(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월12일
(11) 등록번호 10-2778034
(24) 등록일자 2025년03월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/16 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/16 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7000239
(22) 출원일자(국제) 2019년06월11일
심사청구일자 2022년06월09일
(85) 번역문제출일자 2021년01월05일
(65) 공개번호 10-2021-0031455
(43) 공개일자 2021년03월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/036593
(87) 국제공개번호 WO 2019/241278
국제공개일자 2019년12월19일
(30) 우선권주장
62/683,411 2018년06월11일 미국(US)
62/780,742 2018년12월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
제WO2018/112280호(2008. 09. 18.) 1부.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티드.
미국 07921 뉴저지 베드민스터 135 루트 202/206 스위트 6
(72) 발명자
리 펭
미국 10016 뉴욕주 뉴욕 스위트 900 이스트 튀티 나인쓰 스트리트 430 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티드. 내
장 퀴앙
미국 10016 뉴욕주 뉴욕 스위트 900 이스트 튀티 나인쓰 스트리트 430 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티드. 내
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 35 항 심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 **치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린 합성**

(57) 요 약

본 발명은 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 개선된 제조 방법, 이의 제조에 유용한 중간체, 및 이러한 중간체 및 이러한 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 제조 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)

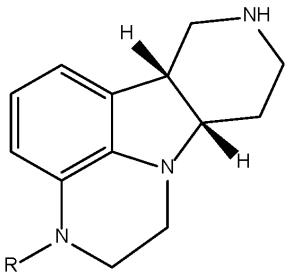
명 세 서

청구범위

청구항 1

유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1I의 화합물의 제조 방법으로서,

화학식 1I



[식 1I 중, R은 H 또는 메틸임]

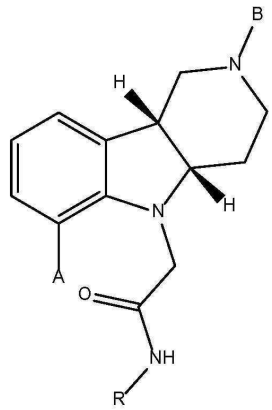
(a) 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1E의 화합물을, (i) 구리 촉매로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물, 및 (iv) DBU, DBN, 및 DABCO에서 선택되는 한자리 또는 두자리 리간드와, 톨루엔, 크실렌, 및 클로로벤젠에서 선택되는 용매 중에서 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1F의 중간체를 형성시키는 단계;

(b) 화학식 1F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1H의 중간체를 얻는 단계; 및

(c) 화학식 1H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1I의 화합물을 얻는 단계

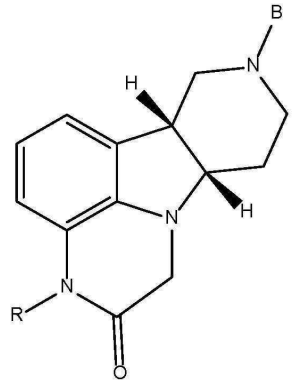
를 포함하는 제조 방법:

화학식 1E



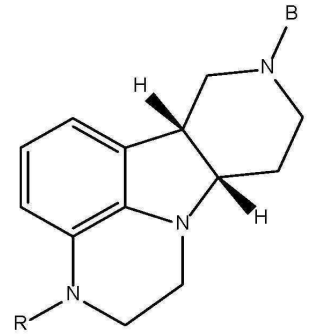
[식 1E 중, (i) A는 Br, Cl 및 I에서 선택되고; (ii) R은 H 및 메틸에서 선택되며; (iii) B는 보호기임]

화학식 1F



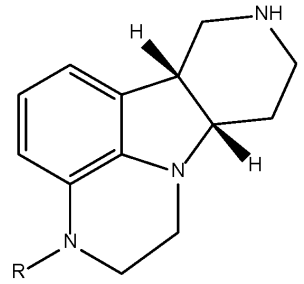
[식 1F 중, (i) R은 H 및 메틸에서 선택되며; (ii) B는 보호기임]

화학식 1H



[식 1H 중, (i) R은 H 및 메틸에서 선택되며; (ii) B는 보호기임]

화학식 1I



[식 1I 중, (i) R은 H 및 메틸에서 선택됨].

청구항 2

유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1J의 화합물의 제조 방법으로서,

(a) 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1E의 화합물을, (i) 구리 촉매로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물, 및 (iv) DBU, DBN, 및 DABCO에서 선택되는 한자리 또는 두자리 리간드와, 톨루엔, 크실렌, 및 클로로벤젠에서 선택되는 용매 중에서 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1F의 중간체를 형성시키는 단계;

(b) 화학식 1F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1H의 중간체를 얻는 단계;

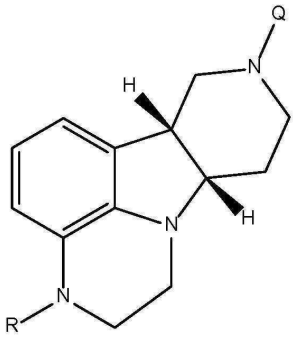
(c) 화학식 1H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1I의 화합물을 얻는 단계;

(d) 화학식 1I의 화합물의 피페리딘 질소를 일반식 Q-X의 화합물에서 선택되는 알킬화제로 알킬화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1J의 화합물을 얻는 단계로서, 상기 식 중 Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸이고, X는 친핵성 치환 반응을 받을 수 있는 임의의 작용기인 단계; 및 임의로

(e) 유리 형태의 화학식 1J의 화합물을, 약학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 1J의 화합물로 전환시키는 단계

를 포함하는 제조 방법:

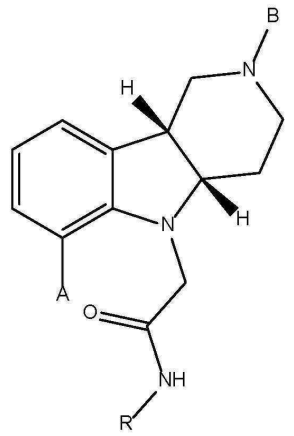
화학식 1J



[식 1J 중, R은 H 또는 메틸이고;

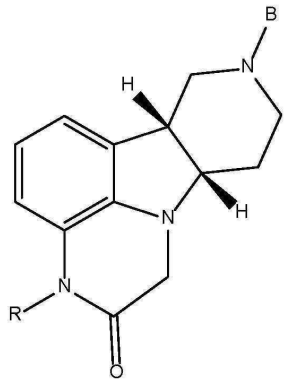
Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸임]

화학식 1E



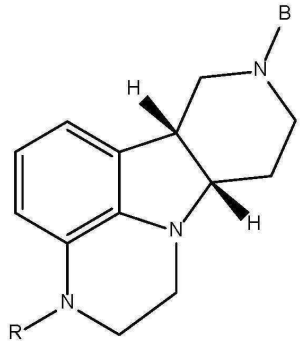
[식 1E 중, (i) A는 Br, Cl 및 I에서 선택되고; (ii) R은 H 및 메틸에서 선택되며; (iii) B는 보호기임]

화학식 1F



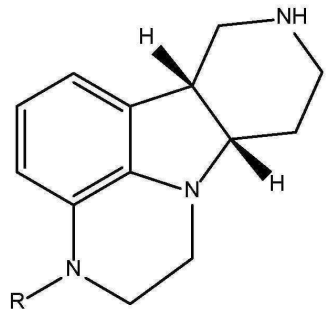
[식 1F 중, (i) R은 H 및 메틸에서 선택되며; (ii) B는 보호기임]

화학식 1H



[식 1H 중, (i) R은 H 및 메틸에서 선택되며; (ii) B는 보호기임]

화학식 1I



[식 1I 중, (i) R은 H 및 메틸에서 선택됨].

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, A는 Br인 제조 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 1E, 1F, 1H 및 1I의 화합물의 치환기 R은 메틸인 제조 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 1E, 1F 및 1H의 화합물의 보호기 B는 화학식 P-Z의 기이고, 식 중, P는 CH_2, C(O), C(O)O 및 $S(O)_2$에서 선택되며, Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 -OR'이며, 여기서 R'는 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬인 제조 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 보호기 B는 t-부톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 에톡시카르보닐, 또는 메톡시카르보닐, 또는 임의로 치환된 벤질옥시카르보닐에서 선택되는 아실기인 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 보호기 B는 에톡시카르보닐인 제조 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (a)의 구리 촉매는 CuI, CuBr, CuCl, $Cu(OAc)_2$, Cu_2Cl_2, $CuBr_2$, $CuSO_4$, Cu_2SO_4 및 Cu_2O에서 선택되는 구리 촉매인 제조 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 단계 (a)의 구리 촉매는 CuI, CuBr, 및 CuCl에서 선택되는 제조 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 구리 촉매는 CuI인 제조 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (a)의 염기는 아민 염기, 알콕시드, 카르보네이트 및 포스페이트, 및 이들의 혼합물에서 선택되는 브뢴스테드 염기인 제조 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (a)는 알칼리 금속 요오드화물을 포함하는 제조 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 알칼리 금속 요오드화물은 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 요오드화리튬에서 선택되는 제조 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 리간드는 DBU 및 DBN에서 선택되는 제조 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 리간드는 DBU인 제조 방법.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (a)의 용매는 톨루엔 및 크실렌에서 선택되며, 임의로 상기 용매는 톨루엔인 제조 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 0.10 내지 0.30 당량의 양으로 존재하는 CuI이고, 단계 (a)의 염기는 2 내지 2.5 당량의 양으로 존재하는 탄산칼륨이고, 단계 (a)의 리간드는 0.01 내지 0.50 당량의 양으로 존재하는 DBU이며, 단계 (a)의 용매는 톨루엔인 제조 방법.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (b)의 환원은 금속 수소화물, 보란 및 오르가노보란에서 선택되는 환원제를 사용하여 달성하는 제조 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 환원제는 보란-THF 착물인 제조 방법.

청구항 20

제1항 또는 제2항 있어서, 탈보호화 단계 (c)는 수성 가수분해인 제조 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 수성 가수분해는 수성 염산을 포함하는 제조 방법.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 1I의 화합물은 비정질 또는 결정질 고체로서 얻어지는 제조 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 화학식 1I의 화합물은 고체 히드로클로라이드 염 또는 결정질 고체 히드로클로라이드 염으로

서 얻어지는 제조 방법.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제조 방법은 화학식 1F 및 1H의 중간체의 단리없이 또는 정제없이 수행하는 제조 방법.

청구항 25

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (a), (b) 및 (c)는 단일 반응 용기에서 순차적으로 수행하는 제조 방법.

청구항 26

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 1I의 화합물은 50 ppm 미만의 구리, 또는 10 ppm 미만의 구리, 또는 5 ppm 미만의 구리를 갖는 형태로 얻어지는 제조 방법.

청구항 27

제2항에 있어서, 단계 (d)의 알킬화제는 일반식 Q-X의 화합물이며, 식 중, Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸이고, X는 클로로, 브로모, 요오도, C_{1-4}알킬설포닐옥시 및 임의로 치환된 아릴설포닐옥시에서 선택되는 제조 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, X는 클로로, 브로모, 요오도, 메탄설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시, 4-니트로벤젠설포닐옥시, 및 4-할로벤젠설포닐옥시에서 선택되는 제조 방법.

청구항 29

제2항에 있어서, 화학식 1J의 화합물은 단계 (d)로부터 유리 염기 형태로 얻어지는 제조 방법.

청구항 30

제2항에 있어서, 화학식 1J의 화합물은 단계 (d)로부터 유리 염기 형태로 얻어지고, 상기 제조 방법은 유리 염기 형태의 상기 화학식 1J의 화합물을, 산부가염 형태의 화학식 1J의 화합물로 전환시키는 단계 (e)를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 산부가염 형태는 토실레이트 염 형태인 제조 방법.

청구항 32

제2항에 있어서, 상기 제조 방법은 화학식 1J의 화합물을 적어도 90% e.e.로, 또는 적어도 95% e.e.로, 또는 적어도 98% e.e.로, 또는 적어도 99% e.e.로 제공하는 제조 방법.

청구항 33

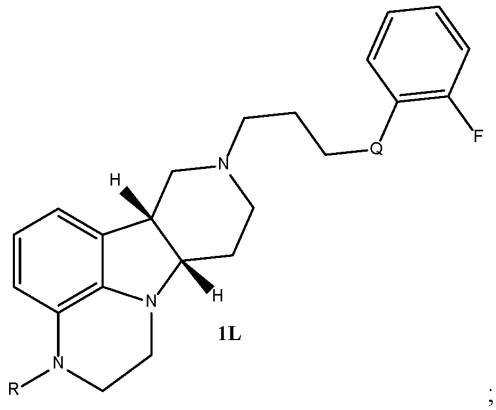
제2항에 있어서, 상기 제조 방법은 화학식 1J의 화합물을 95% 초과의 순수한 형태, 또는 97% 초과, 98% 초과, 98.5% 초과, 99% 초과, 99.5% 초과 또는 99.9% 초과의 순수한 형태로 제공하는 제조 방법.

청구항 34

제2항에 있어서, 상기 제조 방법은 화학식 1J의 화합물을, 50 ppm 미만의 구리, 또는 10 ppm 미만의 구리, 또는 5 ppm 미만의 구리를 갖는 형태로 제공하는 제조 방법.

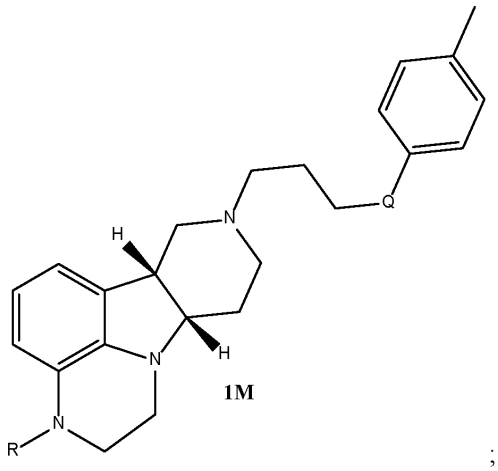
청구항 35

하기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물:



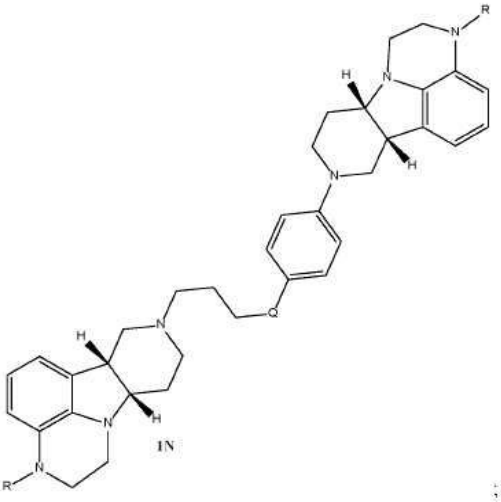
1L

;



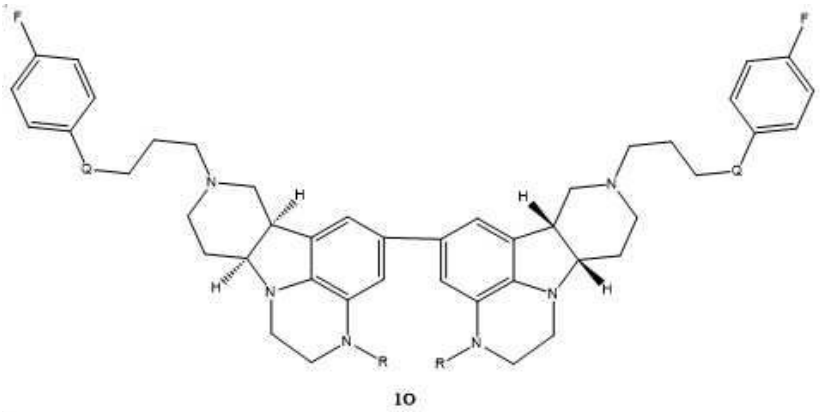
1M

;

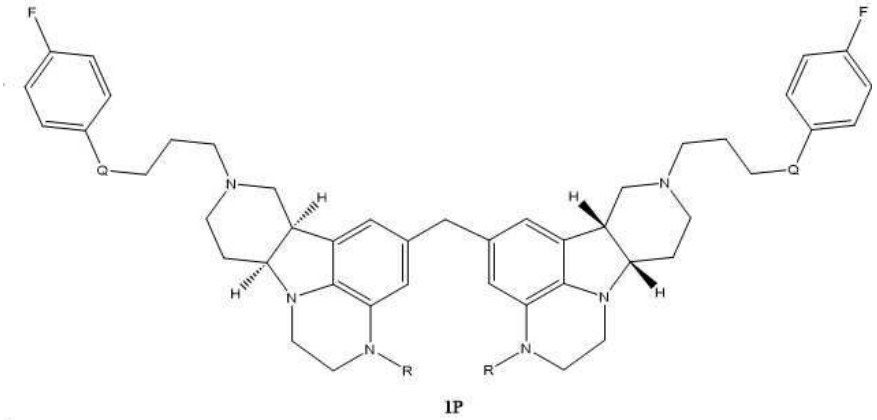


1N

;

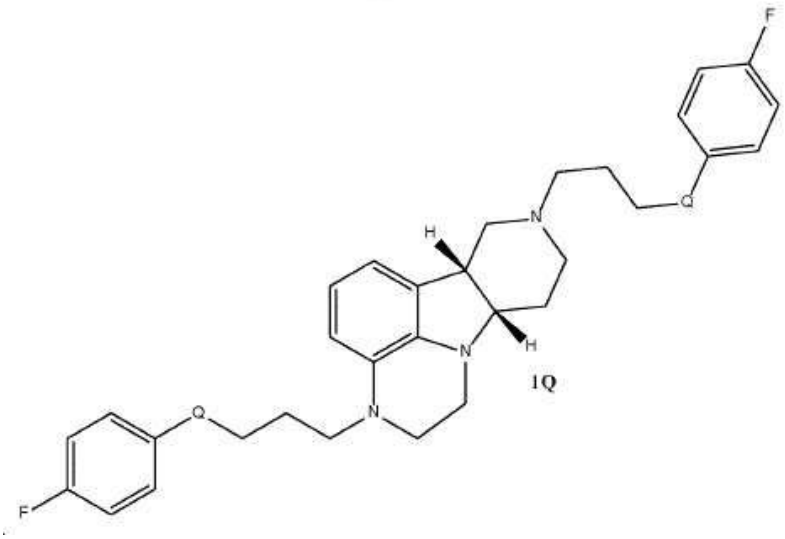


1O



1P

; 및



1Q

상기 화학식 1L, 1M, 1N, 1O, 1P 및 1Q의 화합물 각각에서, R은 H 또는 메틸이고, Q는 -(C=O)-이다.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 6월 11일에 출원된 미국 가출원 62/683,411 및 2018년 12월 17일에 출원된 미국 가출원 62/780,742의 우선권 및 이익을 청구하는 국제 출원이며, 이들 각각의 내용은 본원에서 그 전체를 참고로 인용한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 제조 방법, 이의 제조에 유용한 중간체, 및 이러한 중간체의 제조 방법, 및 이들 방법에 따라 제조된 이러한 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린은 비만, 불안, 우울증, 정신병, 정신 분열증, 수면 장애, 성적 장애, 편두통, 두부 통증과 관련된 병태, 사회 공포증 및 위장관 운동 기능 장애와 같은 위장관 장애를 비롯한 중추 신경계 장애를 치료하는 데에 5-HT2 수용체, 특히 5-HT2A 및 5-HT2C 수용체의 작용제 또는 길항제로서 유용하다.

[0006] 거울상이성질체적으로 순수한 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 제조를 위한 종래의 방법은, 아릴 히드라진(예컨대 디히드로퀴녹살린-1-(2H)-아민, 2H-벤조[b][1,4]옥사진-4(3H)-아민 또는 2H-벤조[b][1,4]티아진-4(3H)-아민)을 적절하게 치환된 환식 케톤(예컨대 피페리딘-4-온)을 사용하여 피셔 인돌 고리화시켜. 사환식 인돌 화합물(예컨대 1,3,7,8,9,10-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린)을 얻는 것을 수반한다. 이 인돌 코어를 그 다음 환원시켜 시스 또는 트랜스 사환식 디히드로인돌(즉, 시스 또는 트랜스 사환식 인돌린) 생성물을 제공하는데, 이는 거울상이성질체적으로 순수한 생성물을 얻기 위해 키랄 컬럼 크로마토그래피와 같은 철저한 정제 절차를 필요로 한다. 이 방법은 라세미체 생성물을 생성하기 위해 과량의 시약과 반응 중간체가 필요하기 때문에 전체적으로 비효율적인데, 이러한 생성물은 최종 단계에서 정제되어 최대 25-50% 수율을 제공한다. 따라서 거울상이성질체적으로 순수한 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린을 제조하기 위한 보다 효율적인 공정이 필요하다.

[0007] 유리 또는 약학적으로 허용되는 염 형태의 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 제조, 그의 제조에 사용되는 중간체, 예컨대 거울상이성질체적으로 순수한 2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌형 중간체, 및 상기 중간체 및 상기 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 제조 방법이 미국 특허 7,183,282, 8,309,722, 8,779,139, 9,315,504 및 9,751,883에 개시되어 있으며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

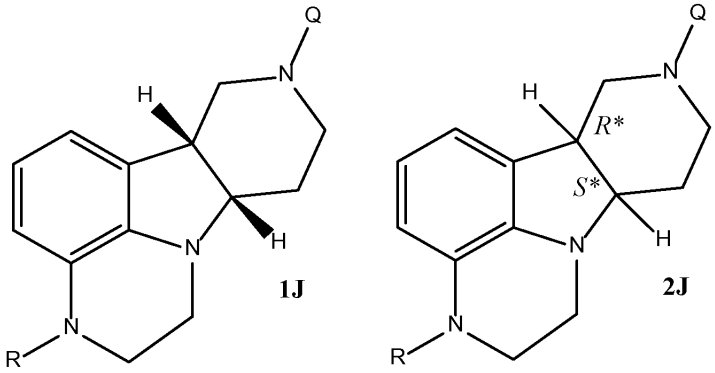
발명의 내용

과제의 해결 수단

[0008] 발명의 개요

[0009] 본 발명은 유리 또는 약학적으로 허용되는 염 형태의 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 개선된 제조 방법,

이의 제조에 사용되는 중간체, 예컨대 거울상이성질체적으로 순수한 2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌형 중간체를 제공하며, 상기 중간체 및 상기 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린의 제조 방법이 본 발명에 개시된다. 본 발명에 의해 제조된 치환된 헤테로환 융합 감마-카르볼린 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 하기 화학식 1J 및 2J에 도시된 코어 구조로 표시된다:



[0010]

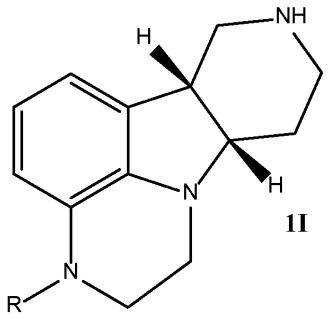
[0011] 식 중, R은 H 및 C_{1-4}알킬에서 선택되고, Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸 및 3-(4-플루오로페녹시)프로필에서 선택된다. 화학식 1J의 화합물(및 본원 전체에서 화학식 1_도 마찬가지임)에서, 제시된 입체 화학은 절대 입체 화학이며, 이는 예컨대 화학식 1I의 화합물의 4aS, 9bR 배열 및 화학식 1J의 화합물의 6bR, 10aS 배열에 상응하는 것으로 이해된다. 대조적으로, 화학식 2J의 화합물(및 본원 전체에서 화학식 2_도 마찬가지임)에서, 제시된 입체 화학은 2개의 인접한 입체 중심에 대한 상대적 입체 화학인 것으로 이해된다. 따라서, 예컨대 상기 나타낸 화학식 2J의 화합물에서, 화학식은 6bR, 4aS 배열을 갖는 화합물 및 6bS, 4aR 배열을 갖는 화합물 또는 이들의 조합을 모두 나타낸다.

[0012] 본 발명의 또는 본 발명과 관련된 화합물의 다른 예시적인 표현은 미국 특허 번호 6,552,017; 6,548,493; 6,713,471; 및 6,849,619, 7,071,186, 7,081,455 및 미국 재발행 특허 번호 39,680 및 38,679(각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 이들 화합물은 5-HT2 수용체 작용제 및 길항제로서, 세로토닌 수송체 길항제로서, 그리고 도파민 D1 및/또는 D2 수용체 기능의 조절제로서 유용한 것으로 밝혀졌다. 이들 화합물은 비만, 불안, 우울증, 정신병, 정신 분열증, 수면 장애, 성적 장애, 편두통, 두부 통증과 관련된 병태, 사회 공포증 및 위장관 운동성과 같은 위장관 장애를 포함하는 중추 신경계의 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0013] 이들 화합물은 또한 최근에 D1 수용체 경로를 통한 AMPA 및 NMDA 신호 전달의 간접적 강화 및 mTOR 신호 전달의 강화와 관련된 독특한 약리학적 특성을 갖는 것으로 나타났다. 이러한 특성은 미국 가출원 62/644,355, 62/682,582 및 62/780,004 및 국제 출원 PCT/US2019/022480에 더 상세히 설명되어 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에서 참고로 포함된다.

[0014] 일부 구체예에서, 본 발명은 예컨대 유리 또는 염 형태의, 예컨대 산부가염 형태의, 임의로 고체 형태의 화학식 1J의 화합물의 제조를 위한 중간체로서 유용한, 유리 또는 염 형태의 하기 도시된 화학식 1I의 화합물을 제공한다:

[0015] 화학식 1I의 화합물:



[0016]

[0017] 식 중,

[0018] R은 H 또는 C_{1-4}알킬(예컨대 메틸)이다.

[0019] 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 더 제공한다:

[0020] 1.1 R은 C_1-C_4알킬인 화학식 1I.

[0021] 1.2 R은 메틸인 화학식 1I.

[0022] 1.3 화합물은 유리 염기 형태인 화학식 1I, 1.1 또는 1.2.

[0023] 1.4 화합물은 산부가염 형태인 화학식 1I, 1.1 또는 1.2.

[0024] 1.5 산부가염 형태는 히드로할라이드 염 형태(예컨대, 예컨대 염기 대 산의 몰비가 1:1 내지 3:1인 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드 또는 히드로플루오라이드)인 화학식 1.4.

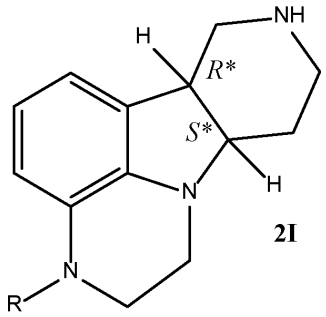
[0025] 1.6 산부가염 형태는 히드로클로라이드 염인 화학식 1.5.

[0026] 1.7 상기 화합물은 고체 형태, 예컨대 고체 비정질 형태 또는 고체 결정질 형태인 상기 화학식 중 어느 것.

[0027] 1.8 상기 화합물은 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 및 최대 100%의 시스 입체이성질체이고, 및/또는 상기 화합물은 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과 또는 97% 초과 또는 99% 초과, 또는 99.5% 초과, 또는 99.9% 초과, 및 최대 100%(즉, 상기 도시된 4aS, 9bR 거울상이성질체에 대한 것)의 거울상이성질체 과잉(e.e.)을 갖는 상기 화학식 중 어느 것.

[0028] 일부 구체예에서, 본 발명은 예컨대 유리 또는 염 형태의, 예컨대 산부가염 형태의, 임의로 고체 형태의 화학식 2J의 화합물의 제조를 위한 중간체로서 유용한, 유리 또는 염 형태의 하기 도시된 바의 화학식 2I의 화합물을 제공한다:

[0029] 화학식 2I의 화합물:

[0030] 

2I

[0031] 식 중,

[0032] R은 H 또는 C_{1-4}알킬(예컨대 메틸)이다.

[0033] 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 더 제공한다:

[0034] 2.1 R은 C_1-C_4알킬인 화학식 2I.

[0035] 2.2 R은 메틸인 화학식 2I.

[0036] 2.3 화합물은 유리 염기 형태인 화학식 2I, 2.1 또는 2.2.

[0037] 2.4 화합물은 산부가염 형태인 화학식 2I, 2.1 또는 2.2.

[0038] 2.5 산부가염 형태는 히드로할라이드 염 형태(예컨대, 예컨대 염기 대 산의 몰비가 1:1 내지 3:1인 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드 또는 히드로플루오라이드)인 화학식 2.4.

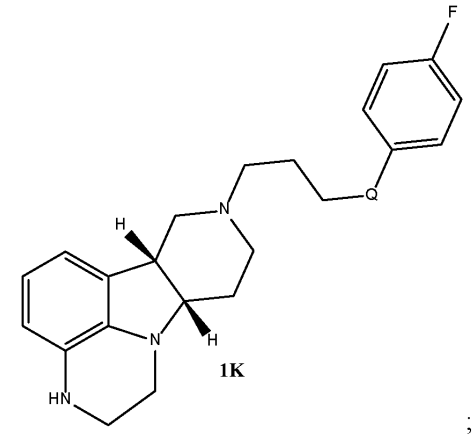
[0039] 2.6 산부가염 형태는 히드로클로라이드 염인 화학식 2.5.

[0040] 2.7 상기 화합물은 고체 형태, 예컨대 고체 비정질 형태 또는 고체 결정질 형태인 상기 화학식 중 어느 것.

[0041] 2.8 상기 화합물은 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는

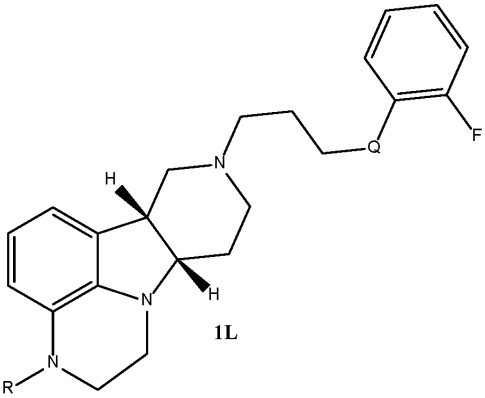
적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 및 최대 100%의 시스 입체이성질체인 상기 화학식 중 어느 것.

