



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년06월17일
(11) 등록번호 10-1408709
(24) 등록일자 2014년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 271/06 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7017722
(22) 출원일자(국제) 2006년12월20일
심사청구일자 2011년12월20일
(85) 번역문제출일자 2008년07월18일
(65) 공개번호 10-2008-0077029
(43) 공개일자 2008년08월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/070033
(87) 국제공개번호 WO 2007/071742
국제공개일자 2007년06월28일
(30) 우선권주장
10 2005 061 623.2 2005년12월21일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020010083087 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
제르반 게오르그
독일 55218 인겔하임 암 라인 브람스슈트라쎄 10
하우셰르 아른트
독일 55122 마인츠 암 곤젠하이머 스피츠 107
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 4-(벤즈이미다졸릴메틸아미노)-벤즈아미드 및 이의 염의 개선된 제조 방법

(57) 요약

(a) 임의로 상응하게 치환된 디아미노벤젠을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산으로 축합하는 단계, (b) i) 위에서 수득된 생성물을 수소화시키는 단계 및 ii) 상기한 수소화의 중간체 생성물을 분리시키지 않고, 임의로 아미디노기를 카보닐화시키는 단계를 포함함을 특징으로 하는, 치환되거나 치환되지 않은 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미드의 제조 방법; 및 (a) 임의로 상응하게 치환된 디아미노벤젠을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산으로 축합하는 단계, (b) 위에서 수득된 생성물을 수소화시키는 단계, (c) i) 임의로 아미디노기를 카보닐화시키는 단계 및 ii) 카보닐화의 중간체 생성물을 사전에 분리하지 않고 목적하는 염을 분리시키는 단계를 포함함을 특징으로 하는, 치환되거나 치환되지 않은 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미드의 염의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

함 라이너

독일 55218 인겔하임 암 라인 인 데어 비츠 20

코흐 쿤터

독일 55270 슈바벤하임 엘샤이머슈트라쎄 5

슬라브 케르슈턴

독일 55606 바에르바일러 보르더가쎄 13

슈미트 하인츠-페터

독일 55218 인겔하임 암 라인 바이트-슈토쓰-슈트
라쎄 3

베이엘 비요른

독일 55459 아스피샤임 게렌슈트라쎄 14

특허청구의 범위

청구항 1

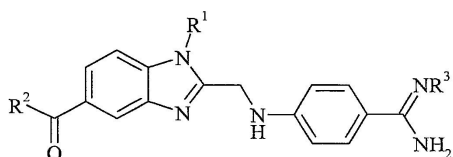
(a) 화학식 II의 페닐리아민을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산과 반응시켜, 화학식 III의 생성물을 수득하는 단계,

(b)-i) 생성된 화학식 III의 화합물을, 테트라하이드로푸란(THF)과 물의 혼합물 중의 활성탄 상의 팔라듐(Pd/C) 상에서 1 내지 10bar의 수소압하 30 내지 60℃의 온도 범위에서 수소화시키는 단계, 및

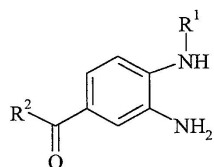
(b)-ii) 후속적으로, 수소화 생성물을 사전에 분리시키지 않고, R³이 수소인 수득된 화학식 I의 화합물을 탄산칼륨의 존재하에서 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계

를 포함하는, 화학식 I의 치환된 4-벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 제조 방법.

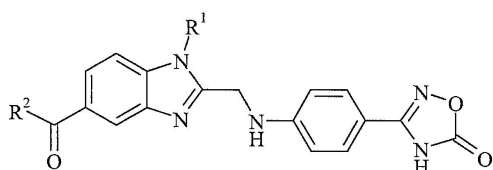
화학식 I



화학식 II



화학식 III



화학식 IV

R³-X

위의 화학식 I, II, III 및 IV에서,

R¹은 메틸기이고;

R²는 R²¹NR²² 기이고, 여기서 R²¹은 에톡시카보닐기로 치환된 에틸기이고, R²²은 피리딘-2-일기이고;

R³은 n-헥실옥시카보닐기이고;

X는 적합한 이탈기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 수득된 화학식 I의 화합물을 후속적으로 생리학적으로 허용되는 염으로 전환시킴을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 생리학적으로 허용되는 염이 메탄설포네이트임을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은

[0002]

(a) 임의로 상응하게 치환된 디아미노벤젠을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산으로 축합하는 단계,

[0003]

(b) i) 위에서 수득된 생성물을 수소화시키는 단계 및

[0004]

ii) 상기한 수소화의 중간체 생성물을 분리시키지 않고, 임의로 아미디노기를 카보닐화시키는 단계를 포함하는, 임의로 치환된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 제조방법에 관한 것이다.

[0005]

수득된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘은 후속적으로 염으로 전환될 수 있다.

- [0006] 또한, 본 발명은
- [0007] (a) 임의로 상응하게 치환된 디아미노벤젠을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산으로 축합하는 단계,
- [0008] (b) 위에서 수득된 생성물을 수소화시키는 단계,
- [0009] (c) i) 임의로 아미디노기를 카보닐화시키는 단계 및
- [0010] ii) 카보닐화의 중간체 생성물을 사전에 분리하지 않고 목적하는 염을 분리시키는 단계를 포함하는, 임의로 치환된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 염의 제조 방법에 관한 것이다.

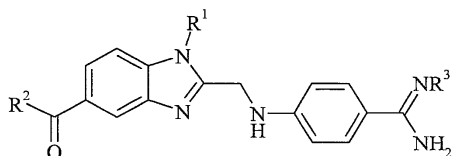
배경 기술

- [0011] 치환된 (4-벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘, 특히 1-메틸-2-[N-[4-(N-n-헥실옥시카보닐아미디노)페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드는 이미 국제 공개 공보 제WO 98/37075호에 트롬빈 억제 및 트롬빈 시간 지연 활성을 갖는 활성 물질로서 공지되어 있다.
- [0012] 화학식 I의 화합물을 지칭하는 주요 타입은 심 정맥 혈전증의 수술후 예방 및 발작의 예방(심방 세동으로 인한 발작(SPAF: stroke due to atrial fibrillation)의 예방)이다.
- [0013] 국제 공개공보 제WO 98/37075호에는, 치환된 (4-벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘을, 상응하는 치환된 (4-벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤조니트릴을 암모니아와 반응시켜 제조하는 것으로 제안되어 있다. 당해 공정은 제조 기술 측면에서 매우 복잡하며, 제거되어야 하는 산의 부하량이 증가하게 된다.
- [0014] 본 발명의 목적은 치환된 (4-벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘을 제조하기 위한 기술적으로 복잡한 단계를 피할 수 있는 또 다른 방법을 제시하는 것이었다.
- [0015] [발명의 요약]
- [0016] 놀랍게도,
- [0017] (a) 임의로 상응하게 치환된 디아미노벤젠을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산으로 축합하는 단계,
- [0018] (b) i) 위에서 수득된 생성물을 수소화시키는 단계 및
- [0019] ii) 상기한 수소화의 중간체 생성물을 분리시키지 않고, 바람직하게는 염기의 존재하에 알킬 할로젠 포르메이트로, 특히 n-헥실클로로포르메이트로, 임의로 아미디노기를 카보닐화시키는 단계를 포함하는 방법으로, 치환된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘을 저가의 보조제를 사용하여 고수율로 제조할 수 있는 것으로 현재 밝혀졌다.
- [0020] 수득된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘은 후속적으로 염으로 전환될 수 있다.
- [0021] 또한, 놀랍게도,
- [0022] (a) 임의로 상응하게 치환된 디아미노벤젠을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산으로 축합하는 단계,
- [0023] (b) 위에서 수득된 생성물을 수소화시키는 단계,
- [0024] (c) i) 임의로 아미디노기를 카보닐화시키는 단계 및
- [0025] ii) 카보닐화의 중간체 생성물을 사전에 분리하지 않고 목적하는 염을 분리시키는 단계를 포함하는 방법으로, 임의로 치환된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 염을 저가의 보조제를 사용하여 고수율로 제조할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

발명의 상세한 설명

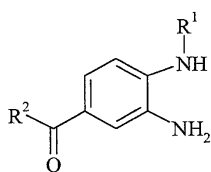
[0026] 임의로 치환된 화학식 I의 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 제조방법이 바람직하며, 여기서, 단계(a)에서, 화학식 II의 페닐다아민을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산과 반응시키고, 단계(b)-i)에서, 생성된 화학식 III의 화합물을 수소화시키고, 후속적으로, 단계(b)-ii)에서, 수소화 생성물을 임의로 사전에 분리시키지 않고, R³이 수소인 위에서 수득된 화학식 I의 화합물을 임의로 화학식 IV의 화합물과 반응시킨다.

