



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0004142
(43) 공개일자 2022년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 249/08 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 249/08 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7038842
(22) 출원일자(국제) 2020년05월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년11월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/031124
(87) 국제공개번호 WO 2020/223678
국제공개일자 2020년11월05일
(30) 우선권주장
62/841,649 2019년05월01일 미국(US)

(71) 출원인
카리오팜 셰라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 뉴턴 웰스 에비뉴 85 (우:
02459)
(72) 발명자
오스타드, 브라이언 클링턴
미국 01876 매사추세츠 텍스베리 미첼 쥐. 드라이
브 170
로, 데이비드 쥐.
캐나다 엔오비 2케이0 온타리오 락우드 아카데미
플레이스 143
(74) 대리인
특허법인 남앤남

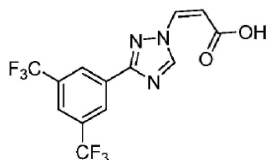
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 XP01 억제제 및 XP01 억제제의 제조에 사용하기 위한 중간체의 제조 방법

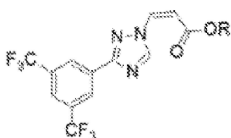
(57) 요약

본 발명은, 셀리넥서 ((Z)-3-(3-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-N'-(피라진-2-일)아크릴로하이드라지드)의 합성에 유용한 주요 중간체인, (Z)-3-(3-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)아크릴산(구조 화학식 III의 화합물로서 지칭됨)의 개선된 제조 방법을 제공한다. 본 방법은 촉매, 유기 염기 및 에테르-함유 용매의 존재 하에, (본 명세서에 기재된 바와 같은) 구조 화학식 I의 화합물의 (본 명세서에 기재된 바와 같은) 구조 화학식 II의 화합물과의 반응을 포함한다. (본 명세서에 기재된 바와 같은) 구조 화학식 IIIa의 형성된 화합물의 후속 가수분해는 구조 화학식 IIIa의 화합물의 분리 없이 수행되어, 구조 화학식 III의 화합물을 높은 수율 및 입체선택성으로 제공한다.

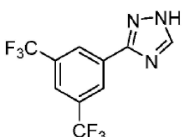
[화학식 III]



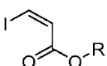
[화학식 IIIa]



[화학식 I]



[화학식 II]



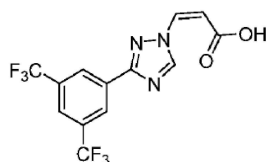
명세서

청구범위

청구항 1

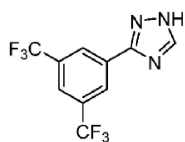
구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 제조 방법으로서,

[화학식 III]

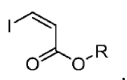


구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 촉매, 유기 염기, 및 에테르-함유 용매의 존재 하에, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 구조 화학식 II로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계:

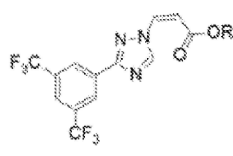
[화학식 I]



[화학식 II]



[화학식 IIIa]



; 및

분리하지 않고, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 이소프로필 알코올(IPA)의 존재 하에 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 무기 염기와 반응시키는 단계; 및

구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 분리하는 단계

를 포함하며, 식들에서 R은 C₂-C₅ 알킬, C₆-C₁₈ 아릴, 5~18원 헤테로아릴, C₃-C₁₂ 시클로알킬, 또는 3~12원 헤테로 시클로알킬이며, 이들 각각은 할로, CN, OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)₂, 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 그리고 독립적으로 치환되는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, R은 C₂-C₅ 알킬 또는 C₆-C₁₈ 아릴인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R은 C₂-C₅ 알킬인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R은 이소프로필인, 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R은 페닐인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 촉매 및 유기 염기는 구조 화학식 II로 표시되는 화합물의 1 몰 당량 미만의 합한 양으로 존재하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 촉매는 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 양을 기준으로 0.05 내지 0.2 몰 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 촉매는 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 양을 기준으로 0.1 몰 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 촉매는 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 및 7-메틸-1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 촉매는 DABCO인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 염기는 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 양을 기준으로 0.5 내지 2 몰 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 염기는 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 양을 기준으로 1.0 몰 당량의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 염기는 DIPEA, Et₃N, 피페리딘, 피리딘, 및 4-(디메틸아미노)피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 염기는 DIPEA인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 에테르-함유 용매는 MeTHF, CPME, 및 MTBE로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 에테르-함유 용매는 MeTHF인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 II의 화합물의 양은 구조 화학식 I의 화합물의 양을 기준으로 1.0 내지 1.5 몰 당량인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 무기 염기는 LiOH, NaOH 또는 KOH인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 무기 염기는 KOH 또는 NaOH인, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 무기 염기는 KOH인, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 구조 화학식 II로 표시되는 화합물과 5℃ 내지 55℃의 온도에서 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 구조 화학식 II로 표시되는 화합물과 5시간 내지 30시간 동안 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 무기 염기와 5℃ 내지 55℃의 온도에서 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 무기 염기와 1시간 내지 10시간 동안 반응시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 반응 혼합물로부터 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 분리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 분리하는 단계는

- (i) 물 및 HCl을 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 포함하는 반응 혼합물에 첨가함으로써, 수성 상 및 유기 상을 생성하는 단계;
- (ii) 유기 상을 분리하고, 선택적으로, 농축함으로써, 최종 유기 상을 생성하는 단계;
- (iii) C₅-C₁₂ 탄화수소 용매를 최종 유기 상에 첨가함으로써, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 침전물을 생성하는 단계; 및
- (iv) 구조 화학식 III로 표시되는 화합물의 침전물을 분리하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, C₅-C₁₂ 탄화수소 용매는 헵탄인, 방법.

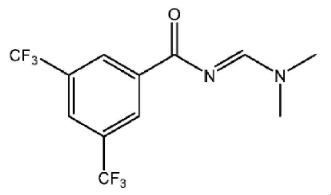
청구항 28

제26항에 있어서, C₅-C₁₂ 탄화수소 용매는 이소옥탄인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 구조 화학식 IV로 표시되는 화합물을 구조 화학식 V로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계:

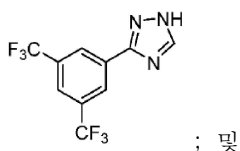
[화학식 IV]



[화학식 V]

H₂NNH₂,

[화학식 I]



구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 분리하는 단계

를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 구조 화학식 IV로 표시되는 화합물을 구조 화학식 V로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계는 유기 산의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 유기 산은 포름산, 아세트산, 또는 프로피온산인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 유기 산은 아세트산인, 방법.

청구항 33

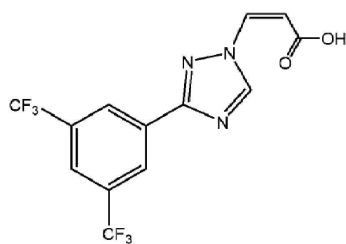
제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 50℃ 내지 60℃의 온도에서 구조 화학식 IV로 표시되는 화합물을 구조 화학식 V로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

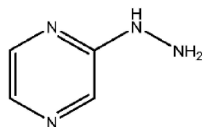
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 극성 용매, 제2 유기 염기, 및 커플링제의 존재 하에, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 구조 화학식 VI으로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계:

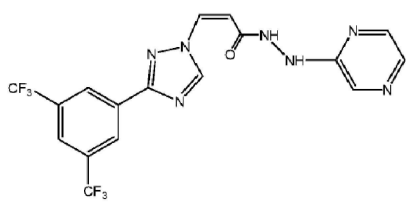
[화학식 III]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



극성 용매를 아세토니트릴(ACN)로 교환하는 단계; 및

ACN으로부터 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 결정형 D로 결정화하는 단계

를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 제2 유기 염기는 DIPEA, Et₃N, 피페리딘, 피리딘, 및 4-(디메틸아미노)피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 제2 유기 염기는 DIPEA인, 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 극성 용매는 C₁-C₆ 알코올, MeTHF, CPME, 및 MTBE로 이루어진 군 으로부터 선택되는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 극성 용매는 MeTHF인, 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 커플링제는 프로필포스폰산 무수물(T3P), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 커플링제는 T3P인, 방법.

청구항 41

제34항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, -25℃ 내지 -15℃의 온도에서 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 구조 화학식 VI으로 표시되는 히드라진과

반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 A를 생성하기에 적합한 조건 하에, 수성 이소프로필 알코올(IPA) 중에서 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 D를 재결정화하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

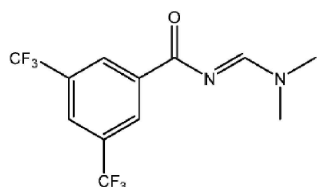
청구항 43

제42항에 있어서, 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 A를 생성하기에 적합한 조건은,
수성 IPA에 결정형 D를 용해시킴으로써, 슬러리를 생성하는 단계; 및
38℃ 내지 42℃의 온도에서 5시간 내지 12시간 동안 슬러리를 유지하는 단계
를 포함하는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 구조 화학식 IV로 표시되는 화합물을 구조 화학식 V로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계:

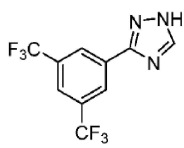
[화학식 IV]



[화학식 V]

H_2NNH_2 ,

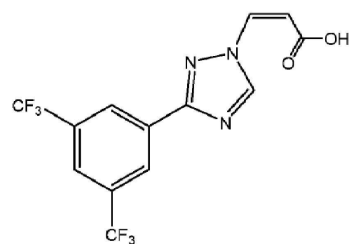
[화학식 I]



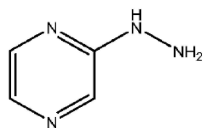
구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 분리하는 단계;

구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 극성 용매, 제2 유기 염기, 및 커플링제의 존재 하에, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 구조 화학식 VI으로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계:

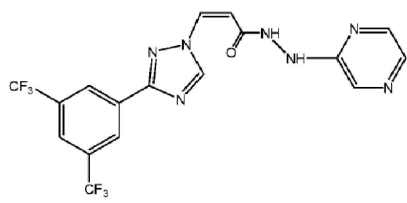
[화학식 III]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



극성 용매를 아세토니트릴(ACN)로 교환하는 단계;

ACN으로부터 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 결정형 D로 결정화하는 단계; 및

구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 A를 생성하기에 적합한 조건 하에, 수성 이소프로필 알코올(IPA) 중에서 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 D를 재결정화하는 단계

를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

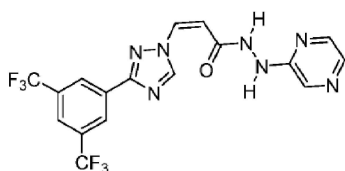
기술 분야

관련 출원

본 출원은 2019년 5월 1일에 출원된 미국 가출원 제62/841,649호의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 교시는 본 명세서에 참조로 포함된다.