[0042] 본 발명은 화학식 1J의 화합물의 제조 방법에서 불순물로서 형성될 수 있는 하기 화합물을 더 제공한다:



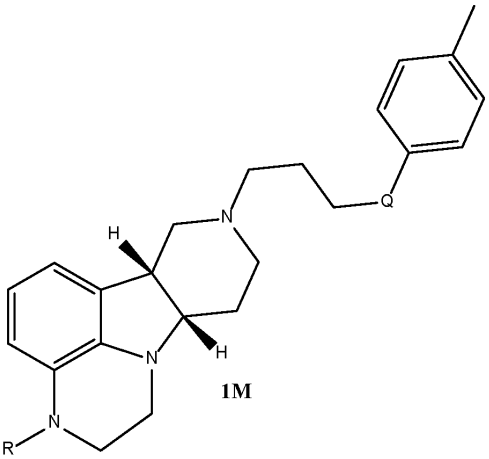
1K

;



1L

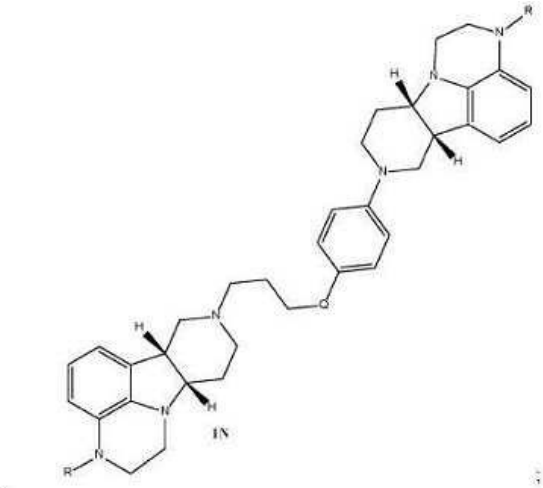
;



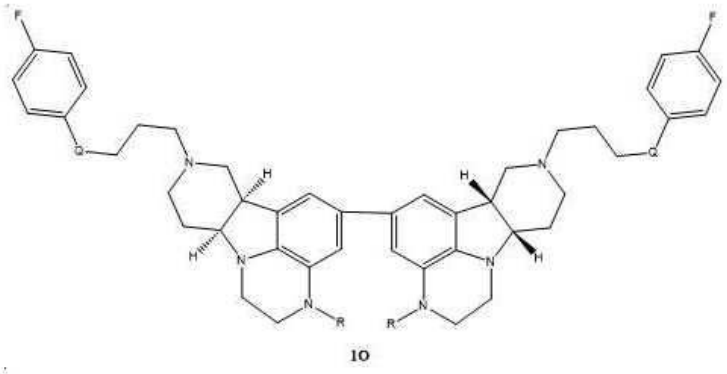
1M

;

[0043]

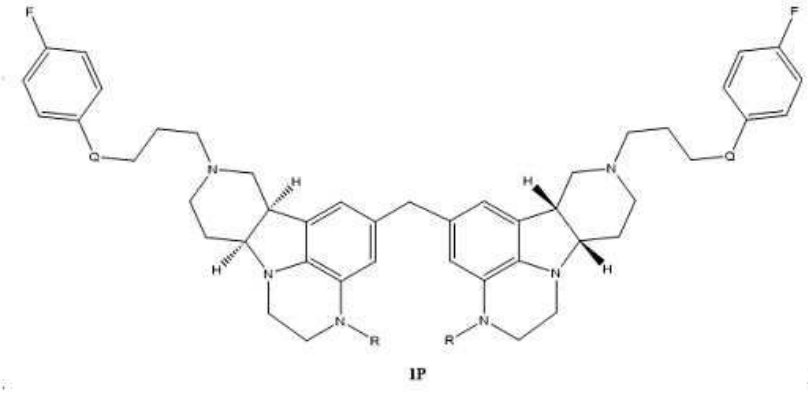


1N

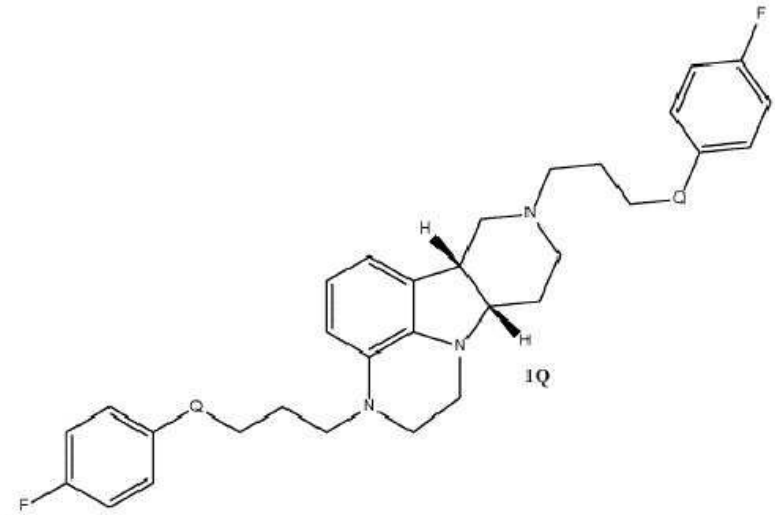


1O

[0044] .



1P

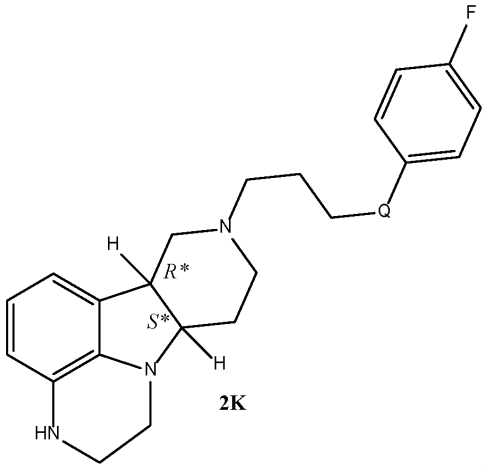


1Q

[0045]

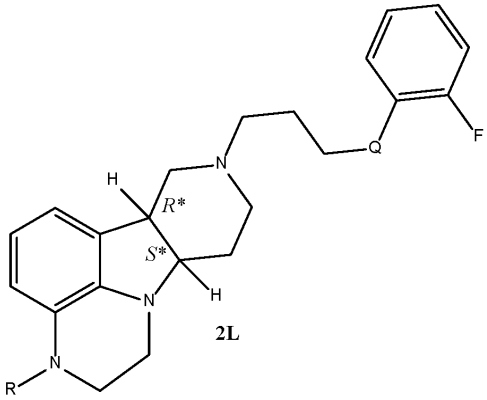
[0046] 상기 화합물 1K, 1L, 1M, 1N, 1O, 1P, 1Q 각각에서, 기 R은 H 및 C_{1-4} 알킬(예컨대 메틸)에서 선택되고, 기 Q는 -O- 및 -(C=O)-에서 선택된다.

[0047] 본 발명은 화학식 2J의 화합물의 제조 방법에서 불순물로서 형성될 수 있는 하기 화합물을 더 제공한다:



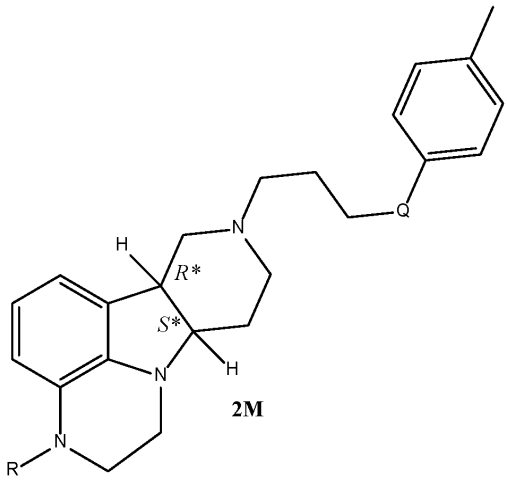
2K

;



2L

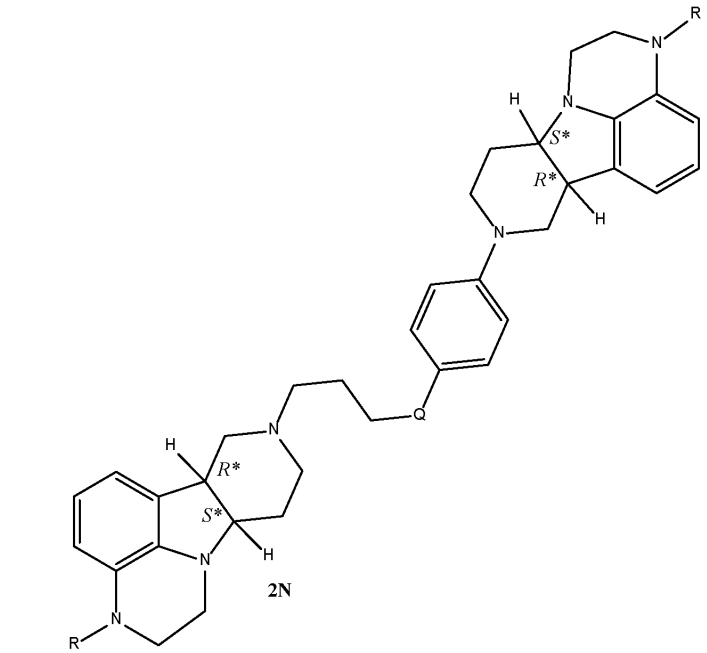
;



2M

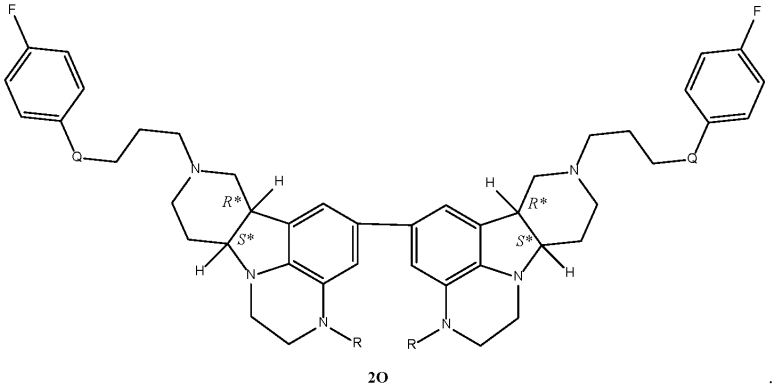
;

[0048]



2N

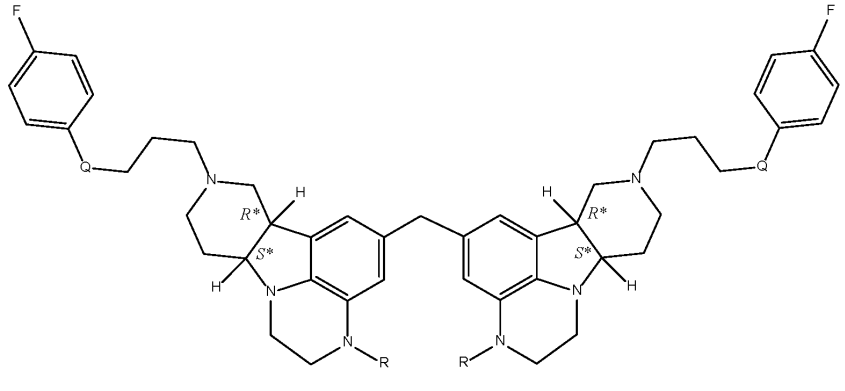
;



2O

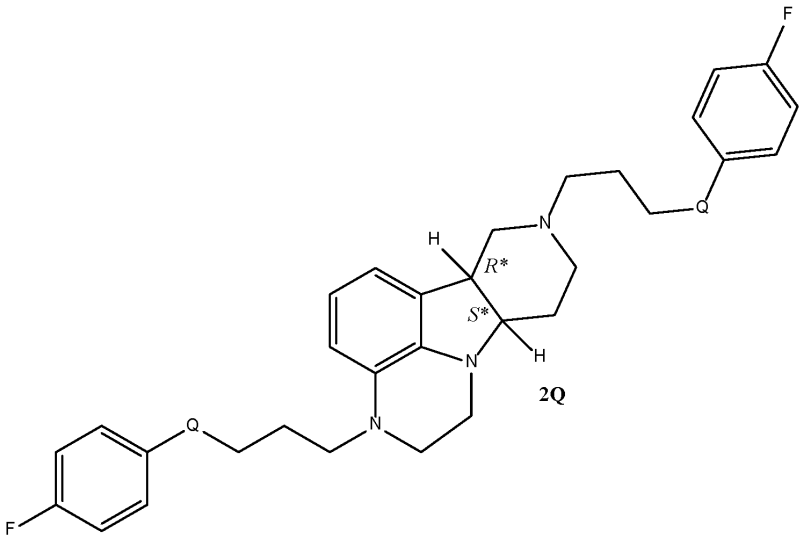
;

[0049]



2P

;



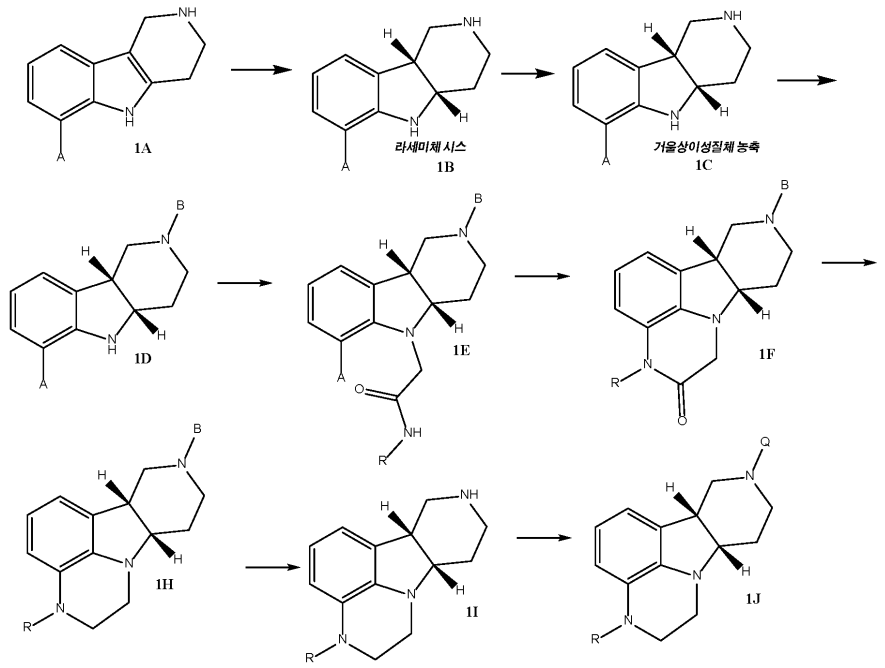
2Q

[0050]

[0051] 상기 화합물 2K, 2L, 2M, 2N, 2P 및 2Q 각각에서, 기 R은 H 및 C_{1-4} 알킬(예컨대 메틸)에서 선택되고, 기 Q는 -O- 및 -(C=O)-에서 선택된다.

[0052] 방법

[0053] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 반응식에 도시된 바와 같은 화학식 1J의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0054]

[0055] 화합물 1A 내지 1J 각각에 대해, 독립적으로:

[0056] (i) A는 Br, Cl 및 I에서 선택되고;

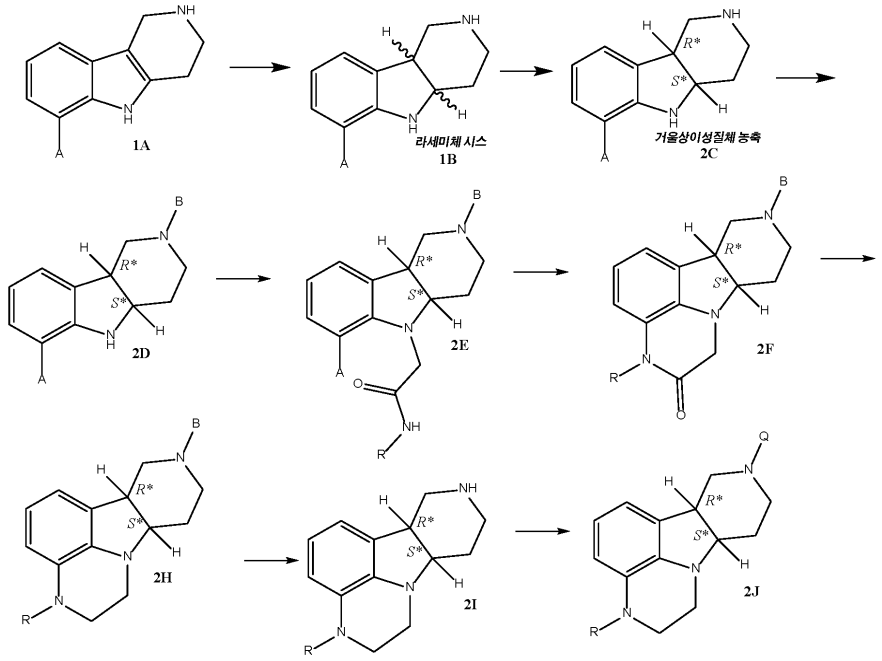
[0057] (ii) R은 H 및 C_{1-4}알킬(예컨대 메틸)에서 선택되며;

[0058] (iii) B는 본원에 정의된 바의 보호기이며;

[0059] (iv) Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸 및 3-(4-플루오로페녹시)프로필에서 선택되고;

[0060] 화합물 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1H, 1I 및 1J 각각은 독립적으로 유리 염기 또는 염 형태(예컨대 산부가염 형태)이다. 화합물 1B의 화합물은 실질적으로, 본질적으로 또는 완전히 라세미체 시스 이성질체인 것으로, 즉, 임의의 트랜스 이성질체를 실질적으로 또는 완전히 배제하기 위해 2개의 시스 거울상이성질체를 대략 동일한 양으로 함유하는 것으로 이해된다. 화합물 1C는 실질적으로, 본질적으로 또는 완전히 단일 시스 거울상이성질체, 구체적으로 4aS, 9bR 거울상이성질체(위에 도시된 바와 같음)이며, 반대 시스 거울상이성질체 또는 임의의 트랜스 입체이성질체를 실질적으로 또는 완전히 배제하는 것으로 더 이해된다.

[0061] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기 반응식에 도시된 바의 화학식 2J의 화합물의 제조에 관한 것이다:



[0062]

[0063] 화합물 2A 내지 2J 각각에 대해, 독립적으로:

[0064] (i) A는 Br, Cl 및 I에서 선택되고;

[0065] (ii) R은 H 및 C_{1-4}알킬(예컨대 메틸)에서 선택되며;

[0066] (iii) B는 본원에 정의된 바의 보호기이며;

[0067] (iv) Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸 및 3-(4-플루오로페녹시)프로필에서 선택되고;

[0068] 화합물 1A, 1B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2H, 2I 및 2J 각각은 독립적으로 유리 염기 또는 염 형태(예컨대 산부가염 형태)이다. 화합물 1B는 실질적으로, 본질적으로 또는 완전히 라세미체 시스 이성질체인 것으로, 즉, 임의의 트랜스 이성질체를 실질적으로 또는 완전히 배제하기 위해 2개의 시스 거울상이성질체를 대략 동일한 양으로 함유하는 것으로 이해된다. 또한, 화합물 2C는 반대 시스 거울상이성질체 또는 임의의 트랜스 입체이성질체를 실질적으로 또는 완전히 배제하기 위해 실질적으로, 본질적으로 또는 완전히 단일 시스 거울상이성질체인 것으로 더 이해된다.

[0069] 일부 구체예에서, 본 발명은 하기와 같은, 유리 또는 염 형태의 상기 도시된 바의 화학식 1J의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0070] 3.1 R은 H인 화학식 1J.

[0071] 3.2 R은 C_{1-4}알킬인 화학식 1J.

[0072] 3.3 R은 메틸인 화학식 1J.

[0073] 3.4 Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸인 화학식 1J, 또는 3.1-3.3 중 어느 것.

[0074] 3.5 Q는 3-(4-플루오로페녹시)프로필인 화학식 1J, 또는 3.1-3.3 중 어느 것.

[0075] 3.6 R은 메틸이고, Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸인 화학식 1J, 또는 3.1-3.4 중 어느 것.

[0076] 3.7 화학식 1J의 화합물은 유리 염기 형태인 화학식 1J, 또는 3.1-3.6 중 어느 것.

[0077] 3.8 화학식 1J의 화합물은 염 형태인 화학식 1J, 또는 3.1-3.6 중 어느 것.

[0078] 3.9 화학식 1J의 화합물은 산부가염 형태인 화학식 1J, 또는 3.1-3.6 중 어느 것.

[0079] 3.10 화학식 1J의 화합물은 예컨대 유리 염기 대 산의 비가 1:1 내지 1:3인 토실레이트 또는 히드로클로라이드

염 형태인 화학식 1J, 또는 3.1-3.6 중 어느 것.

[0080] 3.11 화학식 1J의 화합물은 고체 형태(예컨대 고체 비정질 형태 또는 고체 결정 형태)인 화학식 1J, 또는 3.1-3.10 중 어느 것.

[0081] 3.12 화학식 1J의 화합물은 고체 결정 형태, 예컨대 고체 결정 유리 염기 형태 또는 고체 결정 염 형태인 화학식 1J, 또는 3.1-3.10 중 어느 것.

[0082] 3.13 화학식 1J의 화합물은 예컨대 각각의 내용이 본원에서 그 전체가 참고로 인용되는, U.S. 8,648,077, U.S. 9,199,995 및 U.S. 9,586,960(또는 이의 계류 재발행 출원 16/294,607) 중 어느 것에 기재된 바의 고체 결정질 토실레이트 염 형태(모노-토실레이트, 디-토실레이트 또는 트리-토실레이트, 또는 이들의 임의의 조합)인 화학식 3.12.

[0083] 3.14 화학식 1J의 화합물은 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 최대 100%의 시스 입체이성질체로 존재하는 화학식 1J, 또는 3.1-3.13 중 어느 것.

[0084] 3.15 화학식 1J의 화합물은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태로, 예컨대 적어도 90% e.e.로, 바람직하게는 적어도 95% e.e.로, 또는 적어도 97% e.e.로, 또는 적어도 99% e.e.로, 또는 적어도 99.5% e.e.로, 또는 적어도 99.9% e.e.로, 최대 100% e.e.로 존재하는 화학식 1J, 또는 3.1-3.14 중 어느 것.

[0085] 일부 구체예에서, 하기와 같은, 유리 또는 염 형태의 상기 도시된 바의 화학식 2J의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

[0086] 4.1 R은 H인 화학식 2J.

[0087] 4.2 R은 C_{1-4}알킬인 화학식 2J.

[0088] 4.3 R은 메틸인 화학식 2J.

[0089] 4.4 Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸인 화학식 2J 또는 4.1-4.3 중 어느 것.

[0090] 4.5 Q는 3-(4-플루오로페녹시)프로필인 화학식 2J 또는 4.1-4.3 중 어느 것.

[0091] 4.6 R은 메틸이고, Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸인 화학식 2J 또는 4.1-4.4 중 어느 것.

[0092] 4.7 화학식 2J의 화합물은 유리 염기 형태인 화학식 2J 또는 4.1-4.6 중 어느 것.

[0093] 4.8 화학식 2J의 화합물은 염 형태인 화학식 2J 또는 4.1-4.6 중 어느 것.

[0094] 4.9 화학식 2J의 화합물은 산부가염 형태인 화학식 2J 또는 4.1-4.6 중 어느 것.

[0095] 4.10 화학식 2J의 화합물은 예컨대 유리 염기 대 산의 비가 1:1 내지 1:3인 토실레이트 또는 히드로클로라이드 염 형태인 화학식 2J 또는 4.1-4.6 중 어느 것.

[0096] 4.11 화학식 2J의 화합물은 고체 형태(예컨대 고체 비정질 형태 또는 고체 결정 형태)인 화학식 2J 또는 4.1-4.10 중 어느 것.

[0097] 4.12 화학식 2J의 화합물은 고체 결정 형태, 예컨대 고체 결정 유리 염기 형태 또는 고체 결정 염 형태인 화학식 2J 또는 4.1-4.10 중 어느 것.

[0098] 4.13 화학식 2J의 화합물은 예컨대 각각의 내용이 본원에서 그 전체가 참고로 인용되는, U.S. 8,648,077, U.S. 9,199,995 및 U.S. 9,586,960(또는 이의 계류 재발행 출원 16/294,607) 중 어느 것에 기재된 바의 고체 결정질 토실레이트 염 형태(모노-토실레이트, 디-토실레이트, 트리-토실레이트, 또는 이들의 임의의 조합)인 화학식 4.12.

[0099] 4.14 화학식 2J의 화합물은 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 최대 100%의 시스 입체이성질체로 존재하는 화학식 2J 또는 4.1-4.13 중 어느 것.

[0100] 4.15 화학식 2J의 화합물은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태로, 예컨대 적어도 90% e.e.로, 바람직하게는 적어도 95% e.e.로, 또는 적어도 97% e.e.로, 또는 적어도 99% e.e.로, 또는 적어도 99.5%로, 또는

적어도 99.9% e.e.로, 최대 100% e.e.로 존재하는 화학식 2J 또는 4.1-4.14 중 어느 것.

[0101] 제1 양태에서, 본 발명은 (a) 유리 또는 염 형태의 화학식 1E의 화합물을, (i) 주기율표의 8-11족으로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물(예컨대 요오드화칼륨), 및 (iv) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드와 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1F의 중간체를 형성시키는 단계; (b) 화학식 1F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1H의 중간체를 얻는 단계; 및 (c) 화학식 1H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1I의 화합물(또는 1.1-1.8 중 어느 것)을 얻는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 1I의 화합물, 또는 1.1-1.8 중 어느 것의 제조 방법(방법 1I)을 제공한다.

[0102] 제1 양태의 다른 구체예에서, 본 발명은 (a) 유리 또는 염 형태의 화학식 2E의 화합물을, (i) 주기율표의 8-11족으로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물(예컨대 요오드화칼륨), 및 (iv) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드와 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2F의 중간체를 형성시키는 단계; (b) 화학식 2F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2H의 중간체를 얻는 단계; 및 (c) 화학식 2H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2I의 화합물(또는 2.1-2.8 중 어느 것)을 얻는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 2I의 화합물, 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 제조 방법(방법 2I)을 제공한다.

[0103] 제2 양태에서, 본 발명은 (a) 유리 또는 염 형태의 화학식 1E의 화합물을, (i) 주기율표의 8-11족으로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물(예컨대 요오드화칼륨), 및 (iv) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드와 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1F의 중간체를 형성시키는 단계; (b) 화학식 1F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1H의 중간체를 얻는 단계; 및 (c) 화학식 1H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1I의 화합물(또는 1.1-1.8 중 어느 것)을 얻는 단계; 및 (d) 화학식 1I의 화합물의 피페리딘 질소를 적절한 알킬화제로알킬화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1J의 화합물(또는 3.1-3.15 중 어느 것)을 얻는 단계; 및 임의로 (e) 유리 형태의 화학식 1J의 화합물을 염 형태, 예컨대 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태)의 화학식 1J의 화합물(또는 3.1-3.15 중 어느 것)로 전환시키는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 1J의 화합물, 또는 3.1-3.15 중 어느 것의 제조 방법(방법 1J)을 제공한다.

[0104] 제2 양태의 다른 구체예에서, 본 발명은 (a) 유리 또는 염 형태의 화학식 2E의 화합물을, (i) 주기율표의 8-11족으로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물(예컨대 요오드화칼륨), 및 (iv) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드와 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2F의 중간체를 형성시키는 단계; (b) 화학식 2F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2H의 중간체를 얻는 단계; 및 (c) 화학식 2H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2I의 화합물(또는 2.1-2.8 중 어느 것)을 얻는 단계; 및 (d) 화학식 1I의 화합물의 피페리딘 질소를 적절한 알킬화제로알킬화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2J의 화합물(또는 4.1-4.15 중 어느 것)을 얻는 단계; 및 임의로 (e) 유리 형태의 화학식 2J의 화합물을, 염 형태, 예컨대 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태)의 화학식 2J의 화합물(또는 4.1-4.15 중 어느 것)로 전환시키는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 2J의 화합물 또는 4.1-4.15 중 어느 것의 제조 방법(방법 2J)을 제공한다.

[0105] 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 1J의 화합물, 또는 3.1-3.15 중 어느 것의 제조 방법에서의, 화학식 1I의 화합물, 또는 1.1 및 이하 중 어느 것의 용도를 제공한다.

[0106] 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 2J의 화합물 또는 4.1-4.15 중 어느 것의 제조 방법에서의, 화학식 2I의 화합물, 또는 2.1 및 이하 중 어느 것의 용도를 제공한다.

[0107] 다른 양태에서, 본 개시는 실질적으로 순수한 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물, 또는 3.1-3.15 또는 4.1-4.15 중 어느 것을 포함하는 활성 약학 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0108] 발명의 상세한 설명

[0109] 제1 양태에서, 본 발명은 (a) 유리 또는 염 형태의 화학식 1E의 화합물을, (i) 주기율표의 8-11족으로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물(예컨대 요오드화칼륨), 및 (iv) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드와 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1F의 중간체를 형성

시키는 단계; (b) 화학식 1F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1H의 중간체를 얻는 단계; 및 (c) 화학식 1H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1I의 화합물(또는 1.1-1.8 중 어느 것)을 얻는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 1I의 화합물, 또는 1.1-1.8 중 어느 것의 제조 방법(방법 1I)을 제공한다.

[0110] 바람직하게는, 단계 (a), (b), 및 (c)는 화학식 1F 및 1H의 중간체의 단리없이 또는 정제없이 수행한다. 일부 구체예에서, 단계 (a), (b), 및 (c)는 단일 반응 용기 또는 연결된 반응 용기의 세트에서 순차적으로 수행한다.