화학식 I



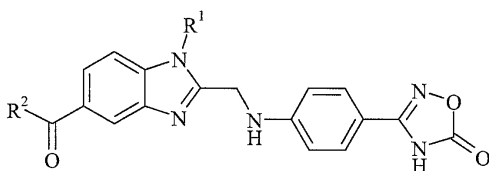
[0027]

화학식 II



[0028]

화학식 III



[0029]

화학식 IV

[0030] R³-X

[0031] 위의 화학식 I, II, III 및 IV에서,

[0032] R¹은 C₁₋₆-알킬 또는 C₃₋₇-사이클로알킬기이고,

[0033] R²는 (i) C₁₋₆-알킬기; 카복실기에 의해 또는 생체내에서 카복시기로 전환될 수 있는 기에 의해 추가로 치환될 수 있는 C₁₋₃-알킬기에 의해 임의로 치환된 C₃₋₇-사이클로알킬기 또는 (ii) R²¹NR²²기이고,

[0034] 여기서, R²¹은 카복시, C₁₋₆ 알콕시카보닐, 벤질옥시카보닐, C₁₋₃-알킬설포닐-아미노카보닐, 페닐설포닐-아미노-카보닐, 트리플루오로설포닐아미노, 트리플루오로설포닐아미노카보닐 또는 1H-테트라졸릴기에 의해 치환될 수 있는 C₁₋₆-알킬기; 하이드록시, 페닐-C₁₋₃-알콕시, 카복시-C₁₋₃-알킬아미노, C₁₋₃-알콕시카보닐-C₁₋₃-알킬아미노, N-(C₁₋₃-알킬)-카복시-C₁₋₃-알킬-아미노 또는 N-(C₁₋₃-알킬)-C₁₋₃-알콕시카보닐-C₁₋₃-알킬아미노기에 의해 치환된 C₂₋₄-알킬기이며, 당해 언급한 기에서, 질소 원자와 인접한 알파-위치의 탄소 원자는 치환될 수 없거나; R²¹은 C₁₋₃-알킬기에 의해 임의로 치환된 피페리디닐기이고,

[0035] R²²은 수소 원자, C₁₋₆-알킬기; C₁₋₃-알킬기에 의해 임의로 치환된 C₃₋₇-사이클로알킬기; C₃₋₆-알케닐; 또는 C₃₋₆-알킬기(여기서, 불포화 잔기는 R²¹NR²²기의 질소 원자에 직접적으로 결합되지 않을 수 있다); 불소, 염소 또는 브롬 원자에 의해 임의로 치환된 페닐기; C₁₋₃-알킬 또는 C₁₋₃-알콕시기에 의해 임의로 치환된 페닐기; 또는 C₁₋₃-알

킬기에 의해 임의로 치환된 벤질, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피롤릴, 티에닐 또는 이미다졸릴기이거나,

[0036] R^{21} 및 R^{22} 는, 이들 사이에 결합된 질소 원자와 함께, 카복시 또는 C_{1-4} -알콕시카보닐기에 의해 임의로 치환된 5 내지 7원 사이클로알킬렌이미노기이고, 여기에, 추가로 페닐 환이 융합될 수 있으며,

[0037] R^3 은 수소 원자, C_{1-9} -알콕시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐, 페닐- C_{1-3} -알콕시카보닐, 벤조일, p- C_{1-3} -알킬-벤조일 또는 피리디노일기이고, 여기서, 위에서 언급한 C_{1-9} -알콕시카보닐기의 2 위치의 에톡시 잔기는 C_{1-3} -알킬-설포닐 또는 2-(C_{1-3} -알콕시)-에틸기에 의해 추가로 치환될 수 있고,

[0038] X는 적합한 이탈기이다.

[0039] 수득된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘은, 목적하는 경우, 후속적으로 또 다른 단계(c)에서 염, 특히 약제학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다.

[0040] 임의로 치환된 화학식 I의 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 염의 또 다른 바람직한 제조 방법은

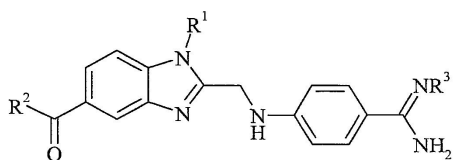
[0041] (a) 화학식 II의 페닐디아민을 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산과 반응시키는 단계,

[0042] (b) 위에서 수득된 화학식 III의 화합물을 수소화시키는 단계,

[0043] (c) i) 위에서 수득된 R^3 이 수소인 화학식 I의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 반응시키는 단계 및

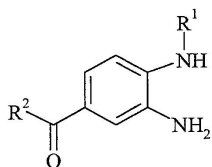
[0044] ii) 카보닐화 생성물을 사전에 분리시키지 않고, 위에서 수득된 화학식 I의 화합물의 목적하는 염을 침전시키는 단계를 포함한다.

[0045] 화학식 I



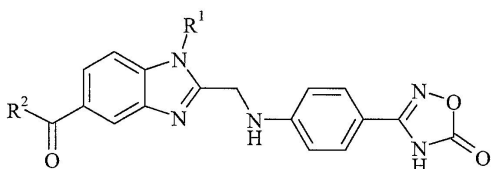
[0046]

[0047] 화학식 II



[0048]

[0049] 화학식 III



[0050]

