



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월22일
(11) 등록번호 10-2604876
(24) 등록일자 2023년11월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 251/76 (2006.01) C07D 231/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 251/76 (2013.01)
C07D 231/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7031979
(22) 출원일자(국제) 2018년03월29일
심사청구일자 2021년02월01일
(85) 번역문제출일자 2019년10월29일
(65) 공개번호 10-2019-0136039
(43) 공개일자 2019년12월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/058056
(87) 국제공개번호 WO 2018/178227
국제공개일자 2018년10월04일
(30) 우선권주장
62/479,493 2017년03월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20160106731 A1
WO2017182625 A1

(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
스튜어트, 크레이그
영국 에스케이10 4티지 체셔 메이클즈필드 앨더리
파크 아스트라제네카 알앤디
하디, 시몬
영국 에스케이10 4티지 체셔 메이클즈필드 앨더리
파크 아스트라제네카 알앤디
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 류현경

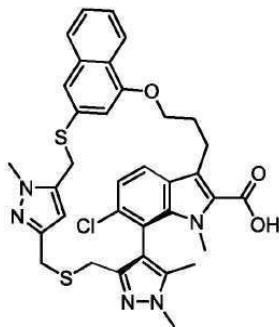
전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 조한솔

(54) 발명의 명칭 MCL-1 억제제의 합성

(57) 요약

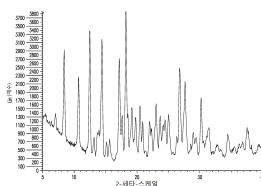
화합물 1:



화합물 1

을 합성하는 방법 및 중간체가 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07D 403/04 (2013.01)

(72) 발명자

스타크, 앤드류

미국 에스케이10 4티지 체서 메이클즈필드 앨더리
파크 아스트라제네카 알앤디

허드, 알렉산더

미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴

예, 칭

미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴

정, 샤오란

미국 02451 매사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴

페라르, 카티

네덜란드 9747 아테 호로닝언 카데익 3 신콤 베페
이

쿡, 얀

네덜란드 9747 아테 호로닝언 카데익 3 신콤 베페
이

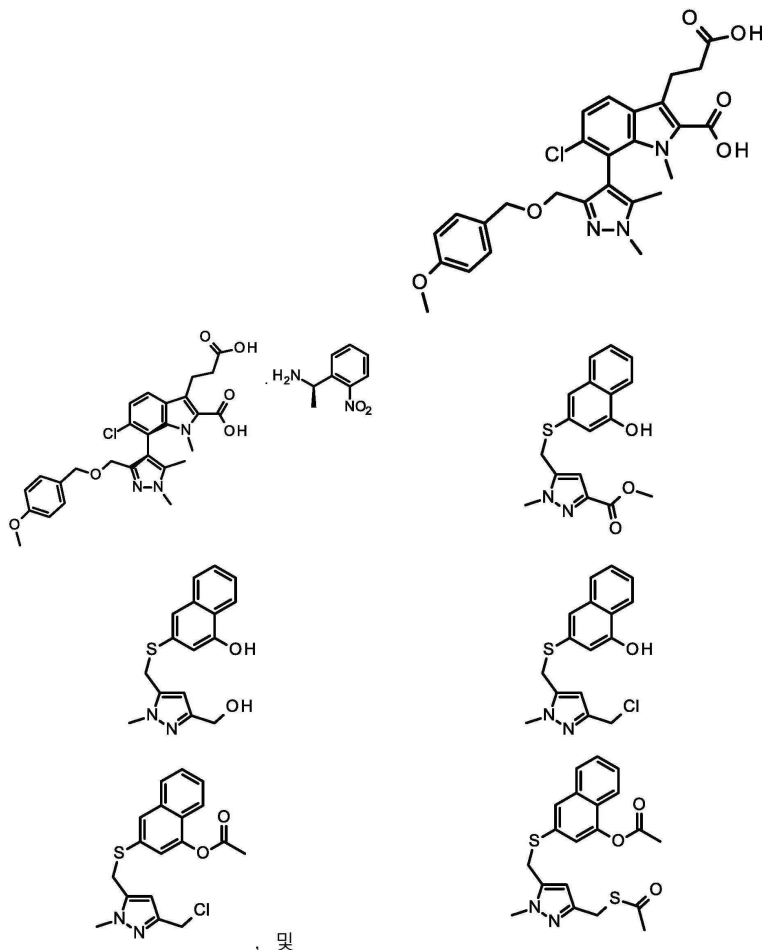
하즈라, 데바시스

미국 40202 켄터키주 루이스빌 이. 제퍼슨 스트리
트 201 스위트 #304 파마론, 인코포레이티드

명세서

청구범위

청구항 1



으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 염.

발명의 설명

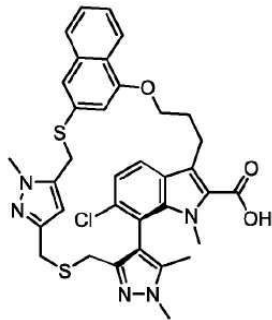
기술 분야

배경 기술

[0001] 골수성 세포 백혈병 1(Mcl-1)은 BCL-2 패밀리의 단백질의 중요한 항-아포토시스 구성원(anti-apoptotic member)이며 세포 생존의 핵심 조절자(master regulator)이다. MCL1 유전자의 증폭 및/또는 Mcl-1 단백질의 과발현은 다수의 암 유형에서 관찰된 바 있으며, 일반적으로 종양의 발생에 연관되어 있다. 사실상, MCL1은 인간 암에서 가장 빈번하게 증폭되는 유전자 중 하나이다. 다수의 악성 종양에서, Mcl-1은 결정적인 생존 인자이며, 다양한 항암제에 대한 약물 내성을 매개하는 것으로 나타났다.

[0002] Mcl-1은 Bim, Noxa, Bak, 및 Bax와 같은 프로-아포토시스 단백질(pro-apoptotic protein)에의 결합 및 이들의 사멸 유도 활성의 중화에 의해 세포 생존을 촉진한다. 따라서, Mcl-1의 억제에 의해 이들 프로-아포토시스 단백질이 방출되고, 이는 종종 생존을 위해 Mcl-1에 의존하는 종양 세포에서의 아포토시스의 유도로 이어진다. 따라서 단독의 또는 다른 요법제와 조합된 Mcl-1을 치료적으로 표적화하는 것은 다수의 악성 종양을 치료하고 많은

인간 암에서 약물 내성을 극복하기 위한 유망한 전략이다. 화학명이 (R_a)-(+)-17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로[27.7.1.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실산(화합물 1로 지칭됨)인 화합물은, 하기에 더욱 상세하게 기술되는 바와 같이, 강력한 Mc1-1 억제제이다:

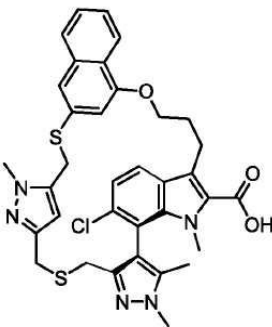


화합물 1

[0003] 따라서, 화합물 1을 효율적인 방식으로 합성하기 위한 새로운 방법을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

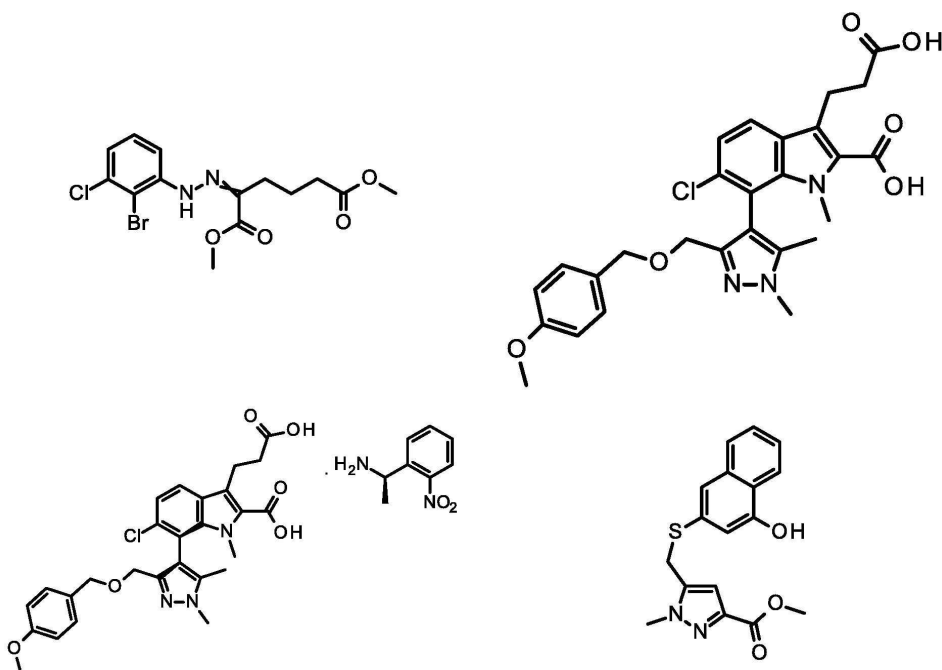
[0004] 화합물 1의 합성에 유용한 방법 및 중간체가 본원에 제공된다:



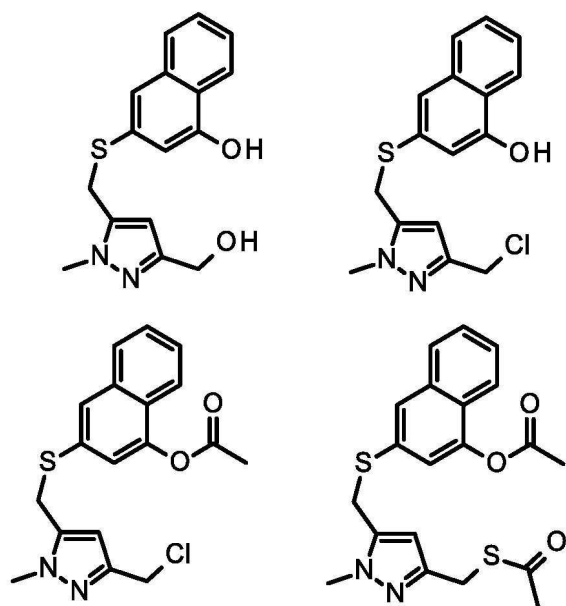
화합물 1

[0005]

[0006] 일부 실시 형태에서, 하기 중간체, 및 이들의 임의의 염, 및 이들의 합성법이 개시된다:



[0007]



및

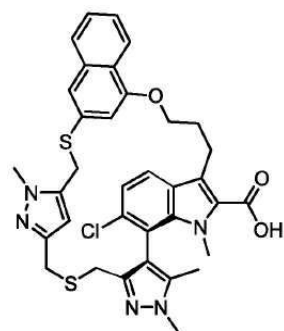
도면의 간단한 설명

도 1은 형태 A (R_a)-17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로 [27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실산 일수화물의 분말 X-선 회절도를 나타낸다.

도 2는 형태 A (R_a)-17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로 [27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실산 일수화물의 시차 주사 열량 분석(DSC) 및 열중량 분석(TGA) 기록(trace)을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

일부 실시 형태에서, (R_a)-(+)17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로 [27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실산(화합물 1)의 합성에 유용한 공정 및 중간체가 본원에 제공된다:



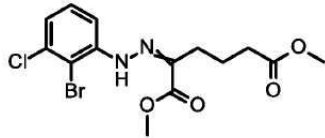
화합물 1

화합물 1은 하기 실시예 1에 예시된 바와 같이 강력한 Mcl-1 억제제이며, 혈액성 악성 종양, 예를 들어 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 맨틀 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 여포성 림프종 및 고형 종양, 예를 들어 비소세포성 폐암(NSCLC), 소세포성 폐암(SCLC), 유방암, 신경아세포종(neuroblastoma), 전립선암, 흑색종, 췌장암, 자궁암, 자궁내막암 및 대장암(colon cancer)을 포함하는 암의 치료에 유용할 수 있다. 화합물 1의 구조적 복잡성

으로 인해, 효율적인 합성에 도달하는 것이 화합물 1을 잠재적인 암 치료제로서 개발하는 데 있어서 중요한 측면일 수 있다.

[0013] 중간체

[0014] 일부 실시 형태에서, (E/Z)-디메틸 2-(2-(2-브로모-3-클로로페닐)하이드라조노)헥산디오에이트(중간체 1)가 개시된다:

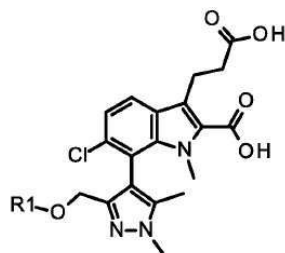


중간체 1

[0015]

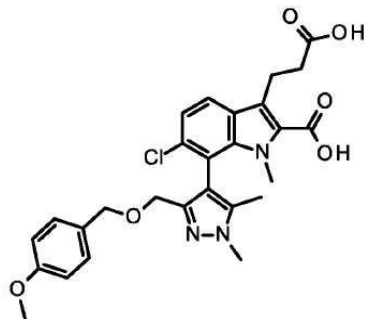
[0016] 일부 실시 형태에서, 화학식 d의 화합물이 개시된다:

[0017] [화학식 d]



[0018]

[0019] 상기 식에서, R1은 보호기 또는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R1은 p-메톡시벤질이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 a의 화합물은 (±)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산(중간체 6)이다:

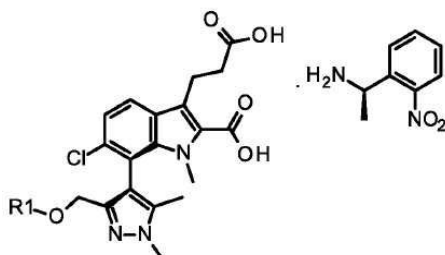


중간체 6

[0020]

[0021] 일부 실시 형태에서, 화학식 e의 화합물이 개시된다:

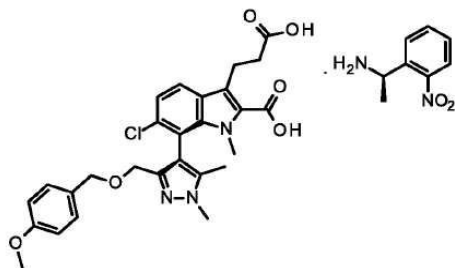
[0022] [화학식 e]



[0023]

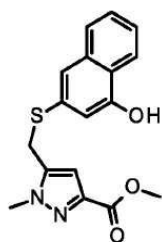
[0024] 상기 식에서, R1은 보호기 또는 수소이다. 일부 실시 형태에서, R1은 p-메톡시벤질이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 b의 화합물은 (R₂)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라

줄-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 - (1R)-1-(2-니트로페닐)에탄아민(1:1 염)(중간체 7)이다:



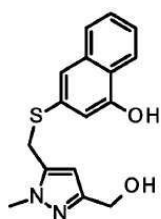
중간체 7

일부 실시 형태에서, 메틸 5-(((4-하이드록시나프탈렌-2-일)티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(중간체 12)가 개시된다:



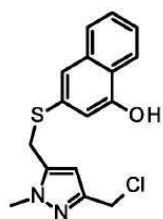
중간체 12

일부 실시 형태에서, 3-(((3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 13)이 개시된다:



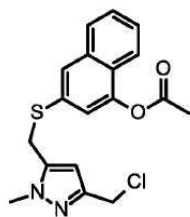
중간체 13

일부 실시 형태에서, 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 14)이 개시된다:



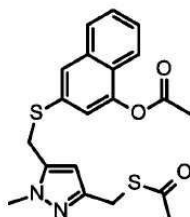
중간체 14

일부 실시 형태에서, 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 15)가 개시된다:



중간체 15

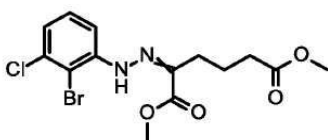
일부 실시 형태에서, 3-(((3-((아세틸티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트 (중간체 16)가 개시된다:



중간체 16

합성

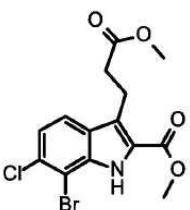
일부 실시 형태에서, (E/Z)-디메틸 2-(2-(2-브로모-3-클로로페닐)하이드라조노)헥산디오에이트(중간체 1):



중간체 1

를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 산성 수성 시스템에서 디아조화제를 사용하여 2-브로모-3-클로로아닐린을 메틸 2-옥소사이클로펜탄-1-카르복실레이트와 접촉시키는 단계; (ii) 산성 수성 시스템에 메틸 2-옥소사이클로펜탄-1-카르복실레이트 및 수성 염기를 첨가하는 단계; (iii) 생성된 하이드라존을 분리하는 단계; (iv) 하이드라존을 산성 용액과 접촉시키는 단계; 및 (v) (E/Z)-디메틸 2-(2-(2-브로모-3-클로로페닐)하이드라조노)헥산디오에이트(중간체 1)를 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 디아조화제는 NaNO_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$ 또는 KNO_2 이다. 일부 실시 형태에서, 디아조화제는 NaNO_2 이다. 일부 실시 형태에서, 산성 수성 시스템은 양성자성 산 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 양성자성 산은 염산이다. 일부 실시 형태에서, 수성 염기는 아세트산칼륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 인산칼륨이다. 일부 실시 형태에서, 수성 염기는 아세트산칼륨이다. 일부 실시 형태에서, 산성 용액은 산과 알코올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성 용액은 진한 황산과 메탄올, 메탄술폰산과 메탄올, 또는 p-톨루엔술폰산과 메탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성 용액은 진한 황산과 메탄올을 포함한다.

