



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0095923
(43) 공개일자 2023년06월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7009250
(22) 출원일자(국제) 2021년08월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년03월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/046286
(87) 국제공개번호 WO 2022/040172
국제공개일자 2022년02월24일
(30) 우선권주장
63/067,062 2020년08월18일 미국(US)

(71) 출원인
인사이트 코퍼레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
(72) 발명자
저우 자청
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
천 스리
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

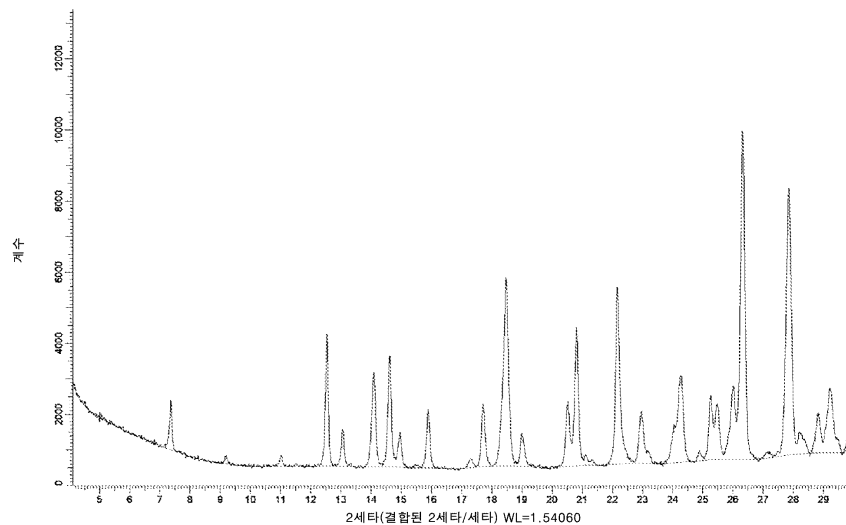
전체 청구항 수 : 총 84 항

(54) 발명의 명칭 JAK1 억제제를 제조하기 위한 공정 및 중간체

(57) 요약

본 발명은 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정 및 이와 관련된 관련 합성 중간체에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07D 205/04 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

(72) 발명자

류 평리

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

멜로니 데이비드 제이.

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

관 용춘

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

수 나이징

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

샤 마이클

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

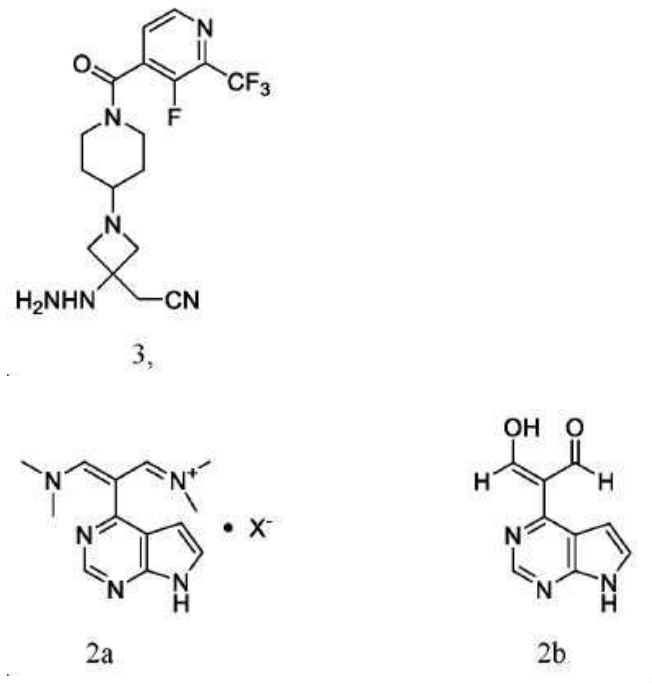
명세서

청구범위

청구항 1

이타시티닙 또는 그의 염의 제조 공정으로서,

식 3의 화합물 또는 그의 염을 (i) 식 2a의 염 또는 그의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시키는 단계를 포함하며,

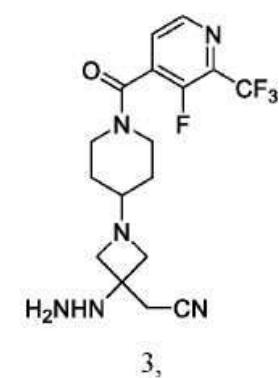


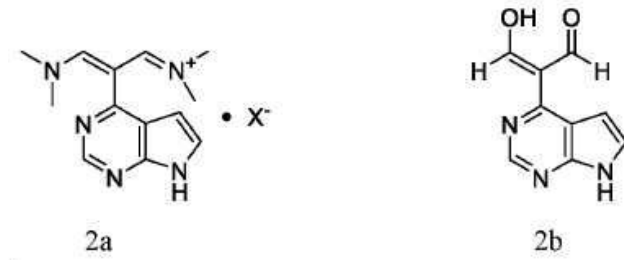
여기서 X^- 는 반대 음이온인, 공정.

청구항 2

이타시티닙 또는 그의 염의 제조 공정으로서,

식 3의 화합물 또는 그의 염을 (i) 식 2a의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시키는 단계를 포함하며,



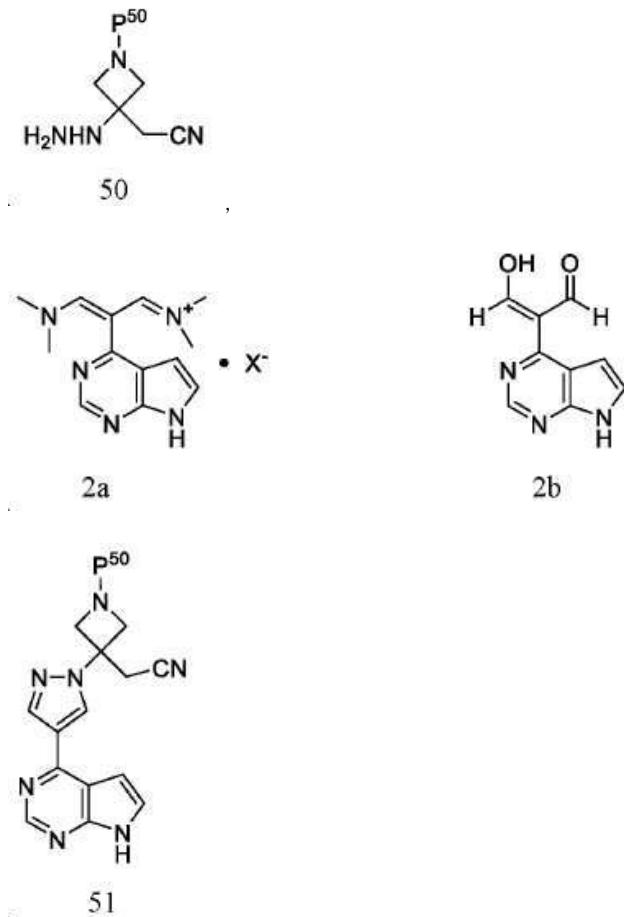


여기서 X^- 는 반대 음이온인, 긍정.

청구항 3

이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정으로서,

식 50의 화합물 또는 이의 염을 (i) 식 2a의 염 또는 이의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시켜 식 51의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며,

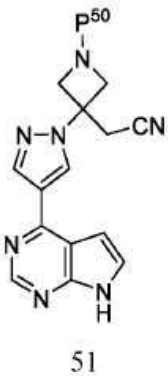
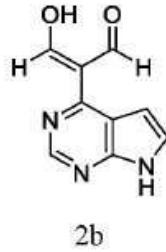
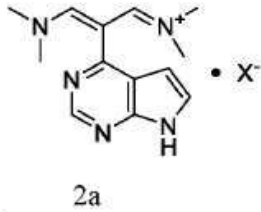
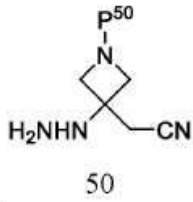


여기서 X^- 는 반대 음이온이고; P^{50} 은 아미노 보호기인, 긍정.

청구항 4

이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정으로서,

식 50의 화합물 또는 이의 염을 (i) 식 2a의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시켜 식 51의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며,



여기서 X^- 는 반대 음이온이고; P^{50} 은 아미노 보호기인, 공정.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, P^{50} 은 $R^{50}-O-C(O)-$ 로부터 선택되며, 여기서 R^{50} 은 C_{1-6} 알킬인, 공정.

청구항 6

제5항에 있어서, R^{50} 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 *t*-부틸인, 공정.

청구항 7

제3항 또는 제4항에 있어서, P^{50} 은 *t*-부틸- $O-C(O)-$ 인, 공정.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 식 51의 화합물을 탈보호하여 식 52의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 공정:



청구항 9

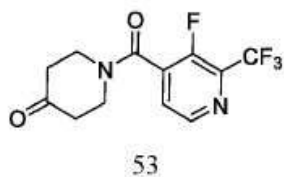
제8항에 있어서, 식 51의 화합물을 탈보호하는 단계는 식 51의 화합물을 HCl로 처리하는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염은 식 52의 화합물의 디히드로클로라이드 염인, 공정.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 결합제 및 염기의 존재 하에 식 53의 화합물과 반응시켜 이타시티닙을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 공정:



청구항 12

제11항에 있어서, 결합제는 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드인, 공정.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 염기는 트리에틸아민인, 공정.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X^- 는 Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , 및 ClO_4^- 로부터 선택되는, 공정.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, X^- 는 Cl^- 인, 공정.

청구항 16

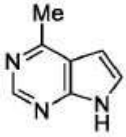
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 시약은 식 2a의 염인, 공정.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 시약은 식 2b의 화합물인, 공정.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 식 2a의 염 또는 식 2b의 화합물은 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



1a.

청구항 19

제18항에 있어서, 빌스마이어 시약은 디메틸포르미아미드를 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

청구항 20

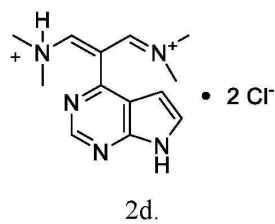
제19항에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 및 트리포스겐으로부터 선택되는, 공정.

청구항 21

제19항에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드인, 공정.

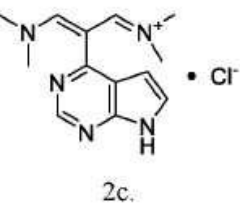
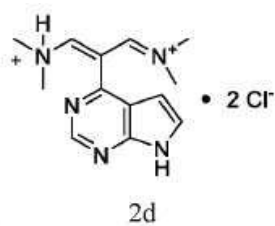
청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계의 생성물은 식 2d를 갖는, 공정:



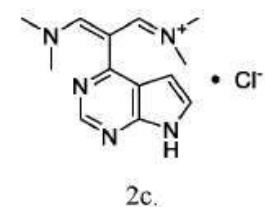
청구항 23

제22항에 있어서, 식 2d의 염을 염기와 반응시켜 식 2c의 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 공정:



청구항 24

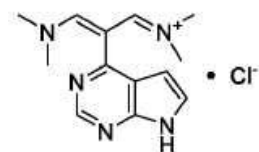
제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 식 2c의 염을 생산하는, 공정:



청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서,

식 2c의 염을 식 M^+X^- 의 염과 반응시켜 식 2a⁻의 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하며,



2c,

여기서

M^+ 는 반대 양이온이고;

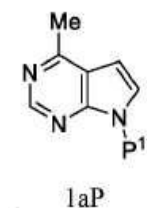
X^- 는 Cl^- 이외의 반대 음이온인, 공정.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 식 2b의 화합물은 식 2a의 염 또는 식 2c의 염을 염기와 반응시켜 식 2b의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

청구항 27

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 1aP의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



여기서 P^1 은 아미노 보호기인, 공정.

청구항 28

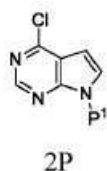
제27항에 있어서, P^1 은 $(R^1)_3Si$ 로부터 선택되며, 여기서 R^1 은 C_{1-6} 알킬인, 공정.

청구항 29

제28항에 있어서, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸인, 공정.

청구항 30

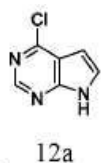
제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 식 1aP의 화합물은 식 2P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 $MeMgBr$ 와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



여기서 P¹은 아미노 보호기인, 공정.

청구항 31

제30항에 있어서, 식 2P의 화합물은 식 12a의 화합물을 보호하여 식 2P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 32

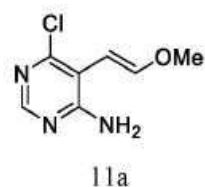
제31항에 있어서, 보호하는 단계는 식 12a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P¹-Y와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 Y는 할로인, 공정.

청구항 33

제32항에 있어서, P¹-Y는 (R¹)₃Si-Y이며, 여기서 Y는 할로이고 R¹은 C₁-6 알킬인, 공정.

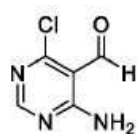
청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 식 12a의 화합물은 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 강산과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



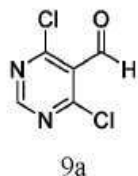
청구항 35

제34항에 있어서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염은 식 10a의 화합물 또는 이의 염을 (메톡시메틸)트리페닐포스 포늄 클로라이드 및 염기와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



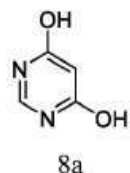
청구항 36

제35항에 있어서, 식 10a의 화합물 또는 이의 염은 식 9a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 37

제36항에 있어서, 식 9a의 화합물은 식 8a의 화합물을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:

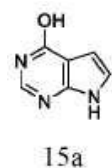


청구항 38

제37항에 있어서, 빌스마이어 시약은 디메틸포름아미드를 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

청구항 39

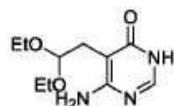
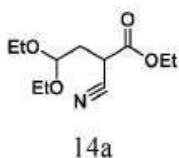
제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 식 12a의 화합물은 식 15a의 화합물을 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 40

제39항에 있어서, 식 15a의 화합물은

식 14a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 알칼리 금속 수산화물과 반응시켜 식 14aa의 화합물을 생성하는 단계,



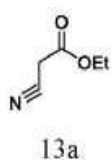
14aa; 및

식 14aa의 화합물을 강산과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

청구항 41

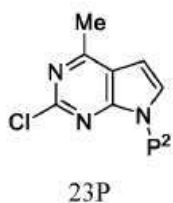
제40항에 있어서, 식 14a의 화합물은 식 13a의 화합물을 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 및 소듐 tert-

아밀옥사이드와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 42

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 23P의 화합물을 환원시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



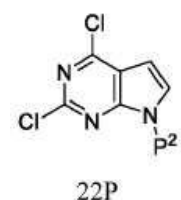
여기서 P²는 아미노 보호기인, 공정.

청구항 43

제42항에 있어서, 식 23P의 화합물을 환원시키는 단계는 식 23P의 화합물을 촉매의 존재 하에 수소 가스와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 달성되는, 공정.

청구항 44

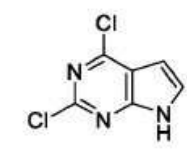
제42항 또는 제43항에 있어서, 식 23P의 화합물은 식 22P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



여기서 P²는 아미노 보호기인, 공정.

청구항 45

제44항에 있어서, 식 22P의 화합물은 식 22a의 화합물을 보호하여 식 22P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 46

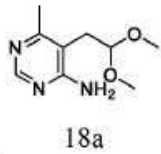
제45항에 있어서, 보호하는 단계는 식 22a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P²-Y와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 Y는 할로인, 공정.

청구항 47

제46항에 있어서, P^2 는 $(R^1)_3Si$ 이며, 여기서 R_1 은 C_{1-6} 알킬인, 공정.

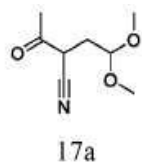
청구항 48

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 18a의 화합물을 산과 반응시켜 식 1a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



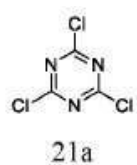
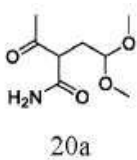
청구항 49

제48항에 있어서, 식 18a의 화합물 또는 이의 염은 식 17a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 트리에틸 오르토포르메이트와 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



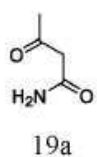
청구항 50

제49항에 있어서, 식 17a의 화합물 또는 이의 염은 식 20a의 화합물을 식 21a의 화합물과 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 51

제50항에 있어서, 식 20a의 화합물 또는 이의 염은 식 19a의 화합물을 브로모-1,1-디메톡시에탄 및 염기와 반응시켜 식 20a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:

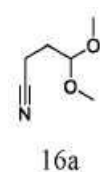


청구항 52

제51항에 있어서, 염기는 알칼리 금속 탄산염인, 공정.

청구항 53

제49항에 있어서, 식 17a의 화합물 또는 이의 염은 식 16a의 화합물을 에틸 아세테이트 및 염기와 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:

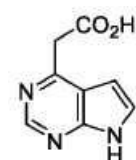


청구항 54

제53항에 있어서, 염기는 알칼리 금속 알콕사이드인, 공정.

청구항 55

제2항 및 제4항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 식 2a의 염 또는 식 2b의 화합물은 식 5a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 56

제55항에 있어서, 빌스마이어 시약은 디메틸포름아미드를 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

청구항 57

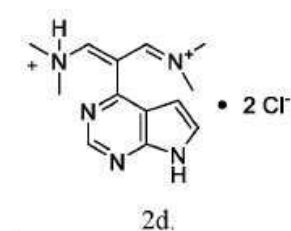
제56항에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 및 트리포스겐으로부터 선택되는, 공정.

청구항 58

제56항에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드인, 공정.

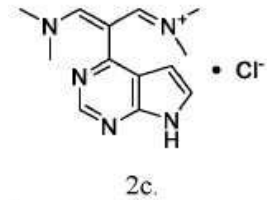
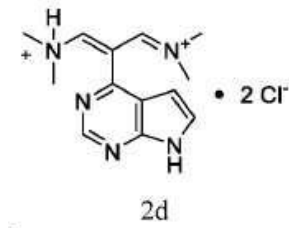
청구항 59

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계의 생성물은 식 2d를 갖는, 공정:



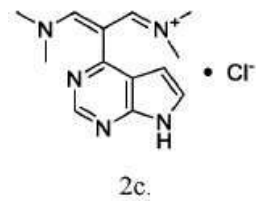
청구항 60

제59항에 있어서, 식 2d의 염을 염기와 반응시켜 식 2c의 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 공정:



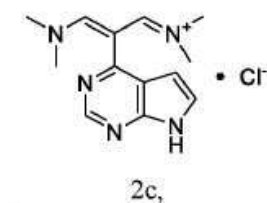
청구항 61

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 식 2c의 화합물을 생산하는, 공정:



청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 식 2c의 염을 식 M^+X^- 의 염과 반응시켜 식 2a의 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하며,



여기서

M^+ 는 반대 양이온이고;

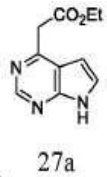
X^- 는 Cl^- 이외의 반대 음이온인, 공정.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 식 2b의 화합물은 식 2a의 염 또는 식 2c의 염을 염기와 반응시켜 식 2b의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

청구항 64

제55항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 염기의 존재 하에 물 중에서 식 27a의 화합물을 가수분해하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 65

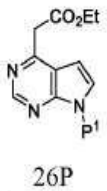
제64항에 있어서, 식 27a의 화합물의 가수분해를 위해 존재하는 염기는 수산화나트륨이고; 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 식 5a의 화합물의 소듐 염인, 공정.

청구항 66

제65항에 있어서, 식 5a의 화합물의 소듐 염을 강산과 반응시키는 단계를 추가로 포함하는, 공정.

청구항 67

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 식 27a의 화합물은 식 26P의 화합물을 강산 A3과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



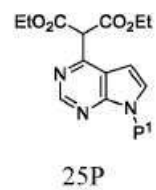
여기서 P¹은 아미노 보호기인, 공정.

청구항 68

제67항에 있어서, P¹은 p-톨루엔설포닐인, 공정.

청구항 69

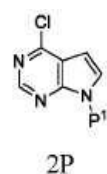
제67항 또는 제68항에 있어서, 식 26P의 화합물은 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드와 반응시켜 식 26P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



여기서 P¹은 아미노 보호기인, 공정.

청구항 70

제69항에 있어서, 식 25P의 화합물은 식 2P의 화합물을 디에틸 말로네이트 및 염기와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



여기서 P^1 은 아미노 보호기인, 공정.

청구항 71

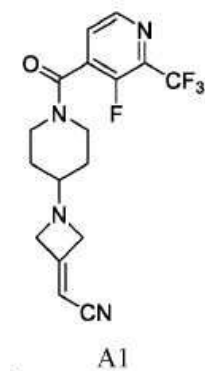
제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 이타시티닙 또는 이의 염은 이타시티닙 아디페이트인, 공정.

청구항 72

제71항에 있어서, 이타시티닙 아디페이트는 이타시티닙을 적어도 1 당량의 아디프산과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

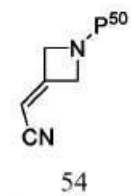
청구항 73

제1항, 제2항 및 제5항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 식 3의 화합물 또는 이의 염은 식 A1의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 형성되는, 공정:



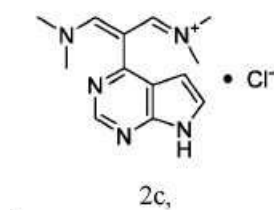
청구항 74

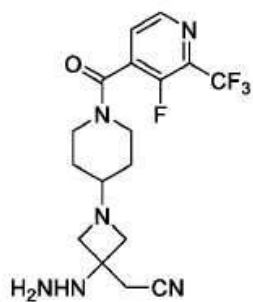
제73항에 있어서, 식 50의 화합물 또는 이의 염은 식 54의 화합물을 히드라진과 반응시켜 식 50의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



청구항 75

이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정으로서, 식 2c의 염을 식 3의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 이타시티닙 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는, 공정:

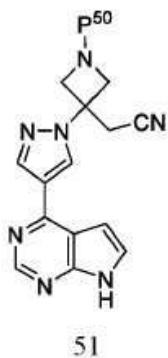
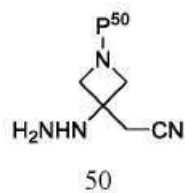
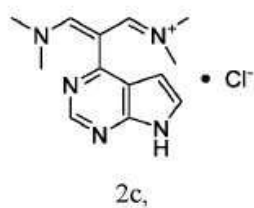




3.

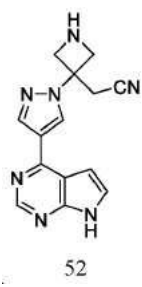
청구항 76

이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정으로서, 식 2c의 염을 식 50의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 식 51의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서,



여기서 P⁵⁰은 아미노 보호기인, 단계;

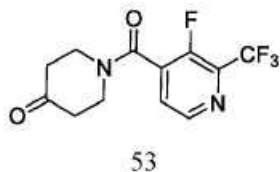
식 51의 화합물을 탈보호하여 식 52의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계,



; 및

식 52의 화합물 또는 이의 염을 결합제 및 염기의 존재 하에 식 53의 화합물과 반응시켜 이타시티닙 또는 이의

염을 형성하는 단계를 포함하는, 공정:



청구항 77

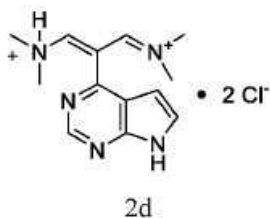
제75항 또는 제76항에 있어서, 이타시티닙을 적어도 1 당량의 아디프산과 반응시키는 단계를 추가로 포함하는, 공정.

청구항 78

제75항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 이타시티닙 또는 이의 염이 이타시티닙 아디페이트인, 공정.

청구항 79

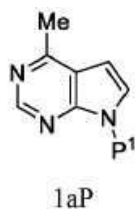
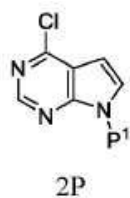
제75항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 식 2c의 염은 식 2d의 염을 염기와 반응시켜 식 2c의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



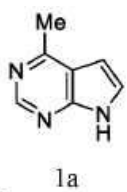
청구항 80

제79항에 있어서, 식 2d의 염은

식 2P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr 과 반응시켜 식 1aP의 화합물을 형성하는 단계,



식 1aP의 화합물을 탈보호하여 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계,



; 및

식 1a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드 및 염소화제로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시켜 식 2d

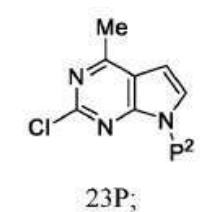
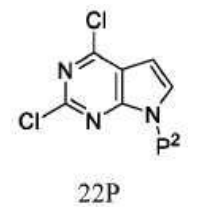
의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며;

여기서 P^1 은 아미노 보호기인, 공정.

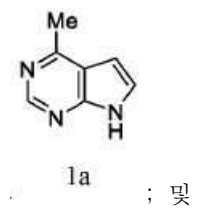
청구항 81

제79항에 있어서, 식 2d의 염은

식 22P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시켜 식 23P의 화합물을 형성하는 단계,



식 23P의 화합물을 환원시켜 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계,

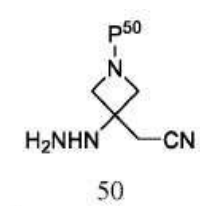


식 1a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드 및 염소화제로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시켜 식 2d의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며;

여기서 P^2 은 아미노 보호기인, 공정.

청구항 82

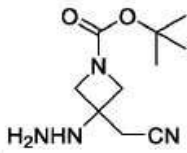
하기 식 또는 이의 염을 갖는 식 50의 화합물로서,



여기서 P^{50} 은 아미노 보호기인, 화합물.

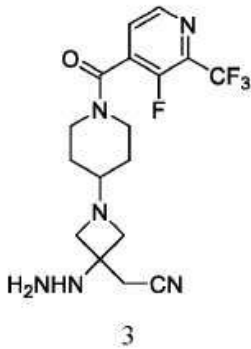
청구항 83

제82항에 있어서, 하기 식 또는 이의 염을 갖는, 화합물:



청구항 84

하기 식 또는 이의 염을 갖는 식 3의 화합물:



발명의 설명

기술 분야

분야

본 발명은 이타시티닙, 이의 염, 및 관련 합성 중간체 화합물 및 이의 염의 제조 공정에 관한 것이다. 이타시티닙 및 이의 염은 염증성 질환, 골수증식성 장애 및 기타 질환의 치료를 위한 단백질 티로신 키나아제의 야누스 키나아제 패밀리(JAK)의 억제제로서 유용하다.

배경 기술

배경

단백질 키나아제(PK)는 무엇보다도 세포 성장, 생존 및 분화, 장기 형성 및 형태 형성, 신혈관 형성, 조직 복구 및 재생을 포함하는 다양하고 중요한 생물학적 공정을 조절하는 효소 그룹이다. 단백질 키나아제는 단백질(또는 기질)의 인산화를 촉매화하여 다양한 생물학적 맥락에서 기질의 세포 활성을 조절함으로써 생리학적 기능을 발휘한다. 정상 조직/장기의 기능 외에도, 많은 단백질 키나아제는 또한 암을 포함하는 다양한 인간 질환에서 보다 특수화된 역할을 수행한다. 단백질 키나아제의 서브세트(발암성 단백질 키나아제로도 지칭됨)는 조절 장애가 있는 경우 종양 형성 및 성장을 유발할 수 있으며 종양 유지 및 진행에 추가로 기여할 수 있다(Blume-Jensen P. 등, Nature 2001, 411(6835):355-365). 지금까지 발암성 단백질 키나아제는 암 개입 및 약물 개발을 위한 가장 크고 가장 매력적인 단백질 표적 그룹 중 하나를 나타낸다.

단백질 키나아제는 수용체 유형 및 비-수용체 유형으로 분류될 수 있다. 수용체 티로신 키나아제(RTK)는 세포의 부분, 막관통 도메인 및 세포내 부분을 가지고 있는 반면, 비-수용체 티로신 키나아제는 완전히 세포내이다. 단백질 티로신 키나아제의 야누스 키나아제 패밀리(JAK)는 티로신 키나아제의 비-수용체 유형에 속하며 JAK1(야누스 키나아제-1로도 공지됨), JAK2(야누스 키나아제-2로도 공지됨), JAK3(야누스 키나아제, 백혈구, JAKL, L-JAK 및 야누스 키나아제-3으로도 공지됨) 및 TYK2(단백질-티로신 키나아제 2로도 공지됨)의 패밀리를 구성원을 포함한다.

JAK 및 신호 전달인자 및 전사 활성인자(STAT)를 수반하는 경로는 광범위한 사이토카인의 신호 전달에 관여된다. 사이토카인은 사실상 모든 세포 유형에서 생물학적 반응을 자극하는 저분자량 폴리펩티드 또는 당단백질이다. 일반적으로, 사이토카인 수용체는 고유의 티로신 키나아제 활성을 갖지 않으므로, 인산화 캐스케이드를 전파하기 위해서는 수용체-연관 키나아제가 필요하다. JAK는 이러한 기능을 수행한다. 사이토카인은 이들 수용체에 결합하여, 수용체 이합체화를 유발하고, 이를 통해 JAK는 사이토카인 수용체 내의 특정 티로신 모티프

뿐만 아니라 서로를 인산화할 수 있다. 이러한 포스포티로신 모티프를 인식하는 STAT는 수용체에 모집되고, JAK-의존성 티로신 인산화 이벤트에 의해 자체적으로 활성화된다. 활성화 시, STAT는 수용체에서 해리되고, 이합체화되고, 핵으로 전좌되어 특정 DNA 부위에 결합되고 전사를 변경한다(Scott, M. J., C. J. Godshall, 등. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9).

[0007] JAK 패밀리는 면역 반응에 수반되는 세포의 증식 및 기능에 대한 사이토카인-의존성 조절에서 역할을 한다. JAK/STAT 경로, 및 특히 JAK 패밀리의 4가지 구성원 모두는 천식 반응, 만성 폐쇄성 폐질환, 기관지염 및 하기도의 기타 관련된 염증성 질환의 발병에서 역할을 하는 것으로 여겨진다. 또한, JAK 키나아제를 통해 신호를 전달하는 다중 사이토카인은 고전적인 알레르기 반응 여부에 관계없이 코와 부비동(예를 들어, 비염, 부비동염)에 영향을 미치는 것과 같은 상기도의 염증성 질환 또는 병태와 관련이 있다. JAK/STAT 경로는 또한 홍채염, 포도막염, 공막염, 결막염, 뿐만 아니라 만성 알레르기 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않는 눈의 염증성 질환/병태에서 역할을 하는 것과 관련이 있음을 보여준다. 따라서, JAK 키나아제의 억제제는 이러한 질환의 치료적 치료(therapeutic treatment)에 유익한 역할을 할 수 있다.

[0008] JAK 키나아제 수준에서 신호 전달을 차단하면 인간 암에 대한 치료법이 개발될 가능성이 있다. JAK 키나아제의 억제제는 또한 건선 및 피부 감각과 같은 피부 면역 장애를 앓고 있는 환자에게 치료적 이점을 갖는 것으로 생각된다. 따라서, 야누스 키나아제 또는 관련 키나아제의 억제제가 널리 모색되고 있으며 몇몇 간행물은 효과적인 부류의 화합물을 보고하고 있다. 예를 들어, JAK 억제제인 이타시티닙, (2-(3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소노코티노일)피페리딘-4-일)아세티딘-3-일)아세토니트릴)이 미국 특허 출원 간행물 번호 2011/0224190 및 2015/0065484에 보고되었으며; 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

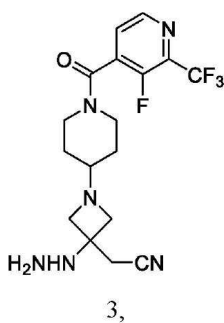
[0009] 야누스 키나아제와 같은 키나아제의 억제와 관련된 장애의 치료를 위한 화합물에 대한 수요가 증가함에 따라 이타시티닙, 이의 염 및 이의 관련 중간체에 대한 새롭고 보다 효율적인 경로가 필요하다. 본원에 기재된 공정 및 화합물은 이러한 요구 및 기타 요구를 충족하는 데 도움이 된다.

발명의 내용

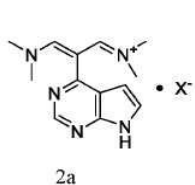
[0010] 요약

[0011] 본 개시내용은 특히 이타시티닙, 이의 염, 및 관련 합성 중간체 화합물 및 중간체의 염의 제조 방법을 제공한다.

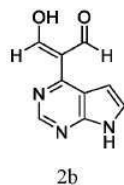
[0012] 따라서, 본 개시내용은 식 3의 화합물 또는 이의 염을 (i) 식 2a의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정을 제공하며,



[0013]



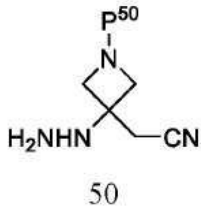
[0014]



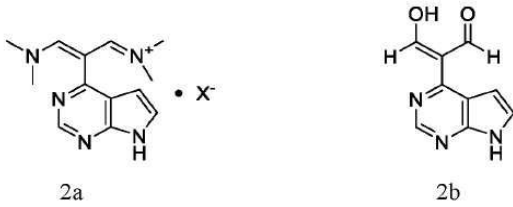
[0015] 여기서 X⁻는 반대 음이온이다.

[0016] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정은

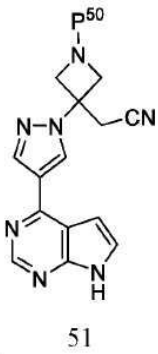
[0017] 식 50의 화합물 또는 이의 염을 (i) 식 2a의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시켜 식 51의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며,



[0018] ,



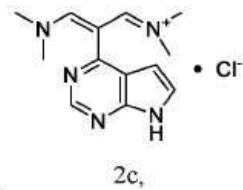
[0019] ,



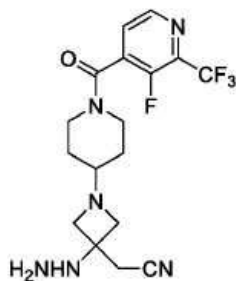
[0020] ,

[0021] 여기서 X⁻는 반대 음이온이고; P⁵⁰은 아미노 보호기이다.

[0022] 본 개시내용은 식 2c의 염을 식 3의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 이타시티닙 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정을 추가로 제공한다:



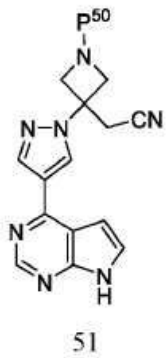
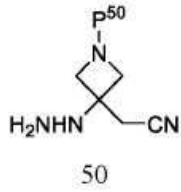
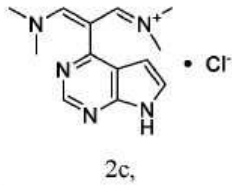
[0023]



[0024]

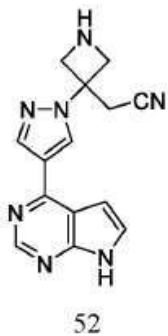
[0025] 3.

