부형제와 함께 GDC-0032를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0091]

적합한 담체, 희석제, 활제 및 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다.

[0092]

제형은 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 약학적 복용량 형태로 제형화되어 약물의 쉽게 제어가능한 복용량을 제공하고 환자를 상술한 처치에 따르게 할 수 있다.

[0093]

투여를 위한 약학 조성물(또는 제형)은 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배를 위한 제품은, 적절한 형태로 약학적 제형이 내부에 놓인 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 병(플라스틱 및 유리), 사체, 앰플, 플라스틱 백(bag), 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 또한, 용기는 포장의 내용물에 대한 무분별한 접근을 막기 위해 변조 방지 조립부를 포함할 수 있다. 추가적으로, 용기에는 용기의 내용물을 설명하는 라벨이 붙어 있다. 또한, 라벨은 적절한 경고를 포함할 수 있다.

[0094]

본 발명의 화합물의 약학 제형은, 다양한 투여 경로 및 투여 유형을 위해 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 부형제, 활제 또는 안정화제를 이용하여 임의적으로 동결건조 제형, 제분 분말, 또는 수용액의 형태로 제조될 수 있다(문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.]). 제형화는, 상온에서 적절한 pH에서 목적 순도로, 생리학적으로 허용가능한 담체(즉, 이용되는 복용량 및 농도에서 수용자에게 비독성인 담체)와 혼합함으로써 수행될 수 있다. 제형의 pH는 화합물의 특정 용도 및 농도에 주로 의존하지만, 약 3 내지 약 8의 범위일 수 있다.

- [0095] 약학 제형물은 바람직하게는 멸균성이다. 특히, 생체내 투여용으로 사용될 제형은 멸균성이어야 한다. 이러한 멸균은 멸균성 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 수행된다.
- [0096] 약학 제형은 통상적으로 고체 조성물, 정제, 알약, 캡슐, 동결건조 제형 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.
- [0097] 본 발명의 약학 조성물은 우수한 의학적 처치에 따른 방식, 즉, 투여량, 투여 농도, 투여 스케줄, 투여 과정, 투여 비히클 및 투여 경로로 복용되고 투여될 수 있다. 이와 관련하여 고려되는 인자는 치료할 특정 질환, 개별적인 환자의 임상 상태, 질환의 원인, 약제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의학적 시술자에게 공지된 다른 인자를 포함한다.
- [0098] 허용가능한 희석제, 담체, 부형제 및 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에 비독성이고, 완충제, 예컨대 인산염, 시트르산염 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 산화방지제; 방부제(예컨대, 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸, 에탄올 또는 벤질알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레솔); 저분자량(약 10 개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 단당류, 이당류 및 다른 탄수화물 예컨대 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로즈, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 상대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 착체(예를 들어, Zn-단백질 착체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)(트윈 80 포함), 플루로닉스(PLURONICS) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(PEG 400 포함)을 포함한다. 또한, 활성 약학 성분은 예를 들어, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀전, 나노 입자 및 나노 캡슐) 또는 매크로에멀전으로, 각각 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐, 및 폴리-(메틸메타실레이트) 마이크로캡슐에 포획될 수 있다. 그러한 기술은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.(1980)]에 개시되어 있다. 약학 제형의 다른 예는 문헌[Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Vol 3, 2nd Ed., New York, NY]에서 발견할 수 있다.
- [0099] 약학적으로 허용가능한 활제는 실리콘 다이옥사이드, 분말화된 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 금속 스테아레이트, 나트륨 알루미늄실리케이트, 나트륨 벤조에이트, 칼슘 카보네이트, 칼슘 실리케이트, 콘스타치, 마그네슘 카보네이트, 석면-비함유 활석, 스테아로웨트(stearowet) C, 스타치, 스타치 1500, 마그네슘 라우릴 설페이트, 마그네슘 옥사이드, 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.
- [0100] 약학 제형은 본원에 상술된 투여 경로에 적합한 것을 포함한다. 상기 제형은 편의상 단위 투여량 형태로 제시될 수 있고 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 기술 및 제형은 일반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 발견되고 있다. 상기 방법은 활성 성분을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 회합하는 단계를 포함한다. 일반적으로 제형은, 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 후, 필요에 따라 생성물을 성형함으로써 제조된다.
- [0101] 약학 조성물은 멸균 주사가 가능한 제제의 형태, 예컨대 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이 현탁액은, 상기 언급되어 있는 적합한 분산제 또는 습윤제, 및 현탁화제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 또한, 멸균 주사가 가능한 제제는 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄다이올 중 용액이거나, 동결건조된 분말로부터 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거 용액 및 등장성 나트륨 클로라이드 용액이다. 또한, 멸균 고정유(fixed oil)가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이 목적을 위해 합성 모노글리세리드 또는 다이글리세리드를 포함하는 임의의 브랜드 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산이 마찬가지로 주사가 가능한 제제에 사용될 수 있다.
- [0102] 실시예
- [0103] 실시예 1 3급-부틸 2-(프로판-2-일리덴)하이드라진카복실레이트 2
- [0104] 아세톤(185 mL) 중의 3급-부틸 하이드라진카복실레이트 1(CAS 등록 번호 870-46-2)(25.1 g, 0.190 mol)의 용액에 마그네슘 설페이트(6 g) 및 12 방울의 아세트산을 가하였다(문헌[Wu et al (2012) Jour. Med. Chem.

55(6):2724-2736]; WO 2007/056170; [Zawadzki et al (2003) Polish Jour. Chem. 77(3):315-319]). 혼합물을 2.5 시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 여액을 농축시켜서 3급-부틸 2-(프로판-2-일리덴)하이드라진카복실레이트 **2**(CAS 등록 번호 16689-34-2)를 회백색 고체(32 g, 98%)로서 수득하였다(다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용함). LC-MS [M+H]⁺ = 172.9, RT = 2.11 분. ¹H NMR 300 MHz (CDCl₃) δ 7.35 (br s, 1H, NH), 2.04 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.54 (s, 9H); ¹³C NMR 300 MHz (CDCl₃) d 152.9, 149.7, 80.7, 28.1, 25.3, 15.9.

