(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0039087
(43) 공개일자 2019년04월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/395 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7001934
(22) 출원일자(국제) 2017년06월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년01월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/038460
(87) 국제공개번호 WO 2017/223155
국제공개일자 2017년12월28일
(30) 우선권주장
62/352,885 2016년06월21일 미국(US)

(71) 출원인
토비라 쎄라퓨틱스, 인크.
미국 07940 뉴저지주 매디슨 지랄다 팜즈 5
(72) 발명자
모라, 니콜라스
미국 07054 뉴저지주 파시패니 인터페이스 파크웨이 400 토비라 쎄라퓨틱스, 인크. 내
피아시봉사, 파시트
미국 07054 뉴저지주 파시패니 인터페이스 파크웨이 400 토비라 쎄라퓨틱스, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

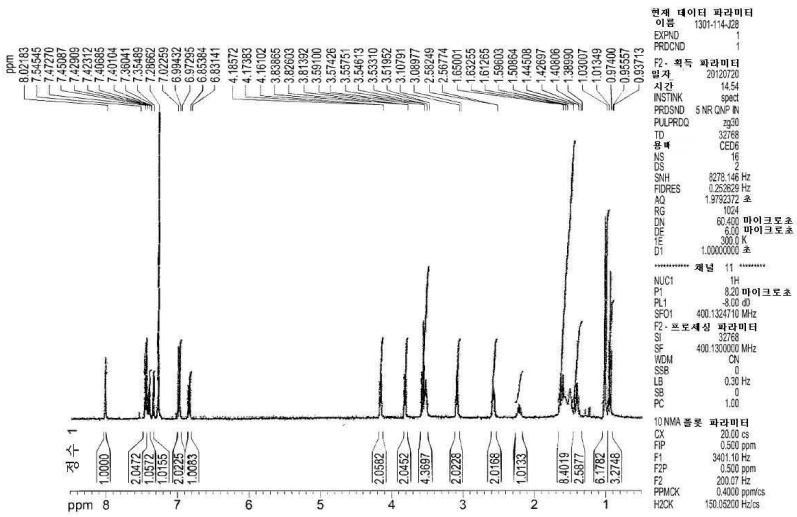
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **정제된 세니크리비록 및 세니크리비록을 제조하기 위한 정제된 중간체**

(57) 요 약

본 개시내용은 CCR5 및/또는 CCR2 길항작용을 갖는 고순도 화합물, 또는 이의 염, 이에 대한 고순도 중간체, 및 이를 합성하는 공정을 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/403 (2013.01)
A61P 31/18 (2018.01)
B01J 31/2208 (2013.01)
B01J 31/2404 (2019.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)의 화합물로서,

(a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상 또는 약 0.01% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A);

(b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상 또는 약 0.01% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B);

(c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐(화합물 VII); 및

(d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상 또는 약 0.01% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII) 중 하나 이상을 포함하고; 그리고 선택적으로,

약 0.50% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C); 및

약 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX) 중 하나 또는 둘 모두를 더 포함하는, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-A; 및

(b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 포함하며; 그리고 선택적으로, 약 0.50% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함하는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

(a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-A;

(b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-B; 및

(c) 약 0.50% 이하의 화합물 II-OH-C를 포함하는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

(a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A; 및

(b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 포함하고; 그리고 선택적으로 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함하는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

(a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A;

(b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B; 및

(c) 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 포함하는, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

(a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VII; 및

(b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII 중 하나 또는 둘 모두를 포함하고; 그리고 선택적으로 약 0.50% 이하의 화합물 IX를 더 포함하는, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

(a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VII;

(b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; 및

(c) 약 0.50% 이하의 화합물 IX를 포함하는, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 약 0.01% 이하의 화합물 VIII를 포함하고, 그리고 선택적으로,

약 0.05% 이하의 화합물 VII 및

약 0.15% 이하의 화합물 IX

중 하나 또는 둘 모두를 더 포함하는, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

(a) 약 0.05% 이하의 화합물 VII;

(b) 약 0.01% 이하의 화합물 VIII; 및

(c) 약 0.15% 이하의 화합물 IX를 포함하는, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-A를 포함하는, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A를 포함하는, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-B를 포함하는, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B를 포함하는, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VII을 포함하는, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII을 포함하는, 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, 0.01% 이하의 화합물 VIII을 포함하는, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 II-OH가 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 갖는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 II-OH가 약 97.0% 초과의 순도를 갖는, 화합물.

청구항 19

약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 갖는 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)의 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐(화합물 VII)이 0.20% 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)이 0.50% 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)이 0.50% 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐(화합물 VII)이 0.10% 이하로 존재하거나; 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)이 0.10% 이하로 존재하거나; 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)이 0.15% 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물들 중 하나 이상을 포함하는 화합물:

(a) 0.50% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A);

(b) 0.50% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B);

(c) 0.50% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C);

(d) 0.50% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII); 및/또는

(e) 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX).

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A)이 0.10% 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 26

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B)이 0.10% 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C)이 0.10% 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)이 0.10% 이하를 존재하는, 화합물.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)이 0.20% 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 30

제19항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물들 중 하나 이상을 포함하는 화합물:

(a) 0.05% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A);

(b) 0.05% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B);

(c) 0.05% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C);

(d) 0.05% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII); 및/또는

(e) 0.15% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX).

청구항 31

96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(2-(1-프로필-1H-이미다졸-5-일)아세틸)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH)의 화합물, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합으로서, 상기 화합물이 하기 화합물들 중 하나 이상을 포함하는 화합물:

(a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII);

(b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX);

(c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A);

(d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B);

(e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-

일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C);

(f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E);

(g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F); 및

(h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G).

청구항 32

제31항에 있어서, 1.0% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)을 더 포함하는, 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)이 존재하는, 화합물.