[0026] 본 개시내용은 식 2c의 염을 식 50의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 식 51의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서,



여기서 P⁵⁰은 아미노 보호기인, 단계;

식 51의 화합물을 탈보호하여 식 52의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계,

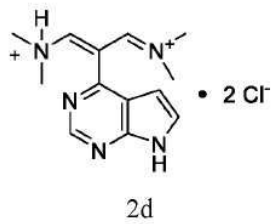


; 및

식 52의 화합물 또는 이의 염을 결합제 및 염기의 존재 하에 식 53의 화합물과 반응시켜 이타시티닙 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정을 추가로 제공한다:



일부 구현예에서, 식 2c의 염은 식 2d의 염을 염기와 반응시켜 식 2c의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된다:



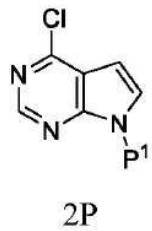
[0036]

[0037]

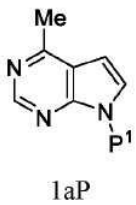
[0038]

일부 구현예에서, 식 2d의 염은

식 2P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시켜 식 1aP의 화합물을 형성하는 단계,



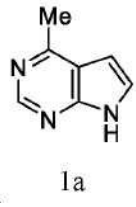
[0039]



[0040]

[0041]

식 1aP의 화합물을 탈보호하여 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계,



[0042]

; 및

[0043]

식 1a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드 및 염소화제로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시켜 식 2d의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,

[0044]

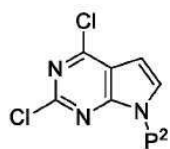
여기서 P¹은 아미노 보호기이다.

[0045]

일부 구현예에서, 식 2d의 염은

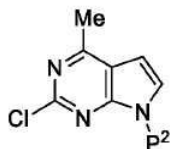
[0046]

식 22P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시켜 식 23P의 화합물을 형성하는 단계,



22P

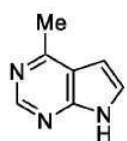
[0047]



23P;

[0048]

[0049] 식 23P의 화합물을 환원시켜 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계



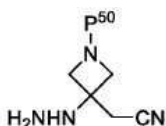
1a

[0050] ; 및

[0051] 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드 및 염소화제로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시켜 식 2d의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,

[0052] 여기서 P²는 아미노 보호기이다.

[0053] 본 개시내용은 하기 식 또는 이의 염을 갖는 식 50의 화합물을 추가로 제공하며,

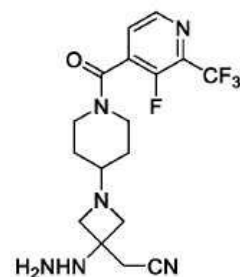


50

[0054]

[0055] 여기서 P⁵⁰은 아미노 보호기이다.

[0056] 본 개시내용은 하기 식 또는 이의 염을 갖는 식 3의 화합물을 추가로 제공한다:



3

[0057]

[0058] 본 발명의 하나 이상의 구현예의 세부 사항은 첨부된 도면 및 하기의 설명에 제시되어 있다. 본 발명의 다른 특성, 목적 및 이점은 상세한 설명, 도면 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0059] 도 1은 화합물 2d 형태 I의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴이다.

도 2는 화합물 2d 형태 I의 시차 주사 열량계(DSC) 서모그램이다.

도 3은 화합물 2d 형태 I의 열중량 분석(TGA) 서모그램이다.

도 4는 화합물 2d 형태 II의 XRPD 패턴이다.

도 5는 화합물 2d 형태 II의 DSC 서모그램이다.

도 6은 화합물 2d 형태 II의 TGA 서모그램이다.

도 7은 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 XRPD 패턴이다.

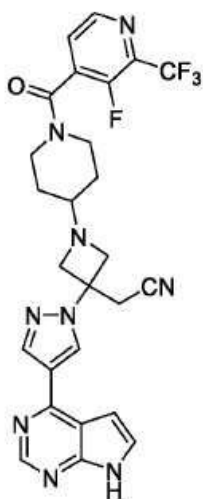
도 8은 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 DSC 서모그램이다.

도 9는 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 TGA 서모그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 공정 및 중간체

[0061] 본 개시내용은 2-(3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴로도 공지된 선택적 JAK1 억제제 이타시티닙 및 그의 중간체 뿐만 아니라 이타시티닙 및 중간체의 염 및 결정형의 제조 공정을 제공한다. 이타시티닙 (INC039110으로도 공지됨)의 구조는 다음과 같다:



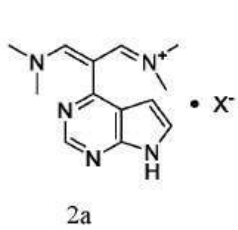
[0063] 화합물 1.

[0064] 2-(3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴은 또한 본 개시내용에서 화합물 1로 지칭된다. 화합물 및 화합물을 제조하는 다양한 공정은 미국 특허 출원 간행물 번호 2011/0224190, 2013/0060026, 2014/0256941, 및 2015/0065484에 개시되어 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다. 이타시티닙은 JAK2 및 JAK3보다 10배 초과 선택성을 갖는 강력한 JAK1 억제제이다.

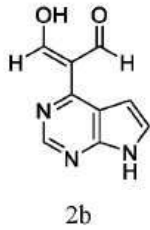
[0065] 본 개시내용은 식 3의 화합물 또는 그의 염을 (i) 식 2a의 염 또는 그의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 이타시티닙 또는 그의 염의 제조 공정을 제공하며,



[0066]

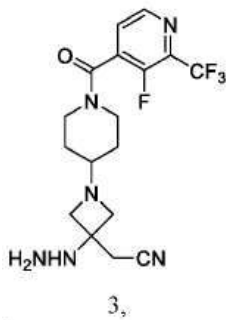


[0067]

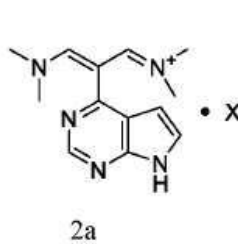


[0068] 여기서 X^- 는 반대 음이온이다.

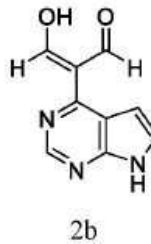
[0069] 본 개시내용은 식 3의 화합물 또는 이의 염을 (i) 식 2a의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정을 제공하며,



[0070]



[0071]



[0072] 여기서 X^- 는 반대 음이온이다.

[0073] 일부 구현예에서, 시약은 식 2a의 염이다.

[0074] 일부 구현예에서, 시약은 식 2b의 화합물이다.

[0075] 일부 구현예에서, 시약은 X^- 가 Cl^- 인 식 2a의 염의 염이다.

[0076] 일부 구현예에서, 시약은 X^- 가 Cl^- 인 식 2a의 염의 염산 염이다.

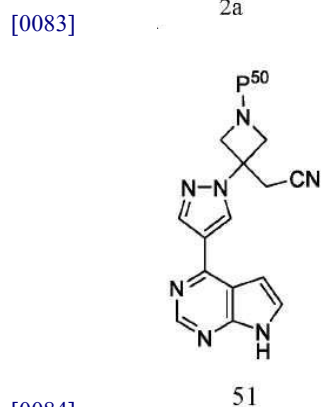
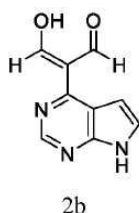
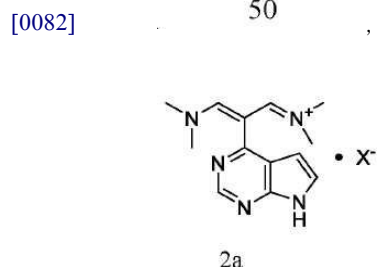
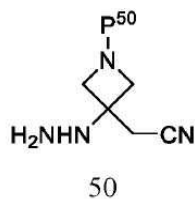
[0077] 일부 구현예에서, 시약에 대해 약 1 내지 약 1.5 몰 당량의 식 3의 화합물 또는 이의 염이 이용된다. 일부 구현예에서, 시약에 대해 약 1.2 내지 약 1.4 몰 당량의 식 3의 화합물 또는 이의 염이 이용된다. 일부 구현예에서, 시약에 대해 약 1.3 몰 당량의 식 3의 화합물 또는 이의 염이 이용된다.

[0078] 일부 구현예에서, 시약을 식 3의 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 단계는 용매 성분 S1에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S1은 극성 양성자성 용매 또는 극성 비양성자성 용매를 포함한다.

[0079] 일부 구현예에서, 용매 성분 S1은 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S1은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S1은 에탄올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S1은 에탄올이다.

[0080] 일부 구현예에서, 식 3의 화합물 또는 이의 염을 시약과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 3의 화합물 또는 이의 염을 시약과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행된다.

[0081] 일부 구현예에서, 본 출원은 식 50의 화합물 또는 이의 염을 (i) 식 2a의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시켜 식 51의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정을 추가로 제공하며,



[0084]

[0085] 여기서 X⁻는 반대 음이온이고; P⁵⁰은 아미노 보호기이다.

[0086] 일부 구현예에서, P⁵⁰은 R⁵⁰-O-C(O)-로부터 선택되며, 여기서 R⁵⁰은 C₁₋₆ 알킬이다.

[0087] 일부 구현예에서, R⁵⁰은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸이다.

[0088] 일부 구현예에서, P⁵⁰은 t-부틸-O-C(O)-이다.

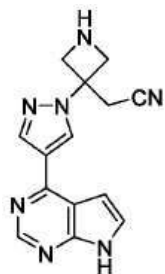
[0089] 일부 구현예에서, 시약에 대해 약 1 내지 약 1.5 몰 당량의 식 50의 화합물 또는 이의 염이 이용된다. 일부 구현예에서, 시약에 대해 약 1.2 내지 약 1.4 몰 당량의 식 50의 화합물 또는 이의 염이 이용된다. 일부 구현예에서, 시약에 대해 약 1.3 몰 당량의 식 50의 화합물 또는 이의 염이 이용된다.

[0090] 일부 구현예에서, 시약을 식 50의 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 단계는 용매 성분 S50에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S50은 극성 양성자성 용매 또는 극성 비양성자성 용매를 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 용매 성분 S50은 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S50은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S50은 에탄올을 포함한다.

[0092] 일부 구현예에서, 식 50의 화합물 또는 이의 염을 시약과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 50의 화합물 또는 이의 염을 시약과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행된다.

[0093] 일부 구현예에서, 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정은 식 51의 화합물을 탈보호하여 식 52의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 추가로 포함한다:



52

[0095] 일부 구현예에서, 식 51의 화합물을 탈보호하는 단계는 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계를 포함한다.

[0096] 일부 구현예에서, 강산 A51은 HCl이다. 일부 구현예에서, 식 51의 화합물에 대해 약 5 내지 10 몰 당량의 HCl이 사용된다. 일부 구현예에서, 식 51의 화합물에 대해 약 6 내지 8 몰 당량의 HCl이 사용된다.

[0097] 일부 구현예에서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 용매 성분 S51에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S51은 극성 양성자성 용매 및 유기 용매를 포함한다.

[0098] 일부 구현예에서, 용매 성분 S51은 물, 알코올 및 할로젠화 탄화수소를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S50의 알코올은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함한다.

[0099] 일부 구현예에서, 용매 성분 S51은 물, 이소프로판올 및 디클로로메탄을 포함한다.

[0100] 일부 구현예에서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 환류 온도에서 수행된다.

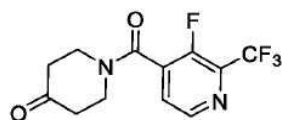
[0101] 일부 구현예에서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 약 30℃ 내지 약 60℃의 온도에서 수행된다.

[0102] 일부 구현예에서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 약 35℃ 내지 약 50℃의 온도에서 수행된다.

[0103] 일부 구현예에서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 약 40℃ 내지 약 45℃의 온도에서 수행된다.

[0104] 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염은 식 52의 화합물의 디히드로클로라이드 염이다.

[0105] 일부 구현예에서, 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정은 식 52의 화합물 또는 이의 염을 결합체의 존재 하에 식 53의 화합물과 반응시켜 이타시티닙을 형성하는 단계를 추가로 포함한다:



53

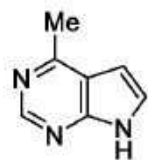
[0106] 일부 구현예에서, 결합체는 소듐 트리아세톡시보로히드라이드이다.

[0108] 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 식 53의 화합물과 반응시키는 단계는 염기 B53의 존재 하에 수행된다.

[0109] 일부 구현예에서, 염기 B53은 3차 아민이다. 일부 구현예에서, 염기 B53은 트리-(C₁₋₆ 알킬)아민이다. 일부 구현예에서, 염기 B53은 트리에틸아민이다.

[0110] 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 1.5 몰 당량의 식 53의 화합물이 이용된다.

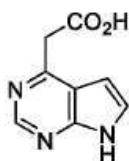
- [0111] 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 1.1 몰 당량의 식 53의 화합물이 이용된다.
- [0112] 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 결합제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 2 몰 당량의 결합제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 염기 B53이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 2 몰 당량의 염기 B53이 이용된다.
- [0113] 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 식 53의 화합물과 반응시키는 단계는 용매 성분 S52에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S52는 유기 용매를 포함한다.
- [0114] 일부 구현예에서, 용매 성분 S52는 디클로로메탄을 포함한다.
- [0115] 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 식 53의 화합물과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 식 53의 화합물과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행된다.
- [0116] 일부 구현예에서, 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정은 이타시티닙을 적어도 1 당량의 아디프산과 반응시켜 이타시티닙 아디페이트(즉, 이타시티닙 아디프산 염)를 형성하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0117] 일부 구현예에서, 시약은 식 2a의 염이다. X^- 는 Cl^- , Br^- , I^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- 및 ClO_4^- 로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, X^- 는 Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , 및 ClO_4^- 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, X^- 는 BF_4^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 PF_6^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 AsF_6^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 SbF_6^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 ClO_4^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 Cl^- 이다.
- [0118] 일부 구현예에서, 시약은 식 2b의 화합물이다. 식 2b의 화합물은 식 2a의 염을 염기 B1과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 2a의 염을 염기 B1과 반응시키는 단계는 물을 포함하는 용매 성분 S2에서 수행된다. 일부 구현예에서, 염기 B1은 강염기이다. 일부 구현예에서, 염기 B1은 수산화물이다. 일부 구현예에서, 염기 B1은 알칼리 금속 수산화물이다. 일부 구현예에서, 염기 B1은 수산화나트륨이다. 일부 구현예에서, 식 2a의 염 또는 이의 염에 대해 약 10 내지 약 15 몰 당량의 염기 B1이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 2a의 염 또는 이의 염에 대해 약 12 몰 당량의 염기 B1이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 2a의 염을 염기 B1과 반응시키는 단계는 약 -10℃ 내지 약 60℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 온도는 약 0℃ 내지 실온이다. 일부 구현예에서, 온도는 약 40℃ 내지 약 60℃이다. 일부 구현예에서, 온도는 0℃ 내지 실온이고 이어서 약 40℃ 내지 약 60℃로 가열된다.
- [0119] 일부 구현예에서, 식 2a의 염 또는 식 2b의 화합물은 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



[0120]

[0121] 1a.

- [0122] 일부 구현예에서, 식 2a의 염 또는 식 2b의 화합물은 식 5a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:

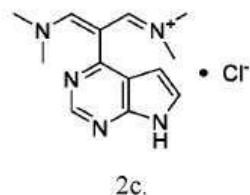


[0123]

[0124] 5a.

[0125] 일부 구현예에서, 식 5a의 화합물은 염이다. 예를 들어, 식 5a의 화합물은 소듐 염이다.

[0126] 일부 구현예에서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염을 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 식 2c의 화합물을 생산한다:



[0127]

[0128] 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약과 반응시킨 후, 식 2c의 화합물을 식 M^+X^- 의 염과 반응시켰으며, 여기서 M^+ 는 반대 양이온이다.

[0129] 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약은 디메틸포름아미드를 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 트리포스젠, 티오닐 클로라이드, 설퍼릴 클로라이드 및 포스포러스 펜타클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 및 트리포스젠으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드이다. 일부 구현예에서, 염소화제는 포스포러스 옥시클로라이드이다. 일부 구현예에서, 염소화제는 트리포스젠이다.

[0130] 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 5 몰 당량의 염소화제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 4 몰 당량의 염소화제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 염소화제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 몰 당량의 염소화제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 2 몰 당량의 염소화제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 3 몰 당량의 염소화제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 4 몰 당량의 염소화제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 5 몰 당량의 염소화제가 이용된다.

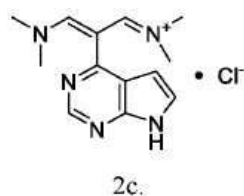
[0131] 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a 또는 이들의 염의 화합물에 대해 약 10 내지 약 25 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a 또는 이들의 염의 화합물에 대해 약 10 내지 약 20 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a 또는 이들의 염의 화합물에 대해 약 10 내지 약 15 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 11 내지 약 14 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 11 내지 약 13 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용된다.

[0132] 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약의 제조는 용매 성분 S3에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S3은 유기 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S3은 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S3은 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0133] 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약은 약 -10°C 내지 약 60°C 의 온도에서 제조된다. 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약은 약 -10°C 내지 약 30°C 의 온도에서 제조된다. 예를 들어 빌스마이어 시약은 약 -10°C 내지 약 실온의 온도에서 제조된다. 예를 들어, 온도는 약 0°C 내지 약 실온이다. 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약은 약 실온 내지 약 60°C 의 온도에서 제조된다. 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약은 약 30°C 내지 약 70°C , 약 40°C 내지 약 70°C , 약 30°C 내지 약 60°C , 또는 약 40°C 내지 약 60°C 의 온도에서 제조된다.

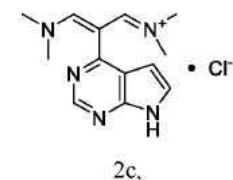
[0134] 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염을 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 약 40°C 내지 약 100°C 의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염을 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 약 70°C 내지 약 100°C 의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염을 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 약 40°C 내지 약 60°C 의 온도에서 수행된다. 예를 들어, 빌스마이어 시약은 약 75°C 내지 약 80°C , 80°C 내지 90°C , 또는 85°C 내지 90°C 의 온도에서 제조된다.

[0135] 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계의 생성물은 식 2c를 갖는다:



[0136]

[0137] 일부 구현예에서, 식 2a의 염은 식 2c의 염을 식 M^+X^- 의 염과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 형성될 수 있으며,



[0138]

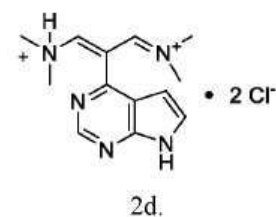
[0139] 여기서

[0140] M^+ 는 반대 양이온이고;

[0141] X^- 는 Cl^- 이외의 반대 음이온이다.

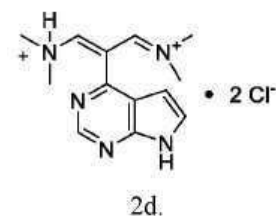
[0142] 일부 구현예에서, M^+ 는 알칼리 금속 반대 양이온이다. 예를 들어, M^+ 는 Li^+ , Na^+ 또는 K^+ 이다. 일부 구현예에서, M^+ 는 Na^+ 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 Br^- , I^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- 및 ClO_4^- 로부터 선택된다. 예를 들어, X^- 는 BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- 및 ClO_4^- 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, X^- 는 BF_4^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 PF_6^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 AsF_6^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 SbF_6^- 이다. 일부 구현예에서, X^- 는 ClO_4^- 이다.

[0143] 일부 구현예에서, 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계의 생성물은 식 2c를 갖는다:



[0144]

[0145] 일부 구현예에서, 식 2c의 염은 식 2d의 염을 염기와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 생산될 수 있다:

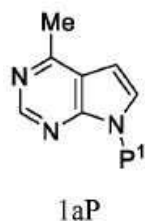


[0146]

[0147] 일부 구현예에서, 식 2b의 화합물은 식 2d의 염을 염기 B2와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, (i) 식 2d의 염을 염기 B2와 반응시키는 단계 및 (ii) 식 2a의 염을 식 3의 화합물과 반응시키는 단계는 단일 포트에서(예를 들어, 단일 반응 용기에서) 수행된다. 일부 구현예에서, 식 2d의 염을 염기 B2와 반응시키는 단계는 물을 포함하는 용매 성분에서 수행된다. 일부 구현예에서, 염기 B2는 강염기이다. 일부 구현예에서, 염기 B2는 수산화물 염기이다. 일부 구현예에서, 염기 B2는 알칼리 금속 수산화물이다. 예를 들어, 염기 B2는 수산화나트륨이다. 일부 구현예에서, 식 2d의 염을 염기 B2와 반응시키는 단계는 약 -10

℃ 내지 약 15℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 히드로클로라이드이다.

[0148] 일부 구현예에서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 1aP의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있으며,

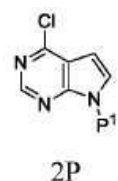


[0149] ,

[0150] 여기서 P¹은 아미노 보호기이다.

[0151] 일부 구현예에서, P¹은 (R¹)₃Si로부터 선택되며, 여기서 R¹은 C₁-₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸이다. 일부 구현예에서, P¹은 t-부틸디메틸실릴이다. 일부 구현예에서, 탈보호하는 단계는 식 1aP의 화합물을 염기 B3과 반응시킴으로써 수행된다. 일부 구현예에서, 염기 B3은 수산화물 염기이다. 예를 들어, 염기 B3는 수산화 암모늄이다. 일부 구현예에서, 탈보호하는 단계는 용매 성분 S4에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S4는 극성 양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S4는 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S4는 식 C₁-₆ 알킬-OH를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S4는 메탄올을 포함한다.

[0152] 일부 구현예에서, 식 1aP의 화합물은 식 2P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있으며,

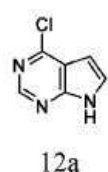


[0153] ,

[0154] 여기서 P¹은 아미노 보호기이다.

[0155] 일부 구현예에서, 촉매는 철 촉매이다. 일부 구현예에서, 철 촉매는 철(III) 아세틸아세토네이트이다. 일부 구현예에서, 식 2P의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 MeMgCl이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 2P의 화합물에 대해 약 1% 내지 약 10% 몰 당량의 촉매가 이용된다. 일부 구현예에서, 화합물 식 2P를 MeMgCl과 반응시키는 단계는 용매 성분 S5에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S5는 디-C₁-₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S5는 테트라히드로푸란을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 식 2P를 MeMgCl과 반응시키는 단계는 약 -10℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다.

[0156] 일부 구현예에서, 식 2P의 화합물은 식 12a의 화합물을 보호하여 식 2P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:

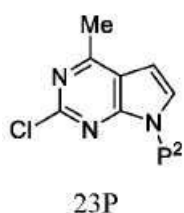


[0157] .

[0158] 일부 구현예에서, 보호하는 단계는 식 12a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P¹-Y와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 Y는 할로이다. 일부 구현예에서, P¹-Y는 (R¹)₃Si-Y이며, 여기서 Y는 할로이고 R¹은 C₁-₆ 알킬이다.

일부 구현예에서, P^1 은 $(R^1)_3Si$ 이며, 여기서 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 *t*-부틸이다. 일부 구현예에서, P^1 은 *t*-부틸디메틸실릴이다. 일부 구현예에서, 알칼리 금속 수소화물은 수소화나트륨이다. 일부 구현예에서, 식 12a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 알칼리 금속 수소화물이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 12a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 P^1-Y 가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 12a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P^1-Y 와 반응시키는 단계는 약 $-10^\circ C$ 내지 약 $20^\circ C$ 의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 12a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P^1-Y 와 반응시키는 단계는 용매 성분 S6에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S6은 유기 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S6은 디- C_{1-6} 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S6은 테트라히드로푸란을 포함한다.

[0159] 일부 구현예에서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 23P의 화합물을 환원시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있으며,

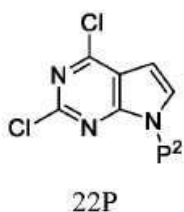


[0160] ,

[0161] 여기서 P^2 는 아미노 보호기이다.

[0162] 일부 구현예에서, 식 23P의 화합물을 환원시키는 단계는 촉매의 존재 하에 식 23P의 화합물을 수소 gas와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 달성된다. 예를 들어, 촉매는 탄소 상의 Pd^0 이다. 일부 구현예에서, 식 23P의 화합물에 대한 촉매의 양은 중량 기준으로 약 5% 내지 약 15%이다. 일부 구현예에서, 식 23P의 화합물을 수소 및 촉매와 반응시키는 단계는 약 $40^\circ C$ 내지 약 $70^\circ C$ 의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 23P의 화합물을 수소 및 촉매와 반응시키는 단계는 약 $50^\circ C$ 내지 약 $60^\circ C$ 의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 23P의 화합물을 수소 및 촉매와 반응시키는 단계는 약 $50^\circ C$ 내지 약 $55^\circ C$ 의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 23aP의 화합물을 수소 및 촉매와 반응시키는 단계는 용매 성분 S7에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S7은 극성 양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S7은 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S7은 식 C_{1-6} 알킬-OH를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S7은 메탄올을 포함한다.

[0163] 일부 구현예에서, 식 23P의 화합물은 식 22P의 화합물을 그리나르 촉매의 존재 하에 $MeMgBr$ 과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있으며,



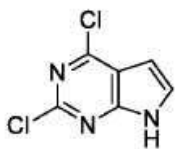
[0164] ,

[0165] 여기서 P^2 는 아미노 보호기이다.

[0166] 일부 구현예에서, 촉매는 철 촉매이다. 예를 들어, 철 촉매는 철(III) 아세틸아세토네이트이다. 일부 구현예에서, 식 22P의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 $MeMgCl$ 이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 22P의 화합물에 대해 약 1% 내지 약 10% 몰 당량의 촉매가 이용된다. 일부 구현예에서, 화합물 식 22P를 $MeMgCl$ 과 반응시키는 단계는 용매 성분 S8에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S8은 디- C_{1-6} 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S8은 테트라히드로푸란을 포함한다. 일부

구현예에서, 화합물 식 2P를 MeMgCl과 반응시키는 단계는 약 -10℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다.

[0167] 일부 구현예에서, 식 22P의 화합물은 식 22a의 화합물을 보호하여 식 22P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



[0168]

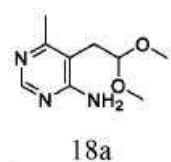
22a.

[0169]

[0170] 일부 구현예에서, 보호하는 단계는 식 22a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P^2-Y 와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 Y는 할로이다. 일부 구현예에서, P^2 는 $(R^1)_3Si$ 이고, 여기서 R^1 은 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸이다. 일부 구현예에서, P^2 는 t-부틸디메틸실릴이다. 일부 구현예에서, 알칼리 금속 수소화물은 수소화나트륨이다.

[0171] 일부 구현예에서, 식 22a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 알칼리 금속 수소화물이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 22a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 P^2-Y 가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 22a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P^2-Y 로 반응시키는 단계는 약 -10℃ 내지 약 20℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 22a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P^2-Y 와 반응시키는 단계는 용매 성분 S9에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S9는 유기 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S9는 디- C_{1-6} 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S9는 테트라히드로푸란을 포함한다.

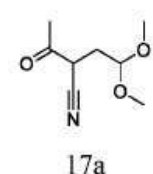
[0172] 일부 구현예에서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 18a의 화합물을 산 A1과 반응시켜 식 1a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



[0173]

[0174] 일부 구현예에서, 산 A1은 강산이다. 예를 들어, 산 A1은 염산이다. 일부 구현예에서, 식 18a의 화합물을 산 A1과 반응시키는 단계는 용매 성분 S10에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S10은 극성 양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S10은 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S10은 식 C_{1-6} 알킬-OH를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S10은 이소프로필 알코올을 포함한다.

[0175] 일부 구현예에서, 식 18a의 화합물 또는 이의 염은 식 17a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 트리에틸 오르토포르메이트와 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:

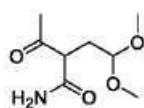


[0176]

[0177] 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물에 대해 약 10 내지 약 15 몰 당량의 포름아미딘 아세테이트가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물에 대해 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 또는 약 15 몰 당량의 포름아미딘 아세테이트가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물에 대해 약 12 몰 당량의 포름아미딘 아세테이트가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물에 대해 약 6 내지 약 10 몰 당량의 트리에틸 오르토포르메이트가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물에 대해 약 6, 약 7, 약 8, 약 9 또는 약 10 몰 당량의 트리에틸 오르토포르메이트가 이용된다. 예를 들어, 식 17a의 화합물에 대해 약 8 몰 당량의 트리에틸 오르토포르메이트

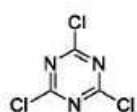
가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 트리에틸 오르토포르메이트를 반응시키는 단계는 약 100℃ 내지 약 150℃의 온도에서 수행된다. 예를 들어, 온도는 약 110℃ 내지 약 120℃일 수 있다. 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 트리에틸 오르토포르메이트를 반응시키는 단계는 용매 성분 S11에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S11은 극성 양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S11은 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S11은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S11은 1-부탄올을 포함한다.

[0178] 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물 또는 이의 염은 식 20a의 화합물을 식 21a의 화합물과 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



20a

[0179]

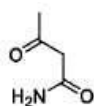


21a

[0180]

[0181] 일부 구현예에서, 식 20a의 화합물에 대해 약 0.4 내지 약 1 몰 당량의 식 21a의 화합물이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 20a의 화합물을 식 21a의 화합물과 반응시키는 단계는 실온에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 20a의 화합물을 식 21a의 화합물과 반응시키는 단계는 용매 성분 S12에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S12는 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S12는 디메틸포름아미드를 포함한다.

[0182] 일부 구현예에서, 식 20a의 화합물 또는 이의 염은 식 19a의 화합물을 브로모-1,1-디메톡시에탄 및 염기 B4와 반응시켜 식 20a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:

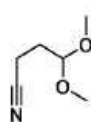


19a

[0183]

[0184] 일부 구현예에서, 염기 B4는 알칼리 금속 탄산염이다. 예를 들어, 염기 B4는 탄산세슘이다. 일부 구현예에서, 식 19a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 염기 B4가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 19a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 브로모-1,1-디메톡시에탄이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 19a의 화합물을 브로모-1,1-디메톡시에탄과 반응시키는 단계는 약 70℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 19a의 화합물을 브로모-1,1-디메톡시에탄과 반응시키는 단계는 용매 성분 S13에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S13은 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S13은 디메틸포름아미드를 포함한다.

[0185] 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물 또는 이의 염은 식 16a의 화합물을 에틸 아세테이트 및 염기 B5와 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



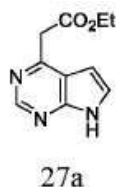
16a

[0186]

[0187] 일부 구현예에서, 염기 B5는 알칼리 금속 알콕사이드이다. 예를 들어, 염기 B5는 칼륨 tert-부톡사이드이다. 일부 구현예에서, 식 16a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 염기 B5가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 16a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 에틸 아세테이트가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 16a의 화합물에 대해 약 2 몰 당량의 염기 B5가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물을 에틸 아세테이트 및 염기

B5와 반응시키는 단계는 실온에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 17a의 화합물을 에틸 아세테이트 및 염기 B5와 반응시키는 단계는 용매 성분 S14에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S14는 유기 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S14는 디-C₁₋₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S14는 테트라히드로푸란을 포함한다.

[0188] 일부 구현예에서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 염기 B6의 존재 하에 물 중에서 식 27a의 화합물을 가수분해하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



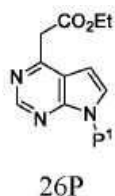
[0189]

[0190] 일부 구현예에서, 염기 B6은 알칼리 금속 수산화물이다. 예를 들어, 염기 B6은 수산화나트륨이다. 일부 구현예에서, 식 27a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 염기 B6이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 27a의 화합물에 대해 약 1.5 몰 당량의 염기 B6이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 27a의 화합물을 가수분해하는 단계는 실온에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 27a의 화합물을 가수분해하는 단계는 용매 성분 S15에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S15는 유기 용매를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S15는 테트라히드로푸란, 아세톤 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0191] 일부 구현예에서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 식 5a의 화합물의 소듐 염이다. 일부 구현예에서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 식 5a의 화합물이다.

[0192] 일부 구현예에서, 식 5a의 화합물은 식 5a의 화합물의 소듐 염을 강산 A2와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 강산 A2는 염산이다. 일부 구현예에서, (a) 식 5a의 화합물의 소듐 염을 강산 A2와 반응시키는 단계 및 (b) 식 27a의 화합물의 소듐 염을 가수분해하는 단계는 단일 포트에서 수행된다.

[0193] 일부 실시양태에서, 식 27a의 화합물은 식 26P의 화합물을 강산 A3과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있으며,

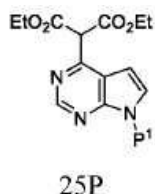


[0194]

[0195] 여기서 P¹은 아미노 보호기이다.

[0196] 일부 구현예에서, P¹은 p-톨루엔설포닐이다. 예를 들어, A3는 염산이다. 일부 구현예에서, 식 26P의 화합물을 강산 A3과 반응시키는 단계는 실온에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 26P의 화합물을 강산 A3과 반응시키는 단계는 용매 성분 S16에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S16은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S16은 에탄올을 포함한다.

[0197] 일부 구현예에서, 식 26P의 화합물은 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B8과 반응시켜 식 26P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있으며,

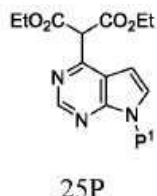


[0198]

[0199] 여기서 P¹은 아미노 보호기이다.

[0200] 일부 구현예에서, 식 25P의 화합물에 대해 약 0.1 몰 당량의 알칼리 금속 알콕사이드 B8이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B8과 반응시키는 단계는 실온에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B8과 반응시키는 단계는 용매 성분 S17에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S17은 극성 양성자성 용매를 포함한다. 예를 들어, 알칼리 금속 알콕사이드 B8은 소듐 에톡사이드이다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S17은 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S17은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S17은 에탄올을 포함한다.

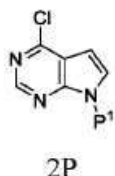
[0201] 일부 구현예에서, 식 27a의 화합물은 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B9와 반응시켜 식 27a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



[0202]

[0203] 일부 구현예에서, 식 25P의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 알칼리 금속 알콕사이드 B9가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 25P의 화합물에 대해 약 1 몰 당량의 알칼리 금속 알콕사이드 B9가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B9와 반응시키는 단계는 약 50℃ 내지 약 80℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B9와 반응시키는 단계는 용매 성분 S18에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S18은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S18은 에탄올을 포함한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 식 25P의 화합물은 식 2P의 화합물을 디에틸 말로네이트 및 염기 B10과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있으며,



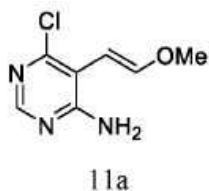
[0205]

[0206] 여기서 P¹은 아미노 보호기이다.

