



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월05일

(11) 등록번호 10-2739727

(24) 등록일자 2024년12월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 239/34 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

C07C 237/06 (2006.01) C07C 59/245 (2006.01)

C07D 263/06 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 239/34 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7022640

(22) 출원일자(국제) 2019년01월10일

심사청구일자 2022년01월07일

(85) 번역문제출일자 2020년08월05일

(65) 공개번호 10-2020-0106920

(43) 공개일자 2020년09월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2019/013060

(87) 국제공개번호 WO 2019/140095

국제공개일자 2019년07월18일

(30) 우선권주장

62/615,678 2018년01월10일 미국(US)

PCT/CN2018/076982 2018년02월22일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

W02017095697 A1

W02016044447 A1

US20170137439 A1

(73) 특허권자

사이클리온 테라퓨틱스, 인크.

미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 245 리버뷰 II 에이턴스 플로어

(72) 발명자

윌러스, 데브라 제인

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

조우, 핑거

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 김용원

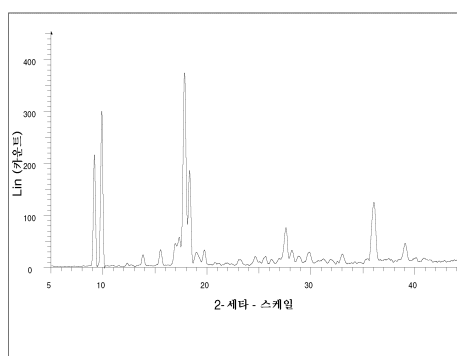
(54) 발명의 명칭 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제의 제조를 위한 신규 방법 및 중간체

(57) 요약

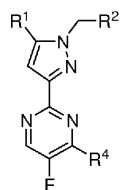
본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 신규 방법에 관한 것이다. 이들 화합물 중 일부는 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 자극제로서 유용하다. 다른 것은 상기 자극제의 제조에 유용한 중간체이다. 이들 방법은 대규모 제조에 적용가능하고, 화학식 I의 안정한 3-(2-피리미디닐)피라졸을 높은 순도 및 수율로 제조

(뒷면에 계속)

대표도



한다. 본 발명은 대규모 제조를 위한 규모 확대에 적용가능한 용이한 반응 조건을 포함하는 추가의 이점을 갖는다. 본 개시내용은 또한 상기 화합물의 제조에 유용한 신규 중간체를 제공한다.



화학식 I

(52) CPC특허분류

C07C 237/06 (2013.01)

C07C 59/245 (2013.01)

C07D 263/06 (2013.01)

C07D 403/04 (2013.01)

C07D 413/12 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

왕, 유광

미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트
301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

나카이, 다카시

미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트
301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

카나티, 비쉬누 바드한 레디

미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트
301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

쉐어러, 웨이니 씨.

미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트
301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

키슬, 윌리엄

미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트
301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

수에, 송

미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트
301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

하샤쉬, 아마드

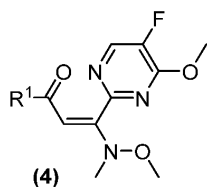
미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 비니 스트리트
301 아이언우드 파마슈티컬스, 인크. 내

명세서

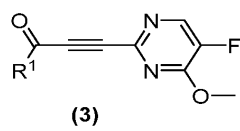
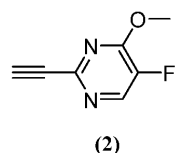
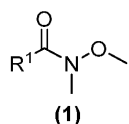
청구범위

청구항 1

하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 방법이며:



i) 하기 화학식 1의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



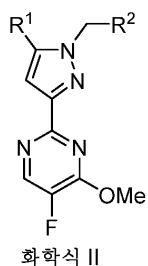
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하고, 상기 식에서,

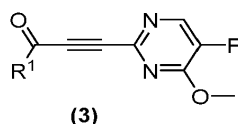
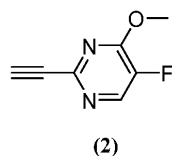
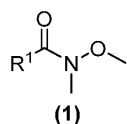
R¹은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하는 것인 방법.

청구항 2

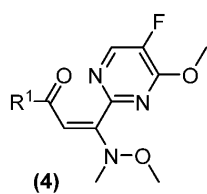
하기 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법이며:



i) 하기 화학식 1의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



iii) 화학식 4의 화합물을 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하고, 상기 식에서,

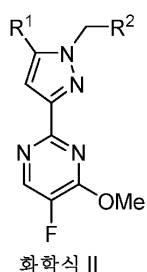
R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

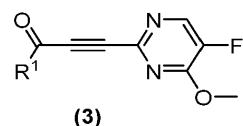
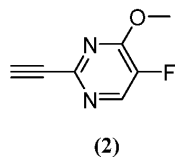
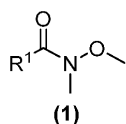
각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠인 방법.

청구항 3

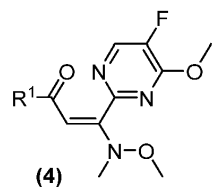
하기 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법이며:



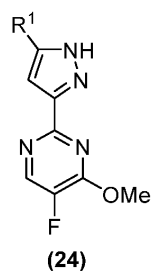
i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:

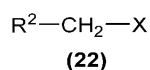


iiia) 화학식 4의 화합물을 히드라진과 축합시켜 하기 화학식 24의 화합물을 형성하는 단계:



; 및

iiib) 화학식 24의 중간체를 하기 화학식 22의 알킬화제로 알킬화시켜 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계



를 포함하고;

상기 식에서,

R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로겐 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

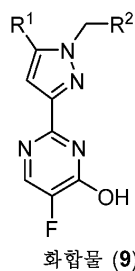
R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로겐이고;

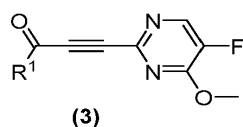
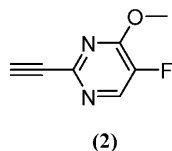
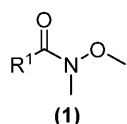
X는 (i) -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르로부터 선택된 이탈기이거나; 또는 (ii) -Br인 방법.

청구항 4

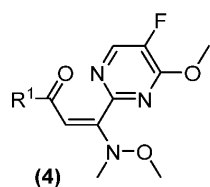
하기 화합물 (9)을 제조하는 방법이며:



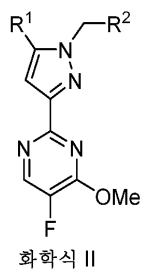
i) 하기 화학식 1의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



iii) 화학식 4의 화합물을 화학식 R²-CH₂-NH-NH₂의 히드라진 또는 그의 염과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계:



iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 알콜 화합물 (9)을 형성하는 단계를 포함하고; 상기 식에서

R¹은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으

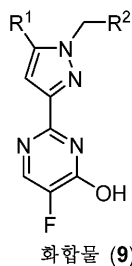
로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

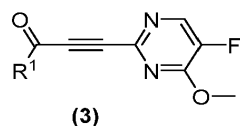
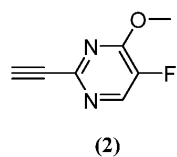
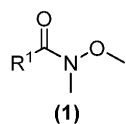
각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠인 방법.

청구항 5

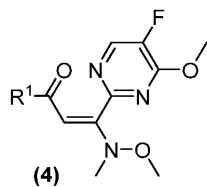
하기 화합물 (9)를 제조하는 방법이며:



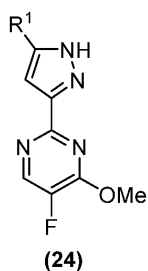
i) 하기 화학식 1의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



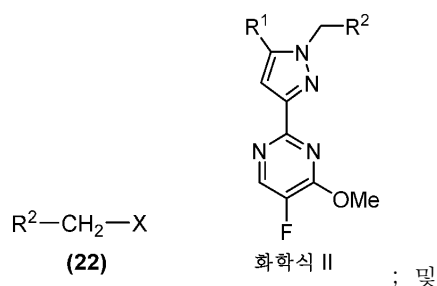
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



iiia) 화학식 4의 화합물을 히드라진과 축합시켜 하기 화학식 24의 화합물을 형성하는 단계:



iiib) 화학식 21의 중간체를 하기 화학식 22의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계:



iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 알콜 화합물 (9)을 형성하는 단계

를 포함하고; 상기 식에서,

R¹은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

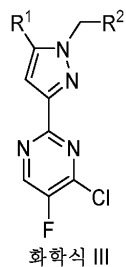
R²는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R⁵로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

각각의 R⁵는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠이고;

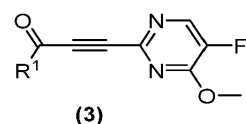
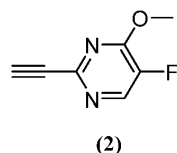
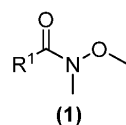
X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르로부터 선택된 이탈기인 방법.

청구항 6

하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법이며:

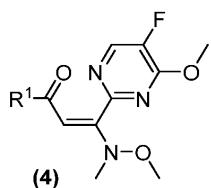


i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:

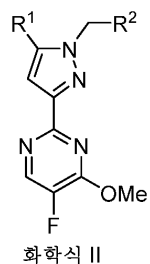


ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여

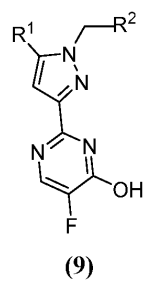
하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



iii) 화학식 4의 화합물을 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계:



iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



v) 화학식 9의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계를 포함하고, 상기 식에서,

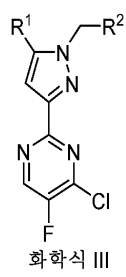
R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠인 방법.

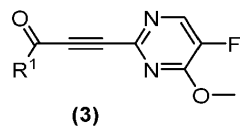
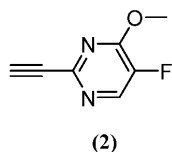
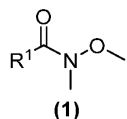
청구항 7

하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법이며:

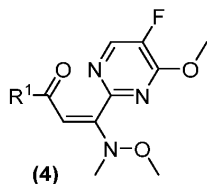


i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재

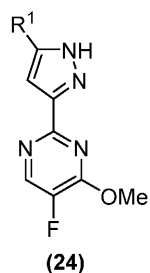
하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



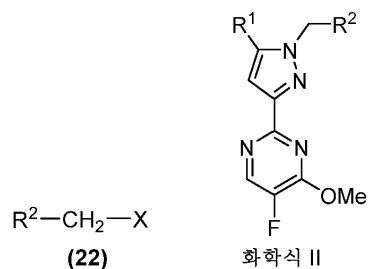
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



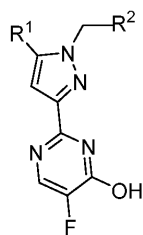
iiia) 화학식 4의 화합물을 히드라진과 축합시켜 하기 화학식 24의 화합물을 형성하는 단계:



iiib) 화학식 24의 중간체를 하기 화학식 22의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계:



iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



(9) ; 및

v) 화학식 9의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계를 포함하고, 상기 식에서,

R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

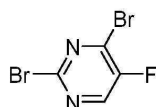
각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠이고;

X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르로부터 선택된 이탈기인 방법.

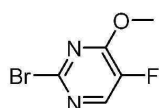
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 2의 화합물이

a) 하기 화학식 5의 디브로모피리미딘 화합물을 메탄올 중에서 염기와 반응시키거나 또는 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과 반응시켜 하기 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 형성하는 단계:

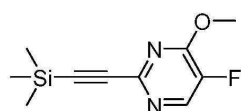


(5)



(6)

b) 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 에틸리트리메틸실란과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기 및 Pd 촉매의 존재 하에, 임의로 Cu(I) 촉매의 존재 하에, 커플링시켜 하기 화학식 7의 화합물을 형성하는 단계:



(7)

c) 화학식 7의 화합물을 탈실릴화시켜 화학식 2의 피리미딘 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 화합물이 하기 화학식 8의 카르복실산을 옥살릴 클로라

이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약, 이어서 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염과, 염기의 존재 하에 반응시켜 화학식 1의 아마이드를 형성함으로써 제조되는 것인 방법:



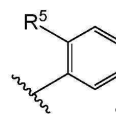
(8)

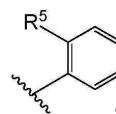
청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (i) R^1 이 5-원 헤테로아릴 고리이거나; 또는 (ii) R^1 이 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 비치환된 5-원 헤테로아릴 고리인 방법.

청구항 11

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (i) R^2 가 2개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 페닐이거나; (ii)



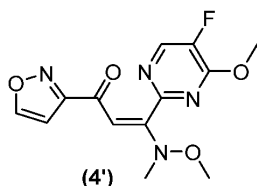
R^2 가 1개의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 페닐이거나; (iii) R^2 가 화학식 에 의해 나타내어지는 것이거나; 또는 (iv) R^2 가 2개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하는 것인 방법.

청구항 12

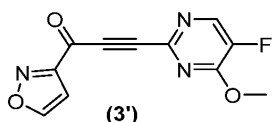
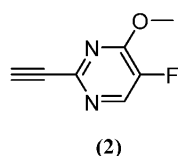
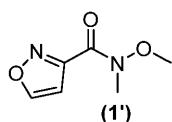
제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 각각의 R^5 가 독립적으로 메틸 또는 할로이거나; 또는 (ii) 각각의 R^5 가 플루오로인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화학식 4'의 화합물을 제조하는 방법이며:



i) 하기 화학식 1'의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:

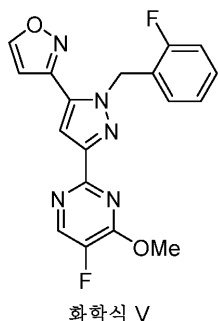


ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여

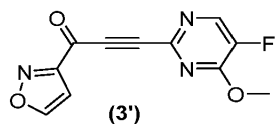
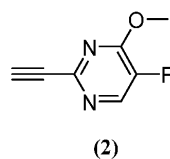
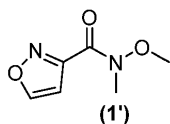
화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계
를 포함하는 방법.

청구항 14

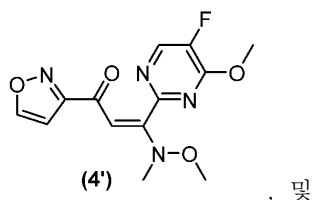
제2항에 있어서, 하기 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법이며:

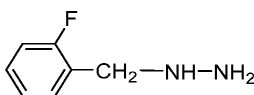


i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



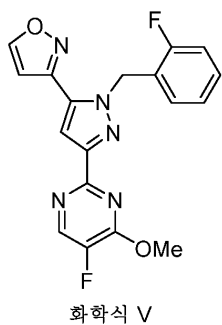
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



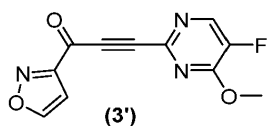
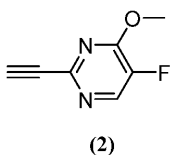
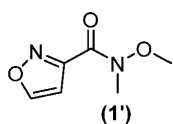
iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계
를 포함하는 방법.

청구항 15

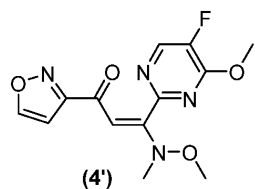
제3항에 있어서, 하기 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법이며:



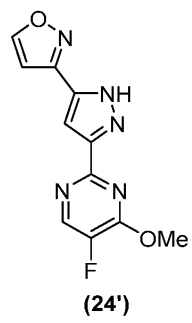
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:

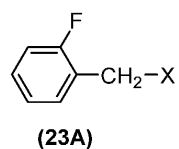


iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



; 및

iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:

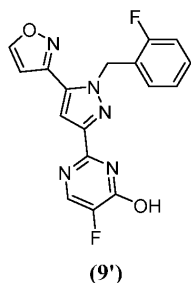


를 포함하고,

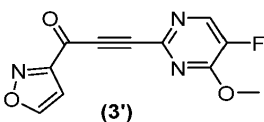
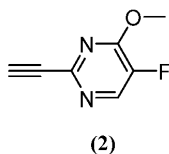
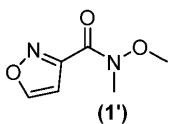
상기 식에서 (i) X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르로부터 선택된 이탈기이거나; 또는 (ii) X는 -Br인 방법.

청구항 16

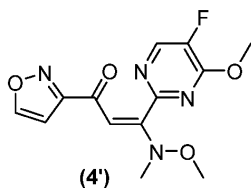
제4항에 있어서, 하기 화합물 (9')을 제조하는 방법이며:

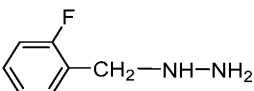


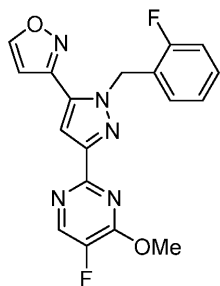
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:

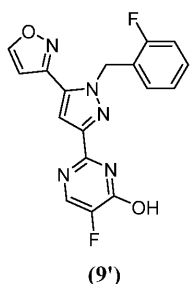


화학식 V , 및

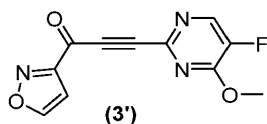
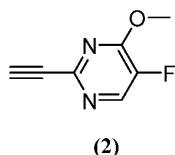
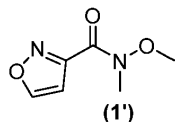
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 알콜 화합물 (9')을 형성하는 단계
를 포함하는 방법.

청구항 17

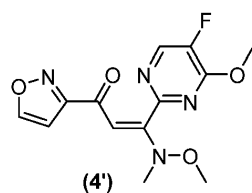
제5항에 있어서, 하기 화합물 (9')을 제조하는 방법이며:



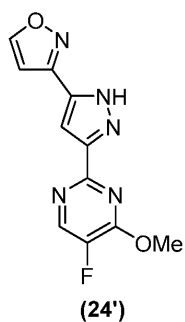
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



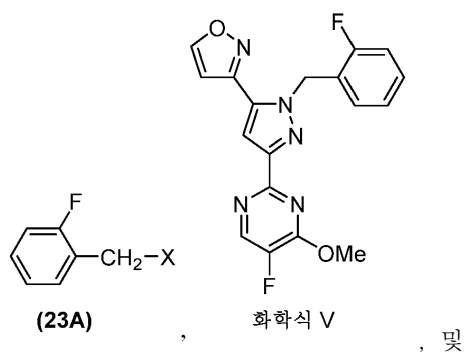
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여
하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:

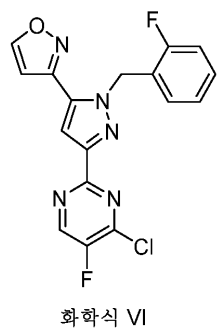


iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 알콜 화합물 (9')을 형성하는 단계를 포함하고;

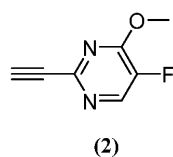
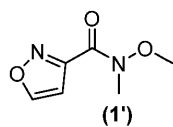
상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르로부터 선택된 이탈기인 방법.

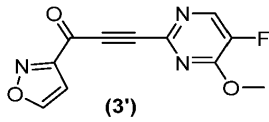
청구항 18

제6항에 있어서, 하기 화학식 VI의 화합물을 제조하는 방법이며:

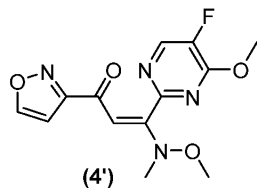


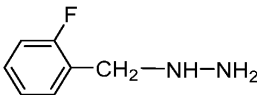
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:

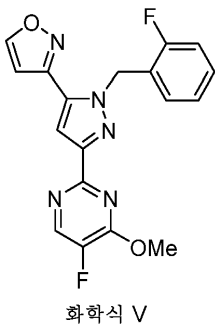




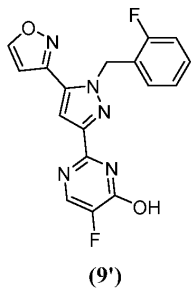
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



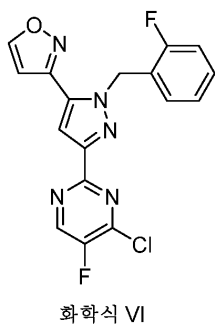
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



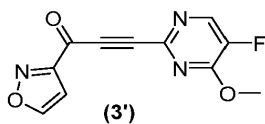
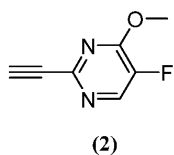
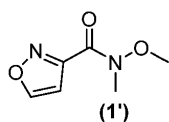
v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 19

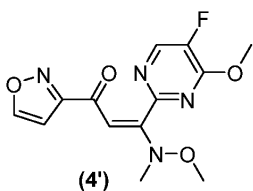
제7항에 있어서, 하기 화학식 VI의 화합물을 제조하는 방법이며:



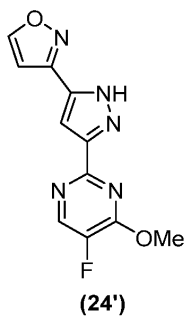
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



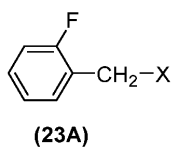
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



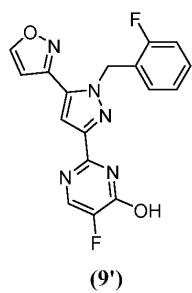
iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



, 및

v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르로부터 선택된 이탈기인 방법.

청구항 20

제3항 내지 제7항 및 제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 ii)의 염이 HCl 염인 방법.

청구항 21

제3항, 제5항, 제7항, 제15항, 제17항 및 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 iia)의 히드라진이 히드라진 수화물인 방법.

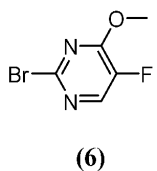
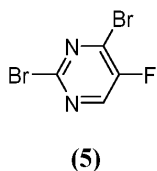
청구항 22

제3항, 제5항, 제7항, 제15항, 제17항 및 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 술포네이트 에스테르가 메실레이트, 토실레이트, 및 트리플레이트로부터 선택되는 것인 방법.

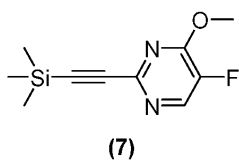
청구항 23

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 2의 화합물이

a) 하기 화학식 5의 디브로모피리미딘 화합물을 메탄올 중에서 염기와 반응시키거나 또는 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과 반응시켜 하기 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 형성하는 단계:



b) 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 에틸닐트리메틸실란과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기 및 Pd 촉매의 존재 하에, 임의로 Cu(I) 촉매의 존재 하에, 커플링시켜 하기 화학식 7의 화합물을 형성하는 단계:

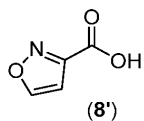


, 및

c) 화학식 7의 화합물을 탈실릴화시켜 화학식 2의 피리미딘 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

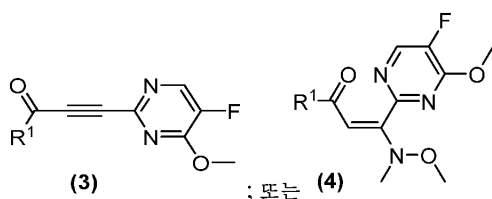
청구항 24

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1'의 화합물이 하기 화학식 8'의 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약, 이어서 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염과, 염기의 존재 하에 반응시켜 화학식 1'의 아미드를 형성함으로써 제조되는 것인 방법:



청구항 25

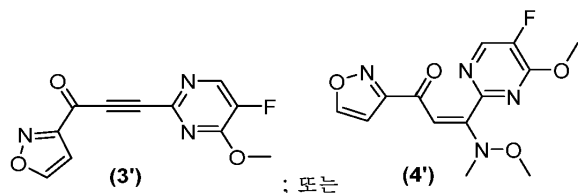
하기 화학식 3 또는 4의 화합물:



상기 식에서 (i) R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하거나; (ii) R^1 이 5-원 헤테로아릴 고리이거나; 또는 (iii) R^1 이 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 비치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다.

청구항 26

제25항에 있어서, 하기 화학식 3' 또는 4'에 의해 나타내어지는 화합물:



청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

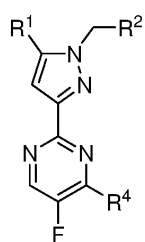
본 출원은, 2018년 1월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 62/615,678, 및 2018년 2월 22일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/CN2018/076982의 출원일의 이익을 주장한다. 상기 출원 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

기술 분야

[0004]

본 개시내용은 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 자극제로서 유용한 화합물의 제조를 위한 신규 방법 및 중간체에 관한 것이다. 이들 방법은 하기 화학식 I의 안정한 3-(2-피리미디닐)피라졸을 높은 순도 및 수율로 제조한다. 이들 방법은 대규모 제조를 위한 규모 확대에 적용가능한 용이한 반응 조건을 포함하는 추가의 이점을 갖는다.



화학식 I

[0005]

배경 기술

[0006]

sGC는 생체내 NO에 대한 1차 수용체이다. sGC는 NO-의존성 및 NO-비의존성 메카니즘 둘 다를 통해 활성화될 수 있다. 이 활성화에 반응하여, sGC는 구아노신-5'-트리포스페이트 (GTP)를 2차 메신저 cGMP로 변환시킨다. cGMP의 증가된 수준은 차례로 단백질 키나제, 포스포디에스테라제 (PDE) 및 이온 채널을 포함한 하류 이펙터의 활성을 조정한다.

[0007]

신체 내에서, NO는 아르기닌 및 산소로부터 다양한 산화질소 신타제 (NOS) 효소 및 무기 질산염의 순차적 환원에 의해 합성된다. 실험 및 임상 증거는 감소된 NO 농도, 감소된 NO 생체이용률 및/또는 내인성으로 생산된 NO에 대한 감소된 반응성이 질환의 발생에 기여함을 나타낸다.

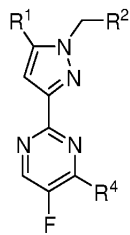
[0008] sGC 자극제는 sGC 효소의 NO-비의존성, 헴(heme)-의존성 조정제이고, NO와 강한 상승작용적 효소 활성화를 나타낸다. 이들은 NO-비의존성, 헴-비의존성 sGC 활성화제와 분명히 구별된다.

[0009] NO-비의존적 방식으로 sGC를 자극하는 화합물이 비정상적인 NO 경로를 표적으로 하는 다른 현재의 대안적인 요법에 비해 상당한 이점을 제공하기 때문에 신규 sGC 자극제를 개발할 필요성이 존재한다. 이에 따라, 이들 신규 sGC 자극제의 합성을 위한 대규모 제조에 적용가능한 효율적인 방법을 개발할 필요성이 또한 존재한다. 높은 순도 및 수율로 안정한 sGC 자극제를 제공하는 대규모 제조에 효율적이고 적용가능한 방법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0010] 발명의 개요:

[0011] 하기 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 신규 방법이 본원에 기재된다.



화학식 I

[0012]

[0013] 한 측면에서, 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 sGC 자극으로부터 또는 산화질소 (NO) 및/또는 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 농도 증가로부터 이익을 얻는 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한 sGC 자극제이다. 또 다른 측면에서, 화학식 I의 화합물은 상기 sGC 자극제의 제조에 유용한 중간체이다.

[0014] 화학식 I의 화합물에 대해 하기 정의가 적용된다:

[0015] R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로겐 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

[0016] R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

[0017] R^4 는 클로로, -OMe 또는 $-NR^6R^7$ 이고;

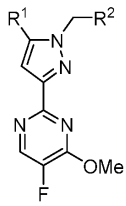
[0018] 각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로겐이고;

[0019] R^6 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

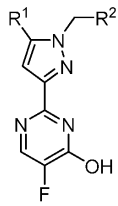
[0020] R^7 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0021] 각각의 R^8 은 독립적으로 -OH, C_{1-3} 할로알킬, 할로겐 또는 $-C(O)NH_2$ 이다.

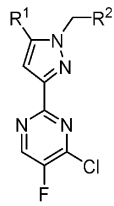
[0022] 제1 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물이다. 제2 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 화합물이다. 제3 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물이다. 제4 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V의 화합물이다. 제5 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VI의 화합물이다. 제6 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VII의 화합물이다. 제7 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화합물 IA이다. 제8 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IB의 화합물이다. 제9 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IC의 화합물이다. 제10 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 ID의 화합물이다. 제11 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화합물 (9)이다. 제12 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화합물 (9')이다.



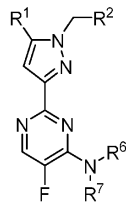
화학식 II



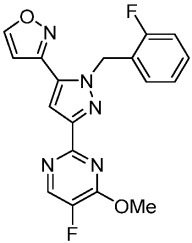
화합물 9



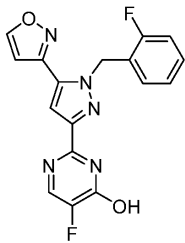
화학식 III



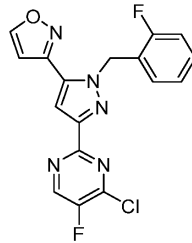
화학식 IV



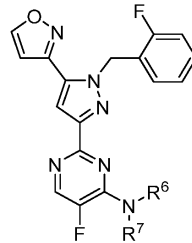
화학식 V



화합물 9'

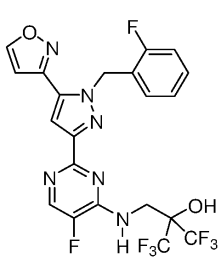


화학식 VI

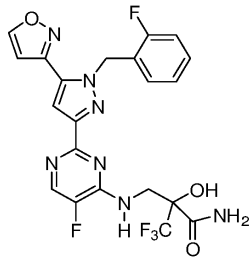


화학식 VII

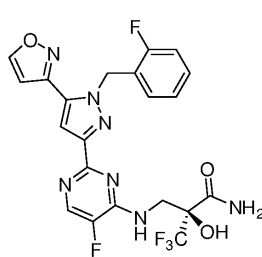
[0023]



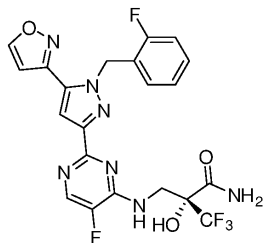
화학식 IA



화학식 IB



화학식 IC

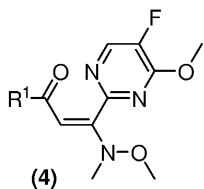


화학식 ID

[0024]

[0025]

제1 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 방법이며:

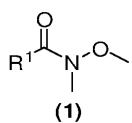


(4)

[0026]

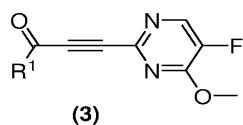
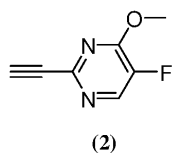
[0027]

i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



(1)

[0028]

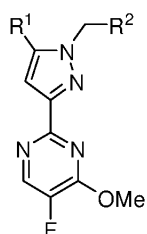


ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, 히드로클로라이드 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하고, 상기 식에서,

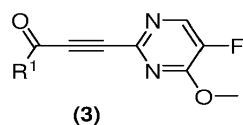
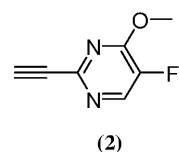
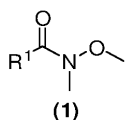
R¹은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하는 것인 방법을 제공한다.

제2 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법이며:

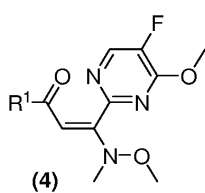


화학식 II

i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 퀀칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



[0042] iii) 화학식 4의 화합물을 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계

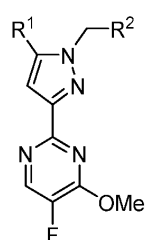
[0043] 를 포함하고, 상기 식에서,

[0044] R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

[0045] R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

[0046] 각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠인 방법을 제공한다.

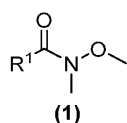
[0047] 제3 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법이며:



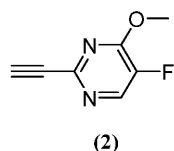
화학식 II

[0048] ,

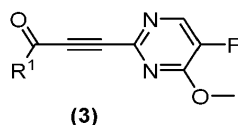
[0049] i) 하기 화학식 1의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



[0050]

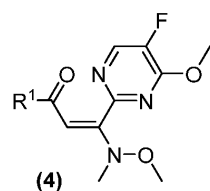


[0051]



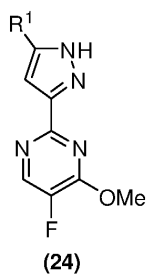
[0052] ,

[0053] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



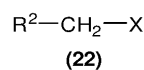
[0054] ,

[0055] iia) 화학식 4의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24의 화합물을 형성하는 단계:



[0056] ; 및

[0057] iiib) 화학식 24의 중간체를 하기 화학식 22의 알킬화제로 알킬화시켜 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계



[0058]

[0059] 를 포함하고;

[0060] 상기 식에서,

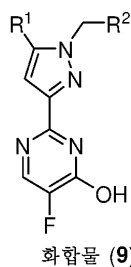
[0061] R¹은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

[0062] R²는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R⁵로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

[0063] 각각의 R⁵는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠이고;

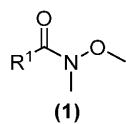
[0064] X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

[0065] 제4 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물 (9)를 제조하는 방법이며:

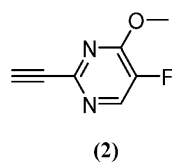


[0066] ,

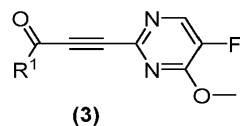
[0067] i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 퀀칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



[0068]

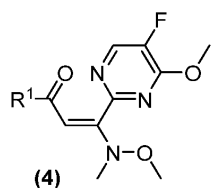


[0069]



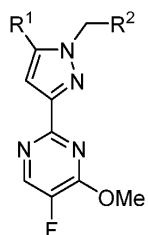
[0070] ,

[0071] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



[0072] ,

[0073] iii) 화학식 4의 화합물을 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계:



[0074] 화학식 II , 및

[0075] iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 알콜 화합물 (9)을 형성하는 단계

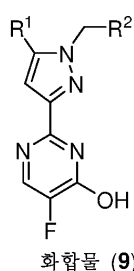
[0076] 를 포함하고; 상기 식에서

[0077] R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로겐 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

[0078] R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

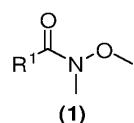
[0079] 각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로겐인 방법을 제공한다.

