



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0033005
(43) 공개일자 2024년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/6558 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07F 9/65583 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7004672

(22) 출원일자(국제) 2022년07월11일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년02월07일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/069238

(87) 국제공개번호 WO 2023/285342

국제공개일자 2023년01월19일

(30) 우선권주장

PCT/EP2021/069486 2021년07월13일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

이도르시아 파마슈티컬스 리미티드

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91

(72) 발명자

블루머 니콜레

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르
시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

글라보 로맹

영국 비티63 5큐디 크레이개번 씨고 인터스트리얼
이스테이트 20 알맥 씨/오

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 16 항

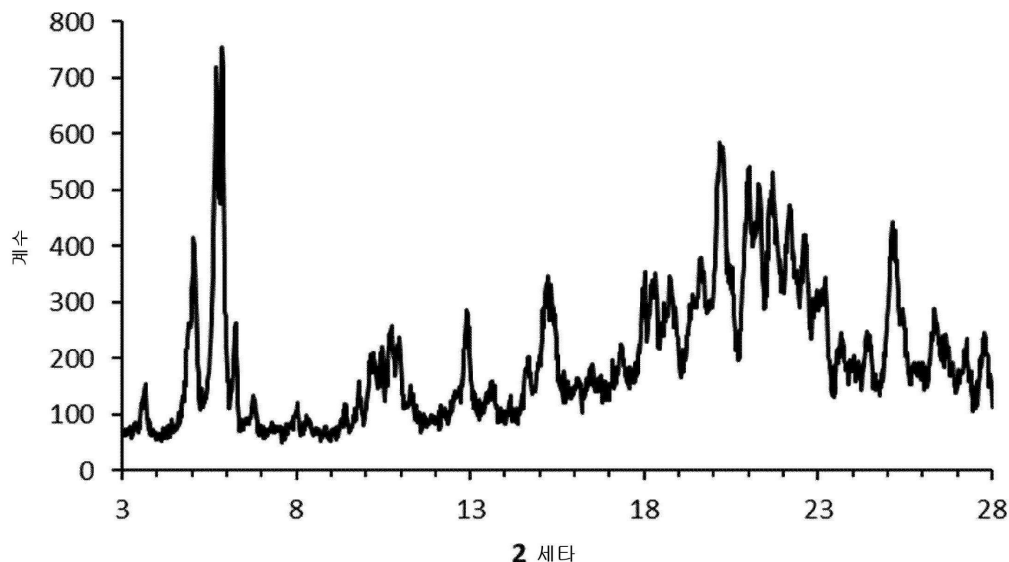
(54) 발명의 명칭 4-((R)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산부틸 에스테르의 합성 방법

(57) 요약

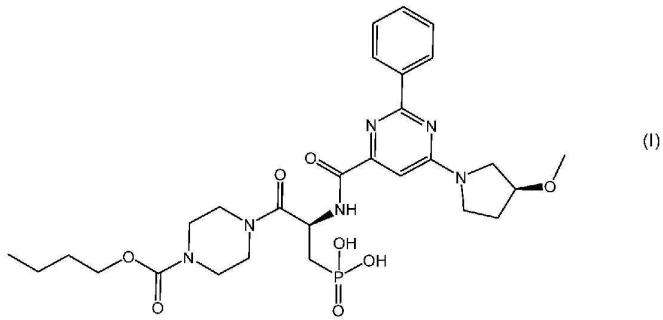
본 발명은 4-((R)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 또는 이의 하이드로클로라이드 염의 합성 방법; 및 4-((R)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르

(뒷면에 계속)

대표도



복질산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드의 결정질 형태에 관한 것이다.



(72) 발명자

파이엔 파비안

스위스 4123 알슈빌 헤젠하이머마트백 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

홀 리엔

영국 비티63 5큐디 크레이개번 씨고 인더스트리얼 이스테이트 20 알맥 씨/오

휴즈 스티븐

영국 비티63 5큐디 크레이개번 씨고 인더스트리얼 이스테이트 20 알맥 씨/오

레버 슈테판

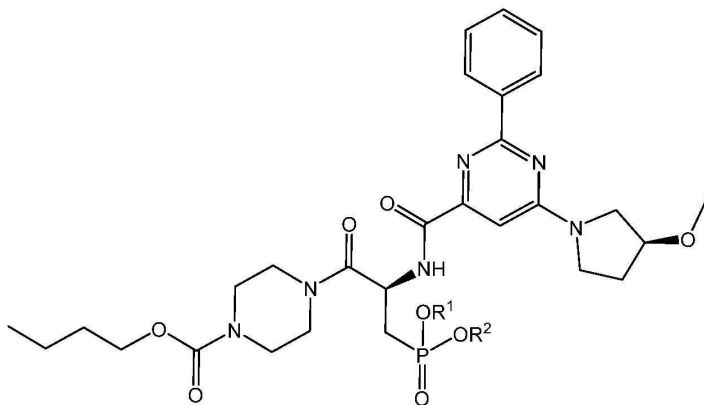
스위스 4123 알슈빌 헤젠하이머마트백 91 이도르시아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

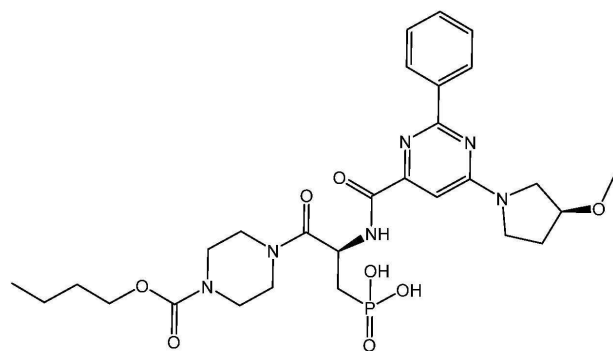
하기 화학식 (I)



화학식 (I)

(식 중, R¹ 및 R² 는 서로 독립적으로 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다)

의 화합물을 유기 용매 및 물을 포함하는 혼합물 중에서 하이드로클로라이드와 반응시키는 것을 포함하는, 4-((R)-2-[[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노]-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (화합물) 또는 이의 하이드로클로라이드 염



화합물

의 제조 방법:

여기에서 유기 용매는 아세톤, 톨루엔, R³C(O)OR⁴ 또는 이들의 임의의 혼합물이고, R³ 은 수소 또는 (C₁₋₂)알킬을 나타내며, R⁴ 는 수소 또는 (C₁₋₃)알킬을 나타내고;

여기에서, 물의 양은 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 12 당량 미만임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R¹ 및 R² 가 동일하고, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소-프로필을 나타내는 제조 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 모두 에틸을 나타내는 제조 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드로클로라이드가 하이드로클로라이드 기체로서 반응 혼합물에 첨가되거나, 또는 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵체의 반응에 의해 동일계에서 생성되는 제조 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드로클로라이드가 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵체의 반응에 의해 동일계에서 생성되는 제조 방법.

청구항 6

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서, 하이드로클로라이드가 (C_{1-3}) 알킬- $C(O)Cl$ 에서 선택되는 친전자성 클로라이드 공급원과 물 및 (C_{1-4}) 알칸올에서 선택되는 양성자성 친핵체의 반응에 의해 동일계에서 생성되는 제조 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 하이드로클로라이드 기체로서 반응 혼합물에 첨가되는; 또는 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵체의 반응에 의해 동일계에서 생성되는 하이드로클로라이드의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.9 당량과 5.0 당량 사이인 제조 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 용매가 $R^3C(O)OR^4$ 또는 이의 임의의 혼합물이고, 여기에서 R^3 은 수소 또는 (C_{1-2}) 알킬을 나타내며, R^4 는 수소 또는 (C_{1-3}) 알킬을 나타내는 제조 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 용매가 아세트산인 제조 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 물의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.8 당량과 2.0 당량 사이인 제조 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 반응이 20 °C 와 40 °C 사이의 온도에서 수행되는 제조 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-용매가 반응 혼합물에 첨가되고, 여기에서 항-용매는 아세톤, 에틸 아세테이트, 또는 이들의 임의의 혼합물에서 선택되는 제조 방법.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 아세톤과 물의 혼합물로부터 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl 을 재결정화시키는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

청구항 14

하기의 굴절각 2θ : 5.7°, 5.9° 및 12.9° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램에서의 피크의 존재를 특징으로 하는, 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드의 결정질 형태.

청구항 15

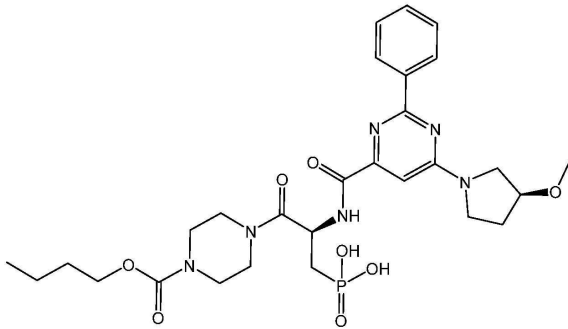
제 14 항에 있어서, 하기의 굴절각 2θ : 5.1° , 5.7° , 5.9° , 11.0° 및 12.9° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 16

제 14 항에 있어서, 하기의 굴절각 2θ : 3.7° , 5.1° , 5.7° , 5.9° , 11.0° , 12.9° , 15.2° , 18.3° , 20.2° 및 21.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (이하, "화합물" 이라고도 함, 셀라토그램으로도 알려짐) 또는 이의 하이드로클로라이드 염의 합성 방법; 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드 (이하, "화합물 · HCl" 이라고도 함) 의 결정질 형태, 및 의약으로서 사용하기 위한 또는 의약의 제조에 사용하기 위한 화합물 · HCl 의 결정질 형태에 관한 것이다.



[0002]
[0003] 화합물

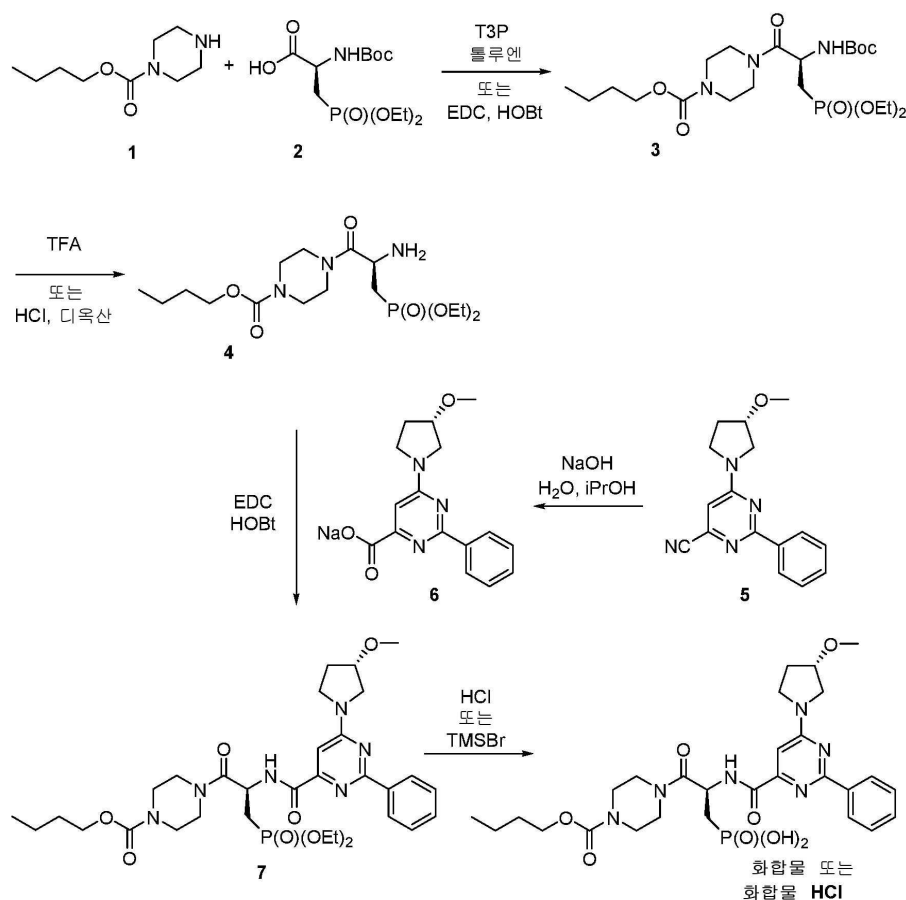
배경 기술

[0004] 화합물의 제조 및 의학적 용도는 WO 2009/069100; WO 2018/167139; Baldoni D et al., Clin Drug Investig (2014), **34**(11), 807-818; Caroff E et al., J. Med. Chem. (2015), **58**, 9133-9153; Storey R F et al., European Heart Journal, ehz807, doi:10.1093/eurheartj/ehz807; 및 Sinnaeve P R et al, J Am Coll Cardiol (2020), **75** (20), 2588-97 (doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.059) 에 기재되어 있다.

[0005] 예를 들어, 화합물 · HCl 은 반응식 1 에 나타난 절차에 따라서 제조될 수 있다: 화합물 3 은 T3P 또는 EDC, HOBt 와 같은 커플링제의 존재하에서, 피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 또는 이의 하이드로클로라이드 염과 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(디에톡시-포스포릴)-프로피온산 (화합물 2) 의 아미드 커플링에 의해 수득될 수 있다. 화합물 3 에서의 아미노 보호기는 DCM 중 TFA 또는 디옥산 중 HCl 과 같은 적합한 산성 조건하에서 제거되어 4-[(R)-2-아미노-3-(디에톡시-포스포릴)-프로피오닐]-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (화합물 4) 를 생성할 수 있다. 화합물 4 는 EDC, HOBt 와 같은 커플링 시약의 존재하에서, (S)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복실산 나트륨 염 (화합물 6) 에 커플링되어 화합물 7 을 생성할 수 있다. 화합물 6 은, 예를 들어 2-프로판올과 같은 용매 중에서 수산화 나트륨 수용액과 같은 염기를 사용하여, (S)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르보닐트릴 (화합물 5) 을 비누화시킴으로써 수득 가능하다.