[0207] 일부 구현예에서, 염기 B10은 알칼리 금속 탄산염이다. 예를 들어, 염기 B10은 탄산세슘이다. 일부 구현예에서, 식 2P의 화합물을 염기 B10과 반응시키는 단계는 약 40℃ 내지 약 70℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 2P의 화합물을 염기 B10과 반응시키는 단계는 용매 성분 S19에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S19는 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S19는 디메틸포름아미드를 포함한다.

[0208] 일부 구현예에서, 식 2P의 화합물은 식 12a의 화합물을 보호하여 식 2P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 보호하는 단계는 식 12a의 화합물을 염기 B11 및 P¹-Y와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 Y는 할로이다. 예를 들어, P¹은 p-톨루엔설폰닐이다. 일부 구현예에서, 염기 B11은 알칼리 금속 수산화물이다. 예를 들어, 염기 B11은 수산화나트륨이다. 일부 구현예에서, 보호하는 단계는 식 12a의 화합물을 염기 B11과 반응시키는 단계를 포함하고, 용매 성분 S20에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S20은 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S20은 아세톤을 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, 식 12a의 화합물은 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 강산 A4와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



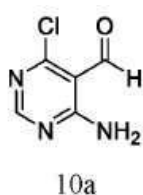
[0210]

[0211]

일부 구현예에서, 강산 A4는 염산이다. 일부 구현예에서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 강산 A4와 반응시키는 단계는 용매 성분 S21에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S21은 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S21은 디-C₁₋₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S21은 테트라히드로푸란을 포함한다. 일부 구현예에서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 강산 A4와 반응시키는 단계는 테트라히드로푸란의 환류 온도에서 수행된다.

[0212]

일부 구현예에서, 식 11a의 화합물은 식 10a의 화합물을 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 및 염기 B12와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



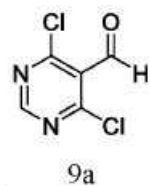
[0213]

[0214]

일부 구현예에서, 염기 B12는 알칼리 금속 알콕사이드이다. 예를 들어, 염기 B12는 칼륨 t-부톡사이드이다. 일부 구현예에서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 및 염기 B12와 반응시키는 단계는 약 10℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 및 염기 B12와 반응시키는 단계는 용매 성분 S22에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S22는 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S22는 디-C₁₋₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S22는 테트라히드로푸란을 포함한다.

[0215]

일부 구현예에서, 식 10a의 화합물은 식 9a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



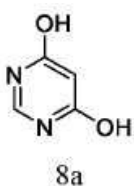
[0216]

[0217]

일부 구현예에서, 식 9a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계는 약 40℃ 내지 약 70℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 9a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계는 용매 성분 S23에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S23은 유기 용매를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S23은 톨루엔을 포함한다.

[0218]

일부 구현예에서, 식 9a의 화합물은 식 8a의 화합물을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



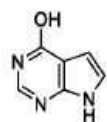
[0219]

[0220]

일부 구현예에서, 빌스마이어 시약은 디메틸포름아미드를 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 트리포스겐, 티오닐

클로라이드, 설퍼릴 클로라이드 및 포스포러스 펜타클로라이드로부터 선택된다. 예를 들어, 염소화제는 포스포러스 옥시클로라이드이다. 일부 구현예에서, 식 8a의 화합물에 대해 약 4 내지 약 6 몰 당량(예를 들어, 5 몰 당량)의 염소화제가 이용된다. 일부 구현예에서, 식 8a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량(예를 들어, 2 몰 당량)의 디메틸포름아미드가 이용된다. 일부 구현예에서, 디메틸포름아미드를 염소화제와 반응시키는 단계는 약 -10℃ 내지 약 20℃(예를 들어, 약 0℃ 내지 약 10℃)의 온도에서 제조된다. 일부 구현예에서, 식 8a의 화합물을 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 약 80℃ 내지 약 130℃(예를 들어, 약 90℃ 내지 약 120℃, 또는 약 95℃ 내지 약 115℃)의 온도에서 수행된다.

[0221] 일부 구현예에서, 식 12a의 화합물은 식 15a의 화합물을 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



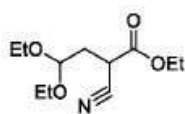
15a

[0222]

[0223] 일부 구현예에서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 트리포스젠, 티오닐 클로라이드, 설퍼릴 클로라이드 및 포스포러스 펜타클로라이드로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 염소화제는 포스포러스 옥시클로라이드이다. 일부 구현예에서, 식 15a의 화합물을 염소화제와 반응시키는 단계는 약 50℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 15a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계는 용매 성분 S24에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S24는 유기 용매를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S24는 톨루엔을 포함한다.

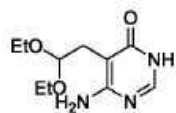
[0224] 일부 구현예에서, 식 15a의 화합물은

[0225] (i) 식 14a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 알칼리 금속 수산화물과 반응시켜 식 14aa의 화합물을 생성하는 단계,



14a

[0226]



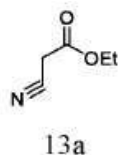
[0227]

[0228] 14aa; 및

[0229] (ii) 식 14aa의 화합물을 강산 A4와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0230] 일부 구현예에서, 알칼리 금속 수산화물은 소듐 에톡사이드이다. 일부 구현예에서, 식 14a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 알칼리 금속 수산화물과 반응시키는 단계는 약 50℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 14a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 알칼리 금속 수산화물과 반응시키는 단계는 용매 성분 S25에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S25는 극성 양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S25는 알코올을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S25는 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함한다. 예를 들어, 용매 성분 S25는 에탄올을 포함한다. 예를 들어, 강산 A4는 염산이다.

[0231] 일부 구현예에서, 식 14a의 화합물은 식 13a의 화합물을 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 및 소듐 tert-아밀옥사이드와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



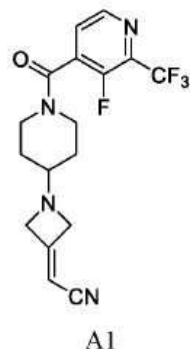
[0232]

[0233]

일부 구현예에서, 식 13a의 화합물을 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 및 소듐 tert-아밀옥사이드와 반응시키는 단계는 약 80℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 13a의 화합물을 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 및 소듐 tert-아밀옥사이드와 반응시키는 단계는 용매 성분 S26에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S26은 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S26은 디메틸설폭사이드를 포함한다.

[0234]

일부 구현예에서, 식 3의 화합물 또는 이의 염은 식 A1의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 형성된다:



[0235]

[0236]

일부 구현예에서, 히드라진은 히드라진 수화물이다.

[0237]

일부 구현예에서, 식 A1의 화합물에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 히드라진이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 A1의 화합물에 대해 약 1.5 내지 약 2.5 몰 당량의 히드라진이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 A1의 화합물에 대해 약 2 내지 약 2.2 몰 당량의 히드라진이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 A1의 화합물에 대해 약 2.1 몰 당량의 히드라진이 이용된다.

[0238]

일부 구현예에서, 식 A1의 화합물의 반응은 용매 성분 S27에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S27은 유기 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S27은 비양성자성 유기 용매를 포함한다.

[0239]

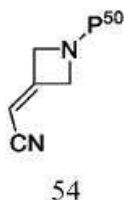
일부 구현예에서, 용매 성분 S27은 아세토니트릴을 포함한다.

[0240]

일부 구현예에서, 식 A1의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 A1의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행된다.

[0241]

일부 구현예에서, 식 50의 화합물 또는 이의 염은 식 54의 화합물을 히드라진과 반응시켜 식 50의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된다:



[0242]

[0243]

일부 구현예에서, 히드라진은 히드라진 수화물이다.

[0244]

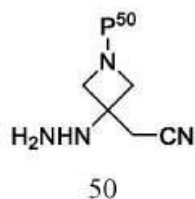
일부 구현예에서, 식 54의 화합물에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 히드라진이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 54의 화합물에 대해 약 1.5 내지 약 2.5 몰 당량의 히드라진이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 54의 화합물에 대해 약 2 내지 약 2.2 몰 당량의 히드라진이 이용된다. 일부 구현예에서, 식 54의 화합물에 대해 약 2.1 몰 당량의 히드라진이 이용된다.

[0245] 일부 구현예에서, 식 54의 화합물의 반응은 용매 성분 S54에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S54는 유기 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 성분 S54는 비양성자성 유기 용매를 포함한다.

[0246] 일부 구현예에서, 용매 성분 S54는 아세토니트릴을 포함한다.

[0247] 일부 구현예에서, 식 54의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 식 54의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행된다.

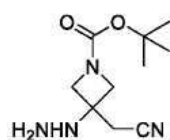
[0248] 또한 본원은 식 50의 화합물 또는 이의 염을 제공하며,



[0249] ,

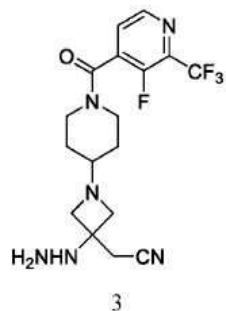
[0250] 여기서 P⁵⁰은 아미노 보호기이다.

[0251] 일부 구현예에서, 식 50의 화합물은 하기 식 또는 이의 염이다:



[0252] .

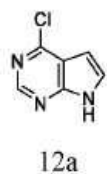
[0253] 또한 본원은 식 3의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



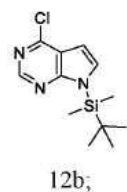
[0254] .

[0255] 일부 구현예에서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은

[0256] 식 12a의 화합물을 t-부틸디메틸실릴 클로라이드와 반응시켜 식 12b의 화합물을 생성하는 단계,

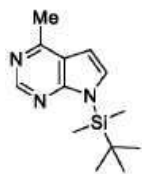


[0257] ,



[0258]

[0259] 식 12b의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시켜 식 12c의 화합물을 생성하는 단계,



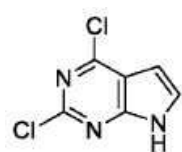
[0260]

[0261] 12c; 및

[0262] 식 12c의 화합물을 탈보호하여 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.

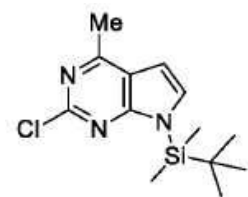
[0263] 일부 구현예에서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은

[0264] 식 22a의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 t-부틸디메틸실릴 클로라이드 및 MeMgBr과 반응시켜 식 23a의 화합물을 생성하는 단계,



22a

[0265]

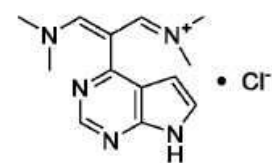


23a;

[0266]

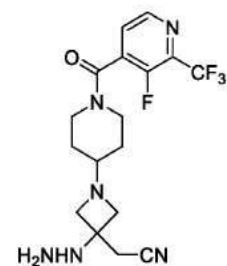
[0267] 식 23a의 화합물을 수소 및 탄소 상의 팔라듐과 반응시켜 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 생성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0268] 일부 구현예에서, 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정은 식 2c의 염을 식 3의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 이타시티닙 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다:



2c,

[0269]

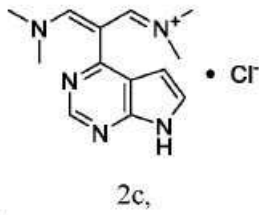


[0270]

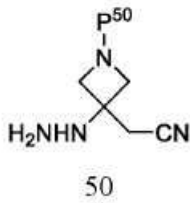
[0271] 3.

[0272] 일부 구현예에서, 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정은

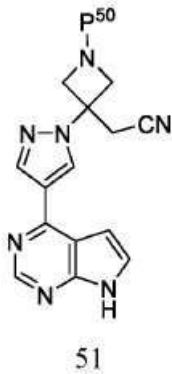
[0273] 식 2c의 염을 식 50의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 식 51의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서,



[0274]



[0275]



[0276]

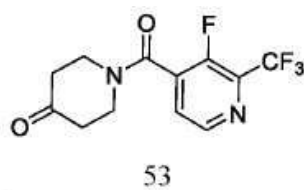
[0277] 여기서 P⁵⁰은 아미노 보호기인, 단계;

[0278] 식 51의 화합물을 탈보호하여 식 52의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계,



[0279]

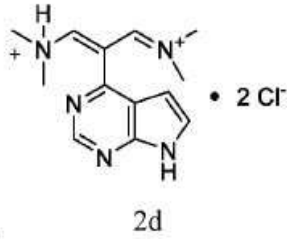
[0280] 식 52의 화합물 또는 이의 염을 결합제 및 염기의 존재 하에 식 53의 화합물과 반응시켜 이타시티닙 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다:



[0281]

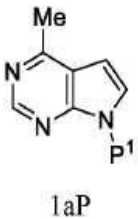
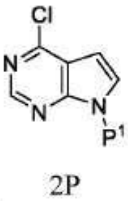
[0282] 일부 구현예에서, 식 2c의 염은 식 2d의 염을 염기와 반응시켜 식 2c의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에

의해 제조된다:

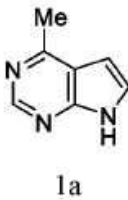


일부 실시양태에서, 식 2d의 염은

식 2P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시켜 식 1aP의 화합물을 형성하는 단계,



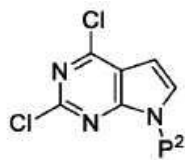
식 1aP의 화합물을 탈보호하여 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계,



여기서 P¹은 아미노 보호기이다.

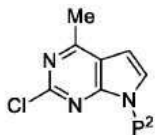
일부 구현예에서, 식 2d의 염은

식 22P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시켜 식 23P의 화합물을 형성하는 단계,



22P

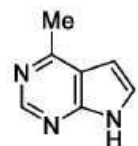
[0294]



23P;

[0295]

[0296] 식 23P의 화합물을 환원시켜 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계,



1a

[0297]

[0298] 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드 및 염소화제로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시켜 식 2d의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며;

[0299]

[0300] 본 출원은 본원에 제공된 공정에 따라 제조되는 이타시티닙 또는 이의 염을 추가로 제공한다.

[0301]

[0302] 본 출원은 본원에 제공된 공정에 따라 제조되는 이타시티닙을 추가로 제공한다.

[0303]

[0304] 본 출원은 본원에 제공된 공정에 따라 제조되는 이타시티닙의 약학적으로 허용되는 염을 추가로 제공한다.

[0305]

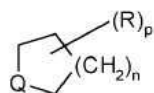
[0306] 본 명세서의 다양한 위치에서, 본 발명의 화합물의 치환체는 그룹 또는 범위로 개시된다. 구체적으로 본 발명은 이러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각의 모든 개별 하위 조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬 및 C₆ 알킬을 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다.

[0307]

[0308] 일부 구현예에서, 시약 또는 용매 성분은 번호로 지칭될 수 있다(예를 들어, 용매 성분 S1 또는 염기 B1). 이러한 번호는 추후에 종속항에 대한 선행 근거를 추가하기 위해 존재하므로 일부 구현예에서 제거될 수 있다.

[0309]

변수가 한번 초과로 나타나는 본 발명의 화합물의 경우, 각 변수는 변수를 정의하는 그룹에서 독립적으로 선택된 상이한 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 동일한 화합물 상에 동시에 존재하는 2개의 R 그룹을 갖는 구조가 기재된 경우, 2개의 R 그룹은 R에 대해 정의된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 상이한 모이어티를 나타낼 수



있다. 또 다른 예에서, 선택적으로 다중 치환체가 형태 로 지정된 경우, 치환체 R은 고리에서 p

변 발생할 수 있고, R은 각각의 경우에 상이한 모이어티일 수 있음이 이해된다. 각각의 R 그룹은 $(CH_2)_n$ 수소 원자 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 고리 원자에 부착된 임의의 수소 원자를 대체할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 상기 예에서, Q가 CH_2 , NH 등인 경우와 같이 변수 Q가 수소를 포함하는 것으로 정의되는 경우, 상기 예에서 R과 같은 임의의 부동 치환체는 고리의 임의의 다른 비-가변 성분의 수소 뿐만 아니라 Q 변수의 수소를 대체할 수 있다.

- [0310] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화 탄화수소가 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 12, 1 내지 8, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬 모이어티의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *tert*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸과 같은 화학 그룹; 2-메틸-1-부틸, *n*-펜틸, 3-펜틸, *n*-헥실, 1,2,2-트리메틸프로필, *n*-헵틸, *n*-옥틸 등과 같은 고급 동족체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 알킬 모이어티는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, *n*-헥실, 또는 2,4,4-트리메틸펜틸이다. 일부 구현예에서, 알킬 모이어티는 메틸이다.
- [0311] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 및 "할로겐"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되며 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 지칭한다.
- [0312] 본원에 사용되는 용어 "4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르"는 고리 구조의 일부로서 하나 이상의 알케닐렌기를 선택적으로 함유하는 비-방향족 고리 또는 고리 시스템을 지칭하며, 이는 적어도 하나의 산소 헤테로원자 고리 구성원 및 4-10 고리 구성원을 갖는다. 용어 "헤테로사이클로알킬" 내에 포함되는 것은 모노사이클릭 4-, 5-, 6- 및 7-원 헤테로사이클로알킬기이다. 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르의 예는 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 디옥산 등을 포함한다.
- [0313] 본 명세서에 기재된 공정은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 핵 자기 공명 분광법(예를 들어, 1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법 또는 분광광도계(예를 들어, UV-가시광선)와 같은 분광학적 수단; 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피(TLC) 또는 기타 관련 기술과 같은 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다.
- [0314] 본원에서 사용되는 용어 "반응시키는 단계" 및 "접촉시키는 단계"는 당업계에 공지된 바와 같이 사용되며 일반적으로 화학적 또는 물리적 변형을 달성하기 위해 분자 수준에서 상호작용을 허용하는 방식으로 화학 시약을 함께 모으는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 반응시키는 단계는 2개의 시약을 수반하며, 여기서 제1 시약에 대해 하나 이상의 제2 시약 등가물이 사용된다. 본원에 기재된 공정의 반응시키는 단계는 식별된 생성물을 제조하기에 적합한 시간 동안 및 조건 하에서 수행될 수 있다.
- [0315] 본 발명의 화합물은 또한 본원에 개시된 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 개시된 화합물에 약학적으로 허용되는 산 또는 염기가 첨가되어 형성된 염을 지칭한다. 본원에서 사용되는 어구 "약학적으로 허용되는"은 독성학적 관점에서 약학적 적용에 사용하기에 허용되고 활성 성분과 불리한 상호작용을 하지 않는 물질을 의미한다. 모노- 및 바이- 염을 포함하는 약학적으로 허용되는 염은 유기산 및 무기산으로부터 유래된 것, 예컨대, 비제한적으로 아세트산, 락트산, 시트르산, 게피산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 옥살산, 프로피온산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 글리콜산, 피루브산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 살리실산, 벤조산, 및 유사하게 공지된 허용가능한 산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)에서 찾을 수 있으며, 이들 각각은 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0316] 화합물의 제조에는 다양한 화학 그룹의 보호 및 탈보호가 수반될 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성, 및 적절한 보호기의 선택은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호기의 화학적 특성은 예를 들어 Greene, 등, Protective Groups in Organic Synthesis, 4d. Ed., Wiley & Sons, 2007에서 찾을 수 있으며, 이는 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 기재된 보호기 및 형성 및 절단 방법에 대한 조정은 다양한 치환체에 비추어 필요에 따라 조정될 수 있다.
- [0317] 본원에 기재된 공정의 반응은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 쉽게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어 용매의 빙점 내지 용매의 비등 온도 범위에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 하나 초과의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매가 선택될 수 있다.

일부 구현예에서, 반응은 시약 중 적어도 하나가 액체 또는 가스인 경우와 같이 용매의 부재 하에 수행될 수 있다.

- [0318] 적합한 용매는 할로젠화 용매, 예컨대 사염화탄소, 브로모디클로로메탄, 디브로모클로로메탄, 브로모포름, 클로로포름, 브로모클로로메탄, 디브로모메탄, 부틸 클로라이드, 디클로로메탄, 테트라클로로에틸렌, 트리클로로에틸렌, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1-디클로로에탄, 2-클로로프로판, α, α, α-트리플루오로톨루엔, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디브로모에탄, 헥사플루오로벤젠, 1,2,4-트리클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 클로로벤젠, 플루오로벤젠, 이들의 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0319] 적합한 용매는 에테르 용매, 예컨대 디메톡시메탄, 테트라히드로푸란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸란, 디에틸 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, 이들의 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0320] 적합한 양성자성 용매는 예로서 제한 없이 물, 메탄올, 에탄올, 2-니트로에탄올, 2-플루오로에탄올, 2,2,2-트리플루오로에탄올, 에틸렌 글리콜, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, i-부틸알코올, t-부틸알코올, 2-에톡시에탄올, 디에틸렌 글리콜, 1-, 2- 또는 3-펜탄올, 네오-펜틸 알코올, t-펜틸 알코올, 디에틸렌글리콜모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 사이클로헥산올, 벤질 알코올, 페놀, 글리세롤, 이들의 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0321] 적합한 비양성자성 용매는 예로서 제한없이 테트라히드로푸란(THF), N,N-디메틸포름아미드(DMF), N,N-디메틸아세트아미드(DMA), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논(DMPU), 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논(DMI), N-메틸피롤리디논(NMP), 포름아미드, N-메틸아세트아미드, N-메틸포름아미드, 아세트니트릴, 디메틸 설펍사이드, 프로피오니트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 설펍산, N,N-디메틸프로피온아미드, 테트라메틸우레아, 니트로메탄, 니트로벤젠, 헥사메틸포스포르아미드, 이들의 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0322] 적합한 탄화수소 용매는 벤젠, 사이클로헥산, 펜탄, 헥산, 톨루엔, 사이클로헥탄, 메틸사이클로헥산, 헵탄(예를 들어, n-헵탄), 에틸벤젠, m-, o- 또는 p-자일렌, 옥탄, 인단, 노난, 나프탈렌, 이들의 혼합물 등을 포함한다.
- [0323] 초임계 이산화탄소 및 이온성 액체 또한 용매로 사용될 수 있다.
- [0324] 본원에 기재된 공정의 반응은 숙련된 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있는 적절한 온도에서 수행될 수 있다. 반응 온도는 예를 들어 존재하는 경우, 시약 및 용매의 녹는점 및 비등점; 반응의 열역학적 특성(예를 들어, 격렬한 발열 반응은 감소된 온도에서 수행될 필요가 있을 수 있음); 및 반응의 동역학적 특성(예를 들어, 높은 활성화 에너지 장벽은 상승된 온도를 필요로 할 수 있음)에 따라 달라진다. "상승된 온도"는 실온(약 22℃) 초과를 지칭한다.
- [0325] 본원에 기재된 공정의 반응은 공기 중에서 또는 불활성 분위기 하에서 수행될 수 있다. 전형적으로, 공기와 실질적으로 반응하는 시약 또는 생성물을 함유하는 반응물은 당업자에게 널리 공지된 공기-민감성 합성 기술을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0326] 일부 구현예에서, 화합물의 제조는 예를 들어 원하는 반응의 촉매 작용 또는 산 부가 염과 같은 염 형태의 형성에 영향을 미치기 위해 산 또는 염기의 첨가를 수반할 수 있다.
- [0327] 산의 예는 무기산 또는 유기산일 수 있다. 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 및 질산을 포함한다. 유기산은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부탄산, 벤조산, 4-니트로벤조산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 타르타르산, 트리플루오로아세트산, 프로피올산, 부티르산, 2-부티노산, 비닐 아세트산, 펜탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 노난산 및 데칸산을 포함한다.
- [0328] 예시적인 염기는 알칼리 금속 수산화물(예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨 및 수산화칼륨) 및 알칼리 금속 탄산염(예를 들어, 탄산리튬, 탄산나트륨 및 탄산칼륨)을 포함한다. 강염기의 일부 예는 수산화물, 알콕사이드, 금속 아마이드, 금속 수소화물, 금속 디알킬아미드 및 아릴아민을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 알콕사이드는 메틸, 에틸 및 t-부틸 옥사이드의 리튬, 소듐 및 칼륨 염을 포함하고; 금속 아마이드는 소듐 아마이드, 칼륨 아마이드 및 리튬 아마이드를 포함하고; 금속 수소화물은 수소화나트륨, 수소화칼륨 및 수소화리튬을 포함하고; 금속 디알킬아미드는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, 트리메틸실릴 및 사이클로헥실 치환된 아마이드의 소듐 및 칼륨 염을 포함한다.

- [0329] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 염 형태를 포함한다. 염(또는 염 형태)의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 미네랄 또는 유기산 염, 카르복실산 등과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 염 형태는 유리 염기 또는 산을 화학량론적 양 또는 과량의 원하는 염-형성 무기 또는 유기산 또는 염기와 적합한 용매 또는 다양한 용매 조합 중에서 반응시켜 제조할 수 있다. 적합한 염의 목록은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418에서 찾을 수 있으며, 이 개시내용은 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0330] 본원에 기재된 공정에 따라 화합물을 제조할 때, 농축, 여과, 추출, 고상 추출, 재결정화, 크로마토그래피 등과 같은 일반적인 분리 및 정제 작업을 사용하여 원하는 생성물을 분리할 수 있다.
- [0331] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 및 이의 염은 실질적으로 분리된다. "실질적으로 분리된"은 화합물이 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리됨을 의미한다. 부분적 분리는 예를 들어 본 발명의 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적 분리는 중량 기준으로 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 이의 염을 분리하는 방법은 당업계에서 일상적이다.
- [0332] 일부 구현예에서, 이타시티닙, 이타시티닙 시약을 제조하기 위한 중간체, 및 이의 염은 그 물질의 무수 형태 및 그 물질의 용매화/수화된 형태 둘 모두를 포함할 수 있다. 동일한 물질의 상이한 형태는 예를 들어, 흡습성, 용해도, 안정성 등과 관련된 상이한 벌크 특성을 갖는다. 고용점을 갖는 형태는 종종 우수한 열역학적 안정성을 가지며, 이는 고체 형태를 포함하는 약물 제형의 유통기한을 연장시키는데 유리하다. 녹는점이 낮은 형태는 종종 열역학적으로 덜 안정적이지만 수용성이 증가하여 약물 생체 이용률이 증가한다는 점에서 유리하다. 흡습성이 약한 형태는 열과 습기에 대한 안정성 및 장기간 보관 시 열화되지 않는다는 것이 바람직하다.
- [0333] 일부 구현예에서, 화합물 1의 고체 형태, 화합물 1을 제조하기 위한 중간체, 및 이의 염은 결정질이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물 1 염(예를 들어, 화합물 1 포스페이트)은 결정질이다. 본원에서 사용되는 "결정질" 또는 "결정형"은 결정질 물질의 특정 격자 구성을 지칭하는 것을 의미한다. 동일한 물질의 상이한 결정형은 전형적으로 각각의 결정형의 특징인 상이한 물리적 특성에 기인하는 상이한 결정 격자(예를 들어, 단위 셀)를 갖는다. 어떤 경우에는, 상이한 격자 구성물이 상이한 물 또는 용매 함량을 갖는다.
- [0334] 상이한 고체 형태 및 이의 염 형태는 X-선 분말 회절(XRPD)과 같은 고체 상태 특징화 방법에 의해 식별될 수 있다. 시차 주사 열량계(DSC), 열중량 분석(TGA), 동적 증기 수축(DVS), 고체 상태 NMR 등과 같은 다른 특징화 방법은 형태를 식별하는 데 도움이 될 뿐만 아니라 안정성 및 용매/물 함량을 결정하는 데 도움이 된다.
- [0335] 반사(피크)의 XRPD 패턴은 전형적으로 특정 결정형의 핑거프린트로 간주된다. XRPD 피크의 상대 강도는 특히 샘플 제조 기술, 결정 크기 분포, 사용된 다양한 필터, 샘플 장착 절차 및 사용된 특정 기기에 따라 크게 달라질 수 있음이 널리 공지되어 있다. 어떤 경우에는, 기기 유형이나 설정에 따라 새로운 피크가 관찰되거나 기존 피크가 사라질 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "피크"는 최대 피크 높이/강도의 적어도 약 4%의 상대 높이/강도를 갖는 반사를 지칭한다. 또한, 기기 변형 및 기타 요인이 2-세타 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 본원에 보고된 것과 같은 피크 할당은 $\pm$ 약 0.2° (2-세타)만큼 변할 수 있으며, 본원에서 XRPD와 관련하여 사용되는 용어 "실질적으로" 및 "약"은 상기 언급된 변형을 포함하는 것을 의미한다.
- [0336] 같은 방식으로, DSC, TGA 또는 기타 열 실험과 관련된 온도 판독값은 기기, 특정 설정, 샘플 제조물 등에 따라 약 $\pm$ 3°C만큼 달라질 수 있다. 따라서, 임의의 도면 또는 용어 "약"에 나타난 바와 같은 "실질적으로" DSC 서모그램을 갖는 본원에 보고된 결정형은 이러한 변형을 수용하는 것으로 이해된다.
- [0337] 일반적으로, 용어 "약"은 $\pm$ 10%를 의미한다. 일부 구현예에서, 용어 "약"은 $\pm$ 5%를 의미한다.
- [0338] 일부 구현예에서, 고체 형태 및 염 형태는 실질적으로 분리된다. "실질적으로 분리된"은 이의 고체 형태, 염 형태 또는 결정형이 그것이 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리됨을 의미한다. 부분적 분리는 예를 들어 고체 형태 및 염 형태가 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적 분리는 중량 기준으로 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 고체 형태 및 염 형태를 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 이의 고체 형태 및 염 형태를 분리하는 방법은 당업계에서 일상적이다.
- [0339] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 고체 형태 및 염 형태는 물 및 용매(예를 들어, 수화물 및 용매화물)와 같은

다른 물질과 함께 발견될 수 있거나 분리될 수 있다.

[0340] 어구 "약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합당한 이익/위험 비율에 상응하는 염, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0341] 본원에 기재된 염 형성 반응은 숙련된 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있는 적절한 온도에서 수행될 수 있다. 반응 온도는 예를 들어 존재하는 경우, 시약 및 용매의 녹는점 및 비등점; 반응의 열역학적 특성(예를 들어, 격렬한 발열 반응은 감소된 온도에서 수행될 필요가 있을 수 있음); 및 반응의 동역학적 특성(예를 들어, 높은 활성화 에너지 장벽은 상승된 온도를 필요로 할 수 있음)에 따라 달라진다.

[0342] 본원에 사용되는 표현, "주위 온도" 및 "실온" 또는 "rt"는 당업계에서 이해되고, 일반적으로 온도, 예를 들어, 반응 온도, 즉 반응이 수행되는 실내 온도, 예를 들어, 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도를 지칭한다.

[0343] 보호기(예를 들어, P¹ 또는 P²)는 Wuts 및 Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (및, 특히 872-887 페이지)(2007)에 기술된 아민에 대한 보호기를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본원에 기재된 바와 같은 보호기의 예는 CH₂OC(=O)C(CH₃)₃, CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, 벤질옥시카르보닐(Cbz), 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(Troc), 2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐(Teoc), 2-(4-트리플루오로메틸페닐설폰)에톡시카르보닐(Tsc), t-부톡시카르보닐(BOC), 1-아다만틸옥시카르보닐(Adoc), 2-아다만틸카르보닐(2-Adoc), 2,4-디메틸펜트-3-일옥시카르보닐(Doc), 사이클로헥실옥시카르보닐(Hoc), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐(TcBOC), 비닐, 2-클로로에틸, 2-페닐설폰에틸, 알릴, 벤질, 2-니트로벤질, 4-니트로벤질, 디페닐-4-피리딜메틸, N',N'-디메틸히드라지닐, 메톡시메틸, t-부톡시메틸(Bum), 벤질옥시메틸(BOM), 2-테트라히드로피라닐(THP), 트리(C₁₋₄ 알킬)실릴(예를 들어, 트리(이소프로필)실릴 또는 t-부틸디메틸실릴), 1,1-디에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸(SEM), N-피발로일옥시메틸(POM), p-니트로페닐설폰, p-톨루엔설폰, 페닐설폰, 메탄설폰 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 보호기는 트리(C₁₋₄ 알킬)실릴(예를 들어, 트리(이소프로필)실릴 또는 t-부틸디메틸실릴)이다. 일부 구현예에서, 보호기는 t-부틸디메틸실릴이다. 일부 구현예에서, 보호기는 p-톨루엔설폰이다.

[0344] 일부 구현예에서, 본원에 제시된 화합물(생성물 또는 합성 중간체)의 하나 이상의 구성 원자는 자연적 또는 비-자연적으로 풍부한 원자의 동위원소로 대체 또는 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 본원에 제시된 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체 또는 치환될 수 있다(예를 들어, C₁₋₆ 알킬기의 하나 이상의 수소 원자는 -CD₃이 -CH₃으로 치환되는 것과 같이 중수소 원자로 대체될 수 있음). 일부 구현예에서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 또는 1-8 중수소 원자를 포함한다.

[0345] 일부 구현예에서, 하나 이상의 수소 원자의 이타시티닙 또는 이의 염은 중수소 원자로 대체된다.

[0346] 일부 구현예에서, 하나 이상의 수소 원자의 식 3의 화합물 또는 이의 염은 중수소 원자로 대체된다.

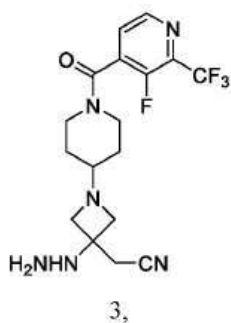
[0347] 일부 구현예에서, 하나 이상의 수소 원자의 식 50의 화합물 또는 이의 염은 중수소 원자로 대체된다.

[0348] 일부 구현예에서, 하나 이상의 수소 원자의 식 51의 화합물 또는 이의 염은 중수소 원자로 대체된다.

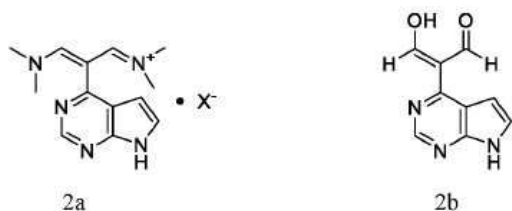
[0349] 구현예

[0350] 1. 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정으로서,

[0351] 식 3의 화합물 또는 이의 염을 (i) 식 2a의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시키는 단계를 포함하며,



[0352]



[0353]

[0354] 여기서 X^- 는 반대 음이온인, 공정.

[0355] 2. 구현예 1에 있어서, 시약에 대해 약 1 내지 약 1.5 몰 당량의 식 3의 화합물 또는 이의 염이 이용되는, 공정.