일부 실시 형태에서, 메틸 7-브로모-6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 2):



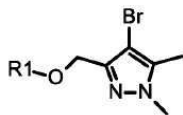
중간체 2

를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) (E/Z)-디메틸 2-(2-(2-브로모-3-클로로페닐)하이드라조노)헥산디오에이트(중간체 1)를 산성 용액과 접촉시키는 단계; 및 (ii) 메틸 7-브로모-6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프

로필)-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 2)를 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성 용액은 산과 알코올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성 용액은 진한 황산과 메탄올, 메탄술폰산과 메탄올, 또는 p-톨루엔술폰산과 메탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산성 용액은 진한 황산과 메탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 중간체 2를 합성하는 방법은 중간체 2를 분리하는 단계 전에 산성 용액을 가열하는 단계를 추가로 포함한다.

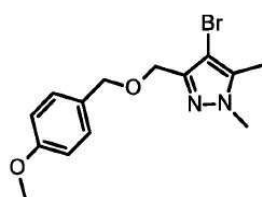
[0043] 일부 실시 형태에서, 화학식 a의 화합물:

[0044] [화학식 a]



[0045]

[0046] (상기 식에서, R1은 보호기 또는 수소임)을 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 에틸 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트를 제1 용매의 존재 하에서 환원제와 접촉시켜 제1 용액을 형성하는 단계; (ii) (1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올을 분리하는 단계; (iii) (1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올을 제2 용매의 존재 하에서 브롬화제와 접촉시켜 (4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올을 형성하는 단계; (iv) (4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올을 분리하는 단계; (v) (4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올을 제3 용매 중에서 염기, 선택적으로 상 이동 촉매, 및 보호기 전구체와 접촉시키는 단계; 및 (v) 화학식 a의 화합물을 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 리튬 알루미늄 하이드라이드(LAH), 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBAL), 리튬 보로하이드라이드(LiBH₄), 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(Red-Al[®]) 및 소듐 보로하이드라이드(NaBH₄)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 리튬 알루미늄 하이드라이드이다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 톨루엔, THF, 2-메틸테트라하이드로푸란, MTBE, 메탄올, 에탄올 및 디에틸 에테르로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 테트라하이드로푸란이다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 테트라하이드로푸란이다. 일부 실시 형태에서, 브롬화제는 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인(DBDMH)이다. 일부 실시 형태에서, 브롬화제는 N-브로모숙신이미드이다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 수소화리튬 또는 수소화칼륨이다. 일부 실시 형태에서, 상 이동 촉매, 예를 들어 Bu₄N·HSO₄ 또는 벤질트리메틸암모늄 클로라이드가 사용된다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화칼륨이고 상 이동 촉매는 테트라부틸암모늄 비스페이트이다. 일부 실시 형태에서, 보호기 전구체는 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠이다. 일부 실시 형태에서, R1은 p-메톡시벤질이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 a의 화합물은 4-브로모-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸(중간체 3)이다:

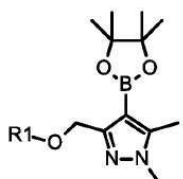


중간체 3

[0047]

[0048] 일부 실시 형태에서, 화학식 b의 화합물:

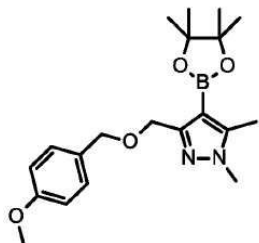
[0049] [화학식 b]



[0050]

[0051] (상기 식에서, R1은 보호기 또는 수소임)을 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 화학식 a의 화합물을 용매의 존재 하에서 금속화제(metalating agent)와 접촉시키는 단계; (ii) 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-디옥사보롤란을 첨가하는 단계; (iii) 산성 용매 용액을 첨가하는 단계; 및 (iv) 화학식 b의 화합물을 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 금속화제는 n-부틸 리튬이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 테트라하이드로푸란이다. 일부 실시 형태에서, 산성 용매 용액은 아세트산과 톨루엔을 포함한다. 일부 실시 형태에서, R1은 p-메톡시벤질이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 a의 화합물은 4-브로모-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸(중간체 3)이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 b의 화합물은 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(중간체 4)이다:

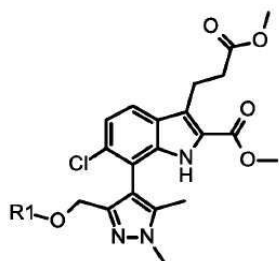


중간체 4

[0052]

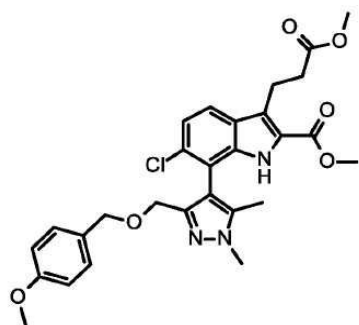
[0053] 일부 실시 형태에서, 화학식 c의 화합물:

[0054] [화학식 c]



[0055]

[0056] (상기 식에서, R1은 보호기 또는 수소임)을 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 염기 및 용매의 존재 하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 화학식 b의 화합물을 메틸 7-브로모-6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 2)와 접촉시키는 단계; 및 (ii) 화학식 c의 화합물을 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 팔라듐 촉매는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II) 및 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 염기는 탄산칼륨 또는 인산칼륨이다. 일부 실시 형태에서, 팔라듐 촉매는 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 디옥산, 물 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, R1은 p-메톡시벤질이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 b의 화합물은 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(중간체 4)이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 c의 화합물은 (±)-메틸 6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 5)이다:

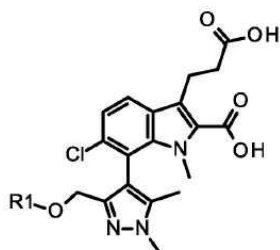


중간체 5

[0057]

[0058] 일부 실시 형태에서, 화학식 d의 화합물:

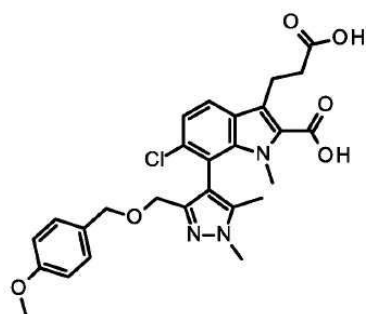
[0059] [화학식 d]



[0060]

[0061] (상기 식에서, R1은 보호기 또는 수소임)을 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 화학식 c의 화합물을 용매 중에서 메틸화제와 접촉시키는 단계; (ii) 생성된 메틸화된 유도체를 에스테르 가수분해 시약으로 처리하는 단계, 및 (iii) 화학식 d의 화합물을 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 c의 화합물은 중간체 5이다. 일부 실시 형태에서, 에스테르 가수분해 시약은 수산화리튬, 수산화칼륨 및 수산화나트륨으로부터 선택되는 수산화물 염기이다. 일부 실시 형태에서, 메틸화제는 요오드화메틸, 디메틸설파이트 및 디메틸 포름아미드-디메틸 아세탈(DMF-DMA)로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 메틸화제는 디메틸 포름아미드-디메틸 아세탈이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 톨루엔이다.

[0062] 일부 실시 형태에서, R1은 p-메톡시벤질이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 c의 화합물은 (±)-메틸 6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸))-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 5)이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 d의 화합물은 (±)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸))-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산(중간체 6)이다:

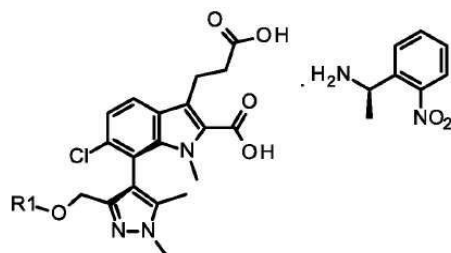


중간체 6

[0063]

[0064] 일부 실시 형태에서, 화학식 e의 화합물:

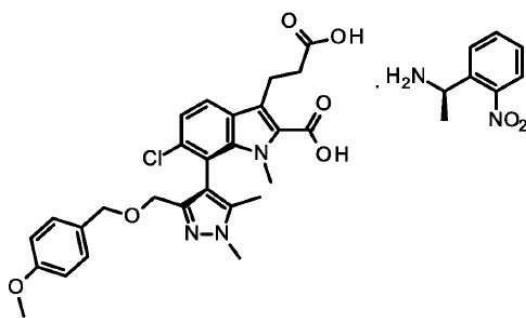
[0065] [화학식 e]



[0066]

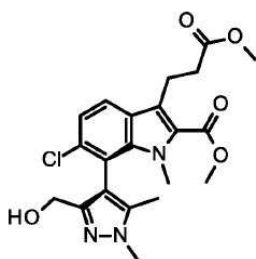
[0067] (상기 식에서, R1은 보호기 또는 수소임)을 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 화학식 d의 화합물을 염기 및 용매의 존재 하에서 (1R)-1-(2-니트로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드와 접촉시키는 단계; 및 (ii) 화학식 e의 화합물을 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민이다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 물, THF, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 물, 에탄올 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, R1은 p-메톡시벤질이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 d의 화합물은 (±)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸))-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산(중간체 6)이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 e의 화합물은

(R_a)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 - (1*R*)-1-(2-니트로페닐)에탄아민(1:1 염)(중간체 7)이다:



중간체 7

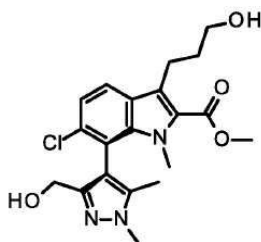
일부 실시 형태에서, (R_a)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 8):



중간체 8

를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 화학식 e의 화합물을 제1 용매의 존재 하에서 산과 접촉시키는 단계; (ii) 화학식 e의 화합물의 유리산 성분을 분리하는 단계; (iii) 유리산을 제2 용매 중에서 메틸화제 또는 메탄올로 처리하는 단계; (iv) 보호기를, 선택적으로 제3 용매 중에서 제거하는 단계; 및 (v) (R_a)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 8)를 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학식 e의 화합물은 (R_a)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 - (1*R*)-1-(2-니트로페닐)에탄아민(1:1 염)(중간체 7)이다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 테트라하이드로푸란, 톨루엔 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 메틸화제는 DMF-DMA이다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 톨루엔이다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 메탄올이다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 아세틸 클로라이드에 의해 제거된다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 메탄올 중에서 아세틸 클로라이드에 의해 제거된다. 일부 실시 형태에서, 보호기는 산, 예를 들어, 원위치에서(*in situ*) 아세틸 클로라이드와 메탄올의 반응을 통해 형성된 염산에 의해 제거된다.

일부 실시 형태에서, (R_a)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 9):

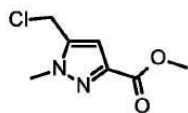


중간체 9

를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) (R_a)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라

졸-4-일)-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 8)를 용매의 존재 하에서 환원제와 접촉시키는 단계; 및 (ii) (R_3)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 9)를 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 THF, 헥산 또는 이들의 조합이다.

[0075] 일부 실시 형태에서, 메틸 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(중간체 10):

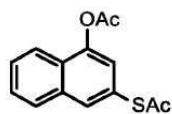


중간체 10

[0076]

[0077] 를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 디메틸 1-메틸-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트를 용매의 존재 하에서 환원제와 접촉시키는 단계; (ii) 메틸 3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 단리하는 단계; (iii) 메틸 3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트를 염소화제와 접촉시키는 단계; 및 (iv) 메틸 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(중간체 10)를 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용매는 메탄올과 2-메틸테트라하이드로푸란의 혼합물이다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 소듐 보로하이드라이드 또는 리튬 보로하이드라이드이다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 소듐 보로하이드라이드이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 메탄올, 에탄올, 물, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디메틸아세트아미드, DCM, THF, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 아세트ونی트릴 또는 이들의 혼합물이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 메탄올과 2-메틸테트라하이드로푸란의 혼합물이다.

[0078] 일부 실시 형태에서, 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 11):

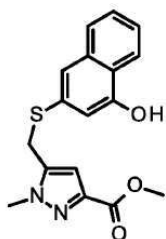


중간체 11

[0079]

[0080] 를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 소듐 4-하이드록시나프탈렌-2-술포네이트를 용매 중에서 트리페닐포스핀 및 요오드와 접촉시키는 단계; (ii) 3-메르캅토나프탈렌-1-올을 단리하는 단계; (iii) 3-메르캅토나프탈렌-1-올을 아민 염기 및 친핵성 촉매의 존재 하에서 아실화제와 접촉시키는 단계; 및 (iv) 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 11)를 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용매는 아세트ونی트릴이다. 일부 실시 형태에서, 아실화제는 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드이다. 일부 실시 형태에서, 아실화제는 아세트산 무수물이다. 일부 실시 형태에서, 아민 염기는 트리에틸아민, 피리딘 또는 디이소프로필에틸아민으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 아민 염기는 트리에틸아민이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 촉매는 4-디메틸아미노피리딘, 피리딘 및 N-메틸이미다졸로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 촉매는 4-디메틸아미노피리딘이다.