[0111] 제1 양태의 다른 구체예에서, 본 발명은 (a) 유리 또는 염 형태의 화학식 2E의 화합물을, (i) 주기율표의 8-11족으로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물(예컨대 요오드화칼륨), 및 (iv) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드와 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2F의 중간체를 형성시키는 단계; (b) 화학식 2F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2H의 중간체를 얻는 단계; 및 (c) 화학식 2H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2I의 화합물(또는 2.1-2.8 중 어느 것)을 얻는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 2I의 화합물, 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 제조 방법(방법 2I)을 제공한다.

[0112] 바람직하게는, 단계 (a), (b), 및 (c)는 화학식 2F 및 2H의 중간체의 단리없이 또는 정제없이 수행한다. 일부 구체예에서, 단계 (a), (b), 및 (c)는 단일 반응 용기 또는 연결된 반응 용기의 세트에서 순차적으로 수행한다.

[0113] 방법 1I 또는 2I의 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 주기율표의 8-11족에서 선택되는 전이 금속(예컨대 팔라듐, 구리, 니켈, 백금, 루테늄, 또는 로듐)의 원자, 이온, 염 또는 착물일 수 있다. 이러한 전이 금속 촉매의 예는, 각각을 그 전체를 본원에서 참고로 인용하는 미국 특허 6,759,554 B2, 6,395,916 B1, 및 6,307,087 B1에 기재된 바의 구리 촉매, 예컨대 CuI, CuCl, CuBr, $CuBr_2$, 아세트산Cu(II), Cu_2Cl_2, Cu_2O, Cu, $CuSO_4$, Cu_2SO_4, 또는 팔라듐 또는 니켈 촉매, 예컨대 Pd/C, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$, 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐[$Pd(dba)_2$], 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐[$Pd_2(dba)_3$], Ni(아세틸아세토네이트)$_2$, $NiCl_2[P(C_6H_5)]_2$ 및 Ni(1,5-시클로옥타디엔)$_2$를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 구체예에서, 전이 금속 촉매는 구리 촉매이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 촉매는 CuI이다.

[0114] 방법 1I 또는 2I의 단계 (a)에 유용한 염기는 단지 예로서 아민 염기(예컨대 트리에틸아민, 트리메틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(DBU) 또는 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO)), 수소화물(예컨대 수소화나트륨, 수소화리튬 또는 수소화칼륨), 알콕시드(예컨대 나트륨 또는 칼륨 *tert*-부톡시드), 카르보네이트(예컨대 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘) 또는 포스페이트(예컨대 인산칼륨)를 비롯한 브뢴스테드 염기 또는 루이스 염기일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 염기는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속(예컨대 나트륨, 칼륨, 세슘, 바륨 등)의 카르보네이트이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 염기는 탄산칼륨이다.

[0115] 일부 구체예에서, 단계 (a)에 대한 염기는 하기 기재되는 바의, 그 자체로 염기성인 단계 (a)에 대한 리간드, 예컨대 아민 리간드(예컨대 DBU, DBN 또는 1,2-디아민)를 사용하여 제거할 수 있다. 이러한 구체예에서, 단계 (a)는 염기 (ii)없이 리간드(iv)를 포함할 수 있다.

[0116] 방법 1I 또는 2I의 단계 (a)에서 유용한 임의의 한자리 또는 두자리 리간드는 전이 금속 촉매와 결합하는 것으로 공지된 리간드이다. 이러한 리간드의 예는, 페놀계 또는 아민 리간드, 예컨대 임의로 치환된 아릴알콜, 1,2-디아민, 1,2-아미노알콜, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운덱-7-엔(DBU), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 이미다졸륨 카르벤, 4-(디메틸아미노)피리딘, 2-(아미노메틸)피리딘, 4,7-디페닐-1,10-페난트롤린, 4,7-디메틸-1,10-페난트롤린, 5-메틸-1,10-페난트롤린, 5-클로로-1,10-페난트롤린, 및 5-니트로-1,10-페난트롤린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 페놀계 또는 아민 리간드의 예는, 각각 그 전체를 본원에서 참고로 인용하는 미국 특허 6,759,554 B2; 6,395,916 B1; 6,307,08 7B1, 문헌[Klapars, A. et al., *J. Am. Chem. Soc.* (2002) 124, 7421-7428; Kang, S., et al., *Synlett*, 3, 427-430 (2002); Sugahara, M. and Ukita, T., *Chem. Pharm. Bull.* (1997) 45, 719-721]에 기재된 바의, 2-페닐페놀, 2,6-디메틸페놀, 2-이소프로필페놀, 1-나프톨, 8-히드록시퀴놀린, 8-아미노퀴놀린, DBU, DBN, DABCO, 2-(디메틸아미노)에탄올, N,N-디에틸살리실아미드, 2-(디메틸아미노)글리신, N,N,N',N'-테트라메틸-1,2-디아미노에탄, 4,7-디페닐-1,10-페난트롤린, 4,7-디메틸-1,10-페난트롤린, 5-메틸-1,10-페난트롤린, 5-클로로-1,10-페난트롤린, 5-니트로-1,10-페난트롤린, 4-(디메틸아미노)피리딘, 2-(아미노메틸)피리딘, (메틸이미노)디아세트산, 시스-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-1,2-디아미노

시클로헥산의 혼합물, 시스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산의 혼합물, 시스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산의 혼합물, 에탄올아민, 1,2-디아미노에탄, N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄, N,N-디메틸-2-히드록시벤즈아미드, N,N-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, 플루오로-N,N-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, 클로로-N,N'-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, (2-히드록시페닐)(피롤리딘-1-일)메타논, 비페닐-2-올, 2-피리딜페놀, 1,2-벤젠디아민, 암모니아, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드 및 1-메틸-2-피롤리딘온을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 리간드는 DBU, DBN, N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄, 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산, 또는 N-부틸에틸렌디아민이다. 임의의 이론에 구속되지 않고, 리간드가 금속 촉매를 안정화 및 용해시켜 반응을 촉진하는 것으로 여겨진다.

[0117] 방법 1I 또는 2I의 단계 (a)에서 유용한 다른 한자리 또는 두자리 리간드는 포스핀 리간드(산화포스핀 리간드 포함), 예컨대 부흐발트 리간드로서 보통 지칭되는 것들을 포함한다. 이러한 리간드는 트리페닐 포스핀, 트리메틸 포스핀, 트리에틸 포스핀, 트리-n-부틸 포스핀, 트리-t-부틸 포스핀, 트리-n-옥틸 포스핀, 트리시클로헥실 포스핀, 트리-o-톨일 포스핀, 디메틸 페닐 포스핀, 디페닐 메틸 포스핀, 트리-2-푸릴 포스핀, APhos(디-t-부틸-4'(N,N-디메틸페닐)-포스핀), 디페닐-2-피리딜포스핀, 트리스(히드록시메틸)포스핀, 디시클로헥실 포스핀, 디페닐 포스핀, 디이소프로필 포스핀, 디클로로 페닐 포스핀($PhPCl_2$), 클로로 디페닐 포스핀(Ph_2PCl), 클로로 디-에틸 포스핀, 디-t-부틸 포스핀, 클로로 디-t-부틸 포스핀, 클로로 디-시클로헥실 포스핀, 트리메톡시 포스핀, 트리에톡시 포스핀, 트리페녹시 포스핀, 2-클로로-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사포스폴란, 디-t-부틸-N,N-디이소프로필 포스포르아미다이트, 비스(디이소프로필아미노)클로로 포스핀, HMPT(헥사메틸 포스핀 트리아민), 트리스(디에틸아미노)포스핀, 트리스(트리메틸실릴)포스핀, TriPhos, BippyPhos, QPhos, PTA, 비스-(p-설포네이토페닐)페닐 포스핀 이수화물 디칼륨 염, 6-DPPon, Xantphos, Xanphos, DPEPhos, BINAP(라세미체, (+) 또는 (-)), SEGPHOS(라세미체, (S) 또는 (R)), DPPBenz, DPPF, DMPE, DPPM, DPPE, DPPP, DPPB, 1,2-비스(디클로로포스피노)에탄, DCPE, D-t-BPF, DNPF, 시클로헥실 JohnPhos, DavePhos, XPhos, SPhos, MePhos, RuPhos, BrettPhos, s-SPhos, PhDavePhos, tBuXPhos, JohnPhos, 테트라메틸 디-t-Bu-XPhos, t-BuMePhos, t-BuBrettPhos, t-BuDavePhos, JackiePhos, cataCXium 리간드(예컨대 디-아다만틸알킬포스핀 및 이의 유사체), MeDalPhos, Mor-DalPhos, 디(1-아다만틸)-1-피페리딜-페닐 포스핀, 및 상기의 임의의 P-옥시드, 예컨대 트리페닐 포스핀 옥시드, TOPO(트리-n-옥틸-포스핀 옥시드), 디페닐 포스핀 옥시드, 클로로 디페닐 포스핀 옥시드, 디클로로 페닐 포스핀 옥시드 등, 및 임의의 다른 이의 유사체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 리간드는 당업자에게 공지되어 있으며, 예컨대 문헌[Sigma Aldrich Phosphine Ligand Application Guide (Sigma Aldrich, 2013)]에 예시되어 있다. 특정 구체예에서, 리간드는 두자리 비-아릴 포스핀 리간드 부류, 예컨대 XantPhos, Xanphos, BINAP, SEGPHOS, 시클로헥실 JohnPhos, DavePhos, XPhos, SPhos, MePhos, RuPhos, BrettPhos, s-SPhos, PhDavePhos, tBuXPhos, JohnPhos, 테트라메틸 디-t-Bu-XPhos, t-BuMePhos, t-BuBrettPhos, t-BuDavePhos, JackiePhos, 예컨대 XantPhos, XanPhos, BINAP, XPhos, SPhos, RuPhos, 또는 BrettPhos에서 선택될 수 있다.

[0118] 방법 1I 또는 2I의 단계 (a)는 임의의 적절한 유기 용매, 예컨대 디옥산, 디메톡시에탄, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠 등 중에서 실시할 수 있다.

[0119] 방법 1I 또는 2I의 단계 (b)의 환원은 임의의 적절한 환원제, 예컨대 하기에서 선택되는 환원제의 사용을 통해 달성할 수 있다: 금속 수소화물(예컨대 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드(DIBAL), 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(Red-Al) 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드); 보란(예컨대 보란-THF, 보란-디메틸설피드, 디보란, 보란-암모니아); 또는 오르가노보란(예컨대 비스(벤질옥시)보란, BBN, 트리알킬보란). 대안적으로, 이러한 전환은 또한 촉매, 예컨대 전이 귀금속 촉매, 예컨대 니켈, 백금, 팔라듐, 로듐, 또는 루테늄 촉매(예컨대 탄소상 팔라듐, 산화백금, 레이니 니켈 등)의 존재 하에서 수소를 사용하는 것에 의한 촉매 수소화; 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기의 존재 하에서의 히드라진 수화물과 케톤의 가열에 의한 울프-키쉬너 환원[문헌(Todd, *Org. React.* 4, 378-422 (1948)) 참조]; 또는 염산과 같은 수성 광산 및 아연 아말감과 케톤의 가열에 의한 클레멘센 환원[문헌(Vedejs, *Org. React.* 22, 401-422 (1975)) 참조]을 통해 달성할 수 있다. 이러한 환원을 또한 달성할 수 있는 다른 시약은 트리이소프로필 포스페이트, 황산의 존재 하에서의 구리, 및 염산의 존재 하에서의 주석을 포함한다.

[0120] 바람직한 구체예에서, 상기 환원은 보란 또는 오르가노보란 환원제, 예컨대 보란-THF 착물, 보란-디메틸설피드 착물, 디보란, 보란-암모니아 착물, 트리알킬 보란(예컨대 트리메틸보란, 트리에틸보란, 또는 트리-이소프로필

보란), 비스(벤질옥시)보란 또는 9-보라비시클로[3.3.1]노난(9-BBN)을 사용하여 실시한다. 적절한 용매는 에테르계 용매, 예컨대 테트라히드로푸란(THF), 1,4-디옥산, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 및 tert-부틸 메틸 에테르를 포함한다.

[0121] 방법 1I 또는 2I의 탈보호화 단계 (c)를 위한 조건은 필연적으로 보호기 B의 선택에 따라 달라지며, 예컨대 산 또는 염기 촉매작용 또는 촉매 수소화를 수반할 수 있다. 따라서, 예컨대 보호제가 아실기, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기(예컨대 에톡시카르보닐) 또는 아로일기일 경우, 탈보호화는 예컨대 염기, 예컨대 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨으로의 가수분해에 의해 달성될 수 있다. 대안적으로, 아실 보호제, 예컨대 t-부톡시카르보닐기는 예컨대 적절한 산, 예컨대 염산, 황산 또는 인산, 또는 트리플루오로아세트산으로의 처리에 의해 제거할 수 있다. 아릴메톡시카르보닐 보호제, 예컨대 벤질옥시카르보닐기는 예컨대 촉매, 예컨대 탄소상 백금 또는 팔라듐 상에서의 수소화에 의해, 또는 붕소 트리스(트리플루오로아세테이트)와 같은 루이스산으로의 처리에 의해 제거할 수 있다. 상기 탈보호화 단계에 유용한 시약의 추가의 예에 대해서는, Theodora Green에 의한 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis"(출판사: John Wiley & Sons)]을 참조하라.

[0122] 바람직한 구체예에서, 보호기 B는 카르바메이트 보호기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 또는 t-부톡시카르보닐이다. 상기 구체예에서, 방법 1I 또는 2I의 단계 (c)는 바람직하게는 수용액, 예컨대 수성 염산을 사용하여, 또는 유기 용매(예컨대 메탄올, THF, 디옥산, 디에틸 에테르, 또는 이들의 혼합물) 중 비수성 산성 매질, 예컨대 염화수소를 사용하여, 또는 강유기산(예컨대 적절한 유기 용매, 예컨대 디옥산 중 순수 트리플루오로아세트산(TFA), 또는 TFA)을 사용하여 실시할 수 있다.

[0123] 대안적인 구체예에서, 상기 카르바메이트 보호기(예컨대 에톡시카르보닐)는 염기성 조건 하에서 제거할 수 있고, 예컨대 방법 1I 또는 2I의 단계 (c)는 알콜 용매(예컨대 임의로 물을 더 포함하는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올, t-부탄올, 또는 이들의 혼합물) 중 알칼리 금속 수산화물(예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)을 사용하여 실시할 수 있다.

[0124] 다른 바람직한 구체예에서, 보호기 B는 벤질옥시카르보닐 보호기이고, 방법 1I 또는 2I의 단계 (c)는 예컨대 알콜 용매(예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등) 중에서 팔라듐 또는 백금 촉매(예컨대 Pd/C 또는 산화백금) 상의 수소를 사용하여 실시한다.

[0125] 일부 구체예에서, 방법 1I 또는 2I의 단계 (c)는 산성 조건 하에서 실시하고, 화학식 1I 또는 2I의 화합물은 산 부가염의 형태로 얻어진다. 예컨대 염산을 사용하여 반응을 실시하여 화학식 1I 또는 2I의 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 생성시킬 수 있다. 다른 구체예에서, 방법 1I 또는 2I의 단계 (c)는 산성 조건 하에서 실시하고, 유리 염기 형태의 화학식 1I 또는 2I의 화합물을 얻기 위해, 반응 혼합물에 대해 적절한 염기를 사용하는 중화 또는 염기화를 실시한다. 상기 중화 또는 염기화를 실시하기에 적절한 염기는 무기 염기, 예컨대 수산화물, 산화물, 카르보네이트 및 비카르보네이트(예컨대 NaOH, KOH, LiOH, $Ca(OH)_2$, CaO, MgO, Na_2CO_3, K_2CO_3, Li_2CO_3, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, $LiHCO_3$, $CaCO_3$, $MgCO_3$ 등을 비롯한 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염기)를 포함한다.

[0126] 일부 구체예에서, 방법 1I 또는 2I는 화학식 1I 또는 2I의 화합물을 각각 결정질 유리 염기로서 또는 결정질 산 부가염으로서, 예컨대 히드로클로라이드 염으로서 제공한다. 본 발명자들은 방법 1I 또는 2I, 또는 방법 5.1-5.52 중 하나 이상의 사용이 종래 기술의 이들 화합물의 제조 방법에 비해, 전이 금속 불순물(예컨대 구리)에 의한 훨씬 낮은 수준의 오염을 갖는 화학식 1I 또는 2I의 화합물의 제조를 초래한다는 것을 예상 밖으로 발견하였다. 예컨대 본 발명의 방법의 사용은 약 50 ppm 미만의 구리, 또는 약 10 ppm 미만의 구리, 또는 약 5 ppm 미만의 구리를 함유하는 화학식 1I 또는 2I의 화합물의 제조를 초래할 수 있다.

[0127] 제1 양태의 특정 구체예에서, 본 개시는 하기를 제공한다:

[0128] 5.1 화학식 1I 또는 2I의 화합물은 각각 화학식 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것에 따른 화합물인 방법 1I 또는 2I.

[0129] 5.2 화학식 1E 또는 2E의 화합물의 치환기 A는 Br, Cl 및 I에서 선택되는 방법 1I 또는 2I.

[0130] 5.3 A는 Br인 방법 5.2.

[0131] 5.4 화학식 1E, 1F, 1H 및 1I, 또는 2E, 2F, 2H 및 2I의 화합물의 치환기 R은 C_{1-4}알킬(예컨대 메틸)인 방법 1I

또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0132] 5.5 화학식 1E 및 1F, 또는 2E 및 2F의 화합물의 치환기 R은 H인 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0133] 5.6 화학식 1E, 1F 및 1H, 또는 2E, 2F 및 2H의 화합물의 보호기 B는 화학식 P-Z의 기이고, 식 중, P는 CH_2, C(O), C(O)O 및 $S(O)_2$에서 선택되며, Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 -OR'이며, 여기서 R'는 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬인 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0134] 5.7 보호기 B는 아실기(예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기), 예컨대 t-부톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 에톡시카르보닐, 또는 메톡시카르보닐, 또는 임의로 치환된 벤질옥시카르보닐(예컨대 벤질옥시카르보닐)인 방법 5.6.

[0135] 5.8 보호기 B는 에톡시카르보닐인 방법 5.7.

[0136] 5.9 보호기는 임의로 치환된 벤질기, 예컨대 벤질, 4-메톡시벤질, 또는 2,4-디메톡시벤질인 방법 5.6.

[0137] 5.10 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 구리 촉매인 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0138] 5.11 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 CuI, CuBr, CuCl, $Cu(OAc)_2$, Cu_2Cl_2, $CuBr_2$, $CuSO_4$, Cu_2SO_4, 및 Cu_2O에서 선택되는 방법 5.10.

[0139] 5.12 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 CuI, CuBr 및 CuCl에서 선택되는 방법 5.11.

[0140] 5.13 전이 금속 촉매는 CuI인 방법 5.12.

[0141] 5.14 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 0.01 내지 0.50 당량, 예컨대 0.05 내지 0.40 당량, 또는 0.10 내지 0.30 당량, 또는 0.15 내지 0.25 당량, 또는 약 0.20 당량의 양으로 존재하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0142] 5.15 단계 (a)의 염기는 예컨대 아민, 알콕시드, 카르보네이트 및 포스페이트, 및 이들의 혼합물에서 선택되는 브뢴스테드 염기인 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0143] 5.16 단계 (a)의 염기는 카르보네이트 염기, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 카르보네이트 또는 비카르보네이트, 또는 이들의 혼합물인 방법 5.15.

[0144] 5.17 단계 (a)의 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 또는 중탄산칼륨, 또는 이들의 혼합물에서 선택되는 방법 5.16.

[0145] 5.18 단계 (a)의 염기는 탄산칼륨을 임의로 1.5 내지 3 당량, 예컨대 2 내지 2.5 당량, 또는 약 2.2 당량의 양으로 포함하는 방법 5.17.

[0146] 5.19 단계 (a)는 염기 (ii)를 포함하지 않고, 예컨대 알콕시드, 카르보네이트, 포스페이트 또는 다른 무기 염기를 포함하지 않는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0147] 5.20 단계 (a)는 예컨대 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 요오드화리튬에서 선택되는 알칼리 금속 요오드화물을 포함하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0148] 5.21 단계 (a)는 요오드화칼륨을 포함하는 방법 5.20.

[0149] 5.22 단계 (a)는 한자리 또는 두자리 리간드, 예컨대 페놀계 또는 아민 리간드에서 선택되는 리간드, 또는 포스핀 리간드를 포함하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0150] 5.23 리간드는 임의로 치환된 1,2-디아민, 임의로 치환된 1,2-아미노알콜, DBU, DBN, 또는 DABCO에서 선택되는 방법 5.22.

[0151] 5.24 리간드는 DBU인 방법 5.23.

[0152] 5.25 단계 (a)의 리간드는 0.01 내지 0.50 당량, 예컨대 0.05 내지 0.45 당량, 또는 0.10 내지 0.40 당량, 또는 0.20 내지 0.30 당량, 또는 약 0.25 당량의 양으로 존재하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0153] 5.26 단계 (a)에 대한 용매는 톨루엔 또는 디옥산인 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0154] 5.27 단계 (b)의 환원은 금속 수소화물, 보란 및 오르가노보란에서 선택되는 환원제를 사용하여 달성하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0155] 5.28 환원제는 보란, 예컨대 보란(BH_3) 및 보란 착물(예컨대 BH_3-THF, BH_3-Me_2S 및 BH_3-NH_3)에서 선택되는 방법 5.27.

[0156] 5.29 환원제는 보란-THF 착물인 방법 5.28.

[0157] 5.30 단계 (b)에 대한 용매는 톨루엔 및 THF의 혼합물인 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0158] 5.31 단계 (b)의 환원제는 1.5 내지 5 당량, 예컨대 2 내지 4 당량, 또는 2.5 내지 3.5 당량, 또는 약 3 당량의 양으로 존재하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0159] 5.32 탈보호화 단계 (c)는 산 또는 염기 매개 절단 반응, 가수분해 반응(예컨대 산 또는 염기 촉매작용) 또는 수소화 반응인 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0160] 5.33 탈보호화 단계 (c)는 수성 가수분해, 예컨대 산성 또는 염기성 가수분해인 방법 5.32.

[0161] 5.34 수성 가수분해는 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 및 질산에서 선택되는 산성 촉매를 포함하는 방법 5.33.

[0162] 5.35 수성 가수분해는 수성 염산을 포함하는 방법 5.33.

[0163] 5.36 수성 가수분해는 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨에서 선택되는 염기성 촉매를 포함하는 방법 5.33.

[0164] 5.37 탈보호화 단계 (c)는 예컨대 임의로 순수하거나 또는 유기 용매를 포함하는 강산(예컨대 염산, 트리플루오로아세트산 또는 메탄설폰산)을 포함하는 산 매개 절단인 방법 5.32.

[0165] 5.38 탈보호화 단계 (c)는 예컨대 유기 용매 중 유기 염기(예컨대 피페리딘)를 포함하는 염기 매개 절단인 방법 5.32.

[0166] 5.39 탈보호화 단계 (c)는 수소화 반응, 예컨대 전이 금속 촉매(예컨대 백금 또는 팔라듐) 및 수소를 포함하는 촉매 수소인 방법 5.32.

[0167] 5.40 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 고체로서, 예컨대 비정질 또는 결정질 고체로서 얻어지는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0168] 5.41 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 실질적으로 순수한 형태로, 예컨대 90 중량% 초과 순수 또는 예컨대 95 중량% 초과 순수, 최대 100 중량% 순수하게 얻어지는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0169] 5.42 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 임의로 결정질 고체로서 유리 형태(즉, 유리 염기 형태)로 얻어지는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0170] 5.43 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 염 형태, 예컨대 산부가염 형태로 얻어지는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0171] 5.44 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 예컨대 염기 대 산의 몰비가 1:1 내지 3:1인, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 메탄설포네이트에서 선택되는 부가염으로서 얻어지는 방법 5.43.

[0172] 5.45 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 히드로클로라이드 염으로서, 예컨대 고체 히드로클로라이드 염 또는 결정질 고체 히드로클로라이드 염으로서(예컨대 모노-히드로클로라이드 염, 디-히드로클로라이드 염, 및/또는 트리-히드로클로라이드 염으로서) 얻어지는 방법 5.44.

[0173] 5.46 방법은 화학식 1F 및 1H, 또는 2F 및 2H의 중간체의 단리없이 또는 정제없이 수행하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0174] 5.47 단계 (a), (b) 및 (c)는 단일 반응 용기 또는 연결된 반응 용기의 세트에서 순차적으로 수행하는 방법 1I

또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0175] 5.48 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 약 50 ppm 미만의 구리, 또는 약 10 ppm 미만의 구리, 또는 약 5 ppm 미만의 구리를 갖는 형태로 얻어지는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0176] 5.49 방법은 화학식 1I 또는 2I의 화합물의 피페리딘 질소를 본원에 기재된 바의 적절한 알킬화제로알킬화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 얻는 단계 (d)를 더 포함하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 및 이하 중 어느 것.

[0177] 5.50 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 단계 (d)로부터 유리 염기 형태로 얻어지고, 방법은 유리 염기 형태의 상기 화학식 1J 또는 2J의 화합물을, 염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태)의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 전환시키는 단계 (e)를 더 포함하는 방법 5.49.

[0178] 5.51 방법은 각각 화학식 3.1-3.15 또는 4.1-4.15에 의해, 기재된 바의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 5.49 또는 5.50.

[0179] 5.52 본원 전체에 있는 임의의 구체예에 기재된 바의 하기 단계 중 어느 것 또는 모두를 더 포함하는 방법 1I 또는 2I, 또는 5.1 내지 5.51 중 어느 것:

[0180] a. 임의로 아세트산 용매 중에서, 유리 또는 염 형태의 2-브로모페닐히드라진을 유리 또는 염 형태의, 임의로 수화물 형태의 4-피페리디논과 반응시켜 화학식 1A의 화합물을 제조하는 단계;

[0181] b. (a) 화학식 1A의 화합물을, 화학식 1B의 화합물로 환원시키는 단계로서, 임의로 환원은 화학식 1A의 화합물과 트리에틸실란 및 메탄설폰산의 반응을 포함하는 단계, 및 (b) 키랄 염 분할 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 화학식 1B의 입체이성질체를 분리하여 화학식 1C 또는 2C의 화합물을 얻는 단계로서, 임의로 키랄 염 분할을 S-만델산을 사용하여 단일 분할 단계로 수행하는 단계에 의해, 유리 또는 염 형태의 화학식 1C 또는 2C의 화합물을 제조하는 단계;

[0182] c. 염기의 존재 하에서 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 피페리딘 아민을 보호제로 보호함으로써, 유리 또는 염 형태의 화학식 1D 또는 2D의 화합물을 제조하는 단계;

[0183] d. 화학식 1D 또는 2D의 화합물을 (a) 친핵성 알킬 할라이드, 및 (b) 염기로 N-알킬화시킴으로써, 유리 또는 염 형태의 화학식 1E 또는 2E의 화합물을 제조하는 단계.

[0184] 제2 양태에서, 본 발명은 (a) 유리 또는 염 형태의 화학식 1E의 화합물을, (i) 주기율표의 8-11족으로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물(예컨대 요오드화칼륨), 및 (iv) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드와 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1F의 중간체를 형성시키는 단계; (b) 화학식 1F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1H의 중간체를 얻는 단계; (c) 화학식 1H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1I의 화합물(또는 1.1-1.8 중 어느 것)을 얻는 단계; 및 (d) 화학식 1I의 화합물의 피페리딘 질소를 적절한 알킬화제로 알킬화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 1J의 화합물(또는 3.1-3.15 중 어느 것)을 얻는 단계; 및 임의로 (e) 유리 형태의 화학식 1J의 화합물을 염 형태, 예컨대 약학적으로 허용되는 염 형태, 예컨대 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태)의 화학식 1J의 화합물(또는 3.1-3.15 중 어느 것)로 전환시키는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 1J의 화합물, 또는 3.1-3.15 중 어느 것의 제조 방법(방법 1J)을 제공한다.

[0185] 제2 양태의 다른 구체예에서, 본 발명은 (a) 유리 또는 염 형태의 화학식 2E의 화합물을, (i) 주기율표의 8-11족으로 이루어진 군에서 선택되는 전이 금속 촉매, (ii) 임의로 염기, (iii) 임의로 알칼리 금속 요오드화물(예컨대 요오드화칼륨), 및 (iv) 임의로 한자리 또는 두자리 리간드와 반응시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2F의 중간체를 형성시키는 단계; (b) 화학식 2F의 화합물의 아미드 카르보닐을 환원시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2H의 중간체를 얻는 단계; (c) 화학식 2H의 화합물의 피페리딘 질소를 탈보호화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2I의 화합물(또는 2.1-2.8 중 어느 것)을 얻는 단계; 및 (d) 화학식 1I의 화합물의 피페리딘 질소를 적절한 알킬화제로알킬화시켜, 유리 또는 염 형태의 화학식 2J의 화합물(또는 4.1-4.15 중 어느 것)을 얻는 단계; 및 임의로 (e) 유리 형태의 화학식 2J의 화합물을, 염 형태, 예컨대 약학적으로 허용되는 염 형태, 예컨대 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태)의 화학식 2J의 화합물(또는 4.1-4.15 중 어느 것)로 전환시키는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 2J의 화합물 또는 4.1-4.15 중 어느 것의 제조 방법(방법 2J)을 제공한다.

[0186] 모든 양태에서, 방법 1J 및 2J의 단계 (a), (b), 및 (c)는 방법 5.1-5.52 중 어느 것을 포함하는, 각각 방법 1I 및 2I에 대한 상기 설명에 따라 실시할 수 있다.

[0187] 방법 1J 또는 2J(또는 단계 (d)를 더 포함하는 방법 1I 또는 2I)의 단계 (d)에 적절한 알킬화제는 일반식 Q-X의 화합물을 포함하며, 식 중, Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸 및 3-(4-플루오로페녹시)프로필에서 선택되고, X는 임의의 적절한 이탈기이다. 이탈기는 친핵성 치환 반응을 할 수 있는 것으로 당업계에 공지된 실체이다. 일부 구체예에서, X는 클로로, 브로모, 요오도, C_{1-4}알킬설포닐옥시(예컨대 메탄설포닐옥시) 및 임의로 치환된 아릴설포닐옥시(예컨대 벤젠설포닐옥시, 4-니트로벤젠설포닐옥시, 4-할로설포닐옥시 등)에서 선택된다.