[0356] 3. 구현예 1에 있어서, 시약에 대해 약 1.2 내지 약 1.4 몰 당량의 식 3의 화합물 또는 이의 염이 이용되는, 공정.

[0357] 4. 구현예 1에 있어서, 시약에 대해 약 1.3 몰 당량의 식 3의 화합물 또는 이의 염이 이용되는, 공정.

[0358] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 시약을 식 3의 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 단계는 용매 성분 S1에서 수행되는, 공정.

[0359] 6. 구현예 5에 있어서, 용매 성분 S1은 극성 양성자성 용매 또는 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.

[0360] 7. 구현예 5 또는 6에 있어서, 용매 성분 S1은 알코올을 포함하는, 공정.

[0361] 8. 구현예 5 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S1은 식 C_{1-6} 알킬-OH를 포함하는, 공정.

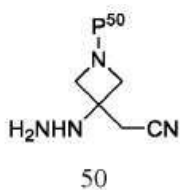
[0362] 9. 구현예 5 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S1은 에탄올을 포함하는, 공정.

[0363] 10. 구현예 5 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 식 3의 화합물 또는 이의 염을 시약과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행되는, 공정.

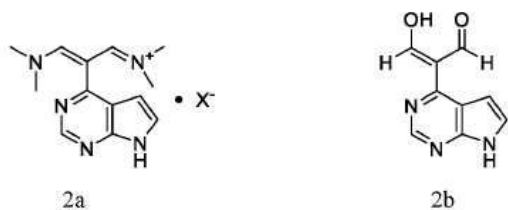
[0364] 11. 구현예 5 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 식 3의 화합물 또는 이의 염을 시약과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행되는, 공정.

[0365] 12. 이타시티닙 또는 이의 염의 제조 공정으로서,

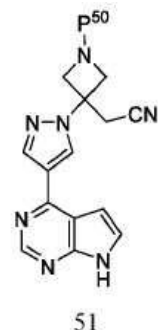
[0366] 식 50의 화합물 또는 이의 염을 (i) 식 2a의 염 및 (ii) 식 2b의 화합물로부터 선택된 시약과 반응시켜 식 51의 화합물을 형성하는 단계를 포함하며,



[0367]



[0368]



[0369]

[0370] 여기서 X^- 는 반대 음이온이고; P^{50} 은 아미노 보호기인, 공정.

[0371] 13. 구현예 12에 있어서, P^{50} 은 $R^{50}-O-C(O)-$ 로부터 선택되고, 여기서 R^{50} 은 C_{1-6} 알킬인, 공정.

[0372] 14. 구현예 13에 있어서, R^{50} 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸인, 공정.

[0373] 15. 구현예 12에 있어서, P^{50} 은 t-부틸-O-C(O)-인, 공정.

[0374] 16. 구현예 12 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 시약에 대해 약 1 내지 약 1.5 몰 당량의 식 50의 화합물 또는 이의 염이 이용되는, 공정.

[0375] 17. 구현예 12 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 시약에 대해 약 1.2 내지 약 1.4 몰 당량의 식 50의 화합물 또는 이의 염이 이용되는, 공정.

[0376] 18. 구현예 12 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 시약에 대해 약 1.3 몰 당량의 식 50의 화합물 또는 이의 염이 이용되는, 공정.

[0377] 19. 구현예 12 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 시약을 식 50의 화합물 또는 이의 염과 반응시키는 단계는 용매 성분 S50에서 수행되는, 공정.

[0378] 20. 구현예 19에 있어서, 용매 성분 S50은 극성 양성자성 용매 또는 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.

[0379] 21. 구현예 19 또는 20에 있어서, 용매 성분 S50은 알코올을 포함하는, 공정.

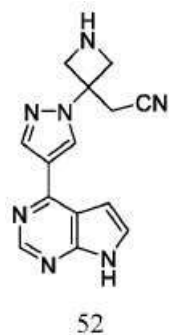
[0380] 22. 구현예 19 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S50은 식 C_{1-6} 알킬-OH를 포함하는, 공정.

[0381] 23. 구현예 19 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S50은 에탄올을 포함하는, 공정.

[0382] 24. 구현예 12 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 식 50의 화합물 또는 이의 염을 시약과 반응시키는 단계는 약 20°C 내지 약 30°C의 온도에서 수행되는, 공정.

[0383] 25. 구현예 12 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 식 50의 화합물 또는 이의 염을 시약과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행되는, 공정.

[0384] 26. 구현예 12 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 식 51의 화합물을 탈보호하여 식 52의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 공정:



[0385]

[0386] 27. 구현예 26에 있어서, 식 51의 화합물을 탈보호하는 단계는 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계를 포함하는, 공정.

[0387] 28. 구현예 27에 있어서, 강산 A51은 HCl인, 공정.

[0388] 29. 구현예 28에 있어서, 식 51의 화합물에 대해 약 5 내지 10 몰 당량의 HCl이 이용되는, 공정.

[0389] 30. 구현예 28에 있어서, 식 51의 화합물에 대해 약 6 내지 8 몰 당량의 HCl이 이용되는, 공정.

[0390] 31. 구현예 26 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 처리하는 단계는 용매 성분 S51에서 수행되는, 공정.

[0391] 32. 구현예 31에 있어서, 용매 성분 S51은 극성 양성자성 용매 및 유기 용매를 포함하는, 공정.

[0392] 33. 구현예 31 또는 32에 있어서, 용매 성분 S51은 물, 알코올 및 할로젠화 탄화수소를 포함하는, 공정.

[0393] 34. 구현예 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S50의 알코올은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함하는, 공정.

[0394] 35. 구현예 31 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S51은 물, 이소프로판올 및 디클로로메탄을 포함하는, 공정.

[0395] 36. 구현예 26 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 환류 온도에서 수행되는, 공정.

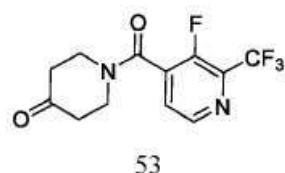
[0396] 37. 구현예 26 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 약 30℃ 내지 약 60℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0397] 38. 구현예 26 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 약 35℃ 내지 약 50℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0398] 39. 구현예 26 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 식 51의 화합물을 강산 A51로 처리하는 단계는 약 40℃ 내지 약 45℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0399] 40. 구현예 26 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염은 식 52의 화합물의 디히드로클로라이드 염인, 공정.

[0400] 41. 구현예 26 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 결합제의 존재 하에 식 53의 화합물과 반응시켜 이타시티닙을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 공정:



[0401]

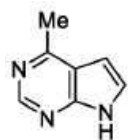
[0402] 42. 구현예 41에 있어서, 결합제는 소듐 트리아세톡시보로히드라이드인, 공정.

[0403] 43. 구현예 41 또는 42에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 식 53의 화합물과 반응시키는 단계는 염기 B53의 존재하에 수행되는, 공정.

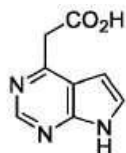
[0404] 44. 구현예 43에 있어서, 염기 B53은 3차 아민인, 공정.

- [0405] 45. 구현예 43 또는 44에 있어서, 염기 B53은 트리-(C₁₋₆ 알킬)아민인, 공정.
- [0406] 46. 구현예 43 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 염기 B53은 트리에틸아민인, 공정.
- [0407] 47. 구현예 41 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 1.5 몰 당량의 식 53의 화합물이 이용되는, 공정.
- [0408] 48. 구현예 41 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 1.1 몰 당량의 식 53의 화합물이 이용되는, 공정.
- [0409] 49. 구현예 41 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 결합제가 이용되는, 공정.
- [0410] 50. 구현예 41 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 2 몰 당량의 결합제가 이용되는, 공정.
- [0411] 51. 구현예 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 염기 B53이 이용되는, 공정.
- [0412] 52. 구현예 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 2 몰 당량의 염기 B53이 이용되는, 공정.
- [0413] 53. 구현예 41 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 식 53의 화합물과 반응시키는 단계는 용매 성분 S52에서 수행되는, 공정.
- [0414] 54. 구현예 53에 있어서, 용매 성분 S52는 유기 용매를 포함하는, 공정.
- [0415] 55. 구현예 53 또는 54에 있어서, 용매 성분 S52는 디클로로메탄을 포함하는, 공정.
- [0416] 56. 구현예 41 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 식 53의 화합물과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행되는, 공정.
- [0417] 57. 구현예 41 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 식 52의 화합물 또는 이의 염을 식 53의 화합물과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행되는, 공정.
- [0418] 58. 구현예 1 내지 11 및 41 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 이타시티닙을 적어도 1 당량의 아디프산과 반응시켜 이타시티닙 아디페이트를 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 공정.
- [0419] 59. 구현예 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 시약은 식 2a의 염인, 공정.
- [0420] 60. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X⁻는 Cl⁻, Br⁻, I⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, 및 ClO₄⁻로부터 선택되는, 공정.
- [0421] 61. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X⁻는 Cl⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, AsF₆⁻, SbF₆⁻, 및 ClO₄⁻로부터 선택되는, 공정.
- [0422] 62. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X⁻는 BF₄⁻인, 공정.
- [0423] 63. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X⁻는 PF₆⁻인, 공정.
- [0424] 64. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X⁻는 AsF₆⁻인, 공정.
- [0425] 65. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X⁻는 SbF₆⁻인, 공정.
- [0426] 66. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X⁻는 ClO₄⁻인, 공정.
- [0427] 67. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X⁻는 Cl⁻인, 공정.
- [0428] 68. 구현예 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 시약은 식 2b의 화합물인, 공정.

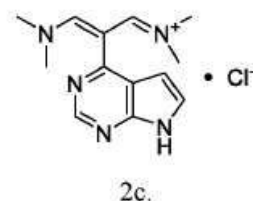
- [0429] 69. 구현예 1 내지 58 및 68 중 어느 하나에 있어서, 식 2b의 화합물은 식 2a의 염을 염기 B1과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.
- [0430] 70. 구현예 69에 있어서, 식 2a의 염을 염기 B1과 반응시키는 단계는 물을 포함하는 용매 성분 S2에서 수행되는, 공정.
- [0431] 71. 구현예 69 또는 70에 있어서, 염기 B1은 강염기인, 공정.
- [0432] 72. 구현예 69 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 염기 B1은 수산화물인, 공정.
- [0433] 73. 구현예 69 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 염기 B1은 알칼리 금속 수산화물인, 공정.
- [0434] 74. 구현예 69 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 염기 B1은 수산화나트륨인, 공정.
- [0435] 75. 구현예 69 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 식 2a의 염 또는 이의 염에 대해 약 10 내지 약 15 몰 당량의 염기 B1이 이용되는, 공정.
- [0436] 76. 구현예 69 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 식 2a의 염 또는 이의 염에 대해 약 12 몰 당량의 염기 B1이 이용되는, 공정.
- [0437] 77. 구현예 69 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 식 2a의 염을 염기 B1과 반응시키는 단계는 약 -10°C 내지 약 60°C 의 온도에서 수행되는, 공정.
- [0438] 78. 구현예 1 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 식 2a의 염 또는 식 2b의 화합물은 식 1a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



- [0439]
- [0440] 1a.
- [0441] 79. 구현예 1 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 식 2a의 염 또는 식 2b의 화합물은 식 5a의 화합물 또는 이의 염을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



- [0442]
- [0443] 5a.
- [0444] 80. 구현예 79에 있어서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 염인, 공정.
- [0445] 81. 구현예 79 또는 80에 있어서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 소듐 염인, 공정.
- [0446] 82. 구현예 78 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 식 2c의 화합물을 생산하는, 공정:



- [0447]
- [0448] 83. 구현예 82에 있어서, 빌스마이어 시약과 반응시킨 후, 식 2c의 화합물을 식 M^+X^- 의 염과 반응시켰으며, 여기

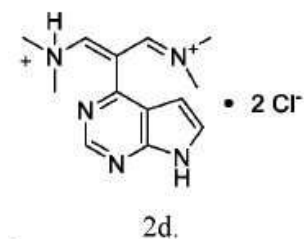
서 M^+ 는 반대 양이온인, 공정.

- [0449] 84. 구현예 78 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 빌스마이어 시약은 디메틸포름아미드를 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.
- [0450] 85. 구현예 84에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 트리포스겐, 티오닐 클로라이드, 설퍼릴 클로라이드 및 포스포러스 펜타클로라이드로부터 선택되는, 공정.
- [0451] 86. 구현예 84에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 및 트리포스겐으로부터 선택되는, 공정.
- [0452] 87. 구현예 84에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드인, 공정.
- [0453] 88. 구현예 84에 있어서, 염소화제는 포스포러스 옥시클로라이드인, 공정.
- [0454] 89. 구현예 84에 있어서, 염소화제는 트리포스겐인, 공정.
- [0455] 90. 구현예 84 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 5 몰 당량의 염소화제가 이용되는, 공정.
- [0456] 91. 구현예 84 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 4 몰 당량의 염소화제가 이용되는, 공정.
- [0457] 92. 구현예 84 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 염소화제가 이용되는, 공정.
- [0458] 93. 구현예 78 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 10 내지 약 25 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용되는, 공정.
- [0459] 94. 구현예 78 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 10 내지 약 20 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용되는, 공정.
- [0460] 95. 구현예 78 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 10 내지 약 15 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용되는, 공정.
- [0461] 96. 구현예 78 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 11 내지 약 14 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용되는, 공정.
- [0462] 97. 구현예 78 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염에 대해 약 11 내지 약 13 몰 당량의 디메틸포름아미드가 이용되는, 공정.
- [0463] 98. 구현예 78 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 빌스마이어 시약의 제조는 용매 성분 S3에서 수행되는, 공정.
- [0464] 99. 구현예 98에 있어서, 용매 성분 S3은 유기 용매를 포함하는, 공정.
- [0465] 100. 구현예 98 또는 99에 있어서, 용매 성분 S3은 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.
- [0466] 101. 구현예 98 내지 100 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S3은 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 또는 이들의 조합을 포함하는, 공정.
- [0467] 102. 구현예 78 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 빌스마이어 시약은 약 -10°C 내지 약 60°C 의 온도에서 제조되는, 공정.
- [0468] 103. 구현예 78 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 빌스마이어 시약은 약 -10°C 내지 약 30°C 의 온도에서 제조되는, 공정.
- [0469] 104. 구현예 78 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 빌스마이어 시약은 약 실온 내지 약 60°C 의 온도에서 제조되는, 공정.
- [0470] 105. 구현예 78 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염을 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 약 40°C 내지 약 100°C 의 온도에서 수행되는, 공정.
- [0471] 106. 구현예 78 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염을 빌스마이어 시약과

반응시키는 단계는 약 70℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행되는, 공정.

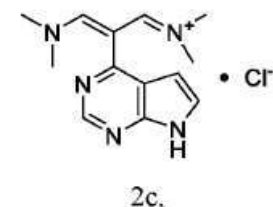
[0472] 107. 구현예 78 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 식 1a 또는 5a의 화합물 또는 이의 염을 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계는 약 40℃ 내지 약 60℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0473] 108. 구현예 78 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계의 생성물은 식 2d를 갖는, 공정:



[0474]

[0475] 109. 구현예 1 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 식 2a의 염은 식 2c의 염을 식 M^+X^- 의 염과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 형성되며,



[0476]

[0477] 여기서

[0478] M^+ 는 반대 양이온이고;

[0479] X^- 는 Cl^- 이외의 반대 음이온인, 공정.

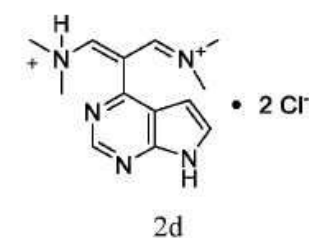
[0480] 110. 구현예 109에 있어서, M^+ 는 알칼리 금속 반대 양이온인, 공정.

[0481] 111. 구현예 109 또는 110에 있어서, M^+ 는 Li^+ , Na^+ 또는 K^+ 인, 공정.

[0482] 112. 구현예 109 또는 110에 있어서, M^+ 는 Na^+ 인, 공정.

[0483] 113. 구현예 109 내지 112 중 어느 하나에 있어서, X^- 는 Br^- , I^- , BF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , 또는 ClO_4^- 로부터 선택되는, 공정.

[0484] 114. 구현예 109 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 식 2c의 염은 식 2d의 염을 염기와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 생산되는, 공정:

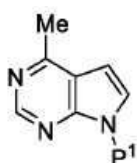


[0485]

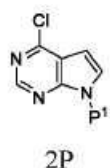
[0486] 115. 구현예 114에 있어서, 식 2b의 화합물은 식 2d의 염을 염기 B2와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

[0487] 116. 구현예 115에 있어서, (i) 식 2d의 염을 염기 B2와 반응시키는 단계 및 (ii) 식 2a의 염을 식 3의 화합물과 반응시키는 단계는 단일 포트에서 수행되는, 공정.

- [0488] 117. 구현예 115 또는 116에 있어서, 식 2d의 염을 염기 B2와 반응시키는 단계는 물을 포함하는 용매 성분에서 수행되는, 공정.
- [0489] 118. 구현예 115 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 염기 B2는 강염기인, 공정.
- [0490] 119. 구현예 115 내지 118 중 어느 하나에 있어서, 염기 B2는 수산화물 염기인, 공정.
- [0491] 120. 구현예 115 내지 119 중 어느 하나에 있어서, 염기 B2는 알칼리 금속 수산화물인, 공정.
- [0492] 121. 구현예 115 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 염기 B2는 수산화나트륨인, 공정.
- [0493] 122. 구현예 115 내지 121 중 어느 하나에 있어서, 식 2d의 염을 염기 B2와 반응시키는 단계는 약 -10°C 내지 약 15°C 의 온도에서 수행되는, 공정.
- [0494] 123. 구현예 78 및 84 내지 122 중 어느 하나에 있어서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 히드로클로라이드인, 공정.
- [0495] 124. 구현예 78 및 84 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 1aP의 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,

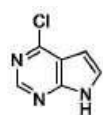


- [0496]
- [0497] 1aP,
- [0498] 여기서 P^1 은 아미노 보호기인, 공정.
- [0499] 125. 구현예 124에 있어서, P^1 은 $(R^1)_3\text{Si}$ 로부터 선택되며, 여기서 R^1 은 C_{1-6} 알킬인, 공정.
- [0500] 126. 구현예 125에 있어서, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸인, 공정.
- [0501] 127. 구현예 124에 있어서, P^1 은 t-부틸디메틸실릴인, 공정.
- [0502] 128. 구현예 124 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 탈보호하는 단계는 식 1aP의 화합물을 염기 B3과 반응시킴으로써 수행되는, 공정.
- [0503] 129. 구현예 128에 있어서, 염기 B3은 수산화물 염기인, 공정.
- [0504] 130. 구현예 128 또는 129에 있어서, 염기 B3은 수산화암모늄인, 공정.
- [0505] 131. 구현예 128 내지 130 중 어느 하나에 있어서, 탈보호하는 단계는 용매 성분 S4에서 수행되는, 공정.
- [0506] 132. 구현예 131에 있어서, 용매 성분 S4는 극성 양성자성 용매를 포함하는, 공정.
- [0507] 133. 구현예 131 또는 132에 있어서, 용매 성분 S4는 알코올을 포함하는, 공정.
- [0508] 134. 구현예 131 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S4는 식 C_{1-6} 알킬-OH를 포함하는, 공정.
- [0509] 135. 구현예 131 내지 134 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S4는 메탄올을 포함하는, 공정.
- [0510] 136. 구현예 124 내지 135 중 어느 하나에 있어서, 식 1aP의 화합물은 식 2P의 화합물을 그리나르 촉매의 존재 하에 MeMgBr 과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



- [0511]

- [0512] 여기서 P^1 은 아미노 보호기인, 공정.
- [0513] 137. 구현예 136에 있어서, 촉매는 철 촉매인, 공정.
- [0514] 138. 구현예 137에 있어서, 철 촉매는 철(III) 아세틸아세토네이트인, 공정.
- [0515] 139. 구현예 136 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 식 2P의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 MeMgCl이 이용되는, 공정.
- [0516] 140. 구현예 136 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 식 2P의 화합물에 대해 약 1% 내지 약 10% 몰 당량의 촉매가 이용되는, 공정.
- [0517] 141. 구현예 136 내지 140 중 어느 하나에 있어서, 식 2P 화합물을 MeMgCl과 반응시키는 단계는 용매 성분 S5에서 수행되는, 공정.
- [0518] 142. 구현예 141에 있어서, 용매 성분 S5는 디- C_{1-6} 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함하는, 공정.
- [0519] 143. 구현예 141 또는 142에 있어서, 용매 성분 S5는 테트라히드로푸란을 포함하는, 공정.
- [0520] 144. 구현예 136 내지 143 중 어느 하나에 있어서, 화합물 식 2P를 MeMgCl과 반응시키는 단계는 약 -10°C 내지 약 30°C 의 온도에서 수행되는, 공정.
- [0521] 145. 구현예 136 내지 144 중 어느 하나에 있어서, 식 2P의 화합물은 식 12a의 화합물을 보호하여 식 2P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



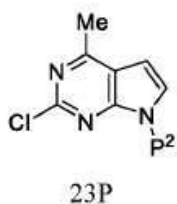
12a

- [0522] .
- [0523] 146. 구현예 145에 있어서, 보호하는 단계는 식 12a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P^1-Y 와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 Y는 할로인, 공정.
- [0524] 147. 구현예 146에 있어서, P^1-Y 는 $(R^1)_3Si-Y$ 이며, 여기서 Y는 할로이고 R^1 은 C_{1-6} 알킬인, 공정.
- [0525] 148. 구현예 147에 있어서, P^1 은 $(R^1)_3Si$ 이며, 여기서 R^1 은 C_{1-6} 알킬인, 공정.
- [0526] 149. 구현예 147 또는 148에 있어서, R^1 은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸인, 공정.
- [0527] 150. 구현예 146에 있어서, P^1 은 t-부틸디메틸실릴인, 공정.
- [0528] 151. 구현예 146 내지 150 중 어느 하나에 있어서, 알칼리 금속 수소화물은 수소화나트륨인, 공정.
- [0529] 152. 구현예 146 내지 151 중 어느 하나에 있어서, 식 12a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 알칼리 금속 수소화물이 이용되는, 공정.
- [0530] 153. 구현예 146 내지 152 중 어느 하나에 있어서, 식 12a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 P^1-Y 가 이용되는, 공정.
- [0531] 154. 구현예 146 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 식 12a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P^1-Y 와 반응시키는 단계는 약 -10°C 내지 약 20°C 의 온도에서 수행되는, 공정.
- [0532] 155. 구현예 146 내지 154 중 어느 하나에 있어서, 식 12a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P^1-Y 와 반응시키는 단계는 용매 성분 S6에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S6은 유기 용매를 포함하는, 공정.
- [0533] 156. 구현예 155에 있어서, 용매 성분 S6은 디- C_{1-6} 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함

하는, 공정.

[0534] 157. 구현예 155 또는 156에 있어서, 용매 성분 S6은 테트라히드로푸란을 포함하는, 공정.

[0535] 158. 구현예 78 및 84 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 23P의 화합물을 환원시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



[0536] ,

[0537] 여기서 P²는 아미노 보호기인, 공정.

[0538] 159. 구현예 158에 있어서, 식 23P의 화합물을 환원시키는 단계는 촉매의 존재 하에 식 23P의 화합물을 수소 가스와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 달성되는, 공정.

[0539] 160. 구현예 159에 있어서, 촉매는 탄소 상의 Pd⁰인, 공정.

[0540] 161. 구현예 159 또는 160에 있어서, 식 23P의 화합물에 대한 촉매의 양은 중량 기준으로 약 5% 내지 약 15%인, 공정.

[0541] 162. 구현예 159 내지 161 중 어느 하나에 있어서, 식 23P의 화합물을 수소 및 촉매와 반응시키는 단계는 약 40℃ 내지 약 70℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0542] 163. 구현예 159 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 식 23aP의 화합물을 수소 및 촉매와 반응시키는 단계는 용매 성분 S7에서 수행되는, 공정.

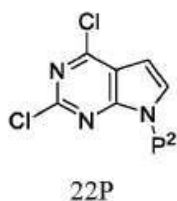
[0543] 164. 구현예 163에 있어서, 용매 성분 S7은 극성 양성자성 용매를 포함하는, 공정.

[0544] 165. 구현예 163 또는 164에 있어서, 용매 성분 S7은 알코올을 포함하는, 공정.

[0545] 166. 구현예 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S7은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함하는, 공정.

[0546] 167. 구현예 163 내지 166 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S7은 메탄올을 포함하는, 공정.

[0547] 168. 구현예 158 내지 167 중 어느 하나에 있어서, 식 23P의 화합물은 식 22P의 화합물을 그리냐르 촉매의 존재 하에 MeMgBr과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



[0548] ,

[0549] 여기서 P²는 아미노 보호기인, 공정.

[0550] 169. 구현예 168에 있어서, 촉매는 철 촉매인, 공정.

[0551] 170. 구현예 169에 있어서, 철 촉매는 철(III) 아세틸아세토네이트인, 공정.

[0552] 171. 구현예 168 내지 170 중 어느 하나에 있어서, 식 22P의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 MeMgCl이 이용되는, 공정.

[0553] 172. 구현예 168 내지 171 중 어느 하나에 있어서, 식 22P의 화합물에 대해 약 1% 내지 약 10% 몰 당량의 촉매가 이용되는, 공정.

[0554] 173. 구현예 168 내지 172 중 어느 하나에 있어서, 식 22P 화합물을 MeMgCl과 반응시키는 단계는 용매 성분 S8

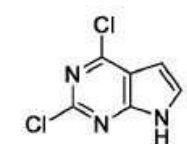
에서 수행되는, 공정.

[0555] 174. 구현예 173에 있어서, 용매 성분 S8은 디-C₁₋₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함하는, 공정.

[0556] 175. 구현예 173 또는 174에 있어서, 용매 성분 S8은 테트라히드로푸란을 포함하는, 공정.

[0557] 176. 구현예 168 내지 175 중 어느 하나에 있어서, 화합물 식 2P를 MeMgCl과 반응시키는 단계는 약 -10℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0558] 177. 구현예 168 내지 176 중 어느 하나에 있어서, 식 22P의 화합물은 식 22a의 화합물을 보호하여 식 22P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



[0559]

[0560] 22a.

[0561] 178. 구현예 177에 있어서, 보호하는 단계는 식 22a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P²-Y와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 Y는 할로인, 공정.

[0562] 179. 구현예 178에 있어서, P²는 (R¹)₃Si이며, 여기서 R₁은 C₁₋₆ 알킬인, 공정.

[0563] 180. 구현예 179에 있어서, R¹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 또는 t-부틸인, 공정.

[0564] 181. 구현예 178에 있어서, P²는 t-부틸디메틸실릴인, 공정.

[0565] 182. 구현예 178 내지 181 중 어느 하나에 있어서, 알칼리 금속 수소화물은 수소화나트륨인, 공정.

[0566] 183. 구현예 178 내지 182 중 어느 하나에 있어서, 식 22a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 알칼리 금속 수소화물이 이용되는, 공정.

[0567] 184. 구현예 178 내지 183 중 어느 하나에 있어서, 식 22a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 P²-Y가 이용되는, 공정.

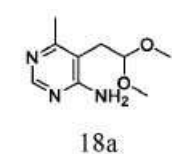
[0568] 185. 구현예 178 내지 184 중 어느 하나에 있어서, 식 22a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P²-Y와 반응시키는 단계는 약 -10℃ 내지 약 20℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0569] 186. 구현예 178 내지 185 중 어느 하나에 있어서, 식 22a의 화합물을 알칼리 금속 수소화물 및 P²-Y와 반응시키는 단계는 용매 성분 S9에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S9는 유기 용매를 포함하는, 공정.

[0570] 187. 구현예 186에 있어서, 용매 성분 S9는 디-C₁₋₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함하는, 공정.

[0571] 188. 구현예 186 또는 187에 있어서, 용매 성분 S9는 테트라히드로푸란을 포함하는, 공정.

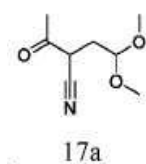
[0572] 189. 구현예 78 및 84 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 식 1a의 화합물 또는 이의 염은 식 18a의 화합물을 산 A1과 반응시켜 식 1a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



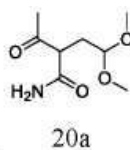
[0573]

[0574] 190. 구현예 189에 있어서, 산 A1은 강산인, 공정.

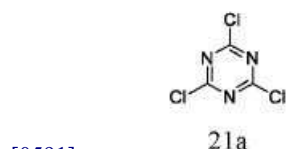
- [0575] 191. 구현예 189 또는 190에 있어서, 산 A1은 염산인, 공정.
- [0576] 192. 구현예 189 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 식 18a의 화합물을 산 A1와 반응시키는 단계는 용매 성분 S10에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S10은 극성 양성자성 용매를 포함하는, 공정.
- [0577] 193. 구현예 192에 있어서, 용매 성분 S10은 알코올을 포함하는, 공정.
- [0578] 194. 구현예 192 또는 193에 있어서, 용매 성분 S10은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함하는, 공정.
- [0579] 195. 구현예 192 내지 194 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S10은 이소프로필 알코올을 포함하는, 공정.
- [0580] 196. 구현예 189 내지 195 중 어느 하나에 있어서, 식 18a의 화합물 또는 이의 염은 식 17a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 트리에틸 오르토포르메이트와 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



- [0581] 197. 구현예 196에 있어서, 식 17a의 화합물에 대해 약 10 내지 약 15 몰 당량의 포름아미딘 아세테이트가 이용되고, 이는 약 10 내지 약 15인, 공정.
- [0583] 198. 구현예 196 또는 197에 있어서, 식 17a의 화합물에 대해 약 6 내지 약 10 몰 당량의 트리에틸 오르토포르메이트가 이용되는, 공정.
- [0584] 199. 구현예 196 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 식 17a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 트리에틸 오르토포르메이트와 반응시키는 단계는 약 100℃ 내지 약 150℃의 온도에서 수행되는, 공정.
- [0585] 200. 구현예 196 내지 199 중 어느 하나에 있어서, 식 17a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 트리에틸 오르토포르메이트와 반응시키는 단계는 용매 성분 S11에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S11은 극성 양성자성 용매를 포함하는, 공정.
- [0586] 201. 구현예 200에 있어서, 용매 성분 S11은 알코올을 포함하는, 공정.
- [0587] 202. 구현예 200 또는 201에 있어서, 용매 성분 S11은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함하는, 공정.
- [0588] 203. 구현예 200 내지 202 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S11은 1-부탄올을 포함하는, 공정.
- [0589] 204. 구현예 196 내지 203 중 어느 하나에 있어서, 식 17a의 화합물 또는 이의 염은 식 20a의 화합물을 식 21a의 화합물과 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



[0590] 205. 구현예 204에 있어서, 식 20a의 화합물에 대해 약 0.4 내지 약 1 몰 당량의 식 21a의 화합물이 이용되는, 공정.



- [0591] 206. 구현예 204 또는 205에 있어서, 식 20a의 화합물을 식 21a의 화합물과 반응시키는 단계는 실온에서 수행되는, 공정.
- [0593] 207. 구현예 204 내지 206 중 어느 하나에 있어서, 식 20a의 화합물을 식 21a의 화합물과 반응시키는 단계는 용

매 성분 S12에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S12는 극성 비양자성 용매를 포함하는, 공정.

[0595] 208. 구현예 207에 있어서, 용매 성분 S12는 디메틸포름아미드를 포함하는, 공정.

[0596] 209. 구현예 204 내지 208 중 어느 하나에 있어서, 식 20a의 화합물 또는 이의 염은 식 19a의 화합물을 브로모-1,1-디메톡시에탄 및 염기 B4와 반응시켜 식 20a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



19a

[0597] 210. 구현예 209에 있어서, 염기 B4는 알칼리 금속 탄산염인, 공정.

[0599] 211. 구현예 209 또는 210에 있어서, 염기 B4는 탄산세슘인, 공정.

[0600] 212. 구현예 209 내지 211 중 어느 하나에 있어서, 식 19a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 염기 B4가 이용되는, 공정.

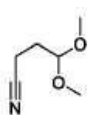
[0601] 213. 구현예 209 내지 212 중 어느 하나에 있어서, 식 19a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 브로모-1,1-디메톡시에탄이 이용되는, 공정.

[0602] 214. 구현예 209 내지 213 중 어느 하나에 있어서, 식 19a의 화합물을 브로모-1,1-디메톡시에탄과 반응시키는 단계는 약 70℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0603] 215. 구현예 209 내지 214 중 어느 하나에 있어서, 식 19a의 화합물을 브로모-1,1-디메톡시에탄과 반응시키는 단계는 용매 성분 S13에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S13은 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.

[0604] 216. 구현예 215에 있어서, 용매 성분 S13은 디메틸포름아미드인, 공정.

[0605] 217. 구현예 209 내지 216 중 어느 하나에 있어서, 식 17a의 화합물 또는 이의 염은 식 16a의 화합물을 에틸 아세테이트 및 염기 B5와 반응시켜 식 17a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



16a

[0606] 218. 구현예 217에 있어서, 염기 B5는 알칼리 금속 알콕사이드인, 공정.

[0608] 219. 구현예 217 또는 218에 있어서, 염기 B5는 칼륨 tert-부톡사이드인, 공정.

[0609] 220. 구현예 217 내지 219 중 어느 하나에 있어서, 식 16a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 염기 B5가 이용되는, 공정.

[0610] 221. 구현예 217 내지 220 중 어느 하나에 있어서, 식 16a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 에틸 아세테이트가 이용되는, 공정.

[0611] 222. 구현예 217 내지 221 중 어느 하나에 있어서, 식 17a의 화합물을 에틸 아세테이트 및 염기 B5와 반응시키는 단계는 실온에서 수행되는, 공정.

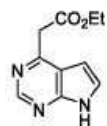
[0612] 223. 구현예 217 내지 222 중 어느 하나에 있어서, 식 17a의 화합물을 에틸 아세테이트 및 염기 B5와 반응시키는 단계는 용매 성분 S14에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S14는 유기 용매를 포함하는, 공정.

[0613] 224. 구현예 223에 있어서, 용매 성분 S14는 디-C₁₋₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함하는, 공정.

[0614] 225. 구현예 223 또는 224에 있어서, 용매 성분 S14는 테트라히드로푸란을 포함하는, 공정.

[0615] 226. 구현예 79 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 염기 B6의 존재 하에 물 중에

서 식 27a의 화합물을 가수분해하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



27a

[0616]

227. 구현예 226에 있어서, 염기 B6은 알칼리 금속 수산화물인, 공정.

[0617]

228. 구현예 227에 있어서, 염기 B6은 수산화나트륨인, 공정.

[0618]

229. 구현예 226 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 식 27a의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 염기 B6이 이용되는, 공정.