배경 기술

셀리넥서(Selinexor)는 CRM1/XPO1 활성과 관련된 생리학적 상태의 치료 및/또는 예방에 사용되는 선택적 핵 유출 억제제이다. 셀리넥서는 하기 구조 화학식으로 표시된다:



셀리넥서의 합성은 Karyopharm Therapeutics Inc.에 의한 W02013019548A1에 처음 개시되었다. 여기에 보고된 합성 방법은 소량의 셀리넥서를 제공하는 데 성공했지만, 원하는 높은 Z-이성질체 함량을 갖는 셀리넥서를 제공하기 위해 다중 정제 단계(크로마토그래피 및 결정화)가 필요하여 어려움을 겪었다. 의도한 규모에 대해서는 매우 적합하지만, 이러한 정제 단계는 이 출원에 개시된 방법을 상업적 제조 목적에 대해 비효율적으로 만든다.

이의 끝에서 두 번째의 중간체(하기 구조 화학식 III으로 표시됨)로부터의 셀리넥서의 개선된 합성이, 또한 Karyopharm Therapeutics Inc.에 의한 W02016025904A1호에 개시되어 있다. 중간체 III을 셀리넥서로 전환시키는 최종 합성 단계와 관련된 과제가 해결되었지만, 중간체 III을 제조하기 위한 방법은 제공되어 있지 않다.

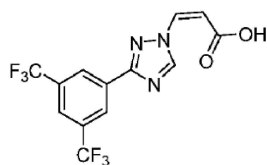
발명의 내용

상업적으로 적절한 규모로 셀리넥서 및 이의 중간체를 제조하기에 적합한 효율적인 제조 방법이 필요하다.

본 발명의 목적은, 셀리넥서의 합성에 유용한 중간체(예를 들어, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물)를 제조하기 위한 신규하고 효율적인 방법을 제공하는 것이다. 이러한 방법은 이전의 셀리넥서 합성과 관련된 과제들을 해결한다.

[0009] 본 발명은 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 제조 방법에 관한 것으로:

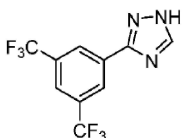
[0010] [화학식 III]



[0011] ,

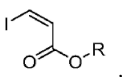
[0012] 상기 방법은 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 촉매, 유기 염기, 및 에테르-함유 용매의 존재 하에, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 구조 화학식 II로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계:

[0013] [화학식 I]



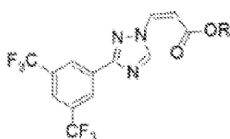
[0014] ,

[0015] [화학식 II]



[0016] ,

[0017] [화학식 IIIa]



[0018] ; 및

[0019] 분리하지 않고, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 이소프로필 알코올(IPA)의 존재 하에 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 무기 염기와 반응시키는 단계; 및

[0020] 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 분리하는 단계

[0021] 를 포함하며, 식들에서 R은 C₂-C₅ 알킬, C₆-C₁₈ 아릴, 5~18원 헤테로아릴, C₃-C₁₂ 시클로알킬, 또는 3~12원 헤테로 시클로알킬이며, 이들 각각은 할로, CN, OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)₂, 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 그리고 독립적으로 치환된다.

[0022] 이하, 실시예에서 기재된 바와 같이, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 합성 방법에서 촉매, 유기 염기, 에테르-함유 용매, 무기 염기, 및 상 전이 촉매의 조합을 사용하는 것은, 중간체를 분리하는 단계를 제거하면서, 예기치 않게 유리하게 높은 수율 및 우수한 입체선택성을 가져왔다.

도면의 간단한 설명

[0023] 상기 내용은, 유사한 참조 부호가 상이한 도면 전체에 걸쳐 동일한 부분을 지칭하는 첨부 도면에서 예시되는 바와 같이, 하기의 본 발명의 예시적인 구현예의 더욱 구체적인 설명으로부터 명백할 것이다. 도면은 반드시 축척에 맞춰진 것은 아니며, 대신에 본 발명의 구현예를 예시하는 데 중점을 둔다.

도 1은 미국 특허 제10,519,139호에 설명된 바와 같은 셀리넥서 결정형 A의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이다.

도 2는 미국 특허 제10,519,139호에 설명된 바와 같은 셀리넥서의 아세토니트릴 용매화물의 XRPD 패턴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명의 신규한 특징은 하기 본 발명의 상세한 설명을 검토함으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 그러나, 본

발명의 상세한 설명 및 제시된 특정 실시예는, 본 발명의 특정 구현예들을 나타내면서, 본 발명의 기술 사상 및 범위 내에서의 다양한 변경 및 변형이 본 발명의 상세한 설명 및 뒤따르는 청구범위로부터 당업자에게 명백해질 것이므로, 단지 예시적인 목적으로 제공되는 것으로 이해해야 한다.

- [0025] 정의
- [0026] 본 발명의 화합물은 상기에 일반적으로 기재된 것들을 포함하고, 본 명세서에서 개시된 부류, 하위부류 및 종에 의해 추가로 예시된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한 다음 정의가 적용될 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 식별된다. 추가로, 유기 화학의 일반 원리는 문헌["Organic Chemistry" Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999], 및 문헌["March's Advanced Organic Chemistry" 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 그 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0027] 본 명세서에서 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 명명법은 일반적으로 문헌[Nomenclature of Organic Chemistry Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979]에 기술된 예와 규칙을 따르며, 이는 예시적인 화학구조 이름 및 화학 구조 명명 규칙에 대해 본 명세서에 참조로 포함된다. 선택적으로, 화합물의 이름은 화학 명명 프로그램(ACD/ChemSketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada)을 사용하여 생성될 수 있다.
- [0028] "알킬"은 예를 들어 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 포화 지방족 분지형 또는 직쇄형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들어, "(C₁-C₆)알킬"은 선형 또는 분지형 배열로 1~6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. "(C₁-C₆)알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실을 의미한다. 일 양태에서, 알킬 기는 2~5개의 탄소 원자를 함유한다.
- [0029] "알칸"은 수소에 결합된, 상기 정의된 것과 같은 알킬 라디칼로 이루어진 탄화수소 분자를 의미한다.
- [0030] "시클로알킬"은 예를 들어 3~12개의 탄소 원자를 갖는 포화 지방족 시클릭 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이는 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로)일 수 있다. 예를 들어, 모노시클릭 (C₃-C₈)시클로알킬은 모노시클릭 고리에 배열된 3~8개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. 모노시클릭 (C₃-C₈)시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥탄을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0031] "시클로알칸"은 수소에 결합된 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 라디칼로 이루어진 탄화수소 분자를 의미한다.
- [0032] "헤테로시클로알킬"은 예를 들어, 탄소 원자와 N, O 또는 S로부터 선택된 동일하거나 상이할 수 있는 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하고, 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 함유하는, 3 내지 12개의 원자를 갖는 포화 고리를 의미한다. 이는 모노시클릭 또는 폴리시클릭(예를 들어, 융합, 가교 또는 스피로)일 수 있다.
- [0033] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같이, 수소 원자가 부분적으로 또는 완전히 할로젠 원자로 치환될 수 있는 직쇄형 또는 분지형 알킬 기를 지칭하며, 이에 포함되는 할로젠이 불소, 염소 및 브롬으로부터 독립적으로 선택된 모노, 폴리 및 퍼할로알킬 기가 포함된다.
- [0034] "헤테로아릴"은 1가의 헤테로방향족성 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴 고리는 5~18원을 가질 수 있고, 탄소 원자와 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 이들은 모노 또는 폴리시클릭일 수 있으며, 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드, 1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드, 1,3,4-티아디아졸, 피리딘, 피리딘-N-옥사이드, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 테트라졸, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조[b]푸란, 벤조[b]티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 퓨린, 4H-퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0035] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미한다. "(C₁-C₃)-알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 이소프로폭시를 포함한다.
- [0036] "아릴"은 예를 들어 6~18개의 탄소 원을 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 고리 시스템을

의미한다. 아릴 시스템은 페닐, 나프탈레닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 안트라세닐을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0037] "아렌"은 수소에 결합된 아릴 라디칼로 이루어진 탄화수소 분자를 의미한다.

[0038] 또한, 상기 정의된 라디칼의 정의에는, 원자가에 의해 허용되는 바와 같은 탄소 또는 질소 원자에서 선택적으로 치환된 라디칼이 포함된다. 적합한 치환기는 할로, CN, OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)₂, 및 C₁-C₃ 알콕시를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.

[0040] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "탄화수소 용매"는 5~12개의 탄소 원자를 갖는 알칸, 시클로알칸, 또는 아렌을 의미한다.

[0041] "촉매"는, 특히 촉매가 참여하는 화학 반응의 속도를 증가시킴으로써 변형할 수 있고, 반응이 끝날 때 재생되는 임의의 화합물을 의미한다. 본 출원에 적합한 촉매의 예는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU), 및 7-메틸-1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔(MTBD), 1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔(TBD), 및 퀴누클리딘을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0042] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "유기 염기"는 양성자를 수용하거나, 수용액에서 히드록실 이온을 생성하거나, 또는 전자 쌍을 제공할 수 있는 유기 화합물을 지칭한다. 유기 염기의 예는 질소-함유 화합물, 예컨대 Et₃N, 디이소프로필에틸아민(DIPEA), 피페리딘, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), N-메틸-모르폴린, 디메틸아닐린, 이미다졸, 1-메틸피리딘, 2-메틸피리딘, 3-메틸피리딘, 3,5-디메틸피리딘, 2,4-디메틸피리딘, 2,6-디메틸피리딘, 및 2,4,6-트리메틸피리딘을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0043] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "무기 염기"는 양성자를 수용하거나, 수성 매질에서 히드록실 기를 생성하거나, 전자쌍을 제공할 수 있는 무기 화합물을 지칭한다. 무기 화합물의 예는 금속 수산화물, 예컨대 LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, 및 Ba(OH)₂를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0044] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "에테르-함유 용매"는 대기 조건에서 액체이고, R'-O-R" 모이어티를 함유하는 유기 화합물을 지칭하며, 여기서 R' 및 R"은 각각 선형 또는 분지형 알킬, 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, R' 및 R"는 이들이 연결되는 산소 원자와 함께 5원 또는 6원 환을 형성할 수 있다. 에테르-함유 용매의 예는 2-메틸테트라히드로푸란(MeTHF), 디에틸 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE), 테트라히드로푸란(THF), 2,5-디메틸테트라히드로푸란(DiMeTHF), 디메톡시에탄(DME), 및 시클로펜틸 메틸 에테르(CPME)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0045] 본 발명의 화합물에 대한 치환기 및 치환 패턴은, 화학적으로 안정하고 당업계에 알려진 기술 및 하기에 기술된 방법에 의해 쉽게 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 일반적으로, 용어 "선택적으로"가 선행하는지에 관계없이, 용어 "치환된"은 지정된 모이어티 중 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체됨을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "선택적으로 치환된 기"는 기의 각각의 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 소정의 구조에서 하나 초과와 위치가 특정 기로부터 선택된 하나 초과와 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 각각의 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 대안적으로, "선택적으로 치환된 기"는 치환되지 않을 수 있다.