[0080] 제5 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물 (9)를 제조하는 방법이며:

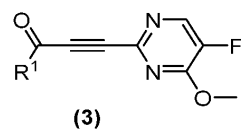
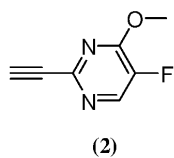


[0081] ,

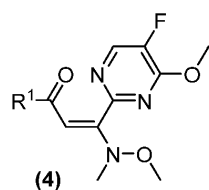
[0082] i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



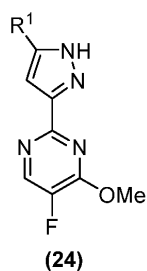
[0083]



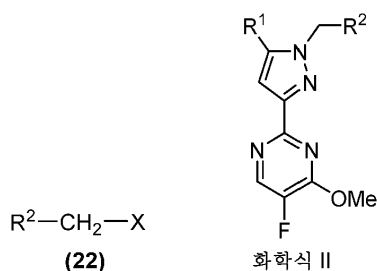
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



iiia) 화학식 4의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24의 화합물을 형성하는 단계:



iiib) 화학식 24의 중간체를 하기 화학식 22의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계:



iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 알콜 화합물 (9)을 형성하는 단계

를 포함하고; 상기 식에서,

R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

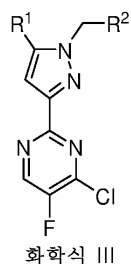
R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠이고;

X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터

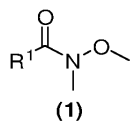
선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

[0098] 제6 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법이며:

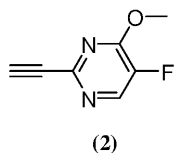


[0099]

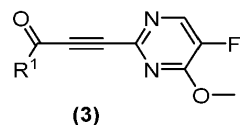
[0100] i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



[0101]

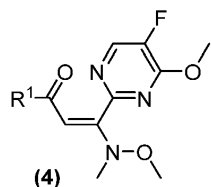


[0102]



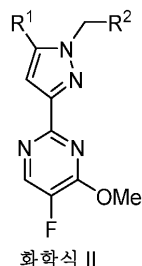
[0103]

[0104] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합 물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



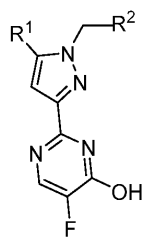
[0105]

[0106] iii) 화학식 4의 화합물을 화학식 R²-CH₂-NH-NH₂의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계:



[0107]

[0108] iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



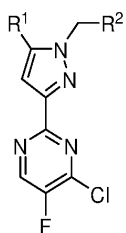
(9)

; 및

v) 화학식 9의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계

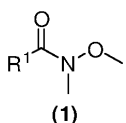
를 포함하고, 상기 식에서 R¹ 및 R²는 화학식 II에 대해 상기 기재된 바와 같은 것인 방법을 제공한다.

제7 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법이며:

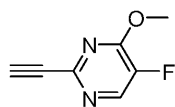


화학식 III

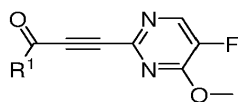
i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



(1)

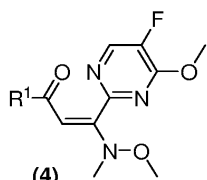


(2)



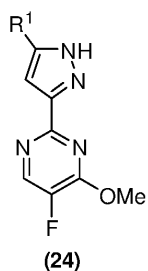
(3)

ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합 물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



(4)

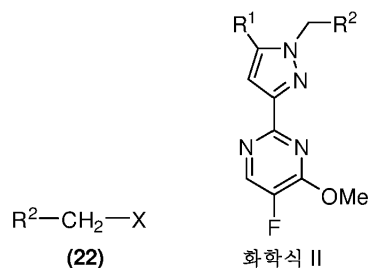
iiia) 화학식 4의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24의 화합물을 형성하는 단계:



[0121]

[0122]

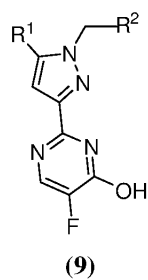
iiib) 화학식 24의 중간체를 하기 화학식 22의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계:



[0123]

[0124]

iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0125]

[0126]

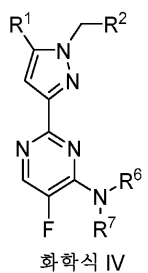
v) 화학식 9의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계

[0127]

를 포함하고, 상기 식에서 R¹ 및 R²는 상기 화학식 II에 기재된 바와 같고; X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다.

[0128]

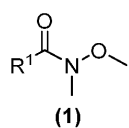
제8 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물을 제조하는 방법이며:



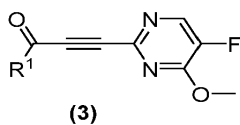
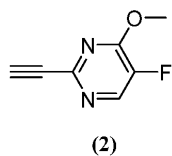
[0129]

[0130]

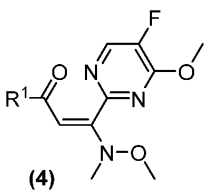
i) 하기 화학식 1의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



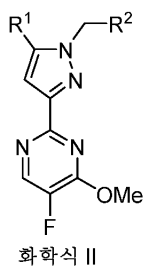
[0131]



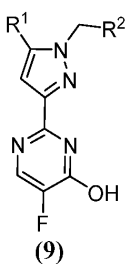
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



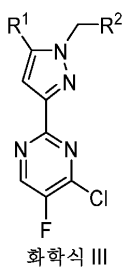
iii) 화학식 4의 화합물을 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 II의 화합물을 형성하는 단계:



iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



v) 화학식 9의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계:



vi) 하기 화학식 10의 아민 화합물을 화학식 III의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계:



(10)

를 포함하고, 상기 식에서,

R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고,

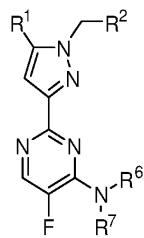
각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠이고;

R^6 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^7 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

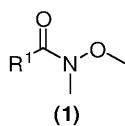
각각의 R^8 은 독립적으로 $-\text{OH}$, C_{1-3} 할로알킬, 할로젠 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 인 방법을 제공한다.

제9 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물을 제조하는 방법이며:

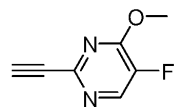


화학식 IV

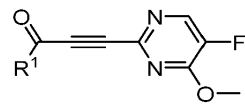
i) 하기 화학식 1의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3의 중간체를 형성하는 단계:



(1)

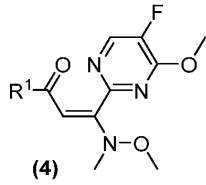


(2)



(3)

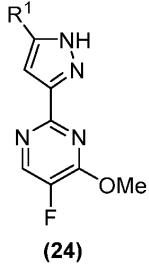
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계:



[0158]

[0159]

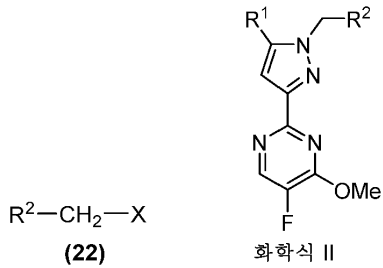
iiia) 화학식 4의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24의 화합물을 형성하는 단계:



[0160]

[0161]

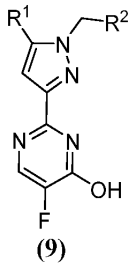
iiib) 화학식 24의 중간체를 하기 화학식 22의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계:



[0162]

[0163]

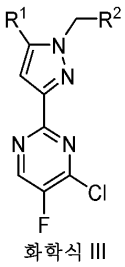
iv) 화학식 II의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0164]

[0165]

v) 화학식 9의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계:



[0166]

[0167]

vi) 하기 화학식 10의 아민 화합물을 화학식 III의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 수득하는 단계:



(10)

를 포함하고, 상기 식에서,

R^1 은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고,

각각의 R^5 는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠이고;

X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기이다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

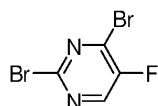
R^6 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^7 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

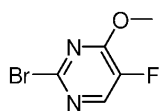
각각의 R^8 은 독립적으로 -OH, C_{1-3} 할로알킬, 할로젠 또는 -C(O)NH₂인 방법을 제공한다.

제10 구체적 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8 및 제9 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, 화학식 2의 화합물은

a) 하기 화학식 5의 디브로모피리미딘 화합물을 메탄올 중에서 염기와 반응시키거나 또는 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과 반응시켜 하기 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 형성하는 단계:

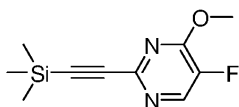


(5)



(6)

b) 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 에틸트리메틸실란과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기 및 Pd 촉매의 존재 하에, 임의로 Cu(I) 촉매의 존재 하에, 커플링시켜 하기 화학식 7의 화합물을 형성하는 단계:



(7)

c) 화학식 7의 화합물을 탈실릴화시켜 화학식 2의 피리미딘 화합물을 형성하는 단계

를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

제11 구체적 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9 및 제10 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 8의 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 또는 등가의 아마이드 커

플링 시약, 이어서 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, 히드로클로라이드 염)과, 염기의 존재 하에 반응시켜 화학식 1의 아마이드를 형성함으로써 제조된다:



(8)

[0186]

[0187]

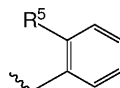
제12 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10 및 제11 구체적 실시양태에 기재된 방법의 단계 i) 및 ii)에 있어서, 방법은 화학식 1의 아마이드와 화학식 2의 피리미딘 화합물의 반응 생성물을 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 및 산을 포함하는 용액과 접촉시켜 화학식 4의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 산은 수성 산이다. 보다 구체적으로, 산은 염산이다. 또 다른 실시양태에서, 산은 비-수성 산이다. 보다 구체적으로, 산은 빙초산이다.

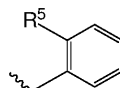
[0188]

특정 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 및 제12 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, R^1 은 5-원 헤테로아릴 고리이다. 다른 실시양태에서, R^1 은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴 고리이다.

[0189]

특정 실시양태에서, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 및 제12 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, R^2 는 2개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 1개의 경우의



R^5 로 임의로 치환된 페닐이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 화학식 에 의해 나타내어진다. 일부 실시양태에서, R^2 는 2개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유한다.

[0190]

특정 실시양태에서, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 및 제12 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 메틸 또는 할로젠이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠이다. 다른 실시양태에서, 각각의 R^5 는 플루오로이다.

[0191]

특정 실시양태에서, 제8, 제9, 제10, 제11 및 제12 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, R^6 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이다.

[0192]

특정 실시양태에서, 제8, 제9, 제10, 제11 및 제12 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, R^7 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다.

[0193]

특정 실시양태에서, 제8, 제9, 제10, 제11 및 제12 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, 각각의 R^8 은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이다.

[0194]

특정 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 및 제12 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, 가변기에 대한 정의는 하기 기재된 바와 같다:

[0195]

R^1 은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 비치환된 5-원 헤테로아릴 고리이고;

[0196]

R^2 는 1 또는 2개의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 페닐이고;

[0197]

각각의 R^5 는 플루오로이고;

[0198]

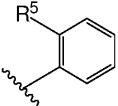
R^6 은 수소이고;

[0199] R^7 은 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

[0200] 각각의 R^8 은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 -C(O)NH₂이다.

[0201] 특정 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 및 제12 구체적인 실시양태에 기재된 방법에 있어서, 가변기에 대한 정의는 하기 기재된 바와 같다:

[0202] R^1 은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 비치환된 5-원 헤테로아릴 고리이고;

[0203] R^2 는 화학식 에 의해 나타내어지고;

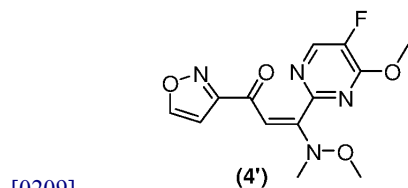
[0204] 각각의 R^5 는 플루오로이고;

[0205] R^6 은 수소이고;

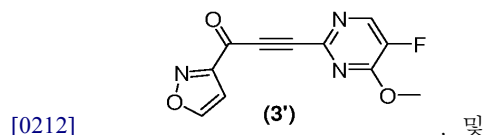
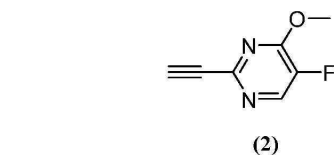
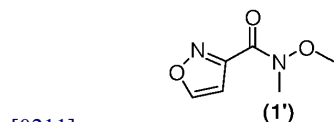
[0206] R^7 은 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

[0207] 각각의 R^8 은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 -C(O)NH₂이다.

[0208] 제13 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 4'의 화합물을 제조하는 방법이며:



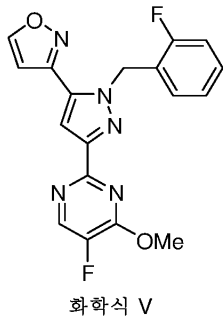
[0210] i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



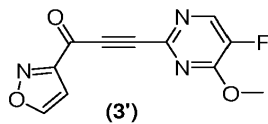
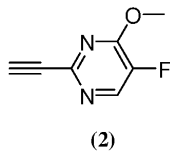
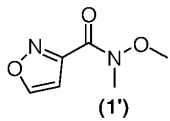
[0213] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계

[0214] 를 포함하는 방법을 제공한다.

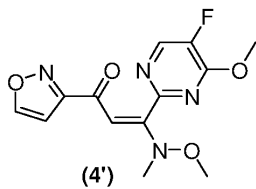
[0215] 제14 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법이며:



i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



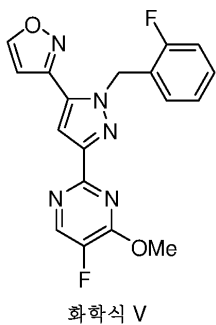
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



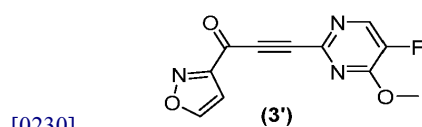
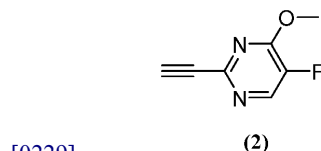
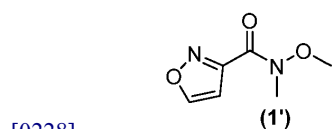
iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계

를 포함하는 방법을 제공한다.

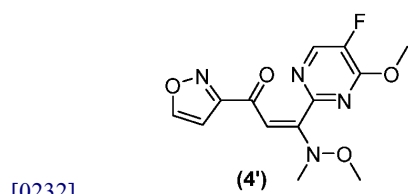
제15 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물을 제조하는 방법이며:



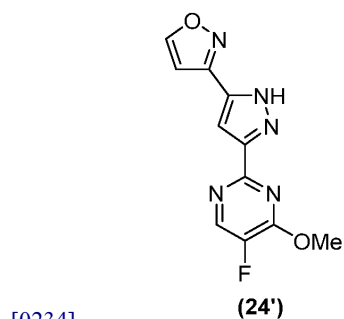
[0227] i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



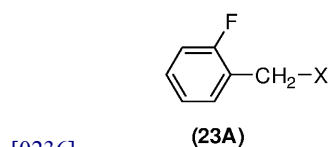
[0231] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



[0233] iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:

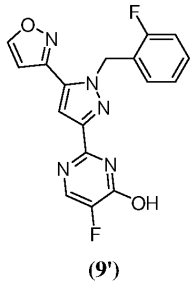


[0235] iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



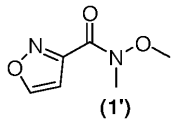
[0237] 를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

[0238] 제16 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물 (9')을 제조하는 방법이며:

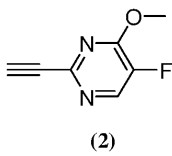


[0239]

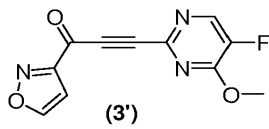
[0240] i) 하기 화학식 1'의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



[0241]

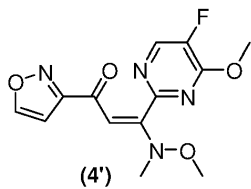


[0242]

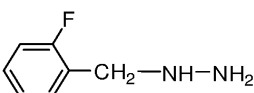


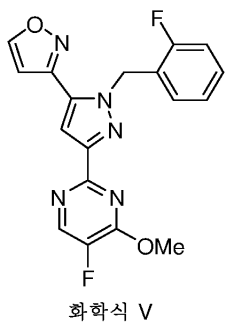
[0243]

[0244] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



[0245]

[0246] iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



[0247]

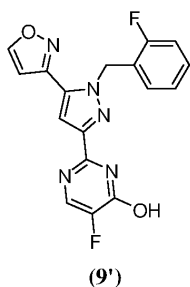
[0248] iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 알콜 화합물 (9')을 형성하는 단계

[0249]

를 포함하는 방법을 제공한다.

[0250]

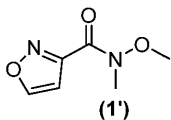
제17 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물 (9')을 제조하는 방법이며:



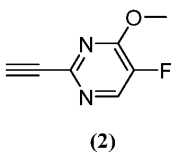
[0251]

[0252]

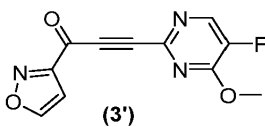
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



[0253]



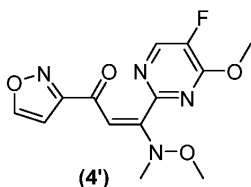
[0254]



[0255]

[0256]

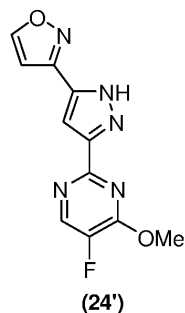
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합 물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



[0257]

[0258]

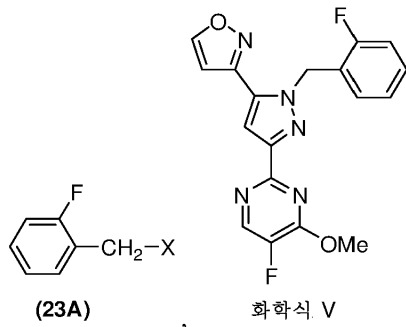
iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



[0259]

[0260]

iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



[0261]

[0262]

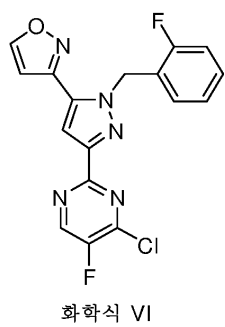
[0263]

[0264]

iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 알콜 화합물 (9')을 형성하는 단계

를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

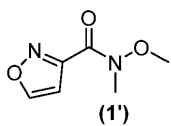
제18 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물을 제조하는 방법이며:



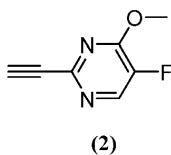
[0265]

[0266]

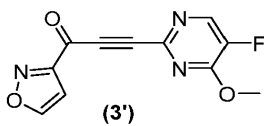
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



[0267]



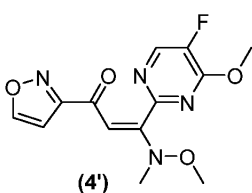
[0268]



[0269]

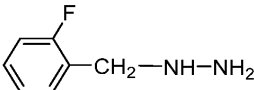
[0270]

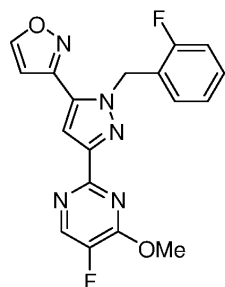
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



[0271]

[0272]

iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:

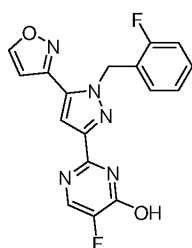


화학식 V

[0273]

[0274]

iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



(9')

[0275]

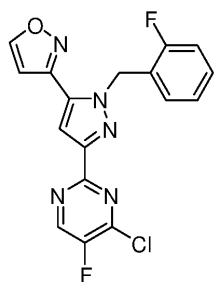
[0276]

v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0277]

[0278]

제19 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물을 제조하는 방법이며:

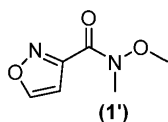


화학식 VI

[0279]

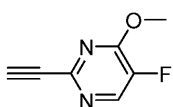
[0280]

i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



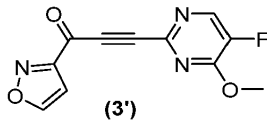
(1')

[0281]

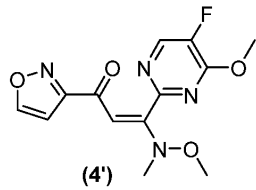


(2)

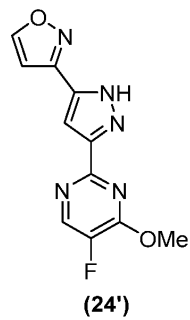
[0282]



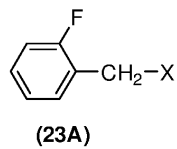
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



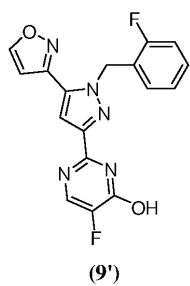
iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



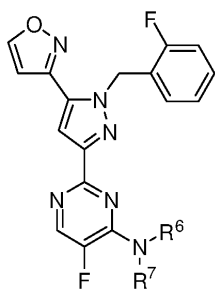
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계

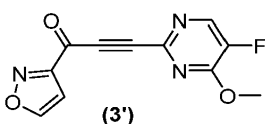
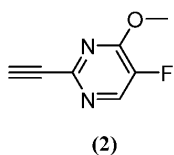
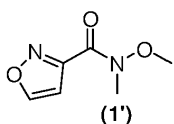
를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

제20 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VII의 화합물을 제조하는 방법이며:

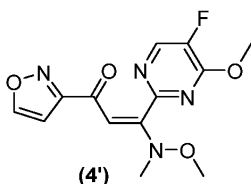


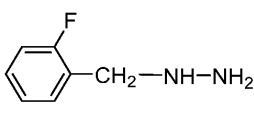
화학식 VII

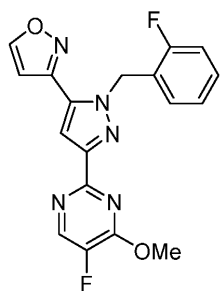
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:

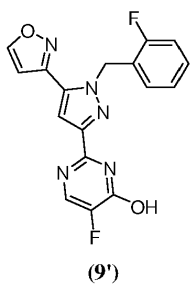


iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



화학식 V

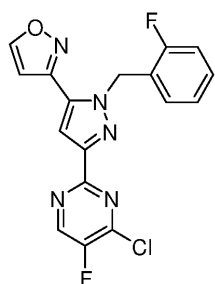
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0305]

[0306]

v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0307]

화학식 VI, 및

[0308]

vi) 하기 화학식 10의 아민 화합물을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 수득하는 단계:



[0309]

(10)

[0310]

를 포함하고, 상기 식에서,

[0311]

R⁶은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

[0312]

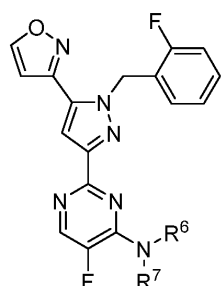
R⁷은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

[0313]

각각의 R⁸은 독립적으로 -OH, C₁₋₃ 할로알킬, 할로젠 또는 -C(O)NH₂인 방법을 제공한다.

[0314]

제21 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 VII의 화합물을 제조하는 방법이며:

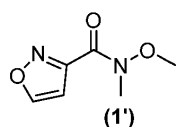


[0315]

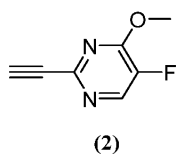
화학식 VII,

[0316]

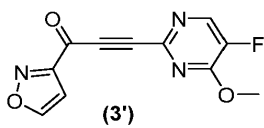
i) 하기 화학식 1'의 아마이드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



[0317]

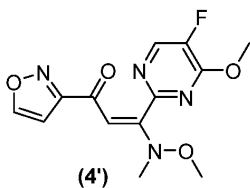


[0318]



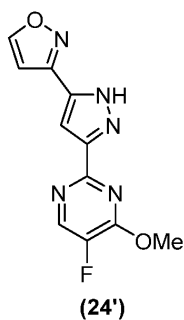
[0319]

[0320] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



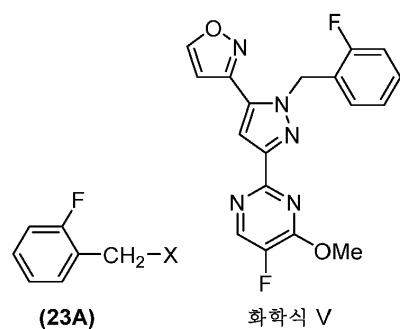
[0321]

[0322] iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



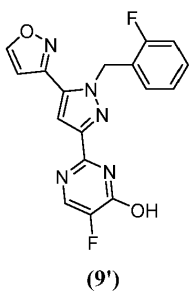
[0323]

[0324] iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



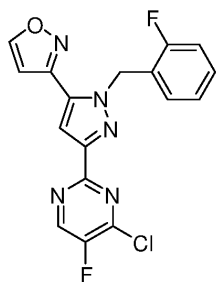
[0325]

[0326] iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0327]

[0328] v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0329] 화학식 VI, 및

[0330] vi) 하기 화학식 10의 아민 화합물을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 수득하는 단계:



[0331] (10)

[0332] 를 포함하고, 상기 식에서,

[0333] X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기이고;

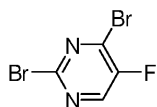
[0334] R⁶은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

[0335] R⁷은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

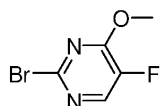
[0336] 각각의 R⁸은 독립적으로 -OH, C₁₋₃ 할로알킬, 할로젠 또는 -C(O)NH₂인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

[0337] 제22 구체적인 실시양태에서, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 및 제21 구체적인 실시양태의 방법에 있어서, 화학식 2의 화합물은

[0338] (a) 하기 화학식 5의 디브로모피리미딘 화합물을 메탄올 중에서 염기와 반응시키거나 또는 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과 반응시켜 하기 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 형성하는 단계:

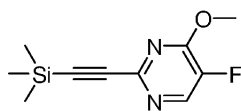


[0339] (5)



[0340] (6),

[0341] b) 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 에틸닐트리메틸실란과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기 및 Pd 촉매의 존재 하에, 임의로 Cu(I) 촉매의 존재 하에, 커플링시켜 하기 화학식 7의 화합물을 형성하는 단계:



(7)

[0342]

, 및

[0343]

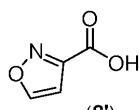
c) 화학식 7의 화합물을 탈실릴화시켜 화학식 2의 피리미딘 화합물을 형성하는 단계

[0344]

를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0345]

제23 구체적인 실시양태에서, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 및 제22 구체적인 실시양태의 방법에 있어서, 화학식 1'의 화합물은 하기 화학식 8'의 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약, 이어서 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 염기의 존재 하에 반응시켜 화학식 1'의 아미드를 형성하는 것에 의해 제조된다:



(8')

[0346]

[0347]

특정 실시양태에서, 제20, 제21, 제22 또는 제23 구체적인 실시양태의 방법에 있어서, R^6 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이다.

[0348]

특정 실시양태에서, 제20, 제21, 제22 또는 제23 구체적인 실시양태의 방법에 있어서, R^7 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다.

[0349]

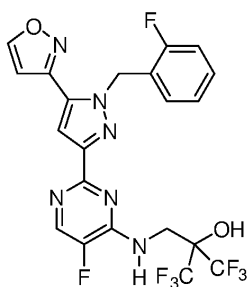
특정 실시양태에서, 제20, 제21, 제22 또는 제23 구체적인 실시양태의 방법에 있어서, R^8 은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 -C(O)NH₂이다.

[0350]

특정 실시양태에서, 제20, 제21, 제22 또는 제23 구체적인 실시양태의 방법에 있어서, R^6 은 수소이고; R^7 은 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이고 각각의 R^8 은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 -C(O)NH₂이다.

[0351]

제24 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IA의 화합물을 제조하는 방법이며:

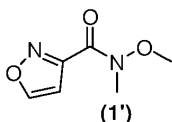


화학식 IA

[0352]

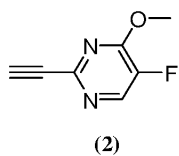
[0353]

i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:

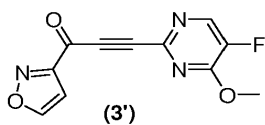


(1')

[0354]

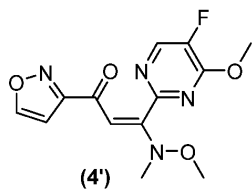


[0355]

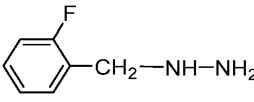


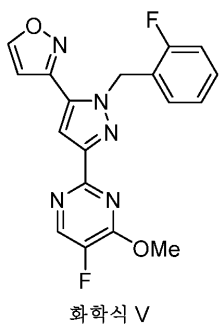
[0356]

[0357] iii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



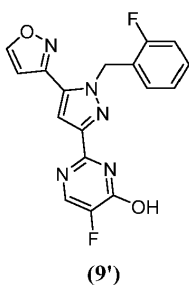
[0358]

[0359] iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



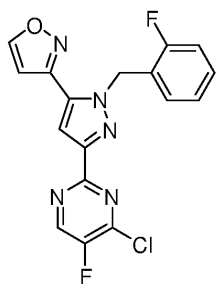
[0360]

[0361] iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



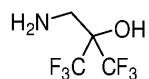
[0362]

[0363] v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



화학식 VI, 및

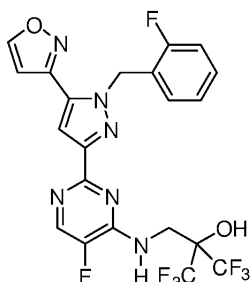
vi) 하기 화학식 17의 아민을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IA의 화합물을 수득하는 단계:



(17)

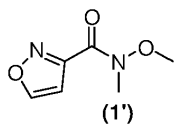
를 포함하는 방법을 제공한다.

제25 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IA의 화합물을 제조하는 방법이며:

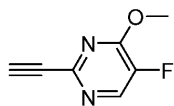


화학식 IA

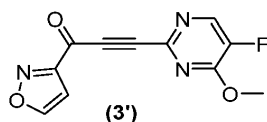
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



(1')

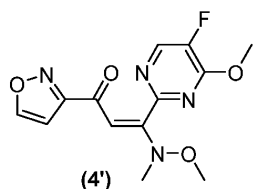


(2)



(3')

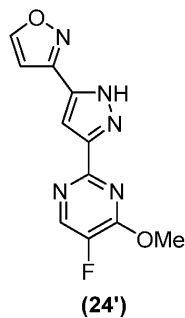
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



[0375]

[0376]

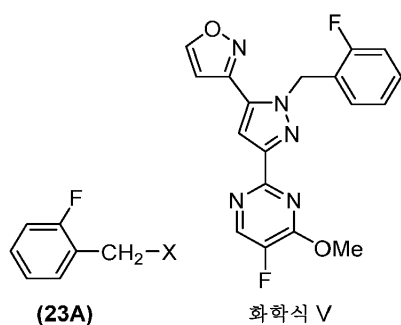
iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



[0377]

[0378]

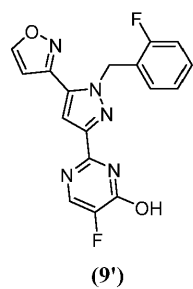
iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



[0379]

[0380]

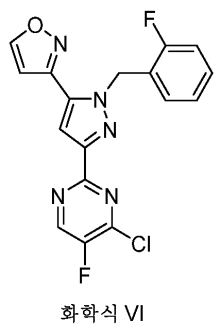
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0381]

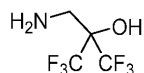
[0382]

v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0383]

[0384] vi) 하기 화학식 17의 아민을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IA의 화합물을 수득하는 단계:



(17)

[0385]

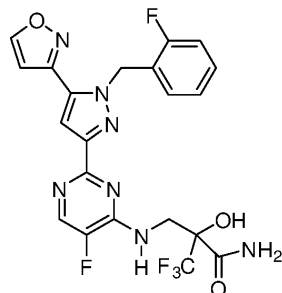
[0386] 를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

[0387]

한 실시양태에서, 제24 및 제25 구체적 실시양태의 방법은 화학식 IA의 화합물의 재결정화를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 메탄올 및 물의 혼합물 중에서 화학식 IA의 화합물의 재결정화를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 재결정화는 A') 화학식 IA의 화합물을 메탄올 중에 30℃ 내지 65℃의 온도에서 용해시켜 화학식 IA의 화합물의 메탄올 용액을 수득하는 단계; B') 단계 A')로부터의 화학식 IA의 화합물의 메탄올 용액을 여과하여 화학식 IA의 화합물의 여과된 메탄올 용액을 형성하는 단계; C') 50℃ 내지 60℃의 온도에서 화학식 IA의 화합물의 여과된 메탄올 용액에 물을 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계; D') 단계 C')의 슬러리를 냉각시켜 화학식 IA의 재결정화된 화합물을 수득하는 단계; 및 E') 화학식 IA의 재결정화된 화합물을 여과 및 건조시키는 단계를 포함한다.

[0388]

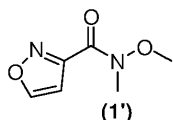
제26 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IB의 화합물을 제조하는 방법이며:



화학식 IB

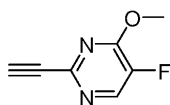
[0389]

[0390] i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



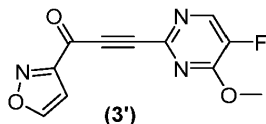
(1')

[0391]



(2)

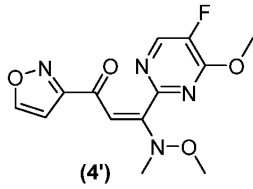
[0392]



(3')

[0393]

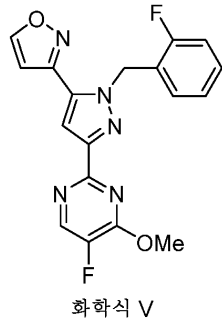
[0394] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



[0395]

[0396]

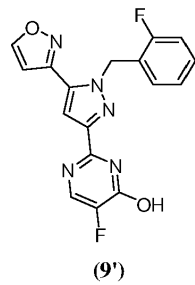
iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



[0397]

[0398]

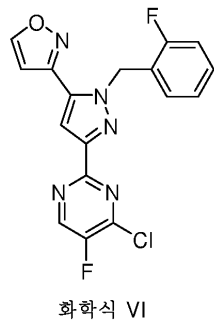
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0399]

[0400]

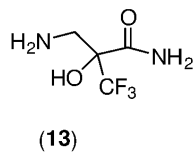
v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0401]

[0402]

vi) 하기 화학식 13의 아민을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IB의 화합물을 수득하는 단계:



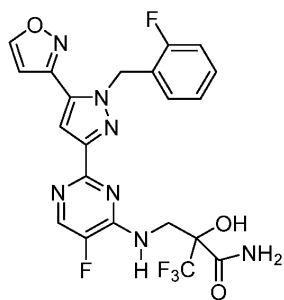
[0403]

[0404]

를 포함하는 방법을 제공한다.