[0619]

230. 구현예 226 내지 229 중 어느 하나에 있어서, 식 27a의 화합물을 가수분해하는 단계는 실온에서 수행되는, 공정.

[0620]

231. 구현예 226 내지 230 중 어느 하나에 있어서, 식 27a의 화합물을 가수분해하는 단계는 용매 성분 S15에서 수행되고, 여기서 용매 성분 S15는 유기 용매를 포함하는, 공정.

[0621]

232. 구현예 231에 있어서, 용매 성분 S15는 테트라히드로푸란, 아세톤, 또는 이들의 조합을 포함하는, 공정.

[0622]

233. 구현예 79 내지 90, 98 내지 104, 108, 및 226 내지 232 중 어느 하나에 있어서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 식 5a의 화합물의 소듐 염인, 공정.

[0623]

234. 구현예 79 내지 90, 98 내지 104, 108, 및 226 내지 233 중 어느 하나에 있어서, 식 5a의 화합물 또는 이의 염은 식 5a의 화합물인, 공정.

[0624]

235. 구현예 234에 있어서, 식 5a의 화합물은 식 5a의 화합물의 소듐 염을 강산 A2와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

[0625]

236. 구현예 235에 있어서, 강산 A2는 염산인, 공정.

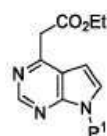
[0626]

237. 구현예 235 또는 236에 있어서, (a) 식 5a의 화합물의 소듐 염을 강산 A2와 반응시키는 단계 및 (b) 식 27a의 화합물의 소듐 염을 가수분해하는 단계는 단일 포트에서 수행되는, 공정.

[0627]

238. 구현예 226 내지 237 중 어느 하나에 있어서, 식 27a의 화합물은 식 26P의 화합물을 강산 A3과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,

[0628]



26P

[0629]

여기서 P¹은 아미노 보호기인, 공정.

[0630]

239. 구현예 238에 있어서, P¹은 p-톨루엔설폰닐인, 공정.

[0631]

240. 구현예 238 또는 239에 있어서, A3은 염산인, 공정.

[0632]

241. 구현예 238 내지 240 중 어느 하나에 있어서, 식 26P의 화합물을 강산 A3과 반응시키는 단계는 실온에서 수행되는, 공정.

[0633]

242. 구현예 238 내지 241 중 어느 하나에 있어서, 식 26P의 화합물을 강산 A3과 반응시키는 단계는 용매 성분 S16에서 수행되는, 공정.

[0634]

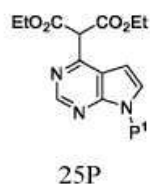
243. 구현예 242에 있어서, 용매 성분 S16은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함하는, 공정.

[0635]

244. 구현예 242 또는 243에 있어서, 용매 성분 S16은 에탄올을 포함하는, 공정.

[0636]

[0637] 245. 구현예 238 내지 244 중 어느 하나에 있어서, 식 26P의 화합물은 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B8과 반응시켜 식 26P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,



[0638]

[0639] 여기서 P¹은 아미노 보호기인, 공정.

[0640] 246. 구현예 245에 있어서, 식 25P의 화합물에 대해 약 0.1 몰 당량의 알칼리 금속 알콕사이드 B8이 이용되는, 공정.

[0641] 247. 구현예 245 또는 246에 있어서, 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B8과 반응시키는 단계는 실온에서 수행되는, 공정.

[0642] 248. 구현예 245 내지 247 중 어느 하나에 있어서, 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B8과 반응시키는 단계는 용매 성분 S17에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S17은 극성 양성자성 용매를 포함하는, 공정.

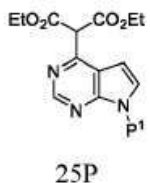
[0643] 249. 구현예 245 내지 248 중 어느 하나에 있어서, 알칼리 금속 알콕사이드 B8은 소듐 에톡사이드인, 공정.

[0644] 250. 구현예 248 또는 249에 있어서, 용매 성분 S17은 알코올을 포함하는, 공정.

[0645] 251. 구현예 248 내지 250 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S17은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함하는, 공정.

[0646] 252. 구현예 248 내지 250 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S17은 에탄올을 포함하는, 공정.

[0647] 253. 구현예 226 내지 237 중 어느 하나에 있어서, 식 27a의 화합물은 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B9와 반응시켜 식 27a의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



[0648]

[0649] 254. 구현예 253에 있어서, 식 25P의 화합물에 대해 약 1 내지 약 2 몰 당량의 알칼리 금속 알콕사이드 B9가 이용되는, 공정.

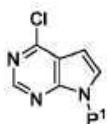
[0650] 255. 구현예 253에 있어서, 식 25P의 화합물에 대해 약 1 몰 당량의 알칼리 금속 알콕사이드 B9가 이용되는, 공정.

[0651] 256. 구현예 253 내지 255 중 어느 하나에 있어서, 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B9와 반응시키는 단계는 약 50℃ 내지 약 80℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0652] 257. 구현예 253 내지 256 중 어느 하나에 있어서, 식 25P의 화합물을 알칼리 금속 알콕사이드 B9와 반응시키는 단계는 용매 성분 S18에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S18은 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함하는, 공정.

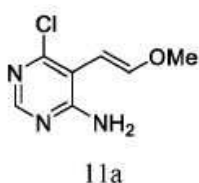
[0653] 258. 구현예 257에 있어서, 용매 성분 S18은 에탄올을 포함하는, 공정.

[0654] 259. 구현예 253 내지 258 중 어느 하나에 있어서, 식 25P의 화합물은 식 2P의 화합물을 디에틸 말로네이트 및 염기 B10과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되며,

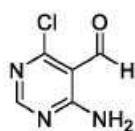


[0655]

- [0656] 2P,
- [0657] 여기서 P^1 은 아미노 보호기인, 공정.
- [0658] 260. 구현예 259에 있어서, 염기 B10은 알칼리 금속 탄산염인, 공정.
- [0659] 261. 구현예 259 또는 260에 있어서, 염기 B10은 탄산세슘인, 공정.
- [0660] 262. 구현예 259 내지 261 중 어느 하나에 있어서, 식 2P의 화합물을 염기 B10과 반응시키는 단계는 약 40℃ 내지 약 70℃의 온도에서 수행되는, 공정.
- [0661] 263. 구현예 259 내지 262 중 어느 하나에 있어서, 식 2P의 화합물을 염기 B10과 반응시키는 단계는 용매 성분 S19에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S19는 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.
- [0662] 264. 구현예 263에 있어서, 용매 성분 S19는 디메틸포름아미드를 포함하는, 공정.
- [0663] 265. 구현예 259 내지 264 중 어느 하나에 있어서, 식 2P의 화합물은 식 12a의 화합물을 보호하여 식 2P의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.
- [0664] 266. 구현예 265에 있어서, 보호하는 단계는 식 12a의 화합물을 염기 B11 및 P^1-Y 와 반응시키는 단계를 포함하며, 여기서 Y는 할로인, 공정.
- [0665] 267. 구현예 266에 있어서, P^1 은 p-톨루엔설폰일인, 공정.
- [0666] 268. 구현예 266 또는 267에 있어서, 염기 B11은 알칼리 금속 수산화물인, 공정.
- [0667] 269. 구현예 266 내지 268 중 어느 하나에 있어서, 염기 B11은 수산화나트륨인, 공정.
- [0668] 270. 구현예 266 내지 268 중 어느 하나에 있어서, 보호하는 단계는 식 12a의 화합물을 염기 B11과 반응시키는 단계를 포함하고, 이는 용매 성분 S20에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S20은 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.
- [0669] 271. 구현예 270에 있어서, 용매 성분 S20은 아세톤을 포함하는, 공정.
- [0670] 272. 구현예 145 내지 271 중 어느 하나에 있어서, 식 12a의 화합물은 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 강산 A4와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



- [0671] .
- [0672] 273. 구현예 272에 있어서, 강산 A4는 염산인, 공정.
- [0673] 274. 구현예 272 또는 273에 있어서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 강산 A4와 반응시키는 단계는 용매 성분 S21에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S21은 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.
- [0674] 275. 구현예 274에 있어서, 용매 성분 S21은 디-C₁₋₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함하는, 공정.
- [0675] 276. 구현예 274 또는 275에 있어서, 용매 성분 S21은 테트라히드로푸란을 포함하는, 공정.
- [0676] 277. 구현예 272 내지 276 중 어느 하나에 있어서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 강산 A4와 반응시키는 단계는 테트라히드로푸란의 환류 온도에서 수행되는, 공정.
- [0677] 278. 구현예 272 내지 277 중 어느 하나에 있어서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염은 식 10a의 화합물 또는 이의 염을 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 및 염기 B12와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



10a

[0678]

[0679]

[0680]

[0681]

[0682]

[0683]

[0684]

[0685]

279. 구현예 278에 있어서, 염기 B12는 알칼리 금속 알콕사이드인, 공정.

280. 구현예 278 또는 279에 있어서, 염기 B12는 칼륨 t-부톡사이드인, 공정.

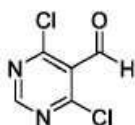
281. 구현예 278 내지 280 중 어느 하나에 있어서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 및 염기 B12와 반응시키는 단계는 약 10℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행되는, 공정.

282. 구현예 278 내지 281 중 어느 하나에 있어서, 식 11a의 화합물 또는 이의 염을 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드 및 염기 B12와 반응시키는 단계는 용매 성분 S22에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S22는 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.

283. 구현예 282에 있어서, 용매 성분 S22는 디-C₁₋₆ 알킬 에테르 또는 4-10원 헤테로사이클로알킬 에테르를 포함하는, 공정.

284. 구현예 282 또는 283에 있어서, 용매 성분 S22는 테트라히드로푸란을 포함하는, 공정.

285. 구현예 278 내지 284 중 어느 하나에 있어서, 식 10a의 화합물 또는 이의 염은 식 9a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



9a

[0686]

[0687]

[0688]

[0689]

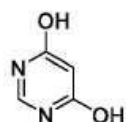
[0690]

286. 구현예 285에 있어서, 식 9a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계는 약 40℃ 내지 약 70℃의 온도에서 수행되는, 공정.

287. 구현예 285 또는 286에 있어서, 식 9a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계는 용매 성분 S23에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S23은 유기 용매를 포함하는, 공정.

288. 구현예 287에 있어서, 용매 성분 S23은 톨루엔을 포함하는, 공정.

289. 구현예 285 내지 288 중 어느 하나에 있어서, 식 9a의 화합물은 식 8a의 화합물을 디메틸포름아미드로부터 형성된 빌스마이어 시약과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



8a

[0691]

[0692]

[0693]

[0694]

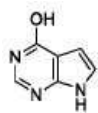
[0695]

290. 구현예 289에 있어서, 빌스마이어 시약은 디메틸포름아미드를 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

291. 구현예 290에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 트리포스겐, 티오닐 클로라이드, 설퍼릴 클로라이드 및 포스포러스 펜타클로라이드로부터 선택되는, 공정.

292. 구현예 290에 있어서, 염소화제는 포스포러스 옥시클로라이드인, 공정.

293. 구현예 289 내지 292 중 어느 하나에 있어서, 식 12a의 화합물은 식 15a의 화합물을 염소화제와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



15a

[0696]

[0697]

294. 구현예 293에 있어서, 염소화제는 옥살릴 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드, 트리포스젠, 티오닐 클로라이드, 설퍼릴 클로라이드 및 포스포러스 펜타클로라이드로부터 선택되는, 공정.

[0698]

295. 구현예 294에 있어서, 염소화제는 포스포러스 옥시클로라이드인, 공정.

[0699]

296. 구현예 293 내지 295 중 어느 하나에 있어서, 식 15a의 화합물을 염소화제와 반응시키는 단계는 약 50℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0700]

297. 구현예 293 내지 296 중 어느 하나에 있어서, 식 15a의 화합물을 암모니아와 반응시키는 단계는 용매 성분 S24에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S24는 유기 용매를 포함하는, 공정.

[0701]

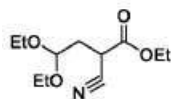
298. 구현예 297에 있어서, 용매 성분 S24는 톨루엔을 포함하는, 공정.

[0702]

299. 구현예 293 내지 298 중 어느 하나에 있어서, 식 15a의 화합물은

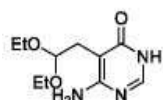
[0703]

(i) 식 14a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 알칼리 금속 수산화물과 반응시켜 식 14aa의 화합물을 생성하는 단계,



14a

[0704]



[0705]

[0706]

14aa; 및

[0707]

(ii) 식 14aa의 화합물을 강산 A4와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정.

[0708]

300. 구현예 299에 있어서, 알칼리 금속 수산화물은 소듐 에톡사이드인, 공정.

[0709]

301. 구현예 299 또는 300에 있어서, 식 14a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 알칼리 금속 수산화물과 반응시키는 단계는 약 50℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0710]

302. 구현예 299 내지 301 중 어느 하나에 있어서, 식 14a의 화합물을 포름아미딘 아세테이트 및 알칼리 금속 수산화물과 반응시키는 단계는 용매 성분 S25에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S25는 극성 양성자성 용매를 포함하는, 공정.

[0711]

303. 구현예 302에 있어서, 용매 성분 S25는 알코올을 포함하는, 공정.

[0712]

304. 구현예 302 또는 303에 있어서, 용매 성분 S25는 식 C₁₋₆ 알킬-OH를 포함하는, 공정.

[0713]

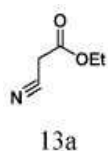
305. 구현예 302 내지 304 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S25는 에탄올을 포함하는, 공정.

[0714]

306. 구현예 299 내지 305 중 어느 하나에 있어서, 강산 A4는 염산인, 공정.

[0715]

307. 구현예 299 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 식 14a의 화합물은 식 13a의 화합물을 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 및 소듐 tert-아밀옥사이드와 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



[0716]

[0717]

308. 구현예 307에 있어서, 식 13a의 화합물을 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 및 소듐 tert-아밀옥사이드와 반응시키는 단계는 약 80℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0718]

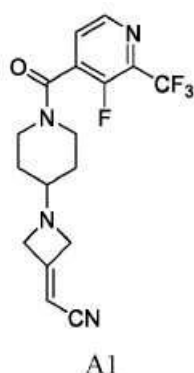
309. 구현예 307 또는 308에 있어서, 식 13a의 화합물을 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈 및 소듐 tert-아밀옥사이드와 반응시키는 단계는 용매 성분 S26에서 수행되며, 여기서 용매 성분 S26은 극성 비양성자성 용매를 포함하는, 공정.

[0719]

310. 구현예 309에 있어서, 용매 성분 S26은 디메틸설폭사이드를 포함하는, 공정.

[0720]

311. 구현예 1 내지 310 중 어느 하나에 있어서, 식 3의 화합물 또는 이의 염은 식 A1의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 형성되는, 공정:



[0721]

[0722]

312. 구현예 311에 있어서, 히드라진은 히드라진 수화물인, 공정.

[0723]

313. 구현예 311 또는 312에 있어서, 식 A1의 화합물에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 히드라진이 이용되는, 공정.

[0724]

314. 구현예 311 또는 312에 있어서, 식 A1의 화합물에 대해 약 1.5 내지 약 2.5 몰 당량의 히드라진이 이용되는, 공정.

[0725]

315. 구현예 311 또는 312에 있어서, 식 A1의 화합물에 대해 약 2 내지 약 2.2 몰 당량의 히드라진이 이용되는, 공정.

[0726]

316. 구현예 311 또는 312에 있어서, 식 A1의 화합물에 대해 약 2.1 몰 당량의 히드라진이 이용되는, 공정.

[0727]

317. 구현예 311 내지 316 중 어느 하나에 있어서, 식 A1의 화합물을 반응시키는 단계는 용매 성분 S27에서 수행되는, 공정.

[0728]

318. 구현예 317에 있어서, 용매 성분 S27은 유기 용매를 포함하는, 공정.

[0729]

319. 구현예 317 또는 318에 있어서, 용매 성분 S27은 비양성자성 유기 용매를 포함하는, 공정.

[0730]

320. 구현예 317 내지 319 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S27은 아세토니트릴을 포함하는, 공정.

[0731]

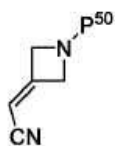
321. 구현예 311 내지 320 중 어느 하나에 있어서, 식 A1의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0732]

322. 구현예 311 내지 320 중 어느 하나에 있어서, 식 A1의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행되는, 공정.

[0733]

323. 구현예 311 내지 322 중 어느 하나에 있어서, 식 50의 화합물 또는 이의 염은 식 54의 화합물을 히드라진과 반응시켜 식 50의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:



54

[0734]

[0735] 324. 구현예 323에 있어서, 히드라진은 히드라진 수화물인, 공정.

[0736] 325. 구현예 323 또는 324에 있어서, 식 54의 화합물에 대해 약 1 내지 약 3 몰 당량의 히드라진이 이용되는, 공정.

[0737] 326. 구현예 323 또는 324에 있어서, 식 54의 화합물에 대해 약 1.5 내지 약 2.5 몰 당량의 히드라진이 이용되는, 공정.

[0738] 327. 구현예 323 또는 324에 있어서, 식 54의 화합물에 대해 약 2 내지 약 2.2 몰 당량의 히드라진이 이용되는, 공정.

[0739] 328. 구현예 323 또는 324에 있어서, 식 54의 화합물에 대해 약 2.1 몰 당량의 히드라진이 이용되는, 공정.

[0740] 329. 구현예 323 내지 328 중 어느 하나에 있어서, 식 54의 화합물을 반응시키는 단계는 용매 성분 S54에서 수행되는, 공정.

[0741] 330. 구현예 329에 있어서, 용매 성분 S54는 유기 용매를 포함하는, 공정

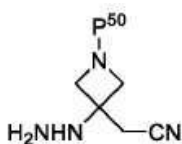
[0742] 331. 구현예 329 또는 330에 있어서, 용매 성분 S54는 비양자성 유기 용매를 포함하는, 공정.

[0743] 332. 구현예 329 내지 331 중 어느 하나에 있어서, 용매 성분 S54는 아세토니트릴을 포함하는, 공정.

[0744] 333. 구현예 323 내지 332 중 어느 하나에 있어서, 식 54의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계는 약 20℃ 내지 약 30℃의 온도에서 수행되는, 공정.

[0745] 334. 구현예 323 내지 332 중 어느 하나에 있어서, 식 54의 화합물을 히드라진과 반응시키는 단계는 주위 온도에서 수행되는, 공정.

[0746] 335. 하기 식 또는 이의 염을 갖는 식 50의 화합물로서,

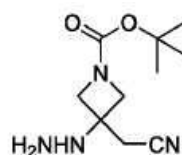


50

[0747]

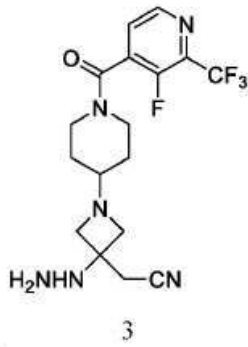
[0748] 여기서 P⁵⁰은 아미노 보호기인, 화합물.

[0749] 336. 구현예 335에 있어서, 하기 식 또는 이의 염을 갖는, 화합물:



[0750]

[0751] 337. 하기 식 또는 이의 염을 갖는 식 3의 화합물:



[0752]

[0753]

본 발명은 특정 실시예에 의해 보다 상세하게 설명될 것이다. 다음 실시예는 예시적인 목적으로 제공되며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 산출하도록 변경 또는 변형될 수 있는 다양한 중요하지 않은 파라미터를 쉽게 인식할 것이다.

[0754]

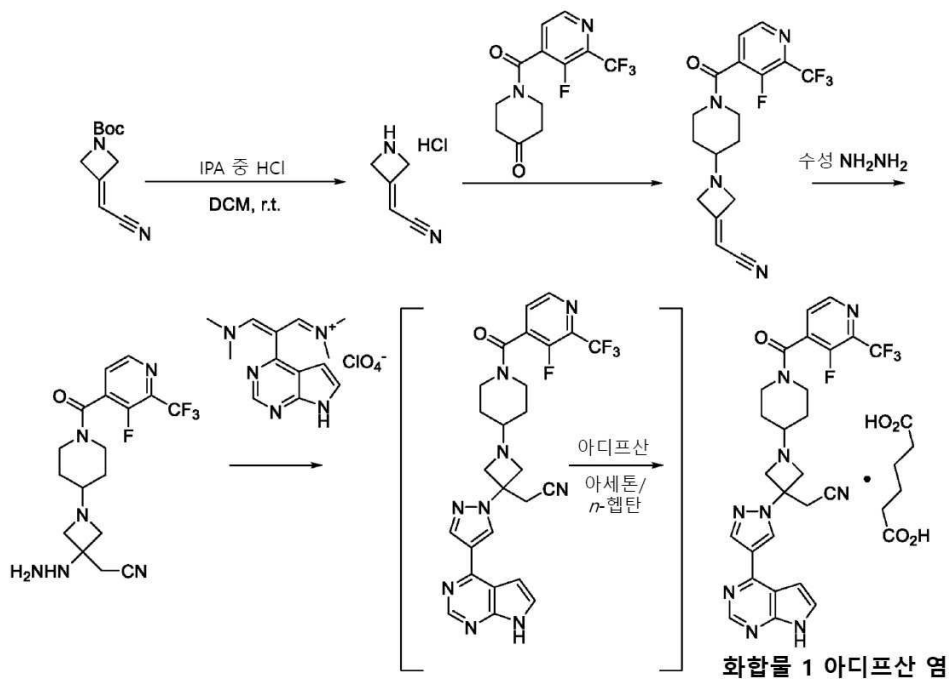
실시예

[0755]

2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아세트산-3-일)아세트나이트릴 및 이의 아디프산 염을 하기 반응식에 따라 제조하였다.

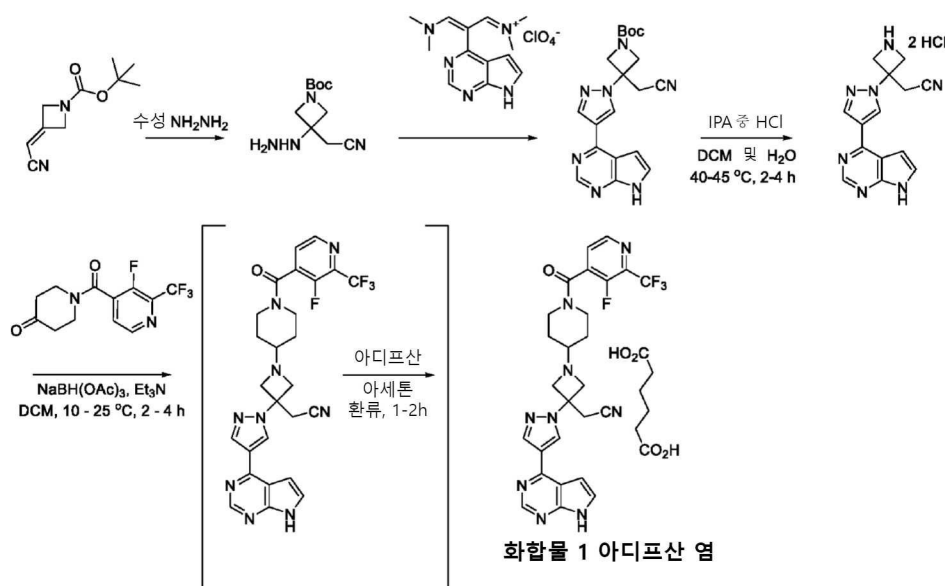
[0756]

반응식 1a.



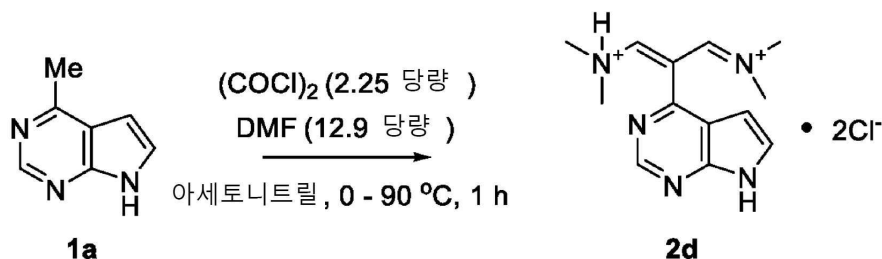
[0757]

[0758] 반응식 1b.



[0759]

[0760] 실시예 1. (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드 히드로클로라이드(화합물 2 클로라이드 히드로클로라이드)의 제조



[0761]

[0762] 무수 아세토니트릴(65mL) 중 옥살릴 클로라이드 용액(21.88g, 15.1mL, 169mmol, 2.25 당량)을 얼음 수조에서 0 - 5℃로 냉각하였다. 무수 DMF(70.8g, 75.0mL, 969mmol, 12.9 당량)를 용액에 적가하여 상응하는 빌스마이어 시약을 형성하였다. DMF를 첨가하는 동안, 내부 온도를 10℃ 미만으로 제어하였다. 얼음 배치를 제거하고 반응 혼합물을 40분에 걸쳐 서서히 주위 온도로 가온하였다. 메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(1a, 10.0g, 75.1mmol)을 주위 온도에서 한 부분으로 인-시츄에서 생성된 빌스마이어 시약에 고형물로서 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 5 - 10분 동안 교반하여 85 - 90℃로 가온되기 전에 완전히 혼합되도록 하였다. 반응 혼합물을 85 - 90℃에서 1시간 동안 교반한 후 주위 온도로 서서히 냉각하였다. 무수 테트라히드로푸란(THF, 100mL)을 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음 0 - 5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, THF와 MTBE의 1 대 1 혼합물(2 x 100mL)로 세척하고, 진공 하에서 항량으로 건조하여 원하는 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드 히드로클로라이드(2d, 24.38g, 이론치 23.72g, HPLC 변적% 기준 98.9%, NMR 기준 90.2중량%, 수율 92.6%)를 황색 내지 갈색 결정질 고형물(형태 I)로서 얻었고, 이는 6 - 7%의 DMF 및 아세토니트릴 및 1 - 2%의 물을 함유하고, 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. 화합물 2d의 경우: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.65 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.82 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125MHz) δ 163.8, 151.3, 147.6, 145.0, 132.1, 117.5, 102.9, 91.6, 48.9, 42.1 ppm; C₁₃H₁₉Cl₂N₅(MW, 화합물 2c의 경우 279.77 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) *m/e* 244.2(*M*⁺, 염기 피크).

[0763] 화합물 2d의 결정형 I를 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 특징화하였다.

[0764] X-선 분말 회절(XRPD): X-선 분말 회절(XRPD)을 Bruker D8 Advance ECO X-선 분말 회절계(XRPD) 기기로부터 취득하였다. XRPD에 대한 일반적인 실험 절차는 다음과 같다: (1) 1.5418Å에서의 구리 및 LYNXEYE™ 검출기의 X-선 방사; (2) 40kV, 25mA에서의 X-선 전력; (3) 샘플 분말을 제로-백그라운드 샘플 홀더에 분산시켰다. XRPD의 일반적인 측정 조건은 다음과 같다: 시작 각도 3도; 정지 각도 30도; 샘플링 0.015도; 및 스캔 속도 2도/min.

[0765] 화합물 2d의 형태 I를 XRPD 분석에 따라 결정질 고형물임을 확인하였다. 화합물 2d 결정형 I의 XRPD 패턴을 도 1에 나타내었고 피크 데이터는 표 1에 나타내었다.

[0766] 표 1. 화합물 2d 형태 I에 대한 XRPD 피크 데이터

2세타(°)	상대 강도(%)
7.4	14.9
9.2	1.9
11.0	3.4
11.5	0.8
12.5	40.1
13.1	11.4
14.1	28.9
14.6	34.0
15.0	10.2
15.5	1.0
15.9	17.3
17.3	2.8
17.7	18.4
18.5	57.3
19.0	10.2
19.5	0.6
20.5	19.1
20.8	42.2
21.1	3.2
21.3	1.8
22.2	53.8
23.0	15.9
23.1	3.6
24.1	11.5

[0767]

2세타(°)	상대 강도(%)
24.3	26.7
24.9	3.2
25.3	18.9
25.5	16.9
26.0	22.4
26.3	100
27.2	1.9
27.9	81.5
28.2	6.3
28.8	11.7
29.2	19.8
29.5	3.9

[0768]

[0769]

시차 주사 열량계(DSC): DSC는 오토샘플러를 갖는 TA 기기 시차 주사 열량계인, Discovery DSC2500에 의해 수득되었다. DSC 장비 조건은 다음과 같다: 10℃/min에서 20~300℃; Tzero 알루미늄 샘플 팬 및 뚜껑; 및 50mL/min의 질소 가스 흐름. 화합물 2d 결정형 I의 DSC 분석은 개시 온도가 55.6℃이고 최대 온도가 100.6℃인 하나의 흡열 피크를 나타내었다. 화합물 2d 결정형 I의 DSC 서모그램은 도 2에 제공된다.

[0770]

열중량 분석(TGA): TGA는 오토샘플러를 갖는 TA 기기 열중량 분석기인, Discovery TGA5500에 의해 수득되었다. TGA에 대한 일반적인 실험 조건은 다음과 같다: 10℃/min에서 25℃에서 300℃로 상승; 25mL/min의 질소 퍼지 가스 흐름; 플래티넘 샘플 홀더. 화합물 2d 결정형 I의 TGA 분석은 분해로 인해 100℃ 미만에서 8.0% 중량 손실 및 175℃ 초과에서 유의한 중량 손실을 나타내었다. 화합물 2d 결정형 I의 TGA 서모그램이 도 3에 제공된다.

[0771]

실시예 2: (E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리덴)-N-메틸메탄아미늄 클로라이드 히드로클로라이드(화합물 2d)의 대체 제조

[0772]

무수 아세트니트릴(130mL) 중 옥살릴 클로라이드 용액(43.76g, 30.2mL, 338mmol, 2.25 당량)을 얼음 수조에서 0 - 5℃로 냉각하였다. 무수 DMF(141.6g, 140.0mL, 1938mmol, 12.9 당량)를 용액에 적가하여 상응하는 빌스마이어 시약을 형성하였다. DMF를 첨가하는 동안, 내부 온도를 10℃ 미만으로 제어하였다. 얼음 수조를 제거하고 반응 혼합물을 40분에 걸쳐 서서히 주위 온도로 가온하였다. 메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 히드로클로라이드(화합물 1a 히드로클로라이드 25.44g, 150mmol)를 주위 온도에서 한 부분으로 인-시츄에서 생성된 빌스마이어 시약에 고형물로서 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 5 - 10분 동안 교반하여 85 - 90℃로 가온되기 전에 완전히 혼합되도록 하였다. 반응 혼합물을 85 - 90℃에서 1시간 동안 교반한 후 주위 온도로 서서히 냉각하였다. 무수 테트라히드로푸란(THF, 200mL)을 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 48시간 동안 교반한 다음 0 - 5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, THF와 MTBE의 1 대 1 혼합물(2 x 200mL)로 세척하고, 진공 하에서 향량으로 건조하여 원하는 생성물인, (E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리덴)-N-메틸메탄아미늄 클로라이드 히드로클로라이드(화합물 2d), 46.17g, 이론치 47.43g, HPLC 면적% 기준 99.5%, NMR 기준 95.2중량%, 수율 92.7%)를 황색 내지 갈색 결정질 고형물(형태 II)로서 얻었고, 이는 2.3%의 DMF 및 아세트니트릴 및 0.8%의 물을 함유하고, 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. 화합물 2d의 경우: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.65 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.82 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125MHz) δ 163.8, 151.3, 147.6, 145.0, 132.1, 117.5, 102.9, 91.6, 48.9, 42.1 ppm; C₁₃H₁₉Cl₂N₅(MW, 화합물 2c의 경우 279.77 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) *m/e* 244.2(M⁺, 염기 피크).

[0773] 화합물 2d의 결정형 II를 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 특징화하였다.

[0774] X-선 분말 회절(XRPD): X-선 분말 회절(XRPD)을 Bruker D8 Advance ECO X-선 분말 회절계(XRPD) 기기로부터 취득하였다. XRPD에 대한 일반적인 실험 절차는 다음과 같다: (1) 1.5418Å에서의 구리 및 LYNXEYE™ 검출기의 X-선 방사; (2) 40kV, 25mA에서의 X-선 전력; (3) 샘플 분말을 제로-백그라운드 샘플 홀더에 분산시켰다. XRPD의 일반적인 측정 조건은 다음과 같다: 시작 각도 3도; 정지 각도 30도; 샘플링 0.015도; 및 스캔 속도 2도/min.

[0775] 화합물 2d의 형태 II를 XRPD 분석에 따라 결정질 고형물임을 확인하였다. 화합물 2d 결정형 II의 XRPD 패턴을 도 4에 나타내었고 피크 데이터는 표 2에 나타내었다.

[0776] 표 2. 화합물 2d 형태 II에 대한 XRPD 피크 데이터

2세타(°)	상대 강도(%)
7.3	7.3
11.1	0.9
11.5	49.6
11.9	17.0
13.3	29.2
14.6	3.3
15.5	27.3
15.8	26.5
16.1	13.1
16.4	1.5
17.4	32.8
17.9	8.1
18.2	6.4
19.1	19.5
19.4	16.2
19.6	14.9
20.7	5.3
21.4	40.8
22.0	35.6
22.4	10.8
22.6	26.2
23.2	71.6
23.8	4.9
24.0	8.0

[0777]

2세타(°)	상대 강도(%)
24.9	70.7
25.5	100
26.0	1.7
26.4	0.9
26.7	21.1
27.0	15.3
27.4	4.6
27.9	12.6
29.1	23.1
29.5	4.2

[0778]

[0779]

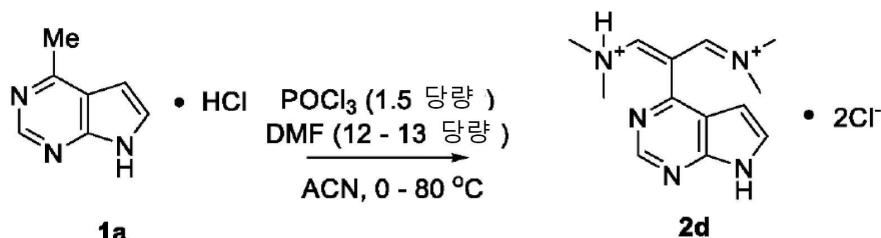
시차 주사 열량계(DSC): DSC는 오토샘플러를 갖는 TA 기기 시차 주사 열량계인, Discovery DSC2500에 의해 수득되었다. DSC 장비 조건은 다음과 같다: 10℃/min에서 20-300℃; Tzero 알루미늄 샘플 팬 및 뚜껑; 및 50mL/min의 질소 가스 흐름. 화합물 2d 결정형 II의 DSC 분석은 개시 온도가 46.6℃이고 최대 온도가 99.2℃인 하나의 흡열 피크를 나타내었다. 화합물 2d 결정형 II의 DSC 서모그램은 도 5에 제공된다.