[0046] 본 발명에 의해 구상되는 치환기의 조합은 바람직하게는, 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성으로 이어지는 것이다. 치환기 자체가 하나 초과와 기로 치환되는 경우, 이들 다중 기는, 안정하고 화학적으로 실현가능한 구조를 생성하는 한 동일한 탄소 원자 또는 상이한 탄소 원자 상에 있을 수 있는 것으로 이해된다. 본 발명에 사용된 바와 같은, 용어 "안정한"은 이들의 생성, 검출, 및 특정 구현예에서 이들의 회수, 정제 및 본 명세서에 개시된 하나 이상의 목적을 위한 사용을 허용하는 조건에 적용될 때, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0047] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 나타낸 구조는 또한 그 구조의 모든 이성질체(예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하이성질체(또는 형태이성질체)) 형태; 예를 들어, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, Z 및 E 이중 결합 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 기하이성질체(또는 형태이성질체) 혼합물은 본 발명의

범위 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

- [0048] 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 나타난 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로, 또는 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소로 대체하여 생성된 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은 예를 들어, 분석 도구로서, 생물학적 분석에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.
- [0049] 용어 "입체이성질체"는 공간에서 원자들의 배향만이 상이한 개별 분자의 모든 이성질체에 대한 일반 용어이다. 이는 거울 상 이성질체(거울상이성질체), 기하(시스/트랜스) 이성질체 및 서로의 거울 상이 아닌 하나 초과와 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체(부분입체이성질체)를 포함한다.
- [0050] 본 명세서에 개시된 구성요소들을 도입할 때, 관사("a", "an", "the" 및 "상기")는 하나 이상의 구성요소들이 존재함을 의미하고자 한다. 용어 "포함하는(comprising)", "갖는" 및 "포함하는(including)"은 개방형인 것을 의도하며, 나열된 구성요소 외에 추가의 구성요소가 존재할 수 있음을 의미한다.
- [0051] 약어
- [0052] aq. 수성
- [0053] CPME 시클로펜틸 메틸 에테르
- [0054] DABCO 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄
- [0055] DD 증류된, 탈이온화된
- [0056] DIEA N,N-디이소프로필 에틸아민
- [0057] DMF 디메틸포름아미드
- [0058] EA 또는 EtOAc 에틸 아세테이트
- [0059] Et₂O 디에틸 에테르
- [0060] EtOH 에탄올
- [0061] Et 에틸
- [0062] eq 당량(들)
- [0063] h 시간(들)
- [0064] HCl 염산
- [0065] IPA 2-프로판올
- [0066] KOH 수산화 칼륨
- [0067] LCMS 액체 크로마토그래피/질량 분광기
- [0068] LiOH 수산화 리튬
- [0069] MeCN 아세토니트릴
- [0070] MeOH 메탄올
- [0071] MTBE 메틸 tert-부틸 에테르
- [0072] min 분
- [0073] Me 메틸
- [0074] MeTHF 2-메틸테트라하이드로푸란
- [0075] NaOH 수산화 나트륨
- [0076] NaCl 염화 나트륨

[0077] NMT 이하

[0078] NLT 이상

[0079] ND 검출되지 않음

[0080] NMR 핵 자기 공명

[0081] org. 유기

[0082] RT, rt, r.t. 실온

[0083] THF 테트라히드로푸란

[0084] Temp 온도

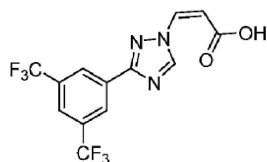
[0085] UPLC 또는 UHPLC 초고성능 액체 크로마토그래피

[0086] wts 중량 당량

[0087] 본 발명의 방법

[0088] 제1 구현예에서, 본 발명은 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 제조 방법에 관한 것으로:

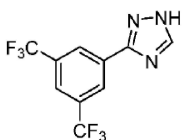
[0089] [화학식 III]



[0090] ,

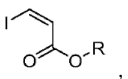
[0091] 상기 방법은 하기 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 촉매, 유기 염기, 및 에테르-함유 용매의 존재 하에, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 구조 화학식 II로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계:

[0092] [화학식 I]



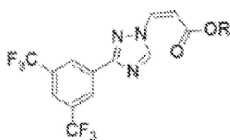
[0093] ,

[0094] [화학식 II]



[0095] ,

[0096] [화학식 IIIa]



[0097] ; 및

[0098] 분리하지 않고, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 이소프로필 알코올(IPA)의 존재 하에 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 무기 염기와 반응시키는 단계; 및

[0099] 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 분리하는 단계

[0100] 를 포함하며, 식들에서 R은 C₂-C₅ 알킬, C₆-C₁₈ 아릴, 5~18원 헤테로아릴, C₃-C₁₂ 시클로알킬, 또는 3~12원 헤테로 시클로알킬이며, 이들 각각은 할로, CN, OH, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 할로알킬, -NO₂, -NH₂, -NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃

알킬)₂, 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 그리고 독립적으로 치환된다.

- [0101] 제1 구현예의 제1 양태에서, R은 C₂-C₅ 알킬 또는 C₆-C₁₈ 아틸이다. 예를 들어, R은 C₂-C₅ 알킬, 예를 들어, R은 이소프로필이다. 대안적으로는, R은 페닐이다.
- [0102] 제1 구현예의 제2 양태에서, 촉매는 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 양을 기준으로 0.05 내지 0.2 몰 당량의 양으로 존재한다. 예를 들어, 촉매는 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 양을 기준으로 0.1 몰 당량의 양으로 존재한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0103] 제1 구현예의 제3 양태에서, 촉매는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, 및 7-메틸-1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 촉매는 DABCO이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 및 제2 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0104] 제1 구현예의 제4 양태에서, 유기 염기는 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 양을 기준으로 0.5 내지 2 몰 당량의 양으로 존재하며, 예를 들어, 유기 염기는 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 양을 기준으로 1.0 몰 당량의 양으로 존재한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제3 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0105] 제1 구현예의 제5 양태에서, 유기 염기는 DIPEA, Et₃N, 피페리딘, 피리딘, 및 4-(디메틸아미노)피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 예를 들어, 유기 염기는 DIPEA이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제4 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0106] 제1 구현예의 제6 양태에서, 에테르-함유 용매는 MeTHF, CPME, 및 MTBE로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 에테르-함유 용매는 MeTHF이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제5 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0107] 제1 구현예의 제7 양태에서, 구조 화학식 II의 화합물은 구조 화학식 I의 화합물의 양을 기준으로 1.0 내지 1.5 몰 당량의 양으로 존재한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제6 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0108] 제1 구현예의 제8 양태에서, 무기 염기는 KOH 또는 NaOH이다. 예를 들어, 무기 염기는 KOH이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제7 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0109] 제1 구현예의 제9 양태에서, 본 발명은 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건이, 약 5℃ 내지 약 55℃, 예컨대 약 10℃ 내지 약 40℃, 예컨대 약 10℃ 내지 약 30℃(예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 및 30)의 온도에서, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 구조 화학식 II로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제8 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0110] 제1 구현예의 제10 양태에서, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 약 5시간 내지 약 30시간, 예컨대 약 10시간 내지 약 30시간, 예컨대 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 및 30시간 동안, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 구조 화학식 II로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제9 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0111] 제1 구현예의 제11 양태에서, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 약 5℃ 내지 약 55℃, 예컨대 약 10℃ 내지 약 40℃, 예컨대 약 10℃ 내지 약 30℃(예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 및 30)의 온도에서, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 무기 염기와 반응시키는 단계를 포함한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제10 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.
- [0112] 제1 구현예의 제12 양태에서, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 약 1시간 내지 약 20시간, 예컨대 약 1시간 내지 약 10시간(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10), 예컨대 약 2시간 내지 약 4시간 동안, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 무기 염기와 반응시키는 단계를 포함한다. 이

방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제11 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0113] 제1 구현예의 제13 양태에서, 본 발명은 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 반응 혼합물로부터 분리하는 단계를 추가로 포함하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명은 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 분리하는 단계가,

[0114] (i) 물 및 HCl을, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 포함하는 반응 혼합물에 첨가함으로써, 수성 상 및 유기 상을 생성하는 단계;

[0115] (ii) 유기 상을 분리하고, 선택적으로, 농축함으로써, 최종 유기 상을 생성하는 단계;

[0116] (iii) C₅-C₁₂ 탄화수소 용매를 최종 유기 상에 첨가함으로써, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 침전물을 생성하는 단계; 및

[0117] (iv) 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 침전물을 분리하는 단계

[0118] 를 포함하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 침전물은 원심분리 또는 여과에 의해 분리된다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제12 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0119] 제1 구현예의 제14 양태에서, C₅-C₁₂ 탄화수소 용매는 헵탄이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제13 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

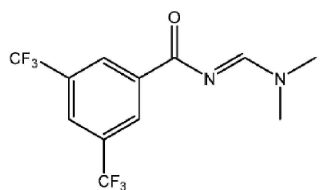
[0120] 제1 구현예의 제15 양태에서, C₅-C₁₂ 탄화수소 용매는 이소옥탄이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제13 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0121] 제1 구현예의 제16 양태에서, 촉매 및 유기 염기는 구조 화학식 II로 표시되는 화합물의 1 몰 당량 미만의 합한 양으로 존재한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제15 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0122] 제2 예시적인 구현예에서, 본 발명은 제1 예시적인 구현예 및 그의 제1 양태 내지 제16 양태와 관련하여 본 명세서에서 상기에 기재된 바와 같은 방법으로서,

[0123] 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 구조 화학식 IV로 표시되는 화합물을 구조 화학식 V로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계:

[0124] [화학식 IV]

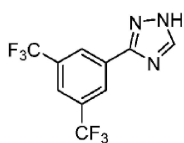


[0125] ,

[0126] [화학식 V]

[0127] H₂NNH₂,

[0128] [화학식 I]



[0129] ; 및

[0130] 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 분리하는 단계를 추가로 포함한다.