[0051] 화학식 IV

[0052] R^3-X

[0053] 위의 화학식 I, II, III 및 IV에서,

[0054] R^1 내지 R^3 은 위에서 정의한 바와 같고,

- [0055] X는 적합한 이탈기이다.
- [0056] R^1 이 C_{1-3} -알킬기이고, R^2 가 $R^{21}NR^{22}$ 기이고, 여기서, R^{21} 이 카복시 또는 C_{1-3} 알콕시카보닐에 의해 치환될 수 있는 C_{1-3} 알킬기이고, R^{22} 가 수소 원자; C_{1-3} -알킬기; 또는 C_{1-3} -알킬기에 의해 임의로 치환된 피리디닐기이고, R^3 이 수소 원자 또는 C_{1-8} -알콕시카보닐기인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한 본 발명에 따르는 방법이 특히 바람직하다.
- [0057] R^1 이 메틸기이고, R^2 가 $R^{21}NR^{22}$ 기이고, 여기서, R^{21} 이 에톡시카보닐기에 의해 치환된 에틸기이고, R^{22} 가 피리딘-2-일기이며, R^3 이 n-헥실옥시카보닐기인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한 본 발명에 따르는 방법이 가장 바람직하다.
- [0058] 화학식 I의 화합물의 메탄설포네이트, 염화물, 말리에이트, 타르트레이트, 살리실레이트, 시트레이트 및 말로네이트가 바람직한 염이다. 메탄설포네이트가 특히 바람직한 염이다.
- [0059] 아래에 기재된 본 발명에 따르는 방법의 양태 (A) 내지 (F)가 바람직하다.
- [0060] (A) 단계(a)의 축합이 불활성 희석제 및 물-결합제의 존재하에 수행된다.
- [0061] 상응하게 치환된 화학식 II의 디아미노벤젠은, 예를 들면, 국제 공개공보 제WO 98/37075호, 예를 들면, 실시예 25(단계 a 및 b)에 공지되어 있거나, 당해 문헌에 기재된 바와 유사하게 제조할 수 있다. 화학식 II의 디아미노벤젠의 제조를 위한 니트로 전구체 화합물의 수소화를 위해, 사용되는 용매는, 예를 들면, 톨루엔, 이소프로판올, 트리에틸아민, 에탄올, 부틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메탄올 또는 이들 용매의 혼합물일 수 있다. 바람직하게는, 수소화는 1 내지 20bar의 수소압하에 수행되지만, 더욱 높은 압력도 가능하다. 방향족 질소 화합물(유리체(educt))의 농도는 통상적으로 10 내지 40중량%, 더욱 바람직하게는 20 내지 30중량%이다. 사용되는 촉매는, 예를 들면, 방향족 질소 화합물을 기준으로 하여, 5 내지 10%의 목탄(charcoal) 상의 팔라듐일 수 있으며, 바람직하게는, 방향족 질소 화합물을 기준으로 하여, 2 내지 20중량%의 습식 목탄-팔라듐 촉매가 사용되며, 이는, 방향족 질소 화합물을 기준으로 하여, 약 0.05 내지 1중량%의 팔라듐에 상응한다. 특히 바람직하게는, 3-아미노-4-메틸아미노-벤조산 아미드, 특히 3-아미노-4-메틸아미노벤조산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드가 사용된다.
- [0062] 사용되는 불활성 희석제는 지방족 또는 임의로 할로젠화된 방향족 탄화수소와 같은 비양성자성 비극성 용매, 및 에테르 및/또는 아미드 또는 락탐과 같은 비양성자성 극성 용매, 및/또는 이의 혼합물일 수 있다. 사용되는 비양성자성 비극성 용매는 바람직하게는 측쇄 또는 비측쇄 C_5 - C_8 지방족 알칸, C_4 - C_{10} 사이클로알칸, C_1 - C_6 지방족 할로알칸, C_6 - C_{10} 방향족 알칸 또는 이의 혼합물이다. 펜탄, 헥산 또는 헵탄과 같은 알칸, 사이클로헥산 또는 메틸사이클로헥산과 같은 사이클로-알칸, 디클로로메탄과 같은 할로알칸, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 방향족 알칸, 또는 이의 혼합물을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 적합한 비양성자성 용매는 극성 에테르, 예를 들면, 테트라하이드로푸란(THF), 메틸테트라하이드로푸란, 디옥산, 3급-부틸-메틸에테르 또는 디메톡시에틸에테르; 또는 아미드, 예를 들면, 디메틸포름아미드; 또는 락탐, 예를 들면, N-메틸피롤리돈이다.
- [0063] 사용될 수 있는 물-결합제는 흡습성 염, 무기 또는 유기 산 또는 이의 산 염화물, 무기 또는 유기 산의 무수물, 알칸포스포산의 무수물, 분자체 또는 우레아 유도체이다. 1,1'-카보닐디이미다졸 및 알칸포스포산 무수물이 바람직하며, 알칸포스포산 무수물이 특히 바람직하다.
- [0064] 바람직한 양태에서, 1,1'-카보닐디이미다졸을 THF에 현탁하고 가열한다. 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산을 첨가한다. 상응하게 치환된 디아미노벤젠을 THF에 첨가한다. 반응 혼합물을 약 50℃에서 교반하고, 후속적으로, 아세트산을 첨가한 후에, 증발시키고, 물과 혼합하고 고형 물질을 여과 제거하고, 세척하고 건조시킨다.
- [0065] 특히 바람직한 제2 양태에서, 알칸포스포산 무수물을, 유기 염기, 바람직하게는, 예를 들면, DIPEA와 같은 3급 아민의 존재하에, THF 중의 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산 및 상응하게 치환된 디아미노벤젠의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 바람직하게는 -10 내지 50℃에서 교반하고, 후속적으로, 아세트산을 첨가한 후에, 증발시킨다. 이를 에탄올/물 및 임의로 여과 조제, 예를 들면, 규조토(예를 들면, Clarcel®)와 배합하고, 열 여과시킨다. 이어서, 냉각된 용액으로부터 침강된 물질을 여과 제거하고, 세척하고

건조시킨다.

- [0066] (B) 단계(b)-i) 또는 단계(b)의 수소화를 불활성 희석제 및 수소화 촉매의 존재하에 수행한다.
- [0067] 수소화를 0 내지 100℃, 바람직하게는 15 내지 75℃, 특히 30 내지 60℃의 온도에서 수행하는 방법이 특히 바람직하다.
- [0068] 수소화를 0.5 내지 100bar, 바람직하게는 1 내지 10bar, 특히 약 1 내지 4bar의 압력하에 수행하는 방법 또한 바람직하다.
- [0069] 불활성 희석제는 알코올, 카복실산 및/또는 물과 같은 양성자성 용매, 또는 에테르 및/또는 아미드 또는 락탐과 같은 비양성자성 극성 용매, 및/또는 이의 혼합물일 수 있다. 물은 이들 용매 모두에 임의로 첨가할 수 있다. 사용되는 양성자성 용매는 바람직하게는 촉매 또는 비촉매 C₁-C₈ 알칸올, C₁-C₃ 카복실산 또는 이의 혼합물이다. 특히 바람직하게는, 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 이소프로판올과 같은 저급 알코올, 포름산, 아세트산 및 프로피온산과 같은 카복실산, 또는 이의 혼합물을 사용한다. 임의로 물을 함유할 수 있는 에탄올 및/또는 아세트산을 반응 매질로서 사용하는 것이 특히 바람직하다. 적합한 비양성자성 용매로는 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 디메톡시에틸에테르와 같은 극성 에테르; 또는 디메틸포름아미드와 같은 아미드; 또는 N-메틸피롤리돈과 같은 락탐이 포함된다. 바람직하게는, 인화 경향성이 낮은 용매를 사용한다.
- [0070] 일반적으로, 적합한 수소화 촉매는 니켈, 백금 또는 팔라듐과 같은 전이 금속 또는 이의 염 또는 이의 산화물이다. 라니 니켈(Raney nickel), 산화백금, 및 불활성 캐리어 물질 상의 팔라듐, 특히 활성탄 상의 팔라듐(Pd/C)이 바람직하다.
- [0071] 수소화가 바람직한 동안, 수소화 촉매에 대한 비율이 1:1 내지 1000:1, 바람직하게는 5:1 내지 100:1인 단계(a)의 방법이 사용되는 공정이 바람직하다.
- [0072] 단계(b)의 바람직한 양태에서, 단계(a)의 생성물을 에탄올에서 취하고, 아세트산을 첨가한 후에, 수소 2bar 및 상온에서 이를 물로 습윤된 10% Pd/C로 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고, 에탄올 90ml 또는 물 90ml에 용해된 p-톨루엔설폰산을 첨가한다. 바람직하게는 p-톨루엔설폰산 수용액을 사용한다. 수득된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 토실레이트를 침강시키고, 여과 제거하고, 에탄올 여러 개의 배치 중에서 에탄올로 세척한다.
- [0073] 단계(b)의 특히 바람직한 양태에서, 단계(a)의 생성물을 에탄올/물에서 취하고, 수소 4bar 및 60℃에서 물로 습윤된 10% Pd/C로 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고, p-톨루엔설폰산(고형물이거나, 에탄올 90ml 또는 물 90ml에 용해됨)을 첨가한다. 바람직하게는, 고체형 p-톨루엔설폰산을 사용한다. 수득된 4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 토실레이트를 침강시키고, 여과 제거하고, 에탄올 여러 개의 배치 중에서 에탄올로 세척한다.
- [0074] 단계(b)-i)의 바람직한 양태에서, 단계(a)의 생성물을 THF와 물의 혼합물(약 7:3 용적 비)에서 취하고, 4bar 및 40℃에서 물로 습윤된 10% Pd/C로 수소화시킨다. 수소화 용액을 여과하고, 필터를 THF/물(7:3)로 세척한다. 여액을 THF와 물로 희석시키고 탄산칼륨과 배합한다.
- [0075] 이어서, 공정의 한 가지 변형태에 따라, 단계(b)-ii)의 카보닐화를 직접 수행할 수 있다. 이를 위해, 수소화 생성물의 중간 분리 없이 촉매를 분리한 후에, 여액을 보조 염기 와 배합하고, 카보닐화제와 반응시킨다. 사용될 수 있는 카보닐화제 및 염기, 및 가능한 용매 및 적합한 온도 범위가 아래의 (E)에 더욱 상세하게 기재되어 있다. 당해 반응은 바람직하게는 탄산칼륨과 10 내지 50℃, 바람직하게는 10 내지 20℃에서 수행한다.
- [0076] 반응을 완결한 후에, 현탁액을 약 50℃로 가열하여, 예를 들면, 투명한 2상 혼합물이 형성된다. 더 낮은 수성 상은 무기물 부하량이 크며, 분리 제거된 후에, THF가 증류 제거되고 용매가 아세톤으로 대체되며, 물을 첨가함으로써 이로부터 화학식 I의 화합물이 결정화된다.
- [0077] 후처리의 가능한 변형태:
- [0078] 반응의 변형태에서, 무기물 부하된 수성 상을 분리하고 THF를 증류한 후에, 용매는 부틸 아세테이트로 대체 수 있다. 이어서, 유기 상을 수성 추출하고 잔류 수분을 공비 제거한 후에, 화학식 I의 화합물의 결정화를 수행한다.
- [0079] (C) 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산을 제조하기 위해, 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-아닐린을, 약염기, 바람직하게는 트리에틸아민과 같은 3급 아민 또는 탄산나트륨과 같은 알칼리 금