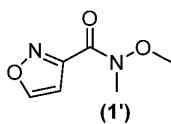
[0405]

제27 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IB의 화합물을 제조하는 방법이며:

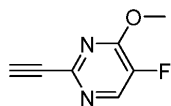


화학식 IB

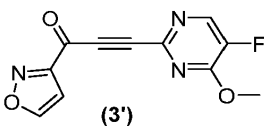
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



(1')

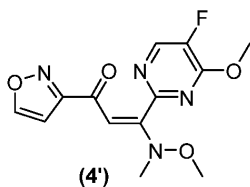


(2)



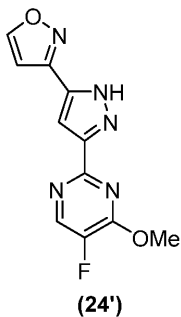
(3')

ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합 물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



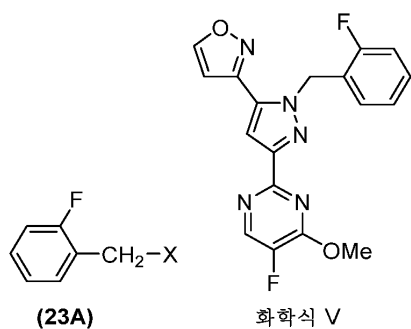
(4')

iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



(24')

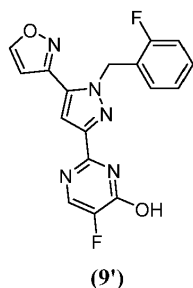
iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



[0416]

[0417]

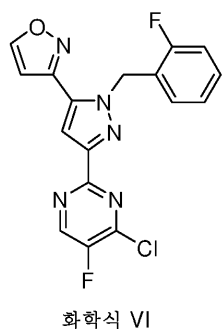
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0418]

[0419]

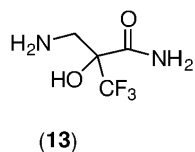
v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0420]

[0421]

vi) 하기 화학식 13의 아민을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IB의 화합물을 수득하는 단계:



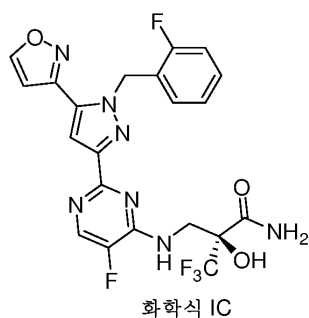
[0422]

[0423]

를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

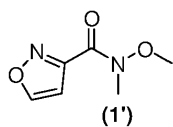
[0424]

제28 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IC의 화합물을 제조하는 방법이며:

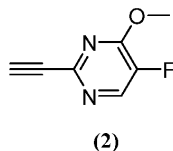


[0425]

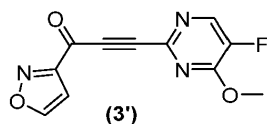
[0426] i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



[0427]

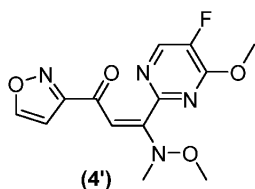


[0428]

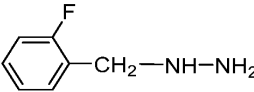


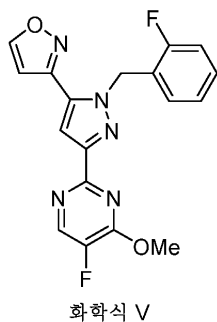
[0429]

[0430] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



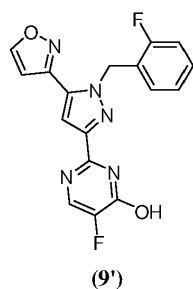
[0431]

[0432] iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



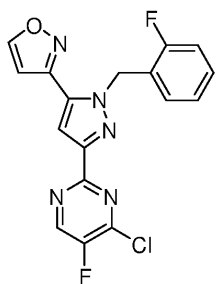
[0433]

[0434] iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



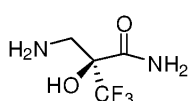
[0435]

[0436] v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:

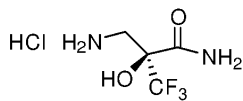


화학식 VI , 및

vi) 하기 화학식 19A의 아민 또는 화학식 19의 그의 HCl 염을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 획득하는 단계:



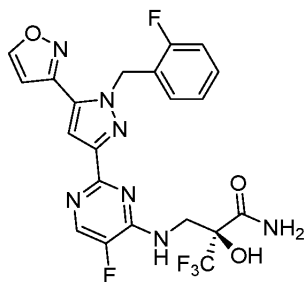
(19A)



(19)

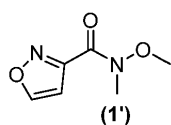
를 포함하는 방법을 제공한다.

제29 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IC의 화합물을 제조하는 방법이며:

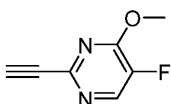


화학식 IC ,

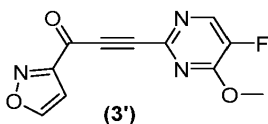
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



(1')

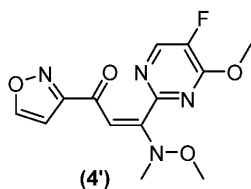


(2)



(3') ,

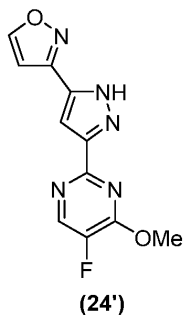
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



[0448]

[0449]

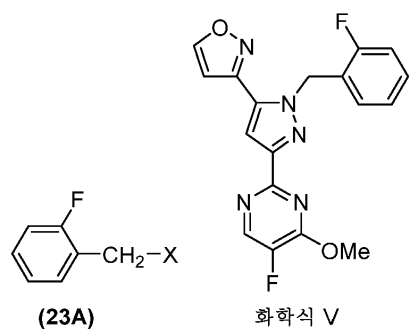
iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



[0450]

[0451]

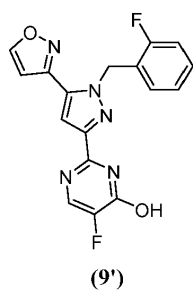
iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



[0452]

[0453]

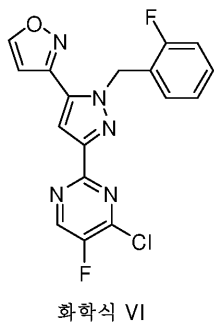
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0454]

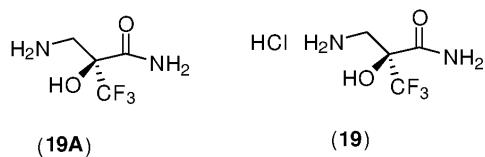
[0455]

v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0456]

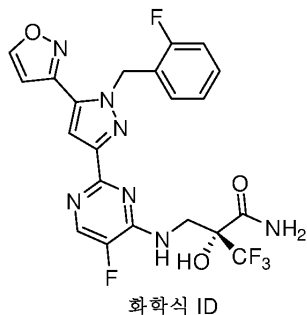
[0457] vi) 하기 화학식 19A의 아민 또는 화학식 19의 그의 HCl 염을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계:



[0458]

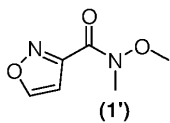
[0459] 를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

[0460] 제30 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 ID의 화합물을 제조하는 방법이며:

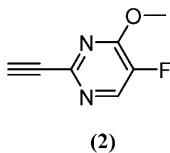


[0461]

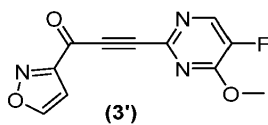
[0462] i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



[0463]

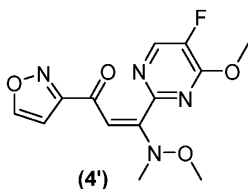


[0464]

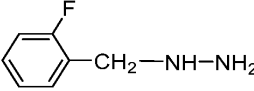


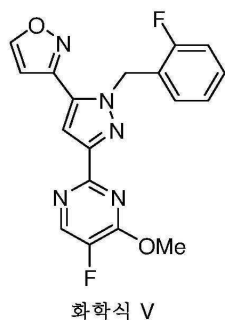
[0465]

[0466] ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



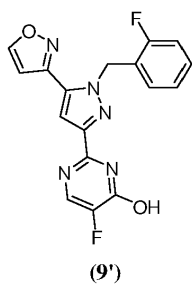
[0467]

[0468] iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



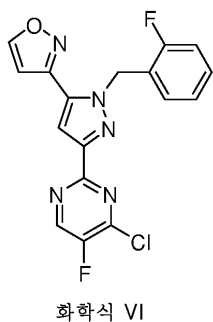
[0469]

[0470] iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



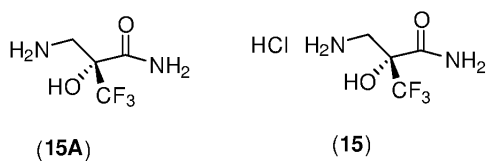
[0471]

[0472] v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0473]

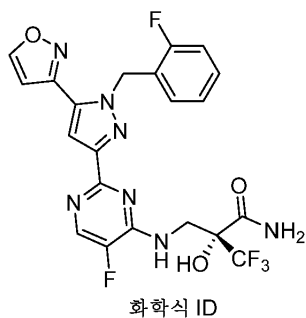
[0474] vi) 하기 화학식 15A의 아민 또는 화학식 15의 그의 HCl 염을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계:



[0475]

[0476] 를 포함하는 방법을 제공한다.

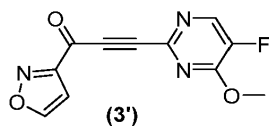
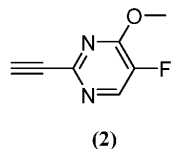
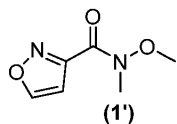
[0477] 제31 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 ID의 화합물을 제조하는 방법이며:



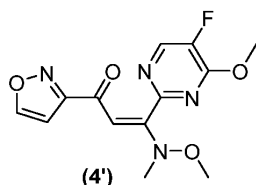
[0478]

[0479] i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재

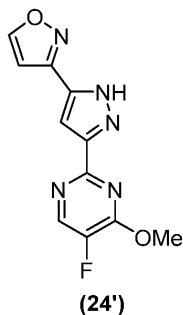
하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



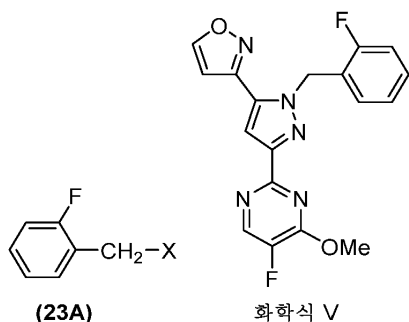
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



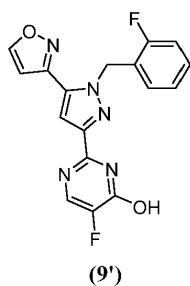
iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



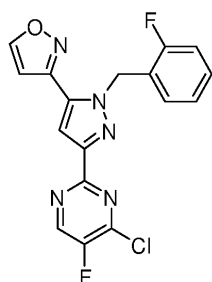
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0490]

[0491]

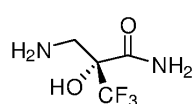
v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



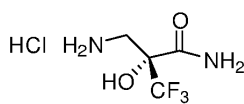
[0492]

[0493]

vi) 하기 화학식 15A의 아민 또는 화학식 15의 그의 HCl 염을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계:



(15A)



(15)

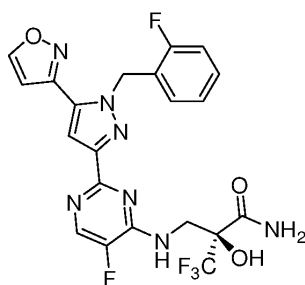
[0494]

[0495]

를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

[0496]

제32 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IC의 화합물을 제조하는 방법이며:

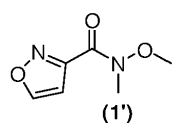


화학식 IC

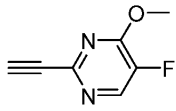
[0497]

[0498]

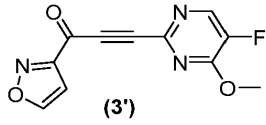
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



[0499]

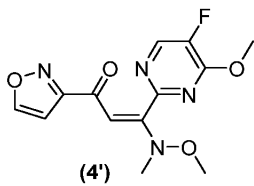


(2)

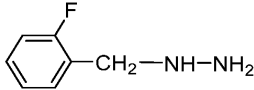


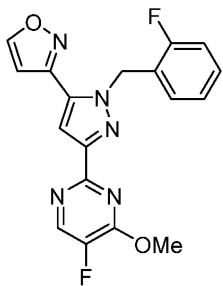
(3')

ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



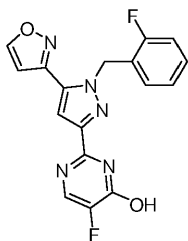
(4')

iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



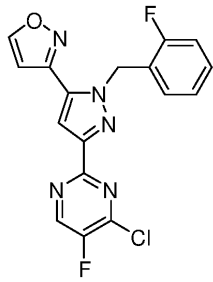
화학식 V

iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



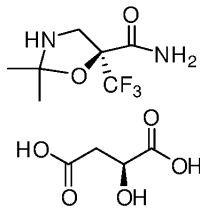
(9')

v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:

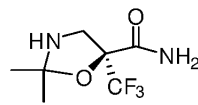


화학식 VI , 및

vi) 하기 화학식 18에 의해 나타내어지는 아민 (21)의 (L)-말산 염을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계:



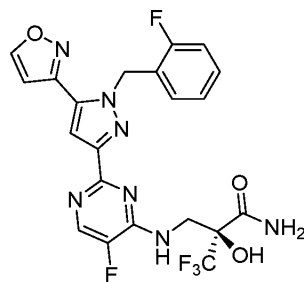
(18)



(21)

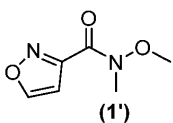
를 포함하는 방법을 제공한다.

제33 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IC의 화합물을 제조하는 방법이며:

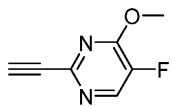


화학식 IC

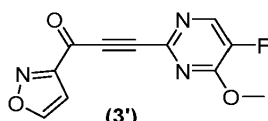
i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



(1')

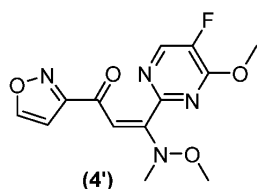


(2)



(3')

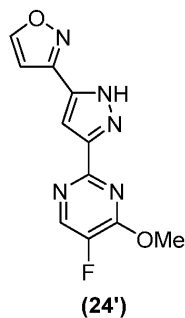
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



[0520]

[0521]

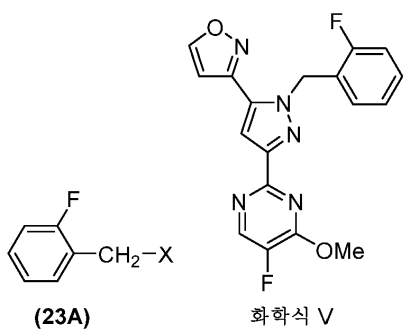
iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



[0522]

[0523]

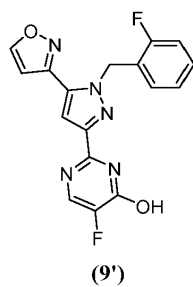
iiib) 화학식 24'의 중간체를 하기 화학식 23A의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제공하는 단계:



[0524]

[0525]

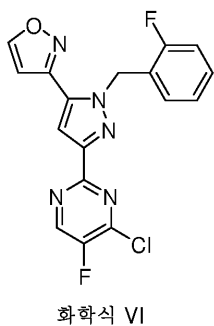
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0526]

[0527]

v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:

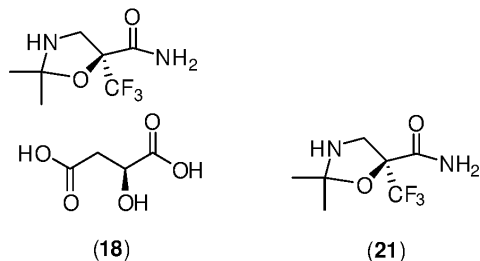


[0528]

[0529]

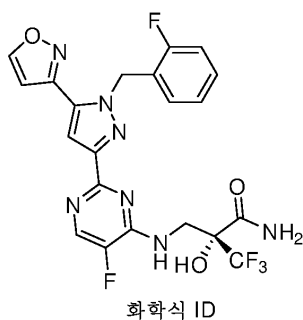
vi) 하기 화학식 18에 의해 나타내어지는 아민 (21)의 (L)-말산 염을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존

재 하에, 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계:

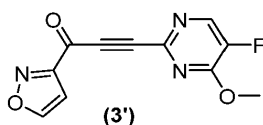
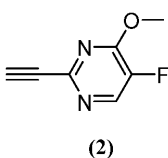
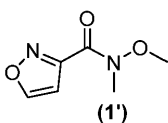


를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

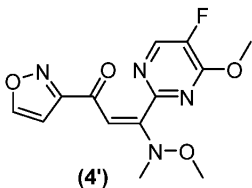
제34 구체적인 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 ID의 화합물을 제조하는 방법이며:

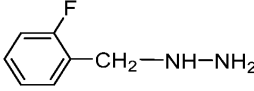


i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:

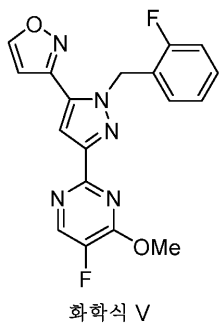


ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합 물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



iii) 화학식 4'의 화합물을 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과,

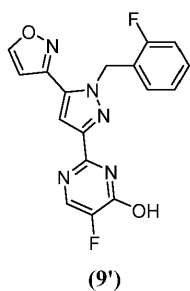
임의로 염기의 존재 하에, 축합시켜 하기 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계:



[0541]

[0542]

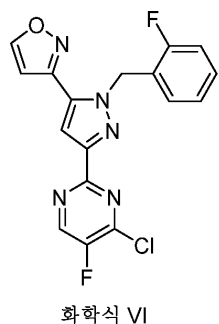
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0543]

[0544]

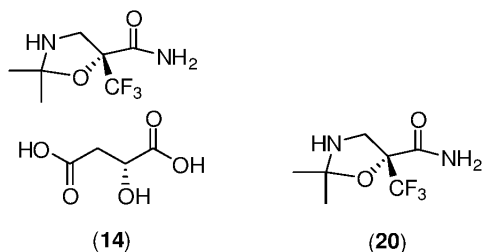
v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0545]

[0546]

vi) 하기 화학식 14에 의해 나타내어지는 아민 (20)의 (D)-말산 염을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계:



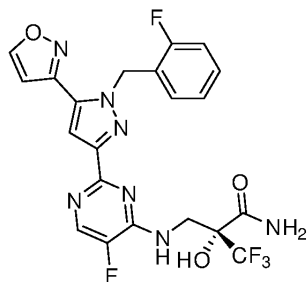
[0547]

[0548]

를 포함하는 방법을 제공한다.

[0549]

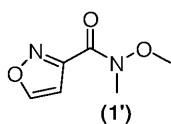
제35 구체적 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 ID의 화합물을 제조하는 방법이며:



화학식 ID

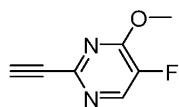
[0550]

i) 하기 화학식 1'의 아미드를 하기 화학식 2의 피리미딘 화합물과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 하기 화학식 3'의 중간체를 형성하는 단계:



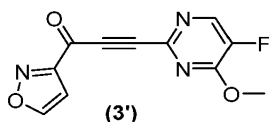
(1')

[0552]



(2)

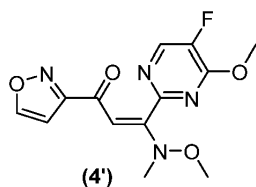
[0553]



(3')

[0554]

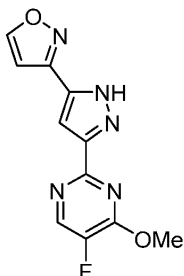
ii) pH >5에서, 임의로 추가의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 존재 하에, 혼합물이 반응하도록 하여 하기 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계:



(4')

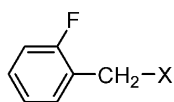
[0556]

iiia) 화학식 4'의 화합물을 히드라진 (예를 들어, 히드라진 수화물)과 축합시켜 하기 화학식 24'의 화합물을 형성하는 단계:



(24')

[0558]

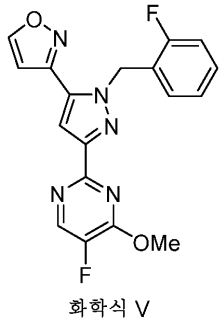


(23A)

iiib) 화학식 24'의 중간체를 화학식 23A (23A) 의 알킬화제로 알킬화시켜 하기 화학식 V의 화합물을

[0559]

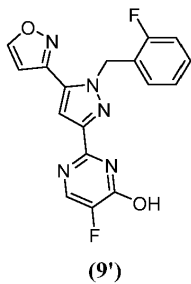
제공하는 단계:



[0560]

[0561]

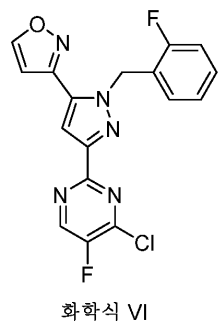
iv) 화학식 V의 화합물을 탈메틸화시켜 하기 화학식 9'의 알콜 화합물을 형성하는 단계:



[0562]

[0563]

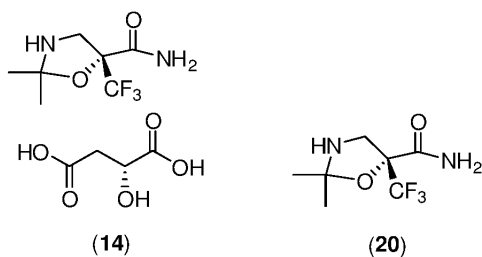
v) 화학식 9'의 알콜 화합물을 포스포릴 클로라이드로 염소화시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계:



[0564]

[0565]

vi) 하기 화학식 14에 의해 나타내어지는 아민 (20)의 (D)-말산 염을 화학식 VI의 화합물과, 임의로 염기의 존재 하에, 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계:



[0566]

[0567]

를 포함하고, 상기 식에서 X는 -Br, -I, -Cl, -F, 및 술포네이트 에스테르 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트)로부터 선택된 이탈기인 방법을 제공한다. 보다 구체적인 실시양태에서, X는 -Br이다.

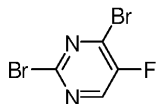
[0568]

한 실시양태에서, 제34 및 제35 구체적 실시양태의 방법은 화학식 ID의 화합물을 재결정화하여 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B를 수득하는 단계를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 재결정화는 A") 화학식 ID의 화합물을 아세트니트릴 및 물 중에 70℃ 내지 75℃의 온도에서 용해시켜 화합물의 용액을 형성하는 단계; B") 단계 A")의 용액을 여과하여 화합물의 여과된 용액을 형성하는 단계; C") 용액을 65℃ 내지 75℃의 온도에서 가열하고, 물을 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계; D") 단계 C")의 슬러리를 0 내지 5℃의 온도로 냉각시켜 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B를 수득하는 단계; 및 E") 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B를 여과하고, 아세

토니트릴 및 물의 혼합물로 세척하고, 건조시키는 단계를 포함한다.

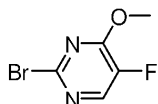
[0569] 제36 구체적 실시양태에서, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33 제34 및 제35 특정 실시양태에 기재된 방법에 있어서, 화학식 2의 화합물은

[0570] a) 하기 화학식 5의 디브로모피리미딘 화합물을 메탄올 중에서 염기와 반응시키거나 또는 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과 반응시켜 하기 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 형성하는 단계:



(5)

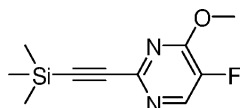
[0571]



(6)

[0572]

[0573] b) 화학식 6의 브로모피리미딘 화합물을 에틸닐트리메틸실란과, 비양성자성 유기 용매 중에서 염기 및 Pd 촉매의 존재 하에, 임의로 Cu(I) 촉매의 존재 하에, 커플링시켜 하기 화학식 7의 화합물을 형성하는 단계:



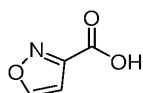
(7)

[0574]

[0575] c) 화학식 7의 화합물을 탈실릴화시켜 화학식 2의 피리미딘 화합물을 형성하는 단계

[0576] 를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0577] 제37 구체적 실시양태에서, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33 제34, 제35 및 제36 구체적 실시양태에 기재된 방법에 있어서, 화학식 1'의 화합물은 하기 화학식 8'의 카르복실산을 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약, 이어서 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 염기의 존재 하에 반응시켜 화학식 1'의 아마이드를 형성하는 것에 의해 제조된다:



(8')

[0578]

[0579] 제38 구체적 실시양태에서, 제13 내지 제37 구체적 실시양태에 기재된 방법의 단계 i) 및 ii)에 있어서, 방법은 화학식 1'의 아마이드와 화학식 2의 피리미딘 화합물 사이의 반응의 반응 생성물을 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 및 산을 포함하는 용액과 접촉시켜 화학식 4'의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 산은 수성 산이다. 보다 구체적으로, 산은 염산이다. 또 다른 실시양태에서, 산은 비-수성 산이다. 보다 구체적으로, 산은 빙초산이다.

[0580] 일부 실시양태에서, 제1 내지 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, 히드로클로라이드 염)은 단계 ii)에서 첨가된다.

[0581] 한 실시양태에서, 제1 내지 제11 및 제13 내지 제37 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 i)에서 형성된 화학식 3 또는 3'의 중간체를 단리하고, 이어서 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, 히드로클로라이드 염)과 pH >5에서 반응시켜 화학식 4 또는 4'의 화합물을 각각 형성한다.

[0582] 일부 실시양태에서, 제1 내지 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 i)에서의 염기는 n-부틸리튬이다.

[0583] 일부 실시양태에서, 제1 내지 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 i)에서의 비양성자성 용매는 THF, 헥산 또는 THF 및 헥산의 혼합물이다.

- [0584] 일부 실시양태에서, 제1 내지 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 ii)의 반응에서 화학식 2의 피리미딘 화합물의 1 당량마다 0.5 또는 0.6 당량의 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드가 사용된다.
- [0585] 일부 실시양태에서, 제2, 제4, 제6, 제8, 제10, 제11, 제12, 제14, 제16, 제18, 제20, 제22, 제23, 제24, 제26, 제28, 제30, 제32, 제34, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 iii)의 반응 중에 염기가 존재한다. 한 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨이다.
- [0586] 일부 실시양태에서, 제3, 제5, 제7, 제9, 제10, 제11, 제12, 제15, 제17, 제19, 제21, 제22, 제23, 제25, 제27, 제29, 제31, 제33, 제35, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 iiia)의 반응 중에 염기가 존재한다. 한 실시양태에서, 염기는 탄산칼륨이다.
- [0587] 일부 실시양태에서, 제3, 제5, 제7, 제9, 제10, 제11, 제12, 제15, 제17, 제19, 제21, 제22, 제23, 제25, 제27, 제29, 제31, 제33, 제35, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 iiia)의 반응에 대해 염기가 첨가되지 않는다.
- [0588] 일부 실시양태에서, 제3, 제5, 제7, 제9, 제10, 제11, 제12, 제15, 제17, 제19, 제21, 제22, 제23, 제25, 제27, 제29, 제31, 제33, 제35, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 iiia)의 반응에서 히드라진 수화물이 사용된다.
- [0589] 일부 실시양태에서, 제3, 제5, 제7, 제9, 제10, 제11, 제12, 제15, 제17, 제19, 제21, 제22, 제23, 제25, 제27, 제29, 제31, 제33, 제35, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 iiib)의 반응 중에 염기가 존재한다. 한 실시양태에서, 염기는 알콕시드이다. 또 다른 실시양태에서, 염기는 리튬 tert-부톡시드 (LTB), 포타슘 tert-부톡시드 (KTB), 또는 소듐 tert-부톡시드 (STB)이다. 또 다른 실시양태에서, 염기는 리튬 tert-부톡시드이다. 또 다른 실시양태에서, 염기는 비스(트리메틸실릴)아민 (HMDS), 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (NaHMDS), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (LiHMDS), 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS), NaH 또는 리튬 디이소프로필아미드 (LDA)이다. 한 실시양태에서, 염기는 NaHMDS, LiHMDS 또는 KHMDS이다.
- [0590] 일부 실시양태에서, 제4 내지 제12, 제16 내지 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 iv)에서의 탈메틸화는 수성 산을 사용하여 수행되고 수성 산은 HCl이다.
- [0591] 일부 실시양태에서, 제8 내지 제12 및 제20 내지 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 vi)의 반응 중에 염기가 존재한다. 한 실시양태에서, 염기는 휘니그 염기이다.
- [0592] 일부 실시양태에서, 제8 내지 제12 및 제20 내지 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 vi)의 반응 중에 염기가 존재하지 않는다.
- [0593] 일부 실시양태에서, 제10, 제11, 제12, 제22, 제23, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 a)에서의 메톡시드 염은 MeONa, MeOLi, MeOK 또는 MeOCs이다. 한 실시양태에서, 염기는 MeONa이다.
- [0594] 일부 실시양태에서, 제10, 제11, 제12, 제22, 제23, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 b)에서의 비양성자성 유기 용매는 에테르이다. 한 실시양태에서, 에테르는 메틸-tert-부틸 에테르이다.
- [0595] 일부 실시양태에서, 제10, 제11, 제12, 제22, 제23, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 c)에서의 염기는 트리에틸아민, 휘니그 염기, Et₂NH, iPr₂NH, 피페리딘, 피롤리딘, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, 또는 K₃PO₄이다. 한 실시양태에서, 염기는 트리에틸아민이다.
- [0596] 일부 실시양태에서, 제10, 제11, 제12, 제22, 제23, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 c)의 반응 중에 Cu(I) 촉매 및 Pd 촉매가 존재한다. 한 실시양태에서, Cu(I) 촉매는 CuCl, CuBr, CuI 또는 CuOTf이다. 한 실시양태에서, Cu(I) 촉매는 CuI이다. 또 다른 실시양태에서, Pd 촉매는 PdCl₂(PPh₃)₂이다.
- [0597] 일부 실시양태에서, 제10, 제11, 제12, 제22, 제23, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 단계 c)에서의 탈실릴화는 플루오라이드 반응물을 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, 플루오라이드 반응물은 KF이다.
- [0598] 일부 실시양태에서, 제11, 제12, 제23, 제37 및 제38 구체적 실시양태의 방법에 있어서, 옥살릴 클로라이드를 화학식 8 또는 8'의 화합물, 이어서 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드과 염기의 존재 하에 반응시킨다. 한 실시양태에서, 염기는 K₂CO₃이다.

[0599] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 의해 제조된 화합물을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 3, 4, 3', 4', 14, 18, 15, 19, 20 또는 21의 화합물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 화학식 3 또는 4의 화합물에 있어서, R¹은 5-원 헤테로아릴 고리이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 3 또는 4의 화합물에 있어서, R¹은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 비치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다.

[0600] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 IA의 화합물의 결정질 형태 A를 제공한다. 한 실시양태에서, 형태 A는 도 1에 나타낸 패턴과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 A는 도 1에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 형태 A는 4.2, 9.1, 9.8, 17.2, 17.7, 18.2, 27.5 및 36.0 도 2θ 각도로부터 선택되는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 주요 피크를 갖는다.

[0601] 한 실시양태에서, 형태 A는 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 155℃와 170℃ 사이, 160℃와 165℃ 사이, 162℃와 164℃ 사이 또는 162.5℃와 163.5℃ 사이의 온도에서 흡열 개시 (즉, 용점)를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 형태 A는 163.1℃에서 흡열 개시를 갖는다.

[0602] 일부 실시양태에서, 화학식 IA의 화합물은 화합물의 적어도 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 95 중량%, 98 중량%, 99 중량%, 99.5 중량% 또는 99.9 중량%가 화합물의 결정질 형태 A인 조성을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0603] 도 1은 화학식 IA의 화합물의 결정질 형태 A의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 2는 화학식 IA의 화합물의 결정질 형태 A의 DSC 프로파일을 나타낸다.

도 3a는 5 내지 45 도의 2θ 각도 범위에서의 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 3b는 14 개월 동안의 저장 전후의 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 3c는 3 내지 40 도의 2θ 각도 범위에서의 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B의 XRPD 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0604] 이하, 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이며, 그의 예를 첨부하는 구조식 및 화학식으로 예시한다. 본 발명이 열거된 실시양태와 관련하여 기재될 것이지만, 본 발명을 그러한 실시양태로 제한하려는 의도가 아님을 이해할 것이다. 오히려, 본 발명은 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포괄하는 것으로 의도된다. 본 발명은 본원에 기재된 방법 및 물질로 제한되는 것이 아니라, 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질을 포함한다. 정의된 용어, 용어 용법, 기재된 기술 등을 포함하나 이에 제한되지 않는, 포함된 참고 문헌, 특허 또는 유사한 자료 중 1종 이상이 본 출원과 상이하거나 모순되는 경우에, 본 출원이 우선한다.

[0605] 정의 및 일반적 용어

[0606] 본 개시내용의 목적상, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 및 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994]에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리는 ["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999], 및 ["March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0607] 용어 "고리 원자"는 고리 (고리는 예를 들어 시클로지방족 고리 (예를 들어 시클로알킬 고리), 헤테로시클릭 고리, 아릴 고리 (예를 들어 페닐 고리) 또는 헤테로아릴 고리를 포함함)의 일부인 원자, 예컨대 C, N, O 또는 S 을 지칭한다.

[0608] "치환가능한 고리 원자"는 적어도 1개의 수소 원자에 결합된 고리 탄소 또는 질소 원자이다. 수소는 적합한 치환기로 임의로 대체될 수 있다. "치환가능한 고리 원자"는, 고리 탄소 또는 질소 원자가 이미 수소 이외의 1개 이상의 모이머티 또는 치환기에 부착되어 있고 치환가능한 수소가 없는 것으로 구조가 도시되는 경우의 고리 탄소 또는 질소 원자는 포함하지 않는다. 특정 고리가 임의로 치환될 때, 허용되는 치환기의 수에 따라 1개 또는 일부 또는 모든 치환가능한 고리 원자에서 치환될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

- [0609] 일반적으로, 용어 "치환된"은 주어진 구조의 1개 이상의 수소 라디칼을 수소와는 상이한 또 다른 명시된 라디칼 치환기 (일부 비-제한적 예는 히드록시, 페닐 또는 알킬 라디칼일 수 있음)로 대체하는 것을 지칭한다. 구조 또는 모이어티가 "임의로 치환되는" 경우, 이는 치환되거나 비치환된다.
- [0610] 구조의 1개 이상의 위치(들)가 명시된 기 또는 목록으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 치환기 또는 치환기들은 각각의 위치에서 및 각각의 경우에 대해 동등하게 또는 동일하게 "독립적으로 선택"될 수 있다. 예를 들어 페닐이 2개의 경우의 R^{100} 으로 치환되고, 각각의 R^{100} 이 할로젠 및 메틸로부터 독립적으로 선택되는 경우에, 이는 각각의 경우의 R^{100} 이 할로젠 또는 메틸로부터 개별적으로 선택되는 것을 의미하며; 예를 들어 1개의 R^{100} 은 플루오로일 수 있고 1개는 메틸일 수 있거나, 또는 둘 다 클로로 동일 수 있다. 유사하게, 치환가능한 원자가 1개 초과인 수소에 결합되는 경우 (예를 들어, CH_3 또는 NH_2), 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 각각의 위치에서 및 각각의 경우에 대해 동등하게 또는 동일하게 "독립적으로 선택"될 수 있다. 예를 들어 메틸 (예를 들어, CH_3)이 2개 경우의 R^{100} 으로 치환되고, 각각의 R^{100} 이 할로젠 및 메틸로부터 선택되는 경우에, 이는 각각의 경우의 R^{100} 이 할로젠 또는 메틸로부터 개별적으로 선택되는 것을 의미하며; 예를 들어 1개의 R^{100} 은 플루오로일 수 있고 1개는 메틸일 수 있거나 (예를 들어, $CHF(CH_3)$), 또는 둘 다 클로로 (예를 들어, $CHCl_2$) 동일 수 있다.
- [0611] 본 개시내용에 의해 고려되는 치환기 및 조합의 선택은 단지 안정한 또는 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 유도하는 것이다. 이러한 선택 및 조합은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이고, 과도한 실험 없이 결정될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "안정한"은 그의 생성, 검출, 및 일부 실시양태에서, 그의 회수, 정제, 및 하나 이상의 본원에 개시된 목적을 위한 용도가 허용되는 조건에 적용시키는 경우에 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다. 화학적으로 실현가능한 화합물은, 필요한 경우에, 관련 기술분야의 관련 지식이 보충된 본원의 개시내용을 기반으로 하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 제조될 수 있는 화합물이다.
- [0612] 본원에 사용된 어구 "이하"는 0 또는 어구 앞의 숫자와 동일하거나 그 미만인 임의의 정수를 지칭한다. 예를 들어, "3 이하"는 0, 1, 2 또는 3 중 어느 하나를 의미한다. 본원에 기재된 바와 같이, 원자 또는 치환기의 명시된 수 범위는 그 안의 임의의 정수를 포함한다. 예를 들어, 1-4개의 원자를 갖는 기는 1, 2, 3 또는 4개의 원자를 가질 수 있다. 임의의 가변기가 임의의 위치에서 1회 초과로 존재하는 경우에, 각각의 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우와 독립적이다. 기가 0개의 경우의 특정 가변기로 치환되는 경우에, 이는 기가 치환되지 않는다는 것을 의미한다.
- [0613] 이성질체 중 단지 1종만이 구체적으로 도시되거나 명명되는 경우에, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 회전이성질체 및 시스-트랜스 이성질체) 형태; 예를 들어 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배위, 각각의 비대칭 축에 대한 Ra 및 Sa 배위, (Z) 및 (E) 이중 결합 배위, 및 시스 및 트랜스 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 라세미체, 및 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 시스-트랜스 이성질체의 혼합물이 본 개시내용의 범주 내에 있다. 달리 언급되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물의 모든 호변이성질체 형태가 또한 본 발명의 범주 내에 있다.
- [0614] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 수소를 중수소 (즉, ^2H)로 대체시키는 것을 포함할 수 있으며, 이는 더 큰 대사 안정성으로부터 발생하는 특징의 치료 이점 (예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 본 발명의 중수소 표지된 화합물은 일반적으로 비-중수소화 시약을 중수소화 시약으로 대체함으로써, 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차와 유사한 절차에 따라 제조될 수 있다.
- [0615] 예를 들어 "지방족 기" 또는 "지방족쇄"에서와 같은 용어 "지방족"은 완전 포화되거나 또는 1개 이상의 불포화 단위를 함유하는 비분지형 또는 분지형 탄화수소 (단지 탄소 및 수소에 의해 형성됨)쇄를 의미한다. 적합한 지방족 기는 선형 또는 분지형, 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 지방족 기의 구체적 예는: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, 비닐, sec-부틸, tert-부틸, 부테닐, 프로파르길, 아세틸렌 등을 포함하나, 제한되지는 않는다. 지방족 기는 용어 " C_{x-y} 지방족"으로 나타내어질 것이며; 여기서 x 및 y는 지방족쇄를 형성하는 탄소 원자의 최소 및 최대 수이다. 지방족 기는 용어 " C_x 지방족"으로

기재되어 그것이 x 개의 탄소 원자에 의해 형성되는 것을 나타낼 것이다.