[0006]

반응식 1: 화합물 ·HCl 의 합성



[0007]

[0008]

상기 화합물은, 예를 들어 아세트니트릴 중에서 TMSBr 로 처리하고, 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (화합물 7) 로부터 제조될 수 있다 (Caroff E et al., J. Med. Chem. (2015), 58, 9133-9153). 대규모 합성의 경우, 이 공정은 탈보호를 위해 다량의 고가의 TMSBr 을 사용하며, 컬럼 크로마토그래피를 기반으로 하는 정제 단계를 수행해야 하는 단점을 가진다. 이들 단점은 WO 2018/055016 에 기재된 바와 같이, 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르를 DCM/THF 혼합물 중에서 진한 수성 염산으로 탈보호시키고, 수득된 생성물을 결정화시켜 화합물 ·HCl 을 제조함으로써 극복될 수 있다.

이 공정이 대규모 합성에 더 적합하더라도, 상기 화합물은 이들 반응 조건하에서 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복스아미도)-3-포스포노프로판산 (이하, "가수분해 생성물" 이라고도 함) 으로 상당한 정도로 가수분해되는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, DCM (4 vol) 및 32 %w/w 수성 HCl (3.6 vol) 중의 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 용액은 HPLC 로 분석한 결과, RT 에서 4 시간 동안 교반한 후에 2.8 %a/a 가수분해 생성물과 93.5 %a/a 화합물 ·HCl 의 혼합물로 생성되었다. 20 시간 후, 혼합물에서의 가수분해 생성물의 양은 15.2 %a/a 까지 증가하였다. 따라서, 진한 수성 염산에서의 탈보호는 원하는 생성물의 빠른 분해의 단점을 가지며, 보다 강한 정제를 필요로 하고, 결과적으로 수율이 낮아진다.

[0009]

놀랍게도, 촉매량 만의 물을 함유하는 특정한 유기 용매 중에서 하이드로클로라이드를 사용하여 반응을 수행하는 경우, 부산물인 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복스아미도)-3-포스포노프로판산의 양이 상당히 감소할 수 있으며, 화합물 ·HCl 이 높은 수율 및 양호한 반응 속도로 수득될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 반응이 매우 느리고/거나 다량의 부산물이 생성되는 반면 (예를 들어, 헵탄, 아세트니트릴, 2-메틸-테트라히드로푸란 또는 에탄올과 같은 용매 중에서 HCl 을 사용하는 경우), 톨루엔, 아세톤, 카르복실산 에스테르 및 특히 카르복실산 (예를 들어, 아세트산) 중에서 HCl 을 사용하면 놀랍게도 양호한 결과를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1 은 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl 의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타내며, 여기에서 X-선 분말 회절 다이어그램은 실험 부분에서 설명한 XRPD 방법으로 측정되었고, Cu K α 방사선에 대해 표시된다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 가장 강렬한 피크와 비교해서, 표시된 굴절각 2 θ 에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제공된 상대적인 피크 강도) 의 상대적인 피크 강도를 갖는 피크를 나타낸다 (상대적인 강도가 10 % 보다 큰 3-28° 2 θ 범위에서 선택된 피크가 보고된다): 3.7° (12 %), 5.1° (50 %), 5.7° (93 %), 5.9° (100 %), 10.2° (17 %), 10.4° (16 %), 10.7° (25 %), 11.0° (20 %), 12.9° (28 %), 14.7° (13 %), 15.2° (32 %), 15.4° (26 %), 18.0° (26 %), 18.3° (23 %), 18.8° (26 %), 19.4° (21 %), 19.6° (31 %), 20.2° (58 %), 21.0° (54 %), 21.3° (49 %), 22.2° (45 %), 22.6° (33 %), 25.2° (40 %) 및 26.4° (18 %).

도 1 의 X-선 회절 다이어그램에서, 굴절각 2 θ 는 가로 축에 표시되고, 계수는 세로 축에 표시된다.

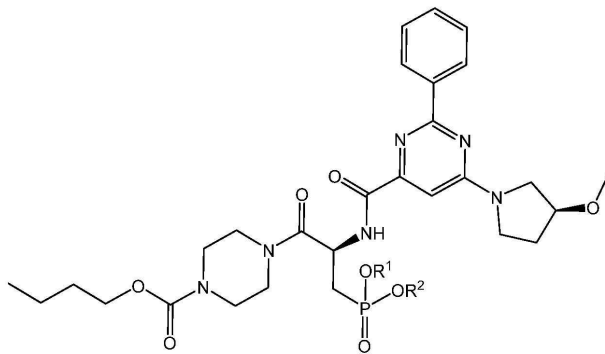
의심의 여지를 피하기 위해, 상기에서 나열한 피크는 도 1 에 나타난 X-선 분말 회절의 실험 결과를 설명한다.

상기 피크 목록과 달리, 본 발명의 각각의 결정질 형태의 화합물 · HCl 을 완전하고 명확하게 특성화하기 위해서는 특징적인 피크의 선택 만이 필요한 것으로 이해된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 이하에서, 본 발명을 설명할 것이며, 본 발명의 다양한 구현예가 제시된다.

[0012] 1) 제 1 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I) 의 화합물



[0013]

[0014] 화학식 (I)

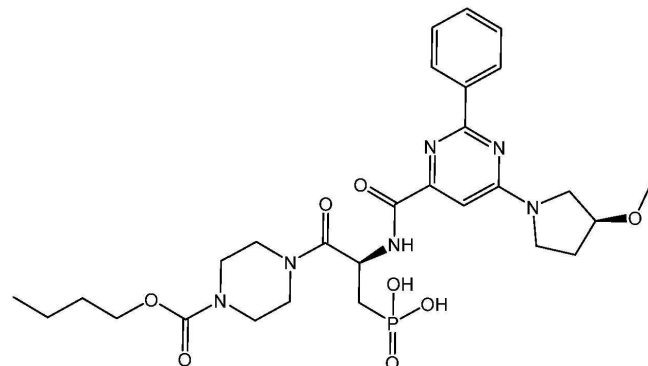
[0014]

[0015] (식 중, R¹ 및 R² 는 서로 독립적으로 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다)

[0015]

[0016] 을 유기 용매 및 물을 포함하는 혼합물 중에서 하이드로클로라이드와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식

[0016]



[0017]

[0018] 화합물

[0018]

[0019] 의 4-((R)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (화합물) 또는 이의 하이드로클로라이드 염 (화합물 · HCl) 의 제조 방법에 관한 것이며,

[0019]

- [0020] 여기에서, 유기 용매는 아세톤, 톨루엔, $R^3C(O)OR^4$, 또는 이들의 임의의 혼합물이고, R^3 은 수소 또는 (C_{1-2}) 알킬을 나타내며, R^4 는 수소 또는 (C_{1-3}) 알킬을 나타내고;
- [0021] 여기에서, 물의 양은 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 12 당량 미만이다.
- [0022] 본원에서 제공된 정의는 다르게 명시적으로 제시된 정의가 더 넓거나 더 좁은 정의를 제공하지 않는 한, 상세한 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐 균일하게 적용되는 것으로 의도된다. 용어의 정의 또는 바람직한 정의는 본원에서 정의된 바와 같은 임의의 또는 모든 다른 용어의 임의의 정의 또는 바람직한 정의와 독립적으로 (및 조합하여) 각각의 용어를 정의하고 대체할 수 있는 것으로 충분히 이해된다.
- [0023] 반응에 필요한 하이드로클로라이드는 반응 혼합물에서의 물의 양을 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 12 당량 이상의 물로 증가시키지 않는 임의의 적절한 하이드로클로라이드 공급원으로부터 유래할 수 있는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어, 하이드로클로라이드는 하이드로클로라이드 기체로서 또는 용매 중의 용액으로서 반응 혼합물에 첨가될 수 있으며, 여기에서 용매는 유기 용매 (예를 들어, 디옥산, 에탄올 및 이소프로판올, 특히 디옥산), 또는 물 (특히 물 중 용액, 및 특히 물 중 진한 용액) 이고; 또는 친전자성 클로라이드 공급원 (즉, 친핵제와의 반응에서 클로라이드를 방출하는 화합물) 과 양성자성 친핵제 (즉, 수소 원자에 부착되는 헤테로원자를 포함하는 관능기를 포함하는 화합물, 여기에서 헤테로원자는 하나 이상의 자유 전자쌍을 가진다) 의 반응에 의해 동일계에서 생성될 수 있다. 친전자성 클로라이드 공급원의 예는 카르복실산 클로라이드 (특히 (C_{1-3}) 알킬- $C(O)Cl$ 및 특히 $CH_3C(O)Cl$), $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3 및 PCl_5 이며; 바람직하게는 카르복실산 클로라이드 (특히 (C_{1-3}) 알킬- $C(O)Cl$ 및 특히 $CH_3C(O)Cl$) 이다. 양성자성 친핵제의 예는 물, 알칸올 (특히 (C_{1-4}) 알칸올 및 특히 에탄올), 아민 (특히 (C_{1-3}) 알킬- NH_2 및 $((C_{1-3})$ 알킬) $_2-NH$) 및 티올 (특히 (C_{1-4}) 알킬- SH) 이고; 바람직하게는 물 및 알칸올 (특히 (C_{1-4}) 알칸올 및 특히 에탄올) 이며; 가장 바람직하게는 에탄올이다. 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵제의 바람직한 조합은 카르복실산 클로라이드와 알칸올 (특히 (C_{1-3}) 알킬- $C(O)Cl$ 과 (C_{1-4}) 알칸올, 및 특히 $CH_3C(O)Cl$ 과 에탄올) 이다. 또한, 카르복실산 무수물 (특히 $((C_{1-3})$ 알킬- $C(O))_2O$ 및 특히 $(CH_3C(O))_2O$) 과 물 중 하이드로클로라이드의 수용액의 반응은 낮은 물 함량 (예컨대, 12 당량 미만의 물 함량) 을 갖는 반응 혼합물에서 하이드로클로라이드를 생성하는데 사용될 수 있는 것으로 이해된다. "친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵제의 반응에 의해 동일계에서 생성되는" 의 문맥에서의 용어 "동일계에서" 는, 친전자성 클로라이드 공급원을 양성자성 친핵제를 포함하는 반응 혼합물에 첨가함으로써, 또는 양성자성 친핵제를 친전자성 클로라이드 공급원을 포함하는 반응 혼합물에 첨가함으로써, 하이드로클로라이드가 반응 혼합물에서 생성된다는 것을 의미한다.
- [0024] 문구 "유기 용매는 아세톤, 톨루엔, $R^3C(O)OR^4$, 또는 이들의 임의의 혼합물이다" 는, 유기 용매가 아세톤, 톨루엔, $R^3C(O)OR^4$, 1 개 초과 (특히 2 또는 3 개, 및 특히 2 개) 의 상이한 $R^3C(O)OR^4$ (식 중, $R^3C(O)OR^4$ 는 R^3 , R^4 , 또는 R^3 및 R^4 모두가 다르다) 의 혼합물, 또는 아세톤, 톨루엔 및 1 개 이상 (특히 1, 2 또는 3 개, 및 특히 1 또는 2 개) 의 $R^3C(O)OR^4$ (식 중, $R^3C(O)OR^4$ 는 적용 가능한 경우, R^3 , R^4 , 또는 R^3 및 R^4 모두가 다르다) 의 임의의 혼합물이라는 것을 의미한다. 유기 용매가 혼합물인 경우, 유기 용매는 1 개 초과 (특히 2 또는 3 개, 및 특히 2 개) 의 상이한 $R^3C(O)OR^4$ (식 중, $R^3C(O)OR^4$ 는 R^3 , R^4 , 또는 R^3 및 R^4 모두가 다르다) 의 혼합물인 것이 바람직하다. 바람직한 유기 용매는 $R^3C(O)OR^4$, 및 2 개의 상이한 $R^3C(O)OR^4$ (식 중, $R^3C(O)OR^4$ 는 R^3 , R^4 , 또는 R^3 및 R^4 모두가 다르다) 의 혼합물이고; 보다 바람직하게는 $CH_3C(O)OH$, 및 $CH_3C(O)OH$ 와 $CH_3C(O)OEt$ 의 혼합물이며; 가장 바람직하게는 $CH_3C(O)OH$ (아세트산) 이다.
- [0025] "제 1 화합물의 양은 제 2 화합물의 양에 대해서 "X" 당량이다" 의 문맥에서 사용되는 바와 같은 용어 "당량" 은, 주어진 혼합물이 제 2 화합물의 양 (분자의 수와 관련된 임의의 단위로 제공됨) 에 대해서 "X" 배의 제 1 화합물의 양 (분자의 수와 관련된 임의의 단위로 제공됨) 을 함유한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "당량" 은 "물의 양은 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 12 미만 (또는 대안적으로, 값 "x" 와 값 "y" 사이) 의 당량이다" 의 문맥에서, 반응 혼합물이 화학식 (I) 의 화합물의 양 (분자의 수와 관련된 임의의 단위로 제공됨) 에 대해서 주어진 당량 범위의 물의 양 (분자의 수와 관련된 임의의 단위로 제공됨) 을 함유한다는

것을 의미한다. 예를 들어, 반응 혼합물에서의 물의 양이 화학식 (I)의 화합물의 양에 대해서 12 당량 미만인 것으로 정의되는 경우, 이것은 반응 혼합물에서의 물과 화학식 (I)의 화합물 사이의 물비가 12 대 1 미만인 것을 의미하며; 반응 혼합물에서의 물의 양이 화학식 (I)의 화합물의 양에 대해서 0.5 당량과 3.0 당량 사이인 것으로 정의되는 경우, 이것은 반응 혼합물에서의 물과 화학식 (I)의 화합물 사이의 물비가 1 대 2, 3 대 1, 또는 그 사이의 임의의 값인 것을 의미한다.