속 탄산염의 존재하에, 불활성 용매 중에서, 2-할로아세트산 에스테르, 바람직하게는 에틸 브로모아세테이트와 반응시키고, 수득된 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산 에스테르를 비누화시킨다.

[0080] 사용되는 불활성 희석제는 알코올, 및/또는 물과 같은 양성자성 용매, 또는 에테르 및/또는 아미드 또는 락탐과 같은 비양성자성 극성 용매, 및/또는 이의 혼합물일 수 있다. 물은 이들 용매 모두에 임의로 첨가할 수 있다. 사용되는 양성자성 용매는 바람직하게는 물 또는 측쇄 또는 비측쇄 C_1-C_8 알칸올 또는 이의 혼합물이다. 특히 바람직하게는, 물; 메탄올, 에탄올, n-프로판올 및 이소프로판올과 같은 저급 알코올; 또는 이의 혼합물이 사용된다. 가장 특히 바람직하게는, 에탄올이 반응 매질로서 사용될 수 있으며, 이는 임의로 물을 함유할 수 있다. 이소프로판올은, 임의로 물과 함께 사용할 수도 있다. 그러나, 가장 적합한 용매는 물이다. 적합한 비양성자성 용매는 테트라하이드로푸란 또는 디메톡시-에틸에테르와 같은 극성 에테르; 디메틸포름아미드와 같은 아미드; 또는 N-메틸피롤리돈과 같은 락탐이다.

[0081] 특히 바람직한 양태에서, 에틸 브로모아세테이트를 물/이소프로판올, 바람직하게는 물/에탄올 중의 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-아닐린 및 탄산나트륨의 현탁액 속에 정량하고, 35 내지 45°C에서 교반한다. 냉각된 현탁액을 흡인 여과하고, 여러 개의 벤틀에서 물과 에탄올로 세척하고 건조시킨다.

[0082] 비누화는 바람직하게는 양성자성 용매 중에서 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물로, 특히 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 수행한다.

[0083] 특히 바람직한 양태에서, 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산 에스테르를 물, 바람직하게는 물/에탄올 중에 현탁하고, 상온에서 NaOH 수용액에 천천히 배합한다. 현탁액이 용액으로 변하고, 45 내지 75°C로 가열한다. pH 약 5, 바람직하게는 pH 3이 달성될 때까지, 수득된 용액에 HCl을 첨가한다. 고형물을 분리하고, 냉수 및 차가운 에탄올 및 MtBE로 세척한다.

[0084] (D) 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-아닐린을 제조하기 위해, 4-아미노페닐-아미드옥심을, 염기, 바람직하게는 알칼리 금속 알콕사이드, 특히 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드 또는 칼륨 3급-부톡사이드의 존재하에, 디알킬 카보네이트, 바람직하게는 디메틸 카보네이트 또는 디에틸 카보네이트와 반응시킨다.

[0085] 예를 들면, 4-아미노벤조니트릴을 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 4-아미노페닐-아미드옥심을 제조할 수 있다.

[0086] 특히 바람직한 양태에서, 나트륨 메톡사이드, 바람직하게는 나트륨 에톡사이드를 65 내지 75°C, 바람직하게는 70 내지 75°C에서 에탄올 중의 4-아미노페닐-아미드옥심에 첨가하고, 에탄올로 세정한다. 15분 동안 교반한 후에, 디에틸 카보네이트, 바람직하게는 디메틸 카보네이트를 적가한다. 2 내지 4시간의 반응 시간 후에, 당해 혼합물을 냉각시키고, 에탄올을 120mbar 및 40°C에서 증류시킨다. 잔류물을 물에서 취하고, 가열한 후에, 반응축 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 10 내지 12로 조절하고, 농축 염산으로 산성화시켜 pH 6 미만, 바람직하게는 pH 4 미만, 특히 바람직하게는 pH 2 내지 3으로 조절하고, 천천히 냉각시킨다. 당해 용액이 현탁액으로 변하며, 이를 여과하고, 냉수 및 에탄올로 여러 번 세척한다.

[0087] (E) R^3 이 수소인 화학식 I의 화합물을 카보닐화시키고, 카보닐화 생성물을 사전에 분리하지 않으면서, 목적하는 염을 침강시킴으로써 R^3 이 수소 이외의 것인 화학식 I의 화합물의 염을 제조하기 위해, 우선 부분적인 단계 (c)-i)에서, R^3 이 수소인 화학식 I의 화합물을 카보닐화제 R^3-X (여기서, R^3 은 위에 제공된 의미를 가지며, 수소는 아니고, X은 이탈기이다)와 반응시킨다. 바람직하게는 X는 염소 또는 브롬과 같은 할로젠, 또는 p-톨루엔설폰, 메탄설폰 또는 트리플루오로메탄설폰일 수 있다. n-헥실클로로포르메이트가, R^3 이 n-헥실인 화학식 I의 화합물의 제조에 매우 특히 바람직하다. 당해 반응은 바람직하게는 10 내지 50°C, 특히 10 내지 20°C의 온도에서 염기의 존재하에 수행한다. 사용되는 염기는 통상적으로 알칼리 금속 탄산염, 예를 들면, 탄산칼륨 또는 탄산나트륨; 알칼리 금속 수소 탄산염, 예를 들면, 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨; 또는 3급 아민, 예를 들면, 트리에틸아민일 수 있다. 바람직하게는 탄산칼륨을 사용한다. 반응은, 예를 들면, 물과 아세톤의 혼합물 또는 물과 THF의 혼합물 중에서 수행할 수 있으며, 물/아세톤 혼합물이 바람직하다.

[0088] 반응이 완결된 후에, 현탁액을, 예를 들면, 약 50°C로 가열하여, 무기 성분을 많은 비율로 함유하는 수성 상이 용이하게 분리될 수 있게 함으로써, 투명한 2상 혼합물을 형성시킬 수 있다.

[0089] 용매의 변화가 발생할 수 있다. 적합한 용매로는, 예를 들면, MIBK, 부틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 이소부틸 아세테이트와 같은 케톤 또는 에스테르가 포함된다.

MIKB 및 부틸 아세테이트가 특히 바람직하다. 유기 상을 수성 조건하에 세척하여, 극성 불순물을 제거한다. 공비 증류 후에, 생성물을 결정화 및 분리시키거나, 예를 들면, 부분적인 단계(c)-ii)를 위해 중간체의 분리 없이 아세톤과 배합함으로써, 및 이어서, 상응하는 산, 예를 들면, 메탄설폰산을 첨가함으로써, 남아있는 임의의 잔류 수분을 후속적으로 제거하여 메탄설포네이트를 제조하고; 당해 목적하는 염을 직접 침강 및 분리시킨다.