[0131] 제2 예시적인 구현예의 제1 양태에서, 구조 화학식 IV로 표시되는 화합물을 구조 화학식 V로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계는 유기 산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 또는 프로피온산의 존재 하에 수행된다. 일 실시예에서, 유기 산은 아세트산이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지

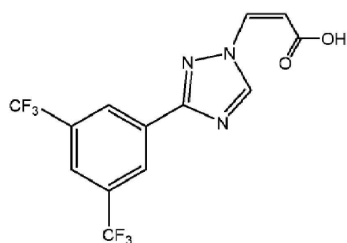
제16 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0132] 제2 예시적인 구현예의 제2 양태에서, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, 50℃ 내지 60℃의 온도에서 구조 화학식 IV로 표시되는 화합물을 구조 화학식 V로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계를 포함한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태 및 제2 예시적인 구현예의 제1 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0133] 제3 예시적인 구현예에서, 본 발명은 제1 예시적인 구현예 및 이의 제1 양태 내지 제16 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같은 방법으로서,

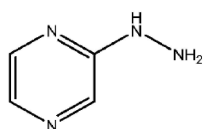
[0134] 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 극성 용매, 제2 유기 염기, 및 커플링제의 존재 하에, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 구조 화학식 VI으로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계:

[0135] [화학식 III]



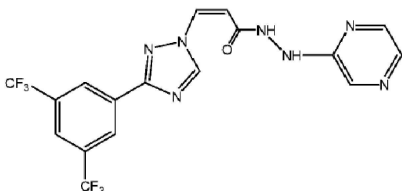
[0136]

[0137] [화학식 VI]



[0138]

[0139] [화학식 VII]



[0140]

[0141] 극성 용매를 아세토니트릴(ACN)로 교환하는 단계; 및

[0142] ACN으로부터 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 결정형 D로 결정화하는 단계

[0143] 를 추가로 포함한다.

[0144] 제3 예시적인 구현예의 제1 양태에서, 제2 유기 염기는 DIPEA, Et₃N, 피페리딘, 피리딘, 및 4-(디메틸아미노)피리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태 및 제2 구현예의 제1 양태 및 제2 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0145] 제3 예시적인 구현예의 제2 양태에서, 제2 유기 염기는 DIPEA이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태, 제2 예시적인 구현예의 제1 양태 및 제2 양태, 및 제3 예시적인 구현예의 제1 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0146] 제3 예시적인 구현예의 제3 양태에서, 극성 용매는 C₁-C₆ 알코올, MeTHF, CPME, 및 MTBE로 이루어진 군으로부터 선택되며, 예를 들어, MeTHF이다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태, 제2 예시적인 구현예의 제1 양태 및 제2 양태, 및 제3 예시적인 구현예의 제1 양태 및 제2 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0147] 제3 예시적인 구현예의 제4 양태에서, 커플링제는 프로필포스폰산 무수물(T3P), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 커플링제는 T3P이다. 이 방법의 변수의

나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태, 제2 예시적인 구현예의 제1 양태 및 제2 양태, 및 제3 예시적인 구현예의 제1 양태 내지 제3 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0148] 제3 예시적인 구현예의 제5 양태에서, 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건은, -25°C 내지 -15°C 의 온도에서 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 구조 화학식 VI으로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계를 포함한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태, 제2 예시적인 구현예의 제1 양태 및 제2 양태, 및 제3 예시적인 구현예의 제1 양태 내지 제4 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

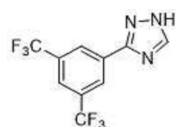
[0149] 제3 예시적인 구현예의 제6 양태에서, 본 방법은 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 A를 생성하기에 적합한 조건 하에, 수성 이소프로필 알코올(IPA) 중에서 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 D를 재결정화하는 단계를 추가로 포함한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태, 제2 예시적인 구현예의 제1 양태 및 제2 양태, 및 제3 예시적인 구현예의 제1 양태 내지 제5 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0150] 제3 예시적인 구현예의 제7 양태에서, 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 A를 생성하기에 적합한 조건은, 수성 IPA 중에 결정형 D를 용해시킴으로써, 슬러리를 생성하는 단계; 및 38°C 내지 42°C 의 온도에서 5시간 내지 12시간 동안 슬러리를 유지하는 단계를 포함한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태, 제2 예시적인 구현예의 제1 양태 및 제2 양태, 및 제3 예시적인 구현예의 제1 양태 내지 제6 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0151] 제4 예시적인 구현예에서, 본 발명은 제1 예시적인 구현예 및 이의 제1 양태 내지 제16 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같은 방법으로서,

[0152] 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 구조 화학식 IV로 표시되는 화합물을 구조 화학식 V로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계:

[0153] [화학식 IV]

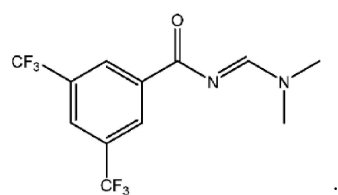


[0154] ,

[0155] [화학식 V]

[0156] H_2NNH_2 ,

[0157] [화학식 I]

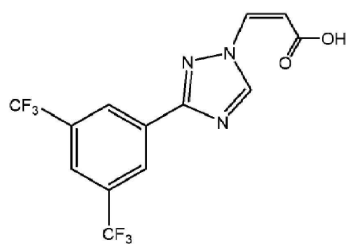


[0158] ;

[0159] 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 분리하는 단계;

[0160] 본 명세서에 기재된 방법(제1 구현예 및 이의 모든 양태들)에 따라 화학식 III의 화합물을 제조하고, 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 생성하기에 적합한 조건 하에, 극성 용매, 제2 유기 염기, 및 커플링제의 존재 하에, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 구조 화학식 VI으로 표시되는 히드라진과 반응시키는 단계:

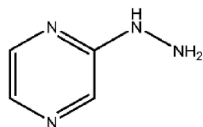
[0161] [화학식 III]



[0162]

[0163]

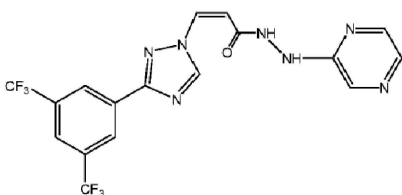
[화학식 VI]



[0164]

[0165]

[화학식 VII]



[0166]

[0167]

극성 용매를 아세토니트릴(ACN)로 교환하는 단계;

[0168]

ACN으로부터 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물을 결정형 D로 결정화하는 단계; 및

[0169]

구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 A를 생성하기에 적합한 조건 하에, 수성 이소프로필 알코올(IPA) 중에서 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 D를 재결정화하는 단계를 추가로 포함한다. 이 방법의 변수의 나머지 값 및 예시적인 값은 제1 구현예의 제1 양태 내지 제16 양태, 제2 예시적인 구현예의 제1 양태 및 제2 양태, 및 제3 예시적인 구현예의 제1 양태 내지 제7 양태와 관련하여 상기에 기재된 바와 같다.

[0170]

실시에

[0171]

하기 실시예에서 기재된 화합물들은 표준 참조 화합물들에 대해 UHPLC를 사용하여 확인 및 분석되었다. 다형체 결정형의 식별은 XRPD를 사용하여 확인 및 분석되었다.

[0172]

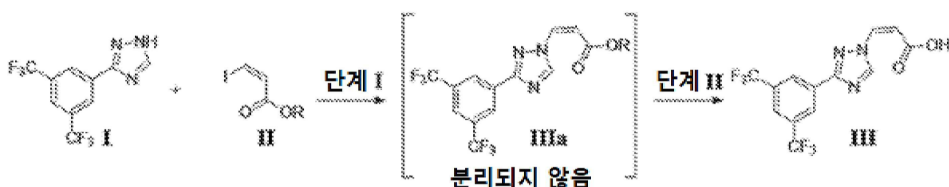
실시예 1. 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 합성을 위한 단축 공정(telescoped process)의 개발.

[0173]

반응식 1에 나타낸 바와 같이, 구조 화학식 I의 화합물로부터 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 합성을 위한 단축 공정이 개발되었다.

[0174]

반응식 1



[0175]

[0176]

구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 분리할 필요를 제거함으로써 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 합성의 단계 I 및 II를 단축하는 것(반응식 1)이 매우 바람직하다. 단계 I 및 II를 단축하는 것은 더 높은 전체 수율, 더 짧은 공정 시간, 및 더 적은 수의 용매와 시약 조작으로 인해 더 효율적인 공정을 허용한다. 하기에 기재된 바와 같이, 다중 반응 파라미터의 예상치 못한 놀라운 조합이 발견되어, 신규하고 매우 유리한 단축 공정의 발견이 가능하였다.

[0177]

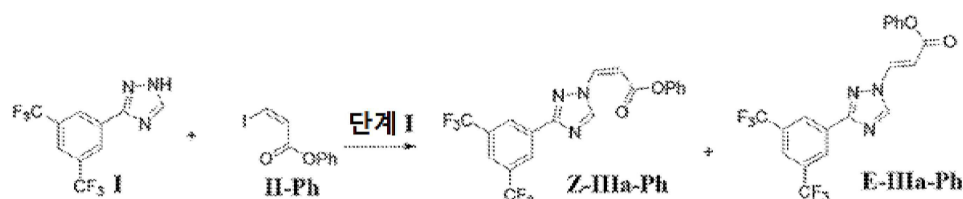
하기에 기재된 바와 같이, 촉매, 유기 염기 및 에테르-함유 용매의 조합은 놀랍게도 반응식 1의 단계 I(구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물의 합성)의 높은 전환율 및 입체선택성을 가져왔다. 구조 화학식 IIIa로 표시되는

화합물은 분리 또는 정제 없이 가수분해 처리되었다(단계 II, 반응식 1). 반응식 1의 단계 II에서 가수분해 시약으로서 무기 염기(예를 들어, KOH) 및 공용매로서 IPA를 사용하는 것은 예상치 못한 높은 수율 및 입체선택성으로 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 생성하였다.

[0178] 개시된 방법은 구조 화학식 IIIa로 표시되는 중간체 화합물의 분리에 대한 필요성을 제거한다.