[0188] 일부 구체예에서, 방법 1J 또는 2J의 단계 (d)는 적절한 염기를 더 포함할 수 있다. 적절한 염기는 유기 염기, 예컨대 아민 염기(예컨대 암모니아, 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민 또는 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-논-5-엔(DBN), 1,5-디아자비시클로[5.4.0]운덱-5-엔(DBU)); 또는 무기 염기, 예컨대 수소화물(예컨대 수소화나트륨, 수소화리튬 또는 수소화칼륨), 알콕시드(예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬 *t*-부톡시드), 아릴옥시드(예컨대 리튬, 나트륨 또는 칼륨 페녹시드), 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 카르보네이트, 비카르보네이트, 포스페이트 또는 수산화물(예컨대 나트륨, 마그네슘, 칼슘, 칼륨, 세슘 또는 바륨 카르보네이트, 비카르보네이트, 수산화물 또는 포스페이트)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 임의로, 단계 (d)는 무기 요오다이드 염, 예컨대 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨, 바람직하게는 요오드화칼륨을 더 포함할 수 있다. 적절한 용매는 극성 양성자성 및/또는 극성 비양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸설폭시드, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 단계 (d)는 화학식 1I 또는 2I의 화합물과, 알킬화제 4-클로로-4'-플루오로-부티로페논, 및 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨 및 탄산나트륨에서 선택되는 염기의 반응을 포함한다. 염기가 사용되는 경우, 염기의 양은 촉매 양(예컨대 0.01 당량) 내지 과잉량(예컨대 10 이상 당량)의 임의의 양일 수 있다. 일부 구체예에서, 반응은 1.0 내지 5.0 당량의 염기, 예컨대 1.0 내지 3.0 또는 1.0 내지 2.0 당량의 염기로 수행한다.

[0189] 방법 1J 또는 2J의 단계 (d)로부터 생성되는 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 유리 염기로서 또는 염으로서 얻어질 수 있다. 적절한 염 형태는 산부가염, 예컨대 포스페이트, 설페이트, 히드로할라이드(예컨대 히드로클로라이드), 및 카르복실레이트(예컨대 아세테이트 또는 포르메이트)를 포함한다. 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 유리 염기 형태 또는 염 형태가 얻어질 수 있으며, 예컨대 임의의 적절한 방법에 의해, 예컨대 결정화에 의해 단리 또는 정제될 수 있다. 일부 구체예에서, 단계 (d)의 반응은 과잉의 염기의 존재 하에 수행하며, 이것이 (예컨대 수성/유기 추출에 의해 및/또는 크로마토그래피에 의해 및/또는 적절한 용매로부터의 결정화에 의해 및/또는 반응 용매의 증발에 의해) 반응 혼합물로부터 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 유리 염기를 단리 가능하게할 수 있다. 일부 구체예에서, 단계 (d)의 반응은 염기의 부재 하에 또는 1 당량 미만의 염기(예컨대 0.5 당량 이하, 또는 촉매 양)의 존재 하에 수행한다. 특히 염기의 부재 하에 수행시, 단계 (d)는 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 산부가염을 얻을 수 있으며, 여기서 염의 산 성분은 알킬화제로부터 유래한다. 예컨대 화학식 1I 또는 2I의 화합물을 상기 정의된 바의 알킬화제 Q-X로, 첨가된 염기의 부재 하에 수행하는 경우, 생성되는 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 기 X에 상응하는 산부가염으로서 얻어질 수 있다(예컨대 X가 클로로이면, 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 히드로클로라이드 산부가염의 형태로 얻어질 수 있음). 일부 구체예에서, 단계 (d)의 반응 동안, 그러나 정제 전 또는 정제 동안, 등몰의 또는 단지 약간 과잉의 염기를 사용하며, 과잉의 산(예컨대 염산)을 첨가하여 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 산부가염(예컨대 히드로클로라이드)으로서 얻는다.

[0190] 일부 구체예에서, 방법 1J 또는 2J의 단계 (d)로 유리 형태(즉, 유리 염기 형태)의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 얻으며, 이 형태를 단리 및/또는 정제하고, 그 다음 임의로, 단계 (e)를 수행하여 상기 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 유리 염기 형태를 상기 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 염 형태, 예컨대 약학적으로 허용되는 염 형태(예컨대 산부가염)로 전환시킨다. 일부 구체예에서, 상기 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 이 산부가염 형태를 더 단리 및/또는 정제한다. 이론에 의해 구속하려는 것은 아니며, 유리 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 단리 후, 이 화합물의 염 형태(예컨대 산부가염 형태)로의 후속 전환으로 더 높은 순도 및/또는 작업성의 최종 생성물(화학식 1J 또는 2J의 화합물)이 얻어진다.

[0191] 방법 1J 또는 2J의 단계 (e)는, 수중 또는 유기 용매 중 또는 이 둘의 혼합물 중 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 유리 염기 형태와 적절한 산의 반응으로 예컨대 본 발명의 화학식 1J 또는 2J의 약학적으로 허용되는 산부가염을 얻음으로써 실시할 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 이소프로필 아세테이트 또는 아세토니트릴이 선호된다. 적합한 산은 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산,

설팜산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팜산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산 등일 수 있다. 일가산을 사용하는 경우(예컨대 염산 또는 톨루엔설폰산), 단계 (e)에 의해 사용되는 산 대 유기 염기의 몰 당량(예컨대 1:1 유리 염기 대 산 내지 1:3 유리 염기 대 산)에 따라, 일부가염, 이부가염, 또는 삼부가염, 또는 이들의 혼합물이 생성될 수 있다. 따라서, 화학식 1J 또는 2J의 염은 모노-토실레이트 염, 디-토실레이트 염, 트리-토실레이트 염 또는 이들의 어떤 조합일 수 있다.

[0192] 제2 양태의 추가의 구체예에서, 단계 (e)에 의해 특정 염이 생성될 수 있으며, 이 염은 단리 및 정제되며, 추가의 단계 (f)에서, 상기를 상이한 염으로 전환시킨다. 예컨대 일부 구체예에서, 단계 (e)에 의해 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 모노-토실레이트 염이 생성될 수 있고, 이 염은 단리 및/또는 정제되고, 임의로 예컨대 질량 분석, 핵 자기 공명 분광법, 자외선 분광법 및/또는 X선 분말 회전에 의해 특징지어진다. 예컨대 상기 모노-토실레이트 염은 그 다음 추가량(예컨대 1 당량 또는 1 당량보다 약간 많이)의 추가의 톨루엔설폰산과 배합하여 디-토실레이트 염을 얻을 수 있다. 이러한 추가의 산을 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 제제의 일부로서 약학 조성물에 첨가할 수 있으며, 이에 따라 이러한 단계 (f)는 용매의 부재 하에(예컨대 건식 블렌딩으로) 또는 용매의 존재 하에(예컨대 습식 블렌딩으로) 수행할 수 있다.

[0193] 제2 양태의 특정 구체예에서, 본 개시는 하기를 제공한다:

[0194] 6.1 화학식 1I 또는 2I의 화합물은 각각 화학식 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것에 따른 화합물인 방법 1J 또는 2J.

[0195] 6.2 화학식 1E 또는 2E의 화합물의 치환기 A는 Br, Cl 및 I에서 선택되는 방법 1J 또는 2J.

[0196] 6.3 A는 Br인 방법 6.2.

[0197] 6.4 화학식 1E, 1F, 1H 및 1I, 또는 2E, 2F, 2H 및 2I의 화합물의 치환기 R은 C_{1-4}알킬(예컨대 메틸)인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0198] 6.5 화학식 1E 및 1F, 또는 2E 및 2F의 화합물의 치환기 R은 H인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0199] 6.6 화학식 1E, 1F 및 1H, 또는 2E, 2F 및 2H의 화합물의 보호기 B는 화학식 P-Z의 기이고, 식 중, P는 CH_2, C(O), C(O)O 및 $S(O)_2$에서 선택되며, Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 -OR'이며, 여기서 R'는 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0200] 6.7 보호기 B는 아실기(예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐 기), 예컨대 t-부톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 에톡시카르보닐, 또는 메톡시카르보닐, 또는 임의로 치환된 벤질옥시카르보닐인 방법 6.6.

[0201] 6.8 보호기 B는 에톡시카르보닐인 방법 6.7.

[0202] 6.9 보호기는 임의로 치환된 벤질기, 예컨대 벤질, 4-메톡시벤질, 또는 2,4-디메톡시벤질인 방법 6.6.

[0203] 6.10 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 구리 촉매인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0204] 6.11 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 CuI, CuBr, CuCl, $Cu(OAc)_2$, Cu_2Cl_2, $CuBr_2$, $CuSO_4$, Cu_2SO_4, 및 Cu_2O에서 선택되는 방법 6.10.

[0205] 6.12 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 CuI, CuBr 및 CuCl에서 선택되고, 임의로, 촉매는 CuI인 방법 6.11.

[0206] 6.13 전이 금속 촉매는 CuI인 방법 6.12.

[0207] 6.14 단계 (a)의 전이 금속 촉매는 0.01 내지 0.50 당량, 예컨대 0.05 내지 0.40 당량, 또는 0.10 내지 0.30 당량, 또는 0.15 내지 0.25 당량, 또는 약 0.20 당량의 양으로 존재하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0208] 6.15 단계 (a)의 염기는 예컨대 아민 염기, 알콕시드, 카르보네이트 및 포스페이트, 및 이들의 혼합물에서 선택되는 브뢴스테드 염기인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0209] 6.16 단계 (a)의 염기는 카르보네이트 염기, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 카르보네이트 또는 비카르

보네이트, 또는 이들의 혼합물인 방법 6.15.

[0210] 6.17 단계 (a)의 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 또는 중탄산칼륨, 또는 이들의 혼합물에서 선택되는 방법 6.16.

[0211] 6.18 단계 (a)의 염기는 탄산칼륨을 임의로 1.5 내지 3 당량, 예컨대 2 내지 2.5 당량, 또는 약 2.2 당량의 양으로 포함하는 방법 6.17.

[0212] 6.19 단계 (a)는 염기(ii)를 포함하지 않고, 예컨대 알콕시드, 카르보네이트, 포스페이트 또는 다른 무기 염기를 포함하지 않는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0213] 6.20 단계 (a)는 예컨대 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 요오드화리튬에서 선택되는 알칼리 금속 요오드화물을 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0214] 6.21 단계 (a)는 요오드화칼륨을 포함하는 방법 6.20.

[0215] 6.22 단계 (a)는 한자리 또는 두자리 리간드, 예컨대 페놀계 또는 아민 리간드에서 선택되는 리간드를 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0216] 6.23 리간드는 임의로 치환된 1,2-디아민, 임의로 치환된 1,2-아미노알콜, DBU, DBN, 또는 DABCO에서 선택되는 방법 6.22.

[0217] 6.24 리간드는 DBU인 방법 6.23.

[0218] 6.25 단계 (a)의 리간드는 0.01 내지 0.50 당량, 예컨대 0.05 내지 0.45 당량, 또는 0.10 내지 0.40 당량, 또는 0.20 내지 0.30 당량, 또는 약 0.25 당량의 양으로 존재하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0219] 6.26 단계 (a)에 대한 용매는 톨루엔 또는 디옥산인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0220] 6.27 단계 (b)의 환원은 금속 수소화물, 보란 및 오르가노보란에서 선택되는 환원제를 사용하여 달성하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0221] 6.28 환원제는 보란, 예컨대 보란(BH_3) 및 보란 착물(예컨대 BH_3-THF, BH_3-Me_2S 및 BH_3-NH_3)에서 선택되는 방법 6.27.

[0222] 6.29 환원제는 보란-THF 착물인 방법 6.28.

[0223] 6.30 단계 (b)에 대한 용매는 톨루엔 및 THF의 혼합물인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0224] 6.31 단계 (b)의 환원제는 1.5 내지 5 당량, 예컨대 2 내지 4 당량, 또는 2.5 내지 3.5 당량, 또는 약 3 당량의 양으로 존재하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0225] 6.32 탈보호화 단계 (c)는 산 또는 염기 매개 절단 반응, 가수분해 반응(예컨대 산 또는 염기 촉매작용) 또는 수소화 반응인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0226] 6.33 탈보호화 단계 (c)는 수성 가수분해, 예컨대 산성 또는 염기성 가수분해인 방법 6.32.

[0227] 6.34 수성 가수분해는 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 및 질산에서 선택되는 산성 촉매를 포함하는 방법 6.33.

[0228] 6.35 수성 가수분해는 수성 염산을 포함하는 방법 6.33.

[0229] 6.36 수성 가수분해는 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨에서 선택되는 염기성 촉매를 포함하는 방법 6.33.

[0230] 6.37 탈보호화 단계 (c)는 예컨대 임의로 순수하거나 또는 유기 용매 중의 강산(예컨대 염산, 트리플루오로아세트산 또는 메탄설폰산)을 포함하는 산 매개 절단인 방법 6.32.

[0231] 6.38 탈보호화 단계 (c)는 예컨대 유기 용매 중 유기 염기(예컨대 피페리딘)를 포함하는 염기 매개 절단인 방법 6.32.

[0232] 6.39 탈보호화 단계 (c)는 수소화 반응, 예컨대 전이 금속 촉매(예컨대 백금 또는 팔라듐) 및 수소를 포함하는 촉매 수소인 방법 6.32.

[0233] 6.40 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 고체로서, 예컨대 비정질 또는 결정질 고체로서 얻어지는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0234] 6.41 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 실질적으로 순수한 형태로, 예컨대 90 중량% 초과 순수, 또는 예컨대 95 중량% 초과 순수, 98.5% 초과 순수, 최대 100 중량% 순수로 얻어지는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0235] 6.42 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 임의로 결정질 고체로서 유리 형태(즉, 유리 염기 형태)로 얻어지는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0236] 6.43 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 염 형태, 예컨대 산부가염 형태로 얻어지는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0237] 6.44 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 예컨대 염기 대 산의 몰비가 1:1 내지 3:1인, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 메탄설포네이트에서 선택되는 부가염으로서 얻어지는 방법 6.43.

[0238] 6.45 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 히드로클로라이드 염으로서, 예컨대 고체 히드로클로라이드 염 또는 결정질 고체 히드로클로라이드 염으로서(예컨대 모노-히드로클로라이드 염, 디-히드로클로라이드 염, 및/또는 트리-히드로클로라이드 염으로서) 얻어지는 방법 6.44.

[0239] 6.46 방법은 화학식 1F 및 1H, 또는 2F 및 2H의 중간체의 단리없이 또는 정제없이 수행하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0240] 6.47 단계 (a), (b) 및 (c)는 단일 반응 용기 또는 연결된 반응 용기의 세트에서 순차적으로 수행하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0241] 6.48 화학식 1I 또는 2I의 화합물(예컨대 1.1-1.8 또는 2.1-2.8 중 어느 것의 화합물)은 약 50 ppm 미만의 구리, 또는 약 10 ppm 미만의 구리, 또는 약 5 ppm 미만의 구리를 갖는 형태로 얻어지는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0242] 6.49 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 각각 화학식 3.1-3.15 또는 4.1-4.15의 화합물인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0243] 6.50 단계 (d)의 적절한 알킬화제는 일반식 Q-X의 화합물이며, 식 중, Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸 및 3-(4-플루오로페녹시)프로필에서 선택되고, X는 임의의 적절한 이탈기(예컨대 친핵성 치환 반응을 받을 수 있는 것으로 당업계에 공지된 작용기)인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0244] 6.51 기 X는 클로로, 브로모, 요오도, C_{1-4}알킬설포닐옥시(예컨대 메탄설포닐옥시) 및 임의로 치환된 아릴설포닐옥시(예컨대 벤젠설포닐옥시, 4-니트로벤젠설포닐옥시, 4-할로설포닐옥시 등)에서 선택되는 방법 6.50.

[0245] 6.52 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 기 Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0246] 6.53 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 기 Q는 3-(4-플루오로페녹시)프로필인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0247] 6.54 알킬화제는 4-클로로-4'-플루오로부티로페논 또는 1-클로로-3-(4-플루오로페녹시)프로판인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0248] 6.55 단계 (d)는 알킬화제(예컨대 4-클로로-4'-플루오로부티로페논)를 1 내지 3 당량, 예컨대 1 내지 2 당량, 또는 1.25 내지 1.75 당량 또는 약 1.5 당량, 예컨대 1.35 내지 1.65 당량의 양으로 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0249] 6.56 단계 (d)는 적절한 염기, 예컨대 유기 염기(예컨대 아민 염기) 또는 무기 염기(예컨대 수소화물, 알콕시드, 아릴옥시드, 카르보네이트, 비카르보네이트, 포스페이트 또는 수산화물 염기)를 더 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0250] 6.57 단계 (d)의 염기는 트리에틸민, 디이소프로필에틸아민, 탄산나트륨 및 탄산칼륨에서 선택되는 방법 6.56.

[0251] 6.58 단계 (d)의 염기는 탄산나트륨 또는 탄산칼륨인 방법 6.57.

[0252] 6.59 탄산나트륨 또는 탄산칼륨은 1 내지 5 당량, 예컨대 2 내지 4 당량, 또는 2.5 내지 3.5 당량, 또는 약 3 당량, 예컨대 2.7-3.3 당량의 양으로 존재하는 방법 6.58.

[0253] 6.60 단계 (d)는 무기 요오다이드 염(예컨대 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨)을, 임의로 0.75 내지 1.5 당량, 또는 1 내지 1.25 당량, 또는 약 1 당량, 예컨대 0.9-1.1 당량의 양으로 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0254] 6.61 단계 (d)에 대한 용매는 3-펜타논인 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0255] 6.62 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 단계 (d)로부터 유리 염기 형태로 얻어지는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0256] 6.63 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 단계 (d)로부터 염의 형태, 예컨대 산부가염(예컨대 히드로클로라이드 염)으로 얻어지는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0257] 6.64 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 단계 (d)로부터 유리 염기 형태로 얻어지고, 방법은 유리 염기 형태의 상기 화학식 1J 또는 2J의 화합물을, 염 형태, 예컨대 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태, 예컨대 모노-토실레이트 및/또는 디-토실레이트 염 형태)의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 전환시키는 단계를 더 포함하는 방법 6.62.

[0258] 6.65 단계 (e)는 단계 (d)로부터의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 유리 염기 형태를 1종 이상의 유기 용매 중에서, 또는 수중에서, 또는 이들의 혼합물 중에서 적절한 산과 반응시켜 수행하는 방법 6.64.

[0259] 6.66 단계 (e)의 산은 톨루엔설폰산인 방법 6.64 또는 6.65.

[0260] 6.67 톨루엔설폰산의 양은 0.9 내지 3.2 당량, 0.9 내지 2.2 당량, 0.9 내지 1.2 당량, 예컨대 0.95 내지 1.10 당량, 또는 0.95 내지 1.05 당량, 또는 약 1.0 당량, 예컨대 0.89 내지 1.1 당량인 방법 6.66.

[0261] 6.68 단계 (e)에 대한 용매는 에탄올, 이소프로판올, 물, 메틸 tert-부틸 에테르, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법 6.66 또는 6.67.

[0262] 6.69 단계 (e)에 대한 용매는 실질적으로 이소프로판올, 예컨대 적어도 70 부피%의 이소프로판올, 또는 적어도 80 부피%의 이소프로판올, 또는 적어도 90 부피%의 이소프로판올을 포함하는 방법 6.68.

[0263] 6.70 단계 (e)에 대한 용매 본질적으로 이소프로판올 및 메틸 tert-부틸 에테르, 예컨대 적어도 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피%의 이소프로판올로, 그리고 나머지는 본질적으로 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어지는 방법 6.69.

[0264] 6.71 방법은 유리 염기 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0265] 6.72 방법은 산부가염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0266] 6.73 산부가염 형태는 토실레이트 염 형태(예컨대 모노-토실레이트, 디-토실레이트 또는 트리-토실레이트 염 형태, 또는 이들의 혼합물)인 방법 6.72.

[0267] 6.74 방법은 단계 (e) 후에, 또는 단계 (e)가 없을 경우 단계 (d) 후에, 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 초기 형성된 화합물의 적절한 용매로부터의 결정화 및/또는 재결정화에 의해, 동일한 염 형태의 결정화된 또는 재결정화된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 얻는(예컨대 결정화의 1회 또는 2회 또는 그 이상의 라운드를 더 높은 순도의 달성을 위해 사용할 수 있음) 단계를 더 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0268] 6.75 임의의 1회 이상의 결정화에 적절한 결정화 용매는 에탄올, 이소프로판올, 물, 메틸 tert-부틸 에테르, 또는 이들의 혼합물, 예컨대 이소프로판올로부터의 제1 결정화 및 이소프로판올/물로부터의 제2 재결정화를 포함하는 방법 6.74.

[0269] 6.76 임의의 1회 이상의 결정화에 적절한 결정화 용매는 이소프로판올 및 물을, 임의로 부피 기준 90:10 내지 99:1, 예컨대 95:5 내지 99:1, 또는 97:3 내지 99:1 또는 약 98:2의 비로 포함하는 방법 6.75.

[0270] 6.77 재결정화는 씨드 결정(상기 방법의 생성물의 씨드 결정)의 첨가를 포함하는 방법 6.74 내지 6.76 중 어느 것.

[0271] 6.78 방법은 단계 (e)로부터 얻어진 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 염 형태를 화학식 1J 또는 2J의 상이한 염 형태로 전환시키는 단계 (f)를 더 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0272] 6.79 새로운 염 형태 및 초기 염 형태는 모두 산부가염인 방법 6.78.

[0273] 6.80 새로운 염 형태는 디- 또는 트리-산부가염이고, 초기 염 형태는 동일한 염의 모노-산부가염인 방법 6.79.

[0274] 6.81 새로운 염 형태는 비-토실레이트 또는 트리-토실레이트 염 형태이고, 초기 염 형태는 모노-토실레이트 염 형태인 방법 6.80.

[0275] 6.82 단계 (f)는 적절한 용매 중의 초기 염 형태의 용해 또는 현탁 후, 0.9 내지 1.5 당량, 예컨대 0.95 내지 1.25 당량, 또는 1.0 내지 1.15 당량의 적합한 산(예컨대 톨루엔설폰산)의 첨가를 포함하는 방법 6.79 내지 6.81 중 어느 것.

[0276] 6.83 적절한 용매는 에탄올, 이소프로판올, 물, 메틸 tert-부틸 에테르, 또는 이들의 혼합물에서 선택되는 방법 6.82.

[0277] 6.84 단계 (e)에서 형성된 초기 염 형태를 단계 (f) 전에 단리 및/또는 정제 및/또는 특성화하는 방법 6.78 내지 6.83 중 어느 것.

[0278] 6.85 방법은 고체 형태, 예컨대 고체 비정질 형태 또는 고체 결정질 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0279] 6.86 방법은 안정한 결정질 염 형태의, 예컨대 안정한 결정질 토실레이트 염 형태(예컨대 모노-토실레이트, 디-토실레이트 또는 트리-토실레이트 염 형태)의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0280] 6.87 방법은 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 최대 100%의 시스 입체이성질체의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0281] 6.88 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을, 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태로, 예컨대 적어도 90% e.e.로, 바람직하게는 적어도 95% e.e.로, 또는 적어도 97% e.e.로, 또는 적어도 99% e.e.로, 또는 적어도 99.5% e.e.로, 또는 적어도 99.9% e.e.로, 최대 100% e.e.로 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0282] 6.89 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 예컨대 HPLC에 의해 측정시 실질적으로 순수한 형태로, 예컨대 95% 초과의 순수한 형태, 또는 97% 초과, 98% 초과, 98.5% 초과, 99% 초과, 99.5% 초과 또는 99.9% 초과의 순수한 형태로, 최대 100%의 순수한 형태로 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0283] 6.90 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을, 약 50 ppm 미만의 구리, 또는 약 10 ppm 미만의 구리, 또는 약 5 ppm 미만의 구리를 갖는 형태로 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 및 이하 중 어느 것.

[0284] 6.91 방법은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 1종의 화합물과 혼합된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 내지 6.90 중 어느 것.

[0285] 6.92 방법은 적어도 0.01 중량 중량% 및 0.5 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 1종의 화합물과 혼합된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 6.91.

[0286] 6.93 방법은 적어도 0.01 중량 중량% 및 0.5 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 2종 또는 적어도 3종 또는 적어도 4종의 화합물과 혼합된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 6.91.

[0287] 6.94 방법은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 1K, 1L, 1M, 1N, 1O, 1P, 및 2Q의 화합물 각각, 예컨대 적어도 0.01 중량% 및 0.5 중량% 미만의 상기 화합물 각각과 혼합된 화학식 1J의 화합물을 제공하는 방법 6.91.

[0288] 6.95 방법은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 및 2Q의 화합물 각각,

예컨대 적어도 0.0005 중량% 및 0.5 중량% 미만의 상기 화합물 각각과 혼합된 화학식 2J의 화합물을 제공하는 방법 6.91.

[0289] 6.96 방법은 약 0.01-0.80 중량%의 화학식 1K의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 1L의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 1M의 화합물, 및/또는 약 0.01-0.60 중량%의 화학식 1N의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 1O의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.45 중량%의 화학식 1P의 화합물, 및/또는 약 0.0005-0.30 중량%의 화학식 1Q의 화합물과 혼합된 화학식 1J의 화합물을 제공하는 방법 6.91.

[0290] 6.97 방법은 약 0.01-0.80 중량%의 화학식 2K의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 2L의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 2M의 화합물, 및/또는 약 0.01-0.60 중량%의 화학식 2N의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 2O의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.45 중량%의 화학식 2P의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 2Q의 화합물과 혼합된 화학식 2J의 화합물을 제공하는 방법 6.91.

[0291] 6.98 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서, 기 R은 메틸이고, 기 Q는 -(C=O)-인 방법 6.91-6.97 중 어느 것.

[0292] 6.99 방법은 모노-토실레이트 염 형태의, 예컨대 고체 결정질 모노-토실레이트 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 단리 및/또는 정제를 포함하며, 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 적어도 1 몰당량의 톨루엔설폰산과 배합하는 단계를 더 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 내지 6.98 중 어느 것.

[0293] 6.100 용매는 물 및/또는 알콜 용매(예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올) 및/또는 케톤 용매(예컨대 아세톤, 2-부타논, 2-펜타논, 3-펜타논, 시클로헥사논, 시클로펜타논) 및/또는 에테르 용매(예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 메틸 tert-부틸 에테르), 및/또는 탄화수소 용매(예컨대 헥산, 펜탄, 시클로헥산, 시클로펜탄) 또는 이들의 임의의 조합인 방법 6.99.

[0294] 6.101 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 모노-토실레이트 염을 전체적으로 또는 부분적으로 화학식 1J 또는 2J의 비스-토실레이트 염으로 전환시키는 방법 6.99 또는 6.100.

[0295] 6.102 본원 전체에 있는 임의의 구체예에 기재된 바의 하기 단계 중 어느 것 또는 모두를 더 포함하는 방법 1J 또는 2J, 또는 6.1 내지 6.94 중 어느 것:

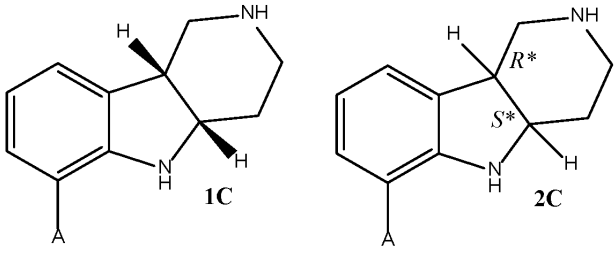
[0296] a. 유리 또는 염 형태의 2-브로모페닐히드라진을 유리 또는 염 형태의, 임의로 수화물 형태의 4-피페리디논과 임의로 아세트산 용매 중에서 반응시켜 화학식 1A의 화합물을 제조하는 단계;

[0297] b. (a) 화학식 1A의 화합물을, 화학식 1B의 화합물을 환원시키는 단계로서, 임의로 환원은 화학식 1A의 화합물과 트리에틸실란 및 메탄설폰산의 반응을 포함하는 단계, 및 (b) 키랄 염 분할 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 화학식 1B의 입체이성질체를 분리하여 화학식 1C 또는 2C의 화합물을 얻는 단계로서, 임의로 키랄 염 분할은 S-만델산을 사용하여 단일 분할 단계로 수행하는 단계에 의해 유리 또는 염 형태의 화학식 1C 또는 2C의 화합물을 제조하는 단계;

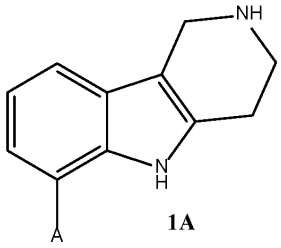
[0298] c. 염기의 존재 하에 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 피페리딘 아민을 보호제로 보호함으로써, 유리 또는 염 형태의 화학식 1D 또는 2D의 화합물을 제조하는 단계;

[0299] d. 화학식 1D 또는 2D의 화합물을 (a) 친핵성 알킬 할라이드, 및 (b) 염기로 N-알킬화시킴으로써, 유리 또는 염 형태의 화학식 1E 또는 2E의 화합물을 제조하는 단계.