[0780]

열중량 분석(TGA): TGA는 오토샘플러를 갖는 TA 기기 열중량 분석기인, Discovery TGA5500에 의해 수득되었다. TGA에 대한 일반적인 실험 조건은 다음과 같다: 10℃/min에서 25℃에서 300℃로 상승; 25mL/min의 질소 퍼지 가스 흐름; 플래티넘 샘플 홀더. 화합물 2d 결정형 II의 TGA 분석은 분해로 인해 150℃ 미만에서 4.7% 중량 손실 및 175℃ 초과에서 유의한 중량 손실을 나타내었다. 화합물 2d 결정형 II의 TGA 서모그램이 도 6에 제공된다.

[0781]

실시예 3: (E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리렌)-N-메틸메탄아미늄 클로라이드 히드로클로라이드(2d)의 대체 제조



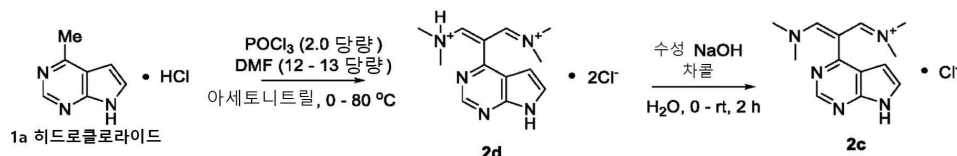
[0782]

[0783]

무수 아세트니트릴(65mL) 중 포스포러스 옥소클로라이드 용액(POCl_3 , 17.25g, 10.5mL, 112.5mmol, 1.5 당량)을 얼음 수조에서 0 - 5℃로 냉각하였다. 무수 DMF(70.8g, 70.0mL, 968mmol, 12.9 당량)를 용액에 적가하여 상응하는 빌스마이어 시약을 형성하였다. DMF를 첨가하는 동안, 내부 온도를 10℃ 미만으로 제어하였다. 얼음 배치를 제거하고 반응 혼합물을 서서히 주위 온도로 가온하였다. 메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 히드로클로라이드(화합물 1a 히드로클로라이드, 12.72g, 75.0mmol)를 주위 온도에서 한 부분으로 인-시츄에서 생성된 빌스마이어 시약에 고형물로서 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 5 - 10분 동안 교반하여 75 - 80℃로 가온되기 전에 완전히 혼합되도록 하였다. 반응 혼합물을 75 - 80℃에서 1시간 동안 교반한 후 주위 온도로 서서히 냉각하였다. 무수 테트라히드로푸란(THF, 100mL)을 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음 0 - 5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고 THF와 MTBE의 1 대 1 혼합물(2 x 100 mL)로 세척하여 원하는 생성물, (E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리렌)-N-메틸메탄아미늄 클로라이드 히드로클로라이드(화합물 2d, 27.83g, 이론치 23.72g, HPLC 면적% 기준 96.1%, NMR 기준 69.0중량%, 수율 81.0%)를 황색 내지 갈색 결정질(형태 I) 고형물로서 얻었고, 이는 11.49%의 DMF 및 아세트니트릴 및 1.38%의 물을 함유하고, 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. 화합물 2d의 경우: ^1H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 13.65 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.82 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125MHz) δ 163.8, 151.3, 147.6, 145.0, 132.1, 117.5, 102.9, 91.6, 48.9, 42.1 ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (MW, 화합물 2c의 경우 279.77 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크).

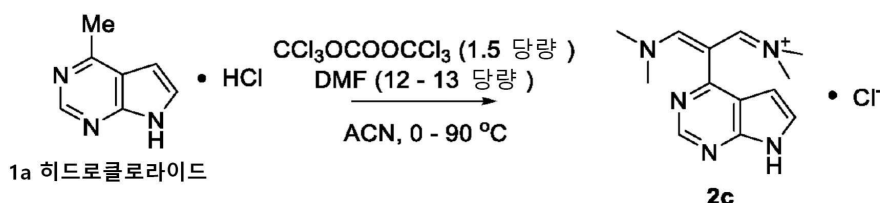
[0784] 실시예 4: POCl_3 을 사용한 (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드(화합물 2 클로라이드)의 제조



[0785]

[0786] 무수 아세토니트릴(65mL) 중 포스포러스 옥소클로라이드 용액(POCl_3 , 23.0g, 14.0mL, 150mmol, 2.0 당량)을 얼음 수조에서 0 - 5°C로 냉각하였다. 무수 DMF(70.8g, 70.0mL, 968mmol, 12.9 당량)를 용액에 적가하여 상응하는 빌스마이어 시약을 형성하였다. DMF를 첨가하는 동안, 내부 온도를 10°C 미만으로 제어하였다. 얼음 배치를 제거하고 반응 혼합물을 서서히 주위 온도로 가온하였다. 메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘 히드로클로라이드(화합물 1a 히드로클로라이드, 12.72g, 75.0mmol)를 주위 온도에서 한 부분으로 인-시츄에서 생성된 빌스마이어 시약에 고형물로서 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 5 - 10분 동안 교반하여 75 - 80°C로 가온되기 전에 완전히 혼합되도록 하였다. 반응 혼합물을 75 - 80°C에서 1시간 동안 교반한 후 주위 온도로 서서히 냉각하였다. 무수 테트라히드로푸란(100mL)을 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음 0 - 5°C에서 2시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고 THF와 MTBE의 1 대 1 혼합물(2 x 100 mL)로 세척하여 원하는 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드 히드로클로라이드(화합물 2d)을 황색 내지 갈색의 습윤 케이크로서 얻었다. 습윤 케이크를 물(120mL)에 용해시키고, 생성된 수용액의 pH를 0 - 5°C에서 50% 수산화나트륨(NaOH , 19.06g) 수용액으로 처리하여 7 - 8로 조정하였다. 중화된 수용액을 차콜(5.5g)로 처리한 후 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 차콜을 셀라이트 베드를 통해 여과하여 제거하고 셀라이트 베드를 물(50mL)로 세척하였다. 원하는 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드(화합물 2c, > HPLC 면적% 기준 순도 99.0%)를 함유하는 생성된 수용액을 추가 처리 없이 후속 반응물에 사용하였다.

[0787] 실시예 5: 트리포스젠을 사용한 (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드(화합물 2c)의 합성

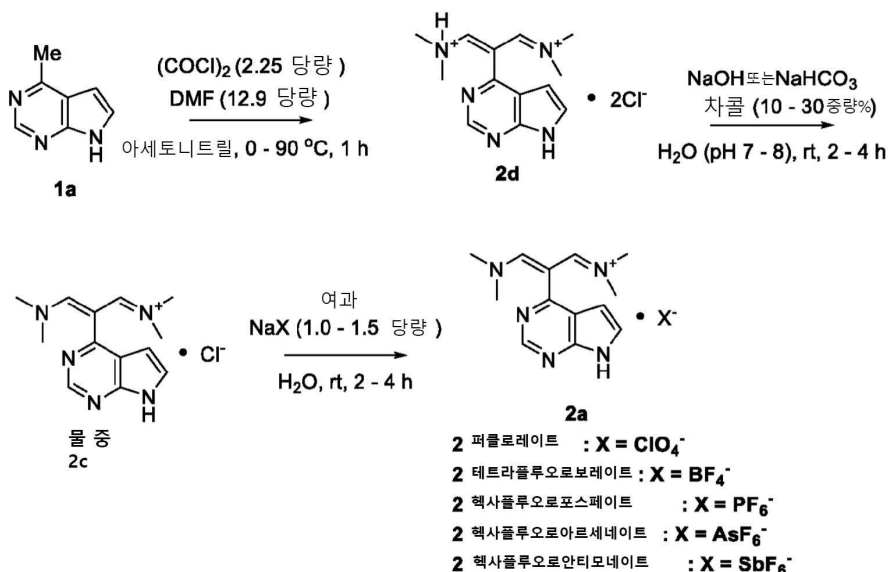


[0788]

[0789] 무수 아세토니트릴(73mL) 중 트리포스젠 용액($(\text{CCl}_3\text{O})_2\text{CO}$, 37.4g, 126mmol, 1.5 당량)을 얼음 수조에서 0 - 5°C로 냉각하였다. 무수 DMF(79.0g, 84mL, 1083mmol, 12.9 당량)를 용액에 적가하여 상응하는 빌스마이어 시약을 형성하였다. DMF를 첨가하는 동안, 내부 온도를 10°C 미만으로 제어하였다. 얼음 배치를 제거하고 반응 혼합물을 40분에 걸쳐 서서히 주위 온도로 가온하였다. 메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘 히드로클로라이드(화합물 1a 히드로클로라이드, 14.25g, 84.0mmol)를 주위 온도에서 한 부분으로 인-시츄에서 생성된 빌스마이어 시약에 고형물로서 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 5 - 10분 동안 교반하여 80 - 90°C로 가온되기 전에 완전히 혼합되도록 하였다. 반응 혼합물을 80 - 90°C에서 1시간 동안 교반한 후 주위 온도로 서서히 냉각하였다. 무수 테트라히드로푸란(THF, 112mL)을 충전하고 생성된 슬러리를 주위 온도에서 12시간 동안 교반한 다음 0 - 5°C에서 2시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, THF와 MTBE의 1 대 1 혼합물(2 x 200mL)로 세척하고,

진공 하에서 향량으로 건조하여 원하는 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드(화합물 2c), 28.3g, 이론치 23.5g, HPLC 면적% 기준 98.8%, HPLC 기준 64.9중량%, 78.2% 수율)를 황색 내지 갈색 무정형 고형물로서 얻었고, 이는 19.7%의 DMF 및 0.8%의 물을 함유하고, 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 화합물 2c의 경우: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.65 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 6.84 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.82 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125MHz) δ 163.8, 151.3, 147.6, 145.0, 132.1, 117.5, 102.9, 91.6, 48.9, 42.1 ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (MW, 화합물 2c의 경우 279.77 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크).

[0790] 실시예 6: (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 염의 제조



[0791]

[0792] (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 퍼클로레이트(화합물 2 퍼클로레이트)

[0793] 물(8.06mL) 중 (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드(화합물 2c, 2.94g, 10.525mmol)의 용액에 소듐 퍼클로레이트(NaClO_4 , 1.933g, 15.79mmol, 1.50 당량)를 주위 온도에서 첨가하였다. 20 - 25°C에서 12시간 동안 교반한 후, 슬러리를 얼음 수조에서 2시간 동안 냉각하였다. 고형물을 여과하고, 차가운 H_2O (3 x 2mL)로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 원하는 조 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 퍼클로레이트(화합물 2 퍼클로레이트)를 백색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.50 - 12.17 (s, 1H), 8.94 - 8.73 (s, 1H), 8.08 - 7.87 (s, 2H), 7.77 - 7.57 (dd, $J = 3.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.56 - 6.31 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 3.54 - 3.04 (s, 6H), 2.45 - 2.17 (s, 6H) ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MW, 화합물 2 퍼클로레이트의 경우 343.77 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크).

[0794] (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이트(화합물 2 테트라플루오로보레이트)

[0795] 물(8.06mL) 중 (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드(화합물 2c, 2.94g, 10.525mmol)의 용액에 소듐 테트라플루오로보레이트(NaBF_4 , 1.733g, 15.79mmol, 1.50 당량)를 주위 온도에서 첨가하였다. 20 - 25°C에서 12시간 동안 교반한 후, 슬러리를 얼음 수조에서 2시간 동안 냉각하였다. 고형물을 여과하고, 차가운 H_2O (3 x 2 mL)로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 원하는 조 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이

트(화합물 2 테트라플루오로보레이트, 1.80 g, 이론치 3.49 g, 수율 51.6%)을 백색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 - 12.34 (s, 1H), 8.85 - 8.80 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (s, 2H), 7.71 - 7.65 (dd, J = 3.4, 2.2 Hz, 1H), 6.52 - 6.46 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.29 (s, 6H), 2.38 - 2.33 (s, 6H) ppm; ^{11}B NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 128 MHz) δ - 1.27 ppm; ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376.5 MHz) δ - 148.23 및 - 148.28 ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BF}_4\text{N}_5$ (MW, 화합물 2 테트라플루오로보레이트의 경우 331.13 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크).

[0796] (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 (화합물 2 헥사플루오로포스페이트)

[0797] 실시예 1에 기재된 바와 같이 상응하는 빌스마이어 반응을 통해 4-메틸-7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘(12.19g, 91.6mmol)으로부터 생성된 물(80mL) 중 조질 (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드 히드로클로라이드(화합물 2d, 25.61g, 91.6mmol)에 0 - 5°C에서 수산화나트륨(NaOH) 수용액을 첨가하여 용액의 pH를 7 - 8로 조정하였다. 생성된 수용액에 차콜(7.69g)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 2 - 4시간 동안 교반하였다. 차콜을 셀라이트 베드를 통해 여과하여 제거하고 습윤 차콜 케이크를 물(15mL)로 세척하였다. 이어서, 조합된 수용액에 소듐 헥사플루오로포스페이트(NaPF_6 , 20.08g, 120mmol, 1.31 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 20 - 25°C에서 1시간 동안 교반한 후, 슬러리를 얼음 수조에서 30분 동안 냉각하였다. 고형물을 여과하고, 차가운 H_2O (2 x 25 mL)로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 원하는 조 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*- 피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트(화합물 2 헥사플루오로포스페이트, 24.30g, 이론치 35.81g, 수율 67.9%, HPLC 면적% 기준 98.7%)를 백색 결정질 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 조 화합물 2 헥사플루오로포스페이트는 물에서 재결정화에 의해 정제되어 순수한 생성물을 백색 결정질 고형물로서 생성할 수 있다. 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 경우: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.97 (br s, 2H), 7.68 (dd, J = 3.2, 2.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.36 (br s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.7, 152.9, 151.4, 151.0, 128.9, 120.7, 101.5, 99.8, 48.9, 40.0 ppm; ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 470.6 MHz) δ - 70.2 (d, $^1J(\text{PF})$ = 711.1 Hz) ppm; ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 162 MHz) δ - 144.19 (칠중선, $^1J(\text{PF})$ = 711 Hz) ppm. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{P}$ (MW, 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 경우 389.29 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크). 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 결정도는 XRPD, DSC 및 TGA에 의해 특징화되었다.

[0798] X-선 분말 회절(XRPD): X-선 분말 회절(XRPD)을 Bruker D8 Advance ECO X-선 분말 회절계(XRPD) 기기로부터 수득하였다. XRPD에 대한 일반적인 실험 절차는 다음과 같다: (1) 1.5418Å에서의 구리 및 LYNXEYE™ 검출기의 X-선 방사; (2) 40kV, 25mA에서의 X-선 전력; (3) 샘플 분말을 제로-백그라운드 샘플 홀더에 분산시켰다. XRPD의 일반적인 측정 조건은 다음과 같다: 시작 각도 3도; 정지 각도 30도; 샘플링 0.015도; 및 스캔 속도 2도/min. 화합물 2 헥사플루오로포스페이트를 XRPD 분석에 따라 결정질 고형물임을 확인하였다. 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 XRPD 패턴은 도 7에 나타내었고 피크 데이터는 표 3에 나타내었다.

[0799] 표 3. 화합물 2 헥사플루오로포스페이트에 대한 XRPD 피크 데이터

2세타(°)	상대 강도(%)
8.2	0.7
8.9	0.4
10.8	3.2
12.0	2.9
12.9	0.3
13.5	0.3
13.9	5.5
14.3	100
15.2	3.0
15.5	0.5
16.6	19.9
17.0	5.7
17.6	5.4
18.1	24.1
19.4	0.2
20.1	36.3
20.4	26.7
20.6	3.3
21.3	28.2
21.5	38.7
22.1	10.7
22.4	5.6
22.9	1.1
23.5	11.5

[0800]

2세타(°)	상대 강도(%)
24.0	6.1
24.2	12.3
24.7	23.1
25.0	10.7
26.3	26.8
26.6	2.6
26.9	0.3
27.3	5.8
27.5	1.9
27.8	1.7
28.1	0.3
28.3	1.5
28.6	6.7
28.8	1.8
29.0	0.9
29.5	0.4

[0801]

[0802]

시차 주사 열량계(DSC): DSC는 오토샘플러를 갖는 TA 기기 시차 주사 열량계인, Discovery DSC2500에 의해 수득되었다. DSC 장비 조건은 다음과 같다: 10℃/min에서 20-300℃; Tzero 알루미늄 샘플 팬 및 뚜껑; 및 50mL/min의 질소 가스 흐름. 화합물 2 헥사플루오로포스페이트 결정질 샘플의 DSC 분석은 용융으로 인해 개시 온도가 231.7℃이고 최대값이 232.7℃인 하나의 흡열 피크 및 분해로 인해 개시 온도가 241.1℃이고 최대값이 242.1℃인 제2 흡열 피크를 나타내었다. 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 DSC 서모그램은 도 8에 제공된다.

[0803]

열중량 분석(TGA): TGA는 오토샘플러를 갖는 TA 기기 열중량 분석기인, Discovery TGA5500에 의해 수득되었다. TGA에 대한 일반적인 실험 조건은 다음과 같다: 10℃/min에서 25℃에서 300℃로 상승; 25mL/min의 질소 퍼지 가스 흐름; 플래티넘 샘플 홀더. 화합물 2 헥사플루오로포스페이트 결정질 샘플의 TGA 분석은 분해로 인해 250℃ 초과에서 유의한 중량 손실을 나타내었다. 화합물 2 헥사플루오로포스페이트의 TGA 서모그램은 도 9에 제공된다.

[0804]

(E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리덴)-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로아르세네이트(화합물 2 헥사플루오로아르세네이트)

[0805]

물(8.06mL) 중 (E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리덴)-N-메틸메탄아미늄 클로라이드(화합물 2c, 2.94g, 10.525mmol)의 용액에 소듐 헥사플루오로아르세네이트(NaAsF₆, 3.35g, 15.79mmol, 1.50당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 20 - 25℃에서 12시간 동안 교반한 후, 슬러리를 얼음 수조에서 2시간 동안 냉각하였다. 고형물을 여과하고, 차가운 H₂O(3 x 2 mL)로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 원하는 조 생성물인, (E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리덴)-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로아르세네이트(화합물 2 헥사플루오로아르세네이트, 4.51g, 이론치 4.56g, 99% 수율)을 백색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 화합물 2 헥사플루오로아르세네이트의 경우: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.76 - 7.57 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 6.59 - 6.36 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.35 (s, 6H) ppm; ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376.5 MHz) δ - 62.16 (사중선,

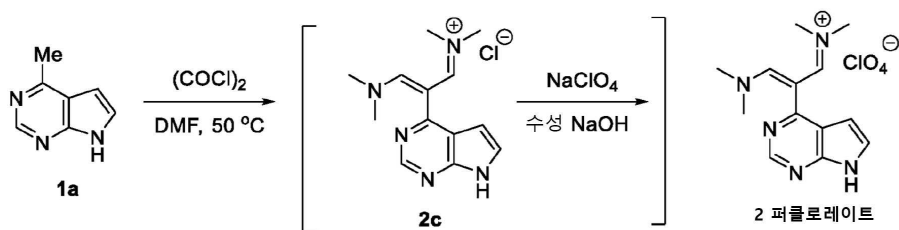
$^1J(\text{AsF}) = 937.5 \text{ Hz}) \text{ ppm}$; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{As}$ (MW, 화합물 2 헥사플루오로아르세네이트의 경우 433.23 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크).

[0806] (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로안티모네이트(화합물 2 헥사플루오로안티모네이트)

[0807] 물(8.06 mL) 중 (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 클로라이드(화합물 2c, 2.94g, 10.525mmol)의 용액에 소듐 헥사플루오로안티모네이트(NaSbF_6 , 4.08 g, 15.79mmol, 1.50 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 20 - 25°C에서 12시간 동안 교반한 후, 슬러리를 얼음 수조에서 2시간 동안 냉각하였다. 고형물을 여과하고, 차가운 H_2O (3 x 2 mL)로 세척하고 진공 하에서 건조시켜 원하는 조 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 헥사플루오로안티모네이트(화합물 2 헥사플루오로안티모네이트, 2.61g, 이론치 5.05g, 51.7% 수율)을 백색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 화합물 2 헥사플루오로안티모네이트의 경우: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.37 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.35 (s, 6H) ppm; ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 376.5 MHz) δ -166.86 ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{Sb}$ (MW, 화합물 2 헥사플루오로안티모네이트의 경우 480.07 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크).

[0808] 실시예 7: (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 퍼클로레이트(화합물 2 퍼클로레이트)의 대체 제조

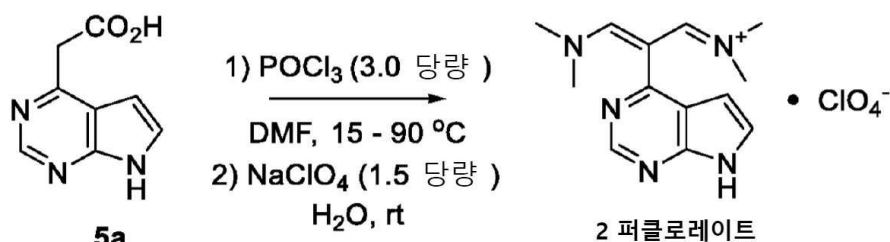
[0809] 방법 1



[0810]

[0811] 옥살릴 클로라이드(20.0mL, 228mmol, 3.04 당량)를 DMF(107mL, 1378mmol, 18.4 당량)에 15분에 걸쳐 천천히 충전하면서 내부 온도를 50°C 미만으로 유지하였다. 첨가 후, 생성된 슬러리를 주위 온도로 냉각시키고 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 4-메틸-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 1a, 10.0g, 75mmol)을 주위 온도에서 슬러리에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반한 다음, 50°C에서 5.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 얼음(60g)으로 쿨링하였다. 쿨링된 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 잔류물을 얻은 다음, 이를 물(50mL)에 용해시켰다. 이어서, 소듐 퍼클로레이트(NaClO_4 , 20.23g, 165mmol, 2.2 당량)을 주위 온도에서 수용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수산화나트륨(NaOH , 7.5g, 188mmol, 2.5 당량)을 천천히 첨가하기 전에 얼음 수조에서 냉각시켰다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 물(30 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 원하는 조 생성물인, (*E*)-*N*-(3-(디메틸아미노)-2-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)알리덴)-*N*-메틸메탄아미늄 퍼클로레이트(화합물 2 퍼클로레이트, 18.7g, 이론치 25.78g, 72.5% 수율)를 회색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.50 - 12.17 (s, 1H), 8.94 - 8.73 (s, 1H), 8.08 - 7.87 (s, 2H), 7.77 - 7.57 (dd, $J = 3.4, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.56 - 6.31 (dd, $J = 3.5, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.54 - 3.04 (s, 6H), 2.45 - 2.17 (s, 6H) ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4$ (MW, 화합물 2 퍼클로레이트의 경우 343.77 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크).

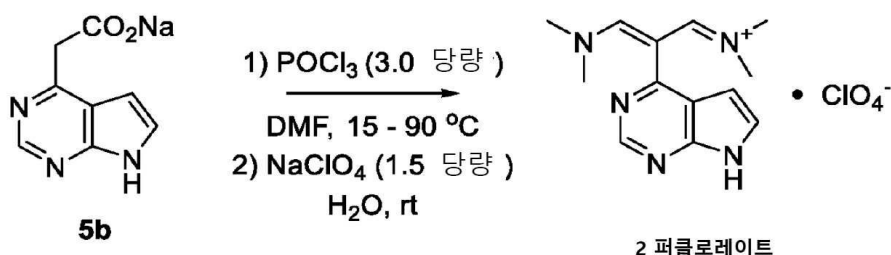
[0812] 방법 2



[0813]

[0814] 무수 DMF(2.92g, 3.1mL, 40mmol, 20 당량) 중 2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아세트산(화합물 5a, 354mg, 2.0mmol)의 용액에 포스포러스 옥시클로라이드(POCl₃, 920mg, 0.56mL, 6.0mmol, 3.0 당량)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 80 - 90℃로 가온하고 80 - 90℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하였다. 냉각된 반응 혼합물을 얼음(10g)에 부어 켄칭하였다. 이어서, 용액을 감압 하에서 농축하고 생성된 잔류물을 물(3mL)로 처리하였다. 수용액은 활성 차콜(50 mg)로 처리되기 전에 NaOH 수용액으로 pH 7 - 8로 중화시켰다. 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하기 전에 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 셀라이트 베드를 물(2mL)로 세척하였다. 조합된 여액 및 세척 용액을 이어서 주위 온도에서 고형물 소듐 퍼클로레이트(NaClO₄, 367mg, 3.0mmol, 1.5 당량)로 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음 0 - 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 고형물을 여과에 의해 수집하고, 물(2 x 2 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 원하는 조생성물인, (E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리렌)-N-메틸메탄아미늄 퍼클로레이트(화합물 2 퍼클로레이트), 330mg, 이론치 688mg, 48% 수율)를 회색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 화합물 2 퍼클로레이트의 경우: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 - 12.17 (s, 1H), 8.94 - 8.73 (s, 1H), 8.08 - 7.87 (s, 2H), 7.77 - 7.57 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 6.56 - 6.31 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.04 (s, 6H), 2.45 - 2.17 (s, 6H) ppm; C₁₃H₁₈ClN₅O₄(MW, 화합물 2 퍼클로레이트의 경우 343.77 및 음이온 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M⁺, 염기 피크).

[0815] 방법 3

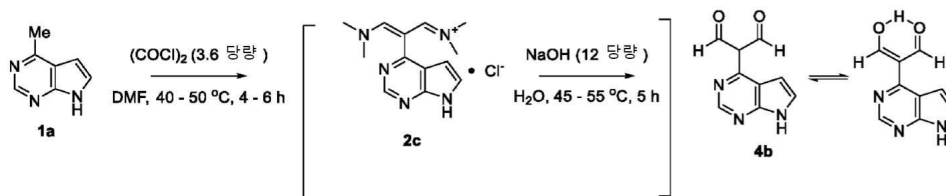


[0816]

[0817] 무수 DMF(12.48g, 13.2mL, 171mmol, 20 당량) 중 소듐 2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 5b, 1.70g, 8.54mmol)의 용액에 포스포러스 옥시클로라이드(POCl₃, 3.93g, 2.4mL, 25.6mmol, 3.0 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 80 - 90℃로 가온하고 80 - 90℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하였다. 냉각된 반응 혼합물을 얼음(40g)에 부어 켄칭하였다. 이어서, 용액을 감압 하에서 농축하고 생성된 잔류물을 물(10 mL)로 처리하였다. 수용액은 활성 차콜(200mg)로 처리되기 전에 NaOH 수용액으로 pH 7 - 8로 중화시켰다. 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하기 전에 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 셀라이트 베드를 물(5mL)로 세척하였다. 조합된 여액 및 세척 용액을 이어서 주위 온도에서 고형물 소듐 퍼클로레이트(NaClO₄, 1.57g, 12.8mmol, 1.5 당량)로 처리하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음 0 - 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 고형물을 여과에 의해 수집하고, 물(2 x 5 mL)로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 원하는 생성물인, (E)-N-(3-(디메틸아미노)-2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)알리렌)-N-메틸메탄아미늄 퍼클로레이트(화합물 2 퍼클로레이트), 1.3g, 이론치 2.94g, 44.3% 수율)를 회백색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. ¹H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 - 12.17 (s, 1H), 8.94 - 8.73 (s, 1H), 8.08 - 7.87 (s, 2H), 7.77 - 7.57 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 6.56 - 6.31 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.04 (s, 6H), 2.45 - 2.17 (s, 6H) ppm; $C_{13}H_{18}ClN_5O_4$ (MW, 화합물 2 퍼클로레이트의 경우 343.77 및 음이온이 없는 화합물 2의 경우 244.32) LCMS(EI) m/e 244.2(M^+ , 염기 피크).

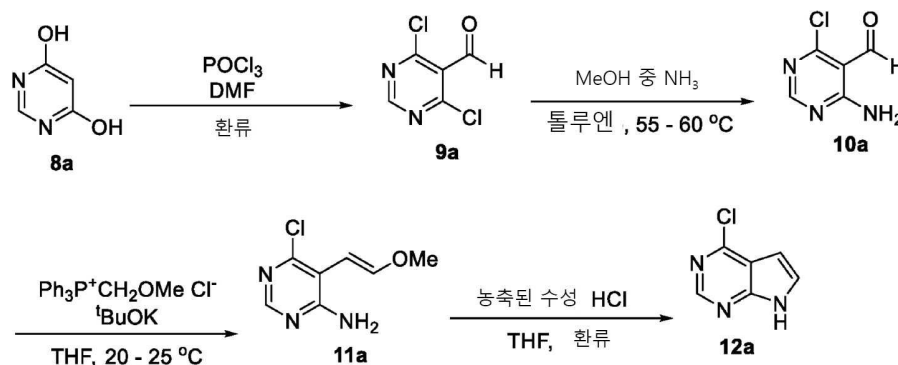
[0818] 실시예 8: 2-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)말론알데하이드((E)-3-히드록시-2-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아크릴알데하이드(화합물 2b)의 제조



[0819]

[0820] 옥살릴 클로라이드(12.00ml, 137mmol, 3.64 당량)는 내부 온도를 50℃ 미만으로 유지하면서 DMF(50ml, 646mmol, 17.18 당량)에 적가되었다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 4-메틸-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘(화합물 1a, 5.00g, 37.6mmol)을 고형물로서 한 부분에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 및 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음(30g)으로 켄칭하였다. 켄칭된 반응 혼합물에 수산화나트륨(NaOH, 16.1g, 403mmol, 10.72 당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 26시간 동안 교반하였다. 추가적인 수산화나트륨(NaOH, 2.2g, 55.0mmol, 1.46 당량)을 첨가하고 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 가수분해 반응이 완료되면, 농축 HCl 용액을 첨가하여 pH를 5 - 6으로 조정하기 전에 혼합물을 얼음 배치에서 0 - 5℃로 냉각하였다. 혼합물을 서서히 주위 온도로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 냉수로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 원하는 조 생성물인, 2-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)말론알데하이드((E)-3-히드록시-2-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)아크릴알데하이드(화합물 2b, 6.33g, 이론치 7.113g, 89% 수율)를 회색 분말로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 직접적으로 사용되었다. 화합물 2b의 경우: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.74 (br s, 2H), 9.52 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 3.4, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H) ppm; $C_9H_7N_3O_2$ (MW, 189.17) LCMS (EI) m/e 190.1(M^+ , 염기 피크).

[0821] 실시예 9: 4-클로로-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘(화합물 12a)의 제조



[0822]

[0823] 단계 1. 4,6-디클로로피리미딘-5-카르발데하이드(화합물 9a):

[0824] 기계식 교반기, 첨가 깔대기, 응축기, 열전대 및 NaOH 스크러빙 수용액으로의 N_2 스윕이 장착된 5L 4-구 플라스크에 포스포러스 옥시클로라이드($POCl_3$, 1L, 10.572mol, 4.82 당량)을 충전하고 얼음/염 수조에서 냉각시켰다. N,N -디메틸포름아미드(DMF, 320mL, 4.138mol, 1.85 당량)를 $0 \pm 2^\circ C$ 에서 플라스크에 적가하였다. 대략 0.5 h에 걸쳐 대략 100mL의 DMF를 첨가한 후, 결정화가 발생하였고 반응 온도는 $0^\circ C$ 에서 $10^\circ C$ 로 증가하였다. 첨가를 중단하고 혼합물을 대략 $2^\circ C$ 로 재냉각시켰다. 나머지 DMF를 $8^\circ C$ 미만에서 2.5 h에 걸쳐 첨가하였다. 현탁액이 매우 농후해져 교반이 어려워졌다. DMF의 첨가가 완료되면, 혼합물을 0.5 h 동안 $3 - 5^\circ C$ 에서 교반하였다. 4,6-디히드록시피리미딘(화합물 8a, 250g, 2.232mol)을 고형물로서 부분씩 첨가하였다. 약 1/3의 4,6-디히드록시피

리미딘을 첨가한 후, 반응 혼합물은 더 유동적이게 되고 반응 온도가 0.5 h에 걸쳐 약 12℃로 증가하면서 느린 발열 현상이 발생하였다. 나머지 4,6-디히드록시피리미딘을 반응 온도를 12에서 27℃로 증가시키면서 0.25 h에 걸쳐 부분적으로 첨가하였다. 반응 온도를 간헐적으로 냉각시키면서 25 - 27℃로 유지하였으며, 그 동안 황색 현탁액은 묽어졌다가 한 번 더 농후해졌다. 발열 현상이 약 1 h 후에 진정된 후, 반응 혼합물을 천천히 가열하였다. 약 55℃에서 반응 혼합물은 극도로 농후해졌고 제2 가버운 발열 현상이 발생하였다. 가열 맨틀은 반응 온도가 약 63℃까지 계속 증가하는 동안 제거되고 이 온도에서 몇 분 동안 유지되었다가 떨어졌다. 온화한 환류(약 100℃)에 도달할 때까지 혼합물의 가열을 재개하였다. 약 95℃에서 안정적이고 상당히 빠른 HCl 가스 방출이 시작되었고 반응 혼합물이 점차 묽어지고 어두워졌다. 약 0.5 h 후, 환류 온도가 1.25 h에 걸쳐 천천히 115℃로 증가하면서 투명한 갈색 용액이 생성되었다. 환류에서 총 2.5 h 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 과량의 POCl₃(가능한 한 많이)를 감압(수조 온도 45 - 50℃) 하에서 제거하였다. 농후한 잔류 갈색 오일을 20L 분리 깔때기의 차가운 H₂O(5L)에 매우 천천히 붓고 필요에 따라 얼음을 첨가하여 수성 혼합물을 실온 근처로 유지하였다. 수성 혼합물을 EtOAc(2 x 3L에 이어 1 x 2L)로 추출하였다. 조합된 EtOAc 추출물을 H₂O(2 x 2.5L), 포화 NaHCO₃ 수용액(1L), 염수(1L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여(35℃의 수조 온도) 조질 4,6-디클로로피리미딘-5-카르발데하이드(화합물 9a, 270g, 이론치 395g, 68.4%)를 황색-오렌지색 고형물로서 얻었다. 20g 부분의 이 조질 물질을 Kugelrohr 증류(90 - 100℃의 오븐 온도, 225mTorr)로 정제하여 15.3g의 순수한 4,6-디클로로피리미딘-5-카르발데하이드(화합물 9a)를 실온에서 정치하면 황색으로 변하는 백색 고형물로서 얻었다. 4,6-디클로로피리미딘-5-카르발데하이드의 경우: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H) ppm.