[0081] 일부 실시 형태에서, 메틸 5-(((4-하이드록시나프탈렌-2-일)티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(중간체 12):



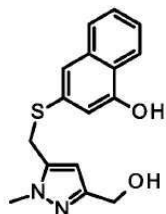
중간체 12

[0082]

[0083] 를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 11)를 염기 및 용매의 존재 하에서 메틸 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(중간체 10)와 접촉시키는 단계;

및 (ii) 5-(((4-하이드록시나프탈렌-2-일)티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(중간체 12)를 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 염기는 탄산칼륨, 수산화리튬, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데스-7-엔, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 나트륨 에톡시드로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 염기는 탄산칼륨이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 메탄올, 에탄올, 물 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 용매는 메탄올이다.

[0084] 일부 실시 형태에서, 3-(((3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 13):

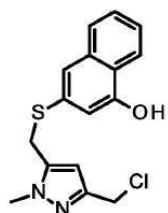


중간체 13

[0085]

[0086] 를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 메틸 5-(((4-하이드록시나프탈렌-2-일)티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(중간체 12)를 용매 중에서 환원제와 접촉시키는 단계; 및 (ii) 3-(((3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 13)을 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 테트라하이드로푸란, 헥산 또는 이들의 조합이다.

[0087] 일부 실시 형태에서, 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 14):

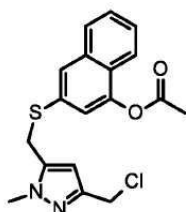


중간체 14

[0088]

[0089] 를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 3-(((3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 13)을 염소화제와 접촉시키는 단계; 및 (ii) 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 14)을 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용매는 THF, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 용매는 디메틸포름아미드이다. 일부 실시 형태에서, 염소화제는 메탄술폰일 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드이다. 일부 실시 형태에서, 염소화제는 메탄술폰일 클로라이드이다. 일부 실시 형태에서, 단계 (i)은 염화리튬을 추가로 포함한다.

[0090] 일부 실시 형태에서, 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 15):



중간체 15

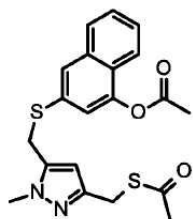
[0091]

[0092] 를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 14)을 용매 중에서 아세트산 무수물, 선택적으로 아민 염기, 및 친핵성 촉매와 접촉시키는 단계; 및 (ii) 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 15)를 단리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 아민 염기는 트리에틸아민이다. 일부 실시 형태에서, 친핵성

촉매는 4-디메틸아미노피리딘, N-메틸이미다졸 또는 피리딘으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 친핵성 촉매는 4-디메틸아미노피리딘이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 아세토니트릴이다.

[0093]

일부 실시 형태에서, 3-(((3-((아세틸티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 16):



중간체 16

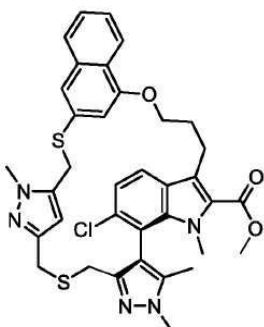
[0094]

[0095]

를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 15)를 용매 중에서 칼륨 티오아세테이트와 접촉시키는 단계; 및 (ii) 3-(((3-((아세틸티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 16)를 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용매는 아세토니트릴이다.

[0096]

일부 실시 형태에서, (R_a)-(+) -메틸 17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실레이트:



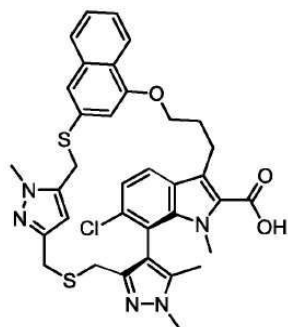
중간체 17

[0097]

[0098]

를 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) (R_a)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 9)를 비양성자성 염기 및 용매의 존재 하에서 술폰화제와 접촉시켜 제1 용액을 형성하는 단계; (ii) 제1 용액에 요오다이드 염을 첨가하는 단계; (iii) 메틸 6-클로로-7-[3-(요오도메틸)-1,5-디메틸-피라졸-4-일]-1-메틸-3-(3-메틸술폰닐옥시프로필)인돌-2-카르복실레이트를 분리하는 단계; (iv) 3-(((3-((아세틸티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 16)를 메탄올 중에서 나트륨 메톡시드와 접촉시켜 제2 용액을 형성하는 단계; (v) 제2 용액에 메틸 6-클로로-7-[3-(요오도메틸)-1,5-디메틸-피라졸-4-일]-1-메틸-3-(3-메틸술폰닐옥시프로필)인돌-2-카르복실레이트를 첨가하는 단계; 및 (vi) (R_a)-(+) -메틸 17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실레이트를 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 비양성자성 염기는 디이소프로필에틸아민 또는 N-메틸모르폴린이다. 일부 실시 형태에서, 비양성자성 염기는 디이소프로필에틸아민이다. 일부 실시 형태에서, 술폰화제는 메탄술폰닐 무수물, 메탄술폰닐 클로라이드 및 p-톨루엔술폰산 무수물로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 술폰화제는 메탄술폰닐 무수물이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 비양성자성 용매이다. 일부 실시 형태에서, 비양성자성 용매는 테트라하이드로푸란이다. 일부 실시 형태에서, 요오다이드 염은 요오드화리튬이다.

[0099] 일부 실시 형태에서, 화합물 1:



화합물 1

[0100]

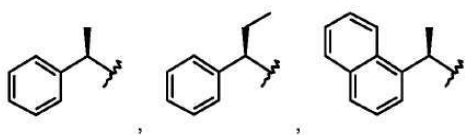
[0101] 을 합성하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 (i) (R_b)-(+) -메틸 17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실레이트를 용매 중에서 에스테르 가수분해 시약과 접촉시키는 단계 및 (ii) (R_b)-(+) -17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실산을 분리하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 에스테르 가수분해 시약은 수산화리튬, 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택되는 수산화물 염기이다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화나트륨이다. 일부 실시 형태에서, 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 물 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0102]

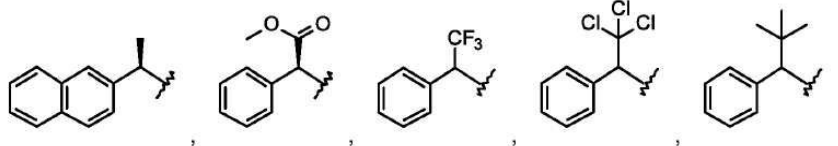
용어 "단리된"은 반응 혼합물로부터 원하는 화합물을 얻기 위한 임의의 적절한 방법을 의미한다. 용어 "단리된"은 추출, 여과, 건조, 결정화, 증발, 크로마토그래피(예를 들어, HPLC, 컬럼 크로마토그래피), 금속 스캐빈징(metal scavenging) 등을 포함한다. 용어 "단리된"은 반응 혼합물로부터 비정제된 화합물 및 정제된 화합물을 얻기 위한 방법을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 추출에 의해 반응 혼합물로부터 화합물이 단리될 수 있으며, 화합물이 정제되거나 용매로부터 제거되지 않았더라도 반응의 다음 단계가 진행될 수 있다. 당업자는 반응 혼합물로부터 원하는 화합물을 분리하는 적절한 수단을 결정할 수 있을 것이다.

[0103]

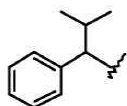
용어 "보호기"는 하이드록실 보호기, 예를 들어, 벤질, p-메톡시벤질(PMB), 테트라하이드로피라닐(THP), p-메톡시페닐(PMP) 및 t-부틸디메틸실릴(TBDMS),



[0104]



[0105]



[0106]

등을 포함한다. 당업자는 과도한 실험 없이 적절한 하이드록실 보호기를 확인할 수 있을 것이다.

[0107]

용어 "보호기 전구체"는 원하는 모이어티(moiety)에 보호기를 첨가하는 시약을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 보호기 전구체는 하이드록실 보호기 전구체, 예를 들어, 벤질 클로라이드, 4-메톡시페놀, 브로모메틸피라졸, 디하이드로피란, p-메톡시페놀, 클로로메틸피라졸, t-부틸디메틸클로로실란, t-부틸디메틸클로로실란 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠이다. 숙련자는 과도한 실험 없이 적절한 보호기 전구체를 쉽게 식별할 수 있을 것이다.

[0108]

용어 "환원제"는 리튬 알루미늄 하이드라이드, 소듐 보로하이드라이드, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 등을

포함한다.

- [0109] 용어 "용매"는 비극성 용매, 비양성자성 용매 및 양성자성 용매를 포함한다. 용어 "비극성 용매"는 펜탄, 사이클로펜탄, 헥산, 헵تان, 사이클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 클로로포름, 디에틸 에테르, 사이클로펜틸 메틸 에테르, *tert*-부틸 메틸 에테르, *tert*-아밀 메틸 에테르, 디클로로메탄 및 메틸 에틸 케톤을 포함한다. 용어 "비양성자성 용매"는 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세톤, 디메틸폼아미드, 아세트니트릴, 2-메틸테트라하드로푸란, 1,4-디옥산, 디메틸아세트아미드 및 디메틸술폰시드를 포함한다. 용어 "양성자성 용매"는 n-부탄올, 이소프로필 알코올, n-프로판올, 에탄올, 메탄올, 아세트산 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 용매는 임의의 전술한 용매들의 조합을 포함할 수 있다. 당업자는 특정 반응을 위해 적절한 용매 또는 용매 조합을 관례대로 결정할 수 있을 것이다.

[0110] 용어 "브롬화제"는 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인(DBDMH) 및 N-브로모숙신이미드(NBS)를 포함한다.

[0111] 용어 "디아조화제"는 아질산나트륨(NaNO_2), 아질산칼슘($(\text{Ca}(\text{NO}_2)_2)$) 및 아질산칼륨(KNO_2)을 포함한다.

[0112] 용어 "금속화제"는 n-부틸 리튬(n-BuLi)을 포함한다.

[0113] 용어 "에스테르 가수분해제"는 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼륨(KOH), 수산화리튬(LiOH), 염화나트륨(NaCl) 및 요오드화리튬(LiI)을 포함한다.

[0114] 용어 "염기"는 아세트산칼륨(KOAc), 탄산칼륨(K_2CO_3), 탄산나트륨(Na_2CO_3), 인산칼륨(K_3PO_4), 수산화칼륨, 수산화나트륨, 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드(NaHMDS), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(LiHMDS), 수소화나트륨(NaH), t-부틸 암모늄 비설파이데이트, n-부틸 리튬, t-부틸 리튬(t-BuLi), 마그네슘, 아연, 수산화리튬, 리튬 디이소프로필 아마이드(LDA), 나트륨 아마이드(NaNH_2), 칼륨 t-부톡사이드, 피리딘, 트리에틸아민(TEA), 디이소프로필에틸아민(DIEA), 1,8-디아자비스사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU), 나트륨 메톡사이드(NaOMe) 및 나트륨 에톡사이드(NaOEt)를 포함한다. 용어 "염기"는 또한 염기성 상 이동 촉매, 예를 들어, 테트라부틸암모늄 비설파이데이트($\text{Bu}_4.\text{HSO}_4$), 벤질 트리메틸암모늄 클로라이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 그 유도체, 18-크라운-6 및 다른 크라운 에테르를 포함한다.

[0115] 용어 "산"은 염산(HCl), 황산(H_2SO_4), p-톨루엔술폰산(p-TsOH), 메탄술폰산 및 아세트산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 진한 산이다.

[0116] 용어 "알코올"은 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 이소부탄올 및 t-부틸 알코올을 포함한다.

[0117] 용어 "환원제"는 리튬 알루미늄 하이드라이드(LAH), 보란-디메틸설피드 착물, 보란-테트라하이드로푸란 착물, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(DIBAL), 리튬 붕소하이드라이드(LiBH_4), 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드($\text{Red-Al}^{\circledR}$) 및 소듐 붕소하이드라이드(NaBH_4)를 포함한다.

[0118] 용어 "메틸화제"는 요오드화메틸, 디메틸설페이트 및 디메틸 폼아미드-디메틸 아세탈(DMF-DMA)을 포함한다.

[0119] 용어 "아실화제"는 아세트산 무수물 및 아세틸 클로라이드를 포함한다.

[0120] 용어 "친핵성 촉매"는 디메틸아미노피리딘(DMAP), 피리딘 및 N-메틸이미다졸을 포함한다.

[0121] 용어 "아민 염기"는 트리에틸아민, 피리딘 및 디이소프로필에틸아민을 포함한다.

[0122] 용어 "술폹닐화제"는 토식 언하이드라이드, 메탄술폹닐 클로라이드, p-톨루엔술폹닐 클로라이드 및 메탄술폹닐 무수물을 포함한다.

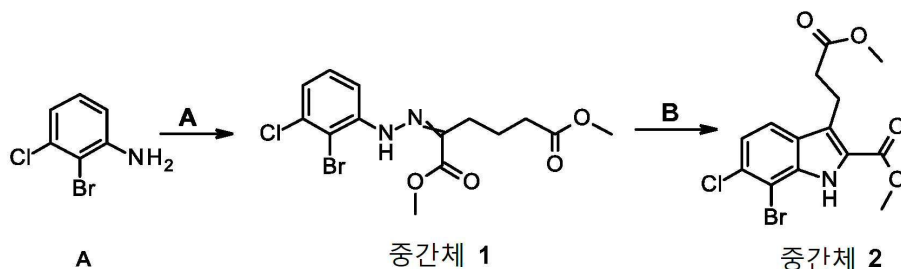
[0123] 용어 "요오다이드 염"은 요오드화리튬, 요오드화나트륨 및 요오드화칼륨을 포함한다.

[0124] 일부 실시 형태에서, 용어 "팔라듐 촉매"는 1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드, [1,1' -비스(디-*tert*-부틸포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(Pd 188, PdCl₂(dtbpf)), (*R*)-(–)-4,12-비스(디페닐포스포노)-[2.2]-파라사이클로판(R-Phanephos), (*S*)-(–)-4,12-비스(디페닐포스포노)-[2.2]-파라사이클로판(S-Phanephos), (2-디사이클로헥실포스포노-2′ ,4′ ,6′ -트리이소프로필-1,1′ -비페닐)[2-(2′ -아미노-1,1′ -비페닐)]팔라듐(II) 메탄술폹네티트(XPhos-G3-Palladacycle, XPhos-Pd-G3), (2-디사이클로헥실포스포노-2′ ,6′ -디이소프로폭시-1,1′ -비페닐)[2-(2′ -아미노-1,1′ -비페닐)]팔라듐(II) 메탄술폹네티트(RuPhos-G3-Palladacycle, RuPhos-Pd-G3), (2-디사이클로헥실포스포노-2′ .6′ -디이소프로폭시-1,1′ -비페닐)[2-(2′ -아-

노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트(RuPhos-G3-Palladacycle, RuPhos-Pd-G3), [(2-디-사이클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄술포네이트(BrettPhos G3), tBuXPhos-Pd-G3, [(2-디-tert-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트(tBu XPhos G3), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)를 포함한다.