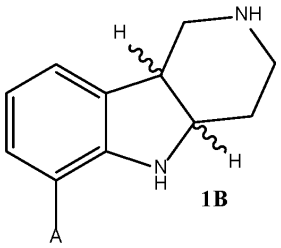
[0300] 일부 구체예에서, 방법 1I, 2I, 1J, 2J, 또는 5.1-5.52 또는 6.1-6.102 중 어느 것은 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1C 또는 2C의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 이는 하기 서브 단계를 포함한다:

[0301] 

[0302] a) 하기 화학식 1A의 화합물을 하기 화학식 1B의 화합물로 환원시키는 단계:

[0303] 

1A

[0304] 

1B

[0305] (식 중, 화학식 1A, 1B, 1C 및/또는 2C의 화합물의 치환기 A는 Br, Cl 및 I에서 선택됨); 및

[0306] b) 키랄 산 분할 또는 키랄 크로마토그래피에 의해 화학식 1B의 화합물의 입체이성질체(예컨대 거울상이성질체)를 분리하여 화학식 1C 또는 2C의 화합물을 얻는 단계로서; 임의로 화학식 1C 또는 2C의 화합물은 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 및 최대 100%의 시스 입체이성질체이며; 및/또는 화학식 1C 또는 2C의 화합물은 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과 또는 97% 초과 또는 99% 초과 또는 99.9% 초과, 및 최대 100%의 거울상이성질체(예컨대 4aS, 9bR 거울상이성질체, 또는 4aR, 9bS 거울상이성질체) 과잉(e.e.)을 갖는 단계.

[0307] 화학식 1A의 화합물의 화학식 1B의 화합물로의 환원은 하기를 포함하나 이에 한정되지 않는 환원제의 사용을 통해: 산(예컨대 아세트산, 메탄설폰산 또는 트리플루오로아세트산)의 존재 하의 실란; 금속(예컨대 아연) 및 광산(예컨대 염산); 나트륨 및 액체 암모니아; 에탄올 중 나트륨; 또는 보란-아민 착물(예컨대 테트라히드로푸란 중 보란-트리에틸아민); 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드; 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드의 사용을 통해 달성될 수 있다. 화학식 1A의 화합물의, 화학식 1B의 화합물로의 전환은 촉매 수소화를 통해 또한 달성될 수 있으며, 여기서는 화학식 1A의 화합물을 촉매, 예컨대 산화팔라듐, 탄소상 팔라듐 또는 산화백금의 존재 하에 수소로 처리한다[문헌(Hudlicky, M., "Reductions in Organic Chemistry", Ellis Horwood, Ltd., Chichester, UK, 1984) 참조]. 화학식 2A의 화합물의 화학식 2B의 화합물로의 환원은 산(예컨대 아세트산, 메탄설폰산 또는 트리플루오로아세트산); 금속(예컨대 아연) 및 광산(예컨대 염산); 나트륨 및 액체 암모니아; 에탄올 중 나트륨의 존재 하에서; 또는 보란-아민 착물(예컨대 테트라히드로푸란 중 보란-트리에틸아민); 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드; 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드의 사용을 통해 화학식 1A의 화합물의 1B로의 환원에 대해 상기 기재된 것과 유사한 시약, 예컨대 실란(예컨대 트리에틸실란)의 사용을 통해 달성될 수 있다. 화학식 2A의 화합물의 화학식 2B의 화합물로의 전환은 또한 촉매 수소화를 통해 달성될 수 있으며, 여기서는 화학식 2A의 화합물을 촉매, 예컨대 산화팔라듐, 탄소상 팔라듐 또는 산화백금의 존재 하에 수소로 처리한다. 화학식 1A 또는 2A의 화합물의 환원을 위한 특히 바람직한 구체예에서, 환원은 트리플루오로아세트산의 존재 하에 트리에틸실란의 사용을 통해, 또는 메탄설폰산의 존재 하에 트리에틸실란의 사용을 통해 달성된다. 특히, 메탄설폰산을 트리플루오로아세트산으로 대체하는 것이 수율, 반응 시간 및 비용 효율을 유의적으로 개선시킴을 예상밖으로 발견하였다. 예컨대 10 부피의 트리플루오로아세트산 대신에 4 부피의 메탄설폰산을 사용하면, 비용이 비싼 트리에틸실란 시약의 필요를 유의적으로 감소시키고(7 부피에서 1.3 부피로), 단계를 위한 수율을 증가시키면서 반응 시간을 45 시간에서 2-5 시간으로 감소시킨다.

[0308] 일부 구체예에서, 키랄 염 분할에 의해, 화학식 1C 또는 2C의 화합물을 생성하기 위한 화학식 1B의 화합물의 이성질체의 거울상이성질체 농축(enrichment)(또는 분리)을 달성할 수 있으며, 여기서는 키랄 산, 예컨대 키랄 설폰산 또는 모노- 또는 디-카르복실산 또는 이들의 유도체를 사용한다. 이러한 산의 예는 (+/-)/(R/S) 타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-아세틸)타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-벤조일)타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-피발로일)타르타르산, (+/-)/(R/S) 만델산, (+/-)/(R/S) 아세톡시페닐 아세트산, (+/-

)/(R/S) 메톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 히드록시만델산, (+/-)/(R/S)할로만델산(예컨대 4-플루오로만델산), (+/-)/(R/S) 락트산, 및 (+/-)/(R/S) 캠퍼 설폰산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 유사하게, 화학식 2B의 화합물의 거울상이성질체 분리는 키랄 염 분할에 의해 달성될 수 있으며, 여기서는 키랄 산, 예컨대 키랄 설폰산 또는 모노- 또는 디-카르복실산 또는 이들의 유도체가 사용된다. 이러한 산의 예는 (+/-)/(R/S) 타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-아세틸)타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-벤조일)타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-피발로일)타르타르산, (+/-)/(R/S) 만델산, (+/-)/(R/S) 아세톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 메톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 히드록시만델산, (+/-)/(R/S)할로만델산(예컨대 4-플루오로만델산), (+/-)/(R/S) 락트산, 및 (+/-)/(R/S) 캠퍼 설폰산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 화학식 1B 또는 2B의 화합물의 분할은 만델산을 사용하여 달성된다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 산은 (S)-(+)-만델산이다. 원하지 않는 거울상이성질체를 우선 제거하는 경우, 분할이 최적화될 수 있다. 따라서, 바람직한 구체예에서, 분할은, (R)-(-)-만델산을 첨가하여 원하지 않는 거울상이성질체를 우선 제거한 후, (S)-(+)-만델산을 첨가하여 소정의 생성물을 얻음으로써 달성된다. 일부 구체예에서, (S)-(+)-만델산만을 사용하여 단일 분할만을 수행한다. 분할에 바람직한 용매는 메탄올, 에탄올, 메틸 *tert*-부틸 에테르(MTBE), 및 이들의 조합을 포함한다.

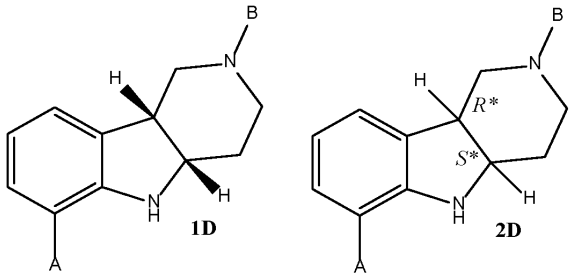
[0309] 다른 구체예에서, 화학식 1B의 화합물의 입체이성질체의 거울상이성질체 농축(또는 분리)은 키랄 크로마토그래피를 이용하여, 예컨대 상표명 "CHIRALPAK® AD®" 하에서 시판되는 아밀로오스 트리스(3,5-디메틸페닐카르바메이트) 컬럼을 이용하여 달성할 수 있다. 화학식 1B의 이성질체는 100-450 mL/분의 유속으로 에탄올과 같은 이동상으로 분리 및 용리될 수 있다. 다른 구체예에서, 화학식 1B의 이성질체는 분리되고 메탄올 또는 이소프로필 알콜과 같은 이동상으로 용리될 수 있다. 소정의 화합물, 바람직하게는 화학식 1C 또는 2C의 화합물에 대한 분획을 수집하고 분리할 수 있다. 일구체예에서, 키랄 크로마토그래피는 150 mL/분의 유속으로의 CHIRALPAK® AD®, 20μm, 5cm ID x 50cm L 컬럼 및 100 % 에탄올 이동상의 사용을 포함한다. 다른 구체예에서, 키랄 크로마토그래피는 400 mL/분의 유속으로의 CHIRALPAK® AD®, 20μm, 11cm ID x 25cm L 컬럼 및 100 % 에탄올 이동상의 사용을 포함한다.

[0310] 화학식 1C 또는 2C의 화합물을 얻기 위해 화학식 1B의 화합물의 이성질체를 분리할 때, 화합물의 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 조성은, 화학식 1J 또는 2J의 화합물에 도달하는 후속의 모든 추가 반응이 화합물의 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 조성을 실질적으로 변화시키지 않으므로, 고정되거나 실질적으로 고정되는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시의 모든 양태 및 구체예에서, 화학식 1D, 1E, 1F, 1H 및 1I에 따른 중간체 각각은 각각 실질적으로, 본질적으로 또는 완전히 단일 시스 거울상이성질체일 수 있으며, 반대 시스 이성질체 또는 임의의 트랜스 이성질체를 실질적으로 또는 완전히 배제한다. 마찬가지로, 본 개시의 모든 양태 및 구체예에서, 화학식 2D, 2E, 2F, 2H 및 2I에 따른 각각의 중간체는 각각 실질적으로, 본질적으로 또는 완전히 단일 시스 거울상이성질체, 구체적으로 4aS, 9bR 거울상이성질체일 수 있으며, 반대 시스 이성질체 또는 임의의 트랜스 이성질체를 실질적으로 또는 완전히 배제한다. 따라서, 본원에서 사용되는 바의, 화학식 1D, 2D, 1E, 2E, 1F, 2F, 1H, 2H, 1I 및 2I에 따른 중간체 각각은 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 및 최대 100%의 시스 입체이성질체일 수 있고; 및/또는 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 또는 97% 초과, 또는 98.5% 초과, 또는 99% 초과, 또는 99.9% 초과, 및 최대 100%의 거울상이성질체 과잉(e.e.)을 가질 수 있다.

[0311] 일부 구체예에서, 방법 1I, 2I, 1J, 2J, 또는 5.1-5.52 또는 6.1-6.102 중 어느 것은, 2-브로모페닐히드라진을 4-피페리디논과 산성 용매 중에서 반응(피셔 인돌 반응)시킴으로써, 유리 또는 염 형태의 화학식 1A의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 2-브로모페닐히드라진 및/또는 4-피페리디논은 산부가염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 아세테이트 또는 트리플루오로아세테이트 염으로서 제공된다. 일부 구체예에서, 4-피페리디논은 수화물, 예컨대 일수화물로서 존재한다. 일부 구체예에서, 생성물은 산부가염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 트리플루오로아세테이트, 설페이트, 또는 아세테이트 염으로서 얻어진다. 반응은 임의의 적절한 용매, 예컨대 용해된 산(예컨대 HCl, HBr, H_2SO_4, 아세트산)을 포함하는 수성 또는 알콜 용매(예컨대 물, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올, 또는 이들의 임의의 혼합물) 중에서 또는 순수 산성 용매(예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산) 중에서 실시할 수 있다. 일부 구체예에서, 생성물이 잘 용해되지 않는 용매를 사용하여 수율을 개선시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 용매로서 순수 아세트산을 사용하여 수율을 개선시킨다.

[0312] 일부 구체예에서, 방법 1I, 2I, 1J, 2J, 또는 5.1-5.52 또는 6.1-6.102 중 어느 것은, 염기의 존재 하에서 화

학식 1C 또는 2C의 화합물의 피페리딘 아민을 보호제로 보호하는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1D 또는 2D의 화합물을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있으며:



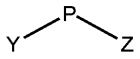
[0313]

[0314] [식 중,

[0315] (i) A는 Br, Cl 및 I에서 선택되고;

[0316] (ii) B는 상기 정의된 바의 보호기임);

[0317] 상기 보호제는 하기 일반식의 화합물이고:



[0318]

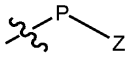
[0319] 식 중,

[0320] (i) Y는 할로겐, 이미다조일, 벤조트리아졸, N-(옥시)숙신이미드, 알콕시, -O-알킬아릴 또는 -O-아릴이고;

[0321] (ii) Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 -OR이며, 여기서 R은 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고;

[0322] (iii) P는 $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)O- 또는 $S(O)_2$이다.

[0323] 화학식 1C 또는 2C의 화합물과의 반응을 위한 적절한 보호제의 예는 벤질옥시카르보닐 클로라이드(Cbz-Cl), 트리페닐메틸 클로라이드, 에틸 클로로포르메이트, *t*-부톡시카르보닐 무수물(Boc_2O), 벤질 *N*-숙신이미딜 카르보네이트, 또는 벤조일 할라가드(예컨대 벤조일 클로라이드 또는 브로마이드), (벤질옥시카르보닐)-벤조 트리아졸, 벤질 할라이드(예컨대 벤질 클로라이드 또는 브로마이드), 1-아렌 설포닐 클로라이드 또는 톨루엔 설포닐 클로라이드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 보호기의 다른 예는 p-메톡시벤질 클로라이드, p-메톡시벤질 브로마이드 또는 p-메톡시벤즈알데히드를 사용하여 제조될 수 있는 p-메톡시벤질이다. 본원에 개시된 보호제는 철저한 것은 아니다. 아민 보호제의 추가의 예에 대해서는, 이 주제에 대한 다수의 일반적인 서적, 예컨대 그의 개시를 본원에서 참고로 인용하는 Theodora Green에 의한 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis"(출판사: John Wiley & Sons)]을 참조하라. 화학식 1C 또는 2C의 화합물에 보호제를 첨가시, 생성되는 화합물 1D 또는 2D의 치환기 B는 따라서 하기 일반식을 갖는다:



[0324]

[0325] 식 중,

[0326] (i) Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 -OR이고, 여기서 R은 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고;

[0327] (ii) P는 $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)O- 또는 $S(O)_2$이다.

[0328] 이 구체예의 보호 단계는 일반적으로 염기, 예컨대 부틸 리튬 또는 금속 수소화물(예컨대 수소화칼륨); 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 비카르보네이트, 카르보네이트, 또는 수산화물(예컨대 탄산칼륨 또는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 또는 수산화나트륨), 또는 유기 아민(예컨대 트리에틸아민)의 첨가를 필요로 한다. 바람직하게는, 화학식 1D 또는 2D의 화합물의 보호제는 에틸 클로로포르메이트 또는 BOC 무수물이다. 특히 바람직한 구체예에서, 상기 보호제는 에틸 클로로포르메이트이고, 상기 염기는 트리에틸아민 또는

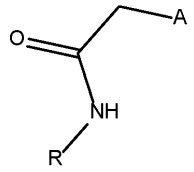
수산화나트륨이다.

[0329] 일부 구체예에서, 화학식 1C 또는 2C의 화합물의, 화학식 1D 또는 2D의 화합물로의 전환은 물과 THF의 혼합물 중에서의 에틸 클로로포르메이트 및 수산화나트륨으로의 처리를 포함한다.

[0330] 일부 구체예에서, 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 피페리딘 질소의 보호 절차는 우선 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 염, 예컨대 만델산 염의 적절한 염기로의 중화 후, 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 유리 염기의 단리, 분리, 또는 정제를 수반할 것이다. 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 피페리딘 질소의 보호에 적합한 시약을 그 다음 적절한 염기와 함께 첨가하여 화학식 1D 또는 2D의 화합물을 얻는다. 중화에 사용되는 염기는 보호 반응에 사용되는 염기일 수 있거나 아닐 수 있다. 다른 구체예에서, 단일 단계로 화학식 1D 또는 2D의 화합물에 도달하기 위해, 화학식 1C 또는 2C의 화합물의 염(예컨대 만델레이트 염)을 과잉 염기의 존재 하에 적절한 보호 시약으로 처리한다. 따라서, 유리 염기 형성 및 아실화 반응은 이들 구체예와 동시에 수행한다. 바람직하게는 염기는 수산화나트륨이다.

[0331] 일부 구체예에서, 방법 1I, 2I, 1J, 2J, 또는 5.1-5.52 또는 6.1-6.102 중 어느 것은, 상기 본원에 기재된 바의 화학식 1D 또는 2D의 화합물을

[0332] (a) 일반식

[0333] 

[0334] [식 중,

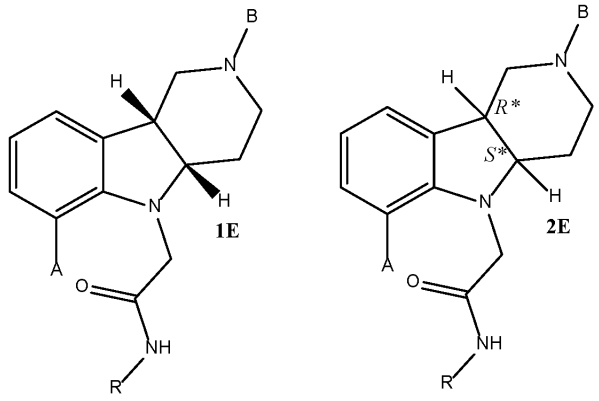
[0335] (i) A = Cl, F, Br 또는 I이고;

[0336] (ii) R은 H 또는 C_{1-4}알킬임]

[0337] 의 친핵성 알킬 할라이드, 및

[0338] (b) 염기

[0339] 로 N-알킬화시키는 단계를 포함하는, 유리 또는 염 형태의 하기 화학식 1E 또는 2E의 화합물의 제조 단계를 더 포함할 수 있다:

[0340] 

[0341] 식 중,

[0342] (i) A는 Br, Cl 및 I에서 선택되고;

[0343] (ii) R은 H 및 C_{1-4}알킬(예컨대 메틸)에서 선택되며;

[0344] (iii) B는 상기 정의된 바의 보호기이다.

[0345] 화학식 1D 및 2D의 화합물의 알킬화에 적절한 친핵성 알킬 할라이드의 예는 2-클로로아세트아미드, 2-브로모아

세트아미드, *N*-C_{1-4}알킬 2-클로로아세트아미드(예컨대 *N*-메틸 2-클로로아세트아미드), 및 *N*-C_{1-4}알킬 2-브로모아세트아미드(예컨대 *N*-메틸 2-브로모아세트아미드)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 상기 알킬화에 유용한 염기의 예는 유기 염기, 예컨대 아민 염기(예컨대 암모니아, 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민 또는 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-논-5-엔(DBN), 1,5-디아자비시클로[5.4.0]운덱-5-엔(DBU)); 또는 무기 염기, 예컨대 수소화물(예컨대 수소화나트륨, 수소화리튬 또는 수소화칼륨), 알콕시드(예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬 *t*-부톡시드 및 K(OAr), Na(OAr)), 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 카르보네이트, 비카르보네이트, 포스페이트 또는 수산화물(예컨대 나트륨, 마그네슘, 칼슘, 칼륨, 세슘 또는 바륨 카르보네이트, 비카르보네이트, 수산화물 또는 포스페이트)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 임의로, 이러한 N-알킬화 반응은 요오드화물 공급원, 예컨대 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨, 바람직하게는 요오드화칼륨의 존재 하에 달성될 수 있다. 특정 구체예에서, 알킬화는 디메틸아세트아미드 용매 중 N,N'-디이소프로필에틸아민 및 요오드화칼륨의 존재 하에 2-클로로아세트아미드 또는 *N*-메틸 2-클로로아세트아미드를 사용하여 실시할 수 있다. 적절한 용매는 또한 아세토니트릴, 디옥산, 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드를 포함한다.

[0346] 다른 양태에서, 본 개시는 실질적으로 순수한 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 포함하는 활성 약학 조성물(활성 약학 성분, 즉, API)을 제공한다. 이 양태의 추가의 구체예에서, 본 개시는 하기를 제공한다:

[0347] 7.1 약학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 포함하는 활성 약학 조성물(활성 약학 성분)로서, 조성물은 적어도 97 중량%의 상기 화합물(염 형태로서 측정)을 포함하는 활성 약학 조성물(활성 약학 성분).

[0348] 7.2 화합물은 화학식 1J의 화합물이며, 식 중, R은 메틸이고, Q는 3-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸인 조성물 7.1.

[0349] 7.3 상기 화합물은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태, 예컨대 적어도 97% e.e., 또는 적어도 98% e.e, 또는 적어도 98.5% e.e., 또는 적어도 99% e.e., 최대 100% e.e.인 조성물 7.2.

[0350] 7.4 조성물은 적어도 98%, 적어도 98.5% 또는 적어도 99.0 중량%(염 형태로서 측정)의 화합물을 포함하는 조성물 7.2 또는 7.3.

[0351] 7.5 화합물은 토실레이트 또는 히드로클로라이드 염 형태(예컨대 모노-, 디- 또는 트리-토실레이트 염 형태, 또는 모노-, 디- 또는 트리-히드로클로라이드 염 형태)인 조성물 7.2-7.4 중 어느 것.

[0352] 7.6 화합물은 모노-토실레이트 염 형태(즉, 조성물은 적어도 97 중량%의 모노-토실레이트 염 형태의 화합물을 포함함)인 조성물 7.5.

[0353] 7.7 화합물은 모노-토실레이트 염 형태이고, 조성물은 적어도 98%, 적어도 98.5% 또는 적어도 99.0 중량%(모노-토실레이트 염으로서 측정)의 화합물을 포함하는 조성물 7.6.

[0354] 7.8 화합물은 결정질 염 형태인 조성물 7.1 내지 7.7 중 어느 것.

[0355] 7.9 조성물은 임의의 화학식 1A, 1B, 1C, 1D, 2D, 1E, 2E, 1F, 2F, 1H, 2H, 1I 또는 2I의 화합물 각각을 0.50 중량% 이하, 예컨내 각각을 0.40 중량% 이하 또는 각각을 0.30 중량% 이하 포함하는 조성물 7.1 내지 7.7 중 어느 것.

[0356] 7.10 조성물은 0.25 중량% 이하의 화학식 1I 또는 2I의 화합물(식 중, R은 메틸임)을 포함하는 조성물 7.1 내지 7.8 중 어느 것.

[0357] 7.11 조성물은 50 ppm 이하의 구리, 예컨대 40 ppm 이하, 또는 25 ppm 이하, 또는 10 ppm 이하의 구리를 포함하는 조성물 7.1 내지 7.10 중 어느 것.

[0358] 7.12 조성물은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 1종의 화합물을 포함하는 조성물 7.1 내지 7.11 중 어느 것.

[0359] 7.13 조성물은 적어도 0.005 중량 중량% 및 0.5 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 1종의 화합물과 혼합된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 포함하는 조성물 7.1 내지 7.11 중 어느 것.

[0360] 7.14 조성물은 적어도 0.005 중량 중량% 및 0.5 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M,

1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 2종 또는 적어도 3종 또는 적어도 4종의 화합물과 혼합된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 포함하는 조성물 7.1 내지 7.11 중 어느 것.

[0361] 7.15 조성물은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 1K, 1L, 1M, 1N, 1O, 1P, 및 2Q의 화합물 각각, 예컨대 적어도 0.01 중량% 및 0.5 중량% 미만의 상기 화합물 각각과 혼합된 화학식 1J의 화합물을 포함하는 조성물 7.1 내지 7.11 중 어느 것.

[0362] 7.16 조성물은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 및 2Q의 화합물 각각, 예컨대 적어도 0.01 중량% 및 0.5 중량% 미만의 상기 화합물 각각과 혼합된 화학식 2J의 화합물을 포함하는 조성물 7.1 내지 7.11 중 어느 것.

[0363] 7.17 조성물은 약 0.01-0.80 중량%의 화학식 1K의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 1L의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 1M의 화합물, 및/또는 0.01-0.60 중량%의 화학식 1N의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 1O의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.45 중량%의 화학식 1P의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 1Q의 화합물과 혼합된 화학식 1J의 화합물을 포함하는 조성물 7.1 내지 7.11 중 어느 것.

[0364] 7.18 조성물은 약 0.01-0.80 중량%의 화학식 2K의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 2L의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 2M의 화합물, 및/또는 약 0.01-0.60 중량%의 화학식 2N의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 2O의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.45 중량%의 화학식 2P의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 2Q의 화합물과 혼합된 화학식 2J의 화합물을 포함하는 조성물 7.1 내지 7.11 중 어느 것.

[0365] 7.19 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서, 기 R은 메틸이고, 기 Q는 -(C=O)-인 조성물 7.12 내지 7.19 중 어느 것.

[0366] 7.20 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 방법 1J, 2J 또는 6.1-6.102 중 어느 것, 또는 방법 1K, 2K 또는 8.1-8.49 중 어느 것에 따라 제조된 화합물인 조성물 7.1 내지 7.19 중 어느 것.

[0367] 다른 양태에서, 본 개시는 1종 이상의 약학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 용매와 혼합된 조성물 7.1-7.20 중 어느 것에 따른 활성 약학 조성물(활성 약학 성분)을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 정제, 캡슐, 캐플릿, 분말, 웨이퍼, 겔 또는 멸균 주사 가능한 용액으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 경구 붕해 정제이다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 예컨대 근육내 또는 피하 투여를 위한 장기간 작용하는 주사 가능한 조성물이다. 일부 구체예에서, 약학 조성물은 등가 유리 염기의 중량에 의해 측정시 1 내지 60 mg(예컨대 경구 섭취된 제형의 경우 20-60 mg, 또는 20-40 mg, 또는 40-60 mg, 예컨대 경구의 빠르게 용해되는 제형의 경우 1-30 mg, 또는 5-20 mg, 또는 5-15 mg 또는 1-10 mg)의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 포함한다.

[0368] 특정 구체예에서, 약학 조성물은 등가의 유리 염기의 중량에 의해 측정시40-42 mg의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 포함하고; 예컨대 약학 조성물은 60 mg의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 포함하며, 여기서 R은 메틸이고, Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸이며, 화합물은 모노토실레이트 산부가염 형태이다.

[0369] 다른 구체예에서, 본 개시는 화학식 1J 또는 2J의 화합물, 또는 3.1-3.15 또는 4.1-4.15 중 어느 것을 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 여기서 화합물은 톨루엔설폰산 및 적어도 1종의 부형제, 희석제 또는 용매와 혼합된다. 예컨대 일부 구체예에서, 약학 조성물은 톨루엔설폰산과 혼합된 톨루엔설폰산 부가염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 톨루엔설폰산은 적어도 1 몰당량의 양 내지 조성물에 존재하는 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 양, 예컨대 약 1 몰당량, 또는 1-1.15 몰당량, 1-1.5 몰당량, 또는 1-2 몰당량으로 존재한다. 조성물은 예컨대 정제, 캡슐 또는 경구 용해 정제와 같은 고체 경구 제형일 수 있다. 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 바람직하게는 R은 메틸이고 Q는 4-(4-플루오로페닐)-4-옥소부틸인 화합물이다.

[0370] 약학 조성물에 대한 적절한 부형제, 희석제 및 용매의 예는 하기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴레이트/메틸 아크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMC-P), 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜/폴리비닐 아세테이트/폴리비닐카프로락탐 공중합체, 토코페롤, 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 프로필 갈레이트(OPG), 아스코르브산, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), tert-부틸히드로퀴논(TBHQ), 카로티노이드, 글루타티온, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 에틸렌디아민테

트라아세테이트, 시스테인, 메티오닌, 세사몰, 시트르산 및 계면 활성제(예컨대 음이온성, 양이온성, 쌍성 이온성 또는 중성 계면 활성제). 일반적으로, 적절한 부형제는 하기 카테고리로부터 선택될 수 있다: (a) 희석제/충전제(예컨대 셀룰로오스 또는 미세결정질 셀룰로오스(예컨대 규화 미세결정질 셀룰로오스), 만니톨, 락토오스 일수화물, 인산이칼슘 또는 이소말트), (b) 결합제(예컨대 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 코포비돈), (c) 붕해제(예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 또는 크로스카멜로오스 나트륨), (d) 윤활제(예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 글리세릴 모노스테아레이트), (e) 활택제(예컨대 이산화규소 또는 탈크), (f) 발포제, (g) 중합체, (h) 가소제, (i) 건조제 또는 데시컨트, (j) 보습제(예컨대 폴리올), (k) 습윤제, (l) 산화방지제(예컨대 BHT, 시트르산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산 또는 나트륨 메타비설파이트), (m) 증점제(예컨대 겔화제), (n) 계면 활성제, (o) 버퍼, (p) 감미제 또는 향료, 및 (q) 염료 또는 착색제.

[0371] 본원에서 사용되는 바의, "활성 약학 조성물"은 인간 또는 동물 피험체의 신체에 투여하기 위한 약학 조성물에 혼입되도록 의도된 활성 약학 성분(API)을 지칭한다. 이렇게 API는 활성 의약 화합물(예컨대 화학식 1J 또는 2J의 화합물) 및 합성으로 인한 임의의 부수적 불순물로만 이루어진다. 대조적으로, "약학 조성물"은 1종 이상의 부형제, 희석제 또는 용매와 혼합된 API를 포함한다. 적절한 부형제, 희석제 및 용매는 당업계에 공지되어 있으며, 결합제, 붕해제, 중합체, 당, 충전제, 감미제, 접착제, 버퍼, 방출 조절제, 보호 코팅(예컨대 위 코팅), 착색제, 향료 및 액체 담체(물, 에탄올, 글리세롤, 소르비톨, 프로필렌 글리콜 등 포함)를 포함한다.

[0372] 다른 양태에서, 본 개시는 (적합한 바의) 화학식 1J의 화합물, 또는 3.1-3.15 중 어느 것의 제조 방법(방법 1K)을 제공하며, 여기서 화학식 1J의 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태이고, 방법은 (a) 유리 형태 또는 염 형태의 화학식 1J의 화합물을, 약학적으로 허용되는 염 형태(예컨대 상이한 염 형태), 예컨대 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태)의 화학식 1J의 화합물(또는 3.1-3.15 중 어느 것)로 전환시키는 단계를 포함한다. 따라서, 예컨대 단계 (a)는 약학적으로 허용되지 않는 염 형태의 화학식 1J의 화합물을, 약학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 1J의 화합물로 전환시키는 것을 수반할 수 있다. 대안적으로, 단계 (a)는 덜 선호되는 약학적으로 허용되는 염 형태(예컨대 히드로클로라이드)의 화학식 1J의 화합물을 더 선호되는 약학적으로 허용되는 염 형태(예컨대 토실레이트)로 전환시키는 것을 수반할 수 있다. 일부 구체예에서, 단계 (a)는 모노토실레이트 염 형태의 화학식 1J의 화합물을, 디-토실레이트 염 형태의 화학식 1J의 화합물로 전환시키는 것을 수반할 수 있다.