[0026] 바람직하게는, 물의 양은 화학식 (I)의 화합물의 양에 대해서 0.2 당량과 9.5 당량 사이 (보다 바람직하게는 0.5 당량과 3.0 당량 사이, 및 가장 바람직하게는 0.5 당량과 2.0 당량 사이)이다. 물의 양은 반응 혼합물에 존재하는 물의 총량, 즉, 시약, 용매, 반응 용기 및 다른 물 공급원에 존재하는 물의 양과 함께, 첨가된 물의 양을 의미하는 것으로 이해해야 한다.

[0027] 온도와 관련하여 사용되지 않는 한, 수치 "X" 앞에 놓인 용어 "약"은 본 출원에서 $X - X$ 의 10%에서 $X + X$ 의 10%까지 연장되는 간격, 특히 $X - X$ 의 5%에서 $X + X$ 의 5%까지 연장되는 간격, 및 특히 $X - X$ 의 2%에서 $X + X$ 의 2%까지 연장되는 간격을 의미한다. 특정 온도의 경우, 온도 "Y" 앞에 놓인 용어 "약"은 본 출원에서 온도 $Y - 10^\circ\text{C}$ 에서 $Y + 10^\circ\text{C}$ 까지 연장되는 간격, 특히 $Y - 5^\circ\text{C}$ 에서 $Y + 5^\circ\text{C}$ 까지 연장되는 간격, 및 특히 $Y - 3^\circ\text{C}$ 에서 $Y + 3^\circ\text{C}$ 까지 연장되는 간격을 의미한다. 실온은 약 25°C 의 온도를 의미한다.

[0028] 수치 범위를 설명하기 위해서 단어 "사이" 또는 "까지"가 사용될 때마다, 표시된 범위의 끝점이 범위에 명시적으로 포함되는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어, 온도 범위가 40°C 와 80°C 사이 (또는 40°C 내지 80°C)인 것으로 설명되는 경우, 이것은 끝점 40°C 및 80°C 가 범위에 포함된다는 것을 의미한다; 또는 변수가 1과 4 사이 (또는 1 내지 4)의 정수인 것으로 정의되는 경우, 이것은 변수가 정수 1, 2, 3 또는 4인 것을 의미한다.

[0029] 표현 %w/w는 고려되는 조성물의 총 중량과 비교한 중량%를 의미한다. 마찬가지로, 표현 v/v는 고려되는 2개의 성분의 부피비를 의미한다.

[0030] 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 용어 " (C_{x-y}) 알킬" (x 및 y 는 각각 정수이다)은 x 내지 y 개의 탄소 원자를 함유하는 상기에서 정의한 바와 같은 알킬기를 의미한다. 예를 들어, (C_{1-4}) 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. (C_{1-4}) 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec.-부틸 및 tert.-부틸이다. (C_{1-3}) 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필이다. (C_{1-2}) 알킬기의 예는 메틸 및 에틸이다. " R^1 "이 " (C_{1-4}) 알킬"기를 나타내는 경우, 용어 " (C_{1-4}) 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec.-부틸 및 tert.-부틸, 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필, 및 가장 바람직하게는 에틸을 의미한다. " R^2 "가 " (C_{1-4}) 알킬"기를 나타내는 경우, 용어 " (C_{1-4}) 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec.-부틸 및 tert.-부틸, 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필, 및 가장 바람직하게는 에틸을 의미한다. " R^3 "이 " (C_{1-2}) 알킬"기를 나타내는 경우, 용어 " (C_{1-2}) 알킬"은 메틸 및 에틸, 바람직하게는 메틸을 의미한다. " R^4 "가 " (C_{1-3}) 알킬"기를 나타내는 경우, 용어 " (C_{1-3}) 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필, 바람직하게는 메틸 및 에틸, 및 가장 바람직하게는 에틸을 의미한다.

[0031] 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 " (C_{1-3}) 알킬-C(O)Cl"은 탄소 원자를 통해 -C(O)Cl기에 부착되는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 상기에서 정의한 바와 같은 알킬기를 의미한다. 상기 기의 예는 아세틸 클로라이드 ($\text{CH}_3\text{C(O)Cl}$), 프로피오닐 클로라이드 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(O)Cl}$), 부틸릴 클로라이드 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)Cl}$) 및 이소부틸릴 클로라이드 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHC(O)Cl}$)이다. 아세틸 클로라이드 ($\text{CH}_3\text{C(O)Cl}$) 및 프로피오닐 클로라이드 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C(O)Cl}$)가 바람직하며, 아세틸 클로라이드 ($\text{CH}_3\text{C(O)Cl}$)가 가장 바람직하다.

[0032] 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 " $((C_{1-3})\text{알킬-C(O)})_2\text{O}$ "는 두 수소 원자가 모두 독립적으로 (C_{1-3}) 알킬-카르보닐-기 ($(C_{1-3})\text{알킬-C(O)-}$) (여기에서 (C_{1-3}) 알킬-기는 상기에서 정의한 바와 같다)로 대체된 물 (H_2O)을

의미한다. $((C_{1-3})\text{알킬}-C(O))_2O$ 기의 예는 아세트산 무수물, 프로피온산 무수물, 부티르산 무수물 및 이소부티르산 무수물이다. 아세트산 무수물이 바람직하다.

- [0033] 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 " $(C_{1-4})\text{알칸올}$ " 은 하나의 수소 원자가 히드록시로 대체된, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 알칸올을 의미한다. 상기 기의 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올, sec.-부탄올 및 tert.-부탄올이다. 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올이 바람직하며, 에탄올이 가장 바람직하다.
- [0034] 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 " $(C_{1-4})\text{알킬}-SH$ " 는 하나의 수소 원자가 술폰기 ($-SH$) 로 대체된, 1 내지 4 개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 알칸올을 의미한다. 상기 기의 예는 메탄티올, 에탄티올, 프로판티올, 이소프로판티올, 부탄티올, 이소부탄티올, sec.-부탄티올 및 tert.-부탄티올이다.
- [0035] 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 " $(C_{1-3})\text{알킬}-NH_2$ " 는 하나의 수소 원자가 상기에서 정의한 바와 같은 $(C_{1-3})\text{알킬}$ 기로 대체된 암모니아 (NH_3) 를 의미한다. 상기 기의 예는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노 및 이소-프로필아미노이다.
- [0036] 단독으로 또는 조합하여 사용되는 용어 " $((C_{1-3})\text{알킬})_2-NH$ " 는 2 개의 수소 원자가 독립적으로 상기에서 정의한 바와 같은 $(C_{1-3})\text{알킬}$ 기로 대체된 암모니아 (NH_3) 를 의미하며, 상기 2 개의 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 기의 예는 디메틸아미노, 메틸-에틸아미노, 메틸-n-프로필아미노, 메틸-이소-프로필아미노, 디에틸아미노, 에틸-n-프로필아미노, 에틸-이소-프로필아미노, 디-n-프로필아미노, n-프로필-이소-프로필아미노 및 디-이소-프로필아미노이다.
- [0037] 2) 추가의 구현예는 방법이 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드 (화합물 · HCl) 의 제조 방법인, 구현예 1) 에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0038] 3) 추가의 구현예는 R^1 이 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소-프로필을 나타내는, 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0039] 4) 추가의 구현예는 R^2 가 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소-프로필을 나타내는, 구현예 1) 내지 3) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0040] 5) 추가의 구현예는 R^1 및 R^2 가 동일하고, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소-프로필을 나타내는, 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0041] 6) 추가의 구현예는 R^1 및 R^2 가 모두 에틸을 나타내는, 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0042] 7) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드가 하이드로클로라이드 기체로서 반응 혼합물에 첨가되거나, 또는 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵체의 반응에 의해 동일계에서 생성되는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0043] 8) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드가 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵체의 반응에 의해 동일계에서 생성되는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0044] 9) 추가의 구현예는 친전자성 클로라이드 공급원이 카르복실산 클로라이드 (특히 $(C_{1-3})\text{알킬}-C(O)Cl$), $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3 및 PCl_5 에서 선택되는, 구현예 7) 또는 8) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0045] 10) 추가의 구현예는 친전자성 클로라이드 공급원이 $(C_{1-3})\text{알킬}-C(O)Cl$ 에서 선택되는, 구현예 7) 또는 8) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0046] 11) 추가의 구현예는 친전자성 클로라이드 공급원이 아세틸 클로라이드 ($CH_3C(O)Cl$) 인, 구현예 7) 또는 8) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0047] 12) 추가의 구현예는 양성자성 친핵체가 물, 알칸올 (특히 $(C_{1-4})\text{알칸올}$), 아민 (특히 $(C_{1-3})\text{알킬}-NH_2$) 및 티올

(특히 (C_{1-4}) 알킬-SH) 에서 선택되는, 구현예 7) 내지 11) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

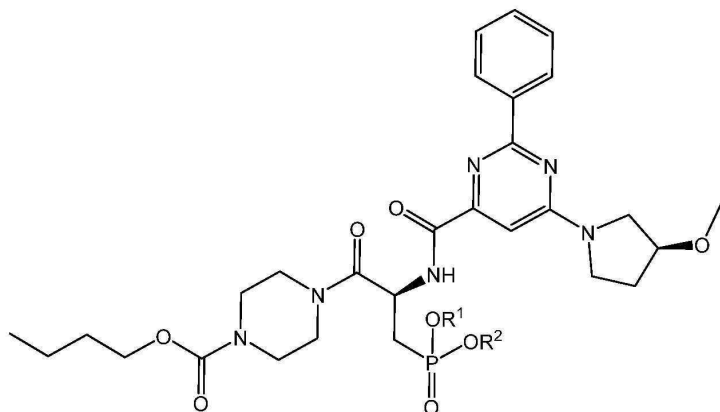
- [0048] 13) 추가의 구현예는 양성자성 친핵제가 물 및 (C_{1-4}) 알칸올 (특히 에탄올) 에서 선택되는, 구현예 7) 내지 11) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0049] 14) 추가의 구현예는 양성자성 친핵제가 (C_{1-4}) 알칸올 (특히 에탄올) 에서 선택되는, 구현예 7) 내지 11) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0050] 15) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드가 (C_{1-3}) 알킬-C(O)Cl 에서 선택되는 친전자성 클로라이드 공급원과 물 및 (C_{1-4}) 알칸올 (특히 (C_{1-4}) 알칸올) 에서 선택되는 양성자성 친핵제의 반응에 의해 동일계에서 생성되는, 구현예 7) 또는 8) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0051] 16) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드가 아세틸 클로라이드 ($CH_3C(O)Cl$) 와 에탄올의 반응에 의해 동일계에서 생성되는, 구현예 7) 또는 8) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0052] 17) 추가의 구현예는 친전자성 클로라이드 공급원 (특히 (C_{1-3}) 알킬-C(O)Cl, 및 특히 $CH_3C(O)Cl$) 의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.5 당량과 20 당량 사이인, 구현예 7) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 친전자성 클로라이드 공급원의 하한은 0.5, 0.8, 0.9 및 1.0 당량이고, 상한은 20, 10, 5.0, 3.0 및 2.0 당량이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0053] 18) 추가의 구현예는 친전자성 클로라이드 공급원 (특히 (C_{1-3}) 알킬-C(O)Cl, 및 특히 $CH_3C(O)Cl$) 의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.9 당량과 5.0 당량 사이 (특히 1.0 당량과 3.0 당량 사이) 인, 구현예 7) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0054] 19) 추가의 구현예는 친전자성 클로라이드 공급원 (특히 (C_{1-3}) 알킬-C(O)Cl, 및 특히 $CH_3C(O)Cl$) 의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 1.0 당량과 2.0 당량 사이 (특히 약 1.5 당량) 인, 구현예 7) 내지 16) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0055] 20) 추가의 구현예는 양성자성 친핵제 (특히 물 및 (C_{1-4}) 알칸올, 및 특히 에탄올) 의 양이 친전자성 클로라이드 공급원의 양에 대해서 1.0 당량과 10 당량 사이인, 구현예 7) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 양성자성 친핵제의 하한은 1.0, 1.2, 1.4 및 1.5 당량이고, 상한은 10, 5.0, 2.5 및 2.0 당량이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0056] 21) 추가의 구현예는 양성자성 친핵제 (특히 물 및 (C_{1-4}) 알칸올, 및 특히 에탄올) 의 양이 친전자성 클로라이드 공급원의 양에 대해서 1.2 당량과 5.0 당량 사이 (특히 1.4 당량과 2.5 당량 사이) 인, 구현예 7) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0057] 22) 추가의 구현예는 양성자성 친핵제 (특히 물 및 (C_{1-4}) 알칸올, 및 특히 에탄올) 의 양이 친전자성 클로라이드 공급원의 양에 대해서 1.5 당량과 2.0 당량 사이 (특히 약 1.67 당량) 인, 구현예 7) 내지 19) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0058] 23) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드가 $((C_{1-3})$ 알킬-C(O))₂O (특히 아세트산 무수물) 와 물 중의 하이드로클로라이드의 수용액의 반응에 의해 동일계에서 생성되는, 구현예 1) 내지 6) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0059] 24) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드가 하이드로클로라이드 기체로서 반응 혼합물에 첨가되는, 구현예 7) 에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0060] 25) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드 기체로서 반응 혼합물에 첨가되는; 또는 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵제의 반응에 의해 동일계에서 생성되는; 또는 $((C_{1-3})$ 알킬-C(O))₂O 와 물 중의 하이드로클로라이드의 수용액의 반응에 의해 동일계에서 생성되는 하이드로클로라이드의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.5 당량과 20 당량 사이인, 구현예 1) 내지 16), 23) 또는 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 하이드로클로라이드의 양의 하한은 0.5, 0.8, 0.9 및 1.0 당량이고, 상한은 20, 10, 5.0, 3.0 및 2.0 당량

이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.