[0616] 예를 들어, 본원에 사용된 "알킬 쇠" 또는 "알킬 기"에서와 같은 용어 "알킬"은 포화 비분지형 (예를 들어 선형) 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. C_x 알킬은 x 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 쇠이며, 여기서 x 는 0 이외의 정수이다. x 및 y 가 2개의 상이한 정수이고, 둘 다 0이 아닌 " C_{x-y} 알킬"은 x 내지 y 개 (경계값 포함)의 탄소 원자를 함유하는 알킬 쇠이다. 예를 들어 C_{1-6} 알킬은 1개 내지 6개 사이의 임의의 수의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 알킬 기의 예는 메틸 (즉, C_1 알킬), 에틸 (즉, C_2 알킬), n -프로필 (C_3 알킬), 이소프로필 (상이한 C_3 알킬), n -부틸, 이소부틸, s -부틸, t -부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0617] 용어 "알케닐" ("알케닐 쇠" 또는 "알케닐 기"에서와 같음)은 적어도 1개의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소, sp^2 이중 결합을 갖는 비분지형 (예를 들어 선형) 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알케닐 라디칼은 "시스" 및 "트랜스" 배향을 갖는, 또는 대안적 명명법을 사용하여 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 알케닐의 예는 비닐, 알릴 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. C_x 알케닐은 x 개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐 쇠이며, 여기서 x 는 0 또는 1 이외의 정수이다. 대안적으로, 알케닐 기는 용어 " C_{x-y} 알케닐"로 나타내어질 것이며; 여기서 x 및 y 는 알케닐 쇠를 형성하는 탄소 원자의 최소 및 최대 수이다.

[0618] 용어 "알키닐" ("알키닐 쇠" 또는 "알키닐 기"에서와 같음)은 적어도 1개의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는 비분지형 (예를 들어 선형) 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예는 에티닐, 프로피닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. C_x 알키닐은 x 탄소 원자를 함유하는 알키닐 쇠이며, x 는 0 또는 1 이외의 정수이다. 대안적으로, 알키닐 기는 용어 " C_{x-y} 알키닐"에 의해 나타내어질 것이며; 여기서 x 및 y 는 알키닐 쇠를 형성하는 탄소 원자의 최소 및 최대 수이다.

[0619] "시클로지방족 고리" 또는 "시클로지방족 기"에서와 같은 용어 "시클로지방족"은 완전 포화이거나 또는 방향족이 아닌 1개 이상의 불포화 유닛을 함유하는, 단지 탄소 및 수소 원자로 형성된 고리계를 지칭한다. C_x 시클로지방족은 x 개의 탄소 원자를 포함하는 시클로지방족 고리이며, 여기서 x 는 0 이외의 정수이다. 대안적으로, 시클로지방족 고리는 용어 " C_{x-y} 시클로지방족"으로 나타내어질 것이며; 여기서 x 및 y 는 시클로지방족 고리를 형성하는 탄소 원자의 최소 및 최대 수이다. 적합한 시클로지방족 기는 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 지방족 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 노르보르닐, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 시클로도데실 등을 포함한다. 용어 "시클로지방족"은 또한 폴리시클릭 고리계 (예를 들어 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭)를 포함한다. 폴리시클릭 고리계는 가교, 융합 또는 스피로 계열 수 있다.

[0620] "가교된" 고리계는 2개의 비-인접 고리 원자를 공유하는 2개의 고리를 포함한다.

[0621] "융합된" 고리계는 2개의 인접한 고리 원자를 공유하는 2개의 고리를 포함한다.

[0622] "스피로" 고리계는 1개의 인접한 고리 원자를 공유하는 2개의 고리를 포함한다.

[0623] 본원에 사용된 "시클로알킬 고리" 또는 "시클로알킬 기"에서와 같은 용어 "시클로알킬"은 완전히 포화된, 단지 탄소 및 수소 원자에 의해 형성된 고리계를 지칭한다. 적합한 시클로 알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 노르보르닐, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 시클로도데실 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로알킬 고리는 용어 " C_{x-y} 시클로알킬"로 나타내어질 것이며; 여기서 x 및 y 는 시클로알킬 고리를 형성하는 탄소 원자의 최소 및 최대 수이다. 용어 "시클로알킬"은 또한 폴리시클릭 고리계 (예를 들어 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭)를 포함한다. 폴리시클릭 고리계는 가교, 융합 또는 스피로 계열 수 있다.

[0624] 본원에 사용된 용어 "아릴" ("아릴 고리" 또는 "아릴 기"에서와 같음)은 방향족인, 단지 탄소 원자에 의해 형성된 고리계를 지칭한다. 용어는 또한 폴리시클릭 고리계 (예를 들어 비시클릭, 트리시클릭, 테트라시클릭, 등)을 포함한다. 아릴 고리의 예는 페닐, 나프틸, 인데닐, 플루오레닐 및 안트라세닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0625] 용어 "헤테로원자"는 질소, 황, 인 또는 규소의 임의의 산화된 형태 및 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태를 비롯한, 1개 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소를 지칭한다.
- [0626] 단지 탄소 이외의 원자를 포함한 고리는, "헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로시클릭 고리"에서와 같이 "헤테로시클릭" (또는 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"), 또는 "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로아릴 고리"에서와 같이 "헤테로아릴" (또는 "헤테로방향족")로 지칭된다. 헤테로시클릭 및 헤테로아릴 고리는 탄소 이외의 적어도 1개의 고리 원자를 포함하여 고리를 형성한다. 비-탄소 고리 원자는 임의의 적합한 원자일 수 있으나, 종종 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된다. 헤테로시클릭 고리는 완전히 포화된 것 (예를 들어 피페리딘)이거나, 1개 이상의 불포화 단위를 함유하나 방향족은 아닌 것 (예를 들어 1,2,3,4-테트라히드로피리딘 또는 1,2-디히드로피리딘)이다. 헤테로아릴 고리는 방향족 (예를 들어 피리딘)이다. 용어 헤테로시클릭 및 헤테로아릴은 또한 폴리시클릭 고리계 (예를 들어 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭)를 포함한다. 폴리시클릭 고리계는 가교, 융합 또는 스피로 계열 수 있다.
- [0627] 헤테로시클릭 고리는 하기 모노사이클을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 2-테트라히드로푸라닐, 3-테트라히드로푸라닐, 2-테트라히드로티오펜, 3-테트라히드로티오펜, 2-모르폴리노, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노, 1-피롤리딘, 2-피롤리딘, 3-피롤리딘, 1-테트라히드로피페라지닐, 2-테트라히드로피페라지닐, 3-테트라히드로피페라지닐, 1-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 1-피라졸리닐, 3-피라졸리닐, 4-피라졸리닐, 5-피라졸리닐, 1-피페리딘, 2-피페리딘, 3-피페리딘, 4-피페리딘, 2-티아졸리딘, 3-티아졸리딘, 4-티아졸리딘, 1-이미다졸리딘, 2-이미다졸리딘, 4-이미다졸리딘 및 5-이미다졸리딘. 비시클릭 헤테로시클릭 고리계의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 2-옥사-비시클로[2.2.2]옥틸, 1-아자-비시클로[2.2.2]옥틸.
- [0628] 헤테로아릴 고리는 하기 모노사이클을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리디, 3-피리디, 4-피리디, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 피리다지닐 (예를 들어, 3-피리다지닐), 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 테트라졸릴 (예를 들어, 5-테트라졸릴), 트리아졸릴 (예를 들어, 2-트리아졸릴 및 5-트리아졸릴), 2-티에닐, 3-티에닐, 피라졸릴 (예를 들어, 2-피라졸릴), 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐. 비시클릭 헤테로아릴 고리의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 인다졸, 피라졸로피리미딘, 이미다조피리딘, 등.
- [0629] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는, 산소 원자를 통하여 분자에 부착된 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 알콕시 기는 $-O-(C_{x-y})$ 알킬)로 나타낼 수 있으며, 여기서 x 및 y는 알킬 쇄의 탄소의 최소 및 최대 수를 나타낸다.
- [0630] 본원에 사용된 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.
- [0631] 용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족", 및 "할로알콕시"는, 경우에 따라, 1개 이상의 할로젠 원자로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 지방족 또는 알콕시를 의미한다. 예를 들어, C_{1-3} 할로알킬은 예를 들어 $-CFHCH_2CHF_2$ 일 수 있고 C_{1-2} 할로알콕시는 예를 들어 $-OC(Br)HCHF_2$ 일 수 있다. 상기 용어는 퍼할로젠화 알킬 기, 예컨대 $-CCl_3$ 및 $-CF_2CClF_2$ 를 포함한다.
- [0632] 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 알킬을 의미한다. 상기 용어는 퍼플루오린화 알킬 기, 예컨대 $-CF_3$ 및 $-CF_2CF_3$ 을 포함한다.
- [0633] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 또는 $-C\equiv N$ 을 지칭한다.
- [0634] 본원에 사용된 "아미노" 기는 $-NH_2$ 를 지칭한다.
- [0635] 용어 "히드록실" 또는 "히드록시"는 $-OH$ 를 지칭한다.
- [0636] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 또 다른 기와 함께 사용된 "카르보닐"은 $-C(O)-$ 또는 $-C(=O)-$ 를 지칭한다.
- [0637] 본원에 사용된 "옥소"는 $=O$ 를 지칭한다. "옥소" 기가 고리 또는 또 다른 모이어티 또는 기 (예를 들어, 알킬

쇄) 상에 가능한 치환기로서 열거되는 경우에, 상기 옥소 기 내의 산소와 그가 부착된 고리 또는 모이어티 또는 기 사이의 결합은 이중 결합일 것이라고 이해될 것이다.

[0638] 본 발명의 화합물은 그의 화학 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 본원에 정의된다. 화합물이 화학 구조 및 화학 명칭 둘 다에 의해 지칭되고, 화학 구조 및 화학 명칭이 상충되는 경우에, 화학 구조가 화합물의 정체를 결정한다.

[0639] 치환기, 예컨대 예를 들어 R^1 , R^2 , 및 R^3 , 등은 일반적으로 도입될 때 정의되고, 달리 명시되지 않는 한, 명세서 전체에 걸쳐 그리고 모든 독립항에서 정의를 유지한다.

[0640] 본원에 사용된 "아미드 커플링제" 또는 "아미드 커플링 시약"은 카르복시 모이어티의 히드록실 모이어티와 반응하여 이를 친핵성 공격에 용이하게 하는 화합물을 의미한다. 예시적인 아미드 커플링제는 DIC (디이소프로필카르보디이미드), EDCI (1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드), DCC (디시클로헥실카르보디이미드), BOP (벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트), pyBOP ((벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트), 등을 포함한다.

[0641] 본원에 사용된 용어 "용매"는 개별 용매 또는 용매 혼합물의 목적하는 특성을 유도하는 용매의 혼합물을 지칭한다. 예를 들어, 비양성자성 유기 용매는 톨루엔일 수 있거나, 또는 이는 톨루엔과 또 다른 비양성자성 용매 예컨대 DMF의 혼합물일 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 용어 비양성자성 유기 용매는 또한 톨루엔/DMF 혼합물을 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 양성자성 용매는 물 또는 물과 메탄올의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0642] 본원에 사용된 "양성자성 용매"는 극성 기, 예컨대 (히드록실 기에서와 같은) 산소 또는 (아민 기에서와 같은) 질소에 결합된 수소 원자를 갖는 용매이다. 일반적 용어에서, 불안정성 H^+ 를 함유하는 임의의 용매를 양성자성 용매라고 지칭한다. 이러한 용매의 분자는 시약에 양성자 (H^+)를 용이하게 제공한다. 반대로, "비양성자성 용매"는 수소를 용이하게 제공할 수 없다. 비양성자성 용매는 통상적으로 그의 유전 상수의 값에 따라 극성 비양성자성 또는 비-극성 (또는 무극성) 비양성자성으로 분류된다. 양성자성 용매는 통상적으로 극성 양성자성 용매이고, 높은 유전 상수 및 높은 극성을 갖는다.

[0643] 양성자성 용매의 일부 공통 특성은 수소 결합을 나타낼 수 있고, (이들이 에탄올과 같이 매우 약산성이더라도) 산성 수소를 가지며, 이들은 염을 용해시킬 수 있다는 것이다. 예는 물, 대부분의 알콜, 포름산, 플루오린화수소, 니트로메탄, 아세트산 및 암모니아를 포함한다.

[0644] 비양성자성 용매의 일부 공통 특성은 이들이 수소 결합을 수용할 수 있고, 산성 수소를 갖지 않고, 염을 용해시킬 수 있다는 것이다. 이들 기준은 상대적이고 매우 정성적이다. 비양성자성 용매에 대한 산성도의 범위는 알려져 있다. 염을 용해하는 그의 능력은 염의 특성에 크게 의존한다.

[0645] 극성 비양성자성 용매는 다수의 염을 용해할 용매이다. 이들은 산성 수소가 결여되어 있다. 따라서, 이들은 수소 결합 공여자가 아니다. 이들 용매는 일반적으로 중간 정도의 유전 상수 및 극성을 갖는다. 이는 용어 "극성 비양성자성"의 사용을 꺼리게하나, IUPAC는 예로서 아세토니트릴과 같이, 높은 유전 상수 및 높은 쌍극자 모멘트를 둘 다 갖는 용매를 기재한다. IUPAC의 기준에 부합하는 다른 용매는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드 (DMA), N-메틸피롤리돈 (NMP), 헥사메틸포스포르아미드 (HMPA), 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 (MeCN) 및 디메틸설폭시드 (DMSO)를 포함한다. 무극성 또는 비-극성 비양성자성 용매는 통상적으로 낮은 유전 상수를 갖는다. 비-극성 비양성자성 용매의 일부 예는 헥산 및 다른 알칸, 벤젠, 톨루엔, 1,4-디옥산, 클로로포름, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 등이다.

[0646] 본원에 사용된 용어 "당량"은 사용된 시약의 양을 논의할 때 "몰 당량"을 지칭한다. 예를 들어, 시약 B의 각각의 당량에 대한 시약 A의 1 당량은, 반응에서 시약 B의 각각의 mol에 대해 시약 A 1 mol이 사용된다는 것을 의미한다. mol은 사용된 물질의 총 중량을 상기 물질의 분자량으로 나눈 값으로 정의되고, 중량은 둘 다 동일한 단위이다 (예를 들어 그램).

[0647] 본 발명의 화합물은 그의 화학 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 본원에 정의된다. 화합물이 화학 구조 및 화학 명칭 둘 다에 의해 지칭되고, 화학 구조 및 화학 명칭이 상충되는 경우에, 화학 구조가 화합물의 정체를 결정한다.

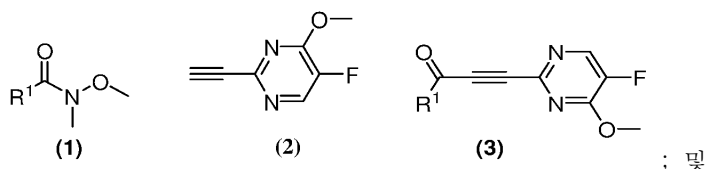
[0648] 실시양태

[0649] 화학식 I의 화합물의 신규 제조 방법이 본원에 기재된다.

[0650] 제1 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물이다. 제2 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 화합물이다. 제3 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 화합물이다.

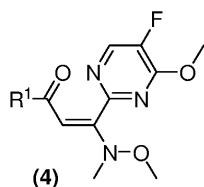
[0651] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제1 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0652] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 키펅칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계



[0653] ; 및

[0654] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계



[0655] .

[0656] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제2 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0657] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 키펅칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;

[0658] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계; 및

[0659] iii) 중간체 (4)를 적절한 양의 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계.

[0660] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제3 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0661] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 키펅칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;

[0662] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계;

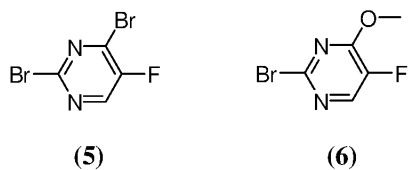
[0663] iia) 화학식 4의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0664] iib) 화학식 24의 화합물을 적절한 양의 화학식 22의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계.

[0665] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제4 방법은 하기 단계를

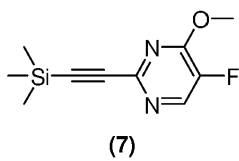
포함한다:

- [0666] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적절한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적절한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계



[0667]

- [0668] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적절한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계



[0669]

- [0670] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적절한 탈메틸화 반응물, 적절한 산 또는 적절한 염기와, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0671]

- i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;

[0672]

- ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계; 및

[0673]

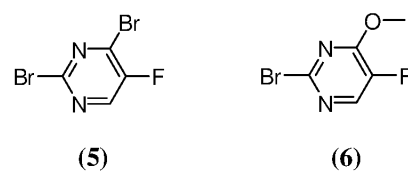
- iii) 중간체 (4)를 적절한 양의 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계.

[0674]

화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제5 방법은 하기 단계를 포함한다:

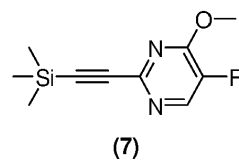
[0675]

- a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 염기와 또는 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적절한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계



[0676]

- [0677] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적절한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계



[0678]

- [0679] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 탈메틸화 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [0680] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;
- [0681] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계;
- [0682] iia) 화학식 4의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24의 화합물을 수득하는 단계; 및
- [0683] iib) 화학식 24의 화합물을 적절한 양의 화학식 22의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계.
- [0684] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제6 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0685] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [0686] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [0687] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [0688] d) 카르복실산 (8)을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1)을 수득하는 단계



- [0689] (8) ;
- [0690] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;
- [0691] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계; 및
- [0692] iii) 중간체 (4)를 적절한 양의 화학식 $\text{R}^2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계.
- [0693] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제7 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0694] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [0695] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한

온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0696] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0697] d) 카르복실산 (8)을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1)을 수득하는 단계



[0698] (8) ;

[0699] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;

[0700] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계;

[0701] iia) 화학식 4의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0702] iib) 화학식 24의 화합물을 적절한 양의 화학식 22의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계.

[0703] 화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제8 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0704] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[0705] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0706] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0707] d) 카르복실산 (8)을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1)을 수득하는 단계;

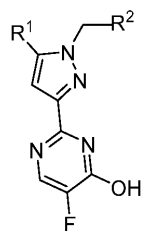
[0708] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;

[0709] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계;

[0710] iii) 중간체 (4)를 적절한 양의 화학식 $\text{R}^2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계;

[0711] iv) 화학식 II의 화합물을 적절한 양의 적합한 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으

로써 탈메틸화시켜 알콜 (9)를 수득하는 단계



(9) ; 및

v) 알콜 (9)을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 III의 클로로피리미딘을 수득하는 단계.

화학식 III의 화합물 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제9 방법은 하기 단계를 포함한다:

a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

d) 카르복실산 (8)을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1)을 수득하는 단계;

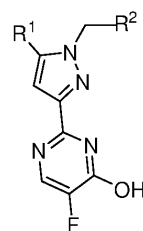
i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;

ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계;

iiia) 화학식 4의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24의 화합물을 수득하는 단계;

iiib) 화학식 24의 화합물을 적절한 양의 화학식 22의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계;

iv) 화학식 II의 화합물을 적절한 양의 적합한 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9)를 수득하는 단계



(9) ; 및

v) 알콜 (9)을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임

의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 III의 클로로피리미딘을 수득하는 단계.

[0726] 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제10 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0727] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[0728] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0729] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0730] d) 카르복실산 (8)을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1)을 수득하는 단계;

[0731] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;

[0732] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계;

[0733] iii) 중간체 (4)를 적절한 양의 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계;

[0734] iv) 화학식 II의 화합물을 적절한 양의 적합한 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9)을 수득하는 단계;

[0735] v) 알콜 (9)을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적절한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 III의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[0736] vi) 적절한 양의 아민 (10)을 화학식 III의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시켜 화학식 IV의 아미노-피리미딘을 수득하는 단계



[0737] (10) .

[0738] 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 제11 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0739] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[0740] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0741] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0742] d) 카르복실산 (8)을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민

또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1)을 수득하는 단계;

[0743] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1)을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3)의 용액을 수득하는 단계;

[0744] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4)를 수득하는 단계;

[0745] iia) 화학식 4의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24의 화합물을 수득하는 단계;

[0746] iib) 화학식 24의 화합물을 적절한 양의 화학식 22의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 II의 화합물을 수득하는 단계;

[0747] iv) 화학식 II의 화합물을 적절한 양의 적합한 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9)를 수득하는 단계;

[0748] v) 알콜 (9)을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 III의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[0749] vi) 적절한 양의 아민 (10)을 화학식 III의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 IV의 아미노-피리미딘을 수득하는 단계



[0750] (10) .

[0751] 화학식 I의 화합물에 대해, 하기 정의를 적용한다:

[0752] R¹은 페닐, 또는 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이고; 할로젠 또는 메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 경우로 임의로 치환되고; 여기서 상기 5 또는 6-원 헤테로아릴 고리는 N, S 또는 O로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 고리 원자를 함유하고;

[0753] R²는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 3개 이하의 경우의 R⁵로 임의로 치환되고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유하고;

[0754] R⁴는 클로로, -OMe 또는 -NR⁶R⁷이고;

[0755] 각각의 R⁵는 독립적으로 메틸, 메톡시 또는 할로젠이고;

[0756] R⁶은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

[0757] R⁷은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

[0758] 각각의 R⁸은 독립적으로 -OH, C₁₋₃ 할로알킬, 할로젠 또는 -C(O)NH₂이다.

[0759] 일부 실시양태에서, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, R¹은 페닐이다. 다른 실시양태에서, R¹은 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 5-원 헤테로아릴 고리이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴 고리이다. 또 다른 실시양태에서, R¹은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴 고리이고 이는 비치환된다.

[0760] 일부 실시양태에서, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어

는 하나에 있어서, R^2 는 2개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 페닐이다. 다른 실시양태에서, R^2 는 2개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 6-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 6-원 헤테로아릴 고리는 2개 이하의 질소 고리 원자를 함유한다. 다른 실시양태에서, R^2 는 1개 이하의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 페닐이다.

[0761] 일부 실시양태에서, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^5 는 독립적으로 메틸 또는 할로젠이다. 다른 실시양태에서, 각각의 R^5 는 독립적으로 할로젠이다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^5 는 플루오로이다.

[0762] 일부 실시양태에서, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, R^6 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 다른 실시양태에서, R^6 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 2개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 다른 실시양태에서, R^6 은 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다.

[0763] 일부 실시양태에서, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, R^7 은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 다른 실시양태에서, R^7 은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^7 은 2개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다. 다른 실시양태에서, R^7 은 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이다.

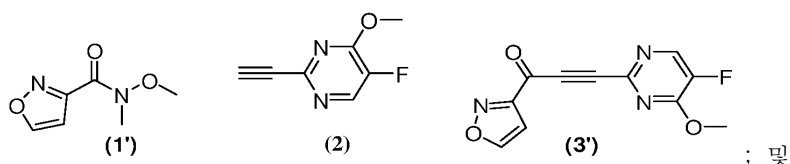
[0764] 일부 실시양태에서, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R^8 은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 $-C(O)NH_2$ 이다.

[0765] 일부 실시양태에서, 화학식 II, 화학식 III 또는 화학식 IV의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, R^1 은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 5-원 헤테로아릴 고리이고 이는 비치환되고; R^2 는 1 또는 2개의 경우의 R^5 로 임의로 치환된 페닐이고; 각각의 R^5 는 플루오로이고; R^6 은 수소이고; R^7 은 3개의 경우의 R^8 로 치환된 C_{1-2} 알킬이고 각각의 R^8 은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 $-C(O)NH_2$ 이다.

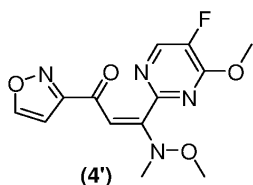
[0766] 제4 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V의 화합물이다. 제5 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VI의 화합물이다. 제6 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 VII의 화합물이다.

[0767] 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제1 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0768] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계



[0770] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계



[0771]

[0772]

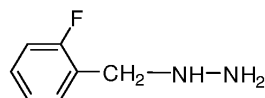
화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제2 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0773]

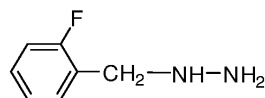
i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0774]

ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계; 및



[0775]

iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

[0776]

화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제3 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0777]

i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0778]

ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[0779]

iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0780]

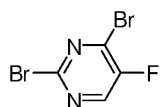
iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

[0781]

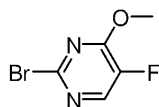
화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제4 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0782]

a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적절한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적절한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계



(5)

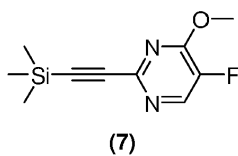


(6)

[0783]

[0784]

b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적절한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계

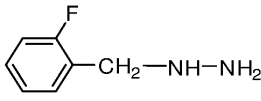


[0785] ;

[0786] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

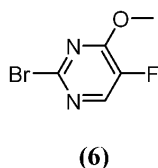
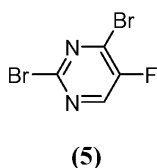
[0787] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0788] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계; 및

[0789] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

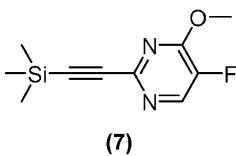
[0790] 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제5 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0791] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계



[0792] ;

[0793] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계



[0794] ;

[0795] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0796] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0797] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계; 및

[0798] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0799] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재

하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

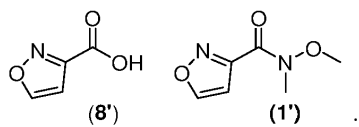
[0800] 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제6 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0801] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[0802] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0803] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

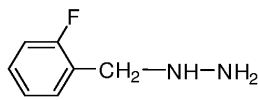
[0804] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1')을 수득하는 단계

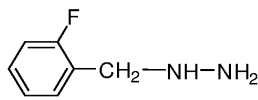


[0805] ;

[0806] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0807] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계; 및



[0808] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

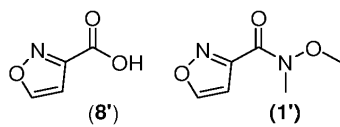
[0809] 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제7 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0810] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[0811] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0812] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0813] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1')을 수득하는 단계



[0814]

[0815]

i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0816]

ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[0817]

iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0818]

iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

[0819]

화학식 VI의 화합물, 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제8 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0820]

a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[0821]

b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0822]

c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0823]

d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;

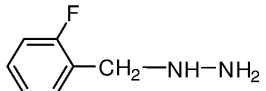
[0824]

i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0825]

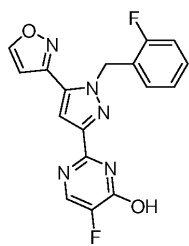
ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[0826]

iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[0827]

iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계



(9') ; 및

v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계.

화학식 VI의 화합물, 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제9 방법은 하기 단계를 포함한다:

a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;

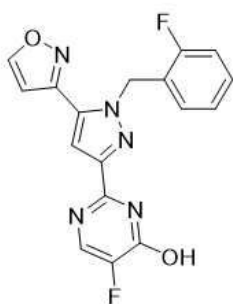
i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계;

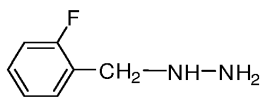
iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

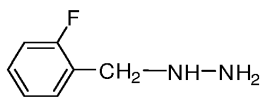
iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계



(9') ; 및

- [0841] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계.
- [0842] 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제10 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0843] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [0844] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [0845] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [0846] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;
- [0847] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;
- [0848] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;



- [0849] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;
- [0850] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;
- [0851] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및
- [0852] vi) 적절한 양의 아민 (10)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 VII 아마노-피리미딘을 수득하는 단계.
- [0853] 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 제11 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0854] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [0855] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [0856] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [0857] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한

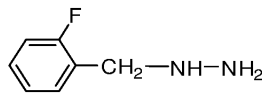
용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1')을 수득하는 단계;

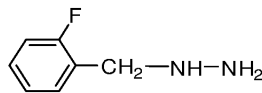
- [0858] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;
- [0859] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;
- [0860] iia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계; 및
- [0861] iib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;
- [0862] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;
- [0863] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적절한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및
- [0864] vi) 적절한 양의 아민 (10)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시켜 화학식 VII 아미노-피리미딘을 수득하는 단계.
- [0865] 일부 실시양태에서, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, R⁶은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₂ 알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁶은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R⁶은 2개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₂ 알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁶은 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₂ 알킬이다.
- [0866] 일부 실시양태에서, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, R⁷은 수소 또는 0 내지 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₂ 알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁷은 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R⁷은 2개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₂ 알킬이다. 다른 실시양태에서, R⁷은 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₂ 알킬이다.
- [0867] 일부 실시양태에서, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R⁸은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 -C(O)NH₂이다.
- [0868] 일부 실시양태에서, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 어느 하나에 있어서, R⁶은 수소이고; R⁷은 3개의 경우의 R⁸로 치환된 C₁₋₂ 알킬이고 각각의 R⁸은 독립적으로 -OH, 트리플루오로메틸, 또는 -C(O)NH₂이다.
- [0869] 제7 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IA의 화합물이다. 제8 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IB이다. 제9 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IC의 화합물이다. 제10 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 ID의 화합물이다.
- [0870] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제1 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0871] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계; 및
- [0872] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계.

[0873] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제2 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0874] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0875] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계; 및



[0876] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

[0877] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제3 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0878] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0879] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[0880] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0881] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

[0882] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제4 방법은 하기 단계를 포함한다:

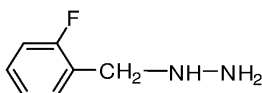
[0883] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적절한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적절한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

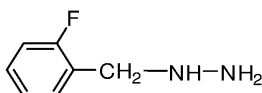
[0884] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적절한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0885] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0886] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0887] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계; 및



[0888] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

[0889] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제5 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0890] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적절한 비양성자성 용매 중에서 메

톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[0891] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0892] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0893] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0894] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계; 및

[0895] iia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계; 및

[0896] iib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

[0897] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제6 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0898] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

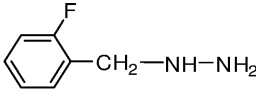
[0899] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0900] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0901] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;

[0902] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

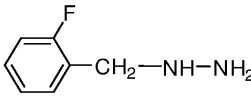
[0903] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계; 및

[0904] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.

[0905] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제7 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0906] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

- [0907] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [0908] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [0909] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;
- [0910] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;
- [0911] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;
- [0912] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계; 및
- [0913] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계.
- [0914] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제8 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0915] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [0916] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [0917] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [0918] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;
- [0919] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;
- [0920] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

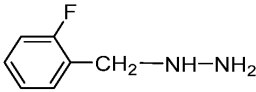
[0921] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[0922] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계; 및

- [0923] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계.
- [0924] 화학식 IA, 화학식 IB, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제9 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0925] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [0926] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [0927] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [0928] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;
- [0929] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;
- [0930] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;
- [0931] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계;
- [0932] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;
- [0933] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계; 및
- [0934] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계.
- [0935] 화학식 IA의 화합물을 제조하기 위한 제10 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0936] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [0937] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [0938] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [0939] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;
- [0940] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에

서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

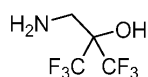
[0941] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[0942] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[0943] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[0944] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[0945] vi) 적절한 양의 아민 (17)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 IA의 화합물을 수득하는 단계



(17)

[0946]

화학식 IA의 화합물을 제조하기 위한 제11 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0947]

a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[0949] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0950] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0951] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1')을 수득하는 단계;

[0952] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

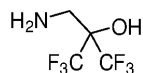
[0953] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[0954] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계;

[0955] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[0956] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[0957] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및



[0958] vi) 적절한 양의 아민 (17) 을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 IA의 화합물을 수득하는 단계.

[0959] 화학식 IA의 화합물을 제조하기 위한 상기 11개의 방법 중 일부 실시양태에서, 화학식 IA의 화합물은 추가로 정제될 수 있다. 보다 순수한 화학식 IA의 화합물의 제조는 하기 추가의 단계를 포함한다:

[0960] A') 단계 vi)에서 수득한 화학식 IA의 화합물을 적절한 양의 MeOH 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 30℃ 내지 65℃의 온도에서 모든 고체가 용해될 때까지 교반하여 화학식 IA의 메탄올 용액을 수득하는 단계;

[0961] B') 생성된 화학식 IA의 화합물의 메탄올 용액을 여과하는 단계;

[0962] C') 50℃ 내지 60℃의 온도를 유지하면서 물을 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계;

[0963] D') 생성된 화학식 IA의 화합물의 슬러리를 냉각시키는 단계; 및

[0964] E') 생성된 재결정화된 화학식 IA의 화합물을 여과 및 건조시키는 단계.