[0373] 다른 양태에서, 본 개시는 (적합한 바의) 화학식 2J의 화합물 또는 4.1-4.15 중 어느 것의 제조 방법(방법 2K)을 제공하며, 여기서 화학식 2J의 화합물은 약학적으로 허용되는 염 형태이고, 방법은 (a) 유리 형태의 또는 염 형태의 화학식 2J의 화합물을, 약학적으로 허용되는 염 형태(예컨대 상이한 염 형태), 예컨대 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태)의 화학식 2J의 화합물(또는 4.1-4.15 중 어느 것)로 전환시키는 단계를 포함한다. 따라서, 예컨대 단계 (a)는 약학적으로 허용되지 않는 염 형태의 화학식 2J의 화합물을, 약학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 2J의 화합물로 전환시키는 것을 수반할 수 있다. 대안적으로, 단계 (a)는 덜 선호되는 약학적으로 허용되는 염 형태(예컨대 히드로클로라이드)의 화학식 2J의 화합물을, 더 선호되는 약학적으로 허용되는 염 형태(예컨대 토실레이트)로 전환시키는 것을 수반할 수 있다. 일부 구체예에서, 단계 (a)는 모노토실레이트 염 형태의 화학식 2J의 화합물을, 디-토실레이트 염 형태의 화학식 2J의 화합물로 전환시키는 것을 수반할 수 있다.

[0374] 모든 측면에서, 방법 1K 및 2K의 단계 (a)는 각각 방법 1J 및 2J의 단계 (e) 또는 단계 (f)에 대한 상기 설명에 따라 실시할 수 있다. 예컨대 방법 1K 또는 2K의 단계 (a)는 유리 염기 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 전환시키는 것을 수반하는 경우, 그 다음 방법은 각각 방법 1J 또는 2J의 단계 (e)에 대한 상기 설명에 따라 실시할 수 있다. 방법 1K 또는 2K의 단계 (a)가 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 상이한 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 전환시키는 것을 수반하는 경우, 그 다음 방법은 각각 방법 1J 또는 2J의 단계 (f)에 대한 상기 설명에 따라 실시할 수 있다.

[0375] 방법 1K 및 2K의 추가의 구체예에서, 본 개시는 하기를 제공한다:

[0376] 8.1 방법은 유리 염기 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 시작하고, 방법은 유리 염기 형태의 상기 화학식 1J 또는 2J의 화합물을, 약학적으로 허용되는 염 형태, 예컨대 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태, 예컨대 모노-토실레이트 및/또는 디-토실레이트 염 형태)의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 전환시키는 단계 (a)를 포함하는 방법 1K 또는 2K.

[0377] 8.2 단계 (a)는 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 염기 형태를 1종 이상의 유기 용매 중에서, 또는 수중에서,

또는 이들의 혼합물 중에서, 적합한 산과 반응시켜 수행하는 방법 8.1.

[0378] 8.3 방법은 염 형태, 예컨대 산부가염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 시작하고, 방법은 염 형태의 상기 화학식 1J 또는 2J의 화합물을, 상이한 염 형태, 예컨대 상이한 산부가염 형태(예컨대 토실레이트 염 형태, 예컨대 모노-토실레이트 및/또는 디-토실레이트 염 형태)인, 약학적으로 허용되는 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 전환시키는 단계 (a)를 포함하는 방법 1K 또는 2K.

[0379] 8.4 단계 (a)는 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 염 형태를 1종 이상의 유기 용매 중에서, 또는 수중에서, 또는 이들의 혼합물 중에서, 적합한 산과 반응시켜 수행하는 방법 8.3.

[0380] 8.5 단계 (a)의 적합한 산은 톨루엔설폰산인 방법 8.2, 또는 8.4.

[0381] 8.6 톨루엔설폰산의 양은 0.9 내지 3.2 당량, 0.9 내지 2.2 당량, 0.9 내지 1.2 당량, 예컨대 0.95 내지 1.10 당량, 또는 0.95 내지 1.05 당량, 또는 약 1.0 당량, 예컨대 0.89 내지 1.1 당량인 방법 8.5.

[0382] 8.7 단계 (a)에 대한 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, 이소부탄올, n-부탄올, t-부탄올, 물, 메틸 tert-부틸 에테르, 디옥산, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0383] 8.8 단계 (a)에 대한 용매는 실질적으로 이소프로판올, 예컨대 적어도 70 부피%의 이소프로판올, 또는 적어도 80 부피%의 이소프로판올, 또는 적어도 90 부피%의 이소프로판올을 포함하는 방법 8.7.

[0384] 8.9 단계 (a)에 대한 용매는 본질적으로 이소프로판올 및 메틸 tert-부틸 에테르, 예컨대 적어도 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피%의 이소프로판올로, 그리고 나머지는 본질적으로 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어지는 방법 8.8.

[0385] 8.10 방법은 약학적으로 허용되는 산부가염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0386] 8.11 산부가염 형태는 토실레이트 염 형태(예컨대 모노-토실레이트, 디-토실레이트 또는 트리-토실레이트 염 형태, 또는 이들의 혼합물)인 방법 8.10.

[0387] 8.12 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 염 형태는 톨루엔설폰산 부가염 형태(예컨대 모노토실레이트)이고, 단계 (a) 후의 화학식 1J 또는 2J의 화합물은 톨루엔설폰산 부가염 형태(예컨대 디-토실레이트)와 상이한 방법 8.3-8.12 중 어느 것.

[0388] 8.13 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 염 형태는 히드로클로라이드 산부가염 형태(예컨대 모노-HCl 또는 디-HCl)이고,단계 (a) 후의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 염 형태는 톨루엔설폰산 부가염 형태(예컨대 모노토실레이트 또는 디-토실레이트)인 방법 8.3-8.12 중 어느 것.

[0389] 8.14 방법은 단계 (a) 후에, (단계 (a)로부터의) 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 초기 형성된 화합물의 적절한 용매로부터의 결정화 및/또는 재결정화의 단계 (b)에 의해, 동일한 염 형태의 결정화된 또는 재결정화된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 얻는(예컨대 결정화의 1회 또는 2회 또는 그 이상의 라운드를 더 높은 순도의 달성을 위해 사용할 수 있음) 단계를 더 포함하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0390] 8.15 임의의 1회 이상의 결정화에 적절한 결정화 용매는 에탄올, 이소프로판올, 물, 메틸 tert-부틸 에테르, 또는 이들의 혼합물, 예컨대 이소프로판올로부터의 제1 결정화 및 이소프로판올/물로부터의 제2 재결정화를 포함하는 방법 8.14.

[0391] 8.16 임의의 1회 이상의 결정화에 적절한 결정화 용매는 이소프로판올 및 물을, 임의로 90:10 내지 99:1, 예컨대 95:5 내지 99:1, 또는 97:3 내지 99:1 또는 약 98:2의 부피 비로 포함하는 방법 8.15.

[0392] 8.17 재결정화는 씨드 결정(예컨대 방법의 생성물의 씨드 결정)의 첨가를 포함하는 방법 8.14 내지 8.16 중 어느 것.

[0393] 8.18 방법은 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 시작하고, 방법은 상기 기재된 바의 단계 (a) 전에, 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 염 형태를 유리 염기 형태로 전환시키는 단계, 및 그 후 상기 기재된 바의 단계 (a)에 따라 상기 유리 염기 형태를 염 형태로 전환시키는 단계를 더 포함하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0394] 8.19, 이전 단계는 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 염 형태를 적절한 용매 중에서 적절한 염기로 처리하는

단계를 더 포함하는 방법 8.18.

[0395] 8.20 적절한 염기는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 무기 염기, 예컨대 수산화물, 산화물, 카르보네이트 또는 비카르보네이트인 방법 8.19.

[0396] 8.21 염기는 NaOH, KOH, LiOH, $Ca(OH)_2$, $Mg(OH)_2$, CaO, MgO, Na_2CO_3, K_2CO_3, Li_2CO_3, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, $LiHCO_3$, $CaCO_3$, 및 $MgCO_3$에서 선택되는 방법 8.20.

[0397] 8.22 적절한 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, 이소부탄올, n-부탄올, t-부탄올, THF, 디옥산, 메틸 t-부틸 에테르, 또는 이들의 임의의 조합에서 선택되는 방법 8.19, 8.20 또는 8.21.

[0398] 8.23 초기 염 형태는 산부가염 형태, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 설페이트, 포스페이트, 메탄설포네이트, 또는 톨루엔설포네이트(예컨대 모노토실레이트 또는 디-토실레이트)인 방법 8.18-8.22 중 어느 것.

[0399] 8.24 단계 (a) 후의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 염 형태는 톨루엔설폰산 부가염 형태(예컨대 모노토실레이트 또는 디-토실레이트)인 방법 8.18-8.22 중 어느 것.

[0400] 8.25 방법은 유리 염기 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 시작하고, 방법은 상기 기재된 바의 단계 (a) 전에, 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 유리 염기 형태를 중간체 염 형태로 전환시키는 단계, 및 그 후 상기 중간체 염 형태를 상기 기재된 바의 단계 (a)에 따른 최종 염 형태로 전환시키는 단계를 더 포함하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0401] 8.26 초기 염 형태는 산부가염 형태, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 설페이트, 포스페이트, 메탄설포네이트, 또는 톨루엔설포네이트(예컨대 모노토실레이트)인 방법 8.25.

[0402] 8.27 이전의 단계는, 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 초기 유리 염기 형태를 1종 이상의 유기 용매 중에서, 또는 수중에서, 또는 이들의 혼합물 중에서, 적합한 산과 반응시켜 중간체 염 형태를 얻음으로써 수행하는 방법 8.25 또는 8.26.

[0403] 8.28 이전 단계용 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, 이소부탄올, n-부탄올, t-부탄올, THF, 디옥산, 메틸 t-부틸 에테르, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 방법 8.22, 8.23 또는 8.24.

[0404] 8.29 적합한 산은 톨루엔설폰산인 방법 8.27 또는 8.28.

[0405] 8.30 단계 (a) 후의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 염 형태는 톨루엔설폰산 부가염 형태(예컨대 모노토실레이트 또는 디-토실레이트)인 방법 8.25-8.29 중 어느 것.

[0406] 8.31 방법은 고체 형태의, 예컨대 고체 비정질 형태 또는 고체 결정질 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0407] 8.32 방법은 안정한 결정질 염 형태의, 예컨대 안정한 결정질 토실레이트 염 형태(예컨대 모노-토실레이트, 디-토실레이트 또는 트리-토실레이트 염 형태)의 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0408] 8.33 방법은 안정한 결정질 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 시작하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0409] 8.34 방법은 안정한 결정질 톨루엔설폰산 부가염 형태(예컨대 모노-토실레이트, 디-토실레이트 또는 트리-토실레이트 염 형태)의 화학식 1J 또는 2J의 화합물로 시작하는 방법 8.33.

[0410] 8.35 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을, 모든 다른 입체이성질체에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 95% 초과, 최대 100%의 시스 입체이성질체로 제공하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0411] 8.36 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태로, 예컨대 적어도 90% e.e.로, 바람직하게는 적어도 95% e.e.로, 또는 적어도 97% e.e.로, 또는 적어도 99% e.e.로, 또는 적어도 99.5% e.e.로, 또는 적어도 99.9% e.e.로, 최대 100% e.e.로 제공하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0412] 8.37 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 예컨대 HPLC에 의해 측정시 실질적으로 순수한 형태로, 예컨대 95%

초과의 순수한 형태, 또는 97% 초과, 98% 초과, 98.5% 초과, 99% 초과, 99.5% 초과 또는 99.9% 초과의 순수한 형태로, 최대 100%의 순수한 형태로 제공하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0413] 8.38 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을, 약 50 ppm 미만의 구리, 또는 약 10 ppm 미만의 구리, 또는 약 5 ppm 미만의 구리를 갖는 형태로 제공하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0414] 8.39 방법은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 1종의 화합물과 혼합된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 내지 8.38 중 어느 것.

[0415] 8.40 방법은 적어도 0.01 중량 중량% 및 0.5 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 1종의 화합물과 혼합된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 8.39.

[0416] 8.41 방법은 적어도 0.01 중량 중량% 및 0.5 중량% 미만의, 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서 선택되는 적어도 2종 또는 적어도 3종 또는 적어도 4종의 화합물과 혼합된 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 제공하는 방법 8.39.

[0417] 8.42 방법은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 1K, 1L, 1M, 1N, 1O, 1P, 및 2Q의 화합물 각각, 예컨대 적어도 0.01 중량% 및 0.5 중량% 미만의 상기 화합물 각각과 혼합된 화학식 1J의 화합물을 제공하는 방법 8.39.

[0418] 8.43 방법은 적어도 0.001 중량% 및 1 중량% 미만의, 화학식 2K, 2L, 2M, 2N, 2O, 2P, 및 2Q의 화합물 각각, 예컨대 적어도 0.0005 중량% 및 0.5 중량% 미만의 상기 화합물 각각과 혼합된 화학식 2J의 화합물을 제공하는 방법 8.39.

[0419] 8.44 방법은 약 0.01-0.80 중량%의 화학식 1K의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 1L의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 1M의 화합물, 및/또는 약 0.01-0.60 중량%의 화학식 1N의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 1O의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.45 중량%의 화학식 1P의 화합물, 및/또는 약 0.0005-0.30 중량%의 화학식 1Q의 화합물과 혼합된 화학식 1J의 화합물을 제공하는 방법 8.39.

[0420] 8.45 방법은 약 0.01-0.80 중량%의 화학식 2K의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 2L의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 2M의 화합물, 및/또는 약 0.01-0.60 중량%의 화학식 2N의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.40 중량%의 화학식 2O의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.45 중량%의 화학식 2P의 화합물, 및/또는 약 0.005-0.30 중량%의 화학식 2Q의 화합물과 혼합된 화학식 2J의 화합물을 제공하는 방법 8.39.

[0421] 8.46 화학식 1K 또는 2K, 1L 또는 2L, 1M 또는 2M, 1N 또는 2N, 1O 또는 2O, 1P 또는 2P, 및 1Q 또는 2Q의 화합물에서, 기 R은 메틸이고, 기 Q는 -(C=O)-인 방법 8.39-8.45 중 어느 것.

[0422] 8.47 방법은 모노-토실레이트 염 형태의, 예컨대 고체 결정질 모노-토실레이트 염 형태의 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 단리 및/또는 정제를 포함하고, 방법은 화학식 1J 또는 2J의 화합물을 적어도 1 몰당량의 톨루엔설폰산과 배합하는 단계를 더 포함하는 방법 1K 또는 2K, 또는 8.1 및 이하 중 어느 것.

[0423] 8.48 용매는 물 및/또는 알콜 용매(예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올) 및/또는 케톤 용매(예컨대 아세톤, 2-부타논, 2-펜타논, 3-펜타논, 시클로헥사논, 시클로펜타논) 및/또는 에테르 용매(예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 메틸 tert-부틸 에테르), 및/또는 탄화수소 용매(예컨대 헥산, 펜탄, 시클로헥산, 시클로펜탄) 또는 이들의 임의의 조합인 방법 8.47.

[0424] 8.49 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 모노-토실레이트 염은 전체적으로 또는 부분적으로 화학식 1J 또는 2J.1의 비스-토실레이트 염으로 전환시키는 방법 8.47 또는 8.48.

[0425] 본원에 기재된 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기재되고 예시된 방법 및 이와 유사한 방법 및 화학 분야에 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 본 명세서에 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 기간 및 워크업 절차를 포함하여 제안된 모든 반응 조건이 당업자에 의해 쉽게 인식되어야 하는 해당 반응의 조건 표준으로 선택됨을 이해해야 한다. 따라서, 때때로, 본 명세서에 기재된 것보다 더 길거나 더 짧은 시간 동안 또는 상승된 온도에서 실행하기 위해 임의의 반응이 필요할 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자는 분자의 다양한 부분에 존재하는 작용기가 제안된 시약 및 제안된 반응과 양립할 수 있어야 한다는 것을 이해한다. 상업적으로 이용 가능하지 않은 경우, 이들 공정을 위한 출발 물질은 공지된 화합물

의 합성과 비슷하거나 유사한 기술을 사용하여 화학 분야에서 선택되는 절차에 의해 제조될 수 있다. 본 명세서에 인용된 모든 참고 문헌은 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0426] 본 명세서에서 사용되는 용어는, 구체예를 위해 특별히 정의되지 않는 한, 일반적으로 다음과 같이 정의된다.

[0427] 어구 "약학적으로 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하며, 여기서 모화합물은 그의 산 또는 염기 부가염을 제조함으로써 개질된다. 약학적으로 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 광산 또는 유기산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용되는 염은 예컨대 비독성 무기 또는 유기산으로부터 형성된 모화합물의 통상적인 무독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예컨대 이러한 통상적인 무독성 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 설팜산, 인산, 질산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 염; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팜산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄디설폰산, 옥살산, 이세티온산 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0428] 본 발명의 약학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물 중에서 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있고; 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적절한 염의 목록은 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418)에서 찾을 수 있으며, 그의 개시는 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 개시의 화합물은 1개 이상의 염기성 질소 원자를 갖는다. 예컨대 화학식 1J 및 2J의 화합물은 각각 3개의 염기성 질소 원자(2개의 N-아릴피페라진 질소 및 1개의 지방족 피페리딘 질소)를 갖는다. 피페리딘 질소는 2개의 피페라진 질소보다 더 염기성인 것으로 이해된다. 또한, 이들 질소 원자 중 임의의 하나 또는 둘 또는 모두는 반응에서 제공된 산에 대한 유리 염기의 몰비에 따라 일양성자, 이양성자성 또는 삼양성자성 브뢴스테드 산의 산성 수소와 산 부가염을 형성할 수 있는 것으로 이해된다. 결과적으로, "산 부가염"과 같은 용어가 본 개시에서 사용되는 경우, 이러한 용어는 가능한 임의의 이러한 염 및 이들의 조합을 지칭한다. 예컨대 화학식 1J 또는 2J의 화합물의 "토실레이트 염 형태"라는 용어는 상기 화합물의 모노-토실레이트 염, 디-토실레이트 염 또는 트리-토실레이트 염, 또는 이들의 임의의 혼합물을 지칭할 수 있다. 유사하게, 화학식 1I 또는 2I의 화합물의 "히드로클로라이드 형태"라는 용어는 상기 화합물의 모노-히드로클로라이드, 디-히드로클로라이드 또는 트리-히드로클로라이드, 또는 이들의 임의의 혼합물을 지칭할 수 있다. 본 명세서에 개시된 다른 모든 산 부가염 형태도 마찬가지이다.

[0429] 용어 "알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 모두 포함하는 것으로 의도되며; 예컨대 "C_1-C_4 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0430] 본원에서 사용된 "할로", "할로겐" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다. 따라서, "알킬 할라이드"는 요오드화메틸 또는 요오도부탄과 같은 상기 정의된 바와 같은 알킬기에 부착된 할로겐기를 지칭한다.

[0431] "시클로알킬"은 1개 이상의 지방족 고리를 포함하는 단환 또는 다환 고리계를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐 등을 포함한다. 시클로알킬이 다환계인 경우, 이러한 계는 방향족, 비방향족, 헤테로방향족 또는 헤테로비방향족 고리에 융합된 지방족 고리를 함유할 수 있다. 이러한 예는 옥타히드로-1H-인덴, 2,3-디히드로-1H-인덴 및 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린을 포함한다.

[0432] 본 명세서에서 용어 "헤테로시클로알킬"은 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 1개 이상의 지방족 고리를 포함하는 단환 또는 다환계를 지칭한다. 따라서, 헤테로시클로알킬은 피페리디닐, 피페라지닐, 2-피롤리도닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아진일, 2H-피롤릴 또는 1,2,3,4-테트라히드로-1,8-나프티리딘을 지칭할 수 있다.

[0433] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 1개 이상의 방향족 고리(즉, 4n+2 Pi 전자를 포함하며 n은 정수인 평면 고리)를 포함하는 안정한 5원 내지 7원 단환식 또는 다환식 또는 7원 내지 14원 다환식 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 따라서 용어 "아릴"은 페닐, 나프틸 및 이들의 유도체를 포함한다. 용어 "아릴"은 또한 1개 이상의 방향

족 또는 비방향족 또는 헤테로방향족 고리(예컨대 2,3-디히드로-1H-인덴)에 융합된 1개 이상의 방향족 고리를 함유하는 다환 고리계를 포함하는 것으로 의도된다.

[0434] 본원에서 사용된 용어 "헤테로환", "헤테로환식 고리" 또는 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 적어도 1개의 헤테로원자를 함유하는 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 안정한 5원 내지 7원 단환식 또는 다환식 또는 7원 내지 14원 다환식 고리를 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, "헤테로환" 또는 "헤테로환식 고리" 또는 "헤테로아릴"은 단일 헤테로방향족 고리 또는 다른 헤테로방향족 고리에 융합된 헤테로방향족 고리 또는 비헤테로방향족 또는 비방향족 고리를 포함할 수 있다. 헤테로환식 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다. 본원에 기재된 헤테로환식 고리는 생성된 화합물이 안정하다면, 탄소 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로환 또는 헤테로아릴 기의 예는 1H-인다졸, 티아졸릴, 푸릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 피롤릴, 인돌 또는 5,6,7,8-테트라히드로퀴놀린을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0435] 본원에서 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자의 정상 원자가가 초과되지 않고 치환으로 안정된 화합물이 생성된다면, 지정된 원자 상의 임의의 1개 이상의 수소가 지정된 기에서의 선택으로 대체됨을 지칭한다. 따라서, 임의로 치환된 알킬은 할로겐, 히드록시, 아미노, 설프히드릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬(예컨대 CH_2Cl, CF_3, CH_3CH_2Br 등), 아미도, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 알콕시, 카르복시, 카르보닐, 실릴, 알킬아미노, 알킬아미도, 니트로, 시아노, 할로, -S(O)-알킬, $-S(O)_2$-알킬, R-시클로알킬, R-헤테로시클로알킬, RC(O)-, RC(O)-OR', RO-, -N(R)(R')를 포함하나 이에 한정되지 않는 지정된 기에서의 선택으로 1개 이상의 수소가 대체되는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭할 수 있으며, 여기서 R 및 R'는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로시클로알킬이다.

[0436] 용어 "분할"은 당업계의 용어이며, 키랄 유기산 또는 염기를 라세미체 혼합물의 성분과 반응시켜 부분입체이성질체 염을 형성하고 예컨대 결정화 기술에 의해 상기 염을 분리하는 것을 포함하는 임의의 수단에 의해 라세미체 혼합물을 그의 거울상이성질체로 분리하는 것을 지칭한다. 용어 "키랄 염 분할"은 키랄산을 사용하여 라세미체 혼합물을 그의 거울상이성질체로 분리하는 것을 지칭한다.

[0437] 용어 "크로마토그래피"는 당업계에 잘 알려져 있으며, 혼합물을 고정상과 상호 작용하고 혼합물의 성분을 에탄올, 메탄올, 아세토니트릴, 물 또는 이들의 혼합물과 같은 이동상으로 용리하여 혼합물의 성분을 분리하는 기술을 지칭한다. 용어 "키랄 크로마토그래피"는 고정상이 키랄인 크로마토그래피를 지칭한다.

[0438] 용어 "키랄산"은 화학식 1B 또는 2B의 화합물과 부분입체이성질체 염을 형성할 수 있는 임의의 광학 활성 산을 지칭한다. 본원에서 용어 "모노 또는 디카르복실산" 또는 "설폰산"은 각각 1개 또는 2개의 카르복실산 작용기 및 설폰산기를 함유하는 임의의 화합물을 지칭한다. 이러한 산의 예는 (+/-)/(R/S) 타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-아세틸) 타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-벤조일) 타르타르산, (+/-)/(R/S)(모노- 또는 디-피발로일) 타르타르산, (+/-)/(R/S) 만델산, (+/-)/(R/S) 아세톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 메톡시페닐 아세트산, (+/-)/(R/S) 히드록시만델산, (+/-)/(R/S) 할로만델산(예컨대 4-플루오로만델산), (+/-)/(R/S) 락트산 및 (+/-)/(R/S) 캄퍼설폰산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0439] 용어 "보호제"는 그의 작용기를 차단하거나 차폐하기 위해 보호가 필요한 원자와 반응하는 임의의 화합물을 지칭한다. 이는 일반적으로 원하지 않는 화학적 개질로부터 보호하기 위해 잠재적으로 반응성인 작용기를 일시적으로 개질하는 데 사용된다. 바람직한 보호제는 반응 조건과 양립할 수 있거나 이에 안정하고 보호가 더 이상 필요하지 않을 때 나중에 쉽게 절단되는 것이다.

[0440] 용어 "보호기"및 "보호성 기"는 합성 형질 전환 동안 반응성 작용성 모이어티를 보호하거나 차폐하는 데 사용되는 제거 가능한 화학기를 지칭한다. 용어 "보호제"는 보호하고자 하는 작용성 모이어티에 보호기를 부착하는 데 사용되는 시약을 지칭한다. 예컨대 보호제 에틸 클로로포르메이트는 보호기 에톡시카르보닐을 부착하기 위해 사용되며, 보호제 BOC-무수물은 보호기 t-부톡시카르보닐을 부착하기 위해 사용된다. 본원에 정의된 보호기는 일반식 -PZ-를 갖는 기를 포함하며, 여기서 Z는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알콕시카르보닐 또는 -OR이고, 여기서 R은 알킬, 아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, P는 $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O) O- 또는 $S(O)_2$이다. 보호기의 예는 벤질옥시카르보닐(Cbz), 트리페닐메틸, 알킬옥시 및 아릴옥시 카르보닐(예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 페녹시카르보닐), 벤질 N-숙신이미딜 카르보닐, 벤조일, 치환된 벤조일, 치환된 벤질옥시카르보닐, 벤질, 치환된 벤질, 및 알킬 및 아릴 설포닐(예컨대 메탄설포닐, 벤젠설포닐, 톨루엔설

포닐)을 포함한다. 추가의 적절한 보호제 및 보호기는 예컨대 Theodora Green에 의한 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis"(출판사: John Wiley & Sons, Fourth Edition, 2007)]에서 찾을 수 있으며, 이의 개시는 그 전체를 본원에서 참고로 포함된다.

[0441] 용어 "탈보호화" 또는 "탈보호화하다" 또는 "탈보호화하기"는 보호기를 제거하거나 절단하는 행위를 지칭한다. 상기 보호기에 대한 탈보호화 조건은 보호기의 선택에 따라 필연적으로 달라지며, 산(예컨대 염산, 황, 인산 또는 트리플루오로아세트산 또는 붕소트리스(트리플루오로아세테이트)와 같은 루이스 산 또는 염기(알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨) 촉매작용 또는 촉매 수소화 조건(예컨대 수소 및 탄소상 팔라듐)을 수반할 수 있다.

[0442] 본원에서 용어 "촉매"는 자체적으로 소비되지 않고 화합물 또는 반응의 반응성에 영향을 미치거나, 유도하거나, 증가시키거나, 영향을 주거나 촉진할 수 있는 임의의 물질 또는 작용제를 지칭한다. "전이 금속 촉매"라는 어구는 d-오비탈에 원자가 전자를 갖는 임의의 금속, 예컨대 주기율표의 3-12족 중 하나에서 선택되는 금속을 지칭한다. 본 발명의 방법에 유용한 촉매는 주기율표 8-11족의 전이 금속의 원자, 이온, 염 또는 착물을 포함한다. "주기율표의 3-12족"은 IUPAC 시스템에 따라 번호가 매겨진 주기율표의 군을 나타낸다. 따라서, 8-11족의 전이 금속은 철, 루테늄, 오스뮴, 코발트, 로듐, 이리듐, 니켈, 팔라듐, 백금, 구리, 은 및 금을 포함한다. 이러한 촉매의 예는 CuI, CuCl, CuBr, $CuBr_2$, 아세트산Cu(II), Cu_2Cl_2, Cu_2O, $CuSO_4$, Cu_2SO_4, Cu, Pd/C, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $(CH_3CN)_2PdCl_2$, $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$, 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐$[Pd(dba)_2]$, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐$[Pd_2(dba)_3]$, Ni(아세틸아세토네이트)$_2$, $NiCl_2[P(C_6H_5)]_2$ 및 Ni(1,5-시클로옥타디엔)$_2$를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 촉매는 일반적으로 반응물에 비해 화학양론적 양 미만의 양으로 사용되지만, 반드시 그런 것은 아니다. 바람직하게는, 반응물에 대해 0.5-20 몰%, 가장 바람직하게는 10 몰%의 전이 금속 촉매가 사용된다.

[0443] 본원에서 용어 "염기"는 아민 염기(예컨대 암모니아, 트리에틸아민, N,N'-디이소프로필에틸아민 또는 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP); 1,5-디아자비시클로[4.3.0]-논-5-엔(DBN), 1,5-디아자비시클로[5.4.0]운덱-5-엔(DBU)); 수소화물(예컨대 수소화나트륨, 수소화리튬 또는 수소화칼륨); 알콕시드(예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬 t-부톡시드 및 K(OAr), Na(OAr)); 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 카르보네이트, 비카르보네이트, 포스페이트 또는 수산화물(예컨대 나트륨, 마그네슘, 칼슘, 칼륨, 세슘 또는 바륨 카르보네이트, 비카르보네이트, 수산화물 또는 포스페이트)과 같은 유기 또는 무기 염기를 지칭한다.

[0444] 용어 "브뢴스테드 염기"는 당업계에서 인정되는 용어이며, 양성자 수용체인 산화물, 아민, 알콕시드 또는 카르보네이트와 같은 하전되지 않은 또는 하전된 원자 또는 분자를 지칭한다. 브뢴스테드 염기의 예는 K_3PO_4, K_2CO_3, Na_2CO_3, Tl_2CO_3, Cs_2CO_3, K(OtBu), Li(OtBu), Na(OtBu), K(OPh) 및 Na(OPh) 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0445] 용어 "루이스 염기"는 당업계에서 인식되고, 특정 반응 조건 하에서 한 쌍의 전자를 제공할 수 있는 화학적 모이어티를 지칭한다. 루이스 염기의 예는 알콜, 티올, 올레핀 및 아민(예컨대 암모니아, 트리에틸아민)과 같은 하전되지 않은 화합물 및 알콕시드, 티올레이트, 카바니온 및 다양한 기타 유기 음이온과 같은 하전된 모이어티를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다..