- [0061] 26) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드 기체로서 반응 혼합물에 첨가되는; 또는 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵체의 반응에 의해 동일계에서 생성되는 하이드로클로라이드의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.9 당량과 5.0 당량 사이 (특히 1.0 당량과 3.0 당량 사이) 인, 구현예 1) 내지 16) 또는 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0062] 27) 추가의 구현예는 하이드로클로라이드 기체로서 반응 혼합물에 첨가되는; 또는 친전자성 클로라이드 공급원과 양성자성 친핵체의 반응에 의해 동일계에서 생성되는 하이드로클로라이드의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 1.0 당량과 2.0 당량 사이 (특히 약 1.5 당량) 인, 구현예 1) 내지 16) 또는 24) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0063] 28) 추가의 구현예는 유기 용매가 톨루엔, $R^3C(O)OR^4$ 또는 이들의 임의의 혼합물이고, 여기에서 R^3 은 수소 또는 (C_{1-2}) 알킬을 나타내며, R^4 는 수소 또는 (C_{1-3}) 알킬을 나타내는, 구현예 1) 내지 27) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0064] 29) 추가의 구현예는 유기 용매가 $R^3C(O)OR^4$ 또는 이의 임의의 혼합물이고, 여기에서 R^3 은 수소 또는 (C_{1-2}) 알킬을 나타내며, R^4 는 수소 또는 (C_{1-3}) 알킬을 나타내는, 구현예 1) 내지 27) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0065] 30) 추가의 구현예는 R^3 이 수소 또는 메틸 (특히 메틸) 을 나타내는, 구현예 1) 내지 29) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0066] 31) 추가의 구현예는 R^4 가 수소, 메틸 또는 에틸 (특히 수소) 을 나타내는, 구현예 1) 내지 30) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0067] 32) 추가의 구현예는 유기 용매가 아세트산 ($CH_3C(O)OH$), 메틸 아세테이트 ($CH_3C(O)OMe$) 또는 에틸 아세테이트 ($CH_3C(O)OEt$) 또는 이들의 임의의 혼합물인, 구현예 1) 내지 27) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0068] 33) 추가의 구현예는 유기 용매가 아세트산 ($CH_3C(O)OH$) 인, 구현예 1) 내지 27) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0069] 34) 추가의 구현예는 유기 용매의 부피가 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 1.5 l 와 20 l 사이인, 구현예 1) 내지 33) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 유기 용매의 부피의 하한은 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 1.5, 2.0, 2.5 및 2.8 l 이고, 상한은 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 20, 10, 5.0 및 3.3 l 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0070] 35) 추가의 구현예는 유기 용매의 부피가 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 2.0 l 와 10 l 사이 (특히 2.5 l 와 5.0 l 사이) 인, 구현예 1) 내지 33) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0071] 36) 추가의 구현예는 유기 용매의 부피가 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 2.5 l 와 3.3 l 사이 (특히 약 2.9 l) 인, 구현예 1) 내지 33) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0072] 37) 추가의 구현예는 유기 용매에서의 화학식 (I) 의 화합물의 농도가 20 %w/w 와 30 %w/w 사이 (특히 약 25 %w/w) 인, 구현예 1) 내지 33) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0073] 38) 추가의 구현예는 물의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.2 당량과 9.5 당량 사이인, 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 물의 양의 하한은 0.2, 0.3, 0.5 및 0.8 당량이고, 상한은 9.5, 5.0, 3.0 및 2.0 당량이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0074] 39) 추가의 구현예는 물의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.3 과 5.0 사이 (특히 0.5 와 3.0 사이) 의 당량인, 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0075] 40) 추가의 구현예는 물의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.5 와 2.0 사이 (특히 0.8 과 2.0 사이) 의 당량인, 구현예 1) 내지 37) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0076] 41) 추가의 구현예는 상기 방법이 하기 화학식 (I)



[0077]

[0078] 화학식 (I)

[0079] (식 중, R^1 및 R^2 는 동일하고, 메틸 또는 에틸을 나타낸다)

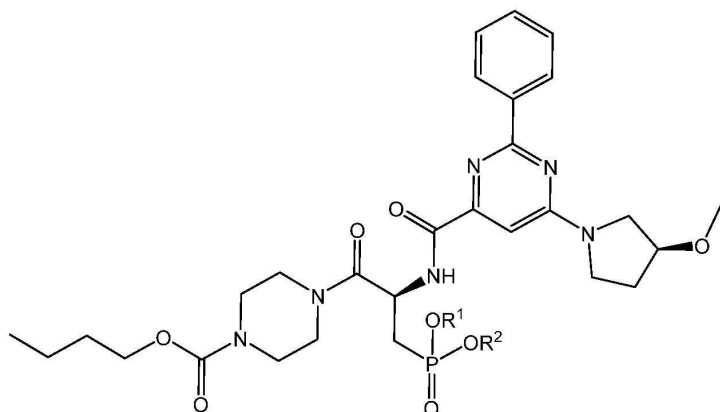
[0080] 의 화합물을 유기 용매 및 물을 포함하는 혼합물 중에서 하이드로클로라이드와 반응시키는 것을 포함하고,

[0081] 여기에서, 하이드로클로라이드는 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 1.0 과 3.0 사이 (특히 1.0 과 2.0 사이) 의 당량의 양으로 하이드로클로라이드 기체로서 반응 혼합물에 첨가되고;

[0082] 여기에서, 유기 용매는 아세트산, 메틸 아세테이트 ($CH_3C(O)OMe$) 또는 에틸 아세테이트 ($CH_3C(O)OEt$) 또는 이들의 임의의 혼합물 (특히 아세트산) 이고, 유기 용매에서의 화학식 (I) 의 화합물의 농도는 10 %w/w 와 40 %w/w 사이 (특히 20 %w/w 와 30 %w/w 사이) 이며;

[0083] 여기에서, 물의 양은 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.3 과 5.0 사이 (특히 0.5 와 3.0 사이) 의 당량인, 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0084] 42) 추가의 구현예는 상기 방법이 하기 화학식 (I)



[0085]

[0086] 화학식 (I)

[0087] (식 중, R^1 및 R^2 는 동일하고, 메틸 또는 에틸을 나타낸다)

[0088] 의 화합물을 유기 용매 및 물을 포함하는 혼합물 중에서 하이드로클로라이드와 반응시키는 것을 포함하고,

[0089] 여기에서, 하이드로클로라이드는 (C_{1-3})알킬- $C(O)Cl$ (특히 $CH_3C(O)Cl$) 과 (C_{1-4})알칸올 (특히 에탄올) 의 반응에 의해 동일계에서 생성되고, 동일계에서 생성되는 하이드로클로라이드의 양은 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 1.0 과 3.0 사이 (특히 1.0 과 2.0 사이) 의 당량이며;

- [0090] 여기에서 유기 용매는 아세트산, 메틸 아세테이트 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OMe}$) 또는 에틸 아세테이트 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OEt}$) 또는 이들의 임의의 혼합물 (특히 아세트산) 이고, 유기 용매에서의 화학식 (I) 의 화합물의 농도는 10 %w/w 와 40 %w/w 사이 (특히 20 %w/w 와 30 %w/w 사이) 이며;
- [0091] 여기에서, 물의 양은 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.3 과 5.0 사이 (특히 0.5 와 3.0 사이) 의 당량인, 구현예 1) 또는 2) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0092] 43) 추가의 구현예는 R^1 및 R^2 가 모두 동일하고, 에틸을 나타내는, 구현예 41) 또는 42) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0093] 44) 추가의 구현예는 유기 용매가 아세트산이고, 유기 용매에서의 화학식 (I) 의 화합물의 농도가 20 %w/w 와 30 %w/w 사이인, 구현예 41) 내지 43) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0094] 45) 추가의 구현예는 유기 용매에서의 화학식 (I) 의 화합물의 농도가 약 25 %w/w 인, 구현예 41) 내지 44) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0095] 46) 추가의 구현예는 물의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.8 당량과 2.0 당량 사이인, 구현예 41) 내지 45) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0096] 47) 추가의 구현예는 반응이 20 °C 와 40 °C 사이의 온도에서 수행되는, 구현예 1) 내지 46) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 반응 온도의 하한은 20 °C, 23 °C, 25 °C 및 27 °C 이고, 상한은 40 °C, 37 °C, 35 °C 및 33 °C 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0097] 48) 추가의 구현예는 반응이 25 °C 와 35 °C 사이 (특히 27 °C 와 33 °C 사이) 의 온도에서 수행되는, 구현예 1) 내지 46) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0098] 49) 추가의 구현예는 반응 혼합물이 3 시간 이상의 교반 시간 동안 (특히 약 4 시간 동안) 교반한 후에 화합물 ·HCl 의 시딩 결정으로 처리되는, 구현예 1) 내지 48) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0099] 용어 "교반 시간" 은 마지막 시약/반응물을 반응 혼합물에 첨가한 후, 시딩 결정이 첨가되는 시간까지의 시간을 의미한다. 바람직하게는, 교반 시간은 3 시간과 8 시간 사이, 보다 바람직하게는 3.5 시간과 5 시간 사이, 및 가장 바람직하게는 약 4 시간이다.
- [0100] 바람직하게는, 화합물 ·HCl 의 시딩 결정은 WO 2018/055016 에 기재된 바와 같은 결정질 형태 2 또는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 (I) 이다.
- [0101] 50) 추가의 구현예는 화합물 ·HCl 의 시딩 결정이 WO 2018/055016 에 기재된 바와 같은 결정질 형태 2 인, 구현예 49) 에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0102] 결정질 형태 2 의 시딩 결정은, 예를 들어 WO 2018/055016 에 기재된 방법 또는 본원에 기재된 방법으로부터 수득될 수 있다.
- [0103] 시딩 결정은 또한 내부 시딩에 의해, 즉, 반응 혼합물로부터 샘플을 제거하고, 항-용매 (특히 에틸 아세테이트) 를 샘플에 첨가하고, 수득된 현탁액을 반응 혼합물에 다시 첨가함으로써 수득될 수 있다. 바람직하게는, 샘플 1 g 당 2.0 내지 4.0 mL (가장 바람직하게는 약 2.5 mL) 의 에틸 아세테이트가 샘플에 첨가된다.
- [0104] 51) 추가의 구현예는 시딩 결정의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.1 %w/w 와 2.0 %w/w 사이인, 구현예 49) 또는 50) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 시딩 결정의 양의 하한은 0.1, 0.2 및 0.3 %w/w 이고, 상한은 2.0, 1.0 및 0.6 %w/w 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0105] 52) 추가의 구현예는 시딩 결정의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.1 %w/w 와 1.0 %w/w 사이 (특히 0.1 %w/w 와 0.6 %w/w 사이) 인, 구현예 49) 또는 50) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0106] 53) 추가의 구현예는 시딩 결정의 양이 화학식 (I) 의 화합물의 양에 대해서 0.2 %w/w 와 0.6 %w/w 사이인, 구현예 49) 또는 50) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0107] 54) 추가의 구현예는 항-용매가 반응 혼합물에 첨가되고, 항-용매는 톨루엔, 아세톤, 에틸 아세테이트 (특히 아세톤 또는 에틸 아세테이트), 또는 이들의 임의의 혼합물에서 선택되는, 구현예 1) 내지 53) 중 어느 하나에 따

른 방법에 관한 것이다.