청구항 34

제31항에 있어서, 2000 ppm 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III)을 더 포함하는, 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III)이 1500 ppm 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 36

제31항에 있어서, 2.0% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D)를 더 포함하는, 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서, 1.0% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D)가 존재하는, 화합물.

청구항 38

제31항에 있어서, 0.10% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)이 존재하며, 단, 화합물 (b) 내지 (h) 중 하나 이상이 존재하는, 화합물.

청구항 39

제31항에 있어서, 0.10% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)이 존재하며, 단, 화합물 (a) 및 화합물 (c) 내지 (h) 중 하나 이상이 존재하는, 화합물.

청구항 40

제31항에 있어서, 0.15% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A)가 존재하며, 단, 화합물 (a) 내지 (b) 및 화합물 (d) 내지 (h) 중 하나 이상이 존재하는, 화합물.

청구항 41

제31항에 있어서, 0.15% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B)가 존재하며, 단, 화합물 (a) 내지 (c) 및 화합물 (e) 내지 (h) 중 하나 이상이 존재하는, 화합물.

청구항 42

제31항에 있어서, 0.30% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C)가 존재하며, 단, 화합물 (a) 내지 (d) 및 화합물 (f) 내지 (h) 중 하나 이상이 존재하는, 화합물.

청구항 43

제31항에 있어서, 0.30% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E)가 존재하며, 단, 화합물 (a) 내지 (e) 및 화합물 (g) 내지 (h) 중 하나 이상의 존재하는, 화합물.

청구항 44

제31항에 있어서, 0.20% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)가 존재하며, 단, 화합물 (a) 내지 (f) 및 화합물 (h) 중 하나 이상의 존재하는, 화합물.

청구항 45

제31항에 있어서, 0.15% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)가 존재하며, 단, 화합물 (a) 내지 (g) 중 하나 이상의 존재하는, 화합물.

청구항 46

제31항에 있어서, 상기 화합물이

(i) 0.30% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH);

(ii) 0.05% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII); 및

(iii) 0.05% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX) 중 하나 이상을 포함하며,

단, 화합물 (c) 내지 (h) 중 하나 이상이 존재하는, 화합물.

청구항 47

제31항에 있어서, 상기 화합물이

(i) 1300 ppm 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III);

(ii) 0.10% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A);

(iii) 0.10% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B);

(iv) 0.20% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C);

(v) 0.80% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D);

(vi) 0.20% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E);

(vii) 0.15% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F); 및

(viii) 0.10% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G) 중 하나 이상을 포함하며,

단, 화합물 (a) 및 (b) 중 하나 이상이 존재하는, 화합물.

청구항 48

제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터가 0.001% 이하, 또는 10 ppm 이하로 존재하는, 화합물.

청구항 49

제31항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 (S)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트((S)-화합물 I-MsOH)인 화합물.

청구항 50

제49항에 있어서, 0.5% 이하의 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트((R)-화합물 I-MsOH)가 존재하는, 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서, 0.2% 이하의 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트((R)-화합물 I-MsOH)가 존재하는, 화합물.

청구항 52

제51항에 있어서, 5.0% w/w 이하 또는 2.0% w/w 이하의 물 함량을 포함하는, 화합물.

청구항 53

제1항에 있어서, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)이 (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보론산(화합물 V-OH)을 8-브로모-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산과 반응시킴으로써 제조된 화합물.

청구항 54

제1항에 있어서, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)이 2,4,6-트리스(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리난(화합물 V-3)을 8-브로모-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산과 반응시킴으로써 제조된 화합물.

청구항 55

제1항에 있어서, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산

(화합물 II-OH)이 (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보론산(화합물 V-OH) 및 2,4,6-트리스(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리난(화합물 V-3)의 혼합물을 8-브로모-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산과 반응시킴으로써 제조된 화합물.

청구항 56

제53항 또는 제55항에 있어서, (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보론산(화합물 V-OH)이 화합물 V-OH의 결정질 형태인 화합물.

청구항 57

제54항 또는 제55항에 있어서, 2,4,6-트리스(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리난(화합물 V-3)이 화합물 V-3의 결정질 형태인 화합물.

청구항 58

제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A; 및

(b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 포함하고; 그리고 선택적으로 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함하는, 화합물.

청구항 59

제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A;

(b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B; 및

(c) 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 포함하는, 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조문헌**

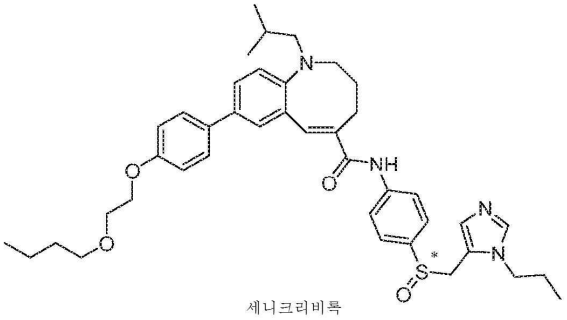
[0002] 본 출원은 2016년 6월 21일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/352,885호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이러한 문헌의 개시내용은 전문이 모든 목적을 위하여 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 개시내용은 CCR5 및/또는 CCR2 길항작용을 갖는 정제된 화합물, 또는 이의 염, 및 이러한 화합물을 제조하기 위한 정제된 중간체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 세니크리비록(cenicriviroc)(CVC)이 CCR5 및 CCR2 수용체를 억제하고, 바이러스, 예를 들어, HIV 바이러스를 인간 세포 내로 진입하는 것을 방지하는 것으로 알려져 있다(미국 특허 제8,183,273호). CVC의 합성은 또한, 이전에 미국 특허 출원 제10/506,955호 및 국제 특허 공개 WO 2001017947호에 개시되어 있다.