[0965] 화학식 IB의 화합물을 제조하기 위한 제10 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0966] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

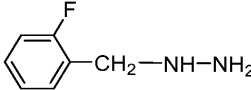
[0967] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0968] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0969] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1')을 수득하는 단계;

[0970] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[0971] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

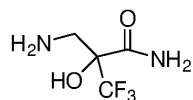
[0972] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[0973] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[0974] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[0975] vi) 적절한 양의 아민 (13)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적

합한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시켜 화학식 IB의 화합물을 수득하는 단계



(13)

화학식 IB의 화합물을 제조하기 위한 제11 방법은 하기 단계를 포함한다:

a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적절한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적절한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적절한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적절한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적절한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적절한 플루오라이드 반응물, 적절한 산 또는 적절한 염기와, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적절한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 온도에서, 적절한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;

i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

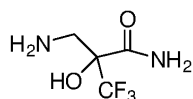
iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계;

iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적절한 염기로, 적절한 온도에서, 임의로 적절한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

vi) 적절한 양의 아민 (13)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시켜 화학식 IB의 화합물을 수득하는 단계



(13)

화학식 IC의 화합물을 제조하기 위한 제10 방법은 하기 단계를 포함한다:

a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적절한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적절한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한

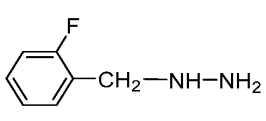
온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[0993] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[0994] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;

[0995] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

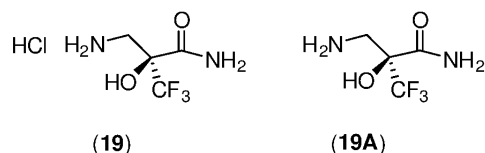
[0996] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[0997] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[0998] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[0999] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[1000] vi) 적절한 양의 키랄 아민 (19A) 또는 그의 HCl 염 (19)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계



[1001] .

[1002] 화학식 IC의 화합물을 제조하기 위한 제11 방법은 하기 단계를 포함한다:

[1003] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[1004] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[1005] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[1006] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;

[1007] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는

단계;

[1008] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

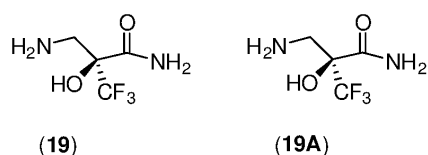
[1009] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계;

[1010] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[1011] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[1012] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[1013] vi) 적절한 양의 키랄 아민 (19A) 또는 그의 HCl 염 (19)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계



[1014] 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제10 방법은 하기 단계를 포함한다:

[1016] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

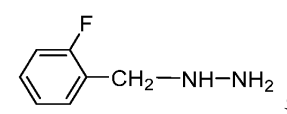
[1017] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[1018] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[1019] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;

[1020] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

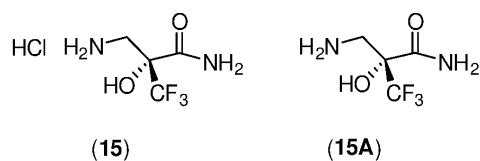
[1021] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[1022] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[1023] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[1024] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[1025] vi) 적절한 양의 키랄 아민 (15A) 또는 그의 HCl 염 (15)를 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계



[1026]

[1027] 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제11 방법은 하기 단계를 포함한다:

[1028] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[1029] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[1030] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[1031] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1')을 수득하는 단계;

[1032] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 쉐칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[1033] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

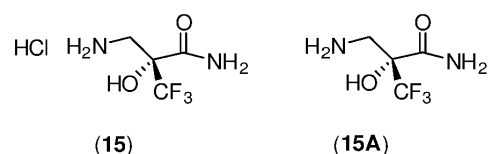
[1034] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계;

[1035] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[1036] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[1037] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

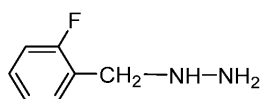
[1038] vi) 적절한 양의 키랄 아민 (15A) 또는 그의 HCl 염 (15)를 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계

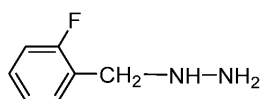


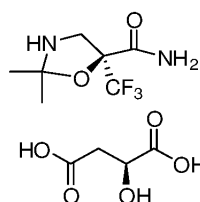
[1039]

[1040] 화학식 IC의 화합물을 제조하기 위한 제12 방법은 하기 단계를 포함한다:

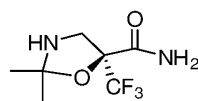
- [1041] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적절한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적절한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [1042] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적절한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적절한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [1043] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적절한 플루오라이드 반응물, 적절한 산 또는 적절한 염기와, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [1044] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;
- [1045] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;
- [1046] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;



- [1047] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계
- [1048] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;
- [1049] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적절한 온도에서, 임의로 적절한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및
- [1050] vi) 적절한 양의 아민 (21)의 (L)-말산 염 (18)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계



(18)

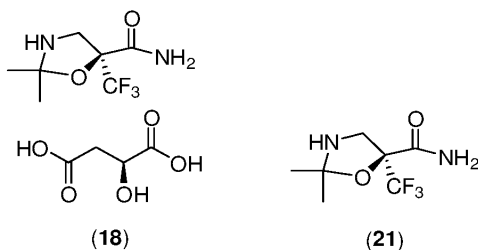


(21)

- [1051]
- [1052] 화학식 IC의 화합물을 제조하기 위한 제13 방법은 하기 단계를 포함한다:

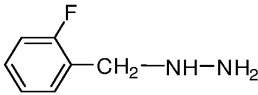
- [1053] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적절한 염기와 또는 적절한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적절한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [1054] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적절한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적절한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [1055] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적절한 산 또는 적절한 염기와, 적절한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

- [1056] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;
- [1057] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;
- [1058] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;
- [1059] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계;
- [1060] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적절한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;
- [1061] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;
- [1062] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적절한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및
- [1063] vi) 적절한 양의 아민 (21)의 (L)-말산 염 (18)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계



- [1064]
- [1065] 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제12 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [1066] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적절한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;
- [1067] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에티닐트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;
- [1068] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적절한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;
- [1069] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아마이드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아마이드화시켜 아마이드 (1')을 수득하는 단계;
- [1070] i) 적절한 양의 중간체 아마이드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적절한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;
- [1071] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,0-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후,

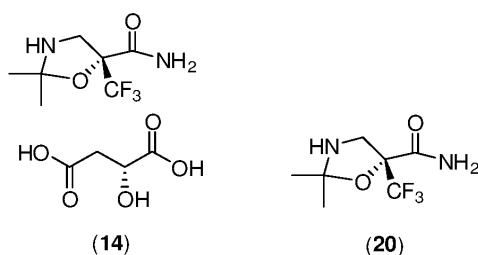
적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

[1072] iii) 중간체 (4')를 적절한 양의 화학식 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[1073] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[1074] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[1075] vi) 적절한 양의 아민 (20)의 (D)-말산 염 (14)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계



[1076] 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 제13 방법은 하기 단계를 포함한다:

[1077]

[1078] a) 디브로모피리미딘 (5)를 적절한 양의 메탄올 중에서 적합한 염기와 또는 적합한 비양성자성 용매 중에서 메톡시드 염과, 적합한 온도에서 반응시키고, 후처리 후, 적합한 비양성자성 용매 중 브로모피리미딘 중간체 (6)의 용액을 제공하는 단계;

[1079] b) 브로모피리미딘 중간체 (6)을 적절한 양의 에틸트리메틸실란과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적절한 양의 임의적인 적합한 Cu(I) 촉매 및 적절한 양의 적합한 Pd 촉매의 존재 하에 커플링시키고, 후처리 후, 적합한 용매 중 중간체 (7)의 용액을 수득하는 단계;

[1080] c) 중간체 (7)을 적절한 양의 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기와, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 탈실릴화시켜 피리미딘 중간체 (2)를 제공하는 단계;

[1081] d) 카르복실산 (8')을 적절한 양의 옥살릴 클로라이드 또는 등가 아미드 커플링 시약과, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 촉매의 존재 하에; 이어서 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)과, 적절한 과량의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서, 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 아미드화시켜 아미드 (1')을 수득하는 단계;

[1082] i) 적절한 양의 중간체 아미드 (1')을 중간체 피리미딘 (2)와, 적합한 비양성자성 유기 용매 중, 적합한 온도에서, 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 커플링시키고, 산으로 켄칭시킨 후, 중간체 (3')의 용액을 수득하는 단계;

[1083] ii) pH > 5에서, 임의로 적절한 양의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어, HCl 염)의 첨가 후, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 혼합물이 반응하도록 하여 중간체 (4')를 수득하는 단계;

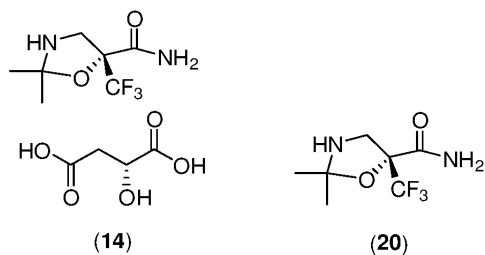
[1084] iiia) 화학식 4'의 화합물을 적절한 양의 히드라진과, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 축합시켜 화학식 24'의 화합물을 수득하는 단계;

[1085] iiib) 화학식 24'의 화합물을 적절한 양의 화학식 23A의 알킬화제로, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중, 적합한 온도에서, 알킬화시켜 화학식 V의 화합물을 수득하는 단계;

[1086] iv) 화학식 V의 화합물을 적절한 양의 탈메틸화 시약과, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시킴으로써 탈메틸화시켜 알콜 (9')을 수득하는 단계;

[1087] v) 알콜 (9')을 적절한 양의 포스포릴 클로라이드 및, 임의로, 적절한 양의 적합한 염기로, 적합한 온도에서, 임의로 적합한 비양성자성 유기 용매 중에서 염소화시켜 화학식 VI의 클로로피리미딘을 수득하는 단계; 및

[1088] vi) 적절한 양의 아민 (20)의 (D)-말산 염 (14)을 화학식 VI의 클로로피리미딘과, 임의로 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 용매 중, 적합한 온도에서, 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계



[1089]

[1090] 화학식 ID의 화합물을 제조하기 위한 상기 방법 중 일부 실시양태에서, 화학식 ID의 화합물은 특정 다형체 (형태 B)로서 수득될 수 있다. 화학식 ID의 화합물의 다형체 형태 B의 제조는 하기 추가의 단계를 포함한다:

[1091] A") 단계 vi)에서 수득한 화학식 ID의 화합물을 아세토니트릴 및 물 중에 70℃ 내지 75℃의 적절한 온도에서 용해시키는 단계;

[1092] B") 단계 A")의 용액을 여과하여 화합물의 여과된 용액을 형성하는 단계;

[1093] C") 여과된 용액을 65℃ 내지 75℃의 적절한 온도에서 가열하고, 물을 첨가하여 슬러리를 형성하는 단계;

[1094] D") 단계 C")의 슬러리를 0 내지 5℃의 온도로 냉각시켜 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B를 수득하는 단계; 및

[1095] E") 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B를 여과하고, 아세토니트릴 및 물의 혼합물로 세척하고, 건조시키는 단계.

[1096] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 i) 및 상기 기재된 제1 내지 제38 구체적 실시양태에서의 단계 i)에 대하여:

[1097] 중간체 아미드 (1') 또는 중간체 아미드 (1)의 적절한 양은 중간체 피리미딘 (2)의 당량 당 아미드 (1) 또는 아미드 (1') 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 1 당량의 피리미딘 (2) 당 아미드 (1) 또는 (1') 0.95 내지 1.2 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 1.1 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 1.05 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 1 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1.05 당량이다.

[1098] 적합한 비양성자성 유기 용매는 무수 유기 용매, 예를 들어, THF 또는 헥산, 또는 THF 및 헥산의 혼합물이다. 다른 적합한 비양성자성 용매는 예를 들어, 2-메틸테트라히드로푸란 또는 톨루엔이다.

[1099] 적합한 온도는 -40℃ 미만이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -90℃ 내지 -40℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -90℃ 내지 -45℃의 온도이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 -90℃ 내지 -50℃의 온도이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -90℃ 내지 -60℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -80℃ 내지 -60℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -78℃ 내지 -60℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 -65℃ 내지 -55℃이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 -70℃ 내지 -60℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 -55℃ 미만이다.

[1100] 적합한 염기는 예를 들어, n-부틸리튬이다. 다른 적합한 염기는 비스(트리메틸실릴)아미드 (HMDS), 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (NaHMDS), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (LiHMDS), 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS), 수소화나트륨 (NaH), 이소-프로필마그네슘 클로라이드 (iPrMgCl), 메틸마그네슘 클로라이드 (MeMgCl) 및 리튬 디이소프로필아미드 (LDA)이다. 각각의 이들 염기는 통상적으로 유기 비-양성자성 용매 중 용액의 형태로 반응 혼합물에 첨가된다. 예를 들어, n-부틸리튬은 헥산 중 용액으로서 첨가될 수 있다.

[1101] 적합한 염기의 적절한 양은 중간체 (2)의 각 당량 당 0.90 당량 내지 1.2 당량이다. 일부 실시양태에서, 이는 0.9 당량 내지 1.5 당량이다. 일부 실시양태에서, 이는 0.9 당량 내지 1.3 당량이다. 다른 실시양태에서, 이

는 1.1 당량 내지 1.5 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 1.1 당량 내지 1.4 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 1.1 당량 내지 1.3 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 당량이다.

- [1102] 일부 실시양태에서, 중간체 아미드 (1)과 피리미딘 (2)의 반응을 산으로 켄칭한다. 한 실시양태에서, 산은 수성 산, 예를 들어, 염산이다. 또 다른 실시양태에서, 산은 비-수성 산, 예컨대 빙초산이다.
- [1103] 일부 실시양태에서, 생성물 중간체 (3)을 포함하여 중간체 아미드 (1) 및 피리미딘 (2)의 반응 혼합물을 단계 ii)에 직접 사용한다. 일부 실시양태에서, 생성물 중간체 (3)은 단계 ii)의 반응 전에 분리된다.
- [1104] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 ii) 및 상기 기재된 제1 내지 제38 구체적인 실시양태에서의 단계 ii)에 대하여:
- [1105] 일부 실시양태에서, N,O-디메틸히드록실아민은 HCl 염으로서 첨가된다.
- [1106] N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 적절한 양은 중간체 피리미딘 (2)의 당량 당 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 0 내지 1.5 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 0 내지 1.0 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 0 내지 1.4 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 0 내지 1.2 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 0.1 내지 0.9이다. 또 다른 실시양태에서 이는 0.6 또는 0.5 당량이다. 다른 실시양태에서, 어떠한 추가의 N,O-디메틸히드록실아민도 단계 ii)에 첨가되지 않는다.
- [1107] 적합한 용매는 양성자성 또는 비-양성자성 용매이다. 양성자성 용매의 예는 예를 들어 물 또는 수성 산 용액이다. 수성 산 용액인 적합한 용매는 예를 들어 HCl 용액, AcOH 용액 또는 H₂SO₄ 용액이다. 일부 실시양태에서, 어떠한 추가의 산도 이 단계에 사용될 필요가 없으며, 추가의 산의 부재 하에 적어도 1 당량의 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드가 단독으로 사용되는 경우 켄칭이 이루어진다. 다른 실시양태에서 산성 켄칭은 추가의 히드록실아민 히드로클로라이드의 부재 하에 상기 열거된 산성 수용액 중 하나로 수행된다. 일부 실시양태에서, 용매는 수성 산성 용매와 비-양성자성 용매의 혼합물이다. 예를 들어 용매는 수성 HCl과 에틸 아세테이트의 혼합물일 수 있다. 다른 대안적 용매, 예를 들어 2-메틸THF, THF, MTBE 또는 그의 상기 모든 적합한 용매의 혼합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 용매는 유기 용매 또는 용매들, 예컨대 에틸 아세테이트, 2-메틸THF, THF, MTBE 또는 그의 혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, 용매는 산성 무수 유기 용매, 예컨대 빙초산이다. 또 다른 실시양태에서, 용매는 무수 산, 예컨대 빙초산을 포함하는 유기 용매이다.
- [1108] 적합한 온도는 0℃ 내지 30℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 0℃ 내지 25℃이다. 다른 실시양태에서 이는 0℃ 내지 5℃이다. 다른 실시양태에서 이는 5℃ 내지 30℃이다. 다른 실시양태에서 이는 5℃ 내지 25℃이다. 다른 실시양태에서 이는 10℃ 내지 25℃이다. 다른 실시양태에서 이는 15℃ 내지 25℃이다.
- [1109] pH>5를 달성하기 위해, 반응 혼합물 pH는 단계 i)에서 수득된 중간체 (3')을 함유하는 용액을, 임의로 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 함유하는 산성 반응 혼합물에 첨가한 후에 조정된다. 반응 혼합물은 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 존재 또는 추가의 수성 산의 존재 또는 둘 다의 존재로 인해 산성일 수 있다. 대안적으로, 산성 반응 혼합물은 유기 용매 중 비-수성 산 및 임의로 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 함유한다. 한 실시양태에서, 단계 i)에서 수득된 용액은 에틸 아세테이트 중 빙초산 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드를 함유하는 산성 반응 혼합물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 단계 i)에서 수득된 중간체 (3')을 함유하는 용액은 산성 반응 혼합물에 첨가되고, 산성 켄칭이 이미 일어난 후 임의로 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어 HCl 염)이 첨가된다. 적합한 pH > 5는 수성 염기, 예를 들어, 포화 중탄산나트륨 용액 또는 포화 중탄산칼륨 용액 또는 유사한 염기의 첨가에 의해 달성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 임의적인 추가의 N,O-디메틸히드록실아민 또는 그의 염 (예를 들어 HCl 염)이 염기 이후에 첨가될 수 있으며, 다른 실시양태에서 이는 염기 전에 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 적합한 최종 pH는 5 초과 9 미만의 임의의 pH이다. 다른 실시양태에서, 적합한 pH는 6 초과 9 미만이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 pH는 7 초과 9 미만이다. 다른 실시양태에서, 적합한 pH는 6.5 내지 9이다. 또 다른 실시양태에서, 혼합물의 pH는 7 내지 8의 pH로 조정된다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 pH는 6.5 내지 8.5이다. 또 다른 실시양태에서 적합한 pH는 6.75 내지 8.25이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 pH는 6.5 내지 9이다.
- [1110] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 iii) 및 상기 기재된 제2, 제4, 제6, 제8, 제10, 제11, 제12, 제14, 제

16, 제18, 제20, 제22, 제23, 제24, 제26, 제28, 제30, 제32, 제34, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태에서의 단계 iii)에 대하여:

- [1111] 일부 실시양태에서, 히드라진은 염 형태로 사용된다. 일부 실시양태에서, 이는 히드로클로라이드 염이다.
- [1112] 화학식 $R^2-CH_2-NH-NH_2$ 의 히드라진 또는 그의 염 (예를 들어 HCl 염)의 적절한 양은, 중간체 (4) 또는 중간체 (4')의 각 당량 당 히드라진 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서, 히드라진의 적절한 양은 1 당량 내지 2 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 당량 내지 1.5 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 1 당량 내지 1.3 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 1.1 당량 내지 1.4 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1.1 당량 내지 1.3 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1.2 당량이다.
- [1113] 임의적인 적합한 염기는 예를 들어 탄산칼륨 (K_2CO_3)이다. 이 단계의 다른 임의적인 적합한 염기는 예를 들어 아세트산나트륨 ($NaOAc$), 탄산나트륨 (Na_2CO_3), 탄산수소나트륨 ($NaHCO_3$) 및 중탄산칼륨 ($KHCO_3$)이다.
- [1114] 적합한 염기의 적절한 양은, 히드라진의 히드로클로라이드 형태가 사용되는 경우, 히드라진 히드로클로라이드로부터 산을 부분적으로 또는 완전히 중화시킬 양이다. 예를 들어, 히드라진 히드로클로라이드의 각 당량 당 염기 0.5 내지 1.1 당량이다. 다른 실시양태에서, 적절한 양은 0.5 내지 0.9 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.65 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.6 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 0.9 내지 1.1 당량이다.
- [1115] 적합한 용매는 예를 들어 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올이다. 이 단계에 사용될 수 있는 다른 용매는, 예를 들어 디클로로메탄, THF, CH_3CN , DMSO, DMF, $CHCl_3$, 디옥산 및 DMA이다. 임의적인 적합한 염기가 사용되는 경우, 염기는, 이를 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중에 용해된 히드라진 히드로클로라이드와 혼합하기 전에, 물 중에 용해되거나 현탁되어 있을 것이다. 이어서, 양성자성 또는 비양성자성 용매 및 물 중 히드라진 히드로클로라이드 및 임의적인 적합한 염기의 혼합물은 적합한 양성자성 또는 비양성자성 용매 중 중간체 (4) 또는 (4')의 용액과 혼합될 것이다. 따라서, 이 경우에 반응은 양성자성 또는 비양성자성 용매 및 물의 혼합물 중에서 수행될 것이다.
- [1116] 적합한 온도는 10℃ 내지 40℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 15℃ 내지 30℃이다. 일부 실시양태에서, 이는 10℃ 내지 30℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 15℃ 내지 30℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 15℃ 내지 25℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 20℃ 내지 25℃이다.
- [1117] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 iia) 및 상기 기재된 제3, 제5, 제7, 제9, 제10, 제11, 제12, 제15, 제17, 제19, 제21, 제22, 제23, 제25, 제27, 제29, 제31, 제33, 제35, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태에서의 단계 iia)에 대하여:
- [1118] 히드라진 (예를 들어 히드라진 수화물)의 적절한 양은 중간체 (4) 또는 중간체 (4')의 각 당량 당 히드라진 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서, 히드라진의 적절한 양은 1 당량 내지 5 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 당량 내지 2 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1.5 당량 내지 1.8 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 1.5 당량 내지 1.7 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 1.55 내지 1.65 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1.6 당량이다.
- [1119] 일부 실시양태에서, 임의적인 적합한 염기가 반응에 사용된다. 임의적인 적합한 염기는 예를 들어 탄산칼륨 (K_2CO_3)이다. 이 단계의 다른 임의적인 적합한 염기는 예를 들어 아세트산나트륨 ($NaOAc$), 탄산나트륨 (Na_2CO_3), 탄산수소나트륨 ($NaHCO_3$) 및 중탄산칼륨 ($KHCO_3$)이다.
- [1120] 적합한 용매는 예를 들어 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올이다. 이 단계에 사용될 수 있는 다른 양성자성 또는 비양성자성 용매는, 예를 들어 디클로로메탄, THF, 디옥산, CH_3CN , $CHCl_3$, DMSO, DMF 및 DMA이다. 일부 실시양태에서, 반응은 양성자성 또는 비양성자성 용매 및 물의 혼합물 중에서 수행될 것이다.
- [1121] 적합한 온도는 5℃ 내지 100℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 10℃ 내지 80℃이다. 일부 실시양태에서, 이는 10℃ 내지 50℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 15℃ 내지 30℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 15℃ 내지 35℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 20℃ 내지 30℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 20℃ 내지 25

℃이다.

- [1122] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 iiib) 및 상기 기재된 제3, 제5, 제7, 제9, 제10, 제11, 제12, 제15, 제17, 제19, 제21, 제22, 제23, 제25, 제27, 제29, 제31, 제33, 제35, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태에서의 단계 iiib)에 대하여:
- [1123] 화학식 22 또는 23A의 알킬화제의 적절한 양은 중간체 (24) 또는 중간체 (24')의 각 당량 당 알킬화제 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서, 알킬화 시약의 적절한 양은 1 당량 내지 5 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 당량 내지 2 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 당량 내지 1.5 당량이다.
- [1124] 일부 실시양태에서, 반응은 적절한 양의 적합한 염기의 존재 하에 수행된다. 적합한 염기는 예를 들어 알콕시드 (예를 들어 리튬 tert-부톡시드 (LTB), 칼륨 tert-부톡시드 (KTB), 소듐 tert-부톡시드 (STB)), 비스(트리메틸실릴)아민 (HMDS), 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (NaHMDS), 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (LiHMDS), 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS), NaH 또는 리튬 디소프로필아미드 (LDA)이다. 염기의 적절한 양은 예를 들어 염기 1 내지 1.5 당량이다.
- [1125] 적합한 용매는 예를 들어 에테르, 디옥산 또는 THF이다. 일부 실시양태에서, 에테르는 디메틸에틸에테르 (DME)이다. 이 단계에 사용될 수 있는 다른 양성자성 또는 비양성자성 용매는, 예를 들어 디클로로메탄, CH₃CN, DMA, DMF, DMSO 및 CHCl₃이다. 일부 실시양태에서 적합한 용매는 알킬 에테르, 디옥산, THF 또는 DME를 포함하는 에테르성 용매로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 이는 디클로로메탄, CH₃CN, DMA, DMSO 및 CHCl₃으로부터 선택된다.
- [1126] 적합한 온도는 -10℃ 내지 50℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 -10℃ 내지 30℃이다. 일부 실시양태에서, 이는 0℃ 내지 30℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 15℃ 내지 30℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 15℃ 내지 25℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 20℃ 내지 25℃이다. 또 다른 실시양태에서 이는 -10℃ 내지 0℃이다. 또 다른 실시양태에서 이는 -10℃ 내지 5℃이다.
- [1127] 일부 실시양태에서, 화학식 22 또는 23A의 알킬화제에 대해, X는 -F, -Cl, -Br, -I, 메실레이트 (-OSO₂CH₃), 토실레이트 (-OSO₂PhCH₃), 또는 트리플레이트 (-OSO₂CF₃)이다. 일부 실시양태에서, X는 -Br이다.
- [1128] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 a) 및 상기 기재된 제10, 제11, 제12, 제22, 제23, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태에 기재된 화학식 6의 화합물의 제조에 대한 단계 a)에 대하여:
- [1129] 적합한 메톡시드 염은 예를 들어 MeONa, MeOLi, MeOK, MeOCs 또는 유사한 메톡시드이고, MeOH 또는 적합한 비양성자성 용매가 용매로서 사용된다. 다른 실시양태에서, 적합한 염기는 예를 들어 K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, KHCO₃ 또는 유사한 염기이고, MeOH가 용매로서 사용된다. 한 실시양태에서, 화학식 5의 디브로모피리미딘 화합물은 메탄올 중에서 메톡시드 염 (예를 들어 MeONa)과 반응한다.
- [1130] 적합한 염기의 적절한 양은 디브로모피리미딘 (5)의 각 당량에 대해 염기 적어도 1 당량이다. 다른 실시양태에서 이는 0.9 내지 1.2 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 1.1 당량이다. 다른 실시양태에서 이는 디브로모피리미딘 (5)의 각 당량에 대해 염기 1.01 당량이다. 다른 실시양태에서 이는 디브로모피리미딘 (5)의 각 당량에 대해 염기 1.02 당량이다.
- [1131] MeOH가 용매가 아닌 경우 적합한 비양성자성 용매는, 예를 들어 THF 또는 유사한 용매이다.
- [1132] 적합한 온도는 -25℃ 내지 15℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -20℃ 내지 10℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 -15℃ 내지 5℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 -15℃ 내지 0℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 -20℃ 내지 5℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 -15℃ 내지 5℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 -15℃ 및 -5℃이다.
- [1133] 중간체 피리미딘 (6)을 다음 단계로 이송하는 적합한 비양성자성 용매는 예를 들어 에테르이다. 한 실시양태에서, 에테르는 메틸-tert-부틸 에테르이다. 다른 실시양태에서, 적합한 비양성자성 용매는 예를 들어 CH₂Cl₂,

EtOAc, THF, 톨루엔 또는 유사한 용매이다.

- [1134] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 b) 및 상기 기재된 제10, 제11, 제12, 제22, 제23, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태에 기재된 화학식 7의 화합물의 제조에 대한 단계 b)에 대하여:
- [1135] 에틸닐트리메틸실란의 적절한 양은 이전 단계에서 생성된 중간체 (6)의 당량 당 에틸닐트리메틸실란 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서, 에틸닐트리메틸실란의 적절한 양은 1.0 내지 2.0이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 1.8 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 1.6 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1 내지 1.5 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1 내지 1.3 당량이다. 다른 실시양태에서 이는 1.0 당량 내지 1.2 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1.2 당량이다.
- [1136] 적합한 비양성자성 유기 용매는 예를 들어 에테르이다. 한 실시양태에서, 에테르는 메틸-tert-부틸 에테르이다. 다른 실시양태에서, 적합한 비양성자성 용매는 예를 들어 EtOAc, THF, 톨루엔, CH₂Cl₂ 또는 유사한 용매이다.
- [1137] 적합한 온도는 15℃ 내지 40℃이다. 한 실시양태에서, 적합한 온도는 15℃ 내지 35℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 15℃ 내지 30℃이다. 다른 실시양태에서, 이는 18℃ 내지 30℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 20℃ 내지 30℃이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 25℃이다.
- [1138] 적합한 염기는 예를 들어 트리에틸아민, 휘니그 염기, Et₂NH, iPr₂NH, 피페리딘, 피롤리딘, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄ 또는 유사한 것이다.
- [1139] 적합한 염기의 적절한 양은 중간체 피리미딘 (6)의 각 당량에 대해 적합한 염기 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서 이는 1 내지 10 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 5 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 3 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1.5 내지 2.5 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 2 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 염기의 적절한 양은 큰 과량일 수 있고, 예를 들어, 염기가 반응에서 용매로서 사용될 수 있다.
- [1140] 적합한 임의적인 Cu(I) 염은 예를 들어 CuCl, CuBr, CuI 또는 CuOTf이다. 일부 실시양태에서, 반응은 구리 촉매 없이 (구리 무함유 조건 하에) 수행될 수 있다.
- [1141] Cu(I) 염의 적절한 양은 촉매량이다. 촉매량은 중간체 피리미딘 (6)의 각 당량에 대해 Cu(I) 염 1 당량 미만의 임의의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 촉매량은 0 초과 1 미만 당량이다. 다른 실시양태에서, 촉매량은 0 초과 0.75 미만 당량이다. 다른 실시양태에서 이는 0 내지 0.5 당량, 또는 0 내지 0.25 당량, 또는 0 내지 0.1 당량, 또는 0 내지 0.01 당량이다. 또 다른 실시양태에서, Cu(I) 염의 촉매량은, 예를 들어 중간체 피리미딘 (6)의 각 당량 당 Cu (I) 염 0.0025 내지 0.006 당량이다. 일부 실시양태에서, Cu (I) 염의 촉매량은 0.003 내지 0.006 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 0.004 내지 0.006 당량이다. 다른 실시양태에서 이는 0.005 당량이다.
- [1142] 적합한 Pd 촉매는 예를 들어 PdCl₂(PPh₃)₂이다. 다른 적합한 Pd 촉매는 Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), Pd(dppe)Cl 및 Pd(dppp)Cl₂를 포함한다.
- [1143] 적합한 Pd 촉매의 적절한 양은 촉매량이다. Pd 촉매의 촉매량은 예를 들어 중간체 (6)의 각 당량 당 Pd 0 내지 0.2 당량이다. 일부 실시양태에서, 촉매량은 0 내지 0.1 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0 내지 0.01 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 중간체 피리미딘 (6)의 각 당량 당 Pd 0.0010 내지 0.0040 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 촉매량은 0.0015 내지 0.0030 당량이다. 다른 실시양태에서 이는 0.0020 내지 0.0030 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.0025 당량이다.
- [1144] 중간체 피리미딘 (7)을 다음 단계로 이송하는 적합한 용매는, 예를 들어 에테르이다. 한 실시양태에서, 에테르는 메틸-tert-부틸 에테르이다. 다른 실시양태에서, 적합한 용매는 예를 들어 휘니그 염기, Et₂NH, iPr₂NH, 피페리딘, 피롤리딘, THF, 톨루엔, CH₂Cl₂, CH₃CN, DMF, DMSO 또는 유사한 용매이다.
- [1145] 한 실시양태에서, 중간체 피리미딘 (6)은 에틸닐트리메틸실란과, 메틸-tert-부틸 에테르 중, 트리메틸아민,

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 촉매 및 CuI 의 존재 하에 반응한다.

- [1146] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 c) 및 상기 기재된 제10, 제11, 제12, 제22, 제23, 제36, 제37 및 제38 구체적 실시양태에 기재된 화학식 2의 화합물의 제조에 대한 단계 c)에 대하여:
- [1147] 탈실릴화는 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기로 수행된다.
- [1148] 적합한 플루오라이드 반응물은 예를 들어, 특히 KF , TBAF , CsF 또는 NaF 이다. 일부 실시양태에서, 적합한 플루오라이드 반응물은 KF 이다.
- [1149] 적합한 산은 예를 들어 HCl , HBr , MeSO_3H , HF 또는 유사한 수성 산이다.
- [1150] 적합한 염기는 예를 들어 MeONa , MeOK , MeOCs , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 또는 유사한 염기이다.
- [1151] 탈실릴화 반응은 매우 통상적이고, 이를 수행하기 위한 다수의 조건이 문헌에서 입수가능하다. 따라서, 다수의 다른 플루오라이드 반응물, 산 및 염기가 사용될 수 있다.
- [1152] 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기의 적절한 양은 촉매량이다. 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기의 촉매량은 예를 들어 중간체 (7)의 각 당량 당 적합한 플루오라이드 반응물, 적합한 산 또는 적합한 염기 1 당량 미만이다. 한 실시양태에서, 촉매량은 0.01 내지 1 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 0.01 내지 0.75이다. 다른 실시양태에서, 이는 0.01 내지 0.5이다. 다른 실시양태에서, 이는 0.01 내지 0.25이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.01 내지 0.1이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.01 내지 0.05이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.015 내지 0.03이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.015 내지 0.025이다. 다른 실시양태에서 이는 0.02 당량이다.
- [1153] 적합한 용매는, 예를 들어, 사용되는 플루오라이드 반응물, 산 또는 염기에 따라 MeOH , THF , CH_3CN , EtOAc , CH_2Cl_2 , CHCl_3 또는 많은 다른 것이다. 한 실시양태에서, 적합한 용매는 MeOH 이다.
- [1154] 적합한 온도는 15°C 내지 35°C 이다. 한 실시양태에서, 적합한 온도는 15°C 내지 30°C 이다. 다른 실시양태에서, 이는 18°C 내지 30°C 이다.
- [1155] 화학식 II의 화합물, 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 V의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 상기 방법 중 어느 것의 단계 d) 및 제11, 제12, 제23, 제37 및 제38 구체적 실시양태에 기재된 화학식 1의 화합물의 제조에 대한 반응 단계에 대하여:
- [1156] 옥살릴 클로라이드에 대한 적합한 등가 시약은, 예를 들어 티오닐 클로라이드 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 (EDAC)이다.
- [1157] 옥살릴 클로라이드 또는 등가 시약의 적절한 양은 카르복실산 (8) 또는 (8')의 당량 당 옥살릴 클로라이드 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 1 내지 3 당량이다. 다른 실시양태에서, 적절한 양은 1 내지 2 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 적절한 양은 1 내지 1.5 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 적절한 양은 1.1 내지 1.3 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 적절한 양은 1.1 당량 또는 1.2 당량이다.
- [1158] 적합한 비양성자성 유기 용매는, 예를 들어 톨루엔이다. 다른 적합한 용매는, 예를 들어 메틸렌 클로라이드 또는 테트라히드로푸란이다.
- [1159] 적합한 촉매는 DMF 이다.
- [1160] 적합한 촉매의 적절한 양은 촉매량, 즉 출발 물질 (8) 또는 출발 물질 (8')의 각 당량 당 촉매 1 당량 미만이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 0.01 내지 0.09 당량이다. 다른 실시양태에서 이는 0.01 내지 0.07 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.02 내지 0.07 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 0.04 내지 0.06 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 0.05 당량이다.
- [1161] 출발 물질 (8) 또는 출발 물질 (8')과 옥살릴 클로라이드 또는 티오닐 클로라이드의 반응을 위한 적합한 온도는 40°C 내지 95°C 의 온도이다. 일부 실시양태에서, 이는 40°C 내지 80°C 이다. 다른 실시양태에서 이는 40°C 내지 55°C 이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 45°C 내지 55°C 이다. 다른 실시양태에서, 이는 45°C 내지 50°C 이다.