[0105] 실시예 2 3급-부틸 2-이소프로필하이드라진카복실레이트 **3**

[0106] 3급-부틸 2-(프로판-2-일리덴)하이드라진카복실레이트 **2**를 탄소 상의 팔라듐 촉매로 아세트산 및 메탄올 중의 수소 가스로 환원시켜 3급-부틸 2-이소프로필하이드라진카복실레이트 **3**(CAS 등록 번호 16689-35-3)을 제공하였다.

[0107] 달리, 3급-부틸 2-(프로판-2-일리덴)하이드라진카복실레이트 **2**(0.51 g, 3.0 mmol)를 20 mL의 THF 중에 용해시키고, NaBH₃CN(0.19 g, 3.0 mmol) 및 수 mg의 브로모크레졸 그린으로 처리한 후, 반응 pH를 3.5 내지 5.0로 유지하기 위해 1.5 mL의 THF 중의 p-톨루엔설폰산(0.57 g, 3.0 mmol)의 용액을 대략 1 시간 동안 적가하였다. 실온에서 추가의 시간 동안 교반시킨 후, 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔사를 EtOAc(30 mL) 및 염수로 분배하였다. 유기 상을 포화 NaHCO₃ 20 mL 및 염수로 추출하고, 증발시켜 잔사를 수득하고, 10 mL의 에탄올 중에 용해시켰다. 에탄올 용액을 3.6 mL의 1M NaOH 용액(3.6 mmol)으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반시켰다. 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트 내에서 취하고, 물로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 증발시키고, 잔사를, DCM 중의 5 % MeOH를 용리제로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 3급-부틸 2-이소프로필하이드라진카복실레이트 **3**(0.4 g, 77 % 수율)을 수집하였다: mp = 47-49°C; R_f = 0.44(DCM 중의 5 % MeOH); ¹H NMR 300 MHz (CDCl₃) δ 6.03 (s, N-H, 1H), 3.92 (s, N-H, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.02 (d, 6H, J = 6 Hz); ¹³C NMR 300 MHz (CDCl₃) d 157.2, 80.8, 51.2, 28.7, 21.0.

[0108] 실시예 3 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드 **4**

[0109] 3급-부틸 2-이소프로필하이드라진카복실레이트 **3**를 염산으로 처리하여 Boc 보호기를 제거하고, **4**(CAS 등록 번호 16726-41-3)를 제공하였다.

[0110] 실시예 4 N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 **6**

[0111] 메틸 아세티미데이트 하이드로클로라이드 **5**(CAS 등록 번호 14777-27-6), 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드 **4**, 및 트라이에틸아민을 메탄올 중에서 반응시켜 **6**(CAS 등록 번호 73479-06-8)을 제공하였다.

[0112] 실시예 5 1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **7**

[0113] N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 **6**를 에탄올 중의 트라이에틸오소포르메이트, 이어서 트라이에틸아민 및 테트라하이드로퓨란으로 처리하여 **7**(CAS 등록 번호 1401305-30-3)을 제공하였다.

[0114] 실시예 6 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 **10**

[0115] 30 L H₂O 중의 21.2 kg 칼륨 카보네이트 K₂CO₃(153.7 mol, 3.0 당량)의 용액을 가하고, N,O-다이메틸하이드록실아민 **9**(CAS 등록 번호 1117-97-1)(5.0 kg, 51.3 mol, 1.0 당량)를 15 내지 20°C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 30 L 메틸 3급-부틸 에터(TBME)를 가하였다. 30분 동안 교반시킨 후, 혼합물을 5°C로 냉각시키고, 11.6 kg의 2-클로로아세틸 클로라이드 **8**(CAS 등록 번호 79-04-9)(102.7 mol, 2.0 당량)을 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 유기물을 수성으로부터 분리시키고, 수성을 TBME(30 L)로 추출하였다. 합친 유기물을 H₂O(50 L), 염수(50 L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 여과시키고, 진공 하에 농축시켜서 5.1 kg의 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 **10**(CAS 등록 번호 67442-07-3)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0116] 실시예 7 4-브로모-2-플루오로벤즈아미드 하이드로클로라이드 **12**

[0117] N₂ 하의 35.0 L의 리튬 헥사메틸다이실라자이드 LiHMDS(35.0 mol, 1.4 당량, THF 중의 1.0 M)에 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 **11**(CAS 등록 번호 105942-08-3)(10 L THF 중의 5.0 kg) 중의 THF를 10°C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. -20°C로 냉각시킨 후, 8.3 L의 HCl-EtOH(6.6 M)를 가하였다. 혼합물을 -10°C에서 추가의 1시간 동안 교반시키고, 여과시켰다. 습윤 케이크를 EA(10 L) 및 H₂O(6 L)로 세척하였다.

진공 하에 건조시켜서 5.8 kg의 4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미드 하이드로클로라이드 **12**(CAS 등록 번호 1187927-25-8)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0118] 달리, 200L의 용기에 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 **11**(10 kg, 50.00 mol, 1.00 당량) 및 에탄올(100 L)을 부하한 후, -10℃에서 교반시키면서 40 kg 염화수소(g)로 퍼지시켰다(반응식 4). 생성 용액을 추가의 36 시간 동안 10℃에서 반응시켰다. **11**이 완전히 소진될 때까지 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 온도를 60℃ 미만으로 유지하면서 생성 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 부피를 10 내지 15 L로 농축시킨 후, 60 L의 MTBE를 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 침전물을 여과시켜 수집하여 12 kg의 에틸 4-브로모-2-플루오로벤즈이미데이트 하이드로클로라이드 **12**를 백색 고체로서 수득하였다(수율: 85%). ¹H NMR δ 7.88-7.67 (m), 4.89 (br s), 4.68 (q), 3.33 (m), 1.61 (t). MS M+1: 245.9, 248.0.