세니크리비록

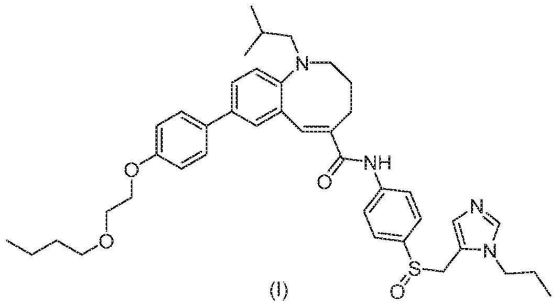
[0006]

[0007] 본 개시내용은 정제된 CVC, CVC 메탄 설폰산 염을 포함하는 CVC염, 또는 관련된 유사체, 및 이를 제조하기 위한 정제된 중간체를 제공한다.

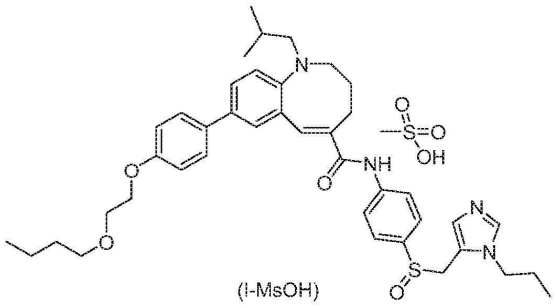
[0008] CVC, CVC 염, 및 관련된 유사체를 합성하는 통상적인 방법은 요망되지 않는 불순물의 존재를 야기시킨다. 이에 따라, 매우 순수한 CVC, 이에 대한 정제된 중간체, 및 이를 제조하는 공정이 요구된다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 고도로 정제된 화합물 I, CVC의 라세미 또는 광학적으로 순수한 형태, 및 이의 메탄 설폰산 염(화합물 I-MsOH) 및 화합물 I을 제조하기에 유용한 고도로 정제된 중간체 화합물 II의 형성, 및 이를 제조하는 공정에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 및 화합물 I-MsOH는 라세미체이다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 및 화합물 I-MsOH는 광학적 활성 설폭사이드, 예를 들어, (S)-화합물 I-MsOH로서 표시된 (S)-이성질체를 포함한다.



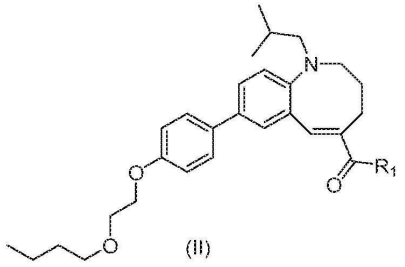
(I)



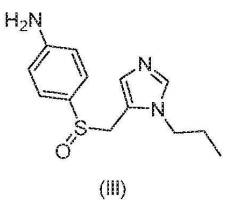
(I-MsOH)

[0010]

[0011] 화합물 I은 하기 화학식 II와 하기 화학식 III 간의 반응에 의해 합성된다:



(II)



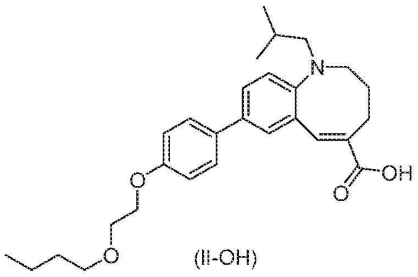
(III)

[0012]

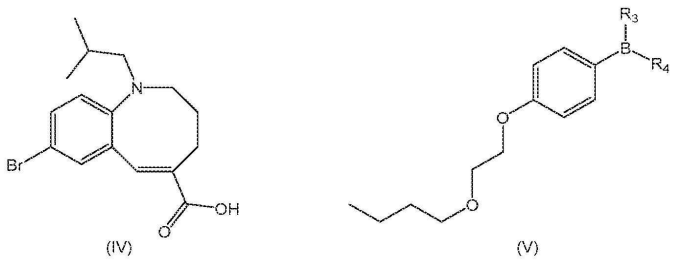
[0013] 상기 식에서, R_1은 H, OH, Cl, Br, OR_2, $OCOR_2$ 및 NHR_2로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0014] R_2는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

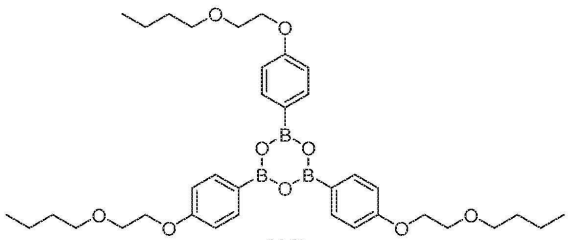
[0015] 화합물 I은 화합물 II(여기서, R_1 = OH)(화합물 II-OH)와 화합물 III 간의 반응에 의해 합성된다.

[0016] 
(II-OH)

[0017] 화합물 II-OH는 화합물 IV와 화합물 V 및/또는 화합물 V-3 간의 반응에 의해 합성된다:

[0018] 
(IV)

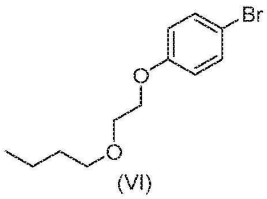
(V)


(V-3)

[0019] 상기 식에서, R_3은 Ar_1 또는 OR_5이며; R_4는 Ar_2 또는 OR_6이며; R_5, 및 R_6은 독립적으로, H, 알킬, 및 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R_5 및 R_6은 함께 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴을 형성하며; Ar_1 및 Ar_2는 독립적으로 아릴 또는 치환된 아릴이다.