- [0108] 55) 추가의 구현예는 항-용매가 에틸 아세테이트인, 구현예 54) 에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0109] 56) 추가의 구현예는 첨가된 항-용매 (특히 에틸 아세테이트) 의 부피가 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 3.0 l 와 15 l 사이인, 구현예 54) 또는 55) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 항-용매의 부피의 하한은 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 3.0, 3.5, 4.0 및 4.5 l 이고, 상한은 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 15, 10, 7.0 및 6.0 l 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0110] 57) 추가의 구현예는 첨가된 항-용매 (특히 에틸 아세테이트) 의 부피가 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 3.5 l 와 7.0 l 사이인, 구현예 54) 또는 55) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0111] 58) 추가의 구현예는 첨가된 에틸 아세테이트 (항-용매) 의 부피가 화학식 (I) 의 화합물 1 kg 당 4.0 l 와 6.0 l 사이 (특히 약 5.0 l) 인, 구현예 54) 또는 55) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0112] 59) 추가의 구현예는 항-용매가 1 시간 내지 5 시간 내에 (특히 1.5 시간 내지 3 시간 내에) 반응 혼합물에 첨가되는, 구현예 1) 내지 58) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0113] 60) 추가의 구현예는 수득된 침전물을 여과하고 건조시켜 (또는 여과하고, 항-용매 (특히 에틸 아세테이트) 로 세정하고, 건조시켜) 고체 형태의 화합물 · HCl (이하, "침전된 화합물 · HCl" 이라고도 함) 을 생성하는, 구현예 1) 내지 59) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0114] 약 30 °C 에서 물 (약 2 당량) 의 존재하에 아세트산 (약 3 vol) 중에서 화학식 (I) 의 화합물과 아세틸 클로라이드 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, 약 1.5 당량) 및 에탄올 (약 2.5 당량) 의 반응은 교반, 결정질 형태 2 (WO 2018/055016 에 기재된 바와 같음) 의 화합물 · HCl 로 시딩, 에틸 아세테이트 (약 5 vol) 로 처리, 여과, 에틸 아세테이트로 세정 및 건조 후에, 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl 을 생성한다.
- [0115] 61) 추가의 구현예는 방법이 침전된 화합물 · HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl) 을 아세톤과 물의 혼합물로부터 재결정화시키는 단계를 추가로 포함하는, 구현예 1) 내지 60) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0116] 62) 추가의 구현예는 침전된 화합물 · HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl) 이 35 °C 와 65 °C 사이의 온도에서 침전된 화합물 · HCl 1 kg 당 3.0 l 와 25 l 사이의 부피의 아세톤과 물의 혼합물에 용해되는, 구현예 61) 에 따른 방법에 관한 것이다. 아세톤/물 혼합물의 부피의 하한은 침전된 화합물 · HCl 1 kg 당 3.0, 3.2, 3.4 및 3.5 l 이고, 상한은 침전된 화합물 · HCl 1 kg 당 25, 10, 7.0 및 5.0 l 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다. 온도의 하한은 35 °C, 40 °C 및 45 °C 이고, 상한은 65 °C, 60 °C 및 55 °C 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0117] 바람직하게는, 침전된 화합물 · HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl) 은 각각의 온도 (예컨대, 35 °C 와 65 °C 사이의 온도) 로 예열된 아세톤과 물의 혼합물에 첨가된다.
- [0118] 63) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물의 부피가 침전된 화합물 · HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl) 1 kg 당 3.2 l 와 7.0 l 사이인, 구현예 62) 에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0119] 64) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물의 부피가 침전된 화합물 · HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl) 1 kg 당 3.4 l 와 5.0 l 사이 (특히 3.5 ± 0.1 l) 인, 구현예 62) 에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0120] 65) 추가의 구현예는 온도가 40 °C 와 60 °C 사이인, 구현예 62) 내지 64) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0121] 66) 추가의 구현예는 온도가 45 °C 와 55 °C 사이 (특히 50 ± 2 °C) 인, 구현예 62) 내지 64) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0122] 67) 추가의 구현예는 아세톤과 물 사이의 비율이 2:1 v/v 와 20:1 v/v 사이인, 구현예 61) 내지 66) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 아세톤과 물 사이의 비율의 하한은 2:1 v/v, 5:2 v/v, 3:1 v/v 및 7:2 v/v 이고, 상한은 20:1 v/v, 10:1 v/v, 7:1 v/v 및 5:1 v/v 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.

- [0123] 67) 추가의 구현예는 아세톤과 물 사이의 비율이 3:1 v/v 와 7:1 v/v 사이인, 구현예 61) 내지 66) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0124] 68) 추가의 구현예는 아세톤과 물 사이의 비율이 7:2 v/v 와 7:1 v/v 사이 (특히 7:2 v/v 와 5:1 v/v 사이) 인, 구현예 61) 내지 66) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0125] 69) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 의 용액을 아세톤으로 희석하고/거나 25 °C 와 55 °C 사이의 온도에서 화합물·HCl 의 시딩 결정으로 처리하는, 구현예 61) 내지 68) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 온도의 하한은 25 °C 및 30 °C 이고, 상한은 55 °C, 45 °C 및 35 °C 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0126] 용액을 아세톤으로 희석하고 시딩 결정으로 처리하는 경우, 용액을 아세톤으로 희석하기 전에 시딩 결정을 첨가할 수 있거나, 또는 시딩 결정을 첨가하기 전에 용액을 아세톤으로 희석할 수 있는 것으로 이해해야 한다. 바람직하게는, 아세톤으로 희석하기 전에, 시딩 결정을 첨가한다.
- [0127] 70) 추가의 구현예는 아세톤으로 희석 및/또는 화합물·HCl 의 시딩 결정으로 처리 동안에, 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 의 용액의 온도가 25 °C 와 35 °C 사이 (특히 30 °C $\pm$ 2 °C) 인, 구현예 69) 에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0128] 71) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 의 용액을 아세톤으로 희석하고, 화합물·HCl 의 시딩 결정으로 처리하는, 구현예 69) 또는 70) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0129] 72) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 의 용액을 먼저 아세톤으로 희석한 후, 화합물·HCl 의 시딩 결정으로 처리하는, 구현예 69) 내지 71) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0130] 73) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 의 용액을 먼저 화합물·HCl 의 시딩 결정으로 처리한 후, 아세톤으로 희석하는, 구현예 69) 내지 71) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0131] 74) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 의 용액을 침전된 화합물·HCl 1 kg 당 6.0 l 와 20 l 사이의 양으로 아세톤으로 처리하는, 구현예 69) 내지 73) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 아세톤의 양의 하한은 침전된 화합물·HCl 1 kg 당 6.0, 8.0 및 10 l 이고, 상한은 침전된 화합물·HCl 1 kg 당 20, 17 및 14 l 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0132] 75) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 의 용액을 침전된 화합물·HCl 1 kg 당 8.0 l 와 17 l 사이 (특히 10 l 와 14 l 사이) 의 양으로 아세톤으로 희석하는, 구현예 69) 내지 73) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0133] 76) 추가의 구현예는 아세톤의 총 부피 (즉, 침전된 화합물·HCl 의 용해에 사용되는 아세톤/물 혼합물에서의 아세톤의 부피와 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl 의 용액의 희석에 사용되는 아세톤의 부피의 합계) 가 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 1 kg 당 12 l 와 35 l 사이인, 구현예 69) 내지 75) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 아세톤의 총 부피의 하한은 침전된 화합물·HCl 1 kg 당 12, 13.5 및 15 l 이고, 상한은 침전된 화합물·HCl 1 kg 당 35, 25, 20 및 17 l 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.
- [0134] 77) 추가의 구현예는 아세톤의 총 부피가 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 1 kg 당 13.5 l 와 20 l 사이 (특히 15 l 와 20 l 사이) 인, 구현예 69) 내지 75) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0135] 78) 추가의 구현예는 아세톤의 총 부피가 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 1 kg 당 15 l 와 17 l 사이인, 구현예 69) 내지 75) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.
- [0136] 79) 추가의 구현예는 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I) 의 화합물·HCl) 의 용액의 희석이 1 시간 내지 10 시간 (특히 3 시간 내지 6 시간, 및 특히 3 시간 내지 4 시간 사이) 내에 수

행되는, 구현예 69) 내지 78) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0137] 80) 추가의 구현예는 화합물·HCl의 시딩 결정이 WO 2018/055016에 기재된 바와 같은 화합물·HCl의 결정질 형태 2인, 구현예 69) 내지 79) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0138] 81) 추가의 구현예는 화합물·HCl의 시딩 결정 (특히 WO 2018/055016에 기재된 바와 같은 결정질 형태 2의 화합물·HCl)의 양이 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I)의 화합물·HCl)의 양에 대해서 0.05 %w/w와 5.0 %w/w사이인, 구현예 69) 내지 80) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 시딩 결정의 양의 하한은 0.05, 0.1, 0.2 및 0.4 %w/w이고, 상한은 5.0, 2.0, 1.0 및 0.6 %w/w이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.

[0139] 결정질 형태 2의 시딩 결정은, 예를 들어 WO 2018/055016에 기재된 방법으로부터, 또는 본원에 기재된 방법으로부터 획득될 수 있다. 시딩 결정은 또한 내부 시딩에 의해, 즉, 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I)의 화합물·HCl)의 용액으로부터 샘플을 제거하고, 용액을 아세톤에 첨가하고, 획득된 현탁액을 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl의 용액에 다시 첨가함으로써 획득될 수 있다. 샘플 1 mL당 바람직하게는 5 내지 40 mL (보다 바람직하게는 10 내지 20 mL, 및 가장 바람직하게는 약 15 mL)의 아세톤이 RT에서 내부 시딩에 사용된다.

[0140] 82) 추가의 구현예는 시딩 결정의 양이 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I)의 화합물·HCl)의 양에 대해서 0.1 %w/w와 2.0 %w/w사이 (특히 0.4 %w/w와 2.0 %w/w사이)인, 구현예 81)에 따른 방법에 관한 것이다.

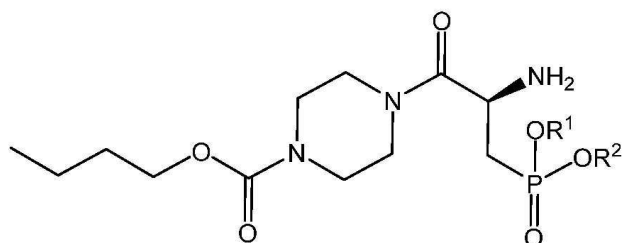
[0141] 83) 추가의 구현예는 시딩 결정의 양이 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I)의 화합물·HCl)의 양에 대해서 0.2 %w/w와 1.0 %w/w사이 (특히 0.4 %w/w와 0.6 %w/w사이)인, 구현예 81)에 따른 방법에 관한 것이다.

[0142] 84) 추가의 구현예는 혼합물 (특히 아세톤으로 희석 및/또는 화합물·HCl의 시딩 결정으로 처리 후에, 아세톤과 물의 혼합물 중의 침전된 화합물·HCl (특히 결정질 형태 (I)의 화합물·HCl)의 용액으로부터 획득된 현탁액)을 0 °C와 20 °C사이 (특히 0 °C와 10 °C사이)의 온도로 냉각하고, 침전물을 분리하고, 임의로 아세톤으로 세정하는, 구현예 61) 내지 83) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 모액으로부터 침전물의 분리는 여과 (바람직함) 또는 원심분리와 같은, 액체로부터 고체의 분리에 적합한 임의의 수단에 의해 수행될 수 있다.

[0143] "침전물을 분리하고, 임의로 아세톤으로 세정한다"의 문맥에서 사용되는 바와 같은 용어 "임의로"는, 침전물을 아세톤으로 세정하는 단계가 상기 방법에 존재할 수 있거나 또는 존재하지 않을 수 있다는 것을 의미한다.

[0144] 85) 추가의 구현예는 분리된 침전물에서의 물 함량이 4.0 %w/w와 8.2 %w/w사이 (바람직하게는 5.0 %w/w와 7.0 %w/w사이)가 될 때까지 분리된 침전물을 진공하에서 건조시키는, 구현예 84)에 따른 방법에 관한 것이다. 물 함량은 칼 피셔 (Karl Fischer) 적정에 의해 측정될 수 있다. 획득된 생성물은 WO 2018/055016에 기재된 바와 같은 결정질 형태 2의 화합물·HCl이다.

[0145] 86) 추가의 구현예는 상기 방법이 하기 화학식 (II)

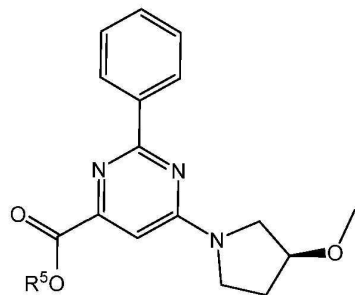


[0146]

[0147] 화학식 (II)

[0148] (식 중, R¹ 및 R²는 서로 독립적으로 (C₁₋₄)알킬을 나타낸다)

[0149] 의 화합물을 하기 화학식 (III)



[0150]

[0151] 화학식 (III)

[0152] (식 중, R^5 는 수소, 나트륨 또는 칼륨 (특히 나트륨) 을 나타낸다)

[0153] 의 화합물과 반응시켜 화학식 (I) 의 화합물을 생성하는 것을 추가로 포함하는, 구현예 1) 내지 85) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0154] 87) 추가의 구현예는 R^1 및 R^2 가 모두 에틸을 나타내는, 구현예 86) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0155] 88) 추가의 구현예는 R^5 가 나트륨을 나타내는, 구현예 86) 또는 87) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

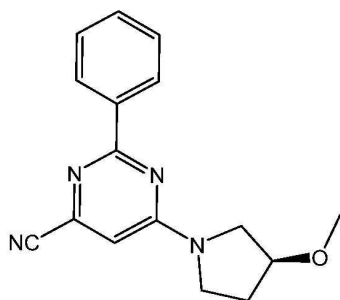
[0156] 바람직하게는, 화학식 (III) 의 화합물은 3수화물 형태와 같은 수화물 형태의 나트륨 염 (R^5 는 나트륨을 나타낸다) 으로서 사용된다.

[0157] 89) 추가의 구현예는 반응이 EDC 와 HOBt 의 혼합물의 존재하에서 수행되는, 구현예 86) 내지 88) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0158] 90) 추가의 구현예는 반응이 THF, 톨루엔 및 물 (특히 THF 및 물) 중 2 또는 3 종에서 선택되는 용매의 혼합물 중에서 수행되는, 구현예 86) 내지 89) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0159] 91) 추가의 구현예는 반응이 4.5 와 6.0 사이 (특히 4.8 과 5.5 사이) 의 pH 값에서 수행되는, 구현예 86) 내지 90) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0160] 화학식 (III) 의 화합물은 하기 화학식 (IV) 의 화합물과 2-프로판올 중 수산화 나트륨의 수용액의 반응에 의해 수득될 수 있다.

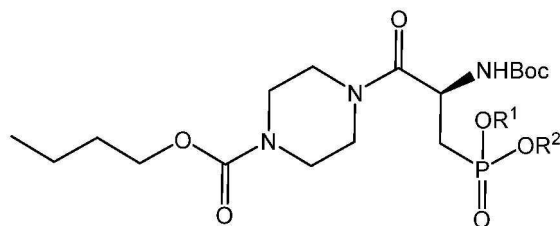


[0161]

[0162] 화학식 (IV)

[0163] 반응은 승온에서 (예를 들어, 약 80 °C 에서) 수행될 수 있으며, 화학식 (III) 의 화합물은 결정화 (예를 들어, 약 80 °C 에서 약 20 °C 로 냉각) 에 의해 단리할 수 있다. 바람직하게는, 반응 혼합물은 약 80 °C 에서 약 20 °C 로 서서히 (4 h 이상) 냉각하여 수득된 결정의 여과성을 향상시킬 수 있다. 예를 들어, 반응 혼합물은 2 h 이내에 약 80 °C 에서 약 50 °C 로 냉각하고, 약 50 °C 에서 추가로 30 min 동안 유지하고, 4 h 이내에 약 20 °C 로 추가로 냉각할 수 있다. 수득된 결정은 톨루엔으로 세정하고, 건조시킬 수 있다.