℃의 온도이다. 다른 실시양태에서, 이는 50℃ 내지 60℃의 온도이다.

- [1162] 출발 물질 (8) 또는 출발 물질 (8')과 EDAC의 반응을 위한 적합한 온도는 -10℃ 내지 25℃의 온도이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -10℃ 내지 20℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -10℃ 내지 0℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 -10℃ 내지 -5℃이다.
- [1163] 일부 실시양태에서, N,O-디메틸히드록실아민은 HCl 또는 히드로클로라이드 염으로서 사용된다.
- [1164] N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 적절한 양은 출발 물질 (8) 또는 출발 물질 (8')의 각 당량 당 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 적어도 1 당량이다. 다른 실시양태에서, N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 적절한 양은 출발 물질 (8) 또는 출발 물질 (8')의 각 당량 당 1 당량 내지 2 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 당량 내지 1.5 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 당량 내지 1.2 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1.1 당량 내지 1.2 당량이다.
- [1165] 적합한 염기는 예를 들어 K_2CO_3 또는 NaOH이다. 다른 적합한 염기는 예를 들어 $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Et_3N 또는 휘니그 염기이다.
- [1166] 상기 적합한 염기의 적절한 과량은 사용된 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 당량 당 염기 적어도 2 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드의 당량 당 염기 2 내지 5 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 2 내지 3 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 2 내지 4 당량이다.
- [1167] 물/비양성자성 용매 혼합물을 위한 적합한 용매는 예를 들어 디클로로메탄 (DCM)이다. 다른 적합한 용매는 예를 들어 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란이다.
- [1168] 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 단계 iv) 및 상기 기재된 제4 내지 제12 및 제16 내지 제38 구체적 실시양태에서의 단계 iv)에 대하여:
- [1169] 반응은 적합한 산성, 염기성 또는 중성 조건에서 수행될 수 있다.
- [1170] 적합한 수성 산은 예를 들어 HCl이다. 사용될 수 있는 다른 산은 예를 들어 메틸술폰산 ($MeSO_3H$) 또는 HBr을 포함한다.
- [1171] 염기성 조건 하에 사용될 수 있는 적합한 시약은 예를 들어 MeSNa이다.
- [1172] 중성 및 무수 상태 하에 사용될 수 있는 적합한 시약은 예를 들어 BBr_3 이다.
- [1173] 탈메틸화 반응, 예컨대 단계 iv)는 통상적이며, 많은 다양한 조건을 문헌에서 찾을 수 있다.
- [1174] 산의 적절한 양은 화학식 II의 화합물 또는 화학식 V의 화합물의 당량 당 산 3 내지 6 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 4 내지 6 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 4.5 당량 내지 6 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 4.90 내지 5 당량이다. HCl은, 예를 들어, 진한 HCl (예를 들어 37 wt% HCl) 형태로 제공될 수 있다.
- [1175] 적합한 양성자성 용매는 예를 들어 MeOH이다. 다른 적합한 양성자성 용매는 EtOH 및 iPrOH이다.
- [1176] 적합한 비양성자성 용매는 예를 들어 에테르 또는 THF이다.
- [1177] 적합한 온도는 50℃ 내지 70℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 55℃ 내지 65℃이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 60℃ 내지 65℃이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 62℃ 내지 65℃이다.
- [1178] 화학식 III의 화합물, 화학식 IV의 화합물, 화학식 VI의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 단계 v) 및 상기 기재된 제6 내지 제12 및 제18 내지 제38 구체적 실시양태에서의 단계 v)에 대하여:
- [1179] $POCl_3$ 의 적절한 양은 사용된 중간체 (9) 또는 중간체 (9')의 각 당량 당 $POCl_3$ 적어도 2 당량이다. 일부 실시양태에서, $POCl_3$ 의 적절한 양은 적어도 4 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 적어도 3 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 적어도 2 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 적어도 1 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 적절한 양은 중간체 (9) 또는 중간체 (9')의 각 당량 당 $POCl_3$ 1 내지 4 당량이다.

- [1180] 적합한 온도는 50℃ 내지 90℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 60℃ 내지 90℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 65℃ 내지 90℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 70℃ 내지 90℃이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 75℃ 내지 90℃이다. 또 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 75℃ 내지 85℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 75℃ 내지 80℃이다.
- [1181] 적합한 비양성자성 유기 용매는 예를 들어 아세토니트릴 (CNMe)이다. 반응은 또한 어떠한 용매도 없이, 순수한 POCl_3 중에서 수행될 수 있다.
- [1182] 적합한 임의적인 염기는 예를 들어 N,N-디메틸아닐린이다. 반응은 또한 염기의 부재 하에 수행된다.
- [1183] 염기가 사용되는 경우, 적합한 염기의 적절한 양은, 사용된 중간체 (9) 또는 중간체 (9')의 각 당량 당 염기 0.2 내지 2 당량이다. 일부 실시양태에서, 염기의 적절한 양은 1.3 내지 1.6 당량이다. 일부 실시양태에서, 염기의 적절한 양은 1.2 내지 1.8 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 당량이다.
- [1184] 화학식 IV의 화합물, 화학식 VII의 화합물, 화학식 IA의 화합물, 화학식 IB의 화합물, 화학식 IC의 화합물 또는 화학식 ID의 화합물의 합성에 대한 단계 vi) 및 상기 기재된 제8 내지 제12 및 제20 내지 제38 구체적인 실시양태에서의 단계 vi)에 대하여:
- [1185] 아민 (10) 또는 아민 (13) 또는 아민 말산 염 (14) 또는 아민 말산 염 (18) 또는 아민 (15A) 또는 그의 상응하는 HCl 염 (15) 또는 아민 (19A) 또는 그의 상응하는 HCl 염 (19)의 적절한 양은 화학식 VI의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 각 당량 당 아민 또는 HCl 또는 말산 염 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서, 과량의 아민이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 1 내지 5 당량의 양의 아민이 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 적절한 양은 1 내지 4 당량이다. 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 3 당량이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 1 내지 2 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1.1 내지 1.5 당량이다. 또 다른 실시양태에서 이는 1.1 내지 1.3 당량이다.
- [1186] 적절한 임의적인 염기는 예를 들어 휘니그 염기이다. 다른 적합한 임의적인 염기는 예를 들어 Et_3N , NaHCO_3 , 및 KHCO_3 이다. 적절한 양의 아민 (10), 또는 아민 (13), 또는 아민 (15A), 또는 아민 (19A)은, 이들이 과량으로 사용되는 경우, 그 자체로 또한 염기로서 사용될 수 있다.
- [1187] 적합한 임의적인 염기의 적절한 양은 화학식 VI의 중간체 또는 화학식 III의 중간체의 각 당량 당 임의적인 염기 적어도 1 당량이다. 일부 실시양태에서, 적절한 양은 2 당량이다.
- [1188] 적합한 용매는 디메틸설폭사이드 (DMSO)이다. 다른 적합한 용매는 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드 (DMA) 및 tert-부탄올 (t-BuOH)이다.
- [1189] 적합한 온도는 90℃ 내지 135℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 120℃ 내지 130℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 125℃ 내지 130℃이다. 다른 실시양태에서, 적합한 온도는 90℃ 내지 105℃이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 95℃ 내지 104℃이다.
- [1190] 본원에 기재된 방법에 유용한 신규 중간체가 또한 개시된다.
- [1191] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 3 또는 4의 화합물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 화학식 3 또는 4의 화합물에 대해, R^1 은 5-원 헤테로아릴 고리이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 3 또는 4의 화합물에 대해, R^1 은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 2 이하의 고리 헤테로원자를 함유하는 비치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다.
- [1192] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 3' 또는 4'의 화합물에 관한 것이다.
- [1193] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 14, 18, 15, 19, 20 또는 21의 화합물에 관한 것이다.
- [1194] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 IA의 화합물의 결정질 형태 A를 제공한다. 형태 A는 본원에 기재된 방법, 예를 들어, 상기 기재된 화학식 IA의 화합물을 제조하기 위한 제13 구체적인 실시양태의 방법, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5 또는 제6 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [1195] 형태 A는 X선 분말 회절 (XRPD) 분석에 의해 특징화된다. 한 실시양태에서, 화학식 IA의 화합물의 형태 A는 도 1에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 유사한 패턴을 갖는다. 한 실시양태에서, 형태 A는 도 1에 나타난 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 형태 A는 하기 표에 나타난 바와 같은 XRPD 피크를 갖는다:

각	d 값	강도	상대 강도
4.218 °	20.92949 Å	1531	34.8 %
9.082 °	9.72888 Å	2846	64.7 %
9.787 °	9.02964 Å	3669	83.4 %
10.885 °	8.12181 Å	14.8	0.3 %
12.198 °	7.24980 Å	65.7	1.5 %
13.758 °	6.43115 Å	288	6.5 %
15.443 °	5.73323 Å	379	8.6 %
16.880 °	5.24808 Å	568	12.9 %
17.222 °	5.14486 Å	750	17.0 %
17.743 °	4.99495 Å	4401	100.0 %
18.213 °	4.86700 Å	1862	42.3 %
18.923 °	4.68599 Å	277	6.3 %
19.646 °	4.51517 Å	282	6.4 %
20.726 °	4.28219 Å	34.1	0.8 %
20.969 °	4.23314 Å	16.4	0.4 %
21.816 °	4.07062 Å	54.8	1.2 %
23.126 °	3.84299 Å	106	2.4 %
24.585 °	3.61801 Å	185	4.2 %
25.495 °	3.49102 Å	114	2.6 %
26.106 °	3.41067 Å	99.3	2.3 %
27.050 °	3.29372 Å	112	2.5 %
27.499 °	3.24097 Å	734	16.7 %
28.082 °	3.17498 Å	233	5.3 %
28.827 °	3.09457 Å	85.8	2.0 %
29.767 °	2.99895 Å	243	5.5 %
30.683 °	2.91146 Å	55.1	1.3 %
31.156 °	2.86841 Å	113	2.6 %
31.871 °	2.80565 Å	60.0	1.4 %
32.981 °	2.71369 Å	138	3.1 %
35.312 °	2.53969 Å	44.2	1.0 %
36.005 °	2.49240 Å	1225	27.8 %
39.044 °	2.30515 Å	270	6.1 %

[1196]

[1197]

또 다른 실시양태에서, 형태 A는 4.2, 9.1, 9.8, 17.2, 17.7, 18.2, 27.5 및 36.0 도 2 θ 각으로부터 선택되는 XRPD 패턴 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 주요 피크를 갖는 것으로서 특징화된다. 한 실시양태에서, 형태 A는 4.2, 9.1, 9.8, 17.7, 18.2 및 36.0 도 2 θ 각으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 주요 XRPD 피크를 갖는 것으로서 특징화된다. 또 다른 실시양태에서, 형태 A는 9.1, 9.8, 17.7 및 18.2 도 2 θ 각에 주요 XRPD 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 형태 A는 4.2, 9.1, 9.8, 17.7, 18.2 및 36.0 도 2 θ 각에 주요 XRPD 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 형태 A는 4.2, 9.1, 9.8, 17.2, 17.7, 18.2, 27.5 및 36.0 도 2 θ 각에 주요 XRPD 피크를 갖는다. 기재된 2 θ 각은 기재된 값 $\pm 0.1^\circ$ 를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[1198]

본원에 사용된 용어 "주요 피크"는 10% 초과와 상대 강도를 갖는 XRPD 피크를 지칭한다. 상대 강도는 가장 큰 피크의 피크 강도에 대한 관심 피크의 피크 강도의 비로 계산된다.

[1199]

형태 A는 또한 시차 주사 열량측정 (DSC)에 의해 특징화될 수 있다. 한 실시양태에서, 형태 A는 140℃와 180℃ 사이, 155℃와 170℃ 사이, 160℃와 170℃ 사이, 160℃와 165℃ 사이, 162℃와 164℃ 사이, 또는 162.5℃와 163.5℃ 사이의 온도에서 흡열 개시 (즉, 융점)를 갖는다. 한 실시양태에서, 흡열 개시는 163.1℃에 있다. 기재된 온도는 기재된 값 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[1200]

일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 99.9% 순도이다. 형태 A의

순도는 화학식 IA의 화합물을 포함하는 조성물 중 화학식 IA의 화합물의 형태 A의 중량을 조성물 중 화학식 IA의 화합물의 총 중량으로 나눈으로써 결정된다.

- [1201] 일부 실시양태에서, 화학식 IA의 화합물은 화합물의 적어도 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 95 중량%, 98 중량%, 99 중량%, 99.5 중량% 또는 99.9 중량%가 화합물의 결정질 형태 A인 조성을 갖는다.
- [1202] 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기재하는 목적을 위한 것이며 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같은 단수 형태는, 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 복수 형태를 또한 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 용어 "포함하다" (및 포함하다의 임의의 형태, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"), "갖는다" (및 갖는다는 임의의 형태, 예컨대 "갖다" 및 "갖는"), "포괄하다" (및 포괄하다의 임의의 형태, 예컨대 "포괄한다" 및 "포괄하는"), "함유하다" (및 함유하다의 임의의 형태, 예컨대 "함유한다" 및 "함유하는") 및 그의 임의의 다른 문법적 변형은 개방형 연결 동사인 것으로 이해될 것이다. 이에 따라, 하나 이상의 단계를 "포함하는", "갖는", "포괄하는" 또는 "수용하는" 방법은 그러한 하나 이상의 단계를 보유하지만, 단지 그러한 하나 이상의 단계만을 보유하는 것으로 제한되지는 않는다. 마찬가지로, 하나 이상의 특색을 "포함하는", "갖는", "포괄하는" 또는 "수용하는" 방법의 단계는 그러한 하나 이상의 특색을 보유하지만, 단지 그러한 하나 이상의 특색만을 보유하는 것으로 제한되지는 않는다.
- [1203] 본 명세서에서 인용된 모든 공개물은, 각각의 개별 공개물이 완전하게 기재된 것과 같이 본원에 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타내어진 바와 같이 본원에 참조로 포함된다.
- [1204] 본 명세서 전반에 걸쳐 하나 이상의 범위가 언급되는 경우에, 각각의 범위는 정보를 제시하기 위한 약칭 포맷인 것으로 의도되고, 여기서 범위는 그것이 본원에 충분히 제시된 바와 같이 범위 내의 각각의 별개 지점을 포괄하는 것으로 이해된다.
- [1205] 실시예
- [1206] 하기 제조 실시예는 본 발명을 보다 완전히 이해할 수 있도록 하기 위해 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.
- [1207] 공정중 제어 방법
- [1208] HPLC 분석 방법 A (TFA 개질된 이동상)
- [1209] 장비:
- [1210] A. HPLC 분석은 펌프, 켐스테이션(ChemStation) UV VWD 또는 DAD 검출기, 자가 주사기 및 칼럼 가열기로 이루어진 애질런트(Agilent) 1100/1200 시리즈 HPLC 시스템 또는 등가물을 사용하여 수행하였다. 켐스테이션 소프트웨어를 GX270 또는 등가물 상에 설치하였다. 칼럼은 HALO C18 150 x 4.6 mm였다.
- [1211] B. 칼럼: HALO C18 150 x 4.6 mm 2.7 마이크로미터 또는 등가물
- [1212] C. 자동-샘플러 바이알, 실리콘/테플론 격막, 12x32mm
- [1213] D. 100-mL 클래스 A 부피 플라스크
- [1214] E. 칭량 깔때기
- [1215] F. 스펙툴라
- [1216] G. 일회용 유리 파스퇴르 피펫
- [1217] H. 정확하게 0.01 mg 칭량가능한 저울
- [1218] I. 2 x 2-L 용매 저장소
- [1219] 시약:
- [1220] A. 물, HPLC 등급 또는 등가물
- [1221] B. 아세토니트릴 (ACN), HPLC 등급, 또는 등가물
- [1222] C. 트리플루오로아세트산 (TFA) HPLC 등급 또는 등가물
- [1223] D. 중간체 시험 샘플.

[1224] E. 입수가 가능한 경우에, 중간체 인증 물질 또는 참조 표준물.

[1225] 용매 및 희석제:

[1226] A. 용매 A: 물 중 0.1% TFA (즉, 물 1 L 중 1 mL)

[1227] B. 용매 B: 아세트니트릴 중 0.1% TFA (즉, ACN 1 L 중 1 mL)

[1228] C. 희석제: 아세트니트릴/물

[1229] 유량: 1.0 ml/분

[1230] 칼럼 온도: 40°C

[1231] 시간표:

시간 (분)	% 용매 A	% 용매 B
0	85	15
10	5	95
15	5	95

[1232]

[1233] 선택된 화합물의 체류 시간:

화합물	대략적 체류 시간 (분)
(8')	1.8
피페리딘 아미드	4.9
(1')	3.0
(5)	7.0
(6)	6.5
(7)	9.5
(2)	5.4
화학식 V	8.7
(9')	6.9
화학식 VI	9.3
화학식 IA	8.8
화학식 ID	6.9

[1234]

[1235] HPLC 분석 방법 B (중성 이동상)

[1236] 장비:

[1237] A. HPLC 분석은 펌프, 쉐스테인 UV VWD 또는 DAD 검출기, 자가 주사기 및 칼럼 가열기로 이루어진 애질런트 1100/1200 시리즈 HPLC 시스템 또는 등가물을 사용하여 수행하였다. 쉐스테인 소프트웨어를 GX270 또는 등가물 상에 설치하였다. 칼럼은 HALO C18 150 x 4.6 mm였다.

[1238] B. 칼럼: HALO C18 150 x 4.6 mm 2.7 마이크로미터 또는 등가물

[1239] C. 자동-샘플러 바이알, 실리콘/테플론 격막, 12x32mm

[1240] D. 100-mL 클래스 A 부피 플라스크

[1241] E. 칭량 깔때기

[1242] F. 스펙트라

[1243] G. 일회용 유리 파스퇴르 피펫

[1244] H. 정확하게 0.01 mg 칭량가능한 저울

[1245] I. 2 x 2-L 용매 저장소

[1246] 시약:

[1247] A. 물, HPLC 등급 또는 등가물

[1248] B. 아세토니트릴 (ACN), HPLC 등급, 또는 등가물

[1249] C. 중간체 시험 샘플.

[1250] D. 입수가능한 경우에, 중간체 인증 물질 또는 참조 표준물.

[1251] 용매 및 희석제:

[1252] A. 용매 A: 물

[1253] B. 용매 B: 아세토니트릴

[1254] C. 희석제: 아세토니트릴/물

[1255] 유량: 1.0 ml/분

[1256] 칼럼 온도: 40°C

[1257] 시간표:

시간 (분)	% 용매 A	% 용매 B
0	85	15
10	5	95
15	5	95

[1258]

[1259] 선택된 화합물의 체류 시간:

화합물	대략적 체류 시간 (분)
(2)	5.4
(3')	7.4
(4')	5.9
(9')	8.7

[1260]

[1261] 핵 자기 공명 분광분석법

[1262] 모든 화합물의 ^1H NMR 스펙트럼은 실온에서 500 MHz에서 작동하는 브루커(BRUKER) NMR 분광계로 기록하였다. CDCl_3 중에 용해된 샘플은 7.27 ppm에서 잔류 용매 피크에 대해 상대적으로 참조되었다. $\text{DMSO}-d_6$ 중에 용해된 샘플은 2.50 ppm에서 잔류 용매 피크에 대해 상대적으로 참조되었다. 생성된 FID를 PC로 옮기고 ACD/Labs NMR 프로세싱 소프트웨어를 사용하여 처리하였다.

[1263] X선 분말 회절 (XRPD):

[1264] D8 어드밴스, 브루커(D8 Advance, Bruker) 장치를 사용하여; 하기 2가지의 방법 중 1가지를 사용하여 X선 분말 회절 트레이스를 획득하였다:

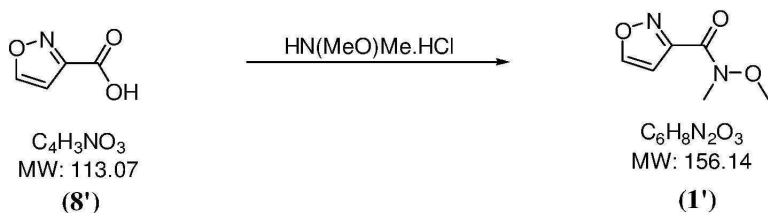
[1265] 스캔 5-45 ° 2-세타, 0.02 ° 스텝 크기, 스텝 당 1초; 또는

[1266] 스캔 3-40 ° 2-세타, 0.037 ° 스텝 크기, 스텝 당 1.5초

[1267] 실시예 1

[1268] 화학식 VI의 화합물의 제조

[1269] 단계 d): 화합물 (8') 및 N,O-디메틸히드록실아민의 커플링에 의한 N-메톡시-N-메틸이소옥사졸-3-카르복사미드 (1')의 수득.



[1270]

[1271] 이소옥사졸-3-카르복실산 ((8')), 92 wt% ^1H NMR을 기초로 검정, 3.86 kg, 34.1 mol, 1.0 당량), 톨루엔 (19.3 L) 및 DMF (0.131 L, 1.69 mol, 0.05 당량)을, 질소 유입구-출구, 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 첨가 깔때기가 장착된 30 L 재킷 반응 용기 중에서 혼합하였다. 생성된 슬러리를 45 내지 55℃로 가열하였다. 옥살릴 클로라이드 (4.80 kg, 37.8 mol, 1.11 당량)을 첨가 깔때기를 통해 4시간 30분 동안, 반응 온도를 45 내지 55℃로 유지하면서 충전하였다. 격렬한 기체 발생이 관찰되었다. 첨가 후 갈색 혼합물을 수득하였다. 갈색 혼합물을 45 내지 55℃에서 30분 동안 유지하고, 이어서 85 내지 95℃로 가열하고, 85 내지 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 가열 동안, 갈색 혼합물이 흑색 혼합물로 변화하였다. 흑색 혼합물을 20 내지 25℃로 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 최소 16시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물의 일부를 피페리딘으로 토크시키고, 피페리딘 아마이드의 형성을 HPLC ((8'): 피페리딘 아마이드 면적:면적 %가 < 1.9임)에 의해 모니터링함으로써 반응을 모니터링하였다. HPLC에 의해 반응이 완결된 후, 암색 혼합물을 기체 분산 튜브 (조대 프릿)을 통해 20 L 회전증발기 플라스크로 인라인(in-line) 여과하였다. 톨루엔 (3.9 L)을 사용하여 반응기를 행구고, 행군 액을 20 L 회전증발기 플라스크로 인라인 여과하였다. 여과된 반응 혼합물을 더 이상의 증류물이 발생하지 않을 때까지 감압 하에 농축시켰다.

[1272]

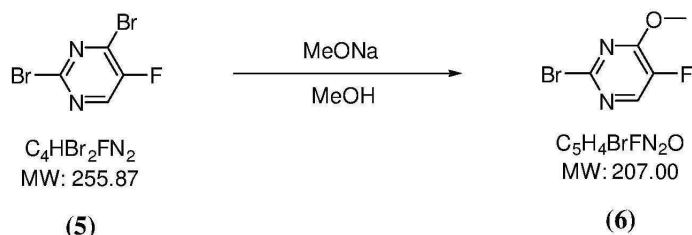
개별적으로, 탄산칼륨 (7.06 kg, 51.1 mol, 1.5 당량) 및 물 (31 L)을 100 L 재킷 반응기 중에서 교반하였다. 반응 용액을 -10 내지 10℃로 냉각시켰다. N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (3.93 kg, 40.3 mol, 1.18 당량), 이어서 디클로로메탄 (39 L)을 반응기에 충전하였다. 반응 혼합물을 -10 내지 0℃로 냉각시켰다. 상기 형성된 아실 클로라이드 중간체 (4.4 kg)를, 교반 속도를 210 RPM으로 설정하고, 반응 온도를 -10 내지 0℃에서 유지하면서, 30분에 걸쳐, 디클로로메탄 중 N,O-디메틸히드록실아민을 함유하는 100 L 재킷 반응기에 충전하였다. 첨가는 약간의 발열성을 나타내었으며, 첨가 후 갈색 혼합물을 수득하였다. 반응 혼합물을 -10 내지 0℃에서 20분 동안 교반한 다음, 15 내지 25℃로 가온하고, 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 층을 분리하였다. 하부 유기 층을 수집하고, 상부 수성 층을 디클로로메탄 (7.7 L)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 100 L 재킷 반응기로 옮기고, 15 wt% 수성 염화나트륨 용액 (11.6 L)으로 세척하였다. 층을 분리하였다. 하부 유기 층을 수집하고, 상부 수성 층을 디클로로메탄 (3.9 L)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 더 이상의 증류물이 발생하지 않을 때까지 감압 하에 농축시켰다. 테트라히드로푸란 (7.7 L)을 상기 암색 오일에 충전하고, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 중간체 (1')을 암색 오일로서 수득하였다 (4.6 kg, THF에 의한 보정 수율 83%, ^1H NMR에 의한 THF 함량 4 wt%, 칼-피셔(Karl-Fisher) (KF) 분석에 의한 물 함량 0.01 wt%, HPLC에 의한 순도 98.9%).

[1273]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.48 (s, 1 H); 6.71(s, 1 H); 3.78 (s, 3 H); 3.38 (s, 3 H).

[1274]

단계 a): 메톡시드를 사용한 화합물 (5)의 치환에 의한 2-브로모-5-플루오로-4-메톡시피리미딘 (6)의 수득.



[1275]

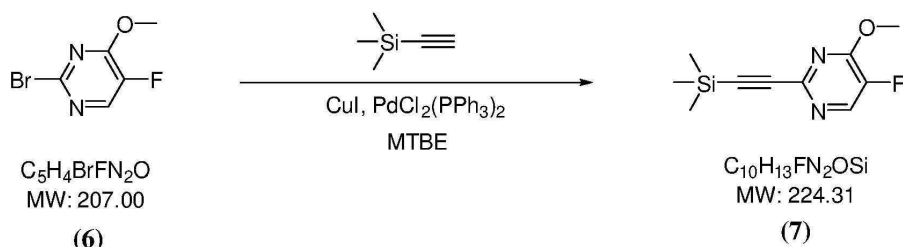
[1276] 2,4-디브로모-5-플루오로피리미딘 ((5), 6.42 kg, 25.1 mol, 1.0 당량) 및 메탄올 (35.3 L)을, 질소 유입구-출

구, 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 첨가 깔때기가 장착된 30 L 재킷 반응 용기 중에서 혼합하였다. 반응 용액을 -15 내지 -5℃로 냉각시키고, 현탁액을 수득하였다. 메탄올 중 소듐 메톡사이드, 5.4 M 용액 (4.75 L, 25.7 mol, 1.02 당량)을 3시간에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 반응 온도를 -15 내지 -5℃에서 유지하면서 충전하였다. 첨가 한 후, 혼합물을 -15 내지 -5℃에서 30분 동안 교반하였다. HPLC 방법 A ((5): (6) 면적:면적 % = 측정되지 않음)에 의해 반응이 완결되었음을 확인하였다. 2 N HCl (0.26 L, 0.52 mol, 0.02 당량)을 2분에 걸쳐, -15 내지 -5℃에서 온도를 유지하면서 충전하였다. 이어서, 물 (12.8 L)을 2분에 걸쳐, -15 내지 25℃에서 온도를 유지하면서 충전하였다. 반응 혼합물의 pH는 pH 시험지에 의해 ~3-4였다. 반응 혼합물을 대부분의 메탄올이 증류될 때까지 감압 하에 농축시켰다.

[1277] 메틸 t-부틸 에테르 (51.4 L)를 농축된 반응 혼합물에 충전하고, 1시간에 걸쳐 층이 분리되도록 두었다. 유기 층을 기체 분산 튜브 (조대 프릿)을 통해 여과하고, 19.3 L의 부피로 감압 하에 농축시켰다. 물을 감압 하에 연속적으로 공급되는 메틸 t-부틸 에테르 (24.0 L)를 통해 공비 제거하였다. 최종 부피는 18.0 L였으며, 물의 공비 제거가 완결되었음을 KF 분석에 의해 확인하였다 (0.24 wt% 물 함량, 수용 기준: < 0.4 wt% 물 함량). 메틸 t-부틸 에테르 중 중간체 (6)를 담갈색 용액으로서 수득하고, 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1278] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.08 (s, 1 H); 4.04 (s, 3 H).

[1279] 단계 b): 화합물 (6) 및 에틸닐트리메틸실란의 커플링에 의한 5-플루오로-4-메톡시-2-((트리메틸실릴)에틸닐)피리미딘 (7)의 수득.



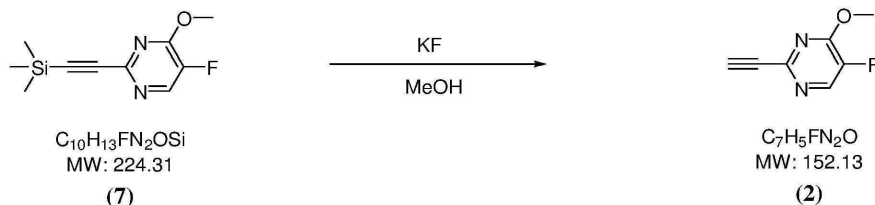
[1280]

[1281] 상기 메틸 t-부틸 에테르 중 중간체 (6)의 용액 (18.0 L, 25.1 mol, 1.0 당량)을 100 L 재킷 반응 용기에 충전하고, 메틸 t-부틸 에테르 (16.0 L)를 첨가하여 부피가 34.0 L가 되도록 하였다. 이어서, 트리메틸아민 (5.1 kg, 50.4 mol, 2.0 당량)을 100 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 4 내지 5회의 진공/질소 사이클을 통해 15 내지 30℃에서 (5분 동안 400 mbar, 이어서 질소 충전) 산소제거하였다. 아이오딘화구리 (24.0 g, 0.126 mol, 0.005 당량) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (44.2 g, 0.063 mol, 0.0025 당량)을 반응 혼합물에 충전하였다. 반응 혼합물을 2 내지 3회의 진공/질소 사이클을 통해 15 내지 30℃에서 (5분 동안 400 mbar, 이어서 질소 충전) 산소제거하였다. 에틸닐트리메틸실란 (3.0 kg, 30.5 mol, 1.2 당량)을 첨가 깔때기를 통해 2.5시간에 걸쳐, 18 내지 30℃에서 반응 온도를 유지하면서 충전하였다. 반응 혼합물을 20 내지 30℃에서 16시간 동안 교반하고, 현탁액을 수득하였다. 반응이 완결되었음을 HPLC 방법 A ((6): (7) 면적:면적 % = 측정되지 않음)에 의해 확인하였다.

[1282] 반응 혼합물을 5 내지 15℃로 냉각시켰다. 이어서, 2 N HCl (16.0 L, 32.0 mol, 1.3 당량)을 4분에 걸쳐, 25℃ 미만에서 반응 온도를 유지하면서 (배치 온도는 6℃에서 22℃까지 증가하였음) 충전하였다. 층을 20분에 걸쳐 분리되도록 두었다. 수성 층의 pH는 pH 시험지에 의해 ~1-2였으며, 이를 폐기하였다. 실리아메트레스디메르캅토타리아진 (411 g, 0.21 mol, 0.008 당량)을 반응 혼합물에 충전하였다. 반응 혼합물을 45 내지 55℃로 가열하고, 2시간 동안 45 내지 55℃에서 유지하고, 이어서 20 내지 25℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 하이플로슈퍼셀(Hyflo SuperCel) (0.66 kg)을 통해 여과하고, 메틸 t-부틸 에테르 (12.9 L)를 사용하여 100 L 재킷 반응 용기를 행구고, 행군 액을 필터로 옮겨 케이크를 세척하였다. 여과물을 감압 하에 19.2 L 부피로 농축시켰다. 메틸 t-부틸 에테르를 감압 하에 연속적으로 공급되는 메탄올 (25.6 L)을 통해 메탄올로 용매 교환하였으며, 용매 교환 후 최종 부피는 19.2 L였다. 메탄올 중 중간체 (7)를 담갈색 용액으로서 수득하고, 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1283] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.09 (s, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 0.12 (s, 9 H).

[1284] 단계 c): 화합물 (7)의 탈실릴화에 의한 2-에티닐-5-플루오로-4-메톡시피리미딘 (2)의 수득.



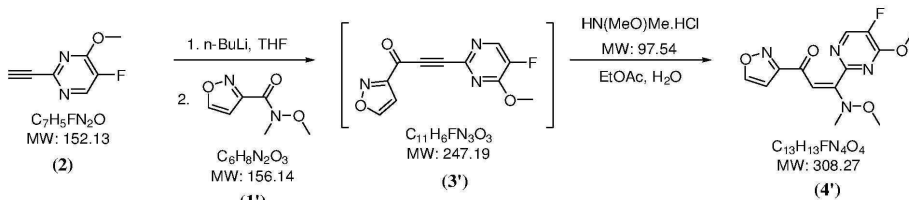
[1285]

[1286] 상기 메탄올 중 중간체 (7)의 용액 (19.2 L, 25.1 mol, 1.0 당량)을 100 L 재킷 반응 용기에 충전하고, 메탄올 (9.0 L)을 첨가하여 부피가 28.2 L가 되게 하였다. 플루오린화칼륨 (29.5 g, 0.508 mol, 0.02 당량)을 반응 혼합물에 충전하였다. 반응 혼합물을 18 내지 30℃에서 1시간 동안 교반하였으며, 이 시점에 반응이 완료되었음을 HPLC 방법 A ((7): (2) 면적/면적 % = 측정되지 않음)에 의해 확인하였다. 이어서, 온도를 15 내지 30℃에서 유지하면서, 물 (22.5 L)을 10분에 걸쳐 반응 혼합물에 충전하였다. 대부분의 메탄올이 증류될 때까지 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 물 중 슬러리를 수득하였다.

[1287] 메틸 t-부틸 에테르 (32.1 L)를 슬러리에 충전하고, 30분에 걸쳐 층이 분리되도록 두었다. 상부 유기 층을 수집하고, 하부 수성 층을 메틸 t-부틸 에테르 (12.8 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 19.3 L의 부피가 되도록 하였다. 농축물을 실리카 패드 (960 g)를 통해 여과하고, 실리카 패드를 추가의 메틸 t-부틸 에테르 (12.8 L)로 행구었다. 여과물을 수집하고, 감압 하에 19.3 L의 부피로 농축시켰다. 메틸 t-부틸 에테르를 감압 하에 연속적으로 공급되는 헵탄 (33.4 L)을 통해 헵탄으로 용매 교환하였다. 용매 교환 후의 최종 부피는 22.5 L였다. 생성된 슬러리를 30분에 걸쳐 0 내지 5℃로 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 유지하였다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 헵탄 (6.4 L)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 20 내지 25℃에서 일정한 중량까지 4시간 동안 건조시켜 중간체 (2)를 담갈색 고체 (3.33 kg, 3단계에 걸쳐 (5)로부터 88% 수율)로서 수득하였다.

[1288] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.28 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H,); 4.11 (s, 3 H); 3.06 (s, 1 H).

[1289] 단계 i) 및 ii): 화합물 (2) 및 (1')의 커플링에 의한 (E)-3-(5-플루오로-4-메톡시피리미딘-2-일)-1-(이속사졸-3-일)-3-(메톡시(메틸)아미노)프로프-2-엔-1-온 (4')의 수득.