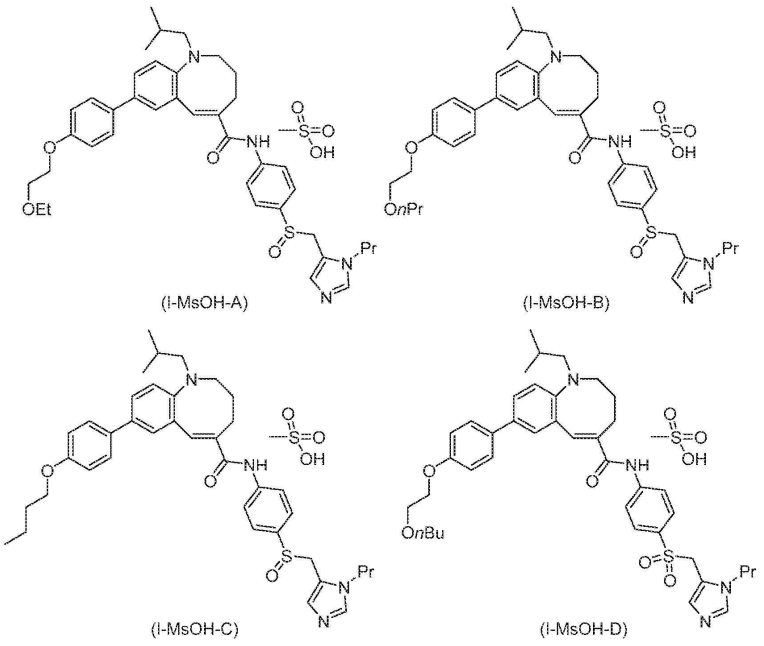
[0020] 일부 실시형태에서, R_3 및 R_4 둘 모두는 OMe 또는 화합물 V의 경우 둘 모두 OH이며, 이는 각각 화합물 V-OMe 또는 화합물 V-OH로 표시된다.

[0021] 일부 실시형태에서, 화합물 V는 화합물 VI으로부터 합성된다.

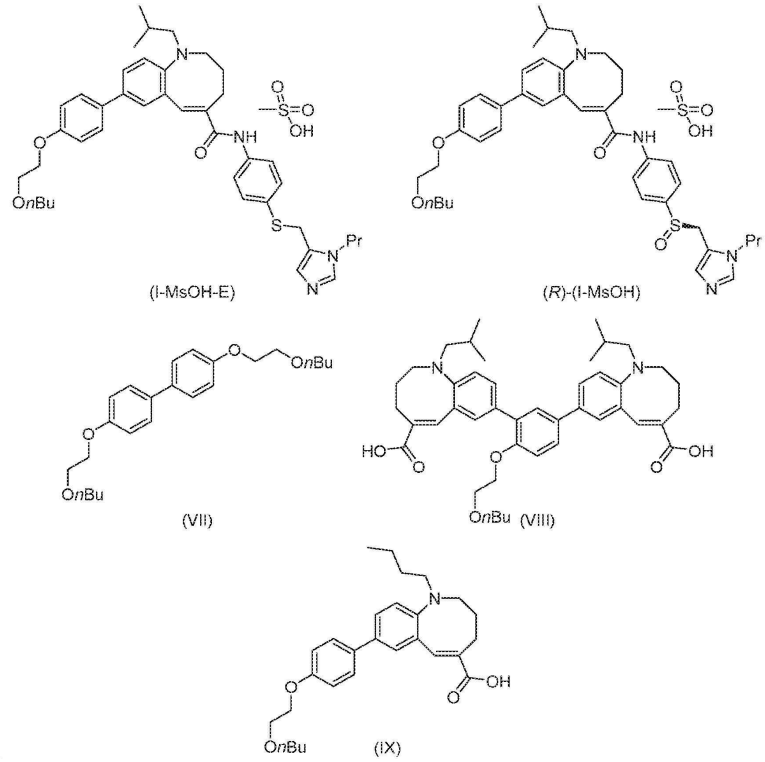
[0022] 
(VI)

[0023] 본 개시내용은 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-D, I-MsOH-E, (R)-I-MsOH, VII, VIII, IX로 표현되는 불순물, 및 MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 최소화하기 위한 공정 경로에 관한 것이다.

[0024]

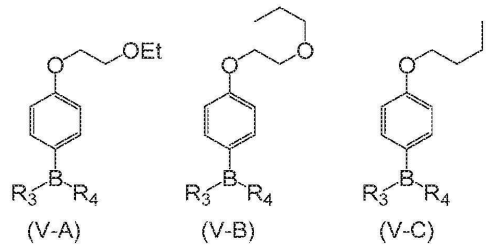


[0025]



[0026] 본 개시내용은 고도로 정제된 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH)를 제조하는 공정을 포함한다. 예를 들어, 화합물 I-MsOH의 합성은 고도로 순수한 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)의 형성에서 후속하여 사용되는 다이메틸 (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보로네이트(화합물 V-OMe)의 형성을 포함한다.

[0027] 화합물 I-MsOH는 (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보로네이트(화합물 V-OMe) 및/또는 (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보론산(화합물 V-OH) 및/또는 2,4,6-트리스(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리난(화합물 V-3)으로부터 제조된다. 화합물 I-MsOH는 화합물 V-OH 및/또는 화합물 V-3으로부터 제조된다. 화합물 I-MsOH는 본질적으로 화합물 V-A, V-B, 및/또는 V-C가 존재하지 않는 화합물 V-OH 및/또는 화합물 V-3으로부터 제조된다:

[0028] 

[0029] 상기 식에서, R_3 및 R_4 둘 모두는 OMe 또는 OH이다.