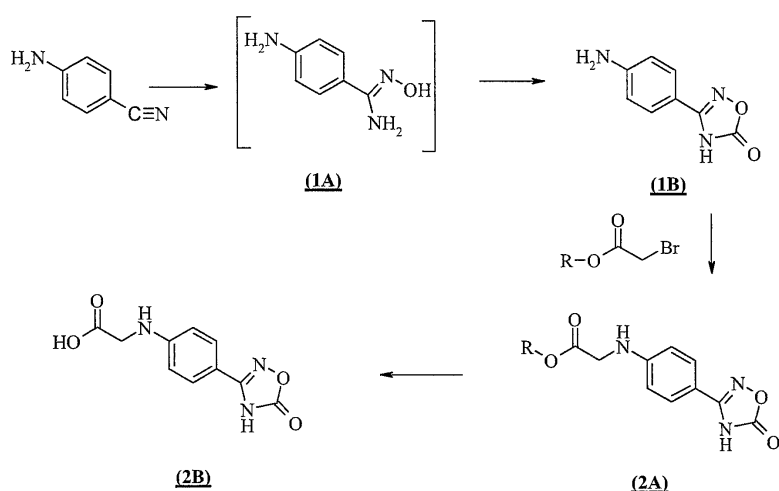
(F) 화학식 I의 화합물로부터 출발하는 특정 염을 침강시키기 위해, 화학식 I의 화합물의 용액을 가열하여 임의로 제조하고, 상응하는 산을 임의로 용액으로서 첨가한다. 혼합물을 냉각시켜 염을 결정화시킬 수 있다. 이어서, 염을 분리한다. 적합한 용매로는, 예를 들면, 아세트산 또는 아세트산과 에탄올의 혼합물이 포함된다.

입의로, 기저 용액의 제조를 위해 사용되는 용매의 양이 증가할 수 있다. 이에 따라, 산을 첨가하기 전에 투명한 여액 용액을 수득할 수 있다.

4-아미노벤조니트릴로부터의 중간체 생성물로서 필요한 2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산의 제조를 반응식 I로 예시한다.

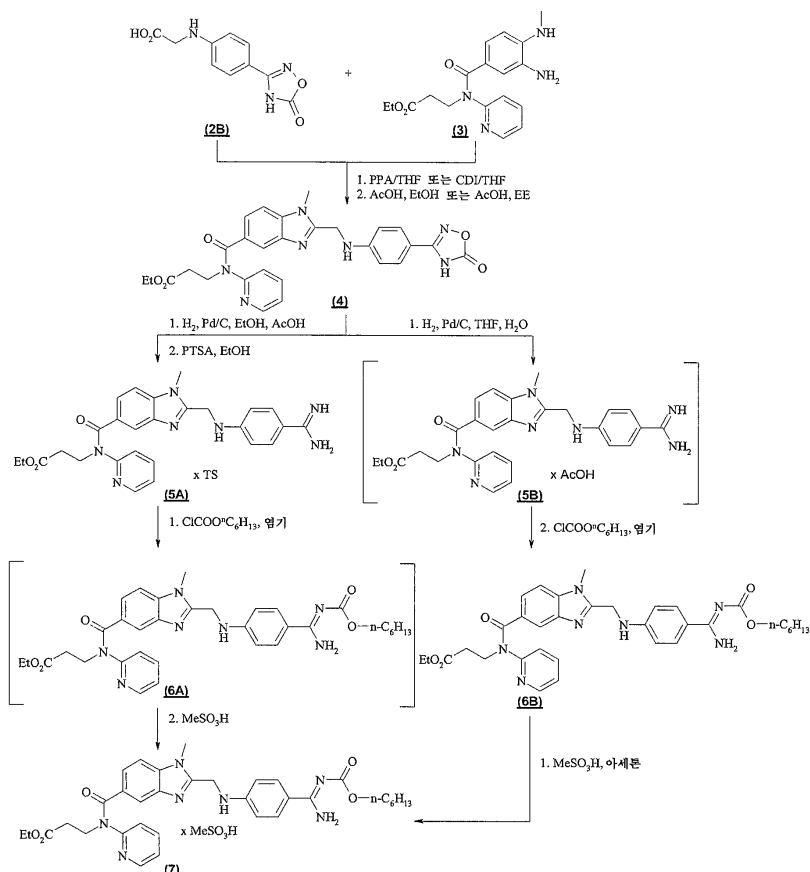
반응식 I

(꺾쇠 괄호로 표시된, 분리되지 않은 중간체 스테이지는 상이한 공정 변형태 사이에서 임의로 가변적일 수 있다. 바람직한 양태가 제시되어 있다)



4-(벤즈이미다졸-2-일메틸아미노)-벤즈아미딘의 제조를 반응식 II로 예시한다.

[0097] 반응식 II



[0098]

[0099] 각각의 반응물들의 후처리를 통상의 방식으로, 예를 들면, 반응 보조제들을 분리하고, 용매를 제거하고, 순수한 최종 생성물을 결정화, 증류, 추출 또는 크로마토그래피에 의해 잔류물로부터 분리시킴으로써 수행할 수 있다.

[0100] 위에 기재된 방법 이후에, 수득된 화학식 I의 화합물은 생리학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 생리학적으로 허용되는 염은 무기 산 또는 유기 산을 갖는 염이거나, 당해 화합물이 카복시기를 함유하는 경우, 무기 염기 또는 유기 염기를 갖는 염일 수 있다. 당해 목적을 위한 산의 예로는 메탄설폰산, 염산, 염화브롬산, 황산, 인산, 푸마르산, 석신산, 락트산, 시트르산, 타르타르산 및 말레산이 포함된다. 사용될 수 있는 염기의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 사이클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민이 포함된다. 화학식 (6)의 화합물은 바람직하게는 이의 메실레이트로 전환된다.

[0101] 본 발명에 따르는 방법은 실시예에 의해 예시될 수 있다. 숙련가는 당해 실시예가 예시만을 위한 것이며 한정하려는 것은 아님을 인지한다.

실시예

[0102] 다음의 약자가 사용된다.

[0103]	AcOH	아세트산
[0104]	AMBPA	3-아미노-4-메틸아미노벤조산- <i>N</i> -(2-피리딜)- <i>N</i> -(2-에톡시카보닐에틸)-아מיד
[0105]	CDI	1,1'-카보닐디이미다졸
[0106]	DIPEA	디이소프로필에틸아민
[0107]	EE	에틸 아세테이트
[0108]	EtOH	에탄올