[1290]

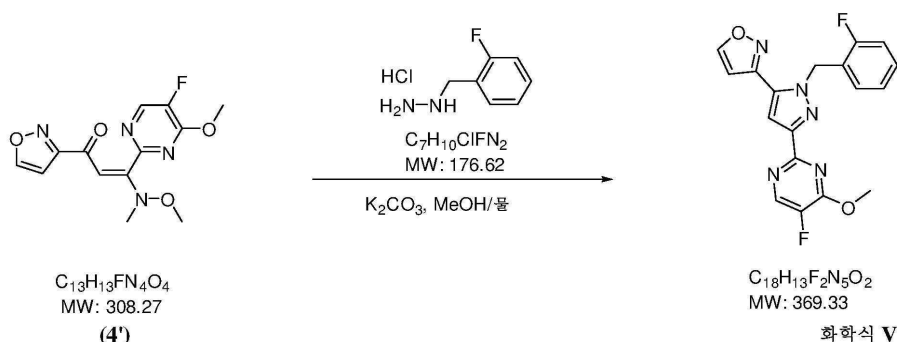
[1291] 화합물 (2) (1.826 kg, 12.0 mol, 1.0 당량) 및 무수 THF (11.0 L)를 기계식 교반기 및 열전쌍이 장착된 50 L 둥근 바닥 플라스크 중에서 혼합하였다. 반응 용액을 -78 내지 -60℃로 냉각시켰다. 헥산 중 n-부틸리튬, 2.5 M 용액 (4.8 L, 12.0 mol, 1.0 당량)을 1시간 30분에 걸쳐 캐놀라를 통해, -78 내지 -60℃에서 반응 온도를 유지하면서 충전하고, 갈색 현탁액을 수득하였다. 첨가한 후, 현탁액을 -60℃ 미만에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 화합물 (1') (2.06 kg, 95 wt%, 12.6 mol, 1.05 당량)을 40분에 걸쳐, -55℃ 미만에서 반응 온도를 유지하면서 (배치 온도는 -73℃에서 -60℃까지 증가함) 충전하였다. 반응 혼합물을 -65 내지 -55℃에서 1시간 동안 교반한 다음, -50 내지 -45℃로 가온하고, -50 내지 -45℃에서 30분 동안 유지하고, 암색 용액을 수득하였다.

[1292] 개별적으로, N,0-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (0.586 kg, 6.0 mol, 0.5 당량) 및 1 N HCl (9.6 L, 9.6 mol, 0.8 당량)을 질소 유입구-출구, 오버헤드 교반기, 및 열전쌍이 장착된 100 L 재킷 반응 용기 중에서 혼합하였다. 반응 용액을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 50 L 둥근 바닥 플라스크로부터의 상기 암색 반응 용액을 15분에 걸쳐 격렬히 혼합하면서 100 L 재킷 반응 용기로 옮겼다. 에틸 아세테이트 (18.3 L)를 사용하여 50 L 둥근 바닥 플라스크를 행구고, 행군 액을 100 L 재킷 반응 용기로 옮겼다. 포화 중탄산나트륨 용액 (9.2 L)을 100 L 재킷 반응 용기에 충전하여 배치 pH를 ~7-8로 조정하였다. 15 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응이 완결되었음을 HPLC 방법 B ((3'): (4') 면적:면적 % = 측정되지 않음)에 의해 확인하였다. 상부 에틸 아

세테이트 층을 수집하고, 10 wt% 염화나트륨 용액 (11.0 L)으로 세척하였다. 유기 층을 기체 분산 튜브 (조대프릿)을 통해 여과하고, 감압 하에 9.1 L의 부피로 농축시켰다. 에틸 아세테이트를 감압 하에 연속적으로 공급되는 메탄올 (18.3 L)을 통해 공비 제거하였다. 용매 교환 후 최종 부피는 9.1 L였으며, 슬러리를 수득하였다. 생성된 슬러리를 0 내지 5℃로 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 사전에 냉각된 0 내지 5℃ 메탄올 (2.7 L)로 세척하였다. 필터 케이크를 고진공 하에 35 내지 45℃에서 8시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 (4')를 담갈색 고체 (2.73 kg, 74% 수율, 99% 순도, HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[1293] ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H); 8.50 (d, $J=3.05$ Hz, 1 H); 6.61 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 6.44 (s, 1 H); 4.08 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H); 3.14 (s, 3 H).

[1294] 단계 iii): 화합물 (4') 및 2-플루오로벤질히드라진의 고리화에 의한 3-(3-(5-플루오로-4-메톡시피리미딘-2-일)-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-5-일)이속사졸 (화학식 V)의 수득.



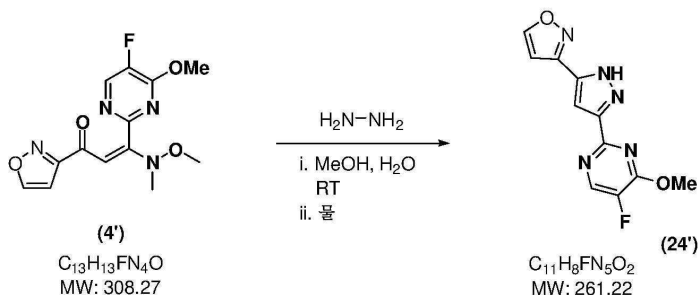
[1295]

[1296] 2-플루오로벤질히드라진 히드로클로라이드 (3.37 kg, 19.1 mol, 1.2 당량) 및 메탄올 (9.8 L)을 오버헤드 교반기 및 열전쌍이 장착된 50 L 둥근 바닥 플라스크 중에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 10 내지 25℃에서 대부분의 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 개별적으로, 탄산칼륨 (1.32 kg, 9.6 mol, 0.6 당량)을 적합한 반응 용기에 충전하고 물 (3.4 L) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 용액을 2-플루오로벤질히드라진 히드로클로라이드 용액을 함유하는 50 L 둥근 바닥 플라스크에 10 내지 25℃에서, 5분에 걸쳐 충전하고, 슬러리를 수득하였다.

[1297] 개별적으로, 화합물 (4') (4.89 kg, 15.9 mol, 1.0 당량) 및 메탄올 (24.5 L)을 질소 유입구-출구, 오버헤드 교반기, 열전쌍 및 첨가 깔때기가 장착된 100 L 재킷 반응 용기 중에서 혼합하였다. 메탄올 중 상기 2-플루오로벤질히드라진 슬러리를 100 L 재킷 반응 용기 중 반응 혼합물에, 5분에 걸쳐, 15 내지 30℃에서 온도를 유지하면서 옮겼다. 20 내지 25℃에서 10시간 동안 교반한 후, 현탁액을 수득하였다. 반응이 완결되었음을 HPLC 방법 B ((4'): 화학식 V 면적:면적 % = 측정되지 않음)에 의해 확인하였다. 진한 염산 (1.31 L, 37 wt%, 15.9 mol, 1.0 당량)을 2분에 걸쳐 반응 혼합물에 충전하였으며, 배치 온도는 21℃ 내지 29℃였다. 혼합물을 20 내지 25℃로 30분에 걸쳐 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (24.5 L)을 첨가 깔때기를 통해 30분에 걸쳐, 20 내지 25℃에서 온도를 유지하면서 충전하였다. 생성된 슬러리를 20 내지 25℃에서 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 메탄올 (14.7 L) 및 물의 혼합물 (14.7 L)로 세척하였다. 필터 케이크를 고진공 하에 45 내지 55℃에서 16시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 화학식 V를 회백색 고체 (5.83 kg, 99% 수율, 99% 순도, HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[1298] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 8.41 (d, $J=2.59$ Hz, 1 H); 7.36 (s, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 6.95 - 7.07 (m, 2 H); 6.83 - 6.90 (m, 1 H); 6.60 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 5.99 (s, 2 H); 4.19 (s, 3 H).

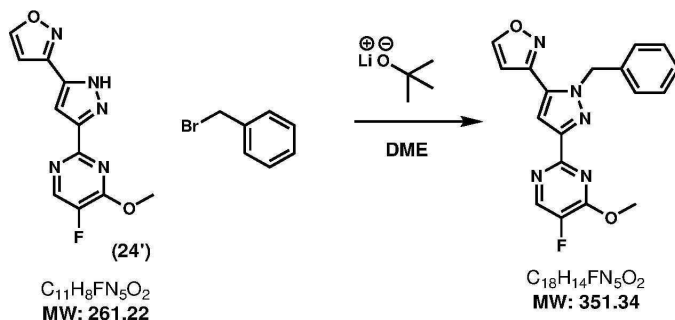
[1299] 단계 iiia) 노출된 피라졸 형성



[1300]

[1301] 화합물 (4') (50.16g, 163 mmol)을 오버헤드 교반기 및 열전쌍이 장착된 3 L 4구 플라스크에 충전하였다. 메탄올 (750 mL) 및 물 (250 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10℃로 냉각시켰다. 히드라진 수화물 (물 중 55 wt%) (23.7g, 260 mmol, 1.6 당량)을 적가하고, 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 추가의 물 250 mL를 적가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 단리시키고, 2 x 250 mL의 3:1 MeOH:물 혼합물로 세척하였다. 고체를 진공 하에 필터 상에서, 이어서 오븐 중 35℃에서 진공/질소 스트림 하에 밤새 부분적으로 건조시켜 화합물 (24')를 연황색 고체 (38.50g, 91%)로서 수득하였다.

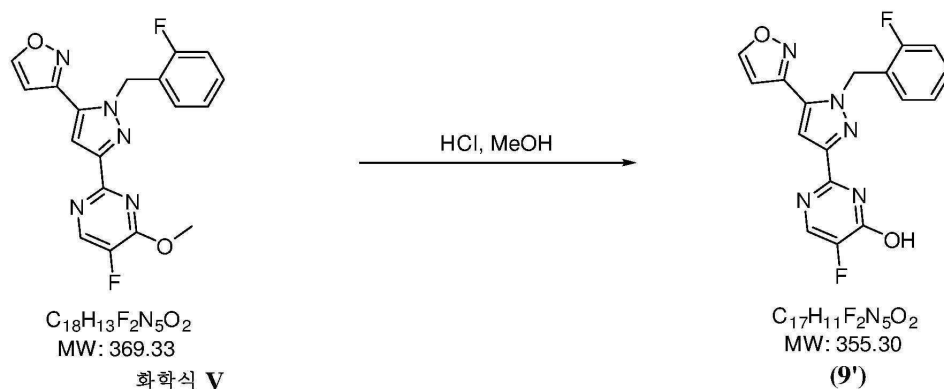
[1302] 단계 iiib): 노출된 피라졸의 알킬화



[1303]

[1304] 화합물 (24') (3.5 g, 13.4 mmol)을 DME (130 mL) 중에 실온에서 용해시키고, 리튬 tert-부톡시드 (2.14 g, 26.8 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 벤질 브로마이드 (4.58g, 26.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (45 mL)로 희석한 다음, 물 (3 x 10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 화합물 (2.29g, 46%)을 수득하였다.

[1305] 단계 iv): 화학식 V의 탈메틸화에 의한 5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일) 피리미딘-4-올 (9')의 수득.



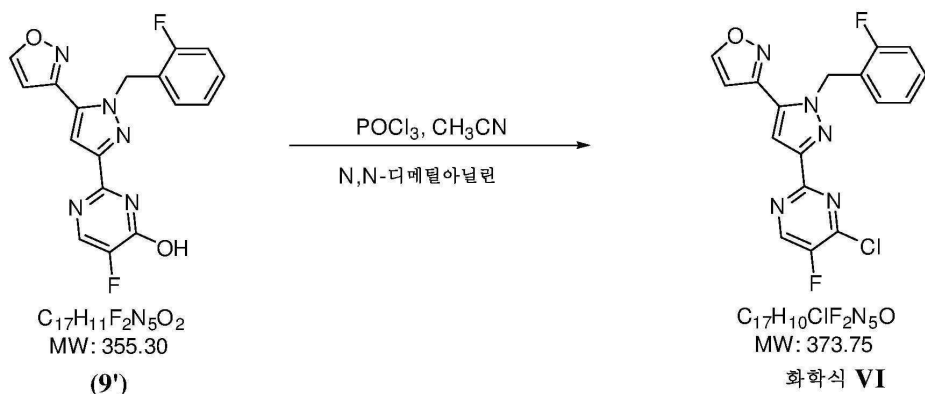
[1306]

[1307] 화학식 V (5.76 kg, 15.6 mol, 1.0 당량), 메탄올 (46.1 L) 및 진한 염산 (3.90 L, 37 wt%, 47.4 mol, 3.0 당량)을 질소 유입구-출구, 열전쌍, 응축기, 및 오버헤드 교반기가 장착된 100 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. 혼합물을 63 내지 65℃로 가열하고, 63 내지 65℃에서 최소 24시간 동안 교반하고, 슬러리를 수득하였다. 반응이 완결되었음을 HPLC 방법 A (화학식 V: (9') 면적/면적 % = 0.8)에 의해 확인하였다. 슬러리를 20 내지 25℃

로 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 1시간 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 (17.3 L)로 세척하였다. 습윤 케이크를 고진공 하에 35 내지 45℃에서 16시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 (9')을 회백색 고체 (5.35 kg, 97% 수율, 99% 순도, HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[1308] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.90 - 13.61 (br. s., 1 H); 9.11 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 8.16 (s, 1 H); 7.64 (s, 1 H); 7.29 - 7.42 (m, 1 H); 7.17 - 7.28 (m, 2 H); 7.08 - 7.15 (m, 1 H); 6.97 (s, 1 H); 5.91 (s, 3 H).

[1309] 단계 v): 화합물 (9')의 염소화에 의한 3-(3-(4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-5-일)이속사졸 (화학식 VI)의 수득.



[1310]

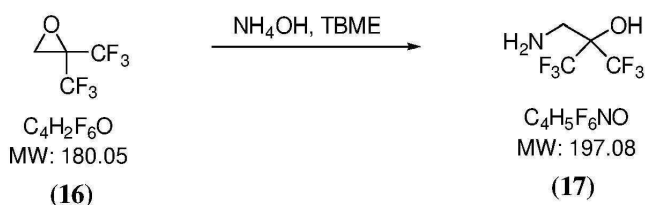
[1311] 중간체 (9') (3.975 kg, 11.2 mol, 1.0 당량), 아세트니트릴 (35.8 L) 및 N,N-디메틸아닐린 (0.28 L, 0.27 kg, 2.23 mol, 0.2 당량)을 질소 유입구, 열전쌍, 첨가 깔때기, 응축기, 및 오버헤드 교반기를 갖는 100 L 재킷 반응 용기 중에서 혼합하였다. 슬러리를 70 내지 80℃로 가열하였다. 이어서, 옥시염화인 (1.55 L, 2.55 kg, 16.6 mol, 1.5 당량)을 첨가 깔때기를 통해 1시간에 걸쳐, 70 내지 80℃에서 반응 온도를 유지하면서 충전하였다. 혼합물을 75 내지 80℃에서 최소 4시간 동안 교반하고, 녹색 용액을 수득하였다. 반응이 완결되었음을 HPLC 방법 A ((9'): 화학식 VI 면적/면적 % = 0.4)에 의해 확인하였다. 이어서, 혼합물을 -5 내지 5℃로 1시간에 걸쳐 냉각시켰다. 물 (17.9 L)을 40분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해, -5 내지 5℃에서 반응 온도를 유지하면서 충전하였다. 생성된 슬러리를 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 아세트니트릴 (8.0 L) 및 물 (8.0 L)의 혼합물에 이어서 물 (8.0 L)로 세척하였다. 필터 케이크를 고진공 하에 35 내지 45℃에서 16시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 화학식 VI을 회백색 고체 (4.04 kg, 97% 수율, 99% 순도, HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[1312] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.65 (s, 1 H); 8.48 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 7.21 - 7.25 (m, 1 H); 6.97 - 7.06 (m, 2 H); 6.83 - 6.87 (m, 1 H); 6.61 (d, $J=1.68$ Hz, 1 H); 6.03 (s, 2 H).

[1313] 실시예 2

[1314] 화학식 IA의 제조

[1315] 단계 I): 화합물 (16)의 아미노화에 의한 2-(아미노메틸)-1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-올 (17)의 수득.



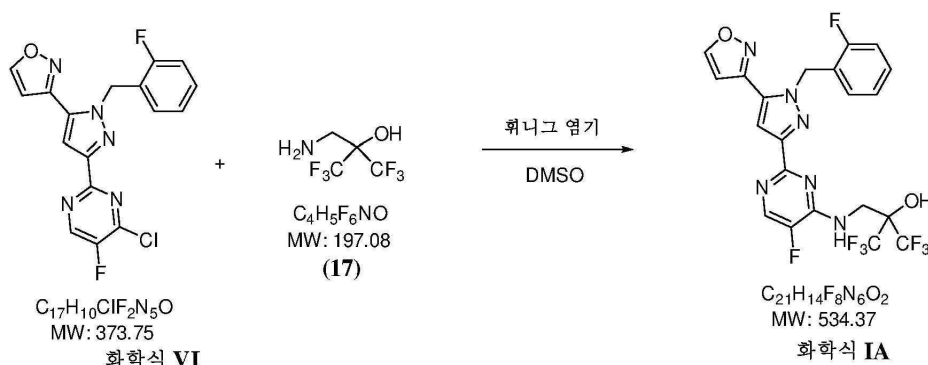
[1316]

[1317] 수산화암모늄 (물 중 28-30% (NH_3 으로서임) 용액, 1.75 L, 26.8 mol, 9.6 당량) 및 메틸 t-부틸 에테르 (1.75 L)를 질소 유입구-출구, 열전쌍, 응축기, 및 오버헤드 교반기가 장착된 10 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. (주: 암모니아 기체 및 (16) 둘 다의 증발 손실을 최소화하기 위해 응축기 온도를 -20℃가 되도록 설정함). 2,2-비스(트리플루오로메틸)옥시란 ((16), 500 g, 2.78 mol, 1.0 당량)을 격렬히 교반하는 (300 RPM) 반응 혼

합물에 40분에 걸쳐, 20 내지 30℃에서 반응 온도를 유지하면서 충전하였다. 혼합물을 첨가 후 3시간 동안 20 내지 30℃에서 교반하였다. 혼합물을 분리되도록 두고, 하부 수성 층을 메틸 t-부틸 에테르로 4회 (4 x 1.75 L)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축시켜 (재킷 온도 20℃ 이하, 진공 torr 100) 부피가 1.5 L 가 되게 하였다. n-헵탄 (1.8 L)을 첨가하고, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (재킷 온도 20℃ 이하, 진공 torr 100) 부피가 1.5 L가 되게 하였다. 슬러리를 0 내지 5℃로 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 n-헵탄 (500 mL)으로 세척하였다. 고체를 후드에서 20 내지 25℃에서 10시간 동안 일정한 중량까지 공기 건조시켜 중간체 (17)을 백색 고체 (383 g, 70% 수율, 99% 순도, GC에 의함)로서 수득하였다.

[1318] ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 3.09 (s, 2 H).

[1319] 단계 vi): 화학식 VI 및 화합물 (17)의 커플링에 의한 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사줄-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)프로판-2-올 (화학식 IA)의 수득.

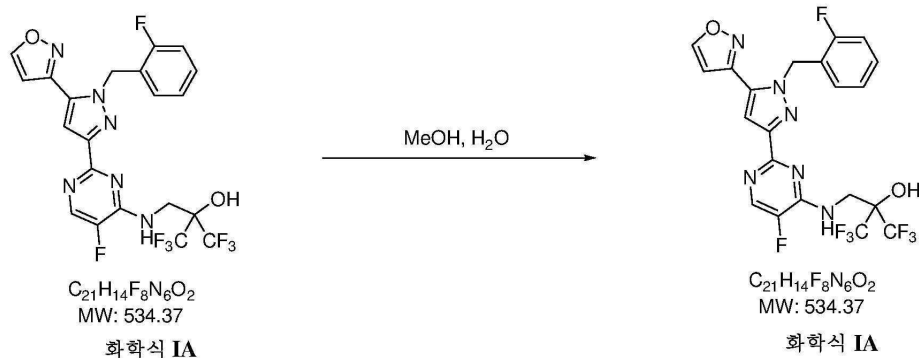


[1320] 중간체 화학식 VI (2.80 kg, 7.49 mol, 1.0 당량) 및 (17) (1.76 kg, 8.93 mol, 1.2 당량), 디메틸 술포사이드 (5.6 L) 및 휘니그 염기 (1.3 L, 7.46 mol, 1.0 당량)을 질소 유입구-출구, 열전쌍, 응축기, 및 오버헤드 교반기가 장착된 30 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 125 내지 130℃로 가열하고, 125 내지 130℃에서 최소 4시간 동안 유지하였다. 반응이 완결되었음을 HPLC (화학식 VI: 화학식 IA 면적/면적 % = 1.7)에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 15 내지 25℃로 냉각시켰다.

[1322] 상기 반응 혼합물을 질소 유입구-출구, 열전쌍, 응축기, 및 오버헤드 교반기가 장착된 100 L 재킷 반응 용기에 옮겼다. 이어서, 톨루엔 (11.2 L), n-헵탄 (22.4 L) 및 휘니그 염기 (0.64 L, 3.68 mol, 0.5 당량)을 반응 혼합물에 충전하였다. 반응 혼합물을 40 내지 50℃로 가열하였다. 물 (4.2 L)을 격렬히 교반하는 (300 RPM) 반응 혼합물에 40 내지 50℃에서 2시간에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 40 내지 50℃에서 30분 동안 교반하여 시드 층을 형성하였다. 추가의 물 (7.0 L)을 격렬히 교반하는 (300 RPM) 슬러리에 40 내지 50℃에서, 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 20 내지 25℃로 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 n-헵탄 및 톨루엔의 예비혼합된 용액 (5.6 L/2.8 L)으로, 이어서 물 및 메탄올의 예비혼합된 용액 (5.6 L/2.8 L)으로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 35 내지 45℃에서 16시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 화학식 IA을 희백색 고체 (4.05 kg, 7 wt% DMSO로 오염됨, HNMR 의함, 검정 조정된 94% 수율, 98% 순도, HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[1323] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.11 (d, J=1.96 Hz, 1 H); 8.66 (s, 1 H); 8.37 (d, J=3.13 Hz, 1 H); 8.11 (t, J=5.87 Hz, 1 H); 7.48 (s, 1 H); 7.30 - 7.37 (m, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 7.21 (d, J=1.7 Hz, 1 H); 7.06 - 7.13 (m, 1 H); 7.00 - 7.06 (m, 1 H); 5.87 (s, 2 H); 4.11 (d, J=5.87 Hz, 2 H).

[1324] 단계 II): 화학식 IA의 화합물의 재결정화에 의한 화학식 IA의 보다 정제된 화합물의 수득 (상기 기재된 제13 구체적 실시양태 또는 화학식 IA의 화합물의 제조 방법 중 단계 A'), B'), C'), D') 및 E')에 상응함)



[1325]

[1326]

상기 수득된 화학식 IA의 화합물 (제1 부분, 4.76 kg, 8.91 mol) 및 메탄올 (19.0 L)을 30 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 낮은 속도에서 교반하고, 40 내지 50℃로 대부분의 고체가 용해될 때까지 가열하였다. 30 L 재킷 반응 용기 중의 용액을 기체 분산 튜브 (조대 프리트)를 통해 100 L 재킷 반응 용기로 인라인 여과하였다. 메탄올 (4.8 L)을 사용하여 30 L 재킷 반응 용기를 헹구고 행균 액을 100 L 재킷 반응 용기로 옮겼다.

[1327]

상기 수득된 화학식 IA의 화합물 (제2 부분, 4.96 kg, 9.28 mol) 및 메탄올 (19.9 L)을 30 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 낮은 속도에서 교반하고, 40 내지 50℃로 대부분의 고체가 용해될 때까지 가열하였다. 30 L 재킷 반응 용기 중의 용액을 기체 분산 튜브 (조대 프리트)를 통해 100 L 재킷 반응 용기로 인라인 여과하였다. 메탄올 (5.0 L)을 사용하여 30 L 재킷 반응 용기를 헹구고 행균 액을 100 L 재킷 반응 용기로 옮겼다.

[1328]

메탄올 (12.0 L)을 100 L 재킷 반응 용기에 첨가하여 부피가 68.0 L이 되도록 하였다. 이어서, 반응 혼합물을 55 내지 65℃로 가열하고, 물 (29.2 L)을 1시간 30분에 걸쳐, 50 내지 60℃에서 배치 온도를 유지하면서 충전하였다. 생성된 슬러리를 20 내지 25℃로 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 1시간 동안 유지하였다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 및 물의 예비혼합된 용액 (19.5 L/19.5 L)으로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 40 내지 50℃에서 24시간 동안 건조시켜 화학식 IA의 화합물을 백색 고체 (8.93 kg, 92% 수율, 99% 순도, HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[1329]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.11 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H); 8.66 (s, 1 H); 8.37 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H); 8.11 (t, $J=5.87$ Hz, 1 H); 7.48 (s, 1 H); 7.30 - 7.37 (m, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 7.21 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H); 7.06 - 7.13 (m, 1 H); 7.00 - 7.06 (m, 1 H); 5.87 (s, 2 H); 4.11 (d, $J=5.87$ Hz, 2 H).

[1330]

화학식 IA의 화합물의 결정질 형태 A의 특징화

[1331]

상기 기재된 절차에 따라 제조된 화학식 IA의 화합물의 결정화도를 XRPD에 의해 측정하였다. XRPD 패턴을 도 1에 제공한다.

[1332]

또한, 시차 주사 열량측정 (DSC)에 의한 용융 범위를 측정하였다. DSC 분석은 밀봉된 팬에서 10℃/분의 속도로 최대 300℃까지 온도를 증가시켜 수행하였다. DSC 프로파일을 도 2에 나타내었으며, 이는 163.1℃의 융점을 나타낸다.

[1333]

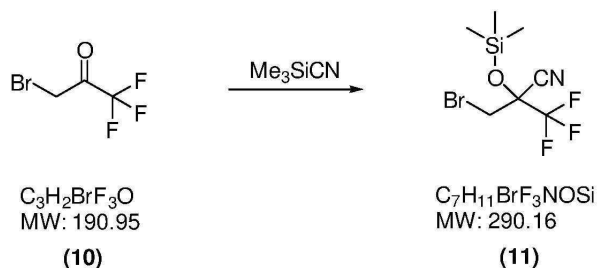
실시예 3

[1334]

화학식 ID의 화합물의 제조

[1335]

단계 A): 화합물 (10)의 시안화에 의한 라세미 혼합물 2-(브로모메틸)-3,3,3-트리플루오로-2-((트리메틸실릴)옥시)프로판니트릴 (11)의 수득.



[1336]

[1337]

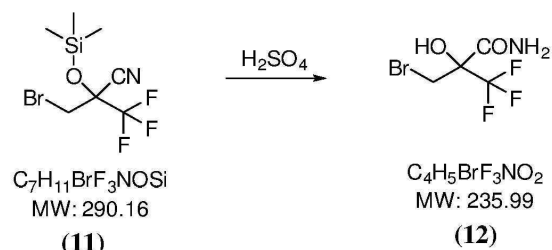
트리메틸실란카르보니트릴 (3.41 kg, 34.4 mmol, 0.97 당량) 및 트리에틸아민 (0.100 L, 0.073 kg, 0.72 mol, 0.02 당량)을 30 L 재킷 반응기 중에서 혼합하였다. 혼합물을 10-15℃로 냉각시켰다. 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 ((10), 6.74 kg, 35.3 mol, 1.0 당량)을 0 내지 20℃에서 반응 온도를 유지하면서 첨가 깔때기를 통해 1시간 40분에 걸쳐 충전하였다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 샘플의 ^1H NMR이 반응이 완료되었음을 나타내었으며 ((10): (11) 면적: 면적 % = <1), 중간체 (11)을 고밀도 오일로서 수득하였다. 이 중간체 (11) (라세미 혼합물)을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1338]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.68 (d, J=11.14 Hz, 1 H); 3.57 (d, J=11.14 Hz, 1 H), 0.34 - 0.37 (m, 9 H).

[1339]

단계 B): 니트릴 라세미 혼합물 (11)의 아마이드로의 전환에 의한 라세미 혼합물 2-(브로모메틸)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로판아미드 (12)의 수득.



[1340]

[1341]

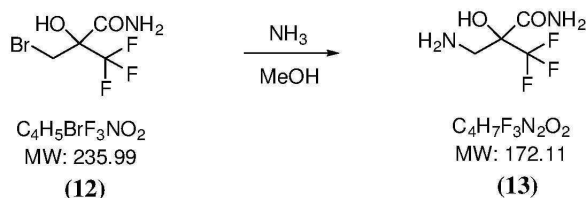
진한 황산 (8.6 L, 158 mol, 4.5 당량)을 100 L 재킷 반응기 중에서 교반하였다. 황산을 40 내지 45℃로 가열한 다음, 상기 중간체 (11) (라세미)을 첨가 깔때기를 통해 1시간에 걸쳐 75℃ 미만에서 온도를 유지하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 내지 75℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 20 내지 25℃로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 -15 내지 -5℃로 추가로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (40.4 L)로 첨가 깔때기를 통해 2시간에 걸쳐 (매우 발열성) -15 내지 -5℃에서 온도를 유지하면서 희석하였다. 물 (33.7 L)을 첨가 깔때기를 통해 1시간 30분 동안 (매우 발열성) -15 내지 -5℃에서 온도를 유지하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5℃로 가온하고, 유지하였다. 층을 분리하고, 15% 수성 염화나트륨 (20 L)을 유기 층에 첨가하고, 이어서 20% 수성 중탄산나트륨 (20 L)을 5 내지 20℃에서 온도를 유지하면서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 15% 수성 염화나트륨 (20 L)으로 세척하였다. 유기 층을 인라인 필터를 통해 기체 분산 튜브 (조대 프릿)를 통해 20 L 회전증발기로 옮기고, 감압 하에 더이상의 증류물이 관찰되지 않을 때까지 농축시켜 10.0 kg의 조 중간체 (12) (라세미)의 담황색 오일을 수득하였으며, 이는 ^1H NMR 검정을 기초로 77 wt%의 중간체 (12) (라세미)를 갖는다. 이 오일을 메탄올 (6.7 L) 중에 용해시키고, 농축시켜 9.13 kg의 중간체 (12) (라세미)를 수득하였다. (7.73 kg 조정된 중량). 이 오일을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1342]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.61 - 6.94 (m, 1 H); 5.92 - 6.26 (m, 1 H); 3.93 - 4.00 (m, 1 H); 3.68 (d, J=11.14 Hz, 1 H).

[1343]

단계 C): 라세미 혼합물 (12)의 아마노화에 의한 라세미 혼합물 2-(아미노메틸)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로판아미드 (13)의 수득.



[1344]

[1345]

메탄올 중 7 N 암모니아 (57.5 L, 403 mol, 12.3 당량)을 100 L 반응기 중에서 교반하였다. 용액을 -10 내지 10℃로 냉각시켰다. 이어서, 상기 수득된 중간체 (12) (라세미, 7.73 kg, 32.8 mol, 1.0 당량)을 첨가 깔때기를 통해 3분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 내지 30℃로 1시간에 걸쳐 가온하고, 이 온도에서 16시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 0 내지 10℃로 냉각시키고, 소듐 메톡사이드 (5.8 L, 5.4 M, 31.3 mol, 0.95 당량)을 2분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 4개의 부분으로 동일하게 나누고, 처리하였다. 각각의 부분을 감압 하에 7.7 L의 부피로 농축시키고, 메탄올을 증류시켜 공비 제거하면서 에틸 아세테이트 (11.6 L)를 연속적으로 충전하여 7.7 L 부피의 슬러리를 수득하였다. 이 과정을 나머지 3 부분에 대해 반복하였다. 4 부분으로부터의 모든 에틸 아세테이트 슬러리를 100 L 재킷 반응기로 옮기고, 추가의 에틸 아세테이트를 첨가하여 부피를 74 L로 만들었다. 물 (7.7 L)을 첨가하고, 반응 혼합물을 20 내지 30분 동안 격렬히 교반한 다음, 최소 12시간 동안 분리되도록 두었다.

[1346]

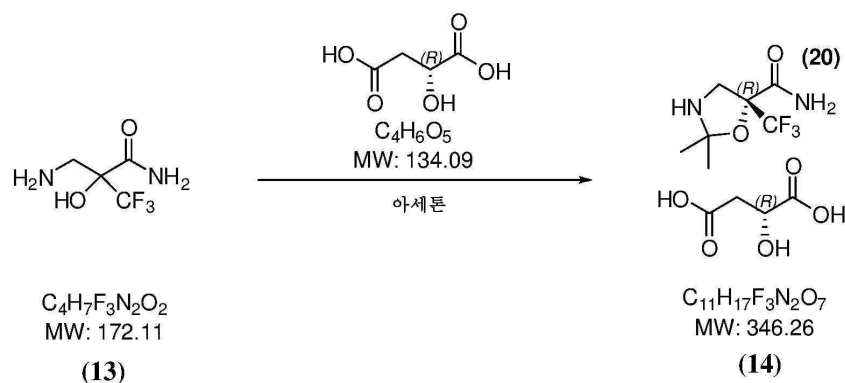
이어서, 에틸 아세테이트 층을 4개의 부분으로 동일하게 나누고, 처리하였다. 각각의 부분을 감압 하에 7.7 L의 부피로 농축시켰다. 이 과정을 나머지 3 부분에 대해 반복하였다. 4 부분 모두를 100 L 재킷 반응기로 옮기고, 에틸 아세테이트를 첨가하여 부피를 46.4 L로 만들었다. 반응 혼합물을 55 내지 60℃로 가열하고, 헵탄 (38.7 L)을 50분에 걸쳐, 50℃ 초과로 온도를 유지하면서 첨가하였다. 생성된 슬러리를 20 내지 25℃로, 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 이어서 20 내지 25℃에서 1시간 30분 동안 유지하고, 18 인치 부흐너(Buchner) 깔때기 상에서 여과하였다. 에틸 아세테이트 (3.9 L) 및 헵탄 (7.7 L)을 반응기에 충전하고, 혼합물을 2분 동안 교반하고, 필터로 옮겨 케이크를 세척하였다. 습윤 케이크를 필터 상에서 2시간 동안 건조시키고, 이어서 진공 하에 25 내지 30℃에서 36시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 중간체 (13) (라세미)을 회백색 고체 (3.21 kg, 53% 수율)로서 수득하였다.

[1347]

^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 2.94 (d, J = 13.73 Hz, 1H); 3.24 (d, J = 13.58 Hz, 1H).

[1348]

단계 D): 라세미 혼합물 (13)의 (R)-2,2-디메틸-5-(트리플루오로메틸)옥사졸리딘-5-카르복스아미드 (20)의 D-말산 염 (14)로서의 키랄 분해.



[1349]

[1350]

중간체 (13) (라세미) (2.0 kg, 11.6 mol, 1.0 당량) 및 아세톤 (10.0 L)을 기계식 교반기, 첨가 깔때기 및 디지털 온도계가 장착된 22 L 둥근 바닥 플라스크 중에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 낮은 속도로 20 내지 25℃에서 교반하여 용액을 수득하였다.