[0030] 일부 실시형태에서, 화합물 V는 a) 가열하면서 테트라하이드로퓨란(THF)에서 마그네슘을 활성화시키는 단계, b) 가열하면서 단계 a)의 혼합물에 1-브로모-4-(2-부톡시에톡시)벤젠(화합물 VI)의 일부분을 첨가하여 그리그나드(Grignard) 형성을 개시하는 단계, c) 가열하면서 나머지 화합물 VI를 서서히 계속 첨가하는 단계, d) 단계 c)의 혼합물을 약 -25℃까지 냉각시키고, 트라이메톡시보란을 서서히 첨가하는 단계, e) 단계 d)의 혼합물을 약 -25℃에서 약 1시간 동안 교반하고, 이후에, 반응을 약 1시간 동안 약 20℃까지 가온시키는 단계에 의해 제조된다.

[0031] 일부 실시형태에서, 화합물 VI 및 사용되는 트라이메톡시보란의 몰비는 약 1:1이다.

[0032] 일부 실시형태에서, 순수한 화합물 VI은 단계 b) 및/또는 c)에서 사용된다. 다른 실시형태에서, 단계 c)는 약 55℃에서 약 3시간 내지 약 5시간 동안 교반하는 반응을 필요로 한다.

[0033] 본 명세서에 기술된 바와 같이 합성된 화합물 V는, 일 실시형태에서, 이후에, 화합물 II-OH의 합성에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 a) 화합물 V의 용액에 염기성 수용액을 첨가함으로써 이염기성 혼합물을 형성하는 단계, b) 단계 a)의 혼합물에 촉매 및 리간드를 첨가하는 단계, c) 단계 b)의 혼합물에 8-브로모-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IV)을 첨가하는 단계, 및 d) 단계 c)의 혼합물을 산성화시키는 단계에 의해 제조된다. 단계 a)에서 사용되는 염기는, 일부 실시형태에서, 인산칼륨, 탄산칼륨, 아세트산칼륨, 플루오린화칼륨, 수산화칼륨, 포타슘 3차-부톡사이드, 탄산나트륨, 인산나트륨, 수산화나트륨, 나트륨 3차-부톡사이드, 중탄산나트륨, 탄산세슘, 플루오린화세슘, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 단계 b)에서 사용되는 촉매는 라듐 아세테이트, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 트라이(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐, 팔라듐 클로라이드, 팔라듐 아세틸아세토네이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 단계 b)에서 사용되는 리간드는 트라이(o-톨릴)포스핀, 트라이페닐포스핀, 트라이(t-부틸)포스핀, 트라이사이클로헥실포스핀, 피리딘, 바이피리딘, 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 단계 b)의 촉매 시스템은 아세트산팔라듐 및 트라이(o-톨릴)포스핀을 포함한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 촉매 대 리간드의 비는 약 1:2이다. 다른 실시형태에서, 단계 b)에서 사용되는 촉매는 화합물 IV에 대하여 약 0.001당량(equiv) 내지 약 2.500당량의 양이다. 추가 실시형태에서, 촉매는 화합물 IV에 대하여 약 0.001당량 내지 약 0.005당량의 양으로 사용된다. 일부 실시형태에서, 질소는 단계 a) 후에서 단계 d)까지 또는 임의의 단계 a) 내지 단계 d) 동안 반응내로 버블링된다.

[0035] 일부 실시형태에서, 화합물 V는 화합물 II-OH의 형성에서 화합물 IV에 대해 약 1.5당량 내지 약 2.2당량의 양으로 사용된다. 다른 실시형태에서, 단계 c)의 가열은 ≤65℃(65℃ 이하)에서 약 2시간 내지 약 6시간 동안 유지되고, 화합물 II-OH로의 높은 전환을 보장하였다.

[0036] 다른 실시형태에서, 단계 d) 후 정제 단계 동안, 차콜은 화합물 II-OH와 함유한 반응 혼합물에 Celite®와 함께 또는 이의 없이 첨가된다. 다른 실시형태에서, 차콜 및/또는 Celite® 및 화합물 II-OH를 함유한 혼합물이 교반되고, 이후에 여과된다. 일 실시형태에서, 차콜 대 Celite®의 비는 약 1:2이다.

[0037] 다른 실시형태에서, 단계 d) 후 정제 단계 동안, Celite®는 화합물 II-OH를 함유한 반응 혼합물에 첨가되고, 교반되고, 이후에 여과된다. 일 실시형태에서, 단계 d) 후 정제 단계 동안, 반응 혼합물은 임의의 고체 미립자를 제거하기 위해 여과된다.

[0038] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 정제는 반용매 재결정화 및/또는 고온 재결정화를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반용매 재결정화에서 사용되는 반용매(antisolvent)는 미정제 물질을 수득하기 위해, 헵탄이다. 다른 실

시형태에서, 고온 재결정화는 i) 반용매 재결정화로부터 수득된 미정제 물질을 비-양성자성 극성 용매 및 단쇄 알코올로 약 70℃에서 용해시키는 단계, ii) 단계 i)의 혼합물의 온도를 약 3시간 내지 약 7시간의 기간에 걸쳐 약 20℃까지 감소시키는 단계, 및 iii) 단계 ii)의 혼합물을 약 20℃에서 약 2시간 내지 약 6시간 동안 교반하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 비-양성자성 용매는 에틸 아세테이트이다. 다른 실시형태에서, 단쇄 알코올은 아이소프로판올이다.