일부 실시 형태에서, 화합물 1은 반응식 I 내지 반응식 VII에 기술된 바와 같이 합성될 수 있다:

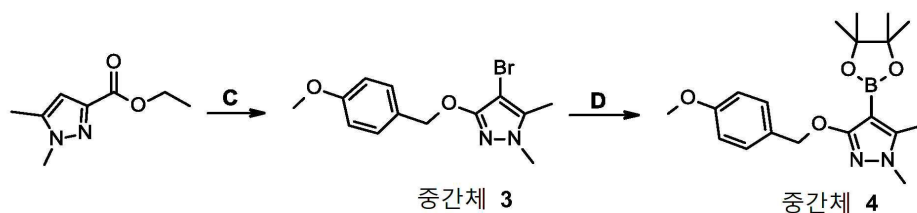
[반응식 I]



A = i) NaNO_2 , 수성 HCl; ii) 메틸 2-옥소사이클로펜탄-1-카르복실레이트, 수성 KOAc; iii) H_2SO_4 , MeOH

B = H_2SO_4 , MeOH

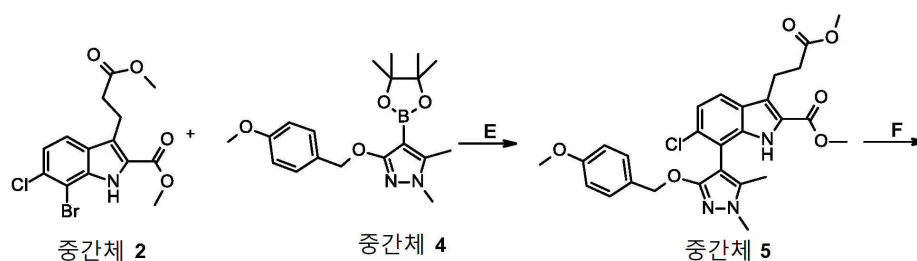
[반응식 II]

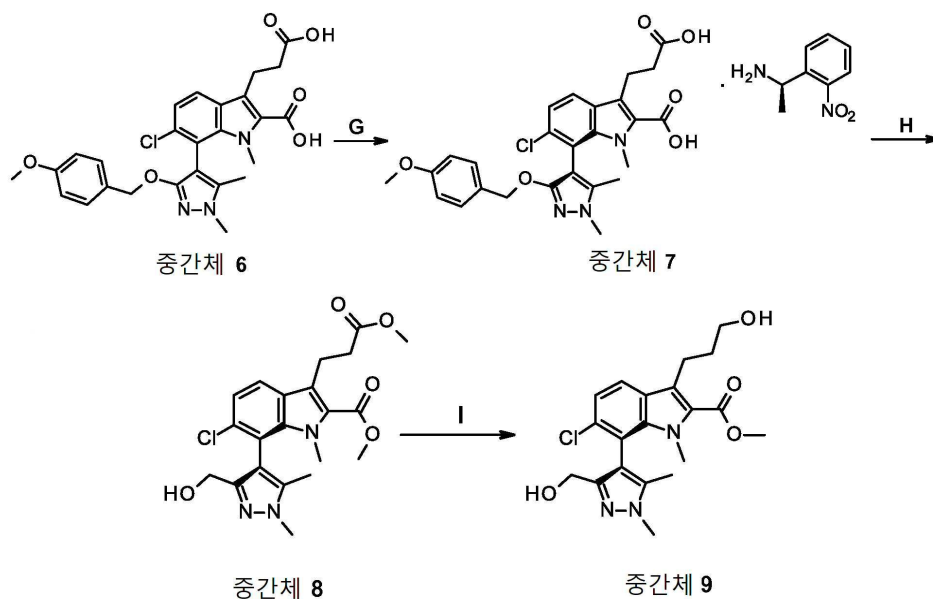


C = i) LiAlH_4 , THF; ii) NBS iii) PMBCl, KOH, Bu_4NHSO_4 , THF

D = i) n-BuLi, THF; ii) i-PrOBPin

[반응식 III]





[0136]

[0137] E = Pd(디-t-BPF) Cl₂, K₂CO₃, 1,4-디옥산, H₂O

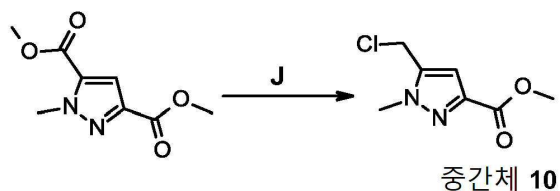
[0138] F = i) DMF-DMA, PhMe; ii) 수성 NaOH, MeOH

[0139] G = (1R)-1-(2-니트로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드, NaOH, EtOH, H₂O

[0140] H = i) 수성 HCl, PhMe, THF; ii) DMF-DMA, PhMe; iii) AcCl, MeOH

[0141] I = iBu₂AlH, THF

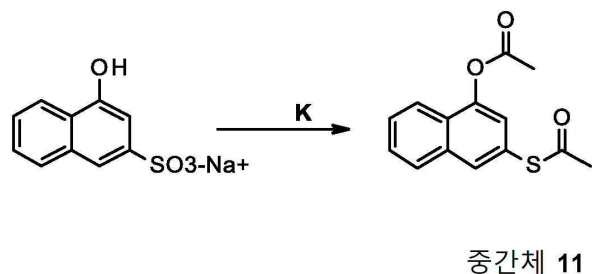
[0142] [반응식 IV]



[0143]

[0144] J = i) NaBH₄, MeOH, MeTHF

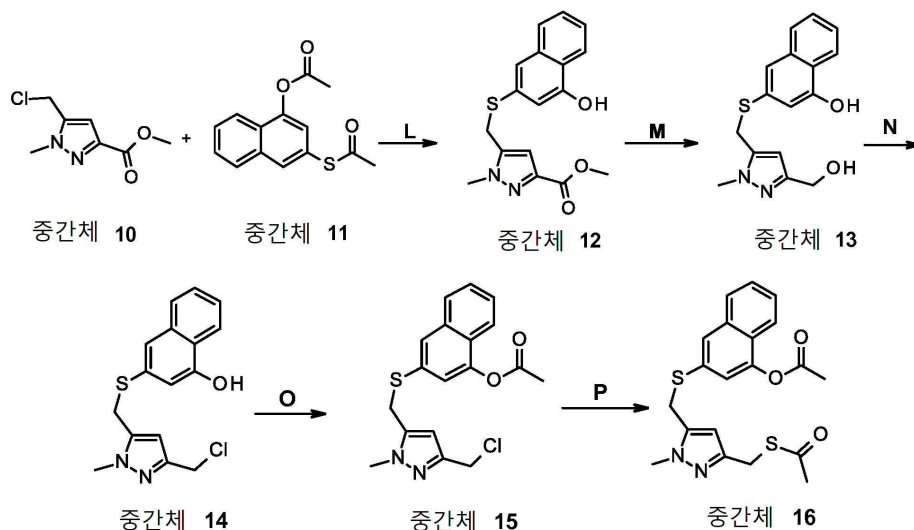
[0145] [반응식 V]



[0146]

[0147] K = i) PPh₃, I₂, MeCN; ii) Ac₂O, Et₃N, DMAP

[0148] [반응식 VI]



[0149]

[0150] L = K_2CO_3 , MeOH

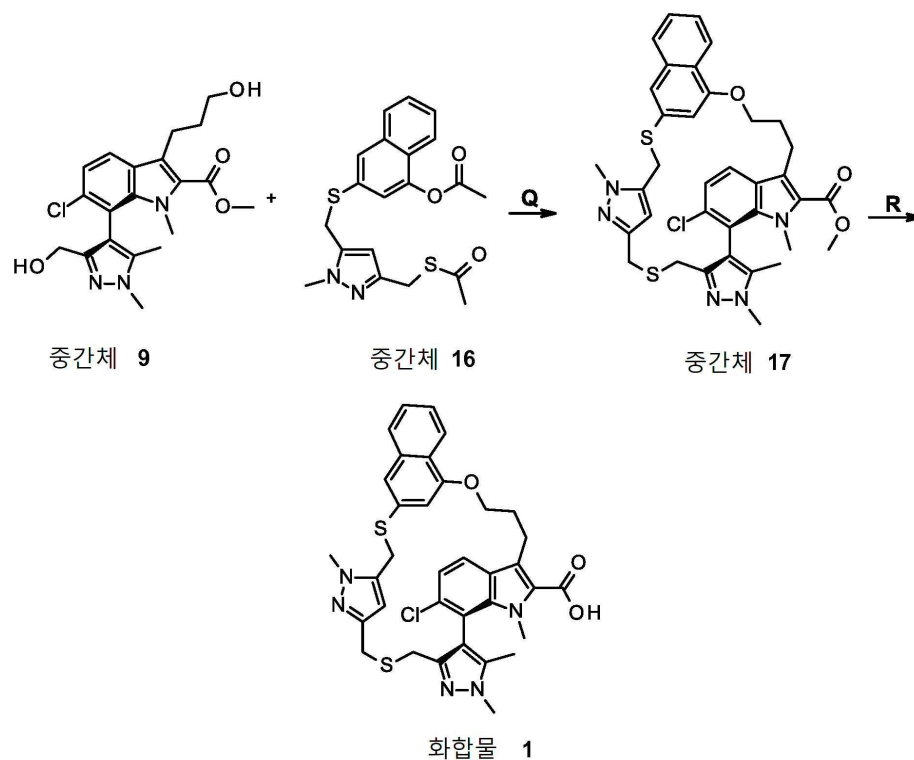
[0151] M = $i-Bu_2AlH$, THF

[0152] N = $MeSO_2Cl$, LiCl, DMF

[0153] O = Ac_2O , DMAP, MeCN

[0154] P = KSAc, MeCN

[0155] [반응식 VII]



[0156]

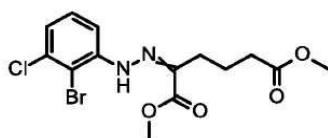
[0157] Q = i) intermediate 9, $(MeSO_2)_2O$, $i-Pr_2NEt$; ii) LiI, MeCN; iii) 별개의 용기에서, intermediate 16, NaOMe, MeOH; iv) iii)으로부터의 용액을 MeCN 중에서 ii)로부터의 화합물에 첨가; v) 고온의 DMSO에 첨가

- [0158] R = NaOH, DMSO, EtOH, H₂O
- [0159] **실시예**
- [0160] 본 발명의 양태는, 본 발명의 소정 화합물 및 중간체의 제조 및 본 발명의 화합물의 사용 방법을 상세하게 기술하는 하기 비제한적인 실시예를 참고하여 추가로 정의될 수 있다. 본 발명의 범주로부터 벗어남이 없이 재료 및 방법 둘 모두에 대한 다수의 변경이 실시될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.
- [0161] 달리 언급되지 않는 한,
- [0162] (i) 모든 합성은 달리 언급되지 않는 한 주위 온도, 즉 17 내지 25℃ 범위의 온도에서 그리고 질소와 같은 불활성 기체의 분위기 하에서 수행하였고;
- [0163] (ii) 증발은 회전 증발에 의해 또는 제네백(Genevac) 기기 또는 바이오타지(Biotage) v10 증발기를 이용하여 감압 하에서 수행하였고;
- [0164] (iii) 실리카 겔 크로마토그래피 정제는 크로마실[®](Kromasil[®]) 60-10-SIL 실리카(10 μm 입자, 60 Å 기공 크기)를 사용하여 또는 사전 패킹된 레디셉 Rf 골드[™](RediSep Rf Gold[™]) 실리카 컬럼(20 내지 40 μm, 구형 입자), 그레이스리솔브[™](GraceResolv[™]) 카트리지(다비실[®](Davisil[®]) 실리카) 또는 실리사이클(Silicycle) 카트리지(40 내지 63 μm)를 사용하여 패킹된, 자동화된 노바셉 하이퍼셉[®](Novasep Hipersep[®]) 또는 텔레다인 이스코 콤비플래쉬[®](Teledyne Isco CombiFlash[®]) Rf 또는 텔레다인 이스코 콤비플래쉬[®] 컴패니온[®](Companion[®]) 시스템 상에서 수행하였다.
- [0165] (iv) 키랄 분석용 크로마토그래피는 UV 검출 기능이 있는 워터스(Waters) X5 SFC-MS 또는 UV 및 ELSD 검출 기능이 있는 워터스 UPC2 SFC-MS 또는 UV 검출 기능이 있는 애질런트(Agilent) 1100 HPLC 시스템 상에서 수행하였다.
- [0166] (v) 존재하는 경우, 수율은 반드시 달성 가능한 최대치는 아니고;
- [0167] (vi) 일반적으로, 단리된 화합물의 구조는 NMR 분광법에 의해 확인하였으며; NMR 화학적 이동 값은 내부 표준으로서 용매 잔류 피크를 이용하여 델타 스케일(delta scale)로 측정하였고[양성자 자기 공명 스펙트럼은 QCI 저온탐침이 구비된 브루커 울트라шил드 아방스(Bruker Ultrashield Avance) III 500 MHz 분광계, BBFO 탐침이 구비된 브루커 울트라шил드 아방스 III 400 MHz 분광계, 브루커 아방스 500(500 MHz), 브루커 아방스 400(400 MHz), 브루커 아방스 300(300 MHz) 또는 브루커 DRX(300 MHz) 기구를 사용하여 결정하였음]; 측정은 달리 명시되지 않는 한 27℃에서 이루어졌으며; 하기 약어를 사용하였다: s: 단일피크; d: 이중피크; t: 삼중피크; q: 사중피크; m: 다중피크; dd: 이중피크의 이중피크; ddd: 이중피크의 이중피크의 이중피크; bs: 광폭 신호.
- [0168] (vii) 일반적으로, 단리된 화합물은, 1.50분(다시 출발 조건으로의 평형화 등을 포함한 총 실행 시간: 1.70분)에 걸쳐 97% A + 3% B에서 3% A + 97% B까지의 용매 시스템을 사용하여 1 mL/분의 유속으로 워터스 SQ 또는 QDa 질량 분석계(컬럼 온도: 30℃ 또는 40℃, UV = 220 내지 300 nm 또는 210 내지 400 nm 또는 190 내지 400 nm, 질량 분석 = 양/음의 스위칭(positive/negative switching) 기능을 갖는 ESI)가 구비된 워터스 UPLC를 사용하여, 액체 크로마토그래피 이후에 질량 분광법에 의해 또한 특성화하였으며, 여기서 A는 물 중 0.1% 포름산 또는 0.05% 트리플루오로아세트산(산성 작업용) 또는 물 중 0.1% 수산화암모늄(염기성 작업용)이고, B는 아세트오니트릴이다. 산성 분석을 위해 사용된 컬럼은 워터스 어퀴티(Waters Acquity) HSS T3(1.8 μm, 2.1 x 50 mm 또는 2.1 x 30 mm) 또는 워터스 어퀴티 BEH C18(1.7 μm, 2.1 x 50 mm 또는 2.1 x 30 mm)이었고, mid-pH 분석을 위해, 워터스 어퀴티 BEH C18 (1.7 μm, 2.1 x 50 mm) 컬럼이 사용되었고, 염기성 분석을 위해 사용된 컬럼은 워터스 어퀴티 BEH C18(1.7 μm, 2.1 x 50 mm 또는 2.1 x 30 mm)이었다. 대안적으로, 1.5분(다시 출발 조건으로의 평형화를 포함한 총 실행 시간: 2분)에 걸쳐 2%에서 98%까지의 B의 용매 구배를 사용하였고, 여기서 A는 물 중 0.1% 포름산이고 B는 아세트오니트릴 중 0.1% 포름산(산성 작업용)이거나 또는 A는 물 중 0.1% 수산화암모늄이고 B는 아세트오니트릴(염기성 작업용)이다. 대안적으로, 3.6분(다시 출발 조건으로의 평형화 등을 포함한 총 사이클 시간: 5.1분)에 걸쳐 92% A + 5% B + 3% C에서 7% A + 90% B + 3% C까지 또는 90% A + 5% B + 5% D에서 5% A + 90% B + 5% D까지의 용매 구배를 사용하였고, 여기서 A는 물이고, B는 아세트오니트릴이고, C는 물 중 1% TFA이고 D는 물 중 250 mM 암모늄 아세테이트이고; 보고된 분자 이온은 달리 명시되지 않는 한 [MH]⁺에 상응하고; 다수의 동위 원소 패턴을 갖는 분자(Br, Cl 등)에 대해, 보고된 값은 달리 명시되지 않는 한 최대 강도로 수득된 값

이다.