[0179] 하기에 제시되는 실험은 반응식 1에 나타난 단축 공정의 개발을 보여준다. R=Ph를 갖는 구조 화학식 II로 표시되는 화합물(화합물 II-Ph)이 이 실험을 위해 선택되었다. 합성 반응식은 반응식 2에 나타나 있다. 반응식 2는 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물(R = Ph)의 두 개의 이성질체를 나타낸다. 반응식 2에 나타난 바와 같이, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물과 구조 화학식 II-Ph로 표시되는 화합물의 반응은, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물의 시스-이성질체 및 트랜스-이성질체인, 구조 화학식 Z-IIIa-Ph로 표시되는 화합물 및 구조 화학식 E-IIIa-Ph로 표시되는 화합물의 혼합물의 형성을 가져오며, 여기서 R은 페닐이다. 바람직한 이성질체는 Z-이성질체(구조 화학식 Z-IIIa-Ph로 표시되는 화합물)이기 때문에, Z/E 이성질체의 비를 높이면서, 동시에 단계 I에서 반응의 총 전환율을 높이는 데 노력을 집중하였다.

[0180] 반응식 2



[0181]

[0182] 1. DABCO 양이 단계 I의 결과에 미치는 영향

[0183] 하기에 기재된 실험은, DIPEA와 같은 유기 염기의 존재 하에 촉매량의 DABCO가, 높은 전환율 및 입체선택성으로, 구조 화학식 IIIa(여기서 R은 페닐임)로 표시되는 화합물을 제공함을 입증하였다.

[0184] DABCO 화학량론을 감소시키는 효과를 조사하였다. 용매로서 DMF를 사용하고, 구조 화학식 II-Ph로 표시되는 화합물 대 구조 화학식 I로 표시되는 화합물을 2:1의 화학량론으로 사용하고, 구조 화학식 I로 표시되는 화합물에 대해 DABCO 화학량론을 2에서 먼저 1.1까지, 이어서 0.1까지 감소시켜, 단계 I의 선택성이 개선되었다(표 1, 항목 1~3). 구체적으로, DABCO 화학량론을 0.1까지 감소시키자 Z-IIIa-Ph 대 E-IIIa-Ph의 비율이 약 99:1이 되었다.

[0185] 추가로 시약 화학량론을 1 당량의 구조 화학식 II-Ph로 표시되는 화합물, 1.5 당량의 구조 화학식 I로 표시되는 화합물, 및 1.1 당량의 DABCO로 변경하되, 온도를 먼저 0℃ 내지 5℃까지, 이어서 -25℃ 내지 -20℃까지 낮추자 두 가지 주목할만한 효과가 나타났다. 첫째, 단계 I의 선택성은 온도가 낮아짐에 따라 증가했다(0℃ 내지 5℃에서 관찰된 구조 화학식 Z-IIIa-Ph로 표시되는 화합물 대 구조 화학식 E-IIIa-Ph로 표시되는 화합물의 비율은 83:17이고, -20℃ 내지 -25℃에서 관찰된 구조 화학식 Z-IIIa-Ph로 표시되는 화합물 대 구조 화학식 E-IIIa-Ph로 표시되는 화합물의 비율은 95:5임; 표 1, 항목 4~5). 둘째, 이성질화는 시간 경과에 따라 발생하는 것으로 관찰되었다(표 1, 항목 4~6).

[0186] 구조 화학식 II-Ph로 표시되는 화합물 및 구조 화학식 I로 표시되는 화합물 양자 모두에 대해, DABCO의 양을 0.95 당량까지 감소시키는 것은, 양호한 선택성을 나타냈고, 시간 경과에 따른 이성질화는 없었다. 이는 이중 결합의 이성질화가 자유 DABCO의 과잉과 관련된 효과일 수 있음을 시사하며, 여기서 자유 DABCO는 양성자화되지 않고 과잉 요오도아크릴레이트가 없는 것으로 정의된다. 실험의 추가의 검토(예를 들어, 표 1의 항목 4 및 5를 항목 3 및 7과 비교함) 결과, DABCO의 총 당량이 구조 화학식 II-Ph로 표시되는 화합물과 비교하여 1 미만인 경우, 구조 화학식 IIIa(여기서 R은 페닐임)로 표시되는 화합물은 이성질화가 더 느리거나 심지어는 중단된 것으로 나타났다. 이 관찰은 DABCO가 (요오도아크릴레이트의 이중 결합에 부착됨으로써, 또는 요오드화수소산 염으로서) 비반응성이고 자유 염기로 사용할 수 없는 경우, 반응이 더 강력해질 수 있음을 시사하였다.

[0187] 또한, 촉매(예를 들어, DABCO) 및 유기 염기(예를 들어, DIPEA)가 반응 혼합물에 첨가된 경우, 단계 I에서 반응의 수율 및 선택성이 특히 유리하게 높고, 촉매와 유기 염기의 총 당량이 구조 화학식 II-Ph로 표시되는 화합물의 1 당량 미만인 것이 입증되었다.

[0188] 부가된 이점으로서, 촉매량 DABCO의 존재 하에 반응 조건은, 반응을 완결시키기 위해 구조 화학식 II-Ph로 표시

되는 화합물을 2 당량 사용하는 것이 필요하지 않았다. 1.2 정도의 적은 당량이 94% 전환율을 제공하는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다(표 1, 항목 8).

표 1

[0189]

단계 I의 반응에 대한 스크리닝 연구의 요약.

항목	온도 (°C)	I의 당 량	II-Ph의 당량	DABCO의 당량	DIPEA의 당량	시간 ^a	Z-IIIa-Ph, %	E-IIIa-Ph, %	전환율 ^b , %
1	RT	1	2	2	0	0분 1시간 3시간	14 13 14	86 87 86	>99
2	RT	1	2	0.1	0	0분 1시간 2시간	>99 >99 >99	<1 <1 <1	23
3	RT	1	2	1.1	0	0분 1시간 3시간	23 23 24	77 77 76	94
4	0 내지 5	1.5	1	1.1	0	2분 45분	82.5 15.0	17.5 85	>99
5	-20 내 지 -25	1.5	1	1.1	0	0분 45분 4시간	95 80 50	5 20 50	>95
6	0 내지 5	1	2	2	0	0분 45분 2시간	26.5 16.5 9	73.5 83.5 91	>95
7	RT	1	1	0.95	0	0분 1시간	97 97	3 3	64
8	RT	1	1.2	0.1	1	0분 1시간	77 78	23 22	94

[0190]

^a 시간 0분은 마지막 시약의 마지막 방울이 첨가되는 순간에 해당함; ^b 전환율은 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 몰량을 구조 화학식 I, Z-IIIa-Ph 및 E-IIIa-Ph로 표시되는 화합물의 몰량의 합으로 나누어 계산함.

[0191]

상기에 기재된 실험은 특정 조건에서, 유기 염기, 예컨대 DIPEA의 존재 하에 촉매량의 DABCO가, 구조 화학식 IIIa(여기서 R은 페닐임)로 표시되는 화합물을 높은 전환율 및 입체선택성으로 제공함을 입증한다.

[0192]

2. 단계 I의 결과에 대한 용매 효과.

[0193]

단계 I의 전환율 및 입체선택성, 그리고 단계 I 및 II의 단축에 대한 용매 효과를 결정하기 위한 연구를 수행하였다.

[0194]

DMF는 단계 II의 가수분해 조건에 바람직한 용매가 아니기 때문에, 단계 I에 대한 다른 용매를 탐색하였다. 하기에 기재된 실험은 MeTHF가 단계 I에 유리한 용매이며, 높은 전환율 및 선택성을 제공함을 보여주었다.

[0195]

단계 I의 반응에서 용매의 극성의 영향을 조사하였다. (DMF로부터 톨루엔 또는 MeTHF로) 용매의 극성을 감소시키자 구조 화학식 Z-IIIa-Ph로 표시되는 화합물 대 구조 화학식 E-IIIa-Ph로 표시되는 화합물의 비율이 개선되었다(DMF의 경우 표 1의 항목 8에 나타난 바와 같이 약 80:20으로부터, MeTHF의 경우 표 2를 참조하면 95:5까지 높아짐). 용매의 감소된 극성은 원하는 반응 및 이성질화의 속도를 모두 낮췄다. MeTHF는 톨루엔에 비해 더욱 높은 선택성과 유사한 활성을 제공하였다(표 2, 항목 2~4). MeTHF를 사용하고 실온에서 반응을 수행하는 단계 I의 공정의 높은 전환율 및 선택성은, 단계 I의 공정을 후속 가수분해 단계인 단계 II와 연결하는 단축 공정에서 이 용매를 담체로서 사용할 가능성을 제공하였다.

표 2

[0196]

단계 I의 반응에 대한 용매 스크리닝 연구의 요약

항목	용매	I의 당량	II-Ph의 당량	DABCO의 당량	DIPEA의 당량	시간	Z-IIIa-P h, %	E-IIIa-P h, %	전환율, %
1	PhMe	1.5	1	1.1	0	5분 3시간 20시간	98 94.8 92.2	2 5.2 7.8	78
2	PhMe	1	1.2	0.1	1	5분 20시간	86.8 81	13.2 19	>95
3	MeTHF	1	1.1	1.1	1.1	5분 3시간 20시간	95 89.7 43.5	5 10.3 56.5	>95
4	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30분 20시간	95.3 91.7	4.7 8.3	90.5 >95
5	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30분 20시간	94.3 91.7	5.7 8.3	99 99
6	MeTHF	1	1.2	0.1	1	30분 20시간	94.5 90.6	5.5 9.4	96 >99

[0197]

단계 I에서 용매로서 MeTHF를 사용하는 것은 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물의 높은 전환율 및 선택성을 가져온다. 결과적으로 이는 단계 I 및 II를 단축할 수 있는 기회를 제공하여, 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물을 분리하는 단계 및 관련 재료 손실을 제거한다.

[0198]

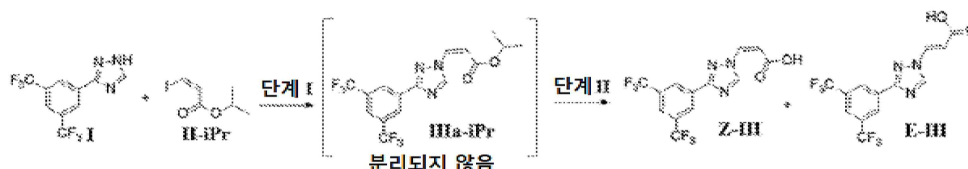
3. 단계 II에서 금속 수산화물 및 공용매의 효과.