[0119] 200L 용기에 에틸 4-브로모-2-플루오로벤즈이미데이트 하이드로클로라이드(12.5 kg, 44mol, 1.00 당량, 99%) 및 에탄올(125 L)을 부하한 후, NH₃(g)로 -5℃에서 12 시간 동안 퍼지시켰다. 수득된 용액을 30℃에서 추가의 24 시간 동안 교반시켰다. 출발 물질이 완전히 소진될 때까지 반응 공정을 TLC로 모니터링하였다. 침전물을 여과시키고, 여액을 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 침전시키고, 여과시켜 수집하여 6.1 kg(54.5%)의 4-브로모-2-플루오로벤즈아미딘 하이드로클로라이드 **12**를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR δ 9.60 (br), 7.91-7.64 (m), 3.40 (s), 2.50 (m). MS M+1: 216.9, 219.9.

[0120] 실시예 8 2-클로로-1-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에탄온 **13**

[0121] 10L 4구 플라스크에 THF(2.5 L) 중의 1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **7**(400 g)을 부하하였다. 수득된 용액을 -40℃로 냉각시키고, 내부 온도를 -20℃ 미만으로 유지시키면서 n-헥산(1.41 L) 중의 2.5 M n-부틸리튬 BuLi를 가하였다. 수득된 황색 현탁액을 -40℃에서 1 시간 동안 교반시킨 후, 이동시켰다. 20L 플라스크에 THF(4 L) 중의 2-클로로-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 **10**(485 g)을 부하하였다. 수득된 용액을 백색 현탁액이 수득되는 지점에서 -40℃로 냉각시키고, 내부 온도를 -20℃ 미만으로 유지시키면서 이에 리튬화 트리아졸 **7**의 용액을 가하였다. 이때 황색 오렌지 용액을 수득하고, -30℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 내부 온도가 -20℃ 미만으로 유지될 때까지 프로피온산(520 mL)을 가하였다. 수득된 회백색 내지 황색빛 현탁액을 30 분에 걸쳐 -5℃로 가온시켰다. 물(0.8 L) 중의 시트르산(200 g)을 가하고, 5 분 동안 교반시킨 후, 투명한 2상 혼합물을 수득하였다. 이때 교반을 멈추고, 하부 수성 층을 제거하였다. 유기 상을 20w% K₃PO₄ 용액(1 L), 20w% K₂HPO₄ 용액(2 L), 및 20w% NaCl 용액(1 L)으로 세척하였다. 유기물을 진공 하에 증류시켜 약 4L로 감소시켜서 2-클로로-1-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에탄온 **13**을 어두운 호박색 용액으로 제공하고, 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[0122] 실시예 9 5-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **V**

[0123] 10 L 4구 플라스크에 THF(5.6 L), 4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미드 하이드로클로라이드 **12**(567 g), KHCO₃(567 g) 및 물(1.15 L)을 부하하였다. 수득된 백색 현탁액을 60℃로 2 시간 동안 가열하였다. 이 온도에서 THF(2 L) 중의 2-클로로-1-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)에탄온 **13**의 용액을 첨가하여 흐릿한 용액을 수득하였다. 이 용액을 60 내지 65℃에서 24 시간 동안 교반시켰다. 이어서 수성 하부 층을 제거하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 MIBK(1.25 L) 및 톨루엔(0.7 L)의 혼합물 중에 슬러리화시키고, 침전된 생성물을 여과시켜서 552 g의 5-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **V**(98.0% 순도, 254 nm)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0124] 실시예 10 2-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 **14**

[0125] 5-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **V**(2.75 kg, 7.55 mol)를 50℃에서 N-메틸이미다졸(12 L) 중의 3-다이옥솔란-2-온(에틸렌 카보네이트, 3.99 kg, 45.3 mol)의 용액에 가하였다. HPLC에 의해 반응의 완료가 확인될 때까지 현탁액을 80℃에서 7 시간 동안 가열하였다. **14**의 용액을 35℃로 냉각시키고, 이어서 고리화에 바로 사용하였다.

[0126] 실시예 11 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 **III**

[0127] N-메틸이미다졸(12 L) 중의 5-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **V**(2.75 kg, 7.55 mol)를 50℃에서 N-메틸이미다졸(12 L) 중의 3-다이옥솔란-2-온(에틸렌 카보네이트, 3.99 kg, 45.3 mol)의 용액에 가하였다. HPLC에 의해 반응의 완료가 확인될 때까지 현탁액을 80℃에서 7 시간 동안 가열하였다. **14**의 용액을 35℃로 냉각시키고, 이어서 고리화에 바로 사용하였다.