- [0169] (viii) 일반적으로, 화합물의 wt% 순도는 정량적 조건 하에서 양성자 NMR에 의해 적합한 내부 기준 표준(예를 들어 1,2,4,5-테트라클로로-3-니트로벤젠, 말레산 또는 벤질 벤조에이트)에 대하여 결정하였다.
- [0170] (ix) 대규모 반응은, 열 전달 재킷이 구비되고 적절한 보조 장비가 제공된 반응기에서 수행하였고;
- [0171] (x) 하기 약어를 사용하였다:
- | | | |
|--------|------------------|------------------------------------|
| [0172] | MeCN | 아세토니트릴 |
| [0173] | aq. | 수성 |
| [0174] | conc. | 진한 |
| [0175] | DCM | 디클로로메탄 |
| [0176] | 디- <i>t</i> -BPF | 1,1'-비스(디- <i>tert</i> -부틸포스포노)페로센 |
| [0177] | DIBAH | 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 |
| [0178] | DMAP | 4-디메틸아미노피리딘 |
| [0179] | DMF | N,N-디메틸포름아미드 |
| [0180] | DMF-DMA | N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 |
| [0181] | DMSO | 디메틸설폭시드 |
| [0182] | e.e. | 거울상 이성질체 과잉률 |
| [0183] | ES | 전기분무 모드(electrospray mode) |
| [0184] | HPLC | 고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0185] | IPA | 이소프로필 알코올 |
| [0186] | LAH | 리튬 알루미늄 하이드라이드 |
| [0187] | MS | 질량 분석법 |
| [0188] | MTBE | 메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르 |
| [0189] | NBS | N-브로모숙신이미드 |
| [0190] | NMR | 핵 자기 공명 |
| [0191] | PMB | 4-메톡시벤질 |
| [0192] | TFA | 트리플루오로아세트산 |
| [0193] | THF | 테트라하이드로푸란 |
| [0194] | UPLC | 초고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0195] | wt% | 중량 퍼센트 |

[0196] **중간체 1:** (E/Z)-디메틸 2-(2-(2-브로모-3-클로로페닐)하이드라조노)헥산디오에이트

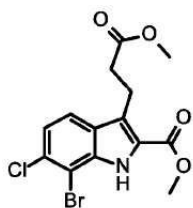


[0197]

[0198] 2-브로모-3-클로로아닐린(2.00 kg, 9.69 mol), 염산(36 wt%, 4.85 L, 58.1 mol) 및 물(5 L)의 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 0℃까지 냉각하고, 이어서 물(2.4 L) 중 NaNO₂(702 g, 10.2 mol)의 용액을 0 내지 5℃에서 1시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 메틸 2-옥소사이클로펜탄-1-카르복실

레이트(1.38 kg, 9.69 mol)를 0 내지 5℃에서 서서히 첨가하였다. 이어서, 물 (20 L) 중 KOAc(13.3 kg, 136 mol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 0 내지 5℃에서 추가로 45분 동안 반응하게 두었다. 이어서, 용액을 DCM로 3회 추출하였다(추출당 12 L). 합한 유기 추출물을 염수(10 L)로 세척하고, 이어서 MeOH(3.1 kg) 중 진한 황산(4.75 kg, 48.5 mol)의 용액이 담긴 다른 반응기에 충전하였다. 생성된 용액을 10 내지 20℃에서 3 시간 동안 반응하게 두었다. 용액을 약 8 L까지 농축하였고, 이어서 MeOH(사이클당 18 L)를 첨가하고 감압 하에서 용매(사이클당 18 L)를 증류시켜 제거하는 사이클을 2회 완료하였다. 생성된 슬러리를 0 내지 10℃까지 냉각하고, 1시간 동안 교반하고 이어서 여과하였다. 고형물을 MeOH (2 x 2 L)로 세척하고 이어서 오븐 내에서 감압 하에 건조하여 (E/Z)-디메틸 2-(2-(2-브로모-3-클로로페닐)하이드라조노)헥사디오에이트(**중간체 1**, 3.3 kg, 94 wt%, 82%)를 얻었다; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 391. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 27℃) δ 1.98 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.05 (dd, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 12.48 (bs, 1H).

[0199] **중간체 2:** 메틸 7-브로모-6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1H-인돌-2-카르복실레이트



[0200]

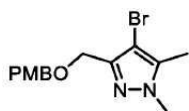
[0201] 진한 황산(8.4 kg, 84 mol) 및 MeOH(26 L) 중(E/Z)-디메틸 2-(2-(2-브로모-3-클로로페닐)하이드라조노)헥사디오에이트(**중간체 1**, 3.3 kg, 93.7 wt%, 7.9 mol)의 용액을 80℃에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃까지 냉각하였다. 생성된 고형물을 여과에 의해 수집하고, MeOH(2 L)로 세척하고, 이어서 진공 오븐 내에서 40℃에서 건조하여 2.5 kg의 고형물을 얻었다. 이 고형물을, 동일한 방식으로 대략 동일한 규모로 제조된 다른 3개의 배치(batch)와 조합하여, 13.6 kg(93.7 wt%, 32.5 mol)의 시재료로부터 유도된 총 11.9 kg의 미정제 생성물을 얻었다.

[0202]

미정제 생성물의 절반을 교반 중인 MeOH(36 L)에 첨가하였다. 혼합물을 65℃까지 가열하고 생성된 용액을 65℃에서 1시간 동안 유지한 후에, 0℃까지 냉각하였다. 생성된 슬러리를 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에 여과하였다. 여과 케이크를 MeOH(3 L)로 세척하고 진공 오븐 내에서 40℃에서 건조하였다. 나머지 재료를 사용하여 이를 반복하고 재료들을 합하여 9.7 kg의 고형물을 얻었다. 3.7 kg의 이것을 활성탄(0.74 kg), DCM(3.4 L) 및 MeOH(34 L)와 혼합하고 슬러리를 1시간 동안 65 내지 70℃까지 가열하였다. 슬러리를 55℃까지 냉각하고 여과하였다. 여과 케이크를 DCM(10 L)으로 세척하고, 이어서 합한 여과액을 진공 하에서 용매를 증류시켜 제거함으로써 약 8 L까지 농축하였다. MeOH(10 L)를 첨가하고 및 진공 하에서 용매(10 L)를 증류시켜 제거하는 사이클을 2회 완료하고, 이어서 생성된 슬러리를 나머지 고형물로부터의 다른 유사하게 제조된 슬러리들과 합하였다. 합한 슬러리를 0℃까지 냉각하고 1시간 동안 교반한 후에 여과하였다. 여과 케이크를 MeOH(3 L)로 세척하고 40℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 메틸 7-브로모-6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1H-인돌-2-카르복실레이트(**중간체 2**, 9.4 kg, 97.7 wt%, 76%)를 수득하였다; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 374. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27℃), δ 2.60 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 11.62 (bs, 1H).

[0203]

중간체 3: 4-브로모-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸



[0204]

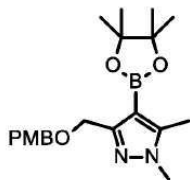
[0205] 4 내지 23℃에서 1.5시간에 걸쳐 THF(10.7 L) 중 에틸 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(5.33 kg, 31.7 mol)의 교반 중인 용액에 LAH(THF 중 1.05 M, 15.0 kg, 17.4 mol)를 서서히 첨가한 후에 THF(1.0 L)를 첨가하였다. 30분 후에, 용액을 15℃까지 냉각하고, 이어서, 계속 냉각하면서, THF(1.9 L) 중 물(0.66 L, 37 mol)의 용액을 20분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 이어서 수성 NaOH(15 wt%, 0.66 L, 2.8 mol)를 몇 분에 걸쳐 첨가한 후에 물(2.0 L)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 4 내지 11℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 흡입 하에 여과하였다. 수집된 고형물을 THF(세척당 10.7 L)로 4회 세척하여, 수집된 여과액 중의 용액으로서 (1,5-디메틸-1H-피

라졸-3-일)메탄올을 얻었다.

[0206] 반응기를 1M HCl, 물 및 THF로 린스(rinse)한 후에 여과액을 다시 충전하였다. 3개의 분량의 NBS(분량당 1.82 kg, 99.4 wt%, 총 30.6 mol)를 분량들 사이에 19 내지 27℃에서 7 내지 8분 동안 교반하면서 용액에 충전하고, 이어서 그 후에 21 내지 28℃에서 45분 동안 교반하였다. 이어서 Na₂SO₃(0.81 kg, 99 wt%, 6.4 mol), NaOH(물 중 50 wt%, 4.6 kg, 57 mol) 및 물(16 L)로부터 제조된 용액을 첨가하고 생성된 혼합물을 25 내지 26℃에서 10분 동안 교반하였다. 층들을 분리하고 하부 층을 THF(16 L)로 세척하였다. 상부 층들을 합하고 증발시켜 건조하여 고형물로서 (4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올을 얻었다.

[0207] 이러한 미정제 (4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)메탄올을 THF(18.8 L)에 재용해하고 교반하면서 50℃까지 가열하고, 이어서 테트라부틸암모늄 비스페이트(0.32 kg, 0.95 mol), 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(5.4 L, 97.6 wt%, 40 mol) 및 THF(2.8 L) 라인 워시(line wash)를 첨가하였다. KOH(물 중 45 wt%, 13.7 L, 159 mol)를 47 내지 57℃에서 격렬히 교반 중인 혼합물에 45분에 걸쳐 서서히 첨가한 후에, 55 내지 50℃에서 4시간 동안 계속 교반하였다. 이어서 혼합물을 20℃까지 냉각하고 63시간 동안 교반하면서 유지하였다. 혼합물을 50℃까지 재가열하고, 물(18.7 L)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 하부 층을 제거하고 반응기에 남아 있는 용액을 20℃까지 냉각하였다. 4-브로모-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸(0.01 kg, 0.03 mol)을 결정화 시드(crystallization seed)로서 첨가한 후에 헵탄(32 L)을 45분에 걸쳐 서서히 첨가하였고, 그 시간 동안 결정화가 시작되었다. 슬러리를 20℃에서 30분 동안 교반하면서 유지한 후에, 추가의 헵탄(22 L)을 45분에 걸쳐 서서히 충전하고 0℃까지 냉각하였다. 17시간 후에, 추가의 헵탄(11 L)을 첨가하였다. 0℃에서 추가로 1시간 후에, 슬러리를 흡입 하에 여과하였다. 여과 케이크를 헵탄(17 L)과 THF(4.3 L)의 냉각된(0℃) 혼합물로 세척하였고 이어서 40℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 4-브로모-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸(**중간체 3**, 8.78 kg, 96 wt%, 82%)을 얻었다; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 325. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) δ 2.22 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H).

[0208] **중간체 4:** 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸

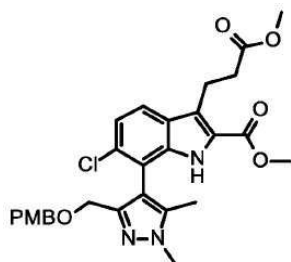


[0209]

[0210] 부틸리튬(헥산 중 15 wt%, 7.27 kg, 17.3 mol)을 -73℃ 내지 -66℃에서 1.5시간에 걸쳐 THF(43 L) 중 4-브로모-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸(**중간체 3**, 5.27 kg, 96 wt%, 15.6 mol)의 교반된 슬러리에 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 -77℃ 내지 -66℃에서 1.7시간 동안 교반하고, 이어서 2-이소프로폭시-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(3.4 L, 16 mol)에 뒤이어 THF (3.0 L) 라인 워시를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 -77℃ 내지 -63℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 톨루엔(25.3 L) 중 아세트산(0.89 L, 16 mol)의 용액을 -77℃ 내지 -58℃에서 15분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20℃까지 가온한 후에 67 내지 82℃(대기압)에서 가열하고 용매(48 L)를 증류시켜 제거하였다. 혼합물을 65℃까지 냉각하고, 물(25.5 L)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 하부 층을 제거하고 이어서 추가의 용매(25.4 L)를 72 내지 119℃(대기압; 최종 증기 온도 108℃)에서 증류시켜 제거하였다. 생성된 용액을 40℃까지 냉각하고 10분에 걸쳐 헵탄(50.6 L)으로 희석하였고, 그 시간 동안 혼합물은 21℃까지 냉각되었고 자발적 결정화가 시작되었다. 그럼에도 불구하고, 이어서 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(29 g)을 시드로서 첨가하였다. 슬러리를 대략 21℃에서 0.6시간 동안 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 대략 -5℃까지 냉각하고, 이어서 그 온도에서 하룻밤(18시간) 동안 유지하였다. 슬러리를 흡입 하에 여과하고 이어서 여과 케이크를 차가운(대략 0℃) 헵탄으로 세척한 후에, 40℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**중간체 4**, 4.50 kg, 99 wt%, 77%)을 얻었다; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 373. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27℃) δ 1.23 (s, 12H), 2.34 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.20-7.25 (m,

2H).

[0211] **중간체 5:** (±)-메틸 6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카르복실레이트

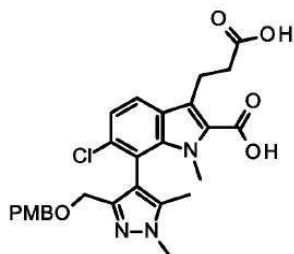


[0212]

[0213] 3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(**중간체 4**, 3.30 kg, 99 wt%, 8.78 mol), 메틸 7-브로모-6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1H-인돌-2-카르복실레이트(**중간체 2**, 3.20 kg, 97.7 wt%, 8.35 mol), K₂CO₃(1.60 kg, 11.6 mol) 및 1,1'-비스(디-*tert*-부틸포스포노)페로센 팔라듐 디클로라이드(0.132 kg, 0.203 mol)를 질소 하에서 100 L 반응기에 충전하였다. 이어서 3회에 걸쳐 반응기 헤드스페이스를 배기시키고 질소로 재충전하였다. 1,4-디옥산(26.3 L) 및 물(3.3 L)에 감압 하에서 5 내지 10분 동안 질소를 살포한 후에, 이들을 순차적으로 첨가하고, 생성된 슬러리를 5시간 동안 교반하면서 80 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 20 °C까지 냉각하고 하룻밤(16시간) 동안 유지한 후에, MTBE(33 L) 및 물(33 L)로 희석하였다. *N*-아세틸 시스테인(0.165 kg, 1.01 mol)을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 일단 침강되면 하부 층을 제거하였다. 이어서 상부 층을 물(30 L) 중 염산(37 wt%, 2.7 L, 33 mol) 및 이어서 물(32 L)로 순차적으로 세척하여 (±)-메틸 6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카르복실레이트(**중간체 5**, 22.9 kg, 19.1 wt%, 97%)의 MTBE 용액을 얻었다.