[0164] 91) 추가의 구현예는 상기 방법이 하기 화학식 (V)



[0165]

[0166] 화학식 (V)

[0167] (식 중, R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로 (C_{1-4})알킬을 나타낸다)

[0168] 의 화합물을 TFA 와 반응시켜 화학식 (II) 의 화합물을 생성하는 것을 추가로 포함하는, 구현예 1) 내지 90) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0169] 92) 추가의 구현예는 R^1 및 R^2 가 모두 에틸을 나타내는, 구현예 91) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0170] 93) 추가의 구현예는 톨루엔 중 화학식 (V) 의 화합물의 용액이 30 °C 와 60 °C 사이의 온도에서 TFA 에 첨가되는, 구현예 91) 또는 92) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 온도의 하한은 30 °C, 35 °C 및 40 °C 이고, 상한은 60 °C, 55 °C 및 50 °C 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.

[0171] 94) 추가의 구현예는 톨루엔 중 화학식 (V) 의 화합물의 용액이 40 °C 와 50 °C 사이 (특히 약 45 °C) 의 온도에서 TFA 에 첨가되는, 구현예 91) 또는 92) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

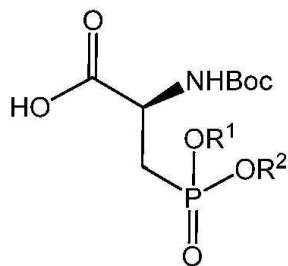
[0172] 95) 추가의 구현예는 톨루엔 중의 용액에서의 화학식 (V) 의 화합물의 양이 50 %w/w 와 85 %w/w 사이인, 구현예 93) 또는 94) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. 톨루엔 중의 용액에서의 화학식 (V) 의 화합물의 양의 하한은 50 %w/w, 60 %w/w 및 70 %w/w 이고, 상한은 85 %w/w 및 80 %w/w 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.

[0173] 96) 추가의 구현예는 톨루엔 중의 용액에서의 화학식 (V) 의 화합물의 양이 60 %w/w 와 85 %w/w 사이 (특히 약 70 %w/w) 인, 구현예 93) 또는 94) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0174] 97) 추가의 구현예는 TFA 의 부피가 화학식 (V) 의 화합물 1 kg 당 0.5 l 와 1.5 l 사이인, 구현예 91) 내지 96) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다. TFA 의 부피의 하한은 화학식 (V) 의 화합물 1 kg 당 0.5, 0.7 및 0.9 l 이고, 상한은 화학식 (V) 의 화합물 1 kg 당 1.5, 1.3 및 1.1 l 이다. 각각의 하한은 각각의 상한과 조합될 수 있는 것으로 이해해야 한다. 따라서, 모든 조합이 여기에 개시되어야 한다.

[0175] 98) 추가의 구현예는 TFA 의 부피가 화학식 (V) 의 화합물 1 kg 당 0.7 l 와 1.3 l 사이 (특히 약 1.0 l) 인, 구현예 91) 내지 96) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0176] 99) 추가의 구현예는 상기 방법이 하기 화학식 (VI)

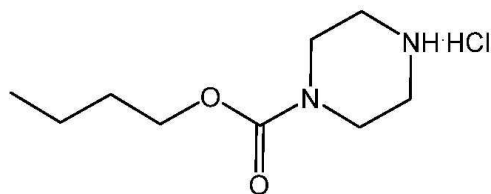


[0177]

[0178] 화학식 (VI)

[0179] (식 중, R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로 (C_{1-4})알킬을 나타낸다)

[0180] 의 화합물을 하기 화학식 (VII)



[0181]

[0182] 화학식 (VII)

[0183] 의 화합물과 반응시켜 화학식 (V) 의 화합물을 생성하는 것을 추가로 포함하는, 구현예 1) 내지 98) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0184] 100) 추가의 구현예는 R¹ 및 R² 가 모두 에틸을 나타내는, 구현예 99) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0185] 101) 추가의 구현예는 반응이 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2^{λ5},4^{λ5},6^{λ5}-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥사이드 (T3P), 또는 EDC 와 HOBt 의 혼합물의 존재하에서 수행되는, 구현예 99) 또는 100) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0186] 102) 추가의 구현예는 반응이 에틸 아세테이트, 톨루엔, 및 THF 와 물의 혼합물에서 선택되는 용매 중에서 수행되는, 구현예 99) 내지 101) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0187] 103) 추가의 구현예는 반응이 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2^{λ5},4^{λ5},6^{λ5}-트리옥사트리포스피란 2,4,6-트리옥사이드 (T3P) 의 존재하에서, 및 에틸 아세테이트 및 톨루엔 (특히 톨루엔) 에서 선택되는 용매 중에서 수행되는, 구현예 99) 또는 100) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0188] 104) 추가의 구현예는 용매의 부피가 화학식 (VI) 의 화합물 1 kg 당 3.5 l 와 7.5 l 사이 (특히 약 3.9 l) 인, 구현예 102) 또는 103) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0189] 105) 추가의 구현예는 톨루엔 중 T3P (특히 화학식 (VI) 의 화합물) 의 양에 대해서 약 1.03 당량의 양의 T3P) 의 용액이 톨루엔 중 화학식 (VI) 의 화합물, 화학식 (VII) 의 화합물 (특히 화학식 (VI) 의 화합물) 의 양에 대해서 약 1.03 당량의 양의 화학식 (VII) 의 화합물) 및 트리에틸아민 (특히 화학식 (VI) 의 화합물) 의 양에 대해서 약 3.5 당량의 양의 트리에틸아민) 의 혼합물에 첨가되는, 구현예 99) 내지 104) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0190] 106) 추가의 구현예는 반응이 -5 °C 와 25 °C 사이 (특히 10 °C 와 20 °C 사이) 의 온도에서 수행되는, 구현예 99) 내지 105) 중 어느 하나에 따른 방법에 관한 것이다.

[0191] 107) 본 발명의 추가의 구현예는 하기의 굴절각 2θ: 5.7° , 5.9° 및 12.9° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드 (화합물 · HCl) 의 결정질 형태 (I) 에 관한 것이다.

[0192] 구현예 107) 에 따른 결정질 형태는 염산 (하이드로클로라이드) 염 형태의 화합물 · HCl 을 포함하는 것으로 이해된다. 더욱이, 상기 결정질 형태는 비-배위된 및/또는 배위된 용매 (특히 비-배위된 및/또는 배위된 물) 를 포함할 수 있다. 배위된 용매 (특히 배위된 물) 는 본원에서 결정질 용매화물 (특히 결정질 수화물) 에 대한 용어로 사용된다. 의심의 여지를 피하기 위해, 본 출원에서 용어 "결정질 수화물" 은 비-화학양론적 수화물을 포함한다. 마찬가지로, 비-배위된 용매는 본원에서 물리적으로 수착된 또는 물리적으로 포획된 용매에 대한 용어로 사용된다 (Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates 에 따른 정의).

[0193] 108) 또다른 구현예는 하기의 굴절각 2θ: 5.1° , 5.7° , 5.9° , 11.0° 및 12.9° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램에서의 피크의 존재를 특징으로 하는, 구현예 107) 에 따른 화합물 · HCl 의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0194] 109) 또다른 구현예는 하기의 굴절각 2θ: 3.7° , 5.1° , 5.7° , 5.9° , 11.0° , 12.9° , 15.2° , 18.3° , 20.2° 및 21.0° 에서 X-선 분말 회절 다이어그램에서의 피크의 존재를 특징으로 하는, 구현예 107) 에 따른

화합물 · HCl 의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0195] 110) 또다른 구현에는 본질적으로 도 1 에 도시한 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 구현예 107) 에 따른 화합물 · HCl 의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0196] **본문에서 사용된 약어 및 용어**

[0197] 약어:

[0198] 명세서 및 실시예 전체에 걸쳐 하기의 약어가 사용된다:

[0199] Ac 아세틸

[0200] AcCl 아세틸 클로라이드

[0201] AcOH 아세트산

[0202] AcOEt 에틸 아세테이트

[0203] AcOMe 메틸 아세테이트

[0204] aq 수성

[0205] Boc tert.-부틸옥시카르보닐

[0206] dba 디벤질리덴아세톤

[0207] DCM 디클로로메탄

[0208] EDC N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드 하이드로클로라이드

[0209] eq. 당량

[0210] Et 에틸

[0211] h 시간

[0212] HOBt 히드록시벤조트리아졸

[0213] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0214] IPA 2-프로판올

[0215] IPAc 이소프로필 아세테이트

[0216] IPC 공정 제어에서

[0217] JT 재킷 온도

[0218] M 몰 농도

[0219] Me 메틸

[0220] min 분

[0221] NMP 1-메틸-2-피롤리돈

[0222] NMR 핵 자기 공명

[0223] org. 유기

[0224] o.t. 이론적인

[0225] RT 실온

[0226] % a/a 면적비로 결정된 백분율

[0227] T3P 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2^{λ5},4^{λ5},6^{λ5}-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드

[0228] THF 테트라히드로푸란

[0229] TFA 트리플루오로아세트산

[0230] TMSBr 트리메틸실릴 브로마이드

[0231] vol 1 vol 은 참조 출발 물질 1 kg 당 1 L 용매를 의미한다

[0232] 실험 부분

[0233] X-선 분말 회절 분석 (XRPD)

[0234] X-선 분말 회절 패턴은 반사 모드 (커플링된 2 개의 θ/θ) 로 작동하는 Lynxeye 검출기가 장착된 Bruker D8 Advance X-선 회절계에서 수집하였다. 전형적으로, Cu X-선 튜브는 40 kV/40 mA 에서 작동하였다. 2θ 에서 $3 - 50^\circ$ 의 스캐닝 범위에 걸쳐 0.02° (2θ) 의 스텝 크기 및 76.8 sec 의 스텝 시간을 적용하였다. 발산 슬릿은 고정된 샘플 조명 (가변 슬릿 크기) 으로 설정하였으며, 산란 방지 슬릿은 0.3° 로 설정하였다. 분말을 깊이 0.5 mm 의 규소 단결정 샘플 홀더에 약간 밀어 넣고, 측정 동안에 샘플을 자체 평면에서 회전시켰다. 회절 데이터는 Cu Ka ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) 방사선을 사용하여 보고된다. 일반적으로 종래에 기록된 X-선 분말 회절 패턴의 경우와 마찬가지로, 본원에서 제공된 바와 같은 2 θ 값의 정확도는 $\pm 0.1 - 0.2^\circ$ 의 범위이다.

[0235] 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)

[0236] HPLC 시스템: 온라인 탈기 장치, 저압 4차 펌프, 자동 샘플러, 온도 제어 컬럼 구획 및 다이오드 어레이 검출기가 장착된 Agilent 1100/1200/1260 시리즈 시스템

[0237] 유속: 1.0 mL/min

[0238] 컬럼 온도: 15°C

[0239] 자동 샘플러 온도: $5 \pm 1^\circ\text{C}$

[0240] 주입 부피: 10 μL

[0241] 컬럼: Agilent Zorbax SB C18, $150 \times 4.6 \text{ mm}$, 3.5 μm

[0242] 파장: 263 nm

[0243] 용매 A: 물/메탄올/TFA 95:5:0.5 v/v/v

[0244] 용매 B: 물/메탄올/TFA 5:95:0.5 v/v/v

[0245] 구배:

시간 (min)	% 용매 A	% 용매 B
0.0	50	50
30	5.0	95
31	50	50
35	50	50

[0246]

[0247] 피크 표:

	체류 시간 [min]	상대적 체류 시간
화합물·HCl	16.65	1.00
가수분해 생성물	4.83	0.29

[0248]

[0249] 실시예 1:

[0250] (S)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르보니트릴의 합성:

[0251] 100 mL 슈랭크 튜브를 질소로 3 회 플라싱하였다. 튜브에 NMP (30.0 ml, 1.5 vol) 를 충전하고, NMP 를 3 사이클 (진공/질소) 로 탈기시키고, Pd₂dba₃ (0.38 g, 0.41 mmol, 0.006 eq.) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (0.57 g, 1.04 mmol, 0.015 eq.) 을 첨가하고, 혼합물을 $JT \leq 30^\circ\text{C}$ 에서 3 사이클 (진공/질소) 로 다시

탈기시켰다. 그 후, 혼합물을 통해 15 min 동안 질소를 버블링하고, 이어서 용액을 20-30 °C 에서 30 min 동안 교반하였다.

[0252] 500 mL 반응기에서, (S)-4-클로로-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘 (20.0 g, 69.02 mmol, 1.00 eq.), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4.46 g, 37.96 mmol, 0.55 eq.), 톨루엔 (60 mL, 3.0 vol) 및 NMP (30 mL, 1.5 vol) 를 충전하였다. 얇은 슬러리를 $\text{JT} \leq 30^\circ\text{C}$ 에서 3 사이클 (진공/질소) 로 탈기시켰다. 그 후, 혼합물을 통해 15 min 동안 질소를 버블링하고, 이어서 용액을 20-30 °C 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 80-115 °C (목표: 110 °C) 로 가온시키고, 촉매 용액을 80-115 °C (목표: 110 °C) 에서 2 h 에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 105-115 °C (목표: 110 °C) 에서 30 min 동안 교반하였다.