2-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-4-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1H-이미다졸-1-일)에탄올 (7.55 mmol) **14**의 용액에 35℃에서 메틸 트라이부틸암모늄 클로라이드(115 g, 0.453 mol), 톨루엔(27.5 L) 및 35% 칼륨 하이드록사이드 용액(10.6 kg, 22 L의 물 중의 25 mol)을 가하였다. HPLC로 완전히 측정될 때까지 2 상 용액을 65℃에서 18 시간 동안 격렬히 교반시켰다. 교반을 멈추었지만, 가열은 지속하고, 하부 수성 층을 제거하였다. 이소프로필 아세테이트(13.8 L)를 가하고, 유기 상을 물로 2회(13.8 L 및 27.5 L) 세척하였다. 용매를 진공 증류로 제거하고, 30 L가 제거된 후, 이소프로판올(67.6 L)을 가하였다. 추가의 30 L의 용매가 제거될 때까지 진공 증류를 재개하였다. 추가의 이소프로판올(28.8 L)을 가하고, 부피가 42 L로 줄 때까지 진공 증류를 지속하였다. 이소프로판올(4L)을 가하고, 온도를 50℃ 초과로 증가시켰다. 내부 온도가 50℃ 초과로 유지될 때까지 물(28 L)을 가하고, 이어서 75℃로 가열하여 투명 용액을 수득하였다. 혼합물을 천천히 냉각시키고, 생성물을 용액으로부터 결정화시켰다. 수득된 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 1 시간 동안 유지시키고, 이어서 여과시키고, 케이크를 물(5.5 L)로 세척하였다. 케이크를 45℃에서 질소 스위프(sweep) 하에 건조시켜서 **III**를 황갈색(tan) 고체(3.30 kg, 71.6 wt %, 80.6% 수율)로서 수득하였다.

- [0128] 실시예 12 2-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)프로판산 **16**
- [0129] 2-브로모-2-메틸프로판산 **15** 및 피라졸을 트라이에틸아민 및 2-메틸테트라하이드로퓨란 중에서 반응시켜 **16**를 제공하였다.
- [0130] 실시예 13 에틸 2-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **17**
- [0131] 2-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)프로판산 **16**을 에탄올 중의 황산으로 처리하여 **17**를 제공하였다.
- [0132] 달리, 피라졸(10 g, 147 mmol, 1.0 당량)을 DMF(500 ml) 중에 실온에서 용해시켰다(반응식 8). 2-브로모이소부티레이트 **18**(22 ml, 147 mmol, 1.0 당량), 세슘 카보네이트 Cs₂CO₃(53 g, 162 mmol, 1.1 당량) 및 촉매 나트륨 요오드 NaI(2.2 g, 15 mmol, 0.1, 당량)을 혼합물에 가하고, 이를 60℃로 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 이어서 1H NMR로 측정하고, 24 시간 후에 피라졸이 검출되지 않았다. 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 용액(200 ml)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 EtOAc(150 ml)를 가하고, 유기물을 수성으로부터 분리하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜서 오일을 제공하고, 이를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 **17**를 제공하였다.
- [0133] 실시예 14 에틸 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **IV**
- [0134] 방법 A: 2-메틸테트라하이드로퓨란 중에서 에틸 2-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **17**를 N-브로모석신이미드(NBS)와 반응시켜 **IV**(CAS 등록 번호 1040377-17-0)를 제공하였다.
- [0135] 방법 B: 다이메틸포름아미드(DMF) 중에서, 에틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트 **18** 및 피라졸을 나트륨 3급-부톡사이드와 반응시켜 에틸 2-메틸-2-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **17** 및 에틸 2-메틸-3-(1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **19**의 혼합물을 제공하고, 이를 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이온으로 처리하여 **IV**, 에틸 3-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **20**, 및 4-브로모-1H-피라졸 **21**의 혼합물을 제공하였다. 혼합물을 테트라하이드로퓨란 중의 촉매량의 리튬 헥사메틸다이실라자이드로 처리한 후, 염산으로 산성화하여 **IV**를 제공하였다.
- [0136] 실시예 15 에틸 2-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **22**
- [0137] 50 L 유리 반응기 내에, 에틸 2-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **IV**(1.00 kg, 3.85 mol, 1.00 당량), 칼륨 아세테이트, KOAc(0.47 kg, 4.79 mol 1.25 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란), 비스(피나콜라토)다이보론, B₂Pin₂(1.22 kg, 4.79 mol, 1.25 당량) 및 에탄올(10 L, 10 부피)을 부하하고, 투명 용액이 수득될 때까지 혼합물을 교반시켰다. 용액을 질소로 3회 진공/탈기시켰다. 이 혼합물에 잔포스 리간드(0.023 kg, 0.048 mol, 1.0 mol %) 및 Pd 예비촉매(0.018 kg, 0.022 mol, 0.5 mol %)를 부하하여 균질한 오렌지 용액을 수득하였다. 용액을 질소로 1회 진공/탈기시켰다. 반응의 내부 온도를 75℃로 설정하고, 설정 온도가 도달되면 반응물을 매 30 분 마다 샘플링하고, LC(IPC 방법: 엑스테라(XTerra)) MS 보로닉(Boronic))에 의해 모니터링하였다. 5 시간 후, **22**(CAS 등록 번호 1201657-32-0)로의 전환이 거의 완료되고, 1.3% **IV**가 남았다.
- [0138] 실시예 16 에틸 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미