[0214]

중간체 6: (±)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산



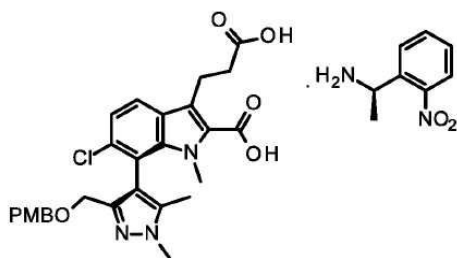
[0215]

[0216] (±)-메틸 6-클로로-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-인돌-2-카르복실레이트(**중간체 5**, 22.94 kg, 19.1 wt%, 8.12 mol)의 MTBE 용액을 20 °C에서 1시간 동안 메르캅토프로필 작용화된 실리카계 팔라듐 스캐빈저(쿼드라실TM (QuadrasilTM) MP, 1.1 kg) 및 톨루엔(44 L)과 함께 교반하였다. 슬러리를 여과하고 폐 고형물을 톨루엔(13 L)으로 세척하였다. 합한 여과액을, 75 내지 107 °C에서 용매(44 L)를 증류시켜 제거함으로써 농축하였다. 이어서 DMF-DMA(5.5 L, 41 mol)를 91 °C에서 첨가하였다. 용액을 가열하여 환류시키고, 대략 108 °C에서 22시간 동안 유지하였으며, 그 동안에 4개의 분량의 용매(2, 4.5, 4.5 및 4.4 L)를 (환류에 도달한 직후, 이어서 2.0, 3.4 및 4.8시간 후) 증류시켜 제거하였고, 이어서 용액을 55 °C까지 냉각하였다. 물(20 L) 중 NaCl(2.2 kg) 용액을 충전하고, 이어서 생성된 2상 혼합물을 용기로부터 빼내고 5 μm 인라인(in-line) 필터를 통해 다시 여과하였다. 스크리닝된 혼합물을 50 내지 53 °C에서 10분 동안 교반하고, 이어서, 일단 침강되면, 하부 층을 제거하였다. 이어서, MeOH(22 L), 및 물 (18 L) 중 수성 NaOH(3.3 kg, 50 wt%, 41 mol)의 용액을 첨가하고 생성된 2상 혼합물을 55 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 침강 후에, 층들을 별개의 용기들에 빼내었다. 이어서 (생성물을 함유하는) 하부 층을 반응기로 복귀시키고 55 °C에서 교반하였다. 이어서 물(4.4 L) 중 아세트산(4.6 kg, 77 mol) 용액을 25분에 걸쳐 서서히 첨가한 후에, 3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산(0.02 kg, 0.04 mol) 결정화 시드를 첨가하였다. 혼합물을 49 내지 56 °C에서 2시간 동안 유지하고, 2시간에 걸쳐 20 °C

까지 냉각하고, 이어서 20℃에서 13시간 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 흡입 하에 여과하였다. 물(11 L)을 사용하여 반응기 및 여과 케이크를 린스하고, 이어서 이것을 주위 온도에서 6시간 동안 흡입을 계속하여 필터 상에서 부분적으로 건조하고 40℃ 진공 오븐 내에서 완전히 건조하여 (±)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산(**중간체 6**, 3.78 kg, 99.0 wt%, 86%)을 얻었다; m/z (ES+), [M+H]⁺ = 526. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) δ 2.01 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 6.64-6.69 (m, 2H), 6.69-6.74 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 12.71 (bs, 1H).

[0217]

중간체 7: (R_a)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 - (1R)-1-(2-니트로페닐)에탄아민(1:1 염)



[0218]

[0219]

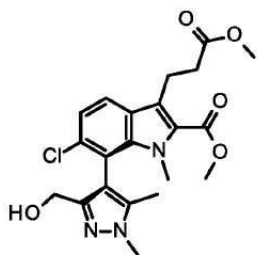
20℃에서 물(7.4 kg) 및 에탄올(64 L) 중 (±)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산(**중간체 6**, 9.38 kg, 97.5 wt%, 17.4 mol) 및 (1R)-1-(2-니트로페닐)에탄아민 하이드로클로라이드(2.48 kg, 91 wt%, 11.1 mol)의 교반 중인 슬러리에 NaOH (물 중 50 wt%, 0.95 L, 18 mol)를 첨가하였다(이어서 에탄올(1.8 L) 린스). 생성된 용액을 78℃까지 가열하는 동안, (41℃ 이하에서) 생성물의 자발적 결정화가 시작되었다. 78℃까지 가열 후에, 슬러리를 1.3시간에 걸쳐 63℃까지 냉각하고 0.6시간에 걸쳐 다시 78℃까지 가열하고 10분 동안 유지하는 사이클을 3회 완료하였다. 이어서 슬러리를 1.2시간에 걸쳐 63℃까지, 이어서 1.6시간에 걸쳐 20℃까지 냉각한 후에, 20℃에서 하룻밤 동안 유지하고 이어서 흡입 하에 여과하였다. 에탄올(18 L)을 사용하여 반응기 및 여과 케이크를 린스하였다. 일단 잘 배액되었으면, 여과 케이크를 반응기로 복귀시켰다. (이 고형물은 전형적으로 대략 92% e.e.의 원하는 이산을 갖는다). 물(7.3 L) 및 에탄올(66 L)을 충전하고 반응기 내용물을 교반하면서 78℃까지 가열하였다. 생성된 슬러리를 1.3시간에 걸쳐 63℃까지, 이어서 1.6시간에 걸쳐 20℃까지 냉각한 후에, 20℃에서 하룻밤 동안 유지하고 이어서 흡입 하에 여과하였다. 에탄올(18 L)을 사용하여 반응기 및 여과 케이크를 린스하였다. 여과 케이크를 40℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 (R_a)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 - (1R)-1-(2-니트로페닐)에탄아민(1:1 염)(**중간체 7**, 5.23 kg, 97.5 wt%, 99.0% e.e., 7.36 mol)을 42.3% 수율로 얻었다; m/z (ES+), [M+H]⁺ = 526 (산), 167 (아민). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) δ 1.49 (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.11 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.66 (q, 1H), 6.67-6.72 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 9.16 (bs, 3H).

[0220]

키랄 순도 분석 HPLC 방법 상세: 컬럼 = 키랄팩(Chiralpak) AD-H (4.6 x 250 mm, 5 μm); 온도 = 25℃; 이동상 = 1.0 mL/분으로 유동하는, 0.2% TFA를 함유하는 부피 기준 70:30 hexan:에탄올; 254 nm에서 UV에 의해 검출; 주입 부피 = 10 μL (이는 적합한 검출 한계를 달성하도록 조정될 수 있음); 체류 시간(retention time) = R_a 및 S_a 거울상 이성질체에 대해 각각 4.8 및 13.7분.

[0221]

중간체 8: (R_a)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트



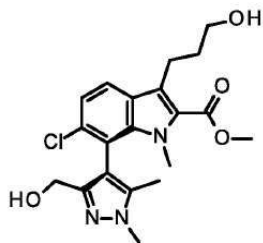
[0222]

[0223]

염산(37 wt%, 0.77 L, 9.2 mol)을 45℃에서 THF(20.5 L) 및 물(20.5 L) 중 (*R_a*)-3-(2-카르복시에틸)-6-클로로-7-(3-((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 - (1*R*)-1-(2-니트로페닐)에탄아민(1:1 염)(**중간체 7**, 5.23 kg, 97.5 wt%, 7.36 mol)의 교반 중인 슬러리에 첨가하였다. 5분 후에, 톨루엔(41 L)을 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 하부 층을 제거하고, 상부 층을 톨루엔(20.5 L)으로 희석하고 48 내지 92℃에서 감압(590 mbar) 하에 용매(60 L)를 증류시켜 제거함으로써 농축하였다. DMF-DMA(3.45 L, 25.8 mol)를 90℃에서 생성된 혼합물에 첨가하여 용액을 얻었고, 이를 가열하여 환류시키고, 환류(98℃)에서 8시간 동안 유지하고, 이어서 49℃까지 냉각하고 49℃에서 16시간 동안 유지하였다. DMF-DMA(1.0 L, 7.5 mol)를 첨가하고 혼합물을 100℃에서 추가로 3.6시간 동안 환류시킨 후에 50℃까지 냉각하였다. 물(12.7 L)을 첨가하고 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 하부 층을 제거하였다. 상부 층에 MeOH(20 L)를 첨가한 후에, 교반된 용액에 아세틸 클로라이드(2.15 L, 29.9 mol)를 10분간 서서히 첨가하였다. 용액을 60℃에서 21시간 동안 가열하고 이어서 용기로 옮겼다. 물(20.5 L) 중 K₂CO₃(2.56 kg, 18.4 mol) 및 톨루엔(10 L)을 비어 있는 반응기에 충전하고 혼합물을 55℃까지 가열하였다. 이어서 완성된 반응 용액을 다시 반응기에 20분에 걸쳐 서서히 첨가하였다(이어서 톨루엔(10 L) 린스). 55℃에서 추가로 10분 후에 교반을 중지하였고, 일단 침강되면, 하부 층을 제거하였다. 55 내지 93℃에서 감압(540 mbar) 하에 용매(21 L)를 증류시켜 제거함으로써 상부 층을 농축하였다. 용액을 50℃에서 헵탄(10 L)으로 희석하고 이어서 (*R_a*)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(16 g, 0.037 mol)를 시딩하였다. 50℃에서 1시간 동안 결정화가 확립되게 둔 후에, 추가의 헵탄(20 L)을 1시간에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 이어서 슬러리를 2시간에 걸쳐 20℃까지 냉각하고 65시간 동안 교반한 후에 흡입 하에 여과하였다. 여과 케이크를 헵탄(10 L)으로 세척하고 이어서 40℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 (*R_a*)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(**중간체 8**, 2.85 kg, 98 wt%, 87%)를 얻었다; *m/z* (ES⁺), [M+H]⁺ = 434. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 27℃) δ 1.95 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 2H), 3.17-3.33 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.72 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.72 (d, 1H).

[0224]

중간체 9: (*R_a*)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트



[0225]

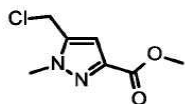
[0226]

(*R_a*)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-메톡시-3-옥소프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(**중간체 8**, 2.25 kg, 98 wt%, 5.08 mol)를 THF(13.3 L)에 용해하고 생성된 용액을 -45℃까지 냉각하였다. 이어서 DIBAH(헥산 중 20.3 wt%; 11.0 kg, 15.7 mol)를 -41℃ 이하에서 1.1시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 대략 -45℃에서 추가로 4.4시간 동안 유지하였고, 그 시간 동안 3개의 추가 분량의 DIBAH(헥산 중 20.3 wt%; 1.32, 0.25 및 0.07 kg; 1.88, 0.36 및 0.10 mol)를 1.4, 2.8 및 3.7시간 후에 첨가하였다. 이어서 IPA(2.2 L, 29 mol)를 반응 혼합물에 첨가한 후에, 2시간에 걸쳐 20℃까지 가열하고 그 온도에서 2.5시간 동안 유지하였다.

[0227] 한편, 다른 반응기에, 타르타르산칼륨나트륨 4수화물(6.47 kg, 22.9 mol) 및 물(22 L)을 충전하였다. 20℃에서 몇 분의 교반 후에, 용액이 형성되었고 이어서 이소프로필 아세테이트(22 L)를 첨가하였다. 생성된 2상 혼합물을 50℃까지 가열하였다.

[0228] 에스테르 환원 반응 혼합물을 격렬하게 교반된 수성 타르트레이트 및 이소프로필 아세테이트 혼합물로 50℃에서 20분에 걸쳐 옮겼다(이어서 THF(1.5 L) 린스). 50℃에서 격렬한 교반을 1.9시간 동안 계속하였다. 하부 층을 제거하였다. 상부 층을 물(4.45 L)로 세척하고, 이어서 빼내어 5 μ m 인라인 필터를 통해 다시 반응기 내로 여과한 후에, 이소프로필 아세테이트(1.1 L) 라인 워시로 세척하였다. 용액을, 58 내지 74℃(대기압)에서 용매(32 L)를 증류시켜 제거함으로써 농축하고 이어서 20℃까지 냉각하였다. 용액을 더 작은 용기로 옮긴 후에, 이소프로필 아세테이트(1.1 L) 라인 워시로 세척하고, 이어서 73 내지 85℃(대기압)에서 추가의 용매(15 L)를 증류시켜 제거함으로써 (대략 9 L까지) 추가로 농축하였다. 이어서 교반 중인 용액을 70℃까지 냉각하고, (R_b)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(2 g, 97.9 wt%, 5 mmol)를 시딩하고, 1시간에 걸쳐 20℃까지 냉각하고 20℃에서 24시간 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 흡입 하에 여과하였다. 여과 케이크를 이소프로필 아세테이트(2.2 L)로 세척하고 이어서 40℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 (R_b)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(**중간체 9**, 1.76 kg, 98.0 wt%, 84%)를 얻었다; m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 406$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 27 °C) δ 1.68-1.77 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.93-3.05 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.14 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.71 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.71 (d, 1H).

[0229] **중간체 10:** 메틸 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트

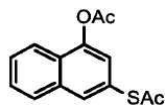


[0230]

[0231] 탄산나트륨(2.14 kg, 20.2 mol)을 20±5℃에서 MeOH (80 L) 중 디메틸 1-메틸-1H-피라졸-3,5-디카르복실레이트(7.95 kg, 40.1 mol)의 교반 중인 용액 첨가하였다. 슬러리를 0.5시간 동안 교반하고 이어서 여과하였다. 여과 케이크를 2-메틸THF(16 L)로 세척하고 이어서 여과액을 반응기로 복귀시킨 후에 2-메틸THF(24 L)로 세척하였다. 용액을 15±3℃까지 냉각하고 소듐 보로하이드라이드(3.05 kg, 80.7 mol)를 10개의 분량으로 나누어 15±3℃에서 충전하였다. NaBH₄를 첨가한 후에 혼합물을 18±3℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 18±3℃에서 아세톤(16.4 kg, 283 mol)을 서서히 충전하여 켄칭(quenching)하고, 이어서 20±5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 수성 HCl(37 wt%, 약 8.6 Kg, 87 mol)을 천천히 첨가하여 pH를 2 내지 3으로 조정하고, 이어서 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서 포화 수성 Na₂CO₃(약 4L)을 천천히 첨가하여 pH를 5 내지 6으로 조정하고, 이어서 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 DCM(16 L)으로 세척하였다. 40℃ 초과로 가열하지 않으면서 감압 하에 증류에 의해서 여과액을 대략 20 L까지 농축하고, 이어서 DCM(40 L)으로 희석하고, 감압 하에 용매(대략 40 L)를 증류시켜 제거하여 다시 농축하였다. DCM(80 L) 및 정제수(32 L)를 충전하고 생성된 혼합물을 10분 이상 교반하였다. 하부 (유기) 상을 수집하고 상부 (수성) 상을 추가의 DCM(분량당 40 L)으로 4회 추출하였다. 합한 유기 상을 40℃ 미만의 진공 증류에 의해 대략 20 L까지 농축하였다. DCM(80 L)을 첨가하고 용매(대략 40 L)를 증류시켜 제거하여 용액을 다시 농축하였다. 이어서 생성된 메틸 5-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트 용액을 DCM(80 L)으로 희석하고 10±5℃까지 냉각하였고, 이때 온도를 15℃ 미만으로 유지하면서 티오닐 클로라이드(4.80 kg, 40.4 mol)를 서서히 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20±5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 40℃ 미만의 진공 증류에 의해 20 L 이하로 농축하고, 이어서 DCM(64 L) 및 정제수(80 L)를 첨가하였다. 상분리 후에, 하부 (유기) 상을 수성 Na₂CO₃(9 wt%, 분량당 80 L)으로 그리고 이어서 정제수(80 L)로 2회 세척하였다. 세척된 유기 상을 40℃ 미만의 진공 증류에 의해 대략 14 L까지 농축하였다. 이어서, 헵탄(40 L)을 천천히 첨가하고 이어서 45℃ 미만에서 대략 24 L까지 진공 증류하는 사이클을 2회 완료하였다. 추가의 헵탄(40 L)을 천천히 첨가하고 생성된 슬러리를 20±5℃에서 0.5시간 이상 동안 교반한 후에 여과하였다. 여과 케이크를 헵탄(8.0 L)으로 세척하고 이어서 45℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 메틸 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(**중간체 10**, 4.87 kg, 64%)를 얻었다; m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 189$. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 3.91 (s, 3H), 3.99 (s,

3H), 4.59 (s, 2H), 6.82 (s, 1H).