[0253] 500 mL 반응기에서, 톨루엔 (200.0 mL, 10.0 vol), 암모니아 25 % (44.0 mL, 2.2 vol) 및 물 (100.0 mL, 5.0 vol) 을 충전하고, 30-40 °C 에서 교반하고, 반응 혼합물을 30-40 °C 에서 이 에멀전에 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 에멀전을 30-40 °C 에서 30 min 동안 교반하고, 이어서 5 min 동안 상을 분리하였다. 이어서, 유기 상을 이전에 제조한 N-아세틸-L-시스테인 (5.6 g, 34.32 mmol, 0.5 eq.), 소다 (8.0 g, 66.04 mmol, 0.96 eq.) 및 물 (100.0 mL, 5.0 vol) 의 용액 (제조 동안에 기체 형성!) 으로 25-35 °C 에서 30 min 동안 3 회 추출하고, 5 min 동안 상을 분리하였다. 그 후, 유기 상을 30-35 °C 에서 물 (100.0 mL, 5.0 vol) 로 2 회 추출하고, 5 min 동안 상을 분리하였다. 이어서, 유기 상을 감압 (전형적으로: 150-300 mbar) 하에 40-60 °C 에서 5.0 vol 까지 농축시켰다. IPA (500.0 mL, 25.0 vol) 를 첨가하여 일정한 부피를 유지하면서, 감압 (전형적으로: 50-200 mbar) 하에 40-60 °C 에서 증류를 계속하였다. 증류 과정 동안에, 생성물이 침전되었다. IPA (40.0 mL, 2.0 vol) 를 첨가하고, 슬러리를 75-82 °C 로 가온시킨 후, 이 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 60 min 이내에 60-70 °C 로 냉각시킨 후, 60-70 °C 에서 60 min 동안 교반하였다. 이어서, 슬러리를 4 h 이내에 0-10 °C 로 냉각시킨 후, 0-10 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 고체를 0-10 °C 에서 여과 제거하고, 필터 케이크를 0-25 °C 에서 IPA (40.0 mL, 2.0 vol) 로 2 회 (치환) 세정하였다. 습윤 생성물을 일정한 중량이 달성될 때까지 50 °C 의 캐비닛에서 건조시켜, 생성물 (16.2 g) 을 고체로서 수득하였다.

[0254] 재결정화:

[0255] 500 mL 반응기를 질소로 3 회 플러싱하고, 미정제 (S)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르보닐 (20.0 g, 71.34 mmol), 활성탄 (Norit CGP Super) 및 IPAC (200 mL, 10.0 vol) 를 $\text{JT} \leq 40^\circ\text{C}$ 에서 충전하였다. 이어서, 슬러리를 65-75 °C 로 가온시킨 후, 65-75 °C 에서 60 min 동안 교반하였다. 용액을 강화된 (약 75 °C) 압력 필터를 통해 두번째 500 mL 반응기로 여과하였다. 첫번째 반응기 및 필터를 IPAC (40.0 mL, 2.0 vol) 로 행구었다. 용액을 85-95 °C 및 정상 압력에서 4-5 vol 까지 농축시켰다. 헵탄 (160.0 mL, 8.0 vol) 을 85-95 °C 에서 첨가하고, 이어서 용액을 60 min 이내에 65-75 °C 로 냉각시켰다. 수득된 슬러리를 3 h 이내에 0-10 °C 로 냉각시킨 후, 0-10 °C 에서 2 h 동안 교반하였다. 고체를 0-10 °C 에서 여과 제거하고, 필터 케이크를 0-25 °C 에서 IPAC/헵탄 1:2 v/v 로 2 회 (치환) 세정하였다. 습윤 생성물을 일정한 중량이 달성될 때까지 50 °C 의 캐비닛에서 건조시켜, 생성물 (16.8 g) 을 고체로서 수득하였다.

[0256] 실시예 2:

[0257] (S)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복실산 나트륨 염의 합성:

[0258] 500 mL 반응기를 질소로 3 회 플러싱하고, 물 (323 mL, 6.5 vol) 을 충전하고, 20-40 °C 로 가온시켰다. (S)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르보닐 (50.0 g, 178 mmol, 1.0 eq.) 및 2-프로판올 (532 mL, 10.6 vol) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 70-85 °C 로 가온시켰다. 수산화 나트륨 수용액 (30 %, 29 mL, 0.58 vol) 을 첨가 깔때기를 통해 30 min 에 걸쳐 첨가하고, 깔때기를 물 (5.0 mL, 0.1 vol) 로 행구었다. 반응 혼합물을 75-85 °C 에서 6 h 이상 동안 교반하고, 2 h 이상에 걸쳐 45-55 °C 로 냉각시키고, 45-55 °C 에서 추가로 30 min 동안 교반하였다. 수득된 현탁액을 4 h 이상에 걸쳐 15-25 °C 로 냉각시키고, 15-25 °C 에서 30 min 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 필터 케이크를 먼저 2-프로판올 (136 mL) 과 물 (14 mL) 의 혼합물로 세정한 후, 톨루엔 (150 mL) 으로 세정하였다. 습윤 생성물을 45-55 °C 에서 진공 하에 건조시켜 생성물을 고체로서 수득하였다.

[0259] 실시예 3: 결정질 형태 2 의 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드의 합성 (WO 2018/055016 에 기재된 바와 같음):

- [0260] 단계 1: 4-[(R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(디에톡시-포스포릴)-프로피오닐]-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 합성:
- [0261] 기계식 교반기 및 적하 깔때기가 장착된 2.5 L 유리 반응기에, 톨루엔 (780 mL, 3.9 vol), (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(디에톡시-포스포릴)-프로피온산 (200 g, 614.8 mmol, 1.0 eq.), 피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드 (141.0 g, 633.3 mmol, 1.03 eq.) 및 트리에틸아민 (217.75 g, 2152 mmol, 3.5 eq.) 을 충전하고, 경질 슬러리의 온도를 10-20 °C 로 조정하였다. 톨루엔 중의 T3P 50 %w/w (430.4 g, 676.30 mmol, 1.10 eq.) 를 10-20 °C 에서 1-2 h 에 걸쳐 반응 혼합물에 직접 투여하였다. 이어서, 투여 시스템을 20 mL 톨루엔 (0.1 vol) 으로 행구었다. 반응 혼합물을 1 h 이상 동안 숙성시켰다. 반응 혼합물을 삼각 플라스크로 옮기고, 물 (800 mL, 4 vol) 을 반응기에 충전하였다. 반응 혼합물을 반응기에 충전된 물 상에서 10 min 이상에 걸쳐 10-25 °C 에서 급냉시켰다. 이어서, 30 %w/w 가성 소다 (123.0 g, 922.2 mmol, 1.5 eq.) 를 10-25 °C 에서 10 min 이상에 걸쳐 충전하였다. 최대 부피: 2.6 L, 13 vol. 하부 수성 층을 15-25 °C 에서 배수시켰다 (빠른 상 분리, 간기 없음). 물 (200 mL, 1 vol) 을 유기 층에 첨가하고, 15-25 °C 에서 30 %w/w 황산 (약 241 g) 을 사용하여 pH 를 2.5-3.0 으로 조정하였다. 하부 수성 층을 배수시켰다 (빠른 상 분리, 간기 없음). 물 (200 mL, 1 vol) 을 유기 층에 첨가하고, 혼합물을 5 min 이상 동안 교반하였다. 상을 30 min 이상 동안 분리하고, 하부 수성 층을 배수시켰다. 유기 층을 40-60 °C ($p = 100-300$ mbar) 에서 약 30 %w/w 로 농축시켜, 투명한 황색 용액을 수득하였다.
- [0262] 단계 2: 4-[(R)-2-아미노-3-(디에톡시-포스포릴)-프로피오닐]-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 합성
- [0263] 배치는 단계 1 의 제조에 사용된 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(디에톡시-포스포릴)-프로피온산의 양을 기준으로 계산하였다.
- [0264] 기계식 교반기, 적하 깔때기 및 증류 어댑터가 장착된 1.0 L 유리 반응기에, 톨루엔 중 단계 1 의 용액 (500 g, 100 g 의 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(디에톡시-포스포릴)-프로피온산으로부터 제조됨) 을 충전하였다. 용액을 40-60 °C (50-250 mbar) 에서 215 g 으로 농축시키고, 적하 깔때기로 옮겼다. 이어서, 반응기에 TFA (150 mL, 1.5 vol 의 (R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-3-(디에톡시-포스포릴)-프로피온산) 를 충전하고, 온도를 45 °C 로 조정하였다. 그 후, 단계 1 의 용액을 45 °C 에서 2 h 에 걸쳐 적하하였다 (첨가 제어 기체 발생). 배치를 1 h 동안 숙성시킨 후, 45-50 °C 에서 150 mbar 로 증류를 시작하였다. 온도를 45-50 °C 에서 유지하면서, 압력을 100 mbar 로 점진적으로 감소시켰다. 증류를 포함한 총 후-교반 시간은 4 h 이었다. 반응 혼합물을 물 (300 mL, 3 vol) 과 25 % 암모니아 (167.6 g, 8.0 eq.) 의 혼합물 상에서 10-25 °C 에서 급냉시켰다. 디클로로메탄 (300 mL, 3 vol) 을 10-25 °C 에서 첨가하였다. 하부 DCM 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (150 mL, 1.5 vol) 으로 2 회 재추출하였다. 합쳐진 DCM 층을 20 % KHCO_3 aq. (100 mL, 1 vol) 로 세정하였다. 톨루엔 (92 mL, 0.9 vol) 을 첨가하고, 유기 층을 40-60 °C 에서 농축시켰다 (> 60 °C 일 때 증류를 중지). 이어서, 톨루엔 (258 mL, 2.6 vol) 을 더 첨가하고, 용액을 40-60 °C (100-400 mbar) 에서 300 g 으로 농축시켜, 생성물을 황색 용액으로서 생성하였다.
- [0265] 단계 3: 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-[[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노]-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 합성:
- [0266] 단계 2 (100 g, 254.18 mmol, 1.0 eq., 적정 기준) 를 톨루엔 중의 용액 (약 226 g, 44.2 %w/w) 으로서 충전하고, 물 (200 mL, 2 vol) 을 첨가하였다. 15-25 °C 에서 33 % HCl aq. (약 28 g) 를 사용하여 pH 를 4.0 - 5.0 으로 조정하였다. 수성 층을 함유하는 단계 2 를 분리하고, 유기 층을 폐기하였다. 단계 2 의 수용액을 THF 중 HOBt 1수화물 3 % (274.8 g, 7.8 g HOBt 1수화물 + 300 mL THF) 로 희석하고, (S)-6-(3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복실산 나트륨 염 (83.3 g, 259 mmol, 1.02 eq.) 을 첨가하였다. HCl 33 % 를 사용하여 경질 슬러리의 pH 를 5.0 - 5.5 (목표: 5.2) 로 조정하였다. 15-25 °C 에서, EDC (58.47 g, 305.02 mmol, 1.2 eq.) 를 1 h 이상에 걸쳐 10 부분 이상으로 첨가하였다. 반응 혼합물의 pH 를 모니터링하고, 10 % K_2CO_3 또는 33 % HCl aq. (몇 밀리리터) 를 첨가하여 4.5 - 5.5 의 범위에서 유지하였다. pH 는 대부분의 첨가 동안에 안정적이었으며, 첨가가 끝날 무렵에는 < 5.0 으로 감소하였다. 첨가 동안에, 반응 혼합물은 2상으로 변화하였으며, 고체는 점진적으로 용해되었다. 반응 혼합물을 15-25 °C 에서 3 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 톨루엔 (150 mL, 1.5 vol) 으로 희석하고, 수성 층을 15-25 °C 에서 배수시켰다. 톨루엔 (150 mL, 1.5 vol) 을 15-25 °C 에서 첨가하고, 유기 층을 수성 K_2CO_3 10 %w/w (2 × 150 mL, 2 × 1.5 vol) 및 물 (100 mL, 1 vol) 로 연속적으로 세정하였다. 유기 상에 톨루엔 (150 mL, 1.5

vol) 을 첨가하고, 생성물 용액을 40-60 °C (150-300 mbar) 에서 < 300 g 까지 농축시키고, 아세트산 (500 mL, 5 vol) 으로 희석하고, 40-60 °C (50-200 mbar) 에서 < 550 g 까지 농축시켰다; IPC: THF ≤ 0.5 %-a/a, 톨루엔 ≤ 5.0 %-a/a, 물 ≤ 0.5 %w/w. 아세트산을 첨가하여 용액의 중량을 686 g (이론적인 수율을 기준으로 계산시 25 %w/w) 으로 조정하였다.

[0267] 단계 4: 결정질 형태 (I) 의 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드의 합성:

[0268] AcOH (490 mL, 2.9 vol) 중의 단계 3 의 용액 (171.5 g, 254.18 mmol) 에 에탄올 (29.3 g, 635.45 mmol, 2.5 eq.) 을 첨가하였다. 이어서, 온도를 25-35 °C 에서 유지하면서 아세틸 클로라이드 (29.9 g, 381.27 mmol, 1.5 eq.) 를 20 min 이상에 걸쳐 적하하였다. 반응 혼합물을 30 °C 에서 4 내지 5 h 동안 교반한 후, 0.5 g 의 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드 시드 결정을 시딩하고, 30 °C 에서 30 min 동안 교반하였다. 수득된 슬러리를 30 °C 에서 추가로 14 h 동안 후-교반하였다. 30 °C 에서, AcOEt (860 mL, 5 vol) 를 2 h 이상에 걸쳐 적하하였다. 슬러리를 1 h 에 걸쳐 20 °C 로 냉각시키고, 2 h 이상 동안 숙성시킨 후, 여과하였다. 습윤 생성물을 AcOEt (345 mL, 2 vol, 치환 세정) 및 AcOEt (345 mL, 2 vol, 슬러리 세정) 로 세정하였다. 습윤 생성물을 운반 기체를 사용하여 일정한 중량이 될 때까지 45 °C 의 캐비닛에서 건조시켜, 생성물 (159.4 g, 비-보정) 을 백색 내지 회백색 결정질 고체로서 수득하였다.