다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **23**

- [0139] 에틸 2-메틸-2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)프로파노에이트 **22** 및 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 **III**을 이소프로판올 및 수성 포스페이트 완충액 중에서 스즈키 조건 하에 팔라듐 촉매 하에 반응시켜 **23**을 제공하였다.
- [0140] K_3PO_4 의 1M 용액(7.6 L 물 중의 1.60 kg, 7.54 mol, 2.00 당량)을 실시예 15로부터의 상기 반응 혼합물에 부하한 후, THF 중의 **III**의 용액(5.0 L 중의 1.33 kg, 3.43 mol, 0.90 당량)을 2 분 동안 가하였다. 반응 혼합물을 75℃(내부 온도)로 45 분 동안 가온시키고, 13시간 동안 75℃에서 교반시키고, 이어서 HPLC로 분석하였으며(**III**이 검출되지 않음), 이는 **23**의 형성을 보여주었다.
- [0141] 실시예 17 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판산 **II**
- [0142] 에틸 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로파노에이트 **23**을 수성 리튬 하이드록사이드로 처리하여 **II**를 제공하였다.
- [0143] 3.5 M 수성 LiOH(5.0 L 중의 0.74 kg, 17.64 mol, 5 당량)를 실시예 16으로부터의 반응 혼합물에 가하여 에스터 비누화반응을 시작하고, 75℃로 가온시켰다. 혼합물을 매 30 분마다 샘플링하고(IPC 방법: 엑스테라 MS 보로닉), 4.5 시간 후에 비누화를 완료하였다(0.3% 미만의 **23**이 남았음). 반응 혼합물을 증류로 대략 절반 부피로 농축시켜서(처음 부피= 37 L; 나중 부피= 19 L), EtOH 및 THF를 제거하고, 황갈색 슬러리를 수득하였다. 물(5 L, 5 부피)을 혼합물에 부하하고, 이어서 증류시켰다(처음 부피= 25 L; 나중 부피 = 21 L). 온도를 60℃로 설정하고(재킷(jacket) 제어), 이어서 이소프로필 아세테이트, IPAc(4 L, 4 부피)를 부하하였다. 2상 혼합물을 최소 5 분 동안 교반시키고, 이어서 층을 최소 5 분 동안 분리하였다. 하부 수성 층을 깨끗한 카보이(carboy)로 이동시키고, 유기물을 제2 카보이에 모았다. 유기 층이 가시적으로 투명해질 때까지 추출 공정을 총 4회 반복하였다. 수성 혼합물을 다시 반응기로 이동시키고, 이어서 15℃로 냉각시켰다. 최종 pH = 1이 수득될 때까지 HCl의 6 M 용액(6.4 L, 38.40 mol, 10 당량)을 천천히 부하하였다. 비균질 혼합물을 이어서 여과시켰다. 수득된 고체를 5 L의 물로 2회 세척하였다(2 x 5 부피). 필터를 이어서 80℃로 가열하고, 진공을 -10 Psi(질소 블리드(bleed))로 설정하고, 고체를 24 시간 동안 건조시켜서(KF = 2.0 % H_2O) 1.54 kg(95% 보정된 수율)의 **II**를 백색 고체로서 수득하였다(98% wt, 97.3 % 순도).
- [0144] 실시예 18 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드 **I**(GDC-0032)
- [0145] 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판산 **II**를 테트라하이드로퓨란 중의 다이(1H-이미다졸-1-일)메탄온(카본 일다이이미다졸, CDI), 이어서 메탄올 암모니아로 처리하여 조질 **I**을 제공하였다.
- [0146] 고체 **II**(1.44 kg, 3.12 mol, 1.00 당량)를 20 L 유리병으로 이동시키고, 이어서 THF(10 L, 7 부피)를 부하하였다. 슬러리를 감압 하에서 두번째 50 L 반응기로 이동시키고, 행구기 위해 추가의 THF(5 L, 3 부피)를 가하였다. 슬러리의 내부 온도를 22℃로 설정하고, 1'1-카본일다이이미다졸, CDI(0.76 Kg, 5.12 mol, 1.50 당량)를 혼합물에 부하하고, 5 분 후에 투명한 용액이 관찰되었다. 반응 혼합물을 매 30 분마다 샘플링하고, HPLC(IPC: 엑스테라 MS 보로닉 방법)로 분석하였으며, 이는 30 분 후에 아실-이미다졸 중간체로 거의 완전히 변환되고 1.2%의 **II**가 잔류하는 것을 보여주었다. CDI의 추가의 분획(0.07 kg, 0.15 mol, 0.14 당량)을 가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 이어서 HPLC(IPC: 엑스테라 MS 보로닉 방법)로 분석하였고, 이는 0.8% 잔여의 **II**를 보여주었다.
- [0147] 두번째 50-L 반응기 내로, $NH_3/MeOH$ (1.5 L, 10.5 mol, 3.37 당량) 및 THF(5 L, 3 부피)를 가하였다. 아실-이미다졸 중간체를 감압 하에 두번째 반응기로 이동시켰다(이동 시간 약 10 분). 내부 온도를 이어서 45℃로 설정하고, 증류에 의해 용매의 부피를 35 L에서 12 L로 감소시켰다. 물(6 L, 4 부피)을 이어서 혼합물에 가하고, 이를 추가로 증류시켜 부피를 18 L에서 11 L로 감소시켰다. 마지막으로, 또 다른 분획의 물(6 L, 4 부피)을 가하고, 더 이상의 THF가 나오지 않을 때까지 용매를 마지막으로 한번 증류시켜 부피를 17 L에서 14 L로 감소시켰다. 반응물을 이어서 10℃(내부 온도)로 냉각시켰다. 백색 슬러리를 여과시키고, 여과 케이크를 물(2 x 6 L,

2 x 4 부피)로 세척하였다. 고체를 이어서 오로라(Aurora) 필터 내에서, 감압 하에서 24 시간 동안 80℃(자켓 온도)에서 건조시켜서(KF = 1.5 % H₂O) 1.25 kg의 조질 **I**, GDC-0032(84%의 보정 수율, 96% wt, HPLC에 의한 97.3 % 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0148] MeOH(6 L, 5 부피) 중의 조질 **I**의 슬러리(1.15 kg, 2.50 몰)를 제조하고, 이어서 50 L 유리 반응기로 부하하였다. 추가의 MeOH(24 L, 21 부피)를 혼합물에 가하고, 이를 이어서 65℃로 가열하였다. 균질 혼합물이 수득되었다. 실리콘-티올(실리사이클 인코포레이티드(Silicycle, Inc.), 0.23 kg, 20% wt)을 첨가 포트를 통해 용액에 가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반시켰다. 이를 이어서 오로라 필터를 통해 가온 여과시키고(재킷 온도=60℃), 연마 여과시키고, 감압에 의해 두번째 50 L 반응기로 직접 이동시켰다. 이어서 용액을 65℃ 내부 온도(IT)로 재가열하였다. 균질 용액을 54℃로 냉각시키고, MeOH(50 mL) 중의 **I** 씨드(12 g, 1% wt)를, 반응기에 감압을 인가하면서 가하였다. 혼합물을 이어서 20℃로 16 시간 동안 냉각시켰다. 고체를 이어서 오로라 필터로 여과시키고, 80℃에서 72 시간 동안 건조시켜서 921 g, 80% 수율의 **I**를 메타노에이트 용매화물(XRPD에 의한 형태 A)로 수득하고, 사전-징량된 부하점 백(charge-point bag)으로 이동시켰다.