[0825] 단계 2. 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데하이드(화합물 10a):

[0826] MeOH(265mL, 1.855mol, 2.0 당량) 중 7M NH₃ 용액을 주위 온도에서 톨루엔(3L) 중 4,6-디클로로피리미딘-5-카르발데하이드 용액(화합물 9a, 163.7g, 0.9301mol)에 1.25 h에 걸쳐 첨가하였다. 반응 온도는 20℃에서 26℃로 천천히 증가하였고 황색 현탁액을 형성하였다. 온화한 냉각을 적용하여 반응 온도를 26℃ 미만으로 유지하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하기 전에 현탁액을 주위 온도에서 3.5 h 동안 교반하였다. 고형물을 EtOAc(1L)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 고형물을 톨루엔 및 *n*-헵탄(2:1 v/v, 600mL)으로 분쇄하고, 여과 및 건조시켜 71.1g의 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데하이드를 황색 고형물로서 수득하였다. 반응 혼합물로부터 여과된 원래의 고형물은 추가량의 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데하이드를 함유한다. 생성물을 EtOAc(1.25L)에서 1.5 h 동안 교반하고, 여과한 다음, THF(750mL)에서 1 h 동안 교반하고 여과하여 여과된 고형물로부터 추출하였다. EtOAc 및 THF 여액 모두를 감압 하에 농축하고, 생성된 고형물을 톨루엔 및 *n*-헵탄(2:1 v/v, 450mL)으로 분쇄하고, 여과 및 건조시켜 44.1g의 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데하이드를 황색 고형물로서 추가로 수득하였다. 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데하이드의 조합된 수율(115.2g, 이론치 146.5g)은 78.6%였다. 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데하이드의 경우: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.71 (bs, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H) ppm; C₅H₄ClN₃O (MW, 157.56), LCMS (EI) *m/e* 158 (M⁺ + H).

[0827] 단계 3. 6-클로로-5-(2-메톡시비닐)피리미딘-4-일아민(화합물 11a):

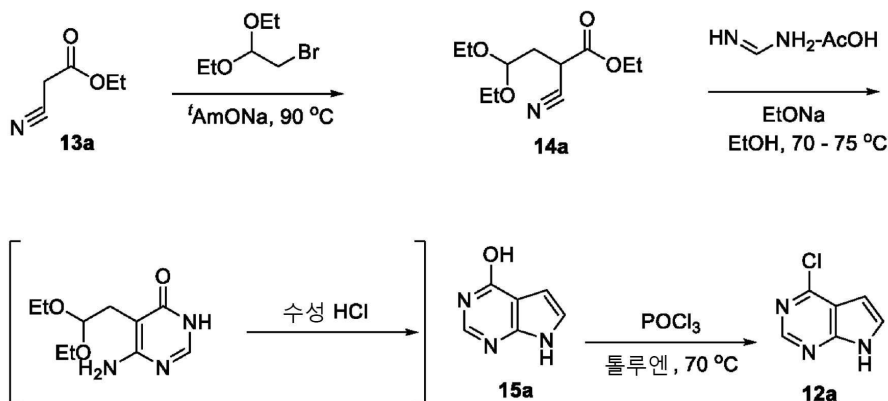
[0828] THF(1.5L) 중 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드(276.0g, 0.807mol, 1.1 당량)의 현탁액을 얼음/염 수조에서 -2℃로 냉각시키고 THF(807mL, 0.807mol, 1.1 당량) 중 1 M 칼륨 *tert*-부톡사이드(KO^tBu)를 -2 내지 -3℃에서 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 짙은 적색-오렌지색 혼합물을 -2 내지 -3℃에서 1 h 동안 교반하였다. 4-아미노-6-클로로피리미딘-5-카르발데하이드(화합물 10a, 115.2g, 0.7338mol, 1.0 당량)를 THF(200mL)를 사용하는 고체 형태로 반응 혼합물에 부분적으로 첨가하여 용기 및 깔때기를 행구었다. 첨가하는 동안 반응 온도는 -3℃에서 13℃로 증가하였고 갈색이 발생하였다. 반응 온도가 10℃로 떨어졌을 때, 냉각 수조를 제거하고 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 주위 온도에서 42 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -2℃로 냉각시킨 후 포화 NH₄Cl 수용액(750mL)을 천천히 첨가하여 침전하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 대부분의 THF를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(3L)와 H₂O(1L) 사이에 분배하였다. 유기상을 여과하여 계면에서 불용성 물질을 제거한 다음, 2 N HCl(4 x 250mL)에 이어 3 N HCl(2 x 250mL)로 추출하였다. 조합된 HCl 추출물을 EtOAc(500mL)로 역추출한 다음 셀라이트를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액을 얼음/염 수조에서 냉각시키고, 6 N NaOH 수용

액으로 pH 8로 조정하고 EtOAc(3 x 1L)로 추출하였다. 조합된 EtOAc 추출물을 염수(1L)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 차콜(10g) 및 실리카겔(10g)과 함께 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc(1L)로 세척하였다. 여액을 농축하고, 잔류 EtOAc를 *n*-헥산(500mL)과 공동-증발시켰다. 생성된 황갈색 고형물을 2 h 동안 고진공 하에 펌핑하여 조질 6-클로로-5-(2-메톡시비닐)피리미딘-4-일아민(화합물 11a, 72.3g, 이론치 136.2g, 53.1%)을 얻었다. 원하는 조 생성물 화합물 11a를 추가 정제 없이 다음 반응물에 사용하였다. 조 생성물 화합물 11a(2.3g)의 샘플을 0 - 35% EtOAc/*n*-헥산으로 용리하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물로서 1.7g의 순수한 6-클로로-5-(2-메톡시비닐)피리미딘-4-일아민(화합물 11a)을 얻었고, 이는 *E/Z* 이성질체의 1 대 2 혼합물인 것으로 밝혀졌다. 6-클로로-5-(2-메톡시비닐)피리미딘-4-일아민의 경우: *E*-이성질체에 대한 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.02 (s, 1H), 7.08 (bs, 2H), 6.92 (d, 1H, *J* = 13.1), 5.35 (d, 1H, *J* = 13.0 Hz), 3.68 (s, 3H) ppm 및 *Z*-이성질체의 경우: δ 8.06 (s, 1H), 7.08 (bs, 2H), 6.37 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz), 5.02 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 3.69 (s, 3H) ppm; C₇H₈ClN₃O (MW, 185.61), LCMS (EI) *m/e* 186/188 (M⁺ + H).

[0829] 단계 4. 4-클로로-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 12a):

[0830] 농축된 수성 염산(HCl, 5mL)을 THF(700mL) 중 조질 6-클로로-5-(2-메톡시비닐)피리미딘-4-일아민(화합물 11a, 70.0g, 0.3784mol)의 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 7.5 h 동안 환류 가열하였다. 가운 시 점차적으로 재용해되는 가벼운 현탁액이 형성되었다. HPLC에 의해 모니터링된 바와 같이 반응이 완료된 것으로 간주되었을 때, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 고형물 NaHCO₃(15g)를 반응 혼합물에 첨가하고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 차콜(7g), 실리카 겔(7g) 및 Na₂SO₄(20g)를 첨가하고 혼합물을 40℃로 1 h 동안 가열하였다. 이어서 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트 패드를 THF(1L)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 생성된 고형물을 감압 하에 건조시켜 조질 4-클로로-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 12a, 58.1g, 이론치 58.1g, 100%)을 황갈색 고형물로서 얻었다. 이 원하는 조 생성물 화합물 12를 EtOAc(1.0L)에 50 - 55℃에서 용해하고 활성 차콜(3g)로 처리하였다. 혼합물을 가운하는 동안 셀라이트를 통해 여과하고 셀라이트 패드를 따뜻한 EtOAc(250mL)로 세척하였다. 여액을 약 500mL로 농축하고 현탁액을 주위 온도에서 밤새 정치시켰다. 고형물을 여과에 의해 수집하기 전에 현탁액을 2 h 동안 0 - 5℃로 냉각시켰다. 고형물을 건조시켜 순수한 4-클로로-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 12a, 54.5g, 이론치 58.1g, 94%)을 황갈색 결정으로서 얻었다. 화합물 12a의 경우: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.58 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.59 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz) ppm; LCMS (EI) *m/e* 154/156 (M⁺ + H).

[0831] 실시예 10: 4-클로로-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 12a)의 대체 제조



[0832] 단계 1. 에틸 2-시아노아세테이트(화합물 13a):

[0833] 에틸 시아노아세테이트(화합물 13a, 182Kg, 1609몰) 및 DMSO(325Kg)를 5℃에서 소듐 *tert*-아밀옥사이드(^tAmONa, 158.8 Kg)를 부분적으로 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 70 - 75℃로 가운하고 에틸 시아노아세테이트(191Kg, 1689몰; 총 3298몰, 5.0 당량)을 충전하였다. 혼합물을 브로모아세트알데하이드 디에틸 아세탈(130.4Kg, 665.2

물)을 첨가하기 전에 30분 동안 70 - 75℃에서 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 90℃로 가열하고 반응이 완료될 때까지 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 5℃로 냉각시키고 16% 암모늄 클로라이드 수용액(NH₄Cl)을 첨가하였다. 에틸 아세테이트(490Kg)를 충전하기 전에 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고 물(695Kg)로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트(455Kg)로 추출하였다. 조합된 유기상을 17% 소듐 클로라이드 수용액(NaCl, 318Kg) 및 염수(325Kg)로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨(Na₂SO₄) 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르(390Kg)에 용해시키고 60℃에서 차콜로 처리하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축 건조시켜 조질 에틸 2-시아노-4,4-디에톡시부타노에이트(화합물 14a, 146.6Kg, 이론치 152.5 Kg, 96.1%)을 황색 내지 갈색 오일로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 직접적으로 사용되었다.

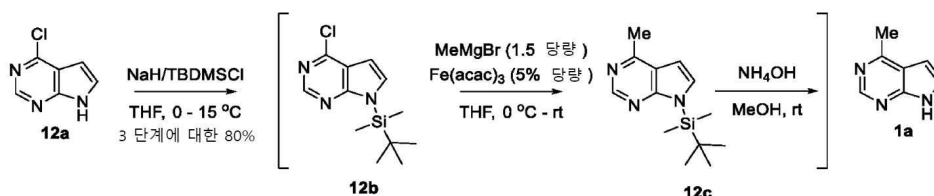
[0835] 단계 2. 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-올(화합물 15a):

[0836] 반응기에 에탄올(1558Kg) 및 포름아미딘 아세테이트(153.5Kg, 1474.4몰,) 중 18% 소듐 에톡사이드(EtONa)의 용액을 충전하였다. 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후 에틸 2-시아노-4,4-디에톡시부타노에이트(화합물 14a, 269.8Kg, 1176.7몰, 1.25 당량)를 충전하였다. 반응 혼합물을 75℃로 가열하고 미반응 에틸 2-시아노-4,4-디에톡시부타노에이트(화합물 14)가 검출되지 않을 때까지 75℃에서 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 21% 암모늄 클로라이드(NH₄Cl, 783Kg) 수용액을 충전하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고 감압 하에 농축하였다. 잔류 용액을 20-30℃로 냉각시키고 여과하였다. 케이크를 물(493Kg)로 재슬러리화하고 여과하였다. 고형물을 물(474Kg)에 현탁시키고 진한 염산(HCl, 89.2Kg)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음 고리화 반응이 완료될 때까지 30℃로 가온하였다. 그 다음 혼합물을 5℃로 냉각시키고 수산화 암모늄(NH₄OH, 72Kg) 수용액을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 습윤 케이크를 물로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켜 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-올(화합물 15a, 99.6Kg, 이론치 159Kg, 62.6%)을 회백색 내지 황색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다.

[0837] 단계 3. 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(화합물 12a):

[0838] 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-올(화합물 15a, 99.6Kg, 737몰)을 주위 온도에서 톨루엔(500Kg) 중 DIEA(128.4Kg, 99.5 몰, 1.35 당량) 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. POCl₃(338Kg, 2202몰, 3.0 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 70℃로 가열하고 반응이 완료될 때까지 70℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 30℃로 냉각시키고 물(3500Kg), 탄산나트륨(Na₂CO₃, 700Kg) 및 2-메틸테트라히드로푸란(MeTHF, 1200Kg)을 첨가하였다. 그런 다음 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액의 유기상을 분리하고 염수(424Kg)로 세척하고 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축하여 대략 1000Kg의 MeTHF를 제거하였다. 나머지 용액을 60℃에서 1시간 동안 차콜(28Kg)로 처리하고 여과하였다. 여액을 농후한 슬러리로 농축하고, 0℃로 냉각시키고, 여과하였다. 케이크를 감압 하에 건조시켜 순수한 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(화합물 12a, 71.9Kg, 이론치 113.2Kg, 63.5%)을 황색 내지 갈색 결정으로서 얻었다. 본 합성 방법에 의해 제조된 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(화합물 12a)는 실시예 9로부터 수득된 화합물과 비교 가능한 모든 측면에서 동일하다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.58 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 6.59 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz) ppm; LCMS (EI) *m/e* 154/156 (*M*⁺ + H).

[0839] 실시예 11. 4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(화합물 1a)의 제조



[0840]

[0841] 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(화합물 12a, 980.0g, 6381mmol)을 충전하기 전에 THF(4.0L) 중 수소화나트륨(NaH, 미네랄 오일 중 60% 현탁액, 309, 7726mmol, 1.211 당량)의 현탁액을 얼음 수조에서 0 - 5℃로 냉각시켰다. THF 중 TBDMS-Cl(1165g, 7728mmol, 1.211 당량)의 용액을 0 - 15℃에서 충전하기 전에 혼합물을 0 - 15

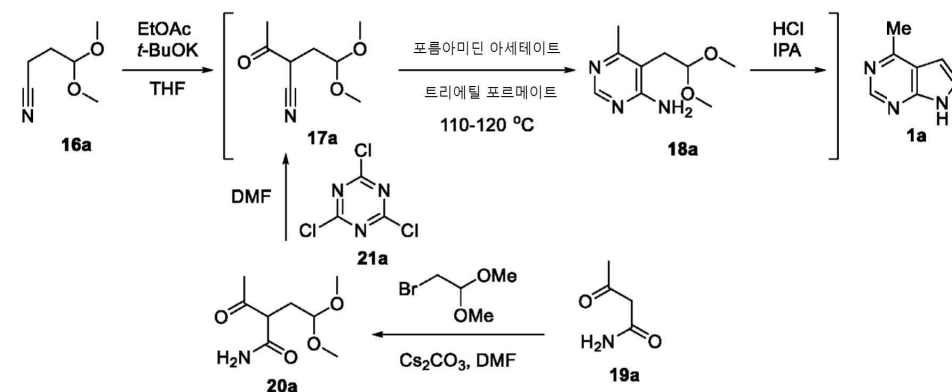
℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0 - 15℃에서 1 - 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -10℃로 냉각시키고 철(III) 아세틸아세토네이트($\text{Fe}(\text{acac})_3$, 113g, 319mmol, 0.05 당량)를 충전하였다. THF(3260mL, 9780mmol, 1.53 당량) 중 메틸마그네슘 브로마이드의 용액을 혼합물에 천천히 충전하고 내부 온도를 15℃ 미만으로 제어하였다. 생성된 반응 혼합물을 15 - 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 결합 반응이 완료되면, 암모늄 클로라이드(NH_4Cl , 8.0L)의 수용액을 충전하여 반응 혼합물을 킨칭하고 킨칭 동안 내부 온도를 10℃미만으로 제어하였다. 킨칭된 반응 혼합물에 메틸 *tert*-부틸 에테르(MTBE, 5.0L)를 충전하고 생성된 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 셀라이트 베드를 MTBE(2 x 500mL)로 세척하였다. 조합된 여액 및 세척 용액의 두 상을 분리하고 수성상을 MTBE(2 x 5.0L)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 감압 하에 농축하고 잔류물을 메탄올(MeOH , 5.0L)에 용해시켰다. 이 용액을 26 - 28% 수산화암모늄(NH_4OH , 1.0L) 수용액으로 처리하고 15 - 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. *N*-TBDMS-탈보호 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 *n*-헵탄(2 x 4.0L)을 충전하여 공비 조건 하에서 물을 제거하였다. 이어서, 잔류물을 *n*-헵탄(8.0L)으로 처리하고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 적어도 1시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고 *n*-헵탄(2 x 1.0L)으로 세척하여 원하는 조 생성물인, 4-메틸-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 1a, 840g, 849.6g 이론치, 98.9%)을 갈색 분말로서 얻었고, 이는 에틸 아세테이트와 *n*-헵탄의 혼합물에서 재결정화에 의해 정제되었다.

[0842]

메탄올(MeOH , 8.0L) 중 조질 메틸-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 1a, 1640g)의 용액을 차콜(2.0Kg)로 처리하고 생성된 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 셀라이트 베드를 MeOH (2 x 8.0L)로 세척하였다. 조합된 메탄올 용액을 감압 하에 농축하고 잔류물에 에틸 아세테이트(8.0L)를 첨가하였다. 생성된 용액을 *n*-헵탄(8.0L)을 도입하기 전에 감압 하에 농축하여 대부분의 에틸 아세테이트(대략 6.0L)를 제거하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트 및 *n*-헵탄의 혼합물에 이어 *n*-헵탄으로 세척하고 향량으로 건조시켜 정제된 메틸-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 1a, 1325g, 이론치 1640g, 재결정화에 의한 정제의 경우 80.8%, 전체의 경우 80%)을 황색 내지 담갈색 결정질 분말로서 얻었다. 화합물 1a의 경우: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 12.10 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 3.3, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (s, dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 125 MHz) δ 158.7, 151.3, 151.2, 126.5, 117.6, 99.6, 21.3 ppm; $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3$ (MW, 133.15) LCMS (EI) m/e 134.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 염기 피크).

[0843]

실시예 12. 4-메틸-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 1a)의 대체 제조



[0844]

[0845]

단계 1. 4-메틸-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 1a):

[0846]

THF(100mL) 중 칼륨 *tert*-부톡사이드(18.31g, 163mmol, 2.12 당량)의 혼합물을 얼음 수조에서 냉각한 후 THF(20mL) 중 4,4-디메톡시부탄니트릴(화합물 16a, 10.00g, 77mmol) 및 에틸 아세테이트(7.46g, 85mmol, 1.1 당량)의 용액을 15분에 걸쳐 충전하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 인-시츄에서 생성된 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄니트릴을 이어서 포름아미딘 아세테이트(65.0g, 624mmol, 8.1 당량), 1-부탄올(80mL) 및 트리에틸 오르토포르메이트(56.2mL, 337mmol, 4.38 당량)로 주위 온도에서 처리하였다. 생성된 혼합물을 110 - 120℃로 가열하고 110 - 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 트리에틸 오르토포르메이트(26.5mL, 159mmol, 2.06 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 추가로 16시간 동안 교반하였

다. 추가의 포름아미딘 아세테이트(31.38g, 302mmol, 3.92 당량) 및 트리에틸 오르토포르메이트(56.5mL, 115mmol, 1.5 당량)를 24시간에 걸쳐 세 부분에 첨가하였다. 혼합물을 추가로 24시간 동안 가열하고 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(150mL) 및 MeTHF(210mL)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트(12g)의 베드에 통과시켰다. 여액의 2상을 분리하고 수성상을 MeTHF(175mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 IPA(5.5M, 50.8g), 물(31mL) 및 농축된 HCl(12M, 15.6g) 중 HCl 용액으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 농축된 NH₄OH 수용액(38.6g, 28 - 30%)을 첨가하고 혼합물을 잔류물로 농축하고, 이를 THF(170mL, 2 x 150mL)로 분쇄하였다. 여액을 조합하고 잔류물로 농축하고, 이를 DCM(30mL)에 용해하고, DCM 중 0 - 100%의 EtOAc로 용리하는 실리카겔(SiO₂, 120g)에 대한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인, 4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(화합물 1a, 5.1g, 이론치 10.25g, 3단계에 대해 49.8%)을 회백색 결정질 고형물로서 얻었으며, 이는 실시예 11로부터 수득된 화합물과 모든 비교 가능한 측면에서 동일하다.

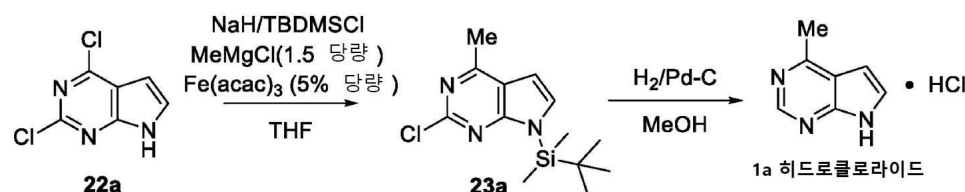
[0847] 단계 2. 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄아미드(화합물 20a):

[0848] DMF(15mL) 중 3-옥소부탄아미드(화합물 19a, 5.0g, 49.5mmol)의 용액을 주위 온도에서 탄산세슘(Cs₂CO₃, 16.11g, 49.5mmol, 1.0 당량)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 교반하였다. 이어서 2-브로모-1,1-디메톡시에탄(8.36g, 49.5mmol, 1.0 당량)을 혼합물에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 80℃로 5 - 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음 물(20mL)로 켄칭하였다. 켄칭된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하고 조합된 유기 추출물을 물(2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔(SiO₂) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄아미드(화합물 20a, 5.8g, 이론치 9.37g, 61.9%)를 농후한 오일로서 얻었고, 이는 일부 잔류 DMF를 함유한다. 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄아미드의 경우: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 6.70 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.28 (dd, 1H), 3.47 (t, 1H), 3.23 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.19, (m, 1H), 2.00 (m 1H); C₈H₁₅NO₄ (MW, 189.21), LCMS (EI) m/e 190.2 (M⁺ + H).

[0849] 단계 3. 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄니트릴(화합물 17a):

[0850] DMF(4mL) 중 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄아미드(화합물 20a, 1.0g, 4.23mmol)의 용액을 시아누르산 클로라이드(화합물 21a, 0.39g, 2.11mmol, 0.5 당량)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 물(10mL)로 켄칭하고 켄칭된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물(2 x 10mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨(Na₂SO₄)으로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔(SiO₂) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄니트릴(화합물 17a, 280 mg, 이론치 724 mg, 38.7%)을 농후한 오일로서 얻었다. 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄니트릴의 경우: ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 케톤과 에놀 형태의 혼합물이 수득됨) δ 10.7(br. s, -OH의 에놀 형태에 대한 ½H), 4.38(m, 1H), 3.25(m, 2개의 OMe의 경우 6H 및 -CH-의 케톤 형태의 경우 ½H), 2.25 - 2.50(m, 2H), 2.15 및 2.25(s, 3H); C₈H₁₃NO₃ (MW, 171.196), LCMS (EI) m/e 172.2 (M⁺ + H). 본 방법에 의해 생성된 2-아세틸-4,4-디메톡시부탄니트릴(화합물 17a)은 포름아미딘 아세테이트와 반응시킨 다음 HCl로 처리하여 상기 실시예 11에 기재된 것과 같은 4-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(화합물 1a)을 얻었다.

[0851] 실시예 13. 4-메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)히드로클로라이드(화합물 1a 히드로클로라이드)의 제조



[0852]

[0853] 질소 하에 반응기에 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(화합물 22a, 200g, 1.064몰) 및 THF(1.2L)를 충전하였다. 미네랄 오일 중 60% NaH(51g, 1.28몰, 1.2 당량)를 부분적으로 첨가하기 전에 반응기의 내용물을 -5℃

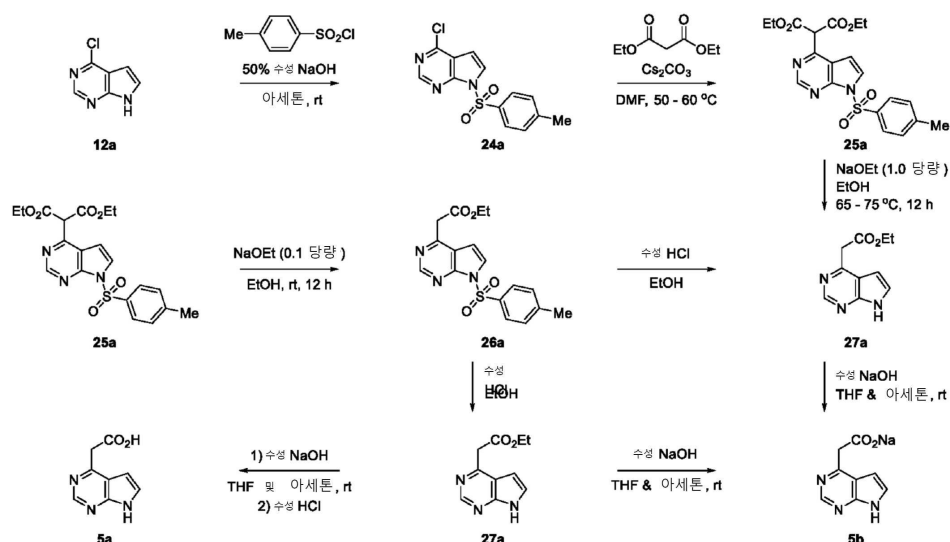
미만으로 냉각시켰다. NaH를 첨가하는 동안 내부 온도는 -5 내지 5℃로 유지하였다. 첨가 후, 교반을 30분 동안 계속한 다음 내부 온도를 -5 내지 5℃로 유지하면서 THF(200mL) 중 TBDMS-Cl(193g, 1.28몰, 1.2 당량)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물의 교반을 30분 동안 계속하고 Fe(acac)₃(18.8g, 53.2mmol, 0.05 당량)을 첨가한 다음, -5 내지 5℃에서 THF(532mL, 1.596몰, 1.5 당량) 중 MeMgCl의 3.0M 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 1 h 동안 유지한 후, HPLC에 의한 IPC가 결합 반응의 완료를 나타낼 때까지, 내부 온도를 15℃ 미만으로 제어하면서 반응 혼합물을 물(2.0L) 중 EDTA 디-소듐 염 이수화물(200g)의 용액에 부었다. 2상 혼합물을 메틸 *tert*-부틸 에테르(MTBE, 2.0L)로 희석하고, 셀라이트(150g)로 처리하고, 원심분리기로 여과하였다. 고형물 케이크를 MTBE로 세척하고 여액을 상 분리하였다. 수성상을 분리하고 MTBE(1.0L)로 추출하였다. 유기상을 조합하고 3% 시트르산 수용액(2 x 400mL) 및 염수(600mL)로 연속적으로 세척하였다. Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 유기상을 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 석유 에테르(2.0L)로 흡수하고 임의의 불용성 물질을 얇은 층의 실리카 겔을 통해 여과하여 제거하였다. 여액을 농축하여 원하는 조 생성물인, 7-(*tert*-부틸디메틸실릴)-2-클로로-4-메틸-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 22a, 300g)은 유성 잔류물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 직접 사용되었다.

[0854]

조질 7-(*tert*-부틸디메틸실릴)-2-클로로-4-메틸-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 22a, 300g, 1.064몰) 및 메탄올(1.8 L) 중 탄소(Pd/C, 30g) 상의 5% 팔라듐을 50 - 55℃에서 3시간 동안 1 atm의 수소 하에서 격렬하게 교반하였다. HPLC에 의한 IPC로 반응의 완료를 확인한 후, 반응 혼합물을 20 - 25℃로 냉각시키고 여과하였다. 여과 케이크를 메탄올로 세척하고 여액을 농축 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(EtOAc, 225mL)에 현탁하고 10 - 15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하고 40 - 45℃에서 진공 하에 건조시켜 4-메틸-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘 히드로클로라이드(화합물 1a 히드로클로라이드, 151.5g, 이론치 180.5g, 두 단계에 대한 84% 수율)를 담황색 결정 분말로서 얻었다. 화합물 1a 히드로클로라이드의 경우: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ ppm 13.54 (br s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 3.4, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (s, dd, *J* = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ ppm 154.0, 151.0, 144.0, 131.6, 117.2, 103.1, 17.6; C₇H₈ClN₃ (MW, 169.61; 유리 염기에 대한 C₇H₇N₃, MW 133.15) LCMS (EI) *m/e* 134.1 (*M*⁺ + H, 염기 피크).

[0855]

실시예 14. 소듐 2-(7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트(5b) 및 2-(7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세트산의 제조(화합물 5a)



[0856]

[0857]

단계 1. 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 24a):

[0858]

아세톤(180mL) 중 4-클로로-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 12a, 18.0g, 117mmol)의 현탁액에 50% 수산화나트륨 수용액(NaOH, 14.07g, 176mmol, 1.5 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서 생성된 혼합물을 투명한 용액이 생성될 때까지 주위 온도에서 교반하였다. *p*-톨루엔설폰일 클로라이드(*p*TsCl, 25.7g, 135mmol, 1.15 당량)를 주위 온도에서 용액에 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완

로되면, 반응 혼합물을 여과하고, 고형물을 아세톤으로 세척한 후 폐기하였다. 여액을 감압 농축하고, 잔류물을 메틸 *tert*-부틸 에테르(MTBE, 180mL) 및 *n*-헵탄(180mL)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, *n*-헵탄(180mL)으로 세척하고, 진공 오븐에서 항량으로 건조하여 원하는 생성물인, 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 24a, 32.1g, 이론치 36.0g, 89.2% 수율)을 회백색 분말로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘의 경우: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm; $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (MW, 307.75), LCMS (EI) m/e 308.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0859] 단계 2. 디에틸 2-(7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)말로네이트(화합물 25a):

[0860] 무수 DMF(30mL) 중 4-클로로-7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘(화합물 24a, 7.0g, 22.75mmol) 및 디에틸 말로네이트(5.46g, 34.1mmol, 1.5 당량)의 용액을 주위 온도에서 고형물 탄산세슘(Cs_2CO_3 , 18.53g, 56.9mmol, 2.5 당량)으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 - 60°C로 가온시키고 50 - 60°C에서 2 - 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 물(H_2O , 80mL)로 처리하기 전에 주위 온도로 냉각시켰다. 켄칭된 반응 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 다음 0 - 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 물(50mL)에 이어 *n*-헵탄(50mL)으로 세척하고, 40°C의 진공 오븐에서 항량으로 건조하여 원하는 생성물인, 디에틸 2-(7-토실)-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)말로네이트(화합물 25a, 6.2g, 이론치 9.81g, 63.2% 수율)를 회백색 분말로서 얻었고, 이는 추가 없이 정제없이 후속 반응물에 사용되었다. 디에틸 2-(7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)말로네이트의 경우: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.25 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.27 (m, 6H) ppm; $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (MW, 431.46), LCMS (EI) m/e 432.3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0861] 단계 3. 에틸 2-(7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 26a):

[0862] 에탄올(EtOH, 20mL) 중 디에틸 2-(7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)말로네이트(화합물 25a, 4.0g, 9.27mmol)의 용액을 주위 온도에서 에탄올(NaOEt , 21중량%, 0.30g, 0.927mmol, 0.10 당량) 중 21% 소듐 에톡사이드의 용액으로 처리하고 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1 N 염산 수용액(10mL)으로 켄칭하고 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 이어서, 잔류물을 실리카 겔(SiO_2) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인, 에틸 2-(7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 26a, 2.08g, 이론치 3.33g, 수율 62.6%)를 회백색 분말로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 에틸 2-(7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트의 경우: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.25 (t, 3H) ppm; $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (MW, 359.40), LCMS (EI) m/e 360.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0863] 단계 4. 에틸 2-(7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 27a):

[0864] 에탄올(EtOH, 20mL) 중 디에틸 2-(7-토실-7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)말로네이트(화합물 25a, 4.0g, 9.27mmol)의 용액을 주위 온도에서 에탄올(NaOEt , 21중량%, 3.0g, 9.27mmol, 1.0 당량) 중 21% 소듐 에톡사이드의 용액으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 65 - 75°C로 가열하고 65 - 75°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1.0 N 염산 수용액으로 켄칭하고 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 이어서, 잔류물을 실리카 겔(SiO_2) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인, 에틸 2-(7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 27a, 1.3g, 이론치 1.9g, 68.3% 수율)를 회백색 분말로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 에틸 2-(7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트의 경우: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11.40 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.13 (s, 2H), 1.27 (t, 3H) ppm; $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (MW, 205.22), LCMS (EI) m/e 206.2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0865] 단계 5. 소듐 2-(7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 5b):

[0866] 아세톤(10mL) 및 THF(10mL) 중 에틸 2-(7H-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 27a, 1.2g,

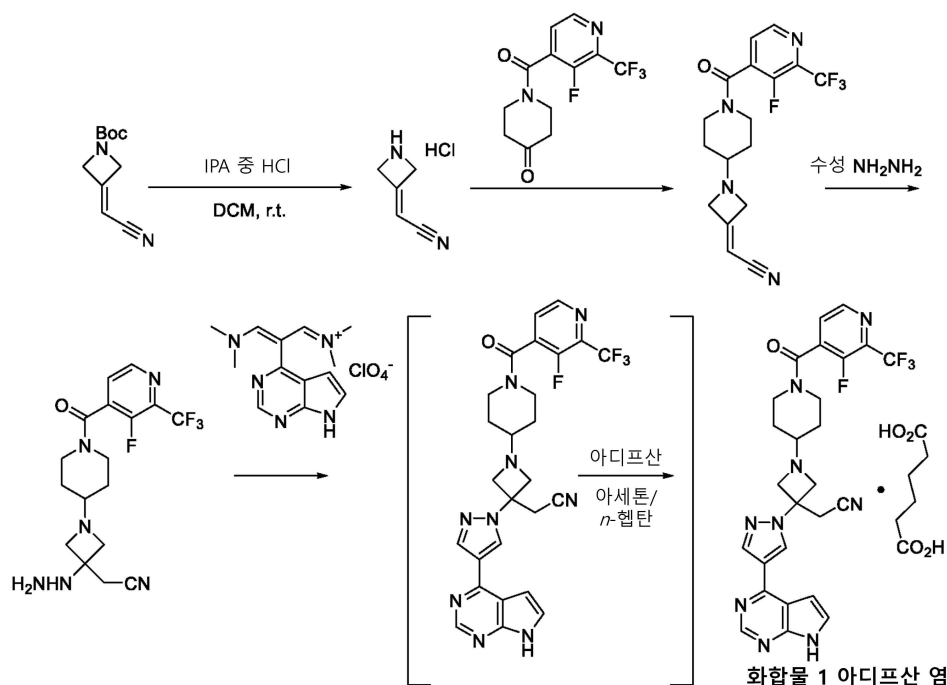
5.85mmol)의 용액을 주위 온도에서 6N 수산화나트륨 수용액(6 N NaOH, 1.462mL, 8.77mmol, 1.5 당량)으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고 단리된 고형물을 메탄올(MeOH, 4.0mL)에 현탁시켰다. 이어서, 생성된 현탁액에 아세톤(15mL)을 첨가하고 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 아세톤(2 x 5 mL)으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 원하는 생성물인, 소듐 2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 5b, 1.1g, 1.164g 이론치, 94.5% 수율)를 회백색 분말로 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 소듐 2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아세테이트의 경우: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 3.61 (s, 2H) ppm; $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_3\text{NaO}_2$ (MW, 199.15; 상응하는 산에 대한 $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, MW 177.16), LCMS (EI) m/e 178.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0867] 단계 6. 2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아세트산(화합물 5a):

[0868] 아세톤(10mL) 및 THF(10mL) 중 에틸 2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아세테이트(화합물 27a, 1.2g, 5.85mmol)의 용액을 주위 온도에서 6 N 수산화나트륨 수용액(6 N NaOH, 1.462mL, 8.77mmol, 1.5 당량)으로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1 N 염산 수용액(1 N HCl, 9.0mL)으로 처리한 후 감압 하에 농축하였다. 이어서, 잔류물을 실리카 겔(SiO_2) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물인, 2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아세트산(화합물 5a, 0.83g, 이론치 1.04g, 79.8% 수율)을 회백색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 후속 반응물에 사용되었다. 2-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아세트산의 경우: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.01 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.66 (s, 2H) ppm; $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (MW, 177.16), LCMS (EI) m/e 178.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0869] 실시예 15.