[0199]

반응식 3, 단계 II를 참조하여, 무기 염기 및 용매의 상이한 조합을 결정하기 위한 실험을 수행하였다. 가수분해 시약으로서 사용되는 경우의 NaOH 및 KOH와 같은 무기 염기, 그리고 MeTHF 및 물과 함께 공용매로서 사용되는 경우의 IPA는, 유리한 수율 및 입체선택성으로 구조 화학식 III의 화합물을 제공하는 것으로 결정되었다.

[0200]

반응식 3.



[0201]

[0202]

수산화 리튬은 원래 가수분해 시약으로서 선택하였는데, 이는 유리한 반응 역학을 제공하는 덕분에 에스테르 가수분해 공정에서 자주 사용되기 때문이다. MeTHF 중에서 수산화 리튬(5 당량)을 사용한 구조 화학식 IIIa로 표시되는 화합물-iPr의 가수분해는 IPA 또는 다른 상 전이제의 부재 하에 비교적 느렸다(표 3, 항목 1~4). 이 공정은 또한 상당한 이성질화를 수반하여, 구조 화학식 E-III으로 표시되는 바람직하지 않은 화합물의 생성을 가져왔다.

[0203]

추가로, LiOH는 약학 응용에 바람직한 시약이 아니다. LiOH를 사용하여 생성된 약학 중간체 및 최종 생성물은 Li 수준에 대해 면밀히 모니터링되어야 하는데, 이는 Li 염 자체가 약학적으로 활성인 화합물이기 때문이다. 따라서, NaOH 및 KOH가 LiOH에 대한 대안으로 조사되었다(표 3, 항목 5~12, 항목 17~24).

[0204]

IPA는, 부분 혼화성을 부여함으로써 유기 상과 수성 상 사이의 반응을 촉진하는 능력에 대해 공용매로서 조사되었다. 공용매로서 IPA의 존재는 가수분해 공정의 결과를 상당히 개선시켰다(표 3, 항목 13~24).

표 3

[0205]

단계 II의 가수분해 공정에 대한 스크리닝 실험의 요약

항목	가수분해 조건	가수분해 결과				
		시간 (h)	상	IIIa-iPr, %	Z-III, %	E-III, %
1	LiOH ^a	2	유기	87.29	4.69	0.34

2			수성	미량	미량	미량
3		4	유기	79.59	15.09	0.59
4			수성	37.32	27.48	1.8
5	NaOH	2	유기	89.18	1.31	0.23
6			수성	미량	미량	미량
7		4	유기	86.77	3.41	0.32
8			수성	61.11	3.86	0.37
9	KOH	2	유기	89.99	0.94	0.25
10			수성	미량	미량	미량
11		4	유기	90.26	1.50	0.24
12			수성	미량	미량	미량
13	LiOH, IPA ^b	2	유기	53.92	42.27	1.28
14			수성	1.51	89.92	3.21
15		4	유기	0.26	94.43	4.18
16			수성	ND	95.44	3.74
17	NaOH, IPA	2	유기	42.59	53.03	1.51
18			수성	6.95	77.74	1.90
19		4	유기	0.55	94.61	3.76
20			수성	ND	95.92	3.32
21	KOH, IPA	2	유기	3.67	91.19	3.51
22			수성	ND	95.92	3.23
23		4	유기	ND	95.11	3.95
24			수성	ND	97.03	2.28

[0206] ^a구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 부피에 대해, 5 부피 당량의 물 중 5 당량의 금속 수산화물(LiOH, NaOH, 또는 KOH)의 첨가;

[0207] ^b구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 부피에 대해, 2 부피 당량의 IPA의 첨가.

[0208] 이 실험에서, 단계 I의 반응은 하기 조건에서 수행되었다:

[0209] · 구조 화학식 I로 표시되는 화합물(12 g) 및 DABCO(0.1 당량, 0.48 g)를 MeTHF에 용해시키고, 이어서 구조 화학식 II-iPr로 표시되는 화합물(1.2 당량, 12.3 g) 및 DIPEA(1.0 당량, 7.4 mL)를 첨가하였다.

[0210] · 반응 혼합물을 20시간 동안 교반하고, 이어서 (구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 부피에 대하여) 5 부피 당량의 물로 세척하였다.

[0211] · 분취액을 제거하고(반응 혼합물의 1/6), 표 3의 가수분해 조건에 따라 시약으로 처리하였다.

[0212] 표 3의 데이터는, LiOH과 비교하여 NaOH 및 KOH 모두가 Z/E 이성질화 수준을 낮게 유지하면서, 구조 화학식 IIIa-iPr로 표시되는 화합물의 가수분해 속도의 개선을 제공하였음을 입증한다. 추가로, 표 3의 데이터는 IPA가 반응식 3의 단계 2의 전환율 및 입체선택성 모두를 개선하였음을 보여준다.

[0213] 실시예 2. 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 합성.

[0214] 하기 실시예는 1.0 kg 규모의 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 합성을 개시한다. 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물은 99% 초과 순도(UPLC)로, 72~75% 수율로 합성된다.

[0215] · 질소 하에, 50 L 유리 반응기에 1.000 kg의 구조 화학식 I로 표시되는 화합물(1 당량), 40 g의 DABCO(0.1 당량), 및 2.559 kg의 MeTHF를 채우고, 혼합물을 교반하여 용해시켰다.

[0216] · 이 혼합물에 1.040 kg의 구조 화학식 II(여기서, R이 이소프로필 기임)로 표시되는 화합물을 첨가하고(1.2 당량), 깔때기를 0.853 kg의 MeTHF로 앞으로 행구었다.

[0217] · 이 혼합물에 첨가 깔때기를 통해 460 g의 DIPEA(1.0 당량)를 첨가하고, 깔때기를 0.853 kg의 MeTHF로 앞으로 행구었다.

[0218] · 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 반응 완료를 위해 샘플링하였다.

[0219] · 적당한 교반과 함께 온도를 20℃ 내지 25℃로 유지하면서 용기에 5.0 kg의 DD 수를 첨가하고, 생성된 혼합물

을 20분 동안 교반하였다.

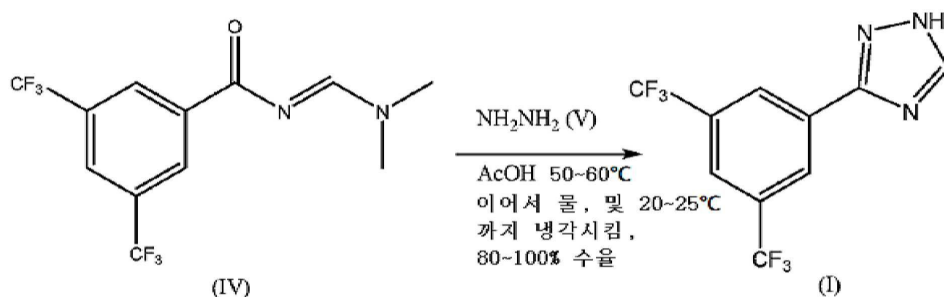
- [0220] · 교반을 중단하고, 층이 분리되도록 하였다. 하부 수성 층을 제거하고 폐기하였다.
- [0221] · 적당한 교반과 함께 온도를 20℃ 내지 25℃로 유지하면서 상부 유기 층에 2.975 kg의 물 중 30g의 37% HCl 용액을 첨가하고, 이어서 1.18 kg의 염수를 첨가하였다.
- [0222] · 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서 교반을 중단하고, 층이 분리되도록 하였다. 하부의 수성 상을 제거하고 폐기하였다.
- [0223] · 20℃ 내지 25℃에서 적당한 교반과 함께 용기에 1.57 kg의 IPA를 첨가하였다.
- [0224] · 적당한 교반과 함께 온도를 20℃ 내지 25℃로 유지하면서 반응 혼합물에 5.0 kg DD 수 중 1.174 kg KOH(5 당량)의 용액을 첨가하였다.
- [0225] · 혼합물을 20℃ 내지 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 반응을 완료시키기 위해 샘플링하였다.
- [0226] · 반응 완료 후, 5.935 kg의 염수를 적당히 교반하면서 혼합물에 첨가하였다.
- [0227] · 배치를 20℃ 내지 25℃에서 20분 동안 격렬히 교반하였다. 이어서 교반을 중단하고, 층이 분리되도록 하였다. 하부 수성 층을 분리하고 폐기하였다.
- [0228] · 격렬하게 교반하면서, 유기 층에 1.998 kg의 DD 수를 첨가하고, 이어서 20분 동안 교반하였다.
- [0229] · 격렬하게 교반하면서, 혼합물(하부 상)의 pH를, 0.934 kg의 5 M HCl 용액(수성 상)을 사용하여 0 내지 2를 목표로 조정하였다.
- [0230] · 적당한 교반과 함께, 배치의 온도를 50℃ 내지 55℃까지 올리고, 교반을 20분 동안 유지하였다. 온도를 50℃ 내지 55℃로 유지하면서, 하부 수성 층을 분리하고 폐기하였다.
- [0231] · 나머지 유기 상을 0℃ 내지 5℃까지 냉각시키고, 이어서 3 L의 목표 부피로 증류했다.
- [0232] · 증류가 완료되면, 배치 온도를 50℃에서 55℃까지 올리고, 이 온도에서 1시간 동안 유지하였다.
- [0233] · 온도를 50℃ 내지 55℃로 유지하면서 적당한 교반과 함께, 5.645 kg의 이소옥탄을 최소 30분에 걸쳐 용기에 첨가하였다.
- [0234] · 이소옥탄을 첨가한 후, 최소 60분에 걸쳐 온도를 20℃~25℃까지 조정하고, 이어서 최소 1시간 동안 20℃ 내지 25℃에서 유지하였다.
- [0235] · 배치를 최소 1시간에 걸쳐 0℃ 내지 5℃까지 냉각시키고, 이어서 이 온도에서 최소 1시간 동안 유지하였다.
- [0236] · 배치를 여과하고, 여과 케이크를 0℃ 내지 5℃에서 2.145 kg의 이소옥탄을 사용하여 세척하였다.
- [0237] · 여과된 생성물을 건조될 때까지 필터 상의 질소 스트림 하에 건조시켰다.
- [0238] · 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 수율은 72~75%이고, 순도는 99% 초과였다(UPLC).
- [0239] 실시예 3. 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 합성.
- [0240] 아래 실시예는 100 kg 규모로 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 합성을 개시한다. 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물은 75±10% 수율로 합성되며, 순도(UPLC)는 99.7% 초과이다. 이 실시예에서, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 고형분이 이소옥탄을 사용하여 침전되는 실시예 2와는 대조적으로, 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물의 고형분은 헵탄을 사용하여 침전된다.
- [0241] · 4000 L의 깨끗하고 불활성인 유리-라이닝된 반응기에 구조 화학식 I의 화합물(1 당량), DABCO(0.1 당량), 및 MeTHF를 채웠으며, 생성된 혼합물을 질소 하에 15/20℃에서 적어도 15분 동안 교반하여 용해시켰다.
- [0242] · 혼합물의 온도를 10/20℃까지 조정하고, 구조 화학식 II(여기서, R이 이소프로필 기임)의 화합물로 표시되는 화합물(1.2 당량)을 첨가하였다.
- [0243] · 이어서 혼합물을 MeTHF 린스로 채웠다. DIPEA(1.0 당량)를 10/20℃(목표 온도 10℃)에서 혼합물에 첨가한 후, 10/20℃에서 MeTHF 린스를 첨가하였다.
- [0244] · 생성된 반응 혼합물을, 반응이 완료된 것으로 확인될 때까지(적어도 12시간) 15℃에서 교반하고, 격렬히 교

반된 혼합물을 유지하기 위해 필요에 따라 교반 속도를 조정하였다.