[0109]	HCl	염산
[0110]	MIBK	메틸이소부틸케톤(4-메틸-2-펜탄온)
[0111]	MtBE	메틸-3급-부틸에테르
[0112]	NaOH	수산화나트륨
[0113]	NMP	N-메틸피롤리돈
[0114]	PPA	프로판포스포산 무수물
[0115]	PTSA	p-톨루엔설포산
[0116]	RT	실온
[0117]	THF	테트라하이드로푸란
[0118]	decomp.	분해
[0119]	실시예 1	
[0120]	2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-아닐린(1)의 제조:	
[0121]	변형태 1:	
[0122]	<u>(1A)</u>	
[0123]	반응 용기 속에서 에탄올 500ml 및 물 100ml 중에 4-아미노벤조니트릴 118.6g(1mol) 및 탄산나트륨 68.9g(0.65mol)을 넣고, 당해 혼합물을 60℃로 가열한다. 물 100ml에 용해된 하이드록실아민-하이드로클로라이드 76.4g(1.1mol)을 당해 현탁액에 천천히 적가한다.	
[0124]	당해 혼합물을 후속적으로 60℃에서 밤새 교반한다. 0 내지 5℃로 냉각시키면서 당해 물질을 침강시키고, 여과 제거하고, 냉수 150ml와 에탄올 100ml로 수 회 세척한다. 마지막으로, 당해 혼합물을 MtBE 50ml로 세척하여 축축한 생성물 178.4g을 수득한다. 이를 35℃에서 진공하에 건조시킨다.	
[0125]	수율: 135.4g 얻은 베이지색 물질 (이론치의 89.5%), 융점: 169.5℃ (분해); 순도: HPLC 피크 면적 98% 초과	
[0126]	<u>(1B)</u>	
[0127]	70 내지 75℃에서 나트륨 메톡사이드 25.02g(0.46mol)을 에탄올 400ml 중의 <u>1A</u> 60.5g(0.4mol)의 현탁액에 회분식으로 첨가하고, 에탄올 20ml로 세정한다.	
[0128]	15분 동안 교반한 후에 디에틸 카보네이트 47.25g(0.4mol)을 적가한다. 3시간 동안 반응시킨 후에, 당해 혼합물을 40℃로 냉각시키고 에탄올을 120mbar 및 40℃에서 증류 제거한다. 질은 잔류물을 수득한다. 40 내지 45℃에서 이를 물 350ml에 용해시키고, 70℃로 가열한 후에, 우선 반농축 수산화나트륨 용액을 천천히 첨가하여 pH 11로 조정한 다음 농축 염산으로 산성화시켜 pH 5.5로 조정하고, 천천히 냉각시킨다. 당해 용액은 현탁액으로 되며, 이를 여과하고, 냉수 150ml와 에탄올 50ml로 수 회 세척한다.	
[0129]	축축한 물질 88.7g이 수득되며, 이를 35℃에서 진공하에 건조시킨다.	
[0130]	수율: 질은 물질 62g (이론치의 87.5%); 융점: 178℃ (분해); 순도: HPLC 피크 면적 98% 초과	
[0131]	변형태 2:	
[0132]	<u>(1A)</u>	
[0133]	반응 용기 속에서 에탄올 175ml 중에 4-아미노벤조니트릴 41.3g(0.35mol) 및 하이드록실아민-하이드로클로라이드 36.5g(0.53mol)을 넣고, 당해 혼합물을 60℃로 가열한다. 나트륨 메톡사이드 용액(에탄올 중의 약 21%) 170.1g(0.53mol)을 당해 현탁액에 천천히 적가한다.	
[0134]	당해 혼합물을 후속적으로 60℃에서 밤새 교반한다. 0 내지 5℃로 냉각시키는 동안 당해 물질을 침강시키고, 여과 제거하고, 차가운 에탄올 총 70ml로 수 회 세척한다. 축축한 생성물 약 86g을 수득한다. 이를 추가로 직	

접 가공한다.

- [0135] (1B)
- [0136] 에탄올 270ml 중의 1A 86g의 현탁액에 디메틸 카보네이트 32g(0.35mol)을 첨가한다. 65 내지 75℃에서, 나트륨 에톡사이드 용액(에탄올 중의 약 21%) 125g(0.38mol)을 첨가하고 에탄올 20ml로 세정한다.
- [0137] 3시간 동안 반응시킨 후에, 당해 혼합물을 40℃로 냉각시키고 에탄올을 120mbar 및 40℃에서 증류 제거한다. 질은 잔류물을 수득한다. 이를 40 내지 45℃에서 물 280ml에 용해시키고, 70℃로 가열한 후에, 반농축 수산화 나트륨 용액을 천천히 첨가하여 pH 11로 조정한다. 다음 농축 염산으로 산성화시켜 pH 3 내지 4, 바람직하게는 pH 2 내지 3으로 조정하고 천천히 냉각시킨다. 당해 용액은 현탁액으로 되며, 이를 여과하고, 냉수 50ml 및 에탄올 20ml로 수 회 세척한다.
- [0138] 축축한 물질 약 88g이 수득되며, 이를 최대 50℃에서 진공하에 건조시킨다.
- [0139] 수율: 베이지색 물질 48g (이론치의 77.5%); 융점: 178℃ (분해); 순도: HPLC 피크 면적 98% 초과
- [0140] 실시예 2
- [0141] **2-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)-페닐아미노]-아세트산(2)의 제조:**
- [0142] **변형태 1:**
- [0143] (2A)
- [0144] 상온에서 에틸 브로모아세테이트 83.5g(0.5mol)을 물/이소프로판올 600ml 중의 1B 70.86g(0.4mol) 및 탄산나트륨 26.5g(0.25mol)의 현탁액 속에 정량하고, 밤새 교반한다. 반응 혼합물은 적갈색 내지 옅은색이다.
- [0145] 0℃로 냉각된 현탁액을 흡인 여과하고, 여러 개의 배치 중에서 물 300ml 및 에탄올 150ml로 세척하고(축축한 담갈색 물질 106g) 35℃에서 진공하에 건조시킨다.
- [0146] 수율: 갈색 물질 92.44g (이론치의 87.7%) 융점: 186.1℃ (분해); 순도: HPLC 피크 면적 98% 초과
- [0147] (2B)
- [0148] 수득된 에스테르(2A)(86.9g; 0.33mol)를 물 400ml에 현탁하고, 실온에서 45% NaOH 120g을 천천히 적가한다. 당해 현탁액은 용액이 되며 적색이다(pH 12.5). 이를 약 60℃로 가열하고 1시간 동안 비누화시킨다. pH 5가 될 때까지, 수득된 용액을 HCl(37%, 바람직하게는 농축 HCl)과 회분식으로 배합한다. 이를 0℃로 냉각시킨다. 당해 고형물을 흡인 여과하고, 여러 개의 배치 중에서 냉수 총 400ml 및 차가운 에탄올과 MtBE 40ml로 세척한다. 축축한 질은 물질 81.4g을 수득한다. 이를 35℃에서 진공하에 건조시킨다.
- [0149] 수율: 물질 76.7g (이론치의 98%)
- [0150] 융점: 193℃ (분해)
- [0151] 순도: HPLC 피크 면적 99% 초과
- [0152] **변형태 2:**
- [0153] (2A)
- [0154] 45℃에서 물/에탄올(90:10 내지 95:5) 500ml 중의 1B 53.2g(0.3mol) 및 탄산나트륨 19.1g(0.18mol)의 현탁액 속에 에틸 브로모아세테이트 60.2g(0.36mol)을 정량하고, 임의로 밤새 교반한다. 반응 혼합물은 적갈색 내지 옅은색이다.
- [0155] 0℃로 냉각된 현탁액을 흡인 여과하고, 여러 개의 배치 중에서 에탄올 100ml로 적하고 최대 50℃에서 진공하에 건조시킨다.
- [0156] 수율: 갈색-베이지색 물질 69.5g (이론치의 87.7%); 융점: 186.1℃ (분해); 순도: HPLC 피크 면적 98% 초과
- [0157] (2B)
- [0158] 수득된 에스테르(2A)(86.9g; 0.33mol)를 물 400ml, 바람직하게는 에탄올/물(1:1)에 현탁시키고, 실온에서 45%

NaOH 120g을 천천히 적가한다. 당해 현탁액은 용액이 되며 적색이다(pH 12.5). 이를 약 60℃로 가열하고 1시간 동안 비누화시킨다. pH 3이 수득될 때까지, 수득된 용액을 HCl(37%, 또는 바람직하게는 농축 HCl)과 회분식으로 배합한다. 이를 0℃로 냉각시킨다. 당해 고형물을 흡인 여과하고, 여러 개의 बैच 중에서 냉수 400ml 및 차가운 에탄올 40ml로 세척한다. 축축한 물질 81.4g을 수득한다. 이를 35℃에서 진공하에 건조시킨다.

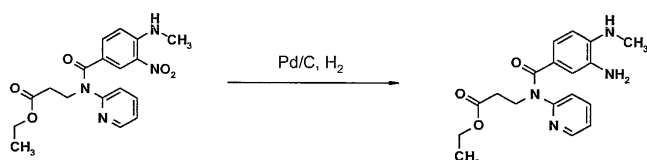
[0159] 수율: 물질 76.7g (이론치의 98%)

[0160] 융점: 193℃ (분해)

[0161] 순도: HPLC 피크 면적 99% 초과

[0162] 실시예 3

[0163] 3-아미노-4-메틸아미노벤조산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드 (AMBPA)(3)의 제조



[0164]

[0165] 변형태 A: Pd/C 5%

[0166] 4-메틸아미노-3-니트로벤조산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드 150g(0.4mol), 목탄 상의 5% 팔라듐 촉매 12g 및 에틸 아세테이트 627ml를 수소화 오토클레이브(autoclave)에 넣는다. 수소 섭취량이 일정해질 때까지(1 내지 2시간) 당해 혼합물을 3 내지 4bar의 수소 대기하에 35 내지 55℃에서 수소화시킨다. 20℃로 냉각시킨 후에, 수소화 용액을 촉매로부터 여과 제거 하고, 진공하에 회전 증발기를 사용하여 증발시킨다. 잔류물을 이소프로판올 650ml에서 취하고, 본래 용적의 절반이 될 때까지 증류시키고, 5 내지 10℃로 냉각시킨다. 4시간 후에, 생성된 현탁액을 여과하고, 분리된 침전을 이소프로판올 총 100ml로 회분식으로 세척한다. 수득된 고형물을 50℃ 진공 건조기에서 건조시킨다.