[0039] 본 개시내용은 또한 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH)의 제조 공정을 기술한다. 화합물 I-MsOH을 합성하기 위한 개시된 공정은 a) 염기의 존재 하에서 화합물 II를 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III)과 반응시켜 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드(화합물 I)를 형성하는 단계, b) 단계 a)를 수용액으로 켄칭시키는 단계, c) 메탄설폰산을 첨가하는 단계, 및 d) 화합물 I-MsOH를 결정화하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II의 R_1은 H, OH, Cl, Br, OR_2, $OCOR_2$ 및 NHR_2로 이루어진 군으로부터 선택되며, 화합물 II의 R_2는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0040] 일부 실시형태에서, 화합물 II의 R_1은 Cl이다. 일 실시형태에서, 화합물 II의 합성은 i) 용매 중에 화합물 II-OH를 용해시키는 단계, 및 ii) 단계 i)의 혼합물에 염소화 시약(chlorinating reagent)을 첨가하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 염소화 시약은 염화티오닐, 삼염화인, 오염화인, 옥시염화인, 염화옥살릴, 포스겐, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시형태에서, 염소화 시약은 염화티오닐이다. 일부 실시형태에서, 염소화 시약은 화합물 II-OH에 대해 약 1.0당량 내지 약 1.2당량으로 사용된다.

[0041] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성의 단계 a)는 용매로서 다이클로로메탄을 사용한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성의 단계 a)는 염기로서 피리딘을 사용한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성의 단계 a)는 화합물 III으로서 광학적으로 순수한 (S)-화합물 III을 사용한다.

[0042] 일부 실시형태에서, 사용되는 화합물 III의 양은 화합물 II-OH에 대해 약 1.0당량 내지 약 1.2당량이다. 일부 실시형태에서, 사용되는 메탄설폰산의 양은 화합물 II-OH에 대해 약 0.97당량 내지 약 1.02당량이다. 다른 실시형태에서, 메탄설폰산 및 화합물 II-OH의 비는 약 1:1이다.

[0043] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성의 단계 b)는 수용액으로서 시트르산을 사용한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성의 단계 b)는 화합물 I을 추출하고 추출된 용액을 3Å 분자체로 건조시키는 것을 더 포함한다.

[0044] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 순수한 샘플은 화합물 I-MsOH의 합성의 결정화 단계 d)에서 시딩하기 위해 사용된다. 단계 d)의 시딩된 결정화 용액은 일부 실시형태에서, 결정화하기 위해 약 0℃에서 교반하는 단계, 형성된 결정을 수집하는 단계, 및 냉각된 에틸 아세테이트로 수집된 결정을 세척하는 단계를 더 포함한다. 일 실시형태에서, 형성된 결정은 여과에 의해 수집된다.

[0045] 다른 실시형태에서, 추가 정제는 단계 d) 후 고온 재결정화를 이용함으로써 요구된다. 화합물 I-MsOH의 고온 재결정화는 i) 약 70℃에서 아세토나이트릴 중에 단계 d)에서 수득된 화합물 I-MsOH의 미정제 결정을 용해시키는 단계, ii) 약 1시간에 걸쳐 단계 i)의 혼합물의 온도를 약 50℃ 내지 약 55℃까지 감소시키는 단계, iii) 단계 ii)를 화합물 I-MsOH로 시딩하는 단계, iv) 약 50℃ 내지 약 55℃에서 약 6시간 동안 교반하는 단계, v) 단계 iii)의 혼합물의 온도를 약 20℃까지 감소시키는 단계, vi) 약 20℃에서 약 8시간 동안 교반하는 단계, vii) 여과에 의해 화합물 I-MsOH의 결정을 수집하는 단계, 및 viii) 결정을 차가운 아세토나이트릴로 세척하는 단계를 포함한다.

[0046] 본 개시내용은 순도를 그리고 불순물의 양을 특징으로 할 수 있는, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)을 기술한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 (a) 약 ≤0.50%(0.50% 이하) 내지 약 ≥0.30%(0.30% 이상) 또는 약 0.01% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A); (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상 또는 약 0.01% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B); (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐(화합물 VII); 및 (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상 또는 약 0.01% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡

시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII) 중 하나 이상을 포함하고; 선택적으로, 약 0.50% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C); 및 약 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX) 중 하나 또는 둘 모두를 더 포함한다.

[0047] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-A; 및 (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 포함하고; 선택적으로, 약 0.50% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH는 (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-A; (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-B; 및 (c) 약 0.50% 이하의 화합물 II-OH-C를 포함한다.

[0048] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 (a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A; 및 (b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 포함하고, 선택적으로, 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 (a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A; (b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B; 및 (c) 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 포함한다.

[0049] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VII; 및 (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII 중 하나 또는 둘 모두를 포함하고; 선택적으로, 약 0.50% 이하의 화합물 IX를 더 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH는 (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VII; (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; 및 (c) 약 0.50% 이하의 화합물 IX를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 0.01% 이하의 화합물 VIII을 포함하고, 선택적으로, (i) 약 0.05% 이하의 화합물 VII, 및 (ii) 약 0.15% 이하의 화합물 IX 중 하나 또는 둘 모두를 더 포함한다. 추가 실시형태에서, 화합물 II-OH는 (a) 약 0.05% 이하의 화합물 VII; (b) 약 0.01% 이하의 화합물 VIII; 및 (c) 약 0.15% 이하의 화합물 IX를 포함한다.

[0050] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A를 포함한다.

[0051] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-B를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B를 포함한다.

[0052] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VII을 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 0.01% 이하의 화합물 VIII을 포함한다.

[0053] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 갖는다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 97.0% 초과의 순도를 갖는다.

[0054] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, 0.20% 이하의 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐(화합물 VII)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, 0.50% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 포함한다.

[0055] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, 0.10% 이하의 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐(화합물 VII)을 포함하거나; 0.10% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 포함하거나; 0.15% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, (a) 0.50% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A); (b) 0.50% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B); (c) 0.50% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C); (d) 0.50% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII); 및/또는 (e) 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX) 중 하나 이상을 포함한다.

[0056] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, 0.10% 이하의 화합물 II-OH-A를 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, 0.10% 이하의 화합물 VIII을 포함한다. 추가 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, 0.20% 이하의 화합물 IX를 포함한다.