- [0245] · 반응 혼합물을 15℃에서 적어도 2시간 동안 교반하면서 유지하였다.
- [0246] · 혼합물 온도를 10/25℃로 유지하면서, 반응 혼합물에 물을 첨가하였다. 혼합물을 15/20℃에서 적어도 15분 동안 교반하고, 분리되도록 하고, 하부의 첫 번째 수성 상을 제거하였다.
- [0247] · 나머지 유기 상을 새롭고 건조되고 불활성인 6000 L 유리-라이닝된 반응기로 옮긴 후, MeTHF로 행구었다.
- [0248] · 깨끗하고 불활성인 유리-라이닝된 반응기에서, 물, 염화 나트륨 및 염산을 채워 급냉 용액을 제조하고, 용해될 때까지 15/25℃에서 적어도 30분 동안 혼합하였다.
- [0249] · 제조된 급냉 용액을 유기 상을 포함하는 제2 반응기(6000 L 반응기)에 첨가하고, 15/20℃의 혼합물 온도(발열성이 거의 없거나 전혀 없음)에서 적어도 15분 동안 혼합하였다.
- [0250] · 혼합물을 15/20℃에서 적어도 또 다른 15분 동안 침강되도록 하여, 수성 및 유기 층이 분리되도록 하였다. 수성 상을 제거하여, 유기 상과 함께 간상(interphase)(존재하는 경우)을 남겼다.
- [0251] · 반응기를 물로 행구고 건조시킨 후, 물과 KOH로 채우고 15/25℃에서 적어도 30분 동안 혼합하였다.
- [0252] · 6000 L 반응기의 유기 상에 IPA를 첨가하고, 이 혼합물을 15/25℃에서 5~19분 동안 교반하였다.
- [0253] · 15℃에서, 제3 반응기로부터의 물/KOH 용액을 유기 상에 첨가하고, 제2 반응기 온도를 15/25℃(첨가는 발열성이었음)에서 유지함으로써, 반응 혼합물을 생성하였다.
- [0254] · 이어서 6000 L의 유리-라이닝된 반응기의 반응 혼합물을 20/25℃에서 질소 하에 적어도 2시간 동안 교반하고, 이어서 샘플링하였다. 순응하지 않는 경우, 반응기를 20/25℃에서 질소 하에 적어도 또 다른 2시간 동안 교반과 함께 유지하여 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 형성하였다. 순응하는 경우, 반응을 급냉시켰다.
- [0255] · 별도의 반응기에, 물과 염화 나트륨을 첨가하고, 용해될 때까지 15/25℃에서 적어도 30분 동안 교반하였다.
- [0256] · 염화 나트륨 용액을 반응 혼합물에 채우고, 15/25℃에서 적어도 15분 동안 격렬히 교반하고, 이어서 적어도 15분 동안 침강되도록 두었다.
- [0257] · 수성 상을 제거하여, 간상(존재하는 경우)과 유기 상을 남겼다.
- [0258] · 반응기를 물로 행구고 건조시킨 후, 물과 HCl로 채우고 20/25℃에서 적어도 10분 동안 혼합했다.
- [0259] · 6000 L 반응기의 유기 상에, 물을 15/25℃에서 첨가하고 5~10분 동안 교반하지 않고 유지하고, 총 부피를 기록하였다.
- [0260] · 교반을 다시 시작하고, 필요한 양의 HCl 용액을 첨가하여 0.5~2.0의 목표 pH를 얻고, 15/25℃에서 적어도 10분 동안 혼합하였다.
- [0261] · 혼합물을 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물이 용해될 때까지 50/55℃까지 가열하고, 10분 동안 교반하고, 이어서 적어도 15분 동안 침강되도록 하였다(벌크 온도 50/55℃).
- [0262] · 수성 상을 제거하여 유기 층과 함께 간상을 남기고, 폐기하였다.
- [0263] · 유기 상을 진공 하에 30/40℃까지 냉각시키고, 대략 3 부피 당량으로 농축했다. 농축 공정이 완료되자, 최종 유기 상을 50/55℃까지 가열하였다.
- [0264] · 1시간 이상에 걸쳐, 내부 온도가 50/55℃인 제2 반응기의 최종 유기 상에 99% 헵탄을 첨가하였다.
- [0265] · 혼합물을 적어도 3시간에 걸쳐 0/5℃까지 냉각시키고, 상기 온도에서 적어도 1.5시간 동안 교반하였다.
- [0266] · MeTHF 및 99% 헵탄을 조합하여 케이크 린스를 제조하였다.
- [0267] · 슬러리를 일련의 균등한 케이크로 원심분리하고, 각각의 케이크를 MeTHF/헵탄 혼합물로 세척하였다.
- [0268] · 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물을 교반 건조기로 옮기고, 생성물이 건조하고 균질하게 나타날 때까지 진공 하에 건조하였다.
- [0269] · 구조 화학식 III으로 표시되는 화합물은 75±10% 수율, >99:1 Z/E 비율 및 >99.7% 순도로 수득되었다.

실시예 4: 구조 화학식 I로 표시되는 화합물의 합성

합성 반응식 3



화합물(IV) 및 아세트산 99%(4.2 wts)를, 질소 헤드스페이스 하에 깨끗하고 불활성인 유리-라이닝된 반응기에 채우고, 화합물(IV)이 용해될 때까지 교반하면서 25/35°C 이하에서 유지하였다.

벌크 온도를 20/25°C까지 조정하고, 이어서 1.4 몰 당량의 순수한 히드라진 1수화물(화합물(V))(0.225 wts)을 20/30°C의 온도를 유지하면서 NMT 90분 동안 용기에 채웠다(발열).

첨가가 완료되었을 때, 배치 온도를 55°C까지 올리고, 반응이 완료될 때(UHPLC로 평가함)까지 적어도 5 내지 16 시간 동안 교반하였다(80 rpm).

반응의 완료가 확인되면, 교반하면서 55°C의 내부 온도를 유지하면서, 최소 2.5 시간에 걸쳐 혼합물에 탈염 또는 정제수(하기 설명에서 "물"로 지칭됨)(5 wts)를 느리고 균일하게 첨가하여 결정화를 개시하였다.

55°C의 온도 범위 설정점에서 1시간의 최소 시간에 걸쳐, 5 wts의 물을 추가로 혼합물에 첨가하였다.

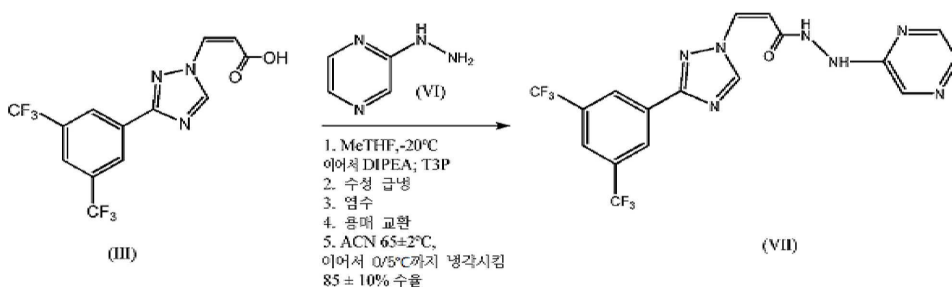
혼합물을 55°C에서 적어도 30분 동안 교반하였다. 핵형성이 확인된 후, 결정체를 최소 3시간에 걸쳐 20/25°C까지 서서히 냉각시켰고, 이때 20/25°C에서 적어도 1시간 동안 교반했다.

화합물(I) 생성물을 원심분리에 의해 분리하고, 물(12 wts)로 세척하고, 교반 건조기로 옮기고, 건조하고 균질하게 나타날 때까지 진공 하에 건조하였다. 물 함량 및 용매 함량이 사양을 충족할 때까지 건조를 계속하였다.

건조된 생성물을 $\leq 30^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각시키고 포장하였다.

실시예 5: 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 결정형 D의 합성

합성 반응식 5



화합물(III), 화합물(VI)(0.335 wts $\pm 2\%$), 및 MeTHF(5.8 wts)를 4000 L의 건조되고 불활성인 유리-라이닝된 반응기에 채우고, 혼합물을 질소 하에 15/20°C에서 NLT 15분 동안 교반하였다.

혼합물을 -20/-25°C까지 냉각시켰다. 이어서 -20°C/-25°C(발열) 사이의 온도를 유지하면서 DIPEA(0.846 wts $\pm 2\%$)를 MeTHF 린스(0.26 wts)가 있는 혼합물에 첨가하였다.

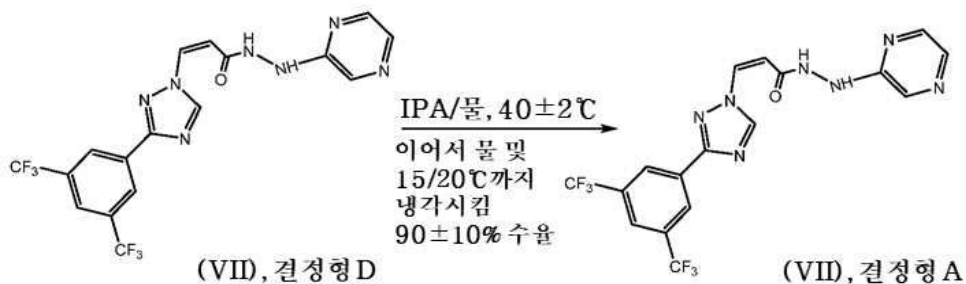
상업용 50% 프로필포스포산 무수물(T3P[®]) 용액(순수 T3P[®] 기준으로 1.22 wts $\pm 2\%$)을, NMT -20°C의 온도에서 NLT 6시간에 걸쳐 혼합물에 서서히 첨가한 후, MeTHF 린스(0.86 wts)를 가하였다. 질소 하에 -20/-25°C 사이에서 NLT 30분 동안 혼합물을 교반한 후, 빠르게 교반하면서 혼합물 온도를 10/15°C까지 조정하였다. 이 온도에 도달하자, 반응 모니터링(알려진 기준을 사용한 UHPLC)을 위해 샘플을 취하였다.