[0167] 수율: 114.2g (이론치의 83%에 상응함)

[0168] 변형태 B: Pd/C 10%

[0169] 4-메틸아미노-3-니트로벤조산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드 25g(0.07mol), 목탄 상의 10% 팔라듐 촉매 2.5g 및 에틸 아세테이트 83ml를 수소화 오토클레이브에 넣는다. 수소 섭취량이 일정해질 때까지(4 내지 5시간) 당해 혼합물을 3 내지 4bar의 수소 대기하에 50℃에서 수소화시킨다. 20℃로 냉각시킨 후에, 수소화 용액을 촉매로부터 여과 제거 하고, 진공하에 회전 증발기를 사용하여 증발시킨다. 잔류물을 소량의 에틸 아세테이트에서 가온 용해시키고 톨루엔 68ml와 배합한다. 5℃로 냉각시킨 후에, 당해 혼합물을 1시간 동안 교반하에 놓고, 침전을 여과 제거하고, 톨루엔으로 세척한다. 수득된 생성물을 40℃ 진공 건조기에서 건조시킨다.

[0170] 수율: 20.9g (이론치의 91%에 상응함)

[0171] 실시예 4

[0172] 1-메틸-2-[N-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드(4)의 제조:

[0173] 변형태 A: 커플링 시약으로서의 CDI

[0174] 1,1'-카보닐다이미다졸 11.35g(70mmol)을 THF 100ml에 현탁시키고 50℃로 가열한다. 2B 14.23g(60.5mmol)을 회분식으로 첨가한다. AMPBA 17.1g(50mmol)을 50℃ 가열하에 THF 37ml에 용해시킨다.

[0175] 약 90분 후에 당해 현탁액을 AMPBA의 용액 속에 정량하고, THF 20ml로 세정한다.

[0176] 반응 혼합물을 약 18시간 동안 교반하고, 후속적으로, 아세트산 100ml를 첨가한 후에, 환류시켜, THF를 증류 제거한다. 약 1시간 후에, 당해 혼합물을 물 400ml와 배합하고 교반한다.

- [0177] 당해 용액을 냉각시키고, 침강된 분홍색 고형 물질을 여과 제거하고, 2개의 बै치에서 물 20ml로 세척하고, 최대 50℃에서 진공하에 건조시킨다.
- [0178] 수율: 물질 24.8g (이론치의 75%); 융점: 167℃ (분해)(DSC); 순도: HPLC 피크 면적 95% 초과
- [0179] **변형태 B: 커플링 시약으로서의 PPA**
- [0180] AMBPA 34.2g(0.1mol), 2B 27.5g(0.12mol) 및 DIPEA 30.3g(0.23mol)을 THF 170ml에 넣고, 다소 상온 미만으로 냉각시킨다.
- [0181] (에틸 아세테이트 중의 약 50% 용액으로서의) PPA 85g(0.13mol)을 정량한다. 당해 혼합물을 또 다른 90분 동안 교반한 다음 당해 용매를 증류한다. 끝으로 갈수록, 아세트산 73.5g을 첨가하고, 당해 혼합물을 90℃의 내부 온도로 가열한다.
- [0182] 이어서, 에탄올 400ml, 바람직하게는 에탄올/물(약 85:15) 400ml 및 규조토 여과 조제(예를 들면, Clarcel[®])를 첨가하고, 혼합물을 열 여과한다.
- [0183] 당해 용액을 냉각시키고, 침강된 고형 물질을 여과 제거하고, 2개의 बै치에서 에탄올 50ml로 세척하고, 최대 50℃에서 진공하에 건조시킨다.
- [0184] 수율: 물질 56g (이론치의 85%); 융점: 167℃ (분해)(DSC); 순도: HPLC 피크 면적 95% 초과
- [0185] **변형태 C: 커플링 시약으로서의 피발로일 클로라이드**
- [0186] 0℃에서 2B 96g(0.41mol)을 NMP 250ml 및 THF 550ml에 현탁시킨다. 당해 묽은 현탁액을 피발로일 클로라이드 48g(0.4mol) 및 DIPEA 52g(0.4mol)와 순서대로 배합하고, 30분 동안 교반한다. 이어서, 아세트산 800ml에 용해된 AMBPA 125g(0.36mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. THF를 온화한 진공(gentle vacuum)하에 증류시키고, 물 1600ml를 가열하에 정량한다. 당해 고형물을 5℃에서 분리시키고, 물 550ml로 세척하고, 최대 50℃의 대류식 공기 건조기에서 밤새 건조시킨다.
- [0187] 수율: 183g(76%)
- [0188] 순도: HPLC 피크 면적 95% 초과
- [0189] 실시예 5
- [0190] **1-메틸-2-[N-[4-아미디노페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드(5A)의 제조**
- [0191] **변형태 A: 에탄올 중에서의 (4)의 수소화**
- [0192] 4 37.3g(56.4mmol)을 에탄올 900ml에 용해시키고, 아세트산 10ml를 첨가한 후에, 당해 혼합물을 수소압 2bar 및 실온에서, 물로 습윤된 10% Pd/C 4g으로 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고, 에탄올 180ml에 용해된 PTSA 17g(89.4mmol)을 첨가한다. 5A의 토실레이트를 침강시키고, 여과 제거하고, 여러 개의 बै치 중에서 에탄올 150ml로 세척한다.
- [0193] 축축한 물질을 수득하고, 이를 35℃에서 진공하에 건조시킨다.
- [0194] 수율: 옅은 베이지색 물질 34.5g (이론치의 91.3%); 융점: 187℃ (DSC); 순도: HPLC 피크 면적 98% 초과.
- [0195] **변형태 B: 에탄올/물 중에서의 (4)의 수소화**
- [0196] 4 37.3g(56.4mmol)을 에탄올/물(90:10) 400ml에 용해시키고, 수소압 4bar 및 60℃에서 물로 습윤된 10% Pd/C 4g으로 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고, PTSA 11.5g(60.6mmol)을 첨가한다. 증발 과정에서 5A의 토실레이트를 침강시킨다. 당해 현탁액을 냉각시키고, 당해 물질을 여과 제거하고, 여러 개의 बै치 중에서 에탄올/물 150ml로 세척한다.
- [0197] 축축한 물질을 수득하고, 이를 35℃에서 진공하에 건조시킨다.
- [0198] 수율: 옅은 베이지색 물질 33.7g (이론치의 89%); 융점: 187℃ (DSC); 순도: HPLC 피크 면적 98% 초과.

[0199] 변형태 C: THF/물 중에서의 (4)의 수소화

[0200] 상온에서 4 30.0g(45.3mmol)을 THF/물(1:1) 90ml에 용해시키고, 물로 습윤된 10% Pd/C 4g과 배합하고, 4bar 및 60℃에서 수소화시킨다. 촉매를 여과 제거하고, THF/물(1:1) 약 40ml로 세척하고, 여액을 후처리 없이 다음 단계에 공급하거나, 위에서 기술한 바와 같이 PTSA 13.6g(72mmol)을 첨가하고 분리시키고 물 100ml에 용해시키고 냉각시킨다.

[0201] 실시예 6

[0202] 1-메틸-2-[*N*-[4-(*N*-*n*-헥실옥시카보닐아미디노)페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-*N*-(2-피리딜)-*N*-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드(6B)의 제조

[0203] 실시예 4에 따라 수득된 화합물을 염기의 존재하에 공지된 방식으로 *n*-헥실-클로로포르메이트와 반응시킨다.