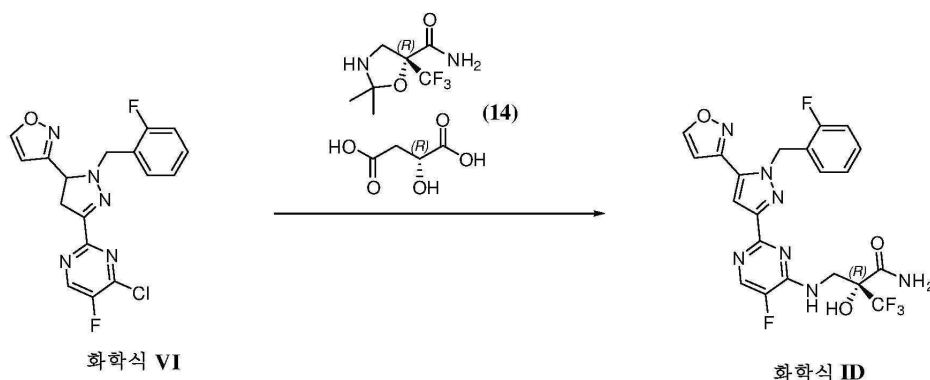
[1351]

개별적으로, (D)-(+)-말산 (1.56 kg, 11.6 mol, 1.0 당량) 및 아세톤 (30 L)을 100 L 재킷 반응기 중에서 교반하였다. 반응 용액을 33 내지 38℃로 가열하였다. 이어서, 아세톤 중 상기 중간체 (13) 20%의 용액을 100 L 재킷 반응기에 한번에 충전하고, 이어서 아세톤 (20 mL) 중 중간체 (14) (0.52 g)의 슬러리를 시드로서 충전하였다. 이어서, 아세톤 중 (13)의 나머지 80%의 용액을 100 L 재킷 반응기에 최소 1시간에 걸쳐, 33 내지 38℃에서 반응 온도를 유지하면서 충전하였다. 반응 혼합물을 28 내지 32℃로 천천히 최소 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 28 내지 32℃에서 최소 12시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 28 내지 32℃에서 여과하고, 필터 케이크

크를 아세톤 (16.0 L)으로 세척하였다 (주: 여과를 시작할 때 필터 케이크가 건조하지 않도록 주의를 기울여야 함). 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 30℃에서 8시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 염 (14)을 회백색 고체 (1.53 kg, 38% 수율, RR:SR = 97:3, 키랄 GC에 의함)로서 수득하였다.

[1352] ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ ppm 4.33 (br, s, 1H); 3.61 (br, d, J = 13.58 Hz, 1H); 3.40 - 3.47 (m, 1H); 2.76 (br, d, J = 15.87 Hz, 1H); 2.53 - 2.63 (m, 1H); 2.16 (br, s, 4H).

[1353] 단계 E): 화학식 VI 및 말산 염 (14)의 커플링에 의한 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드 (화학식 ID)의 수득.

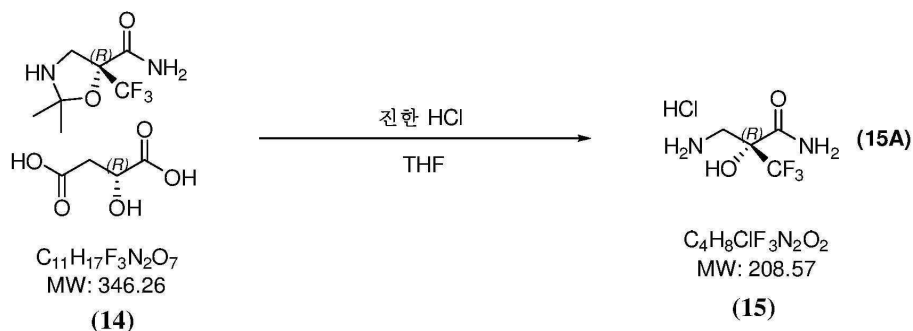


[1354]

[1355] (D)-말산 염 (14) (0.81 kg, 2.34 mol, 1.25 당량) 및 물 (0.98 L)을 30 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 낮은 속도에서 교반하고, 재킷을 65 내지 70℃로 가열하고, 이 온도에서 30분 동안 유지하였다. 반응 동안 생성된 아세톤을 온화한 진공을 적용함으로써 제거하였다. 반응 혼합물을 20 내지 40℃로 냉각시키고, 화학식 VI (0.70 kg, 1.87 mol, 1.0 당량), DMSO (9.8 L) 및 휘니그 염기 (0.82 L, 4.71 mol, 2.5 당량)을 충전하였다. 반응 혼합물을 88 내지 93℃로, 2시간에 걸쳐 가열하고, 88 내지 93℃에서 20시간 동안 유지하였다. 반응이 완료되었음을 HPLC (화학식 VI: 화학식 ID 면적/면적 % = 0.5)에 의해 확인하였다. 이어서, 혼합물을 50 내지 60℃로 냉각시켰다. 휘니그 염기 (1.96 L, 11.3 mol, 6.0 당량)의 또 다른 부분을 충전하고, 이어서 물 (4.9 L)을 15분에 걸쳐 50 내지 60℃에서 충전하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 50 내지 60℃에서 교반하여 시드 층을 형성하였다. 물 (7.0 L)을 첨가 깔때기를 통해 50 내지 60℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 50 내지 60℃에서 30분 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 50 내지 60℃에서 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 및 물의 예비혼합된 용액 (3.5 L/3.5 L)으로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 50℃에서 16시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 화학식 ID를 회백색 고체 (0.83 kg, 87% 수율)로서 수득하였다.

[1356] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, J =2.90 Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, J =7.02 Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, J =7.48 Hz, 1 H); 6.98 (t, J =7.55 Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H).

[1357] 단계 F): 옥사졸리딘 염 말산 염 (14)의 가수분해에 의한 (R)-2-(아미노메틸)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로판아미드 (15A)의 HCl 염 (15)의 수득.

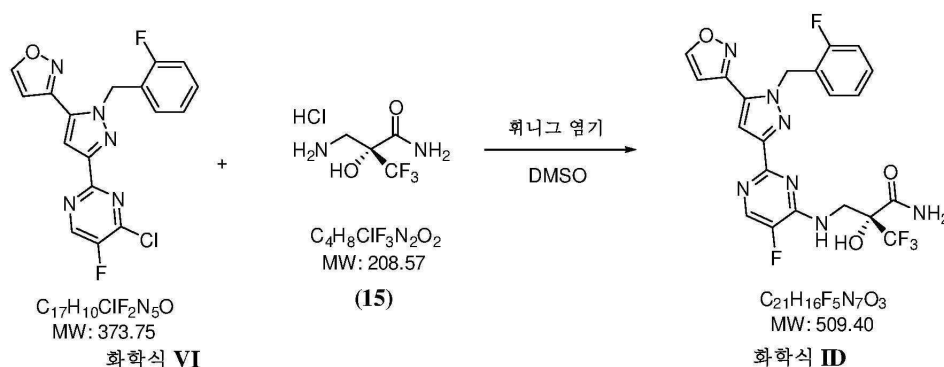


[1358]

[1359] 말산 염 (14) (1.53 kg, 4.42 mol, 1.0 당량) 및 THF (12.3 L)를 100 L 재킷 반응기 중에서 교반하였다. 슬러리를 20 내지 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 진한 HCl (37 wt%, 0.41 L, 4.92 mol, 1.1 당량)을 100 L 재킷 반응기에 한번에 충전하였다. 반응 혼합물을 20 내지 30℃에서 최소 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 0 내지 5℃로, 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 THF (3.1 L)로 세척하였다. 습윤 케이크를 고진공 하에 45 내지 55℃에서 16시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 HCl 염 (15)을 회백색 고체 (0.83 kg, 90% 수율, R:S = 97.7:2.3, 키랄 GC에 의함)로서 수득하였다.

[1360] ^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ ppm 3.50 (d, $J=13.73$ Hz, 1 H); 3.67 (d, $J=13.73$ Hz, 1 H).

[1361] 대규모 단계 vi): 화학식 VI 및 HCl 염 (15)의 커플링에 의한 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드 (화학식 ID)의 수득.



[1362]

[1363] 화학식 VI (1.02 kg, 2.73 mol, 1.0 당량), 염 (15) (0.685 kg, 3.28 mol, 1.2 당량), 디메틸 술폭시드 (4.1 L) 및 취니그 염기 (1.29 L, 7.41 mol, 2.7 당량)을 질소 유입구-출구, 열전쌍, 응축기, 및 오버헤드 교반기가 장착된 30 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 99 내지 103℃로 가열하고, 99 내지 103℃에서 최소 4시간 동안 유지하였다. 반응이 완결되었음을 HPLC 방법 A (화학식 VI: 화학식 ID 면적:면적 % = 0.6)에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 50 내지 55℃로 냉각시키고, 이어서 메탄올 (4.1 L)을 한번에 충전하였다. 물 (2.7 L)을 반응 혼합물에 50 내지 55℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 50 내지 55℃에서 15분 동안 교반하여 시드 층을 형성하였다. 추가의 물 (5.5 L)을 50 내지 55℃에서, 30분에 걸쳐 첨가하고, 슬러리를 50 내지 55℃에서 30분 동안 유지하였다. 이어서, 슬러리를 20 내지 25℃로, 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 및 물의 예비혼합된 용액 (10.2 L/10.2 L)으로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 45 내지 55℃에서 16시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 화학식 ID의 화합물을 회백색 고체 (1.29 kg, 93% 수율, 100% 순도, HPLC에 의함, R:S = 99.2:0.8, 키랄 HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[1364] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, $J=2.90$ Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, $J=7.02$ Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H); 6.98 (t, $J=7.55$ Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H).

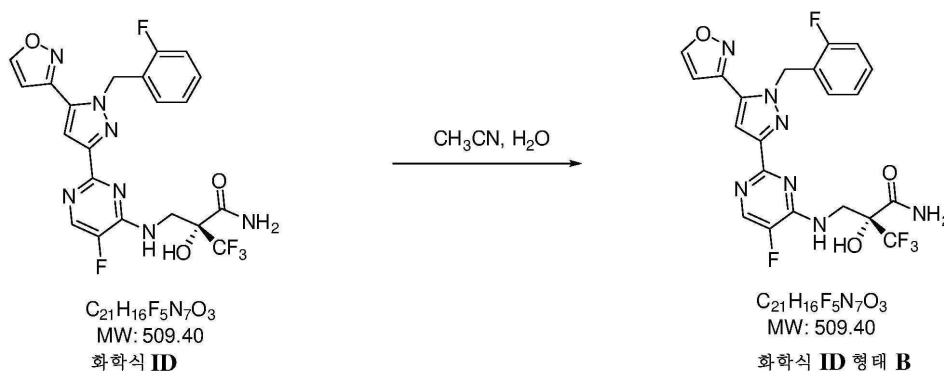
[1365] Kg 규모 단계 vi): 화학식 VI 및 HCl 염 (15)의 커플링에 의한 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드 (화학식 ID)의 수득.

[1366] 화학식 VI (53.5 mmol, 1.0 당량), (15) (12.3 g, 59.0 mmol, 1.1 당량), 디메틸 술폭시드 (40.0 mL) 및 취니그 염기 (21.4 g, 166 mmol, 3.1 당량)을 질소 유입구-출구, 열전쌍, 응축기, 및 오버헤드 교반기가 장착된 500 mL 재킷 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 100 내지 105℃로 가열하고, 100 내지 105℃에서 최소 4시간 동안 유지하였다. 반응이 완결되었음을 HPLC 방법 A (화학식 VI: 화학식 ID 면적:면적 % = 1.0)에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 58 내지 63℃로 냉각시키고, 이어서 메탄올 (160 mL)을 반응 혼합물에 한번에 충전하였다. 물 (60 mL)을 반응 혼합물에 58 내지 63℃에서 30분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 58 내지 63℃에서 15분 동안 교반하여 시드 층을 형성하였다. 추가의 물 (140 mL)을 58 내지 63℃에서 30분에 걸쳐 첨

가하고, 슬러리를 58 내지 63℃에서 30분 동안 유지하였다. 이어서, 슬러리를 30 내지 35℃로, 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 30 내지 35℃에서 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 및 물의 예비혼합된 용액 (100 mL/100 mL)으로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 70 내지 80℃에서 16시간 동안 일정한 중량까지 건조시켜 화학식 ID를 희백색 고체 (26.3 g, 96% 수율, 99.3% 순도, HPLC에 의함)로서 수득하였다.

[1367] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, $J=2.90$ Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, $J=7.02$ Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H); 6.98 (t, $J=7.55$ Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H).

[1368] 단계 G): 화학식 ID의 화합물의 재결정화에 의한 화학식 ID의 화합물의 다형체 형태 B의 수득 (제18 구체적인 실시양태 중 또는 화학식 ID의 화합물을 제조하는 방법 중 단계 A"), B"), C"), D") 및 E")에 상응함).



[1369]

[1370] 상기 수득된 화학식 ID (25.7 g, 50.5 mmol), 아세트니트릴 (386 mL) 및 물 (68 mL)을 1 L 재킷 반응 용기에 충전하였다. 반응 혼합물을 낮은 속도에서 교반하고, 70 내지 75℃로 대부분의 고체가 용해될 때까지 가열하였다. 1 L 재킷 반응 용기 중의 용액을 기체 분산 튜브 (조대 프리트)를 통해 또 다른 1 L 재킷 반응 용기로 인라인 여과하였다. 이어서, 반응 혼합물을 70 내지 75℃로 가열하여 용액을 수득하고, 물 (318 mL)을 65℃ 초과에서 배치 온도를 유지하면서, 30분에 걸쳐 충전하였다. 생성된 슬러리를 65 내지 72℃에서, 1시간에 걸쳐 교반하고, 0 내지 5℃로, 최소 2시간에 걸쳐 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 최소 1시간 동안 유지하였다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 아세트니트릴 및 물의 예비혼합된 용액 (125 mL/125 mL)으로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 80 내지 95℃에서 최소 20시간 동안 건조시켜 화학식 ID, 형태 B를 백색 고체 (22.7 g, 88% 수율)로서 수득하였다.

[1371] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, $J=2.90$ Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, $J=7.02$ Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H); 6.98 (t, $J=7.55$ Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H).

[1372] 화학식 ID의 화합물의 결정질 형태 B의 특징화

[1373] 화학식 ID의 형태 B의 결정화도를 XRPD에 의해 분석하였다. 형태 B는 도 3a, 3b 및 3c에 나타난 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[1374] 한 실시양태에서, 형태 B는 18.8 내지 19.1 ° 2 θ 에 있는 XRPD 스펙트럼 중 하나 이상의 피크를 특징으로 한다.

[1375] 또 다른 실시양태에서, 형태 B는 8.8, 16.4, 17.2, 18.8-19.1, 20.1, 및 21.1-21.6 ° 2 θ 로부터 선택된 XRPD 스펙트럼 중 하나 이상의 피크를 특징으로 한다.

[1376] 또 다른 실시양태에서, 형태 B는 8.8, 10.6, 12.6-13.0, 14.6, 16.4, 17.2, 18.8-19.1, 20.1, 21.1-21.6, 24.5, 25.3, 27.0-27.5, 28.9, 29.8 및 30.5 ° 2 θ 로부터 선택된 XRPD 스펙트럼 중 하나 이상의 피크를 특징으로 한다.

[1377] 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 3c에 나타난 XRPD 스펙트럼과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한

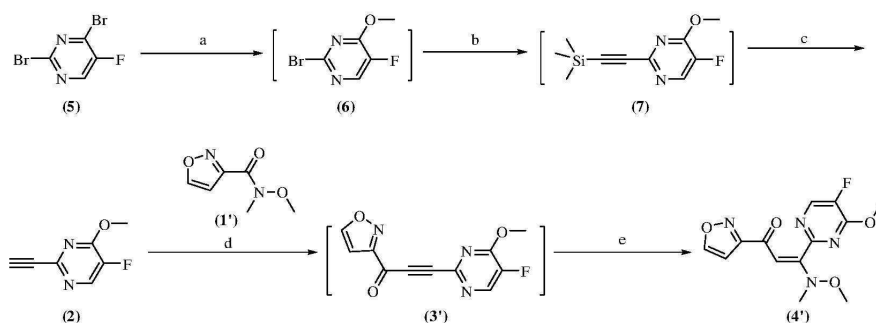
다.

[1378] 다른 실시양태에서, 형태 B는 8.9 (76.55% 상대 강도), 17.4 (57.67%), 19.1 (100.00%), 및 25.5 (52.26) ° 2θ로부터 선택된 XRPD 스펙트럼 중 하나 이상의 피크를 특징으로 한다.

[1379] 다른 실시양태에서, 형태 B는 7.0 (44.44% 상대 강도), 8.9 (76.55%), 17.4 (57.67%), 19.1 (100.00%), 20.3 (49.78%), 21.8 (36.16%), 및 25.5 (52.26) ° 2θ로부터 선택된 XRPD 스펙트럼 중 하나 이상의 피크를 특징으로 한다.

[1380] 다른 실시양태에서, 형태 B는 14개월 동안 40℃ 및 75 % 상대 습도의 안정성 조건 하에 저장한 경우에 본질적으로 변하지 않은 XRPD 트레이스를 나타내는 것을 특징으로 한다. 그러한 조건 하에서의 저장 전 및 후의 형태 B의 XRPD 트레이스를 도 3b에 나타낸다.

[1381] 실시예 4. 화합물 (4')의 대규모 합성



시약 및 조건: (a) NaOMe, MeOH, -15 ~ -5℃, 1-2 h; (b) CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, TMS-아세틸렌, Et₃N, 20-30℃, 15-20h; (c) KF, MeOH, 20-30℃, 1-2h, 75~84% 수율 (3단계에 걸쳐); (d) n-BuLi, THF, (1'), -78℃, 1-3h; (e) NH(MeO)Me.HCl, 20-30℃, 0.5-1 h, EA, CH₃COOH, 75~84% 수율 (2단계에 걸쳐);

[1382]

[1383] 2-브로모-5-플루오로-4-메톡시피리미딘 (6):

[1384] 2,4-디브로모-5-플루오로피리미딘 (5) (44.9 kg, 175.4 mol, 1.0 당량) 및 메탄올 (199 kg)을 반응기에 N₂ 하에 20 ~ 30℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20 ~ 30℃에서 0.5-1시간 동안 화합물 (5)가 완전히 용해될 때까지 교반하고, 이어서 -15 ~ -5℃로 냉각시켰다 (주: 화합물 (5)가 5℃ 미만에서 침전되어 나올 수 있음). 소듐 메톡시드 용액 (35.0 kg, 192.9 mol, 1.1 당량)을 반응 혼합물에 7시간에 걸쳐 -15 내지 -10℃에서 내부 온도를 유지하면서 적가하였다. (주: 반응은 발열성이었음. 비스메톡시 부산물을 최소화하기 위해 온도를 -10℃ 미만으로 유지하여야 함.) 첨가 후, 메탄올 (22.6 kg)의 추적 세척을 수행하였다. 이어서, 혼합물을 -15 ~ -5℃에서 1 ~ 2시간 동안 반응이 완료될 때까지 이어서 교반하였다 (주: IPC 작업 동안 온도를 -10℃ 미만으로 유지하여야 함). 반응 혼합물을 10분에 걸쳐 -15 ~ -5℃에서 2M HCl 용액 (10 kg)의 첨가에 의해 켄칭하였다 (주: pH가 3 ~ 4가 되도록 조정하여야 함). 물 (130 kg)을 반응 혼합물 (pH = ~6)에 첨가한 다음, 용액을 -15 ~ -5℃에서 10 ~ 30분 동안 교반하고, 이어서 20 ~ 30℃로 가온하였다. 반응 용액을 진공 하에 대부분의 메탄올이 증류될 때까지 농축시켰다 (주: 재킷 온도는 30℃ 미만으로 유지하여야 함). 생성된 잔류물을 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE) (350 kg)로 추출하고, 침강시키고, 분리하고, 수성 층을 제거하였다. 이어서, 유기 층을 물 (2 X 200 kg)로 수성 층의 pH가 ~7이 될 때까지 2회 세척하였다. 나머지 유기 층 (MTBE)을 진공 하에 5 ~ 6 부피로 30℃ 미만에서 농축시켰다. 추가의 MTBE (150 kg)를 첨가한 다음 5 ~ 6 부피로 증류시켜 화합물 (6)/MTBE 용액의 물 함량 (KF 분석에 의함)이 0.5% 미만이 되도록 조절하였다. (주: 재킷 온도는 30℃ 미만으로 유지 하여야 함). 생성된 용액을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1385] 5-플루오로-4-메톡시-2-((트리메틸실릴)에틸닐)피리미딘 (7):

[1386] 트리에틸아민 (35.2 kg, 347.8 mol, 1.98 당량)을 화합물 (6)/MTBE 용액에 첨가한 다음, 혼합된 용액을 버블링 질소를 통해 0.5 ~ 1시간 동안 20 ~ 30℃에서 탈기시켰다. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.32 kg, 0.455 mol, 0.0025 당량) 및 아이오딘화구리 (I) (CuI) (0.17 kg, 0.892 mol, 0.005 당량)을 혼합물에 N₂ 하에 첨가한 다음, 30분 동안 교반하였다. 에틸닐트리메틸실란 (21.0 kg, 213.8 mol, 1.2 당량)을 반응 혼합물에 3 ~ 4시간에 걸쳐, 20 ~ 30℃에서 내부 온도를 유지하면서 천천히 첨가하였다. (주: 반응은 약간 발열성이었음.) 혼합물을 20 ~ 30℃에서 15 ~ 20시간 동안 반응이 완료될 때까지 교반하였다 (주: IPC 제어: 0.5% 미만의 화합물 (6)이 남음). 반

응 혼합물을 2M HCl 용액 (126 kg)의 첨가에 의해 10분에 걸쳐 20 ~ 25℃에서 켄칭하였다 (주: pH가 1 ~ 2가 되도록 조정하여야 함). 반응 용액을 30분 동안 교반하고, 침강시키고, 분리하고, 수성 층을 제거하였다. 유기 층을 먼저 물 (1 X 202 kg), 이어서 10% N-아세틸-시스테인 용액 (1 X 258 kg), 7% NaHCO₃ 수용액 (1 X 248 kg) 및 최종적으로 10% Na₂SO₄ 수용액 (1 X 178 kg)로 세척하였다. 유기 층을 CUNO 순환 (3M CUNO 탄소 여과 시스템 사용)으로 18시간 동안 처리하여 팔라듐 불순물을 제거하고, 이어서 MTBE (150 kg)로 추적 세척하였다. 나머지 유기 층 (MTBE)을 진공 하에 3 ~ 4 부피로 30℃ 미만에서 농축시켰다. 메탄올 (280 kg)을 첨가한 다음, 30℃ 미만에서 3 ~ 4 부피로 증류하였다. 생성된 용액을 후속 단계에 추가 정제 없이 직접 사용하였다.

[1387] 2-에티닐-5-플루오로-4-메톡시피리미딘 (2):

[1388] 플루오린화칼륨 (244 g, 4.2 mol, 0.023 당량)을 화합물 (7)/메탄올 용액에 N₂ 하에 첨가한 다음, 혼합물을 1 ~ 2시간 동안 20 ~ 30℃에서 반응이 완료될 때까지 교반하였다 (주: IPC 제어: 0.5% 미만의 화합물 (7)이 남음). 반응 혼합물을 물 (180 kg)의 첨가에 의해 10분에 걸쳐 20 ~ 30℃에서 켄칭하였다 (주: 켄칭은 약간 발열성이었음). 반응 혼합물을 진공 하에 3 ~ 5 부피로 대부분의 메탄올이 증류될 때까지 농축시켰다 (주: 재킷 온도는 30℃ 미만으로 유지하여야 함). 이어서, MTBE (250 kg)를 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 침강시키고, 분리하였다. 유기 층을 유지하고, 수성 층을 MTBE (80 kg)으로 재추출하고, 침강시키고, 분리하고, 수성 층을 버렸다. 합한 유기 층을 물 (1 X 100 kg)로 세척한 다음, 생성된 유기 층을 진공 하에 3 ~ 4 부피로 농축시켰다 (주: 재킷 온도는 30℃ 미만으로 유지하여야 함). 메틸 시클로헥산 (200 kg)을 첨가한 다음, 30℃ 미만에서 3 ~ 4 부피로 증류시켰다. 생성된 용액을 0 ~ 5℃로 냉각시키고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 미리 냉각시킨 메틸 시클로헥산 (60 kg)으로 세척하였다. 단리된 습윤 케이크를 진공 하에 20 ~ 30℃에서 24 ~ 48 시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (20.1 kg, 83% 수율, HPLC 순도 = 99.8%, 검정 = 97.8%)로서 수득하였다.

[1389] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.00 (d, J=0.86 Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 8.22 (d, J=2.69 Hz, 1 H).

[1390] (E)-3-(5-플루오로-4-메톡시피리미딘-2-일)-1-(이속사졸-3-일)-3-(메톡시(메틸)아미노)프로프-2-엔-1-온 (4'):

[1391] 화합물 (2) (20.0 kg, 128.6 mol, 1.0 당량) 및 테트라히드로푸란 (THF, 108 kg)을 반응기 (R1)에 N₂ 하에 20 ~ 30℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20 ~ 30℃에서 0.5-1시간 동안 화합물 (2)가 완전히 용해될 때까지 교반하고, 이어서 -90 ~ -75℃로 냉각시켰다 (주: 화합물 (2)가 낮은 온도에서 침전되어 나올 수 있음). n-부틸 리튬 용액, 헥산 중 2.5M (39.0 kg, 139.2 mol, 1.08 당량)을 반응 혼합물에 11시간에 걸쳐 -85℃에서 내부 온도를 유지하면서 적가하였다. (주: 반응은 발열성이었음. 중합 부산물을 최소화하기 위해 온도를 -75℃ 미만으로 유지하여야 함. 첨가 동안 회백색 점착성 현탁액이 관찰되었음). 첨가 후, THF (18 kg)의 추적 세척을 수행하였다. 이어서, 혼합물을 -85℃에서 2시간 동안 교반하였다. N-메톡시-N-메틸이속사졸-3-카르복사미드 (5) (22.8 kg, 146.0 mol, 1.1 당량)을 반응 현탁액에 첨가 깔때기를 통해 3시간에 걸쳐 -80℃ 미만으로 내부 온도를 유지하면서 충전하였다. (주: 반응은 약간 발열성이었으며, 회백색 현탁액이 서서히 갈색 현탁액으로 변함.) 첨가 후, THF (18 kg)의 추적 세척을 수행하였다. 이어서, 혼합물을 -70 ~ -60℃로 1시간에 걸쳐 가온하고, 이어서 -70 ~ -60℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 한편, N,0-디메틸히드로록시아민 히드로클로라이드 (3.9 kg, 39.9 mol, 0.3 당량), 빙초산 (8.0 kg, 133.2 mol, 1.03 당량) 및 에틸 아세테이트 (EtOAc) (190 kg)을 또 다른 반응기 (R2)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 ~ 30℃에서 0.5 ~ 1시간 동안 교반하여 용액을 수득하고, 0 ~ 5℃로 냉각시키고, 이어서 0 ~ 5℃에서 0.5 ~ 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 R1로부터 R2 중 격렬히 교반하는 산성 용액으로 10 ~ 60분에 걸쳐 10℃ 미만으로 내부 온도를 유지하면서 옮겼다. 이동 후, EtOAc (92 kg)의 추적 세척을 수행하여 R1을 행구고, R2에 합하였다. 이어서, 7% 중탄산나트륨 용액 (120 kg)을 R2 중 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 20 ~ 30℃로 가온한 다음, 20 ~ 30℃에서 0.5 ~ 1시간 동안 교반하였다. (주: 반응을 반응 혼합물을 아세토니트릴/물로 켄칭시킴으로써 모니터링하고, IPC를 보고하였음). 2개의 층을 분리하고, 수성 층을 버렸다. 유기 층을 10% 황산나트륨 용액 (2 X 130 kg)으로 2회 세척한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, 이어서 EtOAc (57 kg)로 추적 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 3 ~ 4 부피로 농축시켰다 (주: 재킷 온도는 40℃ 미만으로 유지하여야 함). 메탄올 (170 kg)을 첨가한 다음, 40℃ 미만에서 3 ~ 5 부피로 증류시켰다. 생성된 용액을 60 ~ 70℃로 가온하고, 0.5 ~ 1시간 동안 교반하고, 이어서 0 ~ 5℃로 8 ~ 9시간에 걸쳐 서서히 냉각시켰다. 반응 슬러리를 0 ~ 5℃에서 추가 5 ~ 8시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 필터 케이크를 미리 냉각시킨 메탄올로 행구었다. 단리된 습윤 케이크를 진공 하에 30 ~ 40℃에서

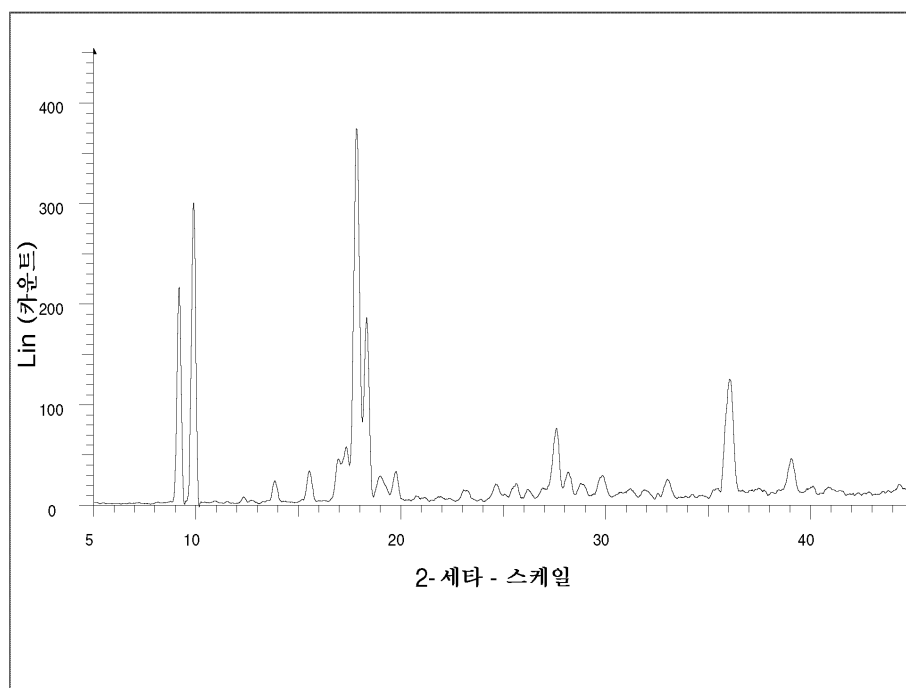
24 ~ 48시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (28.95 kg, 73% 수율, HPLC 순도 = 99.5%, 검정 = 98.7%)로서 수득하였다.

[1392]

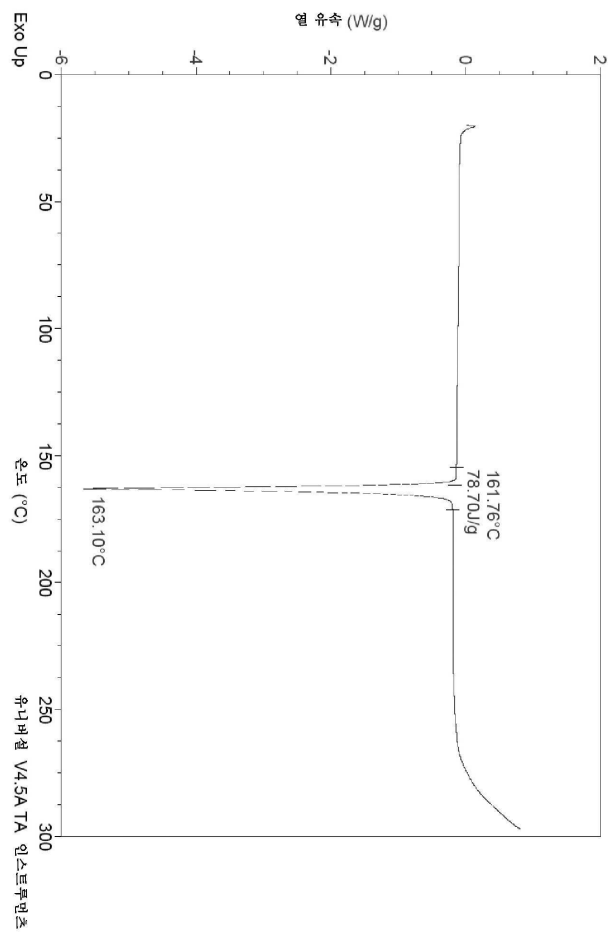
^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.03 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.46 (s, 1 H), 6.55 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=2.69 Hz, 1 H).

도면

도면1

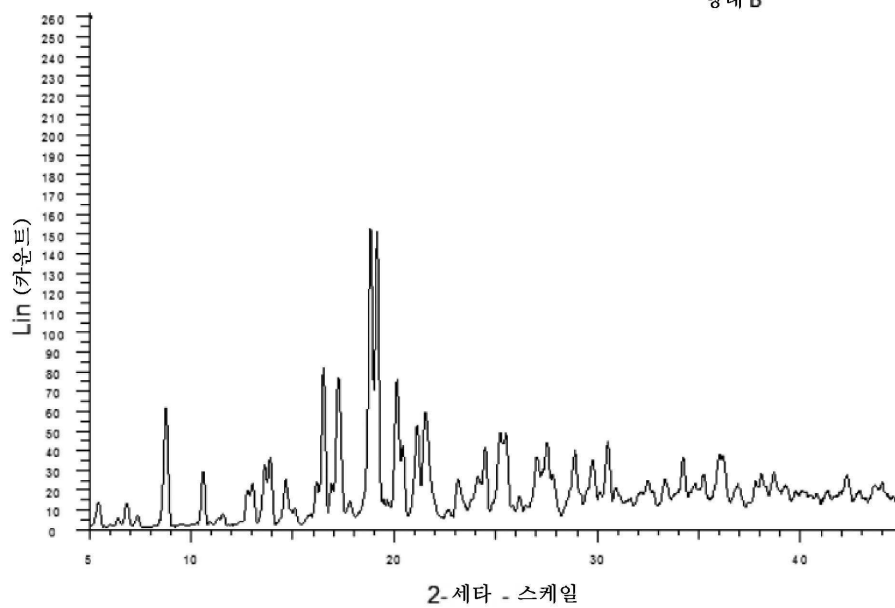


도면2

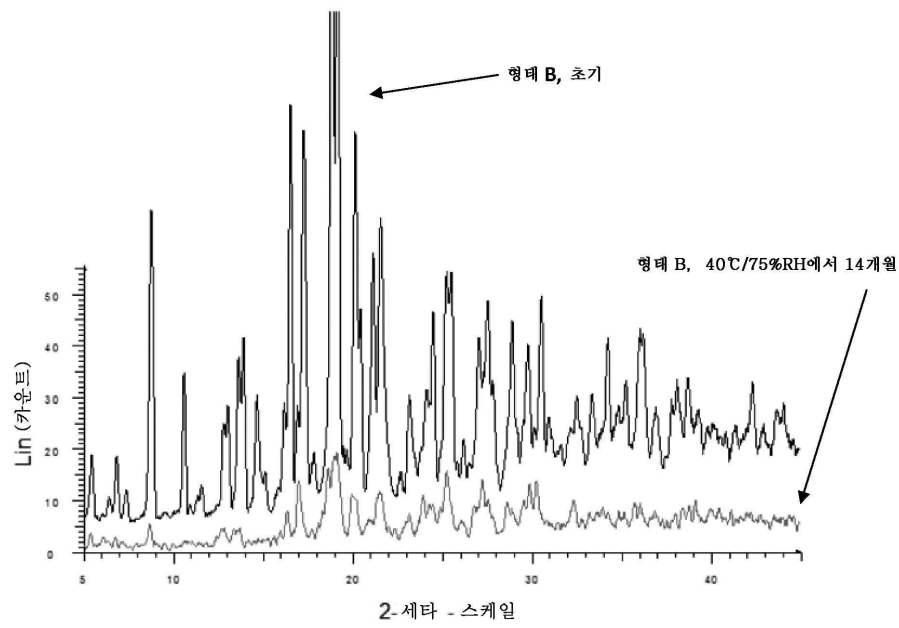


도면3a

형태 B



도면3b



도면3c