[0149] 단리기에서, 고체를 IPAc(8 L, 7 부피) 중에 슬러리화하고, 깨끗한 10 L 반응기로 이동시켰다. 혼합물을 1 시간 동안 60℃(IT)에서 교반시켰다. 고체를 이어서 오로라 시스템을 통해 여과시키고, 80℃에서 96 시간 동안(재킷) 건조시켰다. **I**의 샘플을 제거하고, GC(IPAc = 1%)로 분석하였다. 더욱 효율적인 건조를 달성하기 위해, API를 단리기 내의 2개의 유리 트레이로 이동시키고, 건조 백으로 밀봉시킨 다음, 100℃로 맞춰진 진공 오븐 내에서 16 시간 동안 건조시켰다. GC(IPC: Q12690V2)는 1% 용매가 여전히 존재함을 보여주었다. 이 공정은 760 g(68%의 보정 수율, 68% wt, LC에 의한 99.9 % 순도)의 백색 고체를 제공하였다(XRPD에 의한 형태 B).

[0150] 조질 **I**(340.7 g)를 2L HDPE 병에 부하하고, 0.8L 이소아밀알콜(IAA)로 슬러리화시켰다. 슬러리를 20 L 반응기로 이동시키고, 6.7 L 황저 플라스크(총 22 부피)로 회석시켰다. 용액이 관측될 때까지 백색 슬러리를 가열하였다(내부 온도를 118℃로 올린 후, 109℃로 냉각시킴). 용액을 연마 여과시켰다(0.2 μM 필터). 플라스크에 오버헤드 교반기가 장착되고, 여액을 이소아밀 알콜(344 mL, 21 부피) 중에서 슬러리화시켰다. 고체가 용해될 때까지 혼합물을 95℃(내부)로 가온시켰다. 이소아밀 알콜(1 부피, 16 mL) 중의 차콜(10 wt%, 0.16g) 및 실리사이클 티올(10 wt%, 0.16g)의 슬러리를 부하하고, 혼합물을 90 내지 95℃에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서 여과시켰다(셀라이트(Celite®) 패드 상에서). 투명 호박색 용액을 73℃(씨딩 온도 범위 = 70 ± 5℃)로 냉각시키고, GDC-0032 **I** 씨드(10 wt%, 0.16g)를 가하였다. 가열 맨틀을 끄고, 혼합물을 밤새 교반시키며(200 rpm) 실온으로 냉각시켰다. 17 시간 후, 백색 고체를 느린 중력 여과로 출발하고 이어서 진공을 가하여 여과시켰다. 자유 유동 분말이 수득될 때까지 고체를 20 분 동안 혼합시키면서 흡인 건조시켰다. 오븐 건조 전의 조질 중량은 16 g이었다. 고체를 100℃에서 24 시간 동안 오븐 건조시키고, 이어서 시험을 위해 샘플링하였다. 또 다른 24 시간 동안 100℃에서 건조를 지속하였다. ¹H NMR (DMSO d₆) δ 8.38 (t), 8.01 (s), 7.87 (s), 7.44, 7.46 (d), 7.36 (s), 7.18 (br s), 6.81 (br s), 5.82 (m), 3.99 (s), 2.50 (s), 2.26 (s), 1.75 (s), 1.48, 1.46 (d).

[0151] 정제된 2-(4-(2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)-1H-피라졸-1-일)-2-메틸프로판아미드 **I**(GDC-0032)을, 부형제, 예컨대 락토오스, 마이크 로결정 셀룰로오스(아비셀(AVICEL)® PH 01, FMC 바이오폴리머(BioPolymer), 50 μM 입자), 크로스카멜로오스 나트륨(Ac-Di-Sol)® FMC 바이오폴리머, 및 마그네슘 스테아레이트를 사용하여, 정제 형태로 롤러 압축 방법에 의해 건조 과립 제형화시켰다(문헌[He et al (2007) Jour. of Pharm. Sci., 96(5):1342-1355]).

[0152] 실시예 19 4-브로모-2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미드아미드 **24**

[0153] MeOH(2 L, 2.5 부피) 중의 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 **11**(800 g, 4 mol, 1 당량), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(695 g, 10 mol, 2.5 당량)의 용액에 Et₃N(485 g, 4.8 mol, 1.2 당량)를 가하고, 이어서 혼합물을 60℃에서 40 분 동안 교반시키고, HPLC로 확인하였다(나이트릴이 남아 있지 않음). 반응물을 이어서 H₂O(30 L)로 켄칭하였고, 다량의 회백색 고체를 석출시키고, 이어서 이를 여과시키고, 여과 케이크를 물(10 L x 2)로 세척하고, 1350 g의 습윤 4-브로모-2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미드아미드 **24**를 96% 순도로 수득하였다.

[0154] 실시예 20 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미도옥시)아크릴레이트 **25**

[0155] PhMe(12 L, 15 부피) 중의 4-브로모-2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미드아미드 **24**(800 g, 3.43 mol, 1 당량) 및 앰버리스트(Amberlyst)® A21(20 wt%, 160 g)의 용액에 에틸 프로피올레이트(471 g, 4.8 mol, 1.4 당량)를

10℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 교반시키고, LC-MS로 확인하였다(출발 물질 **24**의 약 14%가 남음). 반응물을 이어서 여과시키고, 여액을 감압 하에 농축시키고, 1015 g의 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미도옥시)아크릴레이트 **25**를 84.9% LC 순도로 황색 오일로서 수득하였다(수율: 89%).