[0204] 변형태 A: 아세톤/물 중에서의 5A의 아실화

[0205] 아세톤 437ml 및 물 273ml에 용해된 5A 55g(81.9mmol)을 탄산칼륨 34g(246mmol)의 존재하에 약 15℃에서 *n*-헥실클로로포르메이트 16.4g(99.6mmol)과 배합한다. 반응이 끝난 후에, 침강된 생성물을 여과 제거하고, 아세톤/물로 세척한다. 필요한 경우, 가열하에 아세톤 약 270ml에 다시 용해시키고 후속적으로 여과할 수 있다. 여과 후에, 물 220ml를 첨가하여 물질을 다시 결정화시킨다.

[0206] 분리된 물질을 45℃에서 진공하에 건조시킨다.

[0207] 수율: 42 내지 48g (82 내지 94%)

[0208] 변형태 B: 상 분리를 동반한, 아세톤/물 중에서의 5A의 아실화

[0209] 아세톤 380ml 및 물 248ml에 현탁된 5A 50g(74.4mmol)을 탄산칼륨 63g(447mmol)의 존재하에 약 15℃에서 *n*-헥실클로로포르메이트 13.48g(81.9mmol)와 배합한다. 반응이 끝난 후에, 당해 현탁액을 약 50℃로 가열한다. 상 분리 후에 수성 상을 폐기하고, 아세톤을 부틸 아세테이트 450ml로 대체시킨다. 분리 제거된 수성 상을 폐기하고, 유기 상을 여러 개의 벡치 중에서 물로 세척한다. 유기 상을 공비 증류하여 건조시킨 후에, 생성물을 약 60 내지 80℃에서 결정화시키고, 분리시키고, 부틸 아세테이트로 세척한다. 생성물을 60℃에서 진공하에 건조시킨다.

[0210] 수율: 47g (87%)

[0211] 순도: HPLC 피크 면적 99% 초과

[0212] 변형태 C: 상 분리를 동반한, 아세톤/물 중에서의 5A의 아실화 (kg 단위)

[0213] 5A 40kg(59.5mol)을 아세톤 300ℓ 및 물 200ℓ 중에서 탄산칼륨 50.4kg(365mol)과 배합한다. 약 15℃에서 *n*-헥실클로로포르메이트 10.8kg(65.6mol)을 1시간 이내에 당해 현탁액 중에 정량하고, 30분 동안 교반한 후에, 당해 현탁액을 50℃로 가열한다. 수성 상을 분리한 후에, 아세톤을 부틸 아세테이트로 대체시킨다. 분리 제거된 수성 상을 폐기하고, 유기 상을 물로 2회 추출한다. 유기 상을 공비 증류하여 건조시킨 후에, 생성물 6B를 결정화시키고, 분리시키고, 부틸 아세테이트로 세척한다. 생성물을 60℃에서 진공하에 건조시킨다.

[0214] 수율: 30.5kg (82%)

[0215] 순도: HPLC 피크 면적 99% 초과

[0216] 실시예 7

[0217] 1-메틸-2-[*N*-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-*N*-(2-피리딜)-*N*-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드(4)로부터 1-메틸-2-[*N*-[4-(*N*-*n*-헥실옥시카보닐아미디노)페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-*N*-(2-피리딜)-*N*-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드(6B)의 제조

[0218] 40℃ 및 과량의 수소압 4bar에서, 1-메틸-2-[*N*-[4-(1,2,4-옥사디아졸-5-온-3-일)페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-*N*-(2-피리딜)-*N*-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드(4) 60g(91mmol)을 THF 126ml 및 물 54ml 중의 목탄 상의 10% 팔라듐(물로 습윤됨) 3.0g으로 25분 동안 수소화시킨다. 수소화 용액을 여과하고, 필터를 THF/

물(7:3) 75g으로 세척한다. 상온에서 여액을 THF 56ml, 물 260ml 및 탄산칼륨 75.2g(544mmol)과 순소대로 회분식 배합한다. 이어서, n-헥실-클로로포르메이트 14.2g(86mmol)을 40분에 걸쳐 정량한다.

[0219] 전환 수준을 체크한 후에, 추가의 n-헥실-클로로포르메이트 1.2g(7.3mmol)을 정량하여, 모든 출발 물질을 반응시킨다. 당해 현탁액을 약 45℃로 가열한다. 투명한 2상 혼합물이 형성된다. 수성 상을 폐기하고, THF를 대부분 증류 제거한다. 아세톤 150ml를 당해 현탁액에 첨가하고, 이를 50℃로 가열하고, 투명하게 여과한다. 필터를 아세톤 100ml로 세정한다. 여액을 상온으로 냉각시키고, 물 100ml를 천천히 첨가하여 생성물을 침강시킨다. 당해 축축한 생성물을 아세톤/물(1:1) 150ml 및 물 150ml로 세척하고, 진공하에 건조시킨다.

[0220] 수율: 56.9g (94%)

[0221] HPLC-순도: 98.8% 초과

[0222] 실시예 8

[0223] 1-메틸-2-[N-[4-(N-n-헥실옥시카보닐아미디노)페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드 메실레이트(7)의 제조

[0224] 화합물(6B) 100g(0.16mol)을 가열하에 아세톤 890ml에 용해시키고, 아세톤 200ml 중의 메탄설폰산 15g(0.16mol)의 용액과 배합한다.

[0225] 당해 현탁액을 여과하고, 아세톤 77ml를 첨가한 후에 약 20℃로 냉각시킨다. 침강된 생성물을 분리하고, 아세톤으로 세척한다.

[0226] 이어서, 당해 혼합물을 최대 50℃ 진공 건조기에서 건조시킨다.

[0227] 수율: 90 내지 98% (103 내지 113g)

[0228] 실시예 9

[0229] 1-메틸-2-[N-[4-아미디노페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드(5A)로부터 1-메틸-2-[N-[4-(N-n-헥실옥시카보닐아미디노)페닐]-아미노-메틸]-벤즈이미다졸-5-일-카복실산-N-(2-피리딜)-N-(2-에톡시카보닐에틸)-아미드 메실레이트(7)의 제조

[0230] 반응 용기 속에서, 5A 50.0g(74.4mmol) 및 탄산칼륨 63.0g(446.6mmol)을 아세톤 380ml 및 물 248ml에 현탁시키고, 20℃에서 n-헥실클로로포르메이트 13.48g(81.9mmol)을 1시간 이내에 정량한다. 30분의 추가 가열 후에, 당해 현탁액을 약 50℃로 가열한다. 투명한 2상 혼합물이 형성되며, 전환 수준이 체크된 후에, 여기에 또 다른 n-헥실클로로포르메이트 0.12g(0.7mmol)를 정량하여, 모든 출발 물질을 반응시킨다. 수성 상을 분리 제거하고, 유기 상을 투명하게 여과하고, 필터를 아세톤 50ml로 세척한다. 약한 진공하에 아세톤 300ml를 증류 제거하고 MIBK 250ml로 대체시킨다. 침강된 수성 상을 분리 제거하고, 유기 상을 50 내지 60℃에서 물 50ml로 세척한다. 이어서, 용매 300ml를 증류 제거하고, 아세톤 500ml로 대체시킨다. 반응 용액을 30 내지 36℃로 냉각시키고, (예를 들면, 상기한 실시예 7에 따르는 반응으로부터 수득되거나, 국제 공개공보 제WO 03/074056호의 실시예 3에 기재된 방법에 따라 수득된) 7개의 씨드 결정을 첨가하고, 미리 제조된 아세톤 50ml 중의 메탄설폰산 6.44g(67mmol)의 용액을 적가한다. 당해 현탁액을 20분 동안 교반하고, 생성물을 여과하여 분리하고 아세톤 300ml로 세척한다. 분리된 물질을 45℃에서 진공하에 건조시킨다.

[0231] 수율: 48.0g (89%)

[0232] 순도: HPLC 피크 면적 99% 초과