[0446] 본원에서 용어 "산"은 루이스 또는 브뢴스테드 산을 지칭한다. 루이스 산은 당업계의 용어이며, 한 쌍의 전자를 수용할 수 있는 화학적 모이어티(예컨대 삼불화붕소)를 지칭한다. 브뢴스테드 산은 양성자를 제공할 수 있는 임의의 화학적 모이어티(예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 및 당업계에 공지된 기타 유기산)를 지칭한다.

[0447] 용어 "리간드"는 다른 중심 원자, 전형적으로 금속과의 배위 및/또는 공유 결합을 통해 1개 이상의 전자를 제공하거나 공유할 수 있는 임의의 원자, 분자 또는 이온을 지칭한다. "한자리 리간드"는 중심 원자에 대한 하나의 결합 부위를 갖는 리간드(예컨대 피리딘 또는 암모니아)를 지칭한다. "두자리 리간드"는 2개의 결합 부위를 갖는 리간드(예컨대 N,N'-디메틸에틸렌디아민, N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 또는 1,10-펜타트롤린)을 지칭한다. 8-11족 전이 금속에 유용한 리간드의 예는 2-페닐페놀, 2,6-디메틸페놀, 2-이소프로필페놀, 1-나프톨, 8-히드록시퀴놀린, 8-아미노퀴놀린, DBU, DBN, DABCO, 2-(디메틸아미노)에탄올, N,N-디에틸살리실아미드, 2-(디메틸아미노)글리신, N,N,N',N'-테트라메틸-1,2-디아미노에탄, 4,7-디페닐-1,10-페난트롤린, 4,7-디메틸-1,10-페난트롤린, 5-메틸-1,10-페난트롤린, 5-클로로-1,10-페난트롤린, 5-니트로-1,10-페난트롤린, 4-(디메틸아미노)피리딘, 2-(아미노메틸)피리딘, (메틸이미노)디아세트산, 시스-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산의 혼합물, 시스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-

N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-디아미노시클로헥산의 혼합물, 시스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산, 트랜스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산, 시스- 및 트랜스-N-톨일-1,2-디아미노시클로헥산의 혼합물, 에탄올아민, 1,2-디아미노에탄, N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄, N,N-디메틸-2-히드록시벤즈아미드, N,N-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, 플루오로-N,N-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, 클로로-N,N'-디에틸-2-히드록시벤즈아미드, (2-히드록시페닐)(피롤리딘-1-일)메타논, 비페닐-2-올, 2-피리딜페놀, 1,2-벤젠디아민, 암모니아, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 1-메틸-2-피롤리딘온 또는 이들의 혼합물 뿐 아니라, 상기 본원에 기재된 비페닐 및 비나프틸 리간드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 특정 구체예에서, 사용되는 리간드의 양은 화학양론적 또는 과잉 양일 수 있다. 다른 구체예에서, 리간드는 반응을 위한 용매로 사용될 수 있다. 따라서 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 1-메틸-2-피롤리디논 또는 기타 액체 아민과 같은 시약은 반응을 위한 리간드뿐만 아니라 용매 역할을 할 수 있다.

[0448] 용어 "N,N'-디메틸에틸렌디아민"은 "N,N'-디메틸-1,2-디아미노에탄"과 상호교환적으로 사용된다.

[0449] 어구 "친핵성 알킬 할라이드"는 알킬 할라이드 작용기(친전자성) 및 친핵성 작용기를 모두 갖는 임의의 화합물을 지칭한다. 용어 "친핵성" 또는 "친핵체"는 당업계에 잘 알려져 있으며, 반응성 전자 쌍을 갖는 화학적 모이어티를 지칭한다.

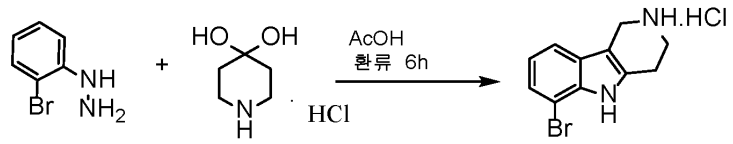
[0450] 용어 "환원" 또는 "환원하기"는 분자 내의 작용기가 더 높은 산화 상태에서 더 낮은 산화 상태로 전환되는 것을 지칭한다. 용어 "환원제" 또는 "환원성 작용제"는 분자 내의 작용기를 더 높은 산화 상태에서 더 낮은 산화 상태로 전환시키는 효과에 대해 당업계에 알려진 임의의 화합물 또는 복합체를 지칭한다. 환원의 예는 탄소-탄소 이중 결합의 탄소-탄소 단일 결합으로의 환원 및 카르보닐기(C=O)의 메틸렌(CH_2)으로의 환원을 모두 포함한다. 환원은 직접 전자, 수소화물 또는 수소 원자 전달을 통해 달성될 수 있다. 방법 1C 및 2C에 유용한 전형적인 환원제는 촉매(예컨대 레이니 니켈, 탄소상 팔라듐, 붕화니켈, 백금 금속 또는 그의 산화물, 산화로듐, 산화루테늄 및 산화아연, 펜타시아노코발테이트(II) $Co(CN)_5^{3-}$)의 존재 하의 금속 수소화물(예컨대 리튬 알루미늄 하이드라이드, 나트륨 보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드) 및 수소를 포함한다. 촉매 수소화는 일반적으로 실온과 대기압에서 수행되지만, 더 높은 저항성 이중 결합을 위해서는 더 높은 온도 및/또는 더 높은 압력이 필요할 수 있다. 이중 결합을 단일 결합으로 전환하는 데 유용한 다른 환원제는 실란 및 산; 나트륨 시아노보로하이드라이드 및 산; 아연과 산; 나트륨 및 액체 암모니아; 에탄올 중 나트륨; 및 보란-트리에틸아민을 포함한다. 방법 1H 및 2H에서와 같이 카르보닐을 메틸렌으로 환원시키는 데 유용한 전형적인 환원제는 금속 수소화물(예컨대 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드(DIBAL), 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드(Red-Al) 또는 나트륨 시아노보로하이드라이드; 보란(예컨대 BH_3-THF); 또는 오르가노보란(예컨대 비스(벤질옥시)보란)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 대안적으로, 이러한 전환은 또한 촉매(예컨대 니켈, 탄소상 팔라듐, 붕화니켈, 백금 금속, 백금 산화물, 산화팔라듐, 산화로듐, 산화루테늄 또는 산화아연)의 존재 하에 수소를 사용하는 촉매 수소화; 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기의 존재 하에 히드라진 수화물로 케톤을 가열하는 것에 의한 울프-키쉬너 환원[문헌(Todd, *Org. React.* 4, 378-422 (1948) 참조]; 또는 아연 아말감 및 염산과 같은 수성 광산으로 케톤을 가열하는 것에 의한 클레멘스 환원[문헌(Vedejs, *Org. React.* 22, 401-422 (1975) 참조)]을 통해 달성될 수 있다. 또한 이러한 환원을 달성할 수 있는 다른 시약은 트리이소프로필 포스페이트, 황산 존재 하의 구리 및 염산 존재 하의 주석을 포함한다. 환원제의 추가의 예에 대해서는, 문헌["Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" by Jerry March, p. 771-790, John Wiley & Sons, Inc. (Fourth Edition)]을 참조하라.

[0451] 용어 "알킬화"는 치환 또는 첨가에 의해 유기 화합물에 알킬 라디칼을 도입하는 것을 지칭한다. 따라서, 용어 "N-알킬화"는 유기 화합물의 질소 원자 상에의 알킬 라디칼의 도입을 지칭한다.

[0452] 본 명세서에 기재된 화합물의 제조 및 본 명세서에 기재된 방법의 일부 단계의 수행 절차는 당업자에게 공지되어 있으며, 예컨대 미국 특허 8,309,722; 8,779,139; 9,315,504; 9,751,883; 8,648,077; 9,199,995; 및 9,586,960에서 찾을 수 있고; 각각의 내용은 그 전체가 본원에서 참고로 포함된다.

[0453] **실시예**

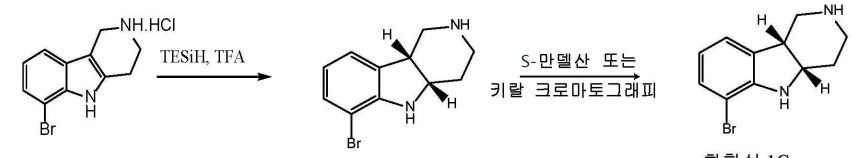
[0454] **실시예 1: 6-브로모-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌 염산 염**



[0455]

[0456] 1-(2-브로모페닐)히드라진 히드로클로라이드 및 4-피페리디논 일수화물 히드로클로라이드를 아세트산 중에 약 1:1.1의 몰비로 배합하고, HPLC 분석에 의해 1% 미만의 히드라진 출발 물질이 남을 때까지(예컨대 6 시간 동안), 생성된 슬러리를 가열 환류시켰다. 그 다음 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 케이크를 아세톤으로 세정하고, 고체로 건조시키고, 이를 다음 단계에서 사용하였다.

[0457] **실시예 2: [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌**



화학식 1A-HCl　　화학식 1B (라세미체 시스)　　화학식 1C (거울상이성질체 시스)

[0458]

[0459] **환원(옵션 1):** 6-브로모-2,3,4,5-테트라히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌 염산 염을, 트리플루오로아세트산(630 mL, 8.48 mmol, 10 부피) 및 트리에틸실란(172 mL)과 혼합함으로써, [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌을 제조할 수 있다. 혼합물을 19 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 과잉의 트리플루오로아세트산 및 트리에틸실란을 진공에서 제거하였다. 헥산(550 mL)을 나머지 오일에 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고; 헥산을 디캔팅하였다. 추가의 250 ml의 헥산을 첨가하고, 1 시간 동안 교반하고, 디캔팅하였다. pH가 10이 될 때까지, 2N 수성 수산화나트륨을 나머지 오일에 첨가한 후, 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 배합하고, 염수로 세정하고, 건조시켰다(Na_2SO_4).

[0460] **환원(옵션 2):** 대안적인 방법으로, 자기 교반기, N_2 입구 및 건조관을 구비한 3 L 3목 둥근 바닥 플라스크에 메탄설폰산(400 mL)을 충전하였다. 6-브로모-2,3,4,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 염산 염(100 g)을 부분적으로 충전하였다. 반응 혼합물을 45℃ 내지 45℃로 가열한 후, 트리에틸실란(TES)(55.5 mL, 1 당량)을 1 시간에 걸쳐 적가 충전하여 발열을 제어하였다. 온도를 40℃ 내지 45℃에서 유지시켰다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 1.5 시간 동안 40℃ 내지 45℃에서 교반하였다. 추가의 TES(13.9 mL, 0.25 당량)를 대략 10 분에 걸쳐 추가할 수 있고, 그 다음 혼합물을 30 분 동안 40℃ 내지 45℃에서 교반하였다. 추가의 TES(13.9 mL, 0.25 당량)를 대략 10 분에 걸쳐 추가할 수 있고, 그 다음 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 TES(5.5 mL, 0.1 당량)를 충전할 수 있고, 혼합물을 90 분 동안 실온에서 교반하였다. <10℃로 냉각시킨 후, <40℃를 유지시키기 위한 속도로 물을 적가함으로써 반응물을 물(600 mL)로 켄칭하였다(강한 발열이 관찰됨). 디클로로메탄(1000 mL)을 첨가하고, 50% w/v 수성 NaOH로 혼합물을 약 pH = 12로 조정하였다. 혼합물을 셀라이트의 층을 통해 여과하였다. 층이 분리되었고, 수층을 디클로로메탄(100 mL)으로 추출하였다. 배합된 유기층물(100 mL)로 세정하고, 황산마그네슘(120 g) 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 헵탄으로 처리하였다. 여과 후, 얻어진 고체를 30℃에서 진공 하에서 건조시켜 73.1 g의 생성물(수율: 83%, HPLC 순도: 97.1%)을 얻었다.

[0461] **분리(옵션 1):** 50℃(유욕)에서 라세미체 시스 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌(8 g, 31.6 mmol)을 메탄올(160 mL)에 용해시키고, 부분적으로 *(R)-(-)*-만델산(4.8 g, 31.6 mmol)을 첨가함으로써, [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌의 거울상이성질체 분리를 실시할 수 있다. 생성된 투명 용액을 수 분 동안 50℃에서 교반한 후, 에테르(80 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 백색 침전물(R-만델레이트 염, 3.7 g)을 여과하였다. HPLC 분석은 >99% e.e.를 나타냈다. 여액을 농축시키고, 1N 수산화나트륨(100 mL)으로 처리하고, 디클로로메탄(2x50 mL)으로 추출하였다. 디클로로메탄층을 배합하고, 염수(2x200 mL)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 디클로로메탄 용액을 오일(5.59 g)로 농축시키고, 50℃에서 메탄올(90 mL)에 재용해시켰다. *(S)-(+)-만델산*(3.53 g, 23.2 mmol)을 부분적으로 첨가하였다. 생성된 투명 용액을 수 분 동안 50℃에서 교반하고, 에테르(45 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온으

로 냉각시키고, 백색 침전물(S-만델레이트 염, 4.19 g)을 여과하였다. HPLC 분석은 >99% e.e.를 나타냈다. R-만델레이트: $[\alpha]_D^{25}$ = -98.1, S-만델레이트: $[\alpha]_D^{25}$ = +102, 용매: DMSO. 대안적으로, 메탄올과 t-부틸 메틸 에테르(MTBE)의 혼합물 중에서, 또는 대안적으로 에탄올 중에서 분할을 실시할 수 있다.

[0462] **분리(옵션 2):** 대안적으로, 50℃에서 라세미체 시스 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌(9.61 g, 38.0 mmol)을 메탄올(190 mL)에 용해시키고, *(S)-(+)-만델산*(5.78 g, 38.0 mmol)을 부분적으로 첨가함으로써, [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌을 분리할 수 있다. 생성된 투명 용액을 수 분 동안 50℃에서 교반하고, 에테르(95 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시켰다. 백색 침전물(S-만델레이트 염, 4.1 g)을 여과하였다. HPLC 분석은 >99 % e.e.를 나타냈다.

[0463] 이전 방법의 변형으로서, 45℃에서 라세미체 시스 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌을 에탄올 중 2 중량% 물의 용액에 용해시킴으로써, [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌을 분리할 수 있고, 이 혼합물을 그 다음 가열 환류시키자, 투명 용액이 생성되었다. 2 중량% 물/에탄올 중 *(S)-(+)-만델산*(0.5-0.58 당량)을 온도를 65℃ 내지 80℃로 유지시키는 속도로 출발 물질에 천천히 첨가하였다. 추가 1 시간 동안 환류시킨 후, 혼합물을 70℃로 냉각시키고, 결정화를 모의하기 위해 임의로 순수한 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌로 씨딩하였다. 반응물이 2-3 시간에 걸쳐 약 20℃로 추가로 냉각되면서, 슬러리가 되었다. 생성물 케이크를 여과에 의해 최종적으로 단리하고, 에탄올로 세정한 후, 35 내지 50℃에서 진공 하에서 건조시켰다.

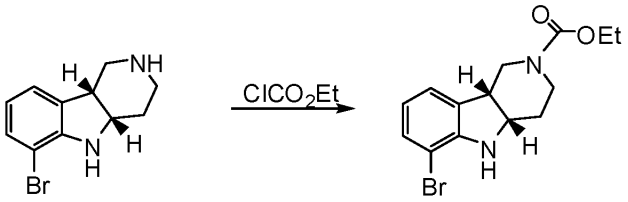
[0464] **분리(옵션 3):** (질소 하에서) 40-50℃로 가온하여 라세미체 시스 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌("그 자체로는" 1710 g, 이론상 1570 g, 6.21 mol)을 메탄올(24 l)에 용해시킴으로써, [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌의 거울상이성질체 분리를 또한 실시할 수 있다. 혼합물에 *(R)-(-)-만델산*(944 g, 6.2 mol)을 일부분으로 첨가하였다. 가열 맨틀의 전원을 끄고, MTBE(13L)를 혼합물에 충전하였다. 생성된 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시키고, 15-25℃에서 교반하면서 30-50 시간 동안 숙성시켰다. 생성물을 여과에 의해 백색 내지 회백색 침전물로서 단리하고, 밤새 주위 온도로 공기 건조시켰다. 이로써 580 g(23%)의 R-만델레이트 염을 얻었다. 키랄 HPLC 분석은 >99% e.e.를 나타냈다.

[0465] 여액을 농축시키고, 물(25 L)로 희석시키고, 교반하고, pH 시험지로 측정시 ~14의 pH까지 50% NaOH(800 mL)로 처리하였다. 유리 염기를 디클로로메탄(2 x 17L 및 1 x 6L)으로 추출하였다. DCM층을 배합하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시켜 고체 유리 염기(~1150 g)를 얻었다. 유리 염기를 N_2 하에서 40-50℃로 가온하여 메탄올(17 L)에 용해시키고, *(S)-(+)*-만델산(692 g, 4.55 mol)을 첨가하였다. 가열 맨틀을 끄고, 용액에 MTBE(8.5 L)를 일부분으로 첨가하였다. 생성된 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시키고, 30-40 시간 동안 숙성시켰다. 생성물을 여과에 의해 백색 내지 회백색 침전물로서 단리하고, 밤새 주위 온도에서 공기 건조시켰다. 이로써 828 g(33%)의 S-만델레이트 염을 얻었다. 키랄 HPLC 분석은, (원하지 않는 거울상이성질체 바로 전에 용리한) 각각 ~1%로 존재하는 2종의 다른 불순물과 함께, 빠르게 이동하는 거울상이성질체가 존재함(>99%ee)을 나타냈다. R-만델레이트: $[a]_D^{25}$= -98.1, S-만델레이트: $[a]_D^{25}$= +102, 용매: DMSO (3 ml DMSO 중 약 10 mg). 키랄 HPLC 조건: ChiralPak AD-H, 250 x 4.6 mm, 0.1% 디에틸아민을 함유하는 헥산 중 30% IPA, 유량 0.8 ml/분, 254 nm에서의 UV 검출. 샘플은 IPA 중 염의 초음파 처리에 의해 준비하였다.

[0466] **분리(옵션 4):** 키랄 분할에 대한 대안으로서, CHIRALPAK® AD® 컬럼, 20 μm, 5cm id x 50cm L를 사용하는 분취용 크로마토그래피에 의해 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌의 거울상이성질체 분리를 또한 달성할 수 있다. 26.4 g, 23.0 g 및 14.8 g의 라세미체 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌을 (임의로 저온 가열에 의해) 교반하면서 100% 에탄올에 개별로 용해시킨 후, 0.4 μm 필터를 통해 여과하였다. 공급물을 25 mL 부피로 개별로 주입하고, 25℃에서 150 mL/분의 유속으로 100% 에탄올로 용리하였다. 대안적으로, 420 g의 라세미체 6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌을 유사하게 용해시키고, 여과하고, 400 mL/분의 유속으로 CHIRALPAK® AD® 컬럼, 20 μm, 11cm ID x 25cm L 상에서 55 mL 부피로 주입하였다. 생성물을 330 nm의 자외선 파장에서 검출하였다. 생성물을 수집하고, 용매를 40℃에서 및 50-70 mbar의 진공 하에서 회전 증발기 상에서 증발시켰다. 생성물을 0.7 mL/분의 유속에서 30℃ 컬럼 온도, 100% 에탄올 이동상에서 AD-H 4.6 mm ID x 250 mm 컬럼을 이용하여 키랄 HPLC 분석을 통해 분석하고, 200 nm, 230 nm, 250 nm, 280 nm 또는 325 nm에서 검출하였다. 생성물을 또한 1 mL/분의 유속에서 30℃ 컬럼 온도, 75:25 메탄올/0.1% 수성 디에틸아민에서 Eclipse, 5 μm XDB-C8, 4.6 mm ID x 250 mm 컬럼을 이용하여 키랄 HPLC 분석에 의해 또한 분석하고, 250 nm, 200 nm, 230 nm, 280 nm 또는 325 nm에서 검출하였다. 단리된 생성

물은 >98% e.e.였다.

[0467] **실시예 3: (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트**



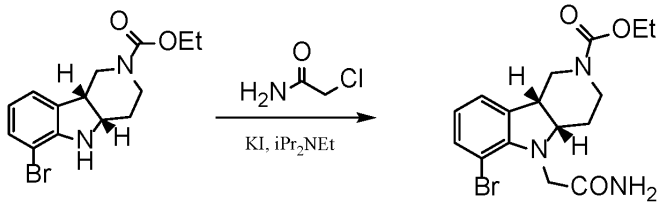
화학식 1C 화학식 1D

[0468]

[0469] 50% 수성 수산화나트륨 용액을 사용하여 생성물을 MTBE로 추출하여, [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌(36.0 g, 0.142 mol)을 유리 염기로서 얻음으로써, (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트를 제조할 수 있다. 그 다음, 빙수욕에서 THF(300 mL) 및 트리에틸아민(24 mL) 중 [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌(36.0 g, 0.142 mol)의 현탁액을 냉각시킴으로써, (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트로 전환시킬 수 있다. 에틸 클로로포르메이트를 1 시간에 걸쳐 주사기 펌프를 통해 적가(13.5 mL, 0.142 mol)하였다. 빙수욕을 제거하고, 반응 혼합물을 추가 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드에 통과시키고, 용매를 증발시켜 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트)를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1.20-1.35 (m, 3H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 3.22-3.52 (m, 3H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.66-3.95 (Br, 1H), 3.95-4.21 (m, 4H), 6.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[0470] [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌(화학식 1C의 화합물) 유리 염기 사용에 대한 대안으로서, [4aS, 9bR]-6-브로모-2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1*H*-피리도[4,3-*b*]인돌의 (S)-만델레이트 염으로 출발함으로써, 반응을 또한 실시할 수 있다. 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 자기 교반 막대, 압력 균등화 부가 깔때기, 및 부가 깔때기의 상단부 상의 N_2 입구를 구비시켰다. 플라스크에 S-만델레이트 출발 물질(5 g, 12.35 mmol), Na_2CO_3(2.88 g, 27.17 mmol) 및 25 ml의 THF를 충전하였다. 25℃(가열 차단 온도)의 황색 반응 혼합물에 대략 70 분에 걸쳐 5 ml의 THF 중 에틸 클로로포르메이트(1.64 g, 15.11 mmol)의 용액을 적가하였다. 배취를 추가 10 분 동안 25℃에서 교반한 후, HPLC에 의해 확인하였다 2% 미만의 출발 물질이 HPLC에 의해 관찰되었고, 소정의 생성물은 대략 98%로 기록되었다. 배취에 12.5 ml의 EtOH를 첨가하고, 배취를 감압 하에서 농축시켜 약 30 ml의 용매(대부분 THF)를 제거하였다. 그 다음, 배취에 37.5 ml의 H_2O를 첨가하였고, 생성된 혼합물은 pH 시험지에 의해 pH>9를 나타냈다. 그 다음, 황색 혼합물을 약 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 여과하였다. 고체를 25 ml의 H_2O로 린싱하였다. 약 16 시간 동안 58℃ 진공 오븐에서 건조시킨 후, 3.9442 g의 황색 고체를 얻었다(98% 수율). 고체의 ^{1}H NMR이 일치하였고, (s)-만델산을 나타내지 않았다. 생성물의 HPLC 분석은 >99% 순도의 소정 생성물을 나타냈다. LC-MS는 M/e = 326 (M+1)을 갖는 피크를 나타냈다.

[0471] **실시예 4: [4aS,9bR]-에틸 5-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트**

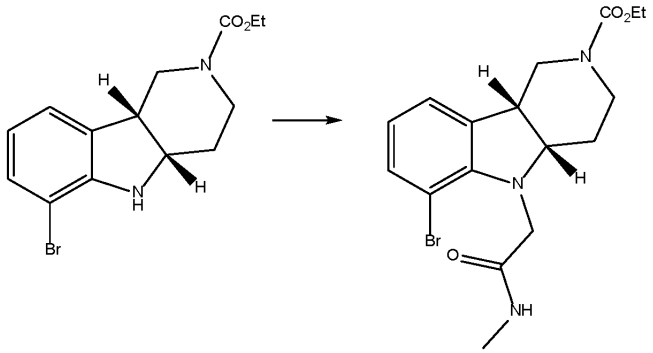


[0472]

[0473] 27 시간 동안 아세토니트릴(80 mL) 중 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트(5.648 g, 17.4 mmol), 2-클로로아세트아미드(7.32 g, 78.2 mmol), 요오드화칼륨 (19.2 g, 77.7mol) 및 디이소프로필에틸아민(19 mL, 115 mmol)의 현탁액을 가열 환류시킴으로써, (4aS,9bR)-에틸 5-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트를 제조할

수 있다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 물(200 mL)을 잔류물에 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 백색 고체를 여과하고, 에탄올로 세정하고, 건조시켰다.

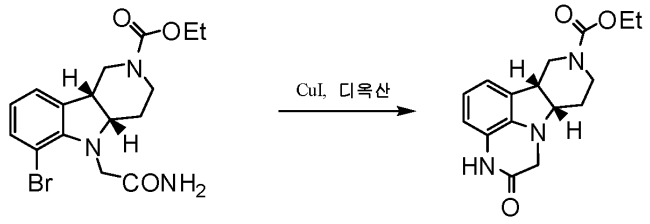
[0474] **실시예 5: (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-5-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-1,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b]인돌-2-카르복실레이트**



[0475]

[0476] 1.000 당량의 에틸 (4aS,9bR)-6-브로모-1,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b]인돌-2-카르복실레이트를 20℃에서 0.50 부피의 디메틸아세트아미드 용매와 함께 반응기에 충전하였다. 0.30 부피의 디메틸아세트아미드 중 1.500 당량의 N-메틸 클로로아세트아미드의 용액을 첨가한 후, 1.000 당량의 요오드화칼륨, 및 1.700 당량의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 15 내지 18 시간 동안 102℃에서 가열하였다. 45℃로 냉각시킨 후, 5.00 부피의 물을 첨가하였다. 추가의 냉각 및 진탕 후, 생성물을 고체 필터 케이크로서 단리하고, 추가의 물로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다.

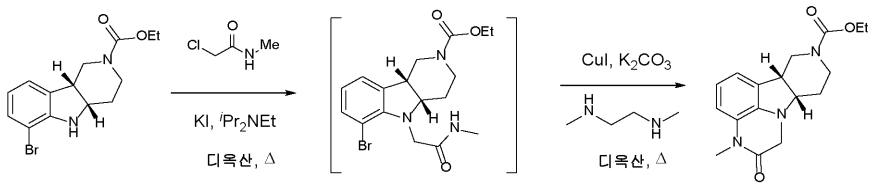
[0477] **실시예 6: (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-2-옥소-1H-피리도[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-카르복실레이트**



[0478]

[0479] 디옥산(20 mL) 중 [4aS,9bR]-에틸 5-(2-아미노-2-옥소에틸)-6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트(254 mg, 1.34 mmol), 요오드화제1구리(254 mg, 1.34mol), 탄산칼륨(3.96 g, 28.7 mmol) 및 N,N'-디메틸 에틸렌디아민(0.31 mL, 2.87 mmol)의 현탁액을 4.5 시간 동안 가열 환류시켰다. 다른 부분의 요오드화제1구리(250 mg, 1.32 mmol) 및 N,N'-디메틸 에틸렌디아민(0.33 mL, 3.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가 3 시간 동안, 그 다음 약 66 시간 동안 73℃에서 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시키고, 100:3:3 디클로로메탄:트리에틸아민:메탄올을 이용하여 쇼트 알루미나 컬럼에 통과시켰다. 컬럼으로부터의 생성된 용매를 고체로 증발시키고, 디클로로메탄에 재용해시켰다. 디클로로메탄 용액을 염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 고체(3.7 g, 95%, HPLC에 의해 83% 순수)로 농축시켰다.

[0480] **실시예 7: (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-2-옥소-1H-피리도[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-카르복실레이트**



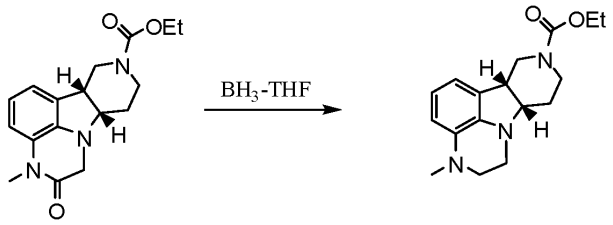
[0481]

[0482] 화학식 1D의 화합물로부터 출발하여 원팟 방법으로, (6bR,10aS)-에틸 3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-2-옥소-1H-피리도[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-카르복실레이트를 또한 제조할 수 있다. 2 리터 4목 둥근 바닥 플라스크에 기계적 교반기, 환류 응축기, N_2 입구, 제어기를 갖는, 테플론으로 덮은 K형 온도 프로브 및 가

열 맨틀을 구비시켰다. 플라스크에 (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트(250 g, 769 mmol), N-메틸 클로로아세트아미드(124 g, 1153 mmol, 1.5 당량), 요오드화칼륨(191.5 g, 1160 mmol, 1.5 당량), 디이소프로필에틸아민(266 mL, 1531 mmol, 2.0 당량), 및 디옥산(625 mL)을 충전시켰다. 3% 미만의 출발 물질이 HPLC에 의해 관찰될 때까지(약 48 시간), 반응물을 약 103℃의 온도로 가열 환류시켰다. N-메틸 클로로아세트아미드 및 디이소프로필에틸아민의 추가 충전이 필요할 수 있다. 그 다음, 반응물을 대략 80℃로 냉각시키고, 이 온도에서 요오드화구리(29.2 g, 153.8 mmol, 0.2 당량), 탄산칼륨(232.5 g, 1682 mmol, 2.2 당량), 디메틸에틸렌 디아민(49.6 mL, 461 mmol, 0.6 당량), 및 추가의 디옥산(375 mL)을 첨가하였다. 반응물을 그 다음 재가열 환류시키고, HPLC에 의해 모니터링하였다. 환류는 대략 103℃에서 일어났다. 반응을 HPLC에 의해 모니터링하였다.