[0057] 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도를 가지고, (a) 0.05% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A); (b) 0.05% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B); (c) 0.05% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C); (d) 0.05% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII); 및/또는 (e) 0.15% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX) 중 하나 이상을 포함한다.

[0058] 본 개시내용은 순도를 그리고 불순물의 양을 특징으로 할 수 있는, 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(2-(1-프로필-1H-이미다졸-5-일)아세틸)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH)를 기술한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 가지며, 여기서, 상기 화합물은 (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII); (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX); (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A); (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B); (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C); (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E); (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F); 및 (h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G) 중 하나 이상을 포함한다.

[0059] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 1.0% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 2000 ppm 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 III은 1500 ppm 이하로 존재한다.

[0060] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 2.0% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH-D는 1.0% 이하로 존재한다.

[0061] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.10% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 포함하며, 단, (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 IX; (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-A; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-C; (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-E; (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-F; 및

(h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-G 중 하나 이상이 존재한다.

[0062] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.10% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 포함하며, 단, (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-A; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-C; (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-E; (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-F; 및 (h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-G 중 하나 이상이 존재한다.

[0063] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.10% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 포함하며, 단, (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 IX; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-C; (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-E; (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-F; 및 (h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-G 중 하나 이상이 존재한다.

[0064] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.15% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B)를 포함하며, 단, (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 IX; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-A; (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-C; (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-E; (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-F; 및 (h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-G 중 하나 이상이 존재한다.

[0065] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.30% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C)를 포함하며, 단, (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 IX; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-A; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-E; (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-F; 및 (h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-G 중 하나 이상이 존재한다.

[0066] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.30% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E)를 포함하며, 단, (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 IX; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-A; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-C; (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-F; 및 (h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-G 중 하나 이상이 존재한다.

[0067] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.20% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)를 포함하며, 단, (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 IX; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-A; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-C; (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-E; 및 (h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-G 중 하나 이상이 존재한다.

[0068] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입

체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.15% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 포함하며, 단, (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII; (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 IX; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-A; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-C; (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-E; 및 (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-F 중 하나 이상이 존재한다.

[0069] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 (i) 0.30% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH); (ii) 0.05% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII); 및 (iii) 0.05% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX) 중 하나 이상을 포함하며, 단, (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-A; (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 I-MsOH-B; (e) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-C; (f) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-E; (g) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-F; 및 (h) 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 화합물 I-MsOH-G 중 하나 이상이 존재한다.

[0070] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 (i) 1300 ppm 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III); (ii) 0.10% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A); (iii) 0.10% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B); (iv) 0.20% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C); (v) 0.80% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D); (vi) 0.20% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E); (vii) 0.15% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F); 및 (viii) 0.10% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G) 중 하나 이상을 포함하며, 단, (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII 및 (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 IX 중 하나 이상이 존재한다.

[0071] 일 실시형태에서, 96.0% 이상 또는 98.5% 이상의 순도를 갖는, 화합물 I-MsOH, 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 0.001% 이하, 또는 10 ppm 이하의 MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 포함한다.

[0072] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 I-MsOH는 (S)- 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트((S)-화합물 I-MsOH)이다. 일부 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH는 0.5% 이하의 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트((R)-화합물 I-MsOH)를 포함한다. 일부 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH는 0.2% 이하의 (R)-화합물 I-MsOH를 포함한다.

[0073] 일부 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH는 5.0% w/w 이하 또는 2.0% w/w 이하의 물 함량을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0074] **도 1**은 (S)-화합물 II-OH의 양성자 NMR(핵자기공명 분광법) 스펙트럼을 도시한 것이다.

도 2는 화합물 V-3(상단), D_2O을 갖는 화합물 V-3(중간), 및 화합물 II-OH(하단)의 양성자 NMR을 도시한 것이다.

도 3은 도 2의 NMR 스펙트럼의 방향족 영역을 확대한 것을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] ***정의***

[0076] 하기 용어들이 당업자에 의해 잘 이해될 것으로 여겨지지만, 하기 정의들은 본 개시된 주제의 설명을 용이하게 하기 위해 기술된 것이다.

[0077] 단수 용어는 그러한 실체(entity) 중 하나 이상을 지칭한다. 예를 들어, "할로겐"은 하나 이상의 할로겐 또는 적어도 하나의 할로겐을 지칭한다. 이와 같이, "하나"(또는 "하나"), "하나 또는 이상" 및 "적어도 하나"라는 용어는 본 명세서에서 상호 교환적으로 사용된다. 또한, 단수 표현의 "알킬기"에 대한 언급은, 문맥상 알킬기 중 오직 하나만 존재할 것을 요구하지 않는 한, 하나 초과의 알킬기가 존재할 가능성을 배제하지 않는다.

[0078] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 설명 및 청구범위에서 사용된 동사 "포함하다" 및 그 결합은 그 단어 다음에 나오는 항목들이 포함되지만, 특별히 언급되지 않은 항목들이 제외되지 않는다는 것을 의미하는 비-제한적 의미로 사용된다.

[0079] 본 명세서에서 사용되는 구 "알킬기"는 1 내지 최대 약 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄, 측쇄 또는 환형 탄화수소를 지칭한다. 알킬기의 비-제한적인 예는 C1-C10 알킬기, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 아이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 등을 포함한다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 구 "아릴기"는 6 내지 최대 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 기를 지칭한다. 아릴기의 비-제한적 예로는 페닐, 나프틸, 안트릴, 플루레닐, 등을 포한한다.