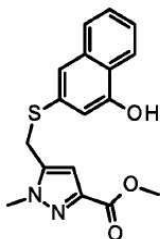
[0232] **중간체 11:** 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트



[0233]

[0234] MeCN(102 L), 소듐 4-하이드록시나프탈렌-2-술포네이트(17.00 kg, 69.05 mol), 트리페닐포스핀(65.1 kg, 248 mol) 및 요오드(14.0 kg, 55.2 mol)의 교반 중인 혼합물을 $80 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 2시간 이상 동안 냉각 및 교반하였다. 폐 고형물을 여과해 제거하여, (다량의 트리페닐포스핀 옥시드를 또한 함유하는) 여과액에 용해된 조(crude) 3-메르캅토나프탈렌-1-올을 얻었고, 이를 반응기에 재충전한 후에 DMAP(0.84 kg, 6.9 mol)를 충전하였다. 온도를 25°C 미만으로 유지하면서, 트리에틸아민(21.0 kg, 207 mol) 및 이어서 아세트산 무수물(17.6 kg, 173 mol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 20°C 에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 45°C 초과로 가열하지 않으면서 85 L 미만까지 감압 하에 증류하였다. DCM(85 L)을 첨가하고 이어서 혼합물을 40°C 초과로 가열하지 않으면서 85 L 미만까지 감압 하에 증류하였다. 추가의 DCM(170 L)을 첨가하고 이어서 혼합물을 물(170 L)로 세척한 후에, 수성 NaCl(17 wt%, 170 L)로 세척하였다. 하부 유기 상을 40°C 초과로 가열하지 않으면서 51 L 미만까지 감압 하에 증류하였다. 이어서 용액을 MeOH(85 L)로 희석하고 40°C 미만에서 51 L 미만까지 감압 하에 증류하는 사이클을 3회 완료하여, 조 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(**중간체 11**, 40.9 kg, 31.3 wt%, 49.2 mol)의 메탄올 용액을 71% 수율로 얻었다. 다량의 트리페닐포스핀 옥시드를 또한 함유하는 이 용액을 **중간체 12**의 제조에 직접 사용하였다.

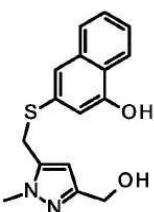
[0235] **중간체 12:** 메틸 5-(((4-하이드록시나프탈렌-2-일)티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트



[0236]

[0237] 3-(아세틸티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(**중간체 11**, 40.9 kg, 메탄올 중 31.3 wt%, 49.2 mol), 메탄올(64 L) 및 K_2CO_3 (13.6 kg, 98.4 mol)을 15 내지 20°C 에서 교반하였다. 온도를 25°C 미만으로 유지하면서 메틸 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(**중간체 10**, 7.40 kg, 39.2 mol)를 분량으로 나누어(portion-wise) 첨가하였다. 이어서 슬러리를 20 내지 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 응답하여, 4개의 추가 분량의 메틸 5-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(**중간체 10**, 0.46 kg, 분량당 2.4 mol)를 충전하였고, 각각의 분량 후에 20 내지 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 정제수(109 L)를 15 내지 20°C 에서 서서히 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 이상 동안 교반하고, 이어서 3시간 이상 동안 침강되게 두었다. 튜빙을 통해 액체를 제거하여, 침강된 끈적끈적한 고형물을 반응기 내에 남기고, 이어서 여기에 에탄올(25.5 L)을 첨가하였다. 혼합물을 $15 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 1시간 이상 동안 교반한 후에, 얻어진 슬러리를 여과하였다. 여과 케이크를 에탄올(6.4 L)로 세척하고 이어서 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 진공 오븐 내에서 건조하여 메틸 5-(((4-하이드록시나프탈렌-2-일)티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(**중간체 12**, 13.05 kg, 99.3 wt%, 81%)를 얻었다; m/z (ES⁺), $[M+H]^+ = 329$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO, 27°C) δ 3.72 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.38 (ddd, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.55 (bs, 1H).

[0238] **중간체 13:** 3-(((3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올



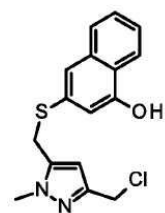
[0239]

[0240]

메틸 5-(((4-하이드록시나프탈렌-2-일)티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실레이트(중간체 12, 12.7 kg, 99.3 wt%, 38.4 mol)를 30±5℃에서 THF(254 L)에 용해하고 이어서 용액을 15±5℃까지 냉각하였다. 온도를 15±5℃로 유지하면서 DIBAH(헥산 중 1 M, 155 L, 155 mol)를 천천히 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20±5℃에서 0.5시간 동안 교반하고, HPLC로 분석하고, 이어서 5 내지 20℃에서 염산 수용액(4 M, 114 L, 456 mol) 내로 서서히 옮겼다. 2상 혼합물을 40℃ 미만에서 대략 120 L 이하까지 진공 증류하였다. 생성된 슬러리를 15±5℃까지 냉각하고, 이어서 여과하였다. 여과 케이크를 정제수(25 L)로 세척하고 이어서 DCM(57 L) 및 THF(6.4 L)와 함께 반응기에 재충전하였다. 혼합물을 20±5℃에서 10시간 이상 동안 교반한 후에, 여과하였다. 여과 케이크를 DCM(25 L)으로 세척하고 이어서 진공 오븐 내에서 45±5℃에서 건조하여 3-(((3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 13, 10.45 kg, 95.5 wt%, 87%)을 얻었다; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 301. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) δ 3.77 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.87 (bs, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 10.34 (s, 1H).

[0241]

중간체 14: 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올



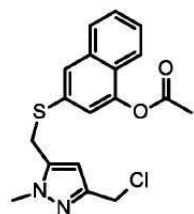
[0242]

[0243]

온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 메탄술포닐 클로라이드(6.28 kg, 54.8 mol)를, 3-(((3-(하이드록시메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 13, 10.30 kg, 95.5 wt%, 32.7 mol), 무수 염화리튬(2.91 kg, 68.6 mol) 및 DMF(51.5 L)의 교반 중인 혼합물에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 EtOAc(155 L)를 첨가한 후에, 정제수(155 L)를 첨가하고 혼합물을 잘 혼합하였다. 하부 층을 제거하고 상부 층을 수성 NaCl(17 wt%; 분량당 155 L)로 2회 세척하였다. 이어서 상부 층을 35℃ 미만에서 50 L 미만까지 진공 증류하였다. 이어서 헵탄(155 L)을 30±5℃에서 천천히 첨가한 후에 혼합물을 0 내지 5℃까지 냉각하였다. 슬러리를 1시간 이상 동안 교반한 후에, 여과하였다. 여과 케이크를 헵탄(10.3 L)으로 세척하고 이어서 30 내지 35℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 14, 9.72 kg, 95.3 wt%, 89%)을 얻었다; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 319. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 3.80 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.52 (bs, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H).

[0244]

중간체 15: 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트



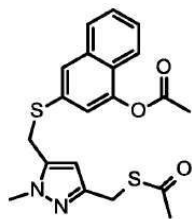
[0245]

[0246]

온도를 25℃ 미만으로 유지하면서, 아세트산 무수물(3.65 kg, 35.8 mol)을, 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올(중간체 14, 9.51 kg, 95.3 wt%, 28.4 mol), DMAP(360 g, 2.95 mol) 및 MeCN(95 L)의 교반 중인 혼합물에 서서히 충전하였다. 혼합물을 15 내지 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 EtOAc(95 L)를 첨가한 후에, 수성 NaCl(10 wt%, 95 L)을 첨가하였다. 완전히 혼합한 후에, 하부 층을 제거하였다. 상부 층을 2개의 추가 분량의 수성 NaCl(10 wt%, 분량당 95 L)로 세척하였고, 이어서 40℃ 미만에서 29 L 미만까지 진공 증류하고 이어서 MTBE(95 L)를 첨가하는 사이클을 3회 수행하였다. 혼합물을 40℃ 미만에서 48 L 미만까지 진공 증류하고, 약 20℃에서 1시간 이상 동안 교반하고, 이어서 0 내지 5℃까지 냉각하였다. 헵탄(95 L)을 천천히 첨가하고 슬러리를 0 내지 5℃에서 1시간 이상 동안 교반한 후에 여과하였다. 여과 케이크를 헵탄(17 L)으로 세척하고 이어서 35 내지 40℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-

5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(**중간체 15**, 8.67 kg, 96.1 wt%, 81%)를 얻었다; m/z (ES⁺), $[M+H]^+$ = 361. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 27 °C) δ 2.46 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H).

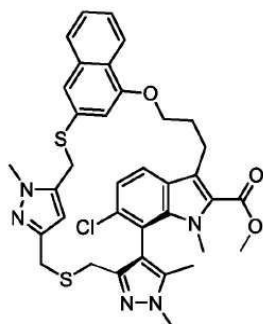
[0247] **중간체 16**: 3-(((3-((아세틸티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트



[0248]

[0249] 온도를 25°C 미만으로 유지하면서, 칼륨 티오아세테이트(4.15 kg, 36.3 mol)를, 3-(((3-(클로로메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(**중간체 15**, 8.62 kg, 96.1 wt%, 23.0 mol) 및 MeCN(86 L)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 EtOAc(86 L)를 첨가한 후에 물(86 L)을 첨가하였다. 완전히 혼합한 후에, 하부 층을 제거하였다. 상부 층을 2개의 분량의 수성 NaCl(15 wt%, 분량당 86 L)로 세척하였고, 이어서 40°C 미만에서 29 L 미만까지 진공 증류하고 이어서 MTBE(86 L x 3 및 최종 사이클에서 60 L)를 첨가하는 사이클을 4회 수행하였다. 혼합물을 30 내지 35°C에서 1시간 이상 동안 교반하고, 10°C 미만까지 냉각하고 이어서 10°C 미만에서 1시간 이상 동안 교반하고, 이어서 헵탄(86 L)을 천천히 첨가하였다. 슬러리를 0 내지 5°C까지 냉각하고 0 내지 5°C에서 1시간 이상 동안 유지한 후에 여과하였다. 여과 케이크를 헵탄(17 L)으로 세척하고 이어서 35 내지 40°C 진공 오븐 내에서 건조하여 3-(((3-((아세틸티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(**중간체 16**, 8.44 kg, 97 wt%, 89%)를 얻었다; m/z (ES⁺), $[M+H]^+$ = 401. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 27 °C) δ 2.28 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.90 (d, 1H).

[0250] **중간체 17**: (R_a)-(+)-메틸 17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실레이트



[0251]

[0252] MeCN(2.5 L) 중 메탄술폰산 무수물(1.20 kg, 6.89 mol)의 용액을 0 내지 30°C에서 15분에 걸쳐 THF(8.7 L) 중 (R_a)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-(하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(**중간체 9**, 1.19 kg, 97.6 wt%, 2.86 mol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.5 L, 8.6 mol)의 용액에 첨가한 후에, MeCN (0.3 L) 라인 위시를 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 5시간 동안 교반한 후에 대략 -5°C까지 냉각하였다. 한편, 30°C 미만에서 MeCN(13 L)에 분량으로 나누어 첨가(분량당 0.25 kg)함으로 써 LiI(1.53 kg, 11.4 mol) 용액을 제조하였다. LiI 용액을 대략 -5°C에서 20분에 걸쳐 메실화 반응 혼합물에 서서히 첨가한 후에, MeCN (1.2 L) 라인 위시를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 5°C까지 가온하고 그 온도에서 5시간 동안 교반한 후에, 대략 -15°C까지 냉각하고 16시간 동안 유지하였다. 톨루엔(5.8 L), 물(11.6 L) 및 이어서 물(1.1 L) 중 염산(37 wt%, 0.23 L, 2.8 mol)의 용액을 순차적으로 첨가한 후에, 물(0.12 L) 라인 위시를 첨가하였다. 첨가하는 내내 반응 혼합물의 온도를 -9°C 이하로 유지하였다. 하부 층을 제거하고 상부 층에 물

(11.6 L)을 첨가하고 생성된 혼합물을 교반하고 0℃까지 가열하였다. 하부 층을 제거하고 상부 층을 대략 0℃에서 물(세척당 11.6 L)로 2회 더 세척하였는데, 매회 잘 혼합한 후에 침강시키고 하부 층을 제거하였다. 이어서, 반응기에 남아 있는 세척된 용액을, 감압(210 내지 250 mbar, 30℃ 내지 52℃) 하에 용매(8 L)를 증류시켜 제거함으로써 농축시킨 후에, MeCN(2.9 L)으로 희석하고 500 mbar에서 30분 동안 환류시켜 용액을 완전히 탈기시켰다. 이어서 0℃에서 69시간 동안(주말에 걸쳐) 냉각 및 유지한 후에, 장기간 유지 동안 임의의 공기가 유입된 경우 질소 하에서 감압 환류를 반복하였다. 이어서 메틸 6-클로로-7-[3-(요오도메틸)-1,5-디메틸-피라졸-4-일]-1-메틸-3-(3-메틸술폰닐옥시프로필)인돌-2-카르복실레이트의 이 용액을 -14℃까지 냉각하였다.