[0483] 완료시, 반응물을 대략 40℃로 냉각시키고, 플래쉬 등급의 실리카 겔(625 g, 2.5 g/g)의 플러그에 부었다. 이를 (진공 하에서) 6.25 L의 에틸 아세테이트로 용리하였다. 용리물을 고체 잔류물(320 g)로 농축시킨 후, 이를 고온 에탄올(800 mL)에 용해시켰다. 이 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 다음 날, 이를 0-5℃로 냉각시키고, 1 시간 동안 숙성시키고, 여과하였다. 케이크를 저온 에탄올(150 mL)로 세정하고, 공기 건조시켜 170 g(70%)의 생성물을 백색 고체로서 얻었고, 이는 HPLC에 의해 >99A% 순수였다. 15 분에 걸친 HPLC 10:90 내지 90:10 CH_3CN:H_2O. 2 분 동안 90:10으로 유지, 0.025% TFA 버퍼, 1.5 mL/분, 220 nm에서 UV, Phenomenex Jupiter C18 컬럼 4.6 mm x 250 mm. 생성물은 토탈 이온 크로마토그램에서 LC/MS에 의해 75A% 순수였다. ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.28 (t, J = 6.9Hz, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.72 (br, 1H), 3.09-3.48 (m, 7H), 3.86-4.21 (m, 5H), 6.75 (dd, J = 1.2, 7.8Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.8Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.2, 7.2Hz, 1H).

[0484] **실시예 8: (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트**



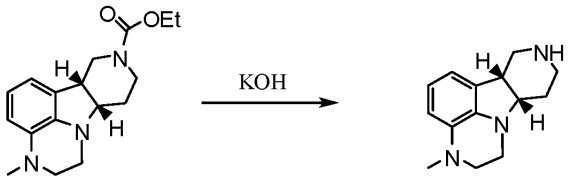
[0485]

[0486] BH_3·THF(THF 중 1M, 143 mL, 143 mmol)를 실온에서 15 분에 걸쳐 50 ml의 THF 중 (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-2-옥소-1H-피리도[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트(18.0 g, 대략 57 mmol)의 현탁액에 첨가함으로써, (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트를 제조할 수 있다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 빙수욕에서 냉각시키고, 150 ml의 6N HCl을 적가하였다. THF를 진공에서 제거한 후, pH=9까지 2N NaOH를 첨가한 후, 500 ml의 DCM으로 추출하였다. DCM층을 염수로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 미정제 (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]-퀴녹살린-8-카르복실레이트를 얻었다.

[0487] 대안적으로, (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린을 하기와 같이 제조할 수 있다: 오버헤드 교반기, N_2 입구, 및 K형 테플린으로 덮은 온도 프로브를 구비한 5 L 3목 둥근 바닥 플라스크에, THF(대략 50 mL)를 이용하여 (6bR,10aS)-에틸 2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-3-메틸-2-옥소-1H-피리도[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트(218 g, 691.3 mmol)를 충전하였다. 반응 용기를 3 회 진공/N_2 퍼징한 후, 부가 깔때기를 통해 천천히 THF(1962 mL, 1962 mmol, 2.8 당량) 중 BH_3-THF 착물의 1 M 용액을 첨가하였다. 그 다음 생성된 투명 용액을 60℃에서 가열하였다. 생성된 배취를 그 다음 대략 17 시간 동안 60℃에서 교반하였고, HPLC에 의해 대략 3.0%의 미반응 기재를 갖는 89.0%의 소정 생성물이 나타났다. 배취를 추가 3 시간 동안 60℃에서 교반한 후, 빙욕에서 대략 10℃로 냉각시켰다. 내부 온도를 25℃ 미만으로 유지시키면서, 배취에, 부가 깔때기를 통해 천천히 MeOH(327 mL, 8073 mmol, 11.7 당량)를 첨가하였다. 생성된 배취를 대략 30 분 동안 빙욕에서 교반한 후, 진공에서 농축시켜 황색 페이스트를 얻었다. 미정제 페이스트를 그 다음 EtOAc(2180 mL)와 H_2O(2180 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 227.6 g의 황색 액체를 얻었다. 액체의 HPLC 분석은 RRt 0.62에서의

2.6%의 불순물 및 2.5%의 출발 물질을 갖는 89%의 소정 생성물을 나타냈다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.28 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.79-1.95 (m, 2H), 2.74-2.92 (m, 5H), 3.02-3.22 (m, 2H), 3.22-3.38 (m, 3H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.78-4.24 (m, 4H), 6.41(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.54 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.7Hz, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 14.9, 24.7, 37.7, 39.9, 41.4, 44.4, 45.8, 50.7, 61.4, 65.0, 109.3, 113.3, 120.6, 128.8, 135.1, 138.2, 155.6.

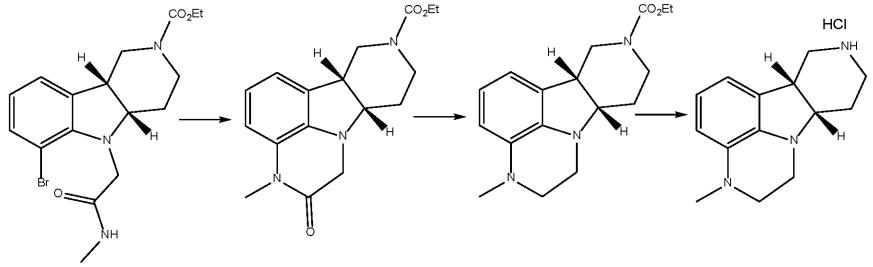
[0488] **실시예 9: (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린**



[0489]

[0490] 에틸 (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-카르복실레이트(대략 18.5 g, 57 mmol), KOH(12.7 g, 226 mmol) 및 n-부탄올을 300 ml 압력병에 넣고, 3 시간 동안 120℃ 유욕에서 가열하였다. n-부탄올을 진공에서 제거하고, 300 ml의 물을 첨가한 후, DCM으로 추출하였다. DCM층을 배합하고, 염수로 세정하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매를 증발시켜 (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린을 얻었다.

[0491] **실시예 10: (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린 히드로클로라이드**



[0492]

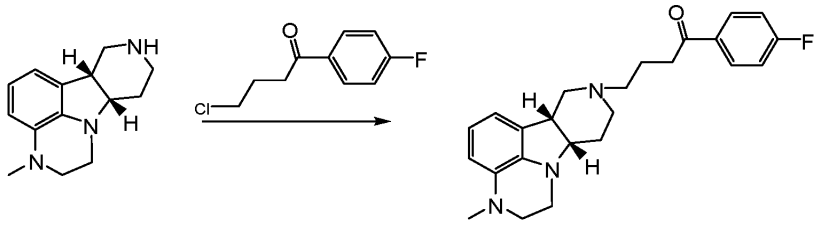
[0493] 이 실시예는 원팟 3단계 전환을 나타내는데, 이것은 화학식 1E의 화합물의 고리화로 화학식 1F의 화합물을 얻는 단계, 화학식 1F의 화합물의 아미드의 환원으로 화학식 1H의 화합물을 얻는 단계, 및 화학식 1H의 화합물의 탈보호화로 화학식 1I의 화합물을 얻는 단계를 포함하며, 상기 화학식 각각에서 R은 메틸이고, B는 에톡시카르보닐이다.

[0494] 1.00 당량의 에틸 (4aS,9bR)-6-브로모-5-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-1,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-2H-피리도[4,3-b]인돌-2-카르복실레이트를 1.90 부피의 톨루엔과 함께 반응기에 충전한 후, 2.20 당량의 탄산칼륨을 첨가하였다. 증류물이 투명해질 때까지, 배취를 공비 분리기로 110℃에서 증류시켰다. 온도를 50℃로 조정한 후, 0.20 당량의 요오드화구리(I) 및 0.25 당량의 DBU를 첨가하였다. 반응물을 가열하고, 95℃에서 3-4 시간 동안 진탕하였다. HPLC에 의해 판단시 알킬화 반응이 완료되면, 온도를 35℃로 조정하고, THF 중 3.00 당량의 1.0M 보란-THF 착물을 첨가하였다. 반응물을 10℃ 내지 40℃에서 3-4 시간 동안 교반하였다. HPLC에 의해 판단시 환원 반응이 완료되면, 반응물을 5℃로 냉각시킨 후, 1.0 부피의 메탄올을 천천히 첨가하여 과잉의 시약을 켄칭하였다. 반응물을 추가의 시간 동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하고, THF로 세정하였다. 용매를 증류에 의해 제거하고, 중간체 생성물, 에틸 (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8(7H)-카르복실레이트를 5% 수산화나트륨 용액와 에틸 아세테이트 사이의 수성 추출에 의해 단리하였다. 유기상을 배합하고, 염수로 세정한 후, Florisil을 통해 여과하였다. 20-33% 수성 염산을 첨가하여 pH를 1 이하로 감소시키고, 2상 혼합물을 15 분 동안 격렬하게 교반하였다. 층이 분리되었고, 유기층을 버리고, 수층을 진공 하에서 증류시켜 용매를 제거하였다. 33% 수성 염산을 잔류물에 첨가하고, 반응물을 15-17 시간 동안 환류시켰다. HPLC에 의해 데카르복실화 반응이 완료된 것으로 나타났을 때, 반응물을 5℃로 냉각시키고, 5 부피의 MTBE로 희석시키고, 30% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 12로 염기화시켰다. 30 분 동안 교반한

후, 수층을 MTBE로 추가로 추출하고, 유기상을 배합한 후, 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류 물질을 3 부피의 이소프로판올에 용해시켰다. 33% 수성 염산을 첨가하여 pH를 4.5 내지 6.5로 조정하였다. 적어도 1 시간 동안 교반한 후, 2℃에서의 여과 후 진공 건조에 의해 생성물을 단리하였다. 수율은 수 회 실시에 걸쳐 65% 내지 85%였다.

[0495] 허용 가능한 수율 및 순도의 실시예 10의 생성물을 생성하는 실험 조건의 범위를 평가하기 위해, 일련의 실험을 수행하였다. 2.20 당량의 탄산칼륨과 함께 톨루엔 중 1.0 당량의 출발 물질로 출발하고, 0.18 내지 0.22 당량의 요오드화구리, 0.23 내지 0.27 당량의 DBU, 및 2.7 내지 3.3 당량의 보란-THF 착물을 사용시에, 반응이 성공적으로 수행됨이 밝혀졌다.

[0496] **실시예 11: 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 유리 염기**



[0497]

[0498] 디옥산(65 mL) 및 톨루엔(65 mL) 중 (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린(대략 11.8 g, 대략 50 mmol), 4-클로로-4'-플루오로부티로페논(15.0 g, 74.8 mmol), 트리에틸아민(30 mL, 214 mmol), 및 요오드화칼륨 (12.6 g, 76 mmol)의 현탁액을 7 시간 동안 가열 환류시켰다. 용매의 여과 및 증발 후, 200 ml의 DCM을 첨가하였다. DCM 용액을 염수로 세정하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 대략 55 ml로 농축시켰다. 농축된 용액을 에테르 용액 중 600 ml의 0.5N HCl에 적가하였다. 고체를 여과하고, 에테르로 세정한 후, 물에 용해시켰다. 생성된 수용액을 2N NaOH로 염기화하고, DCM으로 추출하였다. DCM층을 배합하고, 염수(2x200 mL)로 세정하고, 건조시켰다(Na_2SO_4). 용매의 증발 및 실리카 겔 상에서의 잔류물의 크로마토그래피에 의해 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논을 얻었다.

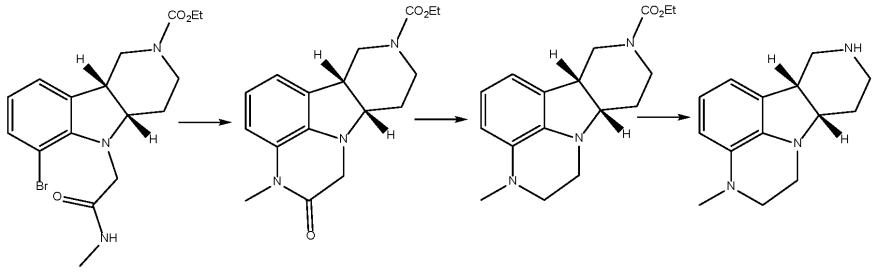
[0499] 디옥산의 사용에 대한 대안으로서, 3-펜타논 중에서 반응을 실시할 수 있다. 기계적 교반기, N_2 입구, 환류 응축기 및 온도 프로브를 구비한 5 L 3목 둥근 바닥 플라스크에 230 g의 (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린(1 mol), 249.78 g의 KI(1.5 mol, 1.5 당량), 194.12 g의 $^{i}Pr_2NEt$(1.5 mol, 1.5 당량), 301.76 g의 4-클로로-4'-플루오로부티로페논(1.5 mol, 1.5 당량), 및 2300 ml의 3-펜타논을 충전하였다. 생성된 혼합물을 그 다음 17 시간 동안 95℃(내부 온도)에서 가열한 후, HPLC에 의해 반응 완료를 확인하였다. 그 다음, 배취를 빙욕으로 대략 10℃로 냉각시킨 후, 5% NaOH 용액(2300 mL)을 첨가하였다. 그 다음 분리된 수층을 EtOAc(2300 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 EtOAc로 예비 충전된 실리카 겔(115 g)의 패드를 통해 여과하였다. 그 다음 실리카 겔을 EtOAc(2300 mL)로 플러싱하였다. 배합된 여액을 감압 하에서 농축시켜서 암갈색 액체를 얻었다 그 다음 액체에 EtOAc(2300 mL) 및 1.5 N HCl 용액(2300 mL)을 첨가하였다. 배취를 대략 20 분 동안 실온에서 교반하였고, 층이 절단되었다. 분리된 유기층을 1.5 N HCl 용액(1150 mL)으로 추출하였고, 층이 분리되었다. 배합된 수층을 약 10℃에서 빙욕에서 냉각시키고, EtOAc(2300 mL)를 첨가하였다. 25℃ 하에서 내부 온도를 유지시키면서, 교반하고 있는 혼합물에 그 다음 부가 깔때기를 통해 25% NaOH 용액(1000 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대략 20 분 동안 빙욕에서 교반하였고, 층이 분리되었다. 수층은 pH 시험지에 의해 11 내지 12의 pH를 나타냈다. 수층을 재차 EtOAc(1150 mL)로 추출하였고, 층이 절단되었다. 배합된 유기층을 염수(1150 mL)로 세정하고, Na_2SO_4(230 g) 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 368.8 g의 암갈색 액체를 얻었다. 미정제 유리 염기를 암냉실에서 N_2 하에서 보관하였다.

[0500] **실시예 12: 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 히드로클로라이드**

[0501] 기계적 교반기, 질소 입구 및 열전대를 갖춘 250 mL 3목 둥근 바닥 플라스크에, 이소프로필 아세테이트(100 mL)

중 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논(10 g)을 첨가하였다. 18 중량% HCl/이소프로필 아세테이트 용액(1.8 mL)을 첨가하여 pH를 약 pH 1로 조정하였다. 반응물을 질소 하에서 0-5℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 이소프로필 아세테이트(25 mL)로 세정하여, 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 히드로클로라이드의 고체 및 투명 여액을 얻었다. 고체를 45℃ 진공 오븐에서 건조시켜 10.77 g(HPLC에 의한 95% 순도)을 얻었다.

[0502] **실시예 13: 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린 유리 염기**



[0503]

[0504] 이 실시예는 실시예 1에서 실시된 원팟 3단계 전환의 변형을 나타내는데, 이것은 화학식 1E의 화합물의 고리화로 화학식 1F의 화합물을 얻는 단계, 화학식 1F의 화합물의 아미드의 환원으로 화학식 1H의 화합물을 얻는 단계, 및 화학식 1H의 화합물의 탈보호화로 화학식 1I의 화합물을 얻는 단계를 포함하며, 상기 화학식 각각에서 R은 메틸이고, B는 에톡시카르보닐이지만, 생성물이 히드로클로라이드 염 대신에 유리 염기로서 단리된다.

[0505] 기계적 교반기, 질소 입구, 열전대, 딘-스타크 트랩 및 응축기를 갖는 22 L 3목 둥근 바닥 플라스크에, (4aS,9bR)-에틸 6-브로모-5-(2-(메틸아미노)-2-옥소에틸)-3,4,4a,5-테트라히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-2(9bH)-카르복실레이트(1.45 kg), 탄산칼륨 분말 325 메쉬(1.11 kg), 및 톨루엔(2.9 L)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 가열 환류시키고(110-112℃), 30 내지 60 분 동안 교반하였다. 반응물을 45℃ 내지 55℃로 냉각시킨 후, 요오드화구리(I)(139.4 g) 및 DBU(139.3 g)를 첨가하고, 반응물을 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응물을 재차 가열 환류시키고, HPLC에 의해 반응 진행을 모니터링하면서 2.5-5 시간 동안 유지시켰다. HPLC가 3.5% 이하의 출발 물질을 시사할 때까지, 반응을 계속시켰다.

[0506] 온도를 15-25℃로 유지시키기 위해 냉각을 제공하면서, 부가 깔때기를 통해 보란-THF 착물(THF 중 1M, 11 L)의 용액을 첨가하였다. HPLC에 의해 반응 진행을 모니터링하면서, 반응물을 12 내지 24 시간 동안 동일하게 교반하였다. HPLC가 1% 이하의 아미드 중간체를 시사할 때까지, 반응을 계속시켰다. 그 다음, 반응 혼합물을 기계적 교반기, 질소 입구 및 열전대를 갖춘 50 L 3목 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 반응물을 0-10℃로 냉각시키고, 발포를 제어하고 소정 온도를 유지시키기 위한 속도로 메탄올(1.45 L)을 첨가하여 천천히 켄칭시켰다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 0-20℃에서 1 시간 동안 교반하고, 그 다음 이를 0.5 인치 두께의 셀라이트의 층을 통해 여과한 후, THF(3 x 2.2 L)로 린싱하였다.

[0507] 배합된 여액을 진공 하에서 농축시켜(30-50℃ 및 60-80 mmHg) 미세한 갈색 고체를 갖는 호박색 오일을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트(4.35 L)에 재현탁시키고, 0.5 인치 두께의 셀라이트 층을 통해 여과한 후, 에틸 아세테이트(2 x 1.45 L)로 린싱하였다. 여액을 배합하고, 5 중량% 수성 수산화나트륨 용액(2.18 L)으로 세정한 후, 염수(1.45 L)로 세정하였다.

[0508] 22 L 3목 둥근 바닥 플라스크에 Florisil(0.435 kg) 및 에틸 아세테이트(1 L)를 충전하고, 30 분 동안 교반한 후, 세정된 여액을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 15-25℃에서 14 내지 24 시간 동안 교반하였다. 물(2.2 L)을 첨가하고, 혼합물을 추가의 2-4 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 x 1.45 L)로 세정하였다.

[0509] 기계적 교반기, 질소 입구 및 열전대를 갖춘 22 L 3목 둥근 바닥 플라스크에, 물(2.9 L) 및 진한 수성 염산(1.45 L)을 충전하였다. 용액을 0-10℃로 냉각시킨 후, 온도를 20℃ 미만으로 유지시키기 위한 속도로 에틸 아세테이트 여액을 첨가하였다. 15 분 동안 교반한 후, 층이 분리되었고, 유기층을 농축시켜 용매를 제거하였다. 기계적 교반기, 질소 입구 및 열전대를 갖춘 22 L 3목 둥근 바닥 플라스크에 농축액을 첨가하고, 진한 수성 염산을 첨가하였다(1.45 L). 용액을 주위 온도에서 15 분 동안 교반한 후, 20 내지 40 시간 동안 가열 환류시켰다

(99-104℃). HPLC에 의해 반응 진행을 모니터링하였다.

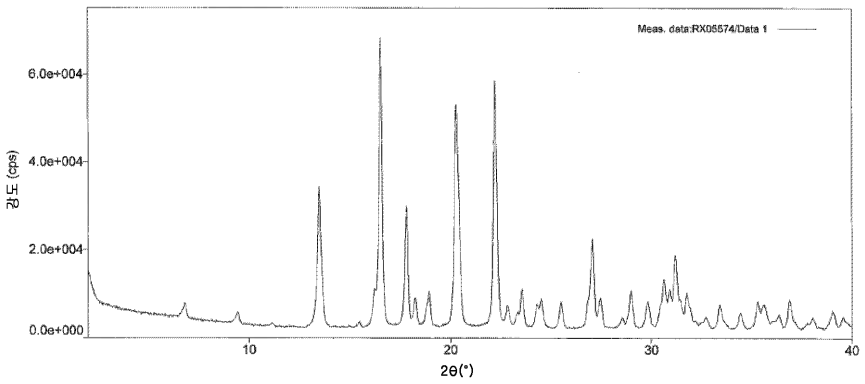
[0510] 완료시, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 물(2.9 L) 및 이소프로필 아세테이트(2.9 L)를 첨가하였다. 층이 분할되었고, 유기층을 버리고, 이소프로필 아세테이트(4.35 L)를 수층에 첨가하였다. 수층을 0-15℃로 냉각시키고, 온도를 20℃ 미만으로 유지시키기 위한 속도로 50 중량%의 수성 수산화나트륨 수용액을 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 0-20℃에서 10-20 분 동안 교반한 후, 층이 분리되었다. 수층을 이소프로필 아세테이트(1.5 L)로 추출하고, 2개 유기층을 배합하고, 염수(1.45 L)로 1 회 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 그 다음 여액을 Florisil(363 g)로 2-4 시간 동안 교반하고, 여과하고, 필터 케이크를 이소프로필 아세테이트(2 x 2.9 L)로 세정하였다. 유기 용액을 진공 하에서 농축시키고, 생성물을 n-헵탄으로부터 재결정화시켰다. 수득물은 HPLC에 의해 99% 순수한, 642 g(76%)의 옅은 갈색 결정질 고체였다.

[0511] **실시예 14: 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린 히드로클로라이드**

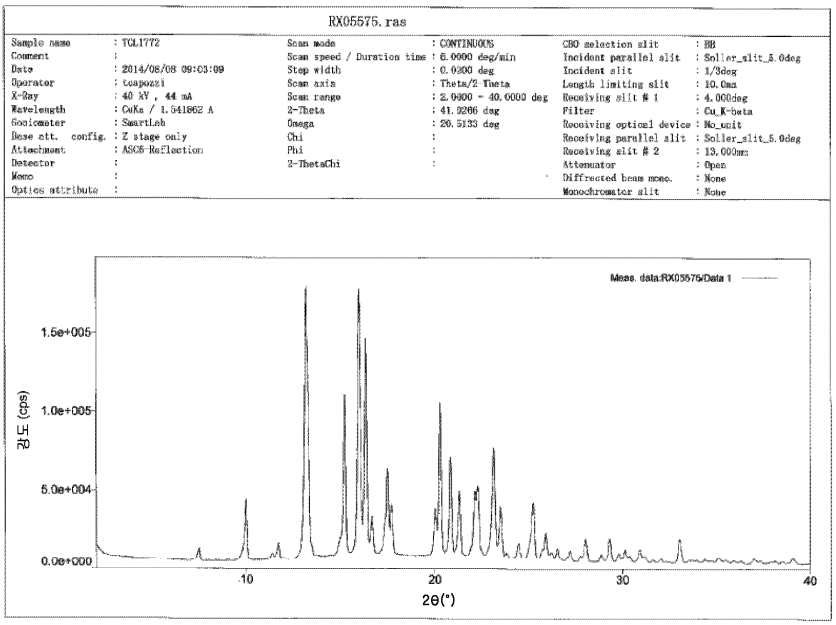
[0512] 기계적 교반기, 열전대, 질소 입구를 구비한 2 L 3목 둥근 바닥 플라스크에, (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린(80 g)(유리 염기) 및 2-프로판올(360 mL, 4.5 부피)을 충전하였다. 혼합물을 10 내지 30 분 동안 교반하여 암호박색 용액을 얻었다. 물(80 mL, 0.3488 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 5 내지 15 분 동안 실온에서 교반하였다. 부가 깔때기로부터 진한 HCl을 부분적으로 첨가함으로써, 혼합물을 (pH 시험지를 사용하여) pH 6 내지 8로 조정하였다. 첨가 동안 진한 현탁액이 형성되었다. 소정 pH에 도달하면, 혼합물을 추가 30 내지 60 분 동안 실온에서 교반한 후, 0-5℃로 냉각시켰다. 교반이 가능하도록 현탁액을 2-프로판올(40 mL, 0.5 부피)로 희석시켰다. 여과 후, 필터 케이크를 물(4 mL, 0.05 부피)과 2-프로판올(76 mL, 0.95 부피)의 저온(0-5℃) 혼합물 2 회, 저온(0-5℃) 2-프로판올(80 mL, 1 부피), 저온(0-5℃) MTBE(80 mL, 1 부피) 및 MTBE(80 mL, 1 부피)로 연속 세정하였다. 고체를 40-45℃에서 진공 하에서 건조시켜 68.9 g의 생성물을 결정질 모노-히드로클로라이드 염(HPLC 순도: 99.18%)으로서 얻었다.

[0513] 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린 히드로클로라이드의 얻어진 모노-히드로클로라이드 염을 X선 분말 회절(XRPD)에 의해 분석하였다.

[0514] XRPD 패턴, 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린 모노-히드로클로라이드 염:

[0515] 

[0516] XRPD 패턴, 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린 유리 염기:



[0517]

[0518] **실시예 15: 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도-[3',4':4,5]-피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8-(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 토실레이트**

[0519] 물, (6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,7,8,9,10,10a-옥타히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린 히드로클로라이드(1.0 당량) 및 이소프로필 아세테이트를 혼합하고, 0℃ 내지 30℃로 냉각시켰다. 온도를 0℃ 미만 내지 30℃로 유지시키면서 희석된 NaOH 용액을 첨가하고, pH를 12 이상으로 유지시키면서, 혼합물을 적어도 30 분 동안 교반하였다. 그 다음 상이 분리되었고, 아래쪽 수상을 이소프로필 아세테이트로 1 회 재추출하였다. 층이 다시 분리되었고, 유기 추출물을 배합하고, 10% 염화나트륨 용액으로 세정하였다. 유기층을 진공 하에서 증류시켜 이소프로필 아세테이트를 제거하였다.

[0520] 그 다음 3-펜타논을 첨가하고, 진공 증류를 수행하여 임의의 잔류 이소프로필 아세테이트를 제거하였다. 3-펜타논을 다시 첨가한 후, 온도를 20℃±10℃로 조정하였다. 4-클로로-4'-플루오로부티로페논(1.35 내지 1.65 당량)을 첨가하였다. 탄산나트륨(2.7 내지 3.3 당량) 및 요오드화칼륨 (0.9 내지 1.1 당량)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 퍼징한 후, 약 73℃로 천천히 가열하고, HPLC에 의해 반응이 완료될 때까지, 그 온도에서 적어도 16 시간 동안 유지시켰다. 일단 반응이 완료되면, 반응물을 30℃로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 적어도 30 분 동안 교반하였다. 그 다음 층이 분리되었고, 아래쪽 수층을 버렸다. 유기층을 5℃로 냉각시키고, (온도를 20℃ 미만으로 그리고 pH를 1 미만으로 유지시키면서) 10% HCl 용액으로 세정하였다. 그 다음 층이 분리되었고, 수층을 깨끗한 용기로 옮기고, 유기층을 버렸다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 15 분 동안 교반한 후, 층이 분리되었고, 유기층을 버렸다.

[0521] 에틸 아세테이트를 수층에 첨가하고, 혼합물을 3℃로 냉각시켰다. 그 다음 온도를 20℃ 미만으로 유지시키면서, 30% NaOH 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물 pH를 적어도 10으로 조정하였다. 혼합 후, 상이 분리되었고, 아래쪽 수상을 깨끗한 용기로 옮겼다. 에틸 아세테이트를 수층에 첨가하고, 혼합 후, 층이 분리되었고, 수층을 버렸다. 나머지 유기층을 배합하고, 20% 염화나트륨 용액으로 세정하였다. 그 다음 수층을 버렸다. 유기층을 진공 증류시켜 용매를 제거하고, 잔류물을 MTBE 중에 취했다. 유기층을 20℃에서 적어도 60 분 동안 에틸 아세테이트 중 활성탄으로 처리하였다. 활성탄을 여과에 의해 제거하고, 혼합물을 진공 하에서 증류시켜 MTBE를 제거하였다. 이소프로필 알콜을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에서 증류시켜 임의의 나머지 MTBE를 제거하였다. 이소프로필 알콜을 재차 반응기에 첨가하고, 온도를 33℃로 유지시키면서 이소프로필 알콜 중 p-톨루엔설폰산 (0.89 내지 1.11 당량)을 첨가하였다. 임의로, 소정의 토실레이트 염 생성물의 씨드를 첨가하여 결정화를 촉진할 수 있다. 원심분리에 의해 생성물을 단리하였다. 케이크를 이소프로판올로, 그 다음 MTBE로 세정하였다. 미정제 생성물을 진공 하에서 45℃에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 이소프로판올 및 물과 함께 반응기에 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시키고, 적어도 10 분 동안 환류에서 교반하여 모든 고체가 용액 중에 있는 것을 보장하였다. 그 다음, 용액을 여과하고, 65℃로 냉각시키고, 용액을 임의로 생성물로 씨드하고 및/또는 55℃로 추가로 냉각시킨 후, 0-10℃로 냉각시키고, 이 온도에서 적어도 60 분 동안 과립화시켰다. 최종 생성물을 단리하고, 이소프로판올 및 MTBE로 세정한 후, 케이크를 진공 하에서 45℃에서 건조시켰다. 그 다음, 물질을 분쇄하여 소

정 입자 크기를 달성하였다. 다양한 배취에서, 수율은 단계에 걸쳐 65% 내지 85%인 것으로 밝혀졌다.