2-(3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴 아디프산 염의 제조



[0870]

[0871] 단계 1. 2-(아제티딘-3-일리덴)아세트니트릴 히드로클로라이드:

[0872] 질소 주입구, 열전대 및 기계적 교반기가 장착된 0.5L 플라스크에 *tert*-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카복실레이트(30g, 154.46mmol) 및 메틸렌클로라이드(300mL)를 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 용액을 주위 온도에서 이소프로판올 용액(294.2mL, 1.54mol, 10 당량) 중 5 M 염화수소(HCl)의 용액으로 처리하고 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. HPLC로 모니터링하여 반응이 완료된 후, 현탁액에 *tert*-부틸 메틸 에테르(TBME, 150mL)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의

해 수집하고, *n*-헵탄(2 X 100mL)으로 세척하고, 여과 깔대기 상에서 주위 온도에서 3시간 동안 건조시켜 2-(아제티딘-3-일리덴)아세토니트릴 히드로클로라이드(13.7g, 20.2g 이론치, 67.8%)를 백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 2H), 5.94 (p, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 2H), 4.77 - 4.71 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 155.65, 114.54, 94.78, 55.26, 54.63 ppm; C₅H₇ClN₂ (MW 130.58; 유리 염기에 대한 C₅H₆N₂, MW 94.11), LCMS (EI) *m/e* 95 (M⁺ + H).

[0873]

단계 2. 2-(1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일리덴)아세토니트릴:

[0874]

질소 주입구, 열전대 및 자기 교반기가 장착된 0.25L 플라스크에 2-(아제티딘-3-일리덴)아세토니트릴 히드로클로라이드(4.5g, 34.46mmol), 1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-온(10g, 34.46mmol, 1.0 당량) 및 메틸렌클로라이드(100mL)를 주위 온도에서 첨가한 후 생성된 혼합물을 주위 온도에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(14.6g, 68.93mmol, 2.0 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 후 포화 중탄산나트륨(NaHCO₃) 수용액(50 mL)으로 키텅하였다. 2상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄(200mL)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고 감압 하에 농축하여 원하는 조 생성물을 얻었고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산 구배 내 0 - 10%의 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일리덴)아세토니트릴(9.5g, 이론치 12.7g, 74.8%)을 백색 고형물로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.29 (p, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.56 (tt, *J* = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 161.34, 160.73, 152.62 (d, *J* = 269.1 Hz), 145.75 (d, *J* = 6.1 Hz), 136.73 (qd, *J* = 36.1, 12.0 Hz), 134.56 (d, *J* = 16.9 Hz), 126.89, 120.58 (qd, *J* = 275.0, 4.9 Hz), 115.11, 92.04, 62.05, 60.57 (2C), 44.47, 39.42, 29.38, 28.47 ppm; C₁₇H₁₆F₄N₄O (MW 368.33), LCMS (EI) *m/e* 369 (M⁺ + H).

[0875]

단계 3. 2-(1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)-3-히드라지닐아제티딘-3-일)아세토니트릴:

[0876]

질소 하에서 플라스크에 2-(1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일리덴)아세토니트릴(1.2g, 3.26mmol, 1.0 당량) 및 아세토니트릴(10mL)을 충전하였다. 히드라진 수화물(0.40g, 6.84mmol, 2.1 당량)을 반응 온도를 25°C 미만으로 제어하면서 30분에 걸쳐 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 주위 온도에서 5시간 동안 교반한 후 반응을 완료하였다. 완료되면, 반응 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류 반응 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석하고 염수(5mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하여 수집하였다. 수성층은 또 다른 부분의 DCM(10mL)으로 추출되었고, 유기층은 수집되었다. 조합된 유기층을 진공에서 증발시켰다. 원하는 조 생성물인, 2-(1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)-3-히드라지닐아제티딘-3-일)아세토니트릴(0.52g, 37%)은 담황색 겔로서 수득되었으며, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.66 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.52 - 3.20 (m, 4H), 3.11 - 2.94 (m, 5H), 2.90 (s, 2H), 2.38 (dt, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.35 - 1.01 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ 160.20, 152.13 (153.45, 150.81), 146.22 (146.25, 146.19), 134.70 (134.79, 134.62), 127.53, 120.60 (121.99, 121.94, 119.28, 119.26), 118.98, 61.41, 58.75, 55.83, 44.20, 28.84, 28.08, 24.28 ppm, 피크만이 가시적임; C₁₇H₂₀F₄N₆O (MW 400.38), LCMS (EI) *m/e* 401.3 (M⁺ + H), 423.3 (M⁺ + Na).

[0877]

단계 4. 2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴:

[0878]

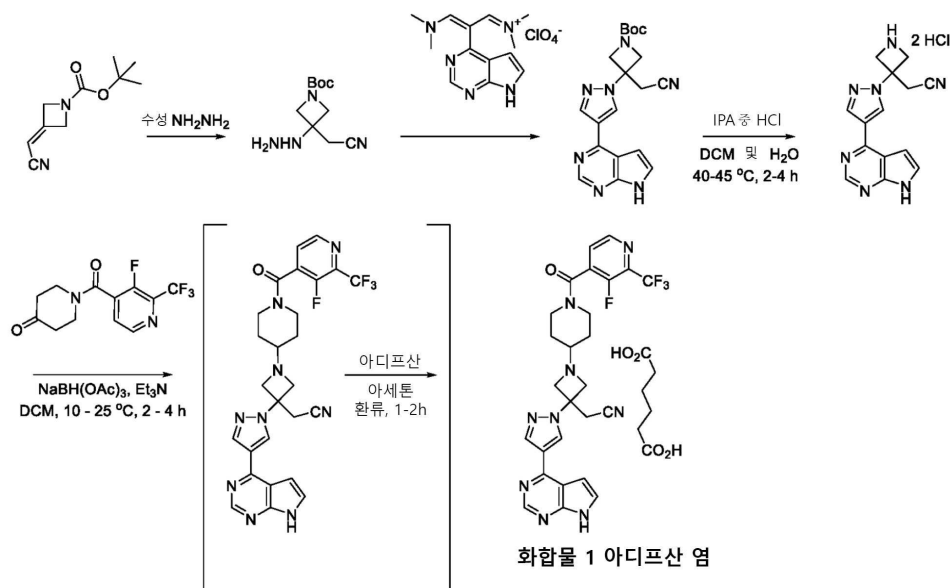
에탄올(3mL) 중 2-(1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)-3-히드라지닐아제티딘-3-일)아세토니트릴(0.606g, 1.51mmol, 1.30 당량)의 용액에 비나미디늄 퍼클로레이트(0.40g, 1.16mmol)을

한 부분으로 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 완료되면, 반응 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류 반응 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석하고 염수(5mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하여 수집하였다. 수성층을 또 다른 부분의 DCM(10mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 진공에서 증발시켰다. 원하는 생성물인, 2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴(0.58g, 95%)을 황색 겔로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 염 형성 단계에서 직접적으로 사용되었다. 본 합성 방법에 의해 수득된 유리 염기는 이전에 보고된 합성 방법에 의해 수득된 화합물과 모든 비교 가능한 측면에서 동일하다(예를 들어, 미국 출원 번호: 2011/0224190 참조, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.17 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.28 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.09 (ddd, $J = 13.2, 9.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.28, (153.51, 150.86), 152.20, 150.94, 149.62, (146.30, 146.25), 139.48, (134.78, 134.61), (135.04, 134.92, 134.72, 134.60, 134.38, 134.26, 134.03, 133.92), 129.22, 127.62, 126.84, 121.99, 122.04, (124.77, 122.02, 119.19, 116.52), 117.39, 113.00, 99.99, 61.47, 60.49, 57.05, 44.23, 28.62, 27.88, 27.19 ppm; $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}$ (MW, 553.51), LCMS (EI) m/e 554.1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0879] 단계 5. 2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 아디프산 염:

[0880] 기계적 교반기, 열전대, 첨가 깔때기 및 질소 주입구가 장착된 0.5L 플라스크에 아세톤(220mL) 및 아디프산 (8.7g, 59.53mmol, 1.05 당량) 중 조질 2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴(31.38g, 56.7mmol)의 용액을 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 가열 환류시켜 용액을 얻었다. *n*-헵탄(220mL)을 40 - 50°C에서 1시간 동안 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 내에 주위 온도로 서서히 냉각시키고 추가로 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, *n*-헵탄(2 X 60 mL)으로 세척하고, 진공 하에 50°C에서 질소 스위핑과 함께 항량으로 건조시켜 2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 아디프산 염(34.0g, 이론치 39.7g, 2단계에 대해 85.6%)을 백색 내지 회백색 고형물로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.16 (s, 1H), 12.05 (brs, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 3.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), δ 4.11 (dt, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.44 (dt, $J = 14.4, 4.6$ Hz, 1H), 3.28 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.09 (ddd, $J = 13.2, 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.58 (tt, $J = 8.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 4H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 4H), 1.37 - 1.21 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.38, 160.29, (153.52, 150.87), 152.20, 150.94, 149.63, (146.30, 146.25), 139.48, (134.79, 134.62), (135.08, 134.97, 134.74, 134.62, 134.38, 134.28, 134.04, 133.93), 129.21, 127.62, 126.84, 122.05, (124.75, 122.02, 119.29, 116.54), 117.39, 113.01, 99.99, 61.47, 60.50, 57.06, 44.24, 33.42, 30.70, 28.63, 27.89, 27.20, 24.07 ppm; $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}_5$ (MW 699.66; 유리 염기에 대한 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}$, MW, 553.51), LCMS (EI) m/e 554.0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

[0881] 실시예 16.
2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세토니트릴 아디프산 염의 대체 제조



단계 1. *tert*-부틸 3-(시아노메틸)-3-히드라지닐아제티딘-1-카르복실레이트:

질소 하에서 반응 바이알에 *tert*-부틸 3-(시아노메틸렌)아제티딘-1-카르복실레이트-3-일리덴)아세트니트릴 (2.0g, 10.3mmol, 1.0 당량) 및 아세트니트릴(10mL)을 충전하였다. 히드라진 수화물(1.26g, 21.6mmol, 2.1 당량)을 반응 온도를 25℃ 미만으로 제어하면서 20분에 걸쳐 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 주위 온도에서 1 시간 동안 교반한 후 반응을 완료하였다. 완료되면, 반응 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류 반응 혼합물을 DCM(10mL)으로 희석하고 염수(5mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하여 수집하였다. 수성층을 또 다른 부분의 DCM(10mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 진공에서 증발시켰다. 원하는 조 생성물인, *tert*-부틸 3-(시아노메틸)-3-히드라지닐아제티딘-1-카르복실레이트(INCB125078, 2.40g, 95%)를 백색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. INCB125078의 경우: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.80 (q, J = 9.4 Hz, 4H), 3.17 (br, 3H), 2.90 (s, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 156.40, 117.19, 80.34, 57.09, 56.07, 28.46, 24.82 ppm; $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ (MW 226.28), LCMS (EI) m/e 227.3 (M^+ + H).

단계 2. *tert*-부틸 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카르복실레이트:

에토날(ethonal)(20mL) 중 *tert*-부틸 3-(시아노메틸)-3-히드라지닐아제티딘-1-카르복실레이트(2.40g, 10.59mmol, 1.30 당량)의 용액에 비나미디늄 퍼클로레이트(INCB122809 퍼클로레이트, 2.80g, 8.15mmol)을 한 부분으로 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 완료되면, 반응 혼합물에 *n*-헵탄(10mL)을 첨가하고 주위 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 고형물을 *n*-헵탄(10mL)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 통해 공기를 흡인하여 밤새도록 건조시킨 후, 원하는 조 생성물인, *tert*-부틸 3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (3.10g, 95%)를 갈색 고형물로서 얻었고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.54 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz) δ 156.00, 152.55, 151.37, 150.40, 140.94, 128.55, 126.06, 123.05, 115.41, 114.34, 100.67, 81.33, 59.00, 56.99, 28.42, 28.25 ppm; $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ (MW 379.42), LCMS (EI) m/e 380.4 (M^+ + H).

단계 3. 2-(3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴 디히드로클로라이드 염:

[0888] 질소 주입구, 열전대, 첨가 깔때기 및 기계적 교반기가 장착된 0.5L 플라스크에 *tert*-부틸 3-(4-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)-3-(시아노메틸)아제티딘-1-카복실레이트(15g, 39.5mmol), 물(7.5mL, 416mmol) 및 디클로로메탄(75mL)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하여 현탁액을 생성하였다. 현탁액에 이소프로판올(55mL, 275mmol, 7.0 당량) 중 5 M 염화수소(HCl)의 용액을 5분 내에 첨가하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 온화한 환류로 가열하고 환류에서 3-4시간 동안 유지하였다. HPLC로 모니터링하여 반응이 완료된 후, *tert*-부틸 메틸 에테르(TBME, 45mL)를 반응 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 냉각시키고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, *tert*-부틸 메틸 에테르(TBME, 45mL)로 세척하고, 진공 하에 50°C에서 질소 스위핑과 함께 향량으로 건조시켜 2-(3-(4-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴 디히드로클로라이드 염(13.6g, 이론치 13.9g, 98%)을 회백색 내지 담황색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 151.35, 143.75, 143.33, 141.33, 132.03, 131.97, 115.90, 114.54, 113.85, 103.18, 59.72, 54.45 (2C), 27.02 ppm; C₁₄H₁₃Cl₂N₇(유리 염기에 대한 C₁₄H₁₃N₇, MW 279.30), LCMS (EI) *m/e* 280 (M⁺ + H).

[0889] 단계 4. 2-(3-(4-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴:

[0890] 질소 주입구, 열전대, 첨가 깔때기 및 기계적 교반기가 장착된 0.5L 플라스크에 2-(3-(4-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴 디히드로클로라이드 염(20g, 56.78mmol), 디클로로메탄(200mL) 및 트리에틸아민(TEA, 16.62mL, 119.2mmol, 2.1 당량)을 주위 온도에서 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반한 후 1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-온(17.15g, 57.91mmol, 1.02 당량)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 주위 온도(26°C 미만)에서 5분 내에 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(25.34g, 113.6mmol, 2.0 당량)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. HPLC로 모니터링하여 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액(200mL)으로 켄칭하였다. 2상을 분리하고 수성상을 메틸렌 클로라이드(200mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 4% 염수(100mL)로 세척한 다음 증류에 의해 메틸렌 클로라이드를 아세톤으로 용매 전환하였다. 아세톤 중 원하는 조 생성물의 생성된 용액을 후속 아디페이트 염 형성에 직접 사용하였다. 소량의 용액을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc 구배 용리 중 0 - 10%의 MeOH)로 정제하여 분석적으로 순수한 2-(3-(4-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴을 회백색 고형물로서 얻었다. 본 합성 방법으로 수득된 2-(3-(4-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴은 실시예 15 및 이전에 보고된 합성 방법에 의해 수득된 화합물과 모든 비교 가능한 측면에서 동일하다 (예를 들어, 미국 출원 번호: 2011/0224190 참조, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.17 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.28 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 13.2, 9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.28, (153.51, 150.86), 152.20, 150.94, 149.62, (146.30, 146.25), 139.48, (134.78, 134.61), (135.04, 134.92, 134.72, 134.60, 134.38, 134.26, 134.03, 133.92), 129.22, 127.62, 126.84, 121.99, 122.04, (124.77, 122.02, 119.19, 116.52), 117.39, 113.00, 99.99, 61.47, 60.49, 57.05, 44.23, 28.62, 27.88, 27.19 ppm; C₂₆H₂₃F₄N₉O (MW, 553.51), LCMS (EI) *m/e* 554.1 (M⁺ + H).

[0891] 단계 5. 2-(3-(4-(7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-4-일)-1*H*-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아제티딘-3-일)아세트니트릴 아디프산 염:

[0892] 기계적 교반기, 열전대, 첨가 깔때기 및 질소 주입구가 장착된 0.5L 플라스크에 아세톤(220mL) 및 아디프산

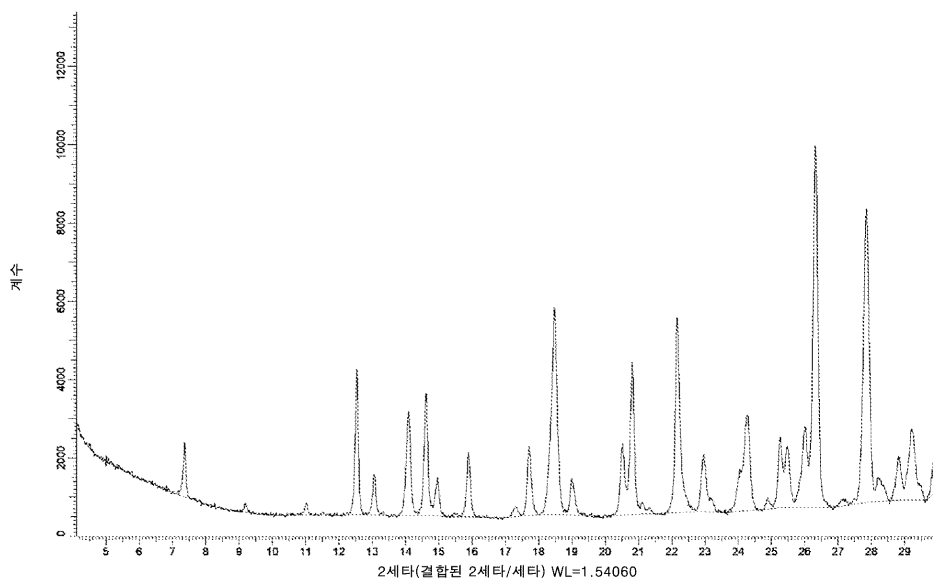
(8.7g, 59.53mmol, 1.05 당량) 중 조질 2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아세트딘-3-일)아세트니트릴(31.38g, 56.7mmol)의 용액을 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 가열 환류시켜 용액을 얻었다. *n*-헵탄(220mL)을 40 - 50℃에서 1시간 동안 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 내에 주위 온도로 서서히 냉각시키고 추가로 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, *n*-헵탄(2 X 60 mL)으로 세척하고, 진공 하에 50℃에서 질소 스위핑과 함께 향량으로 건조시켜 2-(3-(4-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1-(1-(3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일)피페리딘-4-일)아세트딘-3-일)아세트니트릴 아디프산 염(34.0g, 이론치 39.7g, 2단계에 대해 85.6%)을 백색 내지 회백색 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.16 (s, 1H), 12.05 (brs, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 3.6, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 1H), δ 4.11 (dt, *J* = 11.0, 4.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.44 (dt, *J* = 14.4, 4.6 Hz, 1H), 3.28 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 13.2, 9.6, 3.2 Hz, 1H), 2.58 (tt, *J* = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 4H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 4H), 1.37 - 1.21 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.38, 160.29, (153.52, 150.87), 152.20, 150.94, 149.63, (146.30, 146.25), 139.48, (134.79, 134.62), (135.08, 134.97, 134.74, 134.62, 134.38, 134.28, 134.04, 133.93), 129.21, 127.62, 126.84, 122.05, (124.75, 122.02, 119.29, 116.54), 117.39, 113.01, 99.99, 61.47, 60.50, 57.06, 44.24, 33.42, 30.70, 28.63, 27.89, 27.20, 24.07 ppm; C₃₂H₃₃F₄N₉O₅ (MW 699.66; 유리 염기에 대한 C₂₆H₂₃F₄N₉O, MW, 553.51), LCMS (EI) *m/e* 554.0 (M⁺ + H).

[0893]

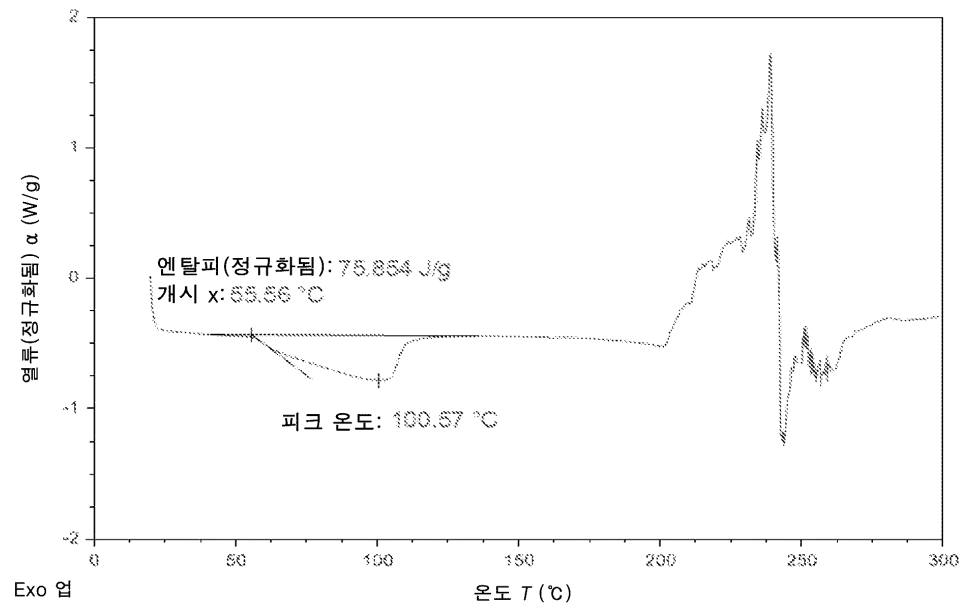
본원에 기재된 것에 더하여 본 발명의 다양한 변형이 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구범위의 범주 내에 있는 것으로 의도된다. 본 출원에서 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물을 포함하는 각각의 참조는 그 전문이 참조로 본원에 포함된다.

도면

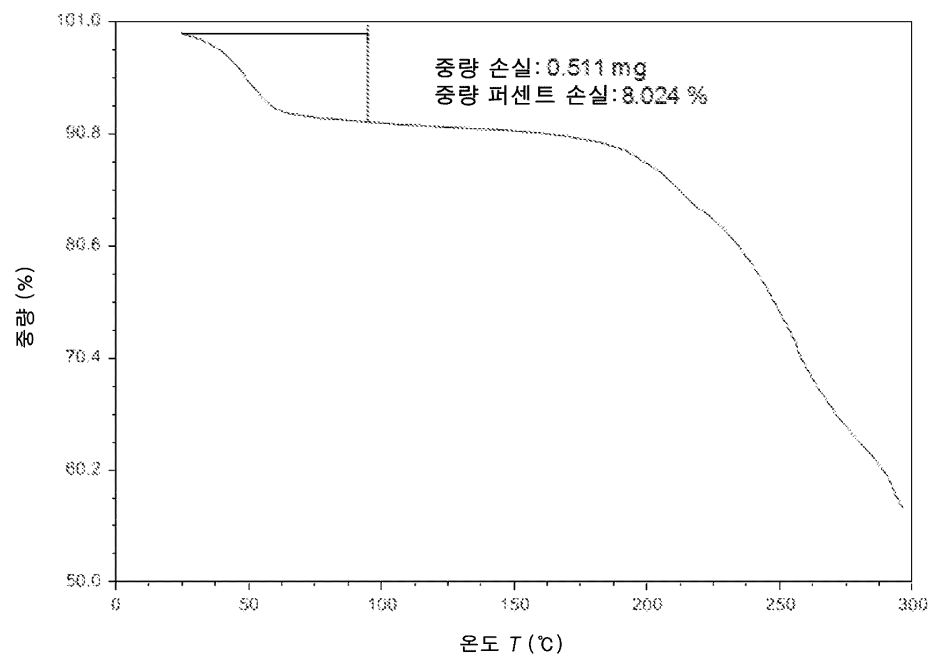
도면1



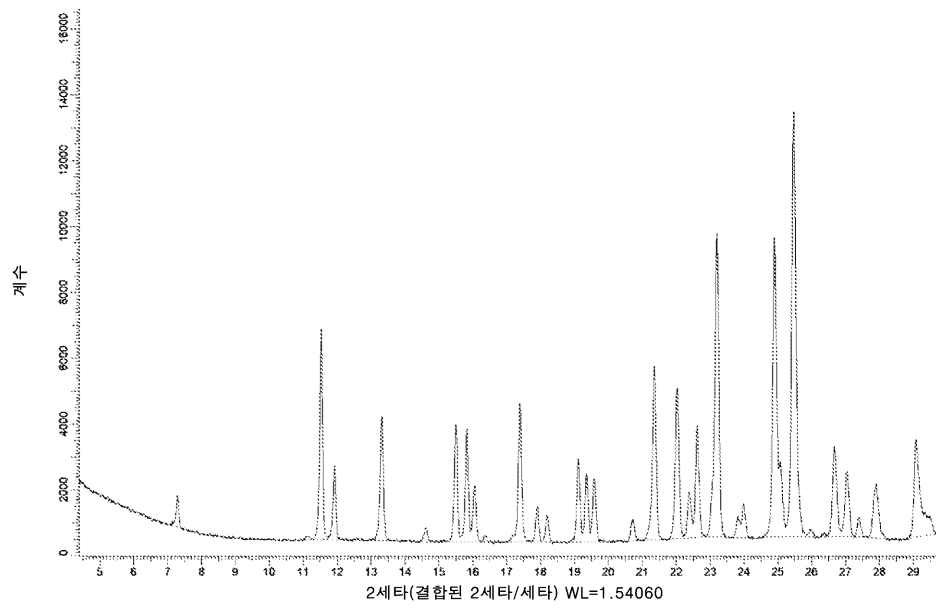
도면2



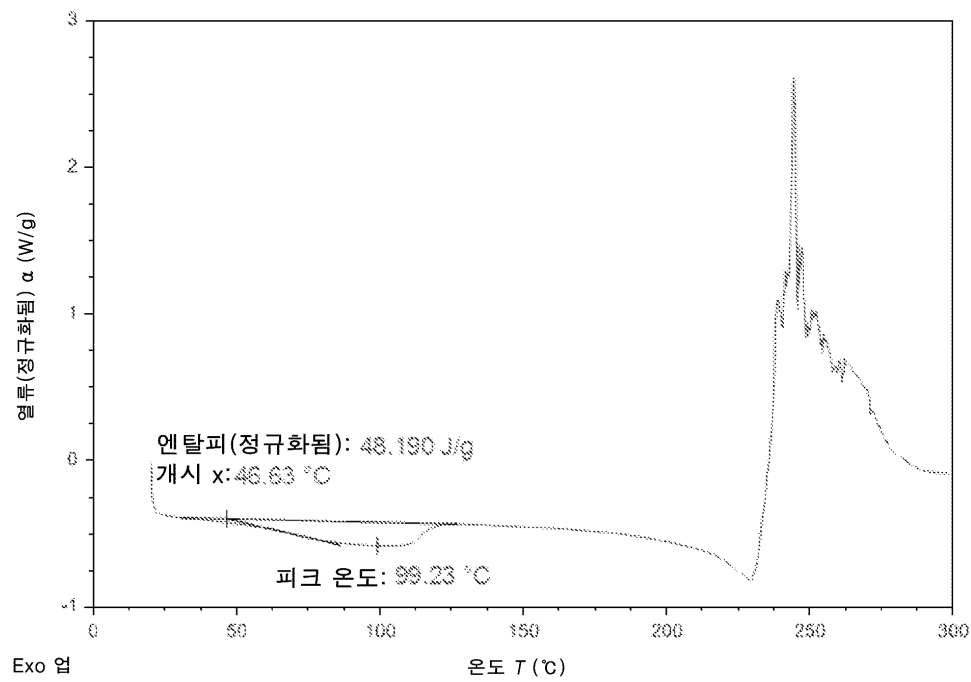
도면3



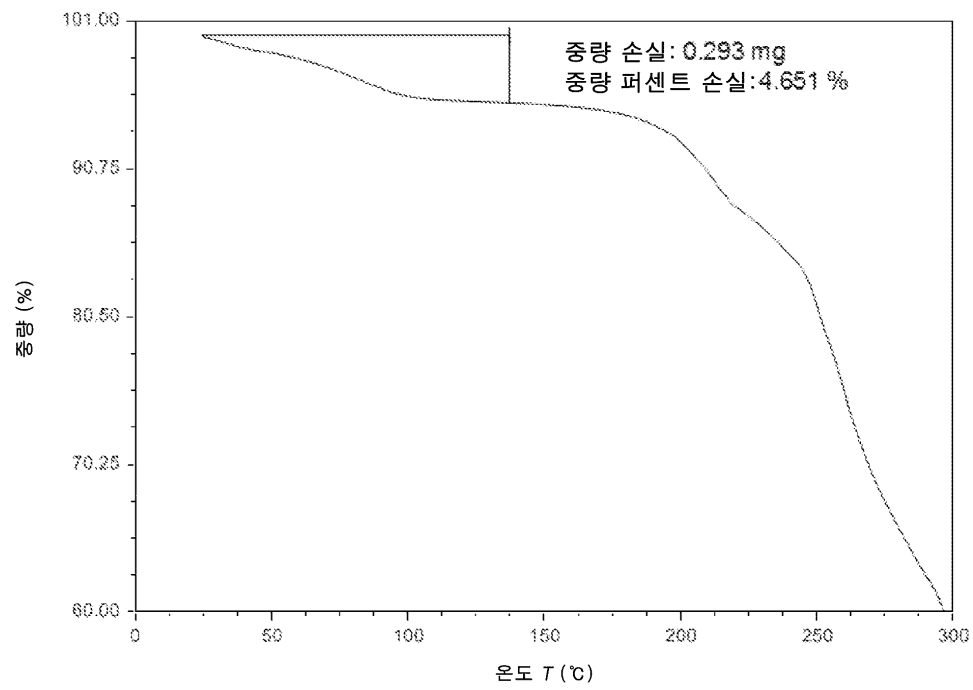
도면4



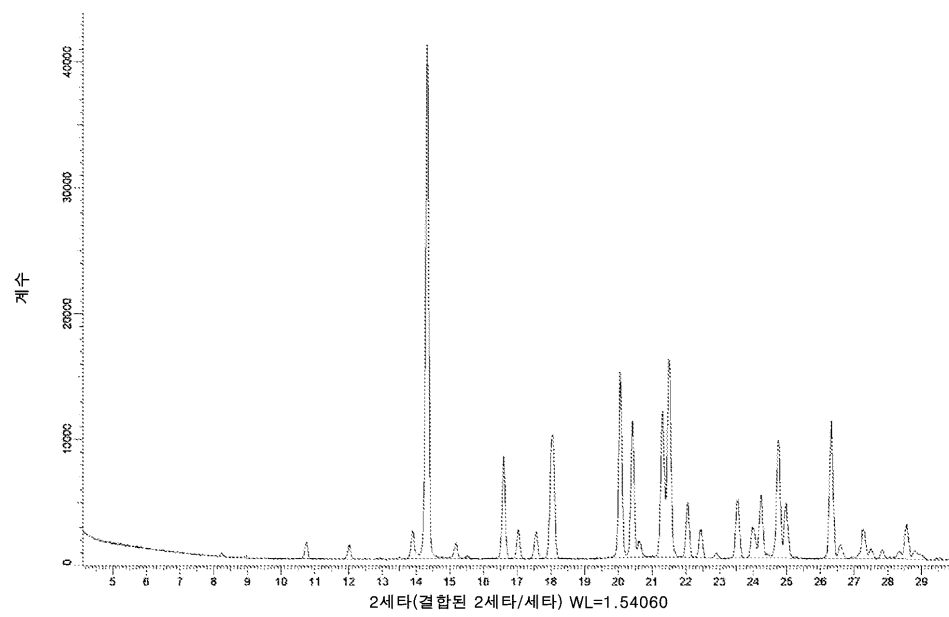
도면5



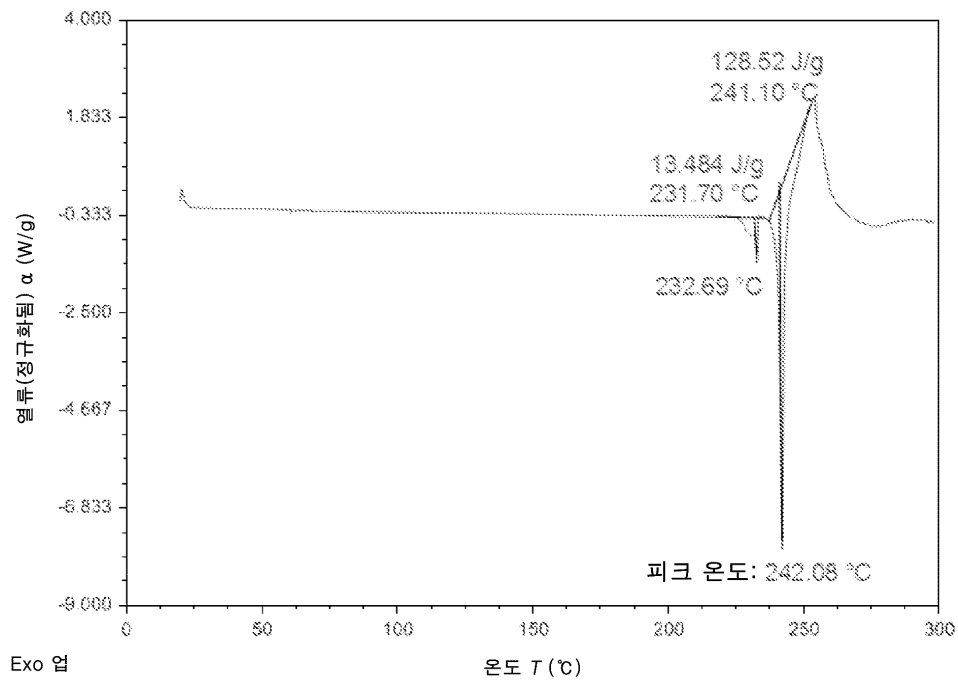
도면6



도면7



도면8



도면9