UHPLC에 의해 반응이 순응하는 경우, 이를 MeTHF(0.43 wts)로 희석하고, 10/15°C에서 교반하면서 정제수(5

부피)로 급냉시켰다.

- [0288] 2상 혼합물을 15/25℃에서 NLT 15분 동안 교반하고, 이어서 층을 15/25℃에서 적어도 30분 동안 침강시킨 후, 수성 층(바닥)을 제거했다.
- [0289] 보유된 간상(존재하는 경우) 및 유기 층을, 15/25℃에서 NLT 25분 동안 격렬한 교반 하에 물(4.7 부피) 및 염화 나트륨(0.3 wts)으로 세척하였다.
- [0290] 혼합물을 15/25℃에서 NLT 30분 동안 침강시킨 후, 수성 층(바닥) 및 간상(존재하는 경우)을 제거하였다. 나머지 유기 상을 15/25℃에서 NMT 5분 동안 천천히 교반하고, NLT 15분 동안 침강되도록 하고, 추가로 침강된 임의의 수성 상을 제거하였다.
- [0291] 유기 층을 NMT 55℃의 재킷 온도에서 혼합물을 35/45℃까지 진공 가열 하에 두었다. 혼합물을 5 부피의 잔류 부피에 도달할 때까지 20/45℃에서 농축하였다.
- [0292] 농축 공정이 완료되자, 혼합물 온도를 20/25℃까지 냉각시켰다.
- [0293] 유기 혼합물을 여과하고, MeTHF 린스(0.43 wts)가 있는 농축 용기로 옮겼다.
- [0294] MeTHF 용액을 NMT 55℃의 재킷 온도에서 35/45℃까지 가열하고, 여과된 ACN(7.8 wts)을 첨가하였다. 대략 10 부피에 도달할 때까지, NMT 55℃의 재킷 온도로 농축하는 동안 20/45℃의 혼합물 온도를 유지하면서 증류를 통해 용매 교환을 수행했다.
- [0295] 여과된 ACN(3.9 wts)을 유기 농축물에 첨가하고, NLT 15분 동안 20/45℃에서 유지하였다. 혼합물을 대략 10 부피에 도달할 때까지 NMT 55℃의 재킷 온도에서 진공 하에 20/45℃에서 농축시켰다.
- [0296] 여과된 ACN 충전(3.9 wts)을 반복하고, 혼합물을 10 부피로 농축시킨 후, 여과된 ACN(3.9 wts)을 첨가하고, 20/45℃에서 NLT 15분 동안 교반하였다.
- [0297] MeTHF 함량이 사양을 충족하자(GC로 평가함), 유기 혼합물을 NMT 75℃의 재킷 온도로 65±2℃까지 가열하고, 15/30분 동안 유지하였다.
- [0298] 유기 혼합물을 ACN(16 kg) 린스가 있는 결정화 용기로 옮겼다. 혼합물 온도는 필요한 경우 65±2℃까지 조정되고, 15/30분 동안 유지되었다.
- [0299] 혼합물을 NLT 3시간에 걸쳐 20/25℃까지 냉각시키고, 20/25℃에서 1 내지 2시간 동안 교반하고, 이어서 혼합물을 교반하면서 NLT 3시간에 걸쳐 0/5℃까지 추가로 냉각시켰다. 혼합물을 NLT 1시간 동안 0/5℃에서 유지하였다.
- [0300] 결정화된 혼합물을 일련의 균등한 케이크(최대 케이크 크기가 30 kg인 습윤 케이크)로 원심분리하고, 각각의 케이크를 냉각 및 여과된 ACN(141 kg/180 L)으로 세척하였다. 141 kg/180 L 케이크 세척은, 케이크가 30 kg 이하인 경우 NLT 10 부피의 ACN과 동일하다.
- [0301] 모액 및 세척액을 제거하였다. 대기압 및 상온에서 4~6시간 동안 부드럽게 교반한 후, 생성물이 건조하고 균질하게 나타날 때까지 여과 케이크를 진공(재킷 온도 NMT 45℃) 하에 건조시켰다. 건조 시 손실에 대한 기준이 충족되면 공정이 완료된다.
- [0302] 실시예 6: 구조 화학식 VII로 표시되는 화합물의 다형체 결정형의 전환; 결정형 A의 제조
- [0303] 본 명세서에 언급되는 결정형 D 및 결정형 A는 미국 특허 제10,519,139호에 기재된 바와 같은 결정형 A 및 결정형 D이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0304] 합성 반응식 6



[0305]

[0306] 화합물(VII)의 결정형 D를 여과된 IPA(2.4 wts)가 있는 4000 L의 건조되고 불활성인 유리-라이닝된 반응기에 채우고 교반하였다. 정제수(3 wts)를 혼합물에 첨가하였다.

[0307] 온도를 높이고, 이어서 결정형 D에서 결정형 A로의 다형체 전환에 영향을 미치도록 40±2℃의 온도에서 적어도 5시간이지만 12시간 이하 동안 유지하였다.

[0308] 이어서 슬러리를 적어도 1시간에 걸쳐 15/20℃까지 냉각시키고, 정제수(10 wts)를 15/20℃에서 교반하면서 첨가하였다.

[0309] 혼합물을 물 린스(200 L)에 이어, 6000 L의 건조되고 불활성인 유리-라이닝된 반응기로 옮기고, 적어도 1시간 동안 혼합하면서 온도를 15/20℃에서 유지하였다.

[0310] 별도의 반응기에서, 여과된 IPA(0.79 wts) 및 물(4 wts)을 첨가하고, 최소 10분 동안 교반하고, 이어서 용매 혼합물을 케이크 세척을 위해 깨끗한 전용 용기로 옮겼다.

[0311] 개별 케이크 크기가 40 kg 이하의 습윤 케이크인 것을 보장하도록 원심분리 케이크의 최소 수를 계산하고 슬러리를 각각 40 kg 이하의 거의 균등한 케이크로 원심분리하였다.

[0312] 각각의 원심분리 케이크를 원심분리물로부터 내리기 전에 IPA/물 용액(150 L)으로 세척하였다.

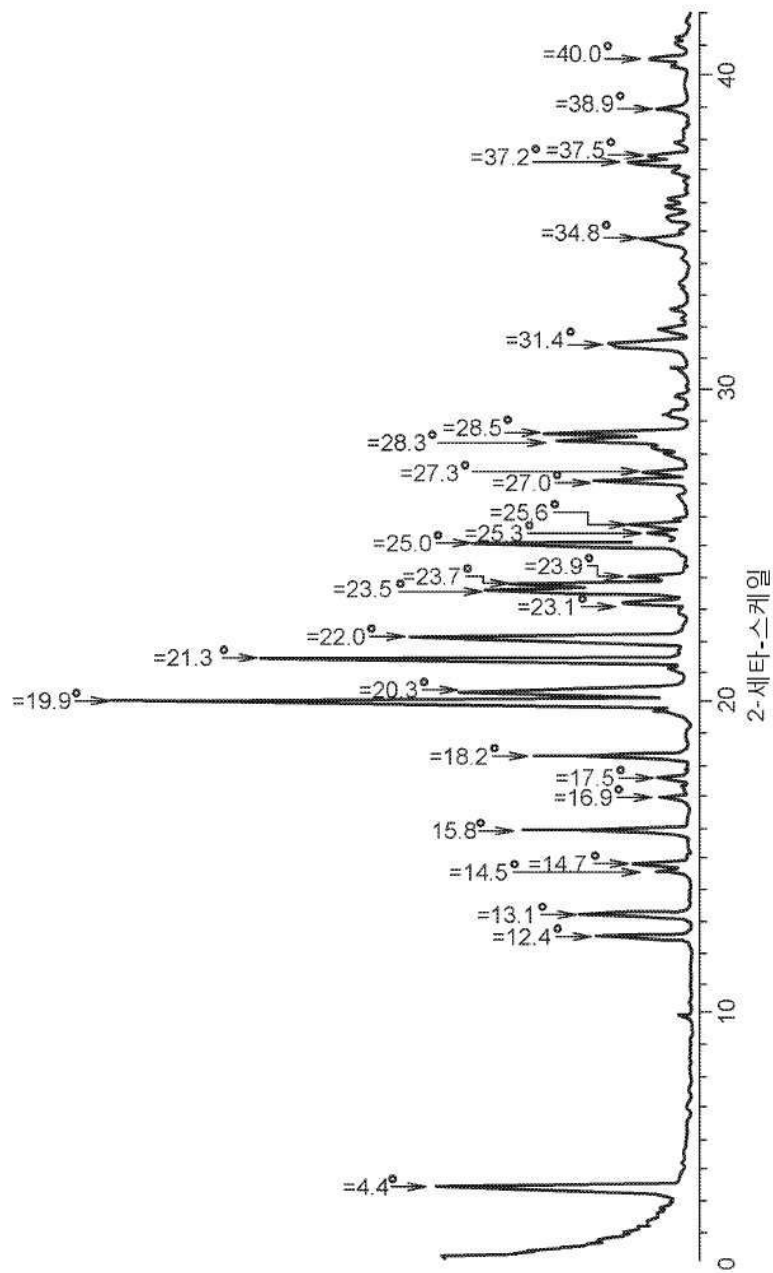
[0313] 모액 및 세척액을 수집하였다. 필요한 경우 모액의 일부를 원심분리의 잔류물 행균에 사용할 수 있다. 여과 케이크를 모아서 생성물이 건조하고 균질하게 나타날 때까지 진공(45℃에서 최대 재킷 온도) 하에 건조시켰다.

[0314] 본 명세서에 언급된 모든 특허, 공개된 출원 및 참고문헌의 관련 교시 내용은 그 전체가 참조로 포함된다.

[0315] 본 발명은 예시적인 구현예를 참조하여 구체적으로 나타내어지고 설명되었지만, 첨부된 청구범위에 의해 포괄되는 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 형태 및 세부사항의 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.

도면

도면1



도면2