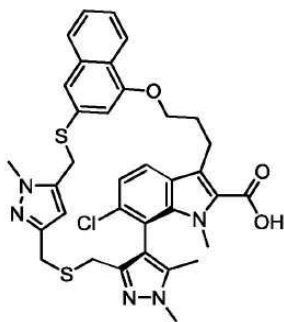
[0253]

병행하여, 3-(((3-((아세틸티오)메틸)-1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-일 아세테이트(중간체 16, 1.40 kg, 97.8 wt%, 3.42 mol) 및 MeOH(7.25 L)의 혼합물을 가열하여 환류시키고 질소 하에 30분 동안 환류를 유지한 후에 0℃까지 냉각하였다. 이어서 메탄올 나트륨 메톡시드(25 wt%, 1.6 L, 7.0 mol)를 10분에 걸쳐 서서히 첨가한 후에, 생성된 용액을 20℃까지 가온하고 그 온도에서 1.7시간 동안 유지하였다. 이 용액의 일부분(대략 0.35 M; 6.6 L, 대략 2.3 mol)을 대략 -15℃에서 20분에 걸쳐 상기로부터의 메틸 6-클로로-7-[3-(요오도메틸)-1,5-디메틸-피라졸-4-일]-1-메틸-3-(3-메틸술폰닐옥시프로필)인돌-2-카르복실레이트의 용액에 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -10℃에서 1.4시간 동안 유지하였다. 다이소듐 3-(((1-메틸-3-(술폰도메틸)-1H-피라졸-5-일)메틸)티오)나프탈렌-1-올레이트 용액의 다른 부분(대략 0.35 M; 1.5 L, 대략 0.53 mol)을 첨가한 후에 반응 혼합물을 -10℃에서 18시간 동안 유지하였다. 혼합물을 20℃까지 가온하고 반응 용기로부터 빼냈다(이어서 MeOH(0.6 L) 린스). DMSO를 충전하고 교반하면서 100℃까지 가열하였다. 이어서 중간체 용액(대략 15 L)을 100℃에서 2.8시간에 걸쳐 다시 반응기 내로 펌핑하였다(이어서 DMSO(0.6 L) 린스). 반응 혼합물을 100℃에서 0.8시간 동안 유지하고 이어서 60℃ 바로 아래로 냉각한 후에, 톨루엔(29 L) 및 물(5.8 L)을 첨가하였다. 혼합물의 온도를 50℃로 조정하고 이어서 수성 NaOH(50 wt%, 160 g, 2.02 mol) 및 물(0.9 L)의 혼합물을 첨가하였다(이어서 물(0.12 L) 린스). 10분 후에, 하부 층을 제거하였다. 상부 층을 53℃에서 물(18.6 L) 중 NaCl(1.74 kg)의 용액으로 세척하고 이어서 160 mbar 및 재킷 온도 85℃에서 용매(6 L)를 증류시켜 제거함으로써 농축하여 조 생성물의 톨루엔 용액(19.2 kg, 6.1 wt%, 1.7 mol)을 얻었다. 이것을 동일한 절차에 따라 (R_b)-메틸 6-클로로-7-(3-(하이드록시메틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)-3-(3-하이드록시프로필)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실레이트(중간체 9, 1.19 kg, 98.0 wt%, 2.87 mol)로부터 제조된 다른 그러한 용액(18.6 kg, 5.7 wt%, 1.5 mol)과 합하였다. 합한 용액을, 크로마실[®] 실리카(3.0 kg, 10 μ m 입자 크기, 60 Å 기공 크기)의 압축 컬럼(20 cm 직경 X 22 cm 길이)에서 톨루엔과 에탄올의 혼합물(대략적인 부피 비 93% 톨루엔:7% 에탄올)로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 분량으로 나누어(분량당 0.84 L, 51개의 분량) 정제하였다. 생성물 분획들을 두 부분으로 나누어 증류가 중단될 때까지 50℃에서 감압 하에 증발시켜 생성물(91 g 및 2.40 kg)을 폼(foam)으로서 얻었다. 배치들을 DMSO(148 g 및 3.22 kg)에 용해하여 (R_b)-(+)-메틸 17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]-옥타트리아콘타-

1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실레이트(중간체 17, 239 g, 32.2 wt%, 0.112 mol 및 5.63 kg, 37.9 wt%, 3.11 mol)의 DMSO 용액을 합계 56% 수율로 얻었다; m/z (ES⁺), [M+H]⁺ = 686. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 27 °C) δ 1.97 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 2.89 (d, 1H), 3.08 (d, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (td, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.08-8.12 (m, 1H).

[0254]

화합물 1: (R_b)-(+)-17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]-옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실산



[0255]

[0256]

(*R*_a)-(+) -메틸 17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로 [27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실레이트(**중간체 17**, 57.3 wt% DMSO를 함유하는 DMSO 중 37.9 wt%; 2.81 kg, 1.55 mol), DMSO(2.81 kg) 및 에탄올(1.68 kg)을 20 L 반응기에 충전하고 용액을 교반하면서 50℃까지 가열하였다. 이어서, NaOH(물 중 50 wt%; 186 g, 2.33 mol)에 뒤이어 물(267 mL) 라인 위시를 첨가하였다. 1.5시간 후에, 아세트산(267 mL, 4.66 mol)을 첨가하였다. 이어서 에탄올 수용액(34.5 wt%; 3.0 L)을 첨가한 후에, 형태 A (*R*_a)-(+) -17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로 [27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실산 일수화물(0.8 g, 0.001 mol) 결정화 시드를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 4.5시간 동안 교반하고, 이어서 에탄올 수용액(34.5 wt%)의 2개의 추가 분량(4.2 및 1.3 L)을 (각각 4.1 및 0.7시간에 걸쳐) 서서히 첨가하였다. 슬러리를 2시간에 걸쳐 20℃까지 냉각하고 20℃에서 17시간 동안 유지하였다. 슬러리를 흡입 하에 여과하고 여과 케이크를 에탄올 수용액(34.5 wt%; 세척당 2.7 L)으로 2회 세척한 후에 40℃ 진공 오븐 내에서 건조하여 형태 A (*R*_a)-(+) -17-클로로-5,13,14,22-테트라메틸-28-옥사-2,9-디티아-5,6,12,13,22-펜타아자헵타사이클로 [27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]옥타트리아콘타-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-트리데카엔-23-카르복실산 일수화물 (**화합물 1**, 1.01 kg, 99.4 wt%, ≥99.9% e.e., 94%)을 얻었다; m/z (ES+), [M+H]⁺ = 672. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 27 °C) δ 1.96 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.88 (d, 1H), 3.06 (ddd, 1H), 3.12 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (td, 1H), 4.09 (td, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 13.36 (bs, 1H).

[0257]

키랄 순도 분석 HPLC 방법에 대한 상세 사항: 컬럼 = 키랄팩 IE-3, 3 μm 4.6 x 250 mm; 온도 = 40℃; 이동상 = 0.8 mL/분으로 유동하는, 0.1% TFA를 함유하는 부피 기준 50:50의 에탄올:헥산; 305 nm에서 UV에 의해 검출; 주입 부피 = 10 μl(이는 적합한 검출 한계를 달성하도록 조정될 수 있음); 체류 시간 = *R*_a 및 *S*_a 거울상 이성질체에 대해 각각 8.5 및 11.5 min.

[0258]

형태 A의 XRPD를 **도 1**에 나타내고 결과를 하기에 나타낸다(표 1).

[0259]

[표 2]

[0260] 형태 A에 대한 XRPD 피크

각도 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)	강도 (%)
18.2	100.0
12.5	87.7
14.4	82.7
8.4	75.8
17.2	70.4
26.8	64.4
10.7	59.0
27.7	55.9
30.2	45.6
23.0	42.0
20.5	40.5
19.2	39.4
7.0	35.9
25.0	35.3
17.6	34.5
23.7	34.4
19.8	33.4
24.5	31.8
22.0	30.9
20.9	30.8
24.2	28.8
37.6	27.1
31.5	26.9
22.3	26.5
13.9	25.3
13.7	23.9
29.0	23.9
34.5	22.9
26.3	21.3
13.1	20.8
29.4	20.7
15.6	19.8
36.9	17.9
15.1	17.9
36.4	16.7
32.8	16.6
38.2	16.2
28.6	16.1
35.5	14.9

[0261]

[0262] DSC 분석에 따르면, 형태 A는 약 121℃에서의 개시 및 약 158℃에서의 피크를 갖는 탈용매화의 흡열 이벤트 후, 약 181℃에서의 개시 및 약 194℃에서의 피크를 갖는 용융/분해의 흡열 이벤트를 갖는 것으로 나타났다. TGA에 따르면, 형태 A는 약 25℃에서 약 160℃까지 가열 시에 약 4.0%의 질량 손실을 보이는 것으로 나타났다. 형태 A의 대표적인 DSC/TGA 서모그램이 도 2에 나타나 있다.

[0263] 단결정 구조 분석은, 형태 A가 일수화물 형태임을 확인시켜 주었다. 결정학적 데이터: 공간군 단사정계 $P2(1)$, 단위 격자 치수: $a = 13.83(3) \text{ \AA}$, $b = 7.578(14) \text{ \AA}$, $c = 33.57(6) \text{ \AA}$, $\beta = 90.23(2)^\circ$, $V = 3518(12) \text{ \AA}^3$.

[0264] X-선 분말 회절(XRPD) 분석

[0265] 브루커 에이엑스에스 인크™(Bruker AXS Inc™; 미국 위스콘신주 매디슨 소재)로부터 구매가능한 부루커 D4 회절계를 사용하여 XRPD 분석을 수행하였다. 분석용 재료의 샘플(대략 20 mg)을 단결정 규소 웨이퍼 마운트(single silicon crystal wafer mount; 예를 들어, 브루커 실리콘 제로 배경 X-선 회절 샘플 홀더) 상에 장착하고, 현미경 슬라이드의 도움으로 샘플을 박층으로 도말함으로써 XRPD 스펙트럼을 얻었다. (계수 통계를 개선하기 위해) 샘플을 분당 30회의 회전수로 회전시키고, 40 kV 및 40 mA에서 1.5406 옹스트롬(즉, 약 1.54 옹스트롬)의 파장으로 작동하는 구리 롱-파인 포커스 튜브(copper long-fine focus tube)에 의해 생성된 X선으로 조사

하였다. 샘플을 세타-세타 모드(theta-theta mode)로 2도 내지 40도의 2-세타의 범위에 걸쳐 0.02도의 2-세타 증분(연속 스캔 모드)당 1초 동안 노출시켰다. 실행 시간은 31분 41초였다.

[0266] XRPD 2 θ 값은 합리적인 범위, 예를 들어 $\pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에서 달라질 수 있으며, 예를 들어 우선 배향(preferred orientation)을 포함한 다양한 이유로 인해 본질적으로 동일한 결정 형태에 대해 측정할 때 그러한 XRPD 강도가 달라질 수 있다. XRPD의 원리는, 예를 들어, 문헌[Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press]; 문헌[Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York]; 및 문헌[Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York]과 같은 간행물에 기술되어 있다.

[0267] DSC 분석

[0268] 티에이 인스트루먼트®(TA INSTRUMENTS®; 미국 델라웨어주 뉴캐슬 소재)로부터 입수가능한 Q 시리즈™ Q1000 DSC 열량계를 사용하여 표준 방법에 따라 제조된 샘플에 대해 DSC 분석을 수행하였다. 샘플(대략 2 mg)을 알루미늄 샘플 팬(sample pan) 내에 칭량해 넣고, DSC로 옮겼다. 기구를 질소로 50 mL/분으로 퍼징(purging)하고, 약 10°C/분의 동적 가열 속도를 사용하여 약 22°C 내지 300°C 사이에서 데이터를 수집하였다. 표준 소프트웨어, 예를 들어 티에이 인스트루먼트®로부터의 유니버설(Universal) v.4.5A를 사용하여 열 데이터를 분석하였다.

[0269] 열중량 분석(TGA)

[0270] 티에이 인스트루먼트®(미국 델라웨어주 뉴캐슬 소재)로부터 입수가능한 Q 시리즈™ Q5000 열중량 분석기를 사용하여 표준 방법에 따라 제조된 샘플에 대해 TGA를 수행하였다. 샘플(대략 5 mg)을 알루미늄 샘플 팬에 넣고, TGA 퍼니스로 옮겼다. 기구를 질소로 50 mL/분으로 퍼징하고, 10°C/분의 동적 가열 속도를 사용하여 25°C 내지 300°C 사이에서 데이터를 수집하였다. 표준 소프트웨어, 예를 들어 티에이 인스트루먼트®로부터의 유니버설 v.4.5A를 사용하여 열 데이터를 분석하였다.

[0271] **실시예 1: 시험관 내에서의 화합물 1의 활성**

[0272] 카스파아제 활성 분석: 이는 Mcl-1 억제제로 6시간 처리 후에 MOLP-8(다발성 골수종), KMS-12-BM(다발성 골수종), MV4;11(급성 골수성 백혈병), 및 NCI-H23(비소세포성 폐암) 세포에서 아포토시스의 유도를 측정하기 위한 세포 분석법이다. 첫째 날, 웰당 3000개(MOLP-8, KMS-12-BM, MV4;11) 또는 1250개(NCI-H23)의 세포를 384 웰 백색 마이크로플레이트 내의 50 μ L의 성장 배지(MV4;11에 대해 IMDM + 10% FBS+2 mM L-Glu 및 다른 모든 것에 대해 RPMI-1640 + 10% FBS+2 mM L-Glu)에 접종하고, 하룻밤 인큐베이션하였다(37°C, 5% CO₂, 80% 상대 습도). 둘째 날, ECHO 어쿠스틱 액체 핸들러(ECHO acoustic liquid handler; 10 포인트 연속 반-로그 희석, 31.5 μ M의 최고 농도, 0.3%의 최종 DMSO 농도)를 사용하여 세포를 화합물 I로 처리하였다. 6시간 인큐베이션(37°C, 5% CO₂, 80% 상대 습도) 후에, 25 μ L의 카스파아제-Glo 3/7 시약(프로메가(Promega))을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 빛으로부터 보호된 상태로 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인피니트(Infinite) M200 마이크로플레이트 판독기(테칸(Tecan))를 이용하여 발광을 기록하였으며, 이때 적분 시간은 100 ms였다. 진데이터(GeneData) 분석 소프트웨어를 사용하여 EC50 값을 계산하였고 이를 하기 표 2에 나타낸다.

[0273] [표 2]

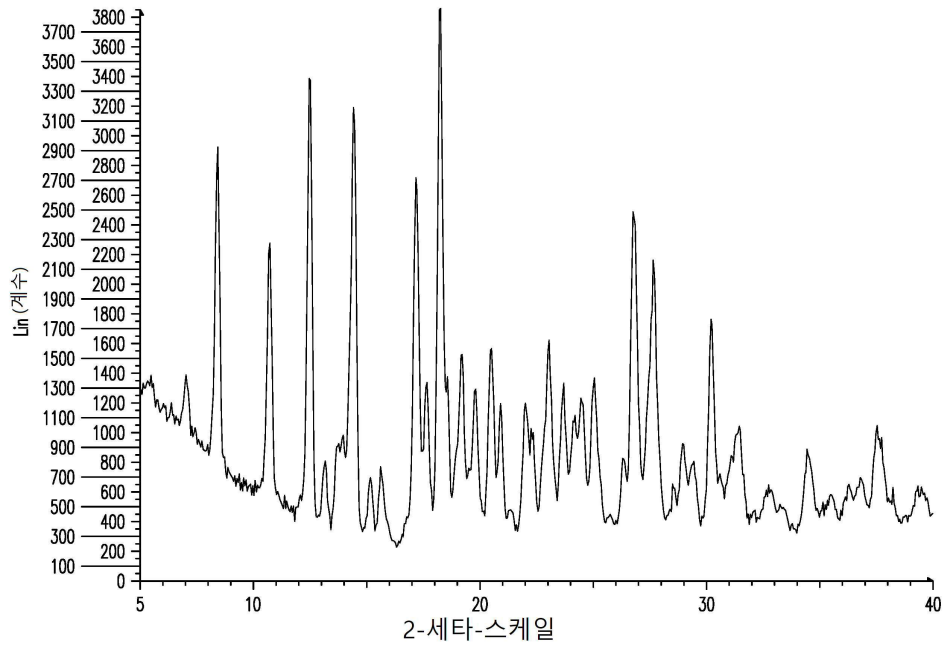
[0274] 시험관 내 카스파아제 활성 분석의 결과

세포주	화합물 I 카스파아제 활성, EC ₅₀ (nM)
MOLP-8	30
KMS-12-BM	43
MV4;11	20
NCI-H23	193

[0275]

도면

도면1



도면2