- [0156] 실시예 21 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 **26**
- [0157] 다이페닐 옥사이드(900 mL, 3 부피) 중의 에틸 3-(4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미도옥시)아크릴레이트 **25**(300 g, 0.91 mol, 1 당량)의 용액을 190℃에서 N₂ 하에서 1 시간 동안 교반시키고, LC-MS로 확인하였다(**25**가 남아 있지 않음). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, TBME(600 mL, 2 부피의 **25**)를 가하고, 이어서 PE(1.8 L, 6 부피의 **25**)를 적가하여 고체를 석출시켰다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반시키고, 여과시켜서 160 g의 습윤 케이크를 제공하였다. 습윤 케이크를 PE(1 L)로 세척하고, 건조시켜서 92% LC 순도의 120 g의 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 **26**을 갈색 고체로서 수득하였다.
- [0158] 실시예 22 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 **27**
- [0159] 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 **26** 및 1,3-다이옥솔란-2-온 및 N-메틸이미다졸을 반응시켜 **27**를 제공하였다.
- [0160] 실시예 23 9-브로모-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복실산 **28**
- [0161] 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1-(2-하이드록시에틸)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 **27**, 칼륨 하이드록사이드 및 메틸 트라이부틸암모늄 하이드로클로라이드를 65℃에서 반응시키고, 냉각시키고, 농축시켰다. 혼합물을 에탄올 및 물 중에 용해시켜서 **28**를 결정화시켰다.
- [0162] 실시예 24 9-브로모-N-(1-이미노에틸)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복사미드 **29**
- [0163] 9-브로모-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복실산 **28**, 트라이페닐포스핀, 및 아세트아미딘을 반응시켜서 **29**를 제공하였다.
- [0164] 실시예 25 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 **III**
- [0165] 아세트산 중에서 9-브로모-N-(1-이미노에틸)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복사미드 **29**를 이소프로필하이드라진 하이드로클로라이드 **4**와 반응시켜 **III**를 제공하였다.
- [0166] 실시예 26 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실산 **30**
- [0167] 3-클로로-2-옥소프로판산 및 4-브로모-2-플루오로벤즈이미드아미드 하이드로클로라이드 **12**를 염기와 반응시켜 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실산 **30**를 제공하였다.
- [0168] 달리, THF(8.1 L, 6 부피) 및 H₂O(4 L, 3 부피) 중의 에틸 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 **26**(1350 g, 4.3 mol)의 용액에 NaOH(520 g, 13 mol, 3 당량)를 가하고, 반응이 완료될 때까지(LC-MS로 확인) 반응물을 65℃에서 48 시간 동안 교반시켰다. 2 M HCl로 혼합물을 pH = 5로 조절하고, 생성물을 황색 고체로서 석출시키고, 여과시켜 2.2 kg의 습윤 케이크를 제공하고, 이를 H₂O(1.5 L), DCM(1.5 L x 3), PE(1 L)로 세척하고, 건조시켜서 970 g의 순수한 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실산 **30**를 제공하였다(반응식 10).
- [0169] 실시예 27 5-(2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸 **V**
- [0170] DMF 중에서 **30**과 N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 **6** 및 커플링제 HBTU를 반응시켜 중간체, 2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-N-(1-(2-이소프로필하이드라진일)에틸리덴)-1H-이미다졸-4-카복사미드 **31**를 제공하고, 이는 가열 시 고리화되어 **V**를 제공하였다.
- [0171] 실시예 28 3급-부틸 2-하이드록시에틸카바메이트는 3급-부틸 2-(5-브로모-2-시아노페녹시)에틸카바메이트 **32**
- [0172] 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 **11**을 3급-부틸 2-하이드록시에틸카바메이트로 알킬화시켜 **32**를 제공하였다.