[0269] 표 1: 결정질 형태 (I) 의 화합물 · HCl 의 특성 데이터

기술	데이터 요약	비고
XRPD	결정질	도 1 참조
¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD)	δ = 8.23 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.63 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.32 (s, 1H), 5.47-5.36 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 4H), 3.95-3.67 (m, 7H), 3.64-3.55 (m, 3H), 3.51-3.40 (m, 4H), 2.47-2.10 (m, 4H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J = 8 Hz).	
부산물 (HPLC):	가수분해 생성물: 0.2 내지 0.4 %-a/a	
	4-((R)-3-(디메톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르: < 0.05 %-a/a	
	4-((R)-3-(메톡시(히드록시)포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르: ≤ 0.2 %-a/a	

[0270]

[0271] 단계 5: 결정질 형태 2 의 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드의 합성 (WO 2018/055016 에 기재된 바와 같음):

[0272] 단계 4 (30.0 g, 91.7 %w/w, 42.0 mmol) 를 반응기에 충전하고, 아세톤/물 4:1 v/v (105 mL, 3.5 vol, 50 °C 로 예열함) 를 첨가하여, 투명한 용액을 형성하였다. 용액을 30 °C 로 냉각시키고, 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드의 시드 결정 0.5 g 을 시딩하고, 25-35 °C 에서 30 min 동안 교반하였다. 아세톤 (360 mL, 12 vol) 을 수득된 슬러리에 25-35 °C 에서 3 h 에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 2 h 에 걸쳐 0-10 °C 로 냉각시킨 후, 0-10 °C 에서 60 min 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 습윤 생성물을 아세

톤 (2 × 75 mL, 2.5 vol) 으로 세정하였다. 습윤 생성물을 일정한 중량이 달성될 때까지, 회전식 증발기에서 운반 기체 (물로 포화된 질소 기체) 를 사용하여 20-35 °C 에서 건조시켜, 생성물을 92 % 수율로 결정질 형태 2 의 백색 고체로서 수득하였다 (WO 2018/055016 에 기재된 바와 같음).

대안적으로, 습윤 생성물은 물 함량이 8.2 %w/w 물 이하가 될 때까지, 운반 기체의 부재하에서 건조시킬 수 있다.

참고예 1: DCM 과 진한 수성 염산의 혼합물 중에서 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 디에톡시-포스포릴기의 분리:

DCM (4.0 vol) 중의 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (1.05 g) 의 용액을 2 개의 25 mL 나사형 바이알에 균등하게 나누었다. 용액을 1.8 vol 또는 3.6 vol 의 32 %w/w 수성 HCl 로 처리하고, RT 에서 교반하였다. 샘플을 표 2 에 주어진 시점에서 채취하고, HPLC 로 분석하여, 가수분해 생성물 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복스아미도)-3-포스포노프로판산 (가수분해 생성물) 의 상대적인 양을 결정하였다:

표 2:

	3.6 vol 32% HCl, 24 eq.		1.8 vol 32% HCl, 12 eq.	
	4 h	20h	4 h	20 h
화합물·HCl [%-a/a]	93.5	79.1	92.7	80.3
가수분해 생성물 [%-a/a]	2.8	15.2	2.2	13.0

참고예 2: 진한 수성 염산 중에서 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 디에톡시-포스포릴기의 분리:

37 %w/w 수성 HCl 중의 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (200 mg, 0.30 mmol) 의 혼합물을 표 3 에 주어진 조건하에서 교반하였다. 샘플을 표 3 에 주어진 시점에서 채취하고, HPLC 로 분석하여, 가수분해 생성물 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복스아미도)-3-포스포노프로판산 (가수분해 생성물) 의 상대적인 양을 결정하였다:

표 3:

반응 조건		결과		
HCl 37%w/w (eq.)	온도 [°C]	시간 [h]	화합물·HCl [%-a/a]	가수분해 생성물 [%-a/a]
5	RT	2.5	56.5	0.42
		24	87.9	6.4
5	40	2.5	93.0	3.7
		24	72.8	16.5
10	RT	2.5	95.4	1.1
		24	86.4	8.0

참고예 3: 묽은 수성 염산 중에서 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 디에톡시-포스포릴기의 분리:

[0283] 37 %w/w 수성 HCl 과 물의 혼합물 (표 4 참조) 중의 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (200 mg, 0.30 mmol) 의 혼합물을 표 4 에 주어진 조건하에 RT 에서 교반하였다. 샘플을 표 4 에 주어진 시점에서 채취하고, HPLC 로 분석하여, 가수분해 생성물 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복스아미도)-3-포스포노프로판산 (가수분해 생성물) 의 상대적인 양을 결정하였다:

[0284] 표 4:

반응 조건		결과		
HCl 37%w/w (eq.)	물 [vol]	시간 [h]	화합물·HCl [%-a/a]	가수분해 생성물 [%-a/a]
30	2 vol	1	57.9	0.36
		4	93.0	2.1
		24	87.8	11.0

[0285]

[0286] 실시예 4: 아세톤 중 HCl 에 의한 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 디에톡시-포스포릴기의 분리:

[0287] 아세톤 및 HCl (표 5 참조) 중의 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (200 mg, 0.30 mmol) 의 혼합물을 표 5 에 주어진 조건하에 RT 에서 교반하였다. 샘플을 표 5 에 주어진 시점에서 채취하고, HPLC 로 분석하여, 가수분해 생성물 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복스아미도)-3-포스포노프로판산 (가수분해 생성물) 의 상대적인 양을 결정하였다:

[0288] 표 5:

반응 조건		결과		
HCl	용매 [vol]	시간 [h]	화합물·HCl [%-a/a]	가수분해 생성물 [%-a/a]
HCl 37%w/w (aq.); 20 eq.	아세톤 (2 vol)	1	59.4	0.37
		3	91.0	1.55
		4	94.5	2.33
		26	79.9	13.5
건조 HCl (디옥산 중 4 M, 5 eq.)	아세톤 (2 vol)	1	20.3	0
		4	44.5	0.22
		24	91.2	0.68
		96	97.4	1.09

[0289]

[0290] 실시예 5: 다양한 용매 중 HCl 에 의한 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 디에톡시-포스포릴기의 분리:

[0291] 각각의 용매 (표 6 참조) 중의 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 용액을 통해 20 min 동안 HCl 기체를 부드럽게 버블링시키고, 혼합물을 표 6 에 주어진 조건하에 RT 에서 교반하였다. 샘플을 표 6 에 주어진 시점에서 채취하고, HPLC 로 분석하여, 가수분해 생성물 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복스아미도)-3-포스포노프로판산 (가수분해 생성물) 의 상대적인 양을 결정하였다:

표 6:

반응 조건		결과		
반응 규모	용매 [vol]	시간 [h]	화합물·HCl [%-a/a]	가수분해 생성물 [%-a/a]
200 mg, 0.30 mmol	톨루엔 (10 vol)	2	11.0	0
		3	11.2	0
		22	52.9	0.34
		48 (ML)	72.4	0.40
		48 (PPT)	95.1	0
200 mg, 0.30 mmol	AcOMe (10 vol)	1	14.5	0
		18	86.2	0.44
		PPT*)	97.8	0.28
200 mg, 0.30 mmol	AcOH (10 vol)	2.5	97.8	0.5
500 mg, 0.74 mmol	AcOH (5 vol)	1	97.0	0.44
		2	98.4	0.52
500 mg, 0.74 mmol	AcOH (2 vol)	1	46.0	0.11
		2	78.7	0.37
		4	97.0	0.41
2.5 g, 3.7 mmol	AcOH (1.5 vol)	1	14.2	0.05
		3	80.7	0.23
		5	98.3	0.42

ML: 모액; PPT: 침전물; *): 18 h 후에 침전물을 여과하고 분석하였다

실시예 6: 동일계에서 생성된 HCl 에 의한 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 디에톡시-포스포릴기의 분리:

AcOH (2.0 vol) 중의 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (1.0 g), Ac₂O (4.95 eq.) 및 진한 수성 HCl (32 %w/w, 1.5 eq) 의 혼합물을 RT 에서 1.5 h 동안 교반하고, 4-((R)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드 결정을 시딩하고, RT 에서 추가로 교반하였다. 14 h 후, 반응물을 AcOH (4 vol) 로 희석하고, 샘플을 표 7 에 주어진 시점에서 채취하여, 가수분해 생성물 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복시아미도)-3-포스포노프로판산 (가수분해 생성물) 의 상대적인 양을 결정하였다:

표 7:

시간 [h]	화합물·HCl [%-a/a]	가수분해 생성물 [%-a/a]
14	88.5	0.24
21	96.5	0.37

실시예 7: 동일계에서 생성된 HCl 에 의한 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-([6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노)-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 디에톡시-포스포릴

기의 분리:

다양한 부피의 AcOH (표 8 참조) 중의 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (1.0 g), AcCl (1.5 eq.) 및 에탄올 (2.5 eq.) 의 혼합물을 RT 에서 교반하였다. 샘플을 표 8 에 주어진 시점에서 채취하여, 가수분해 생성물 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복사미도)-3-포스포노프로판산 (가수분해 생성물) 의 상대적인 양을 결정하였다:

표 8:

AcOH (vol)	시간 [h]	화합물·HCl [%-a/a]	가수분해 생성물 [%-a/a]
1.5 vol	2	6.7	<0.05
	4	17.6	<0.05
	21	87.6	0.22
2.5 vol	2	24.1	<0.05
	4	50.0	<0.05
	21	98.8	0.44
4.0 vol	2	28.2	<0.05
	4	57.0	<0.05
	21	98.7	0.44

실시예 8: 동일계에서 생성된 HCl 에 의한 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르의 디에톡시-포스포릴 기의 분리:

AcOH (3 vol) 중의 출발 물질 (SM) 4-((R)-3-(디에톡시-포스포릴)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 (20 g), AcCl (1.5 eq.) 및 에탄올 (2.5 eq.) 의 혼합물을 35 °C 에서 4 h 동안 교반하고, 4-((R)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드 결정을 시딩하고, 35 °C 에서 추가로 4 h 동안 추가로 교반하고, RT 로 냉각시켰다. 샘플을 표 9 에 주어진 시점에서 채취하여, 가수분해 생성물 (R)-2-(6-((S)-3-메톡시피롤리딘-1-일)-2-페닐피리미딘-4-카르복사미도)-3-포스포노프로판산 (가수분해 생성물) 의 상대적인 양을 결정하였다:

표 9:

시간 [h]	화합물·HCl [%-a/a]	가수분해 생성물 [%-a/a]	SM [%-a/a]
0.5	8.7	<0.05	76.5
2	45.9	<0.05	40.1
4	76.5	0.10	16.8
6	87.4	0.21	8.6
21	98.7	0.48	0.13

실시예 9: 결정질 형태 2 의 4-((R)-2-{[6-((S)-3-메톡시-피롤리딘-1-일)-2-페닐-피리미딘-4-카르보닐]-아미노}-3-포스포노-프로피오닐)-피페라진-1-카르복실산 부틸 에스테르 하이드로클로라이드 (WO 2018/055016 에 기재된 바와 같음) 의 대안적인 합성 절차:

a) 화합물 · HCl (2.0 g, 3.1 mmol) 을 65 °C 에서 44 mL 아세톤 및 2.3 mL 물에 용해시켰다. 용액을 55 °C 로 냉각시키고, 결정질 형태 2 의 3 % 화합물 · HCl 을 시딩하고, 1 h 동안 교반하였다. 혼합물을 3 °C/h 에서 15 °C 로 냉각시켜 결정질 형태 2 의 화합물 · HCl (60 % 수율) 을 수득하였다.

b) 화합물 · HCl (2.0 g, 3.1 mmol) 을 RT 에서 6 mL 아세톤 및 3.5 mL 물에 용해시켰다. 용액을 결정질 형태 2 의 화합물 · HCl 의 시딩 결정 50 mg 을 함유하는 60 mL 아세톤의 냉각된 혼합물 (5 °C) 에 10 mL/h 의 속

도로 첨가하고, 밤새 교반하여 결정질 형태 2 의 화합물 · HCl (78 % 수율) 을 수득하였다.

[0310]

c) 화합물 · HCl (5.0 g, 7.6 mmol) 을 50 °C 에서 아세톤과 물의 혼합물 (4:1 v/v, 20 mL) 에 용해시켰다. 용액을 아세톤 (32.5 mL) 으로 희석하고, 결정질 형태 2 의 화합물 · HCl (100 mg) 의 시드 결정으로 처리하였다. 아세톤 (38 mL) 을 1 h 이내에 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 2.8 °C/h 에서 5 °C 로 냉각시켜 결정질 형태 2 의 화합물 · HCl (78 % 수율) 을 수득하였다.

[0311]

d) 화합물 · HCl (18 g, 27.5 mmol) 을 65 °C 에서 아세톤과 물의 혼합물 (4:1 v/v, 63 mL) 에 용해시켰다. 용액을 30 °C 로 냉각시키고, 결정질 형태 2 의 화합물 · HCl (90 mg) 의 시드 결정으로 처리하고, 1 h 동안 교반하였다. 아세톤 (216 mL) 을 1.5 h 이내에 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1 h 동안 교반하고, 5 °C /h 에서 5 °C 로 냉각시키고, 추가로 2 h 동안 교반하여 결정질 형태 2 의 화합물 · HCl (87 % 수율) 을 수득하였다.

도면

도면1