- [0173] 실시예 29 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-이민 33
- [0174] 산성 조건, 예컨대 에탄올 중의 염산 하에서, 3급-부틸 2-(5-브로모-2-시아노페녹시)에틸카바메이트 32를 고리화시켜서 33을 제공하였다.
- [0175] 실시예 30 9-브로모-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복실산 28
- [0176] 3-브로모-2-옥소프로판산과 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-이민 33을 반응시켜 28(CAS 등록 번호 1282516-74-8)을 제공하였다.
- [0177] 실시예 31 9-브로모-2-(1-이소프로필-3-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀 III
- [0178] 28을 DMF 중에서 N'-이소프로필아세트하이드라존아미드 6 및 커플링제 HBTU와 반응시켜 중간체, 9-브로모-N-(1-(2-이소프로필하이드라진일)에틸리덴)-5,6-다이하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-2-카복사미드 34를 제공하고, 이를 가열시켜 III을 형성하였다.
- [0179] 실시예 32 메틸 4-브로모-2-플루오로벤즈이미데이트 35
- [0180] 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴 11과 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드를 반응시켜 35를 제공하였다.
- [0181] 실시예 33 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-이민 33
- [0182] 메틸 4-브로모-2-플루오로벤즈이미데이트 35를 2-아미노에탄올로 알킬화시켜 4-브로모-2-플루오로-N-(2-하이드록시에틸)벤즈이미드아미드 36을 제공하고, 이어서 33으로 고리화시켰다(반응식 13).
- [0183] 달리, 11을 2-아미노에탄올 및 칼륨 3급-부톡사이드와 반응시켜 불소를 대체하여 2-(2-아미노에톡시)-4-브로모벤조나이트릴 하이드로클로라이드 37을 제공하였다. 37을 트라이메틸알루미늄으로 폐환시켜 33을 제공하였다(반응식 14). 2-메틸테트라하이드로퓨란(80 mL) 중의 11(10 g, 50 mmol) 및 2-아미노에탄올(3.1 mL, 50.8 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 용액 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 테트라하이드로퓨란(55 mL, 55 mmol) 중의 1M 칼륨 3급-부톡사이드의 용액을 천천히 가하였다. HPLC에 의해 완료가 확인될 때까지 반응물을 0℃에서 30 분 동안 교반시키고, 이 시점에서 25℃로 가온시켰다. 이소프로판올 중의 0.5M HCl의 용액(100 mL, 50 mmol)을 가하고, 용액으로부터 바람직한 HCl 염 3을 직접 결정화시켰다. 고체를 여과하여 수집하고, 진공 하에 질소 블리드로 건조시켜 2-(2-아미노에톡시)-4-브로모벤조나이트릴 하이드로클로라이드 37을 백색 고체로서 수득하였다(12.1 g, 87 % 수율).
- [0184] 플라스크에 37(9.00 g, 32.4 mmol) 및 톨루엔(90.0 mL)을 부하하였다. 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 트라이메틸알루미늄(1.8 당량, 58.4 mmol, 톨루엔 중의 2M)을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 현탁액을 이어서 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 이어서 100℃로 가온시켰다. 5 시간 후, 용액을 0℃로 냉각시키고, 수성 NaOH(2N, 90.0 mL)로 켄칭하였다. 현탁액을 EtOAc(4 x 90 mL)로 추출하고, 합친 추출물을 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용액을 농축시키고, 잔사를 EtOAc로 마쇄하여 8-브로모-3,4-다이하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-5(2H)-이민 33(6.26 g, 26.0 mmol, 80% 수율)을 백색 결정 고체로서 수득하였다.
- [0185] 실시예 34 4-클로로-2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미드아미드 39
- [0186] MeOH(1 L, 2.5 부피) 중의 4-클로로-2-플루오로벤조나이트릴 38(400 g, 2.58 mol, 1.0 당량), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(448 g, 6.45 mol, 2.5 당량)의 용액에 Et₃N(313 g, 3.1 mol, 1.2 당량)을 가하고, 이어서 혼합물을 60℃에서 40 분 동안 교반시키고, HPLC로 확인하였다(나이트릴이 남아 있지 않음). 반응물을 이어서 H₂O(10 L)로 켄칭하고, 다량의 회백색 고체가 석출되고, 이어서 이를 여과시키고, 여과 케이크를 물(10 L x 2)로 세척하고, 378 g의 4-클로로-2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미드아미드 39를 93% 순도로 수득하였다(반응식 15).
- [0187] 실시예 35 에틸 3-(4-클로로-2-플루오로벤즈이미드아미도옥시)아크릴레이트 40
- [0188] 톨루엔 PhMe(5.6 L, 15 부피) 중의 4-클로로-2-플루오로-N-하이드록시벤즈이미드아미드 39(378 g, 2 mol, 1.0 당량) 및 앰버리스트(Amberlyst)[®] A21(20 wt%, 75.6 g)의 용액에 에틸 프로피올레이트(275 g, 2.8 mol, 1.4 당량)를 30℃에서 가하였다. 반응물을 30℃에서 밤새 교반시키고, LC-MS로 확인하였다. 반응물을 이어서 여과시키고, 여액을 감압 하에 농축시켜서, 550 g 에틸 3-(4-클로로-2-플루오로벤즈이미드아미도옥시)아크릴레이트 40

을 83% LC 순도의 황색 오일로서 수득하였다(반응식 15).

[0189] 실시예 36 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 41

[0190] 다이페닐옥사이드(1.65 L, 3 부피) 중의 에틸 3-(4-클로로-2-플루오로벤즈이미드아미도옥시)아크릴레이트 40(550 g, 1.9 mol, 1.0 당량, 83% LC 순도)의 용액을 190℃에서 N₂ 하에 1 시간 동안 교반시키고, LC-MS로 확인하였다(40이 남아 있지 않음). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, PE(10 L)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반시키고, 여과시켜서 400 g 습윤 케이크를 제공하고, 실리카 겔(PE / EA=1 / 5) 상의 크로마토그래피로 정제한 후 175 g의 순수한 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 41을 98% LC 순도로 수득하였다(반응식 15).

[0191] 실시예 37 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실산 42

[0192] THF(1 L, 6 부피) 및 H₂O(500 mL, 3 부피) 중의 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실레이트 41(175 g, 4.3 mol)의 용액에 NaOH(78 g, 1.95 mol, 3.0 당량)를 가하고, 완료될 때까지(LC-MS로 확인함) 반응 혼합물을 65℃에서 48 시간 동안 교반시켰다. 2 N HCl로 혼합물을 pH = 5로 조절하고, 생성물을 황색 고체로서 석출시키고, 여과시켜 210 g의 습윤 케이크를 제공하고, 상기 습윤 케이크를 H₂O(300 mL), DCM(3 x 300 mL), PE(500 mL)로 세척하고, 건조시켜서 110 g의 순수한 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-4-카복실산 42(CAS 등록 번호 1260649-87-3)를 제공하였다(반응식 15). ¹H NMR (DMSO d₆) δ: 12.8 (br s), 8.0, 7.9 (br s), 7.46, 7.4 (m).

[0193] 전술된 발명이 이해의 명확도를 위한 목적으로 예로써 자세히 기술되었지만, 상기 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 따라서, 하기의 청구항에 의해 정의되는 본 발명의 범위 내에 모든 적합한 변형 및 등가물이 속하는 것으로 간주될 수 있다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학적 문헌은 이의 전체를 참조로써 명시적으로 인용한다.