[0081] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 선택적으로 치환된 알킬기 및 선택적으로 치환된 아릴기에서 구 "치환체(들)"는 할로겐 원자(예를 들어, 플루오린, 염소, 브롬, 요오드 등), 나이트로기, 시아노기, 선택적으로 치환된 히드록실 기(예를 들어, 히드록실 기, C1-C4 알콕시 등), 선택적으로 치환된 티올기(예를 들어, 티올, C1-C4 알킬티오 등), 선택적으로 치환된 아미노기(예를 들어, 아미노, 모노-C1-C4 알킬아미노, 다이-C1-C4 알킬아미노, 5원 또는 6원의 환식 아미노기, 예를 들어, 피롤리딘, 피페라진, 피페리딘, 몰폴린, 티오몰폴린, 피롤 및 이미다졸 등), 선택적으로 에스터화된 또는 아미데이트화된 카복실기(예를 들어, 카복실, C1-C4 알콕시카보닐, 카바모일, 모노-C1-C4 알킬카바모일, 다이-C1-C4 알킬카바모일 등), 선택적으로 할로겐화된 C1-C4 알콕시기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 트라이플루오로메톡시, 트라이플루오로에톡시 등), 선택적으로 할로겐화된 C1-C4 알콕시-C1-C4 알콕시기(예를 들어, 메톡시메톡시, 메톡시에톡시, 에톡시에톡시, 트라이플루오로메톡시에톡시, 트라이플루오로에톡시에톡시 등), 폼일기, C2-C4 알카노일기(예를 들어, 아세틸, 프로피오닐 등) 및 C1-C4 알킬설포닐기(예를 들어, 메탄설포닐, 에탄설포닐 등)을 포함한다.

[0082] 본 명세서에서 사용되는 구 "단쇄 알코올"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유한 알코올을 지칭한다. 단쇄 알코올의 비-제한적인 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소프로판올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 헵탄올, 옥탄올 등을 포함한다.

[0083] 본 명세서에서 사용되는 구 "비양성자성 용매" 또는 "비-양성자성 용매"는 강염기성 반응물의 존재 하에 용이하게 탈양성자화되지 않는 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물을 지칭한다. 비-양성자성 용매의 비-제한적 예로는 에터, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세타마이드(DMAC), 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2(1H)-피리미디논(DMPU), 1,3-다이메틸-2-이미다졸리디논(DMI), N-메틸피롤리디논(NMP), 폼아마이드, N-메틸아세타마이드, N-메틸폼아마이드, 아세토나이트릴, 다이메틸 술폭시드, 프로피오나이트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 술포란, N,N-다이메틸프로피오나마이드, 테트라메틸우레아, 나이트로메탄, 나이트로벤젠, 또는 헥사메틸포스포라마이드, 다이에톡시메탄, 테트라히드로퓨란, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 퓨란, 다이에틸 에터, 테트라히드로피란, 다이아이소프로필 에터, 디부틸 에터, 에틸렌 글리콜 다이메틸 에터, 에틸렌 글리콜 다이에틸 에터, 다이에틸렌 글리콜 다이메틸 에터, 다이에틸렌 글리콜 다이에틸 에터, 트라이에틸렌 글리콜 다이메틸 에터, 아니솔, t-부틸 메틸 에터 등을 포함한다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 구 "양성자성 용매"는 임의의 반응하지 않은 강염기성 반응 중간체를 양성자화할 목적

으로 산으로서 작용할 수 있는 용매 또는 용매 혼합물을 지칭한다. 양성자성 용매의 비-제한적인 예는 물, 메탄올, 에탄올, 2-나이트로에탄올, 2-플로오로에탄올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 에틸렌 글리콜, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, i-부틸 알코올, t-부틸 알코올, 2-에톡시에탄올, 다이에틸렌 글리콜, 1-, 2-, 또는 3-펜탄올, 네오-펜틸 알코올, t-펜틸 알코올, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에터, 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에터, 사이클로헥산올, 벤질 알코올, 페놀, 글리세롤 등을 포함한다.

[0085] 본 명세서에서 사용되는 구 "부(들)"는 액체의 부피를 기술하기 위해 사용될 때, 이러한 것이 지칭되거나 이전에 기술된 화합물, 물질, 또는 액체에 대한 부피 배율의 대략적인 추정치를 지칭한다. 예를 들어, 화합물 A에 대한 50부 물은 화합물 A의 용적의 대략 50배의 물이 사용됨을 의미한다.

[0086] 본 명세서에서 사용되는 "≤" 기호는 "~보다 크지 않거나" 또는 "~와 동일하거나 그 이하"를 의미하고; "<"는 "~보다 작고"; "≥"는 "~보다 적지 않거나" 또는 "~와 동일하거나 또는 그 이상"을 의미하고; 그리고 ">"은 "~이상"을 의미한다. 또한, 본 명세서에서 순도 또는 불순물 함량과 관련하여 사용된 숫자는 정확한 숫자뿐만 아니라 그 숫자의 주변의 대략적인 범위를 포함한다. 예를 들어, 구 "99.0%의 순도"는 약 99.0%의 순도를 나타낸다.

[0087] ***화합물 및 순도/불순물***

[0088] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 및 절대 입체화학의 측면에서, (R) 또는 (S)로서 규정될 수 있는 다른 입체이성질 형태를 형성시킬 수 있다. 본 개시내용은 본 명세서에 상세하게 도시되어 있든 또는 도시되어 있지 않든지 간에, 모든 이러한 가능한 이성질체뿐만 아니라 이의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학적 활성 (+) 및 (-), 또는 (R) 및 (S) 이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 통상적인 기술, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정화를 이용하여 분리될 수 있다.

[0089] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 이루어지지만 상호 교환 가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 분자가 서로 중첩되지 않는 거울상인 2개의 입체이성질체를 지칭하는, "거울상 이성질체"를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 라세믹 혼합물, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 거울상 이성질체적으로 또는 부분입체 이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하의 순도의 화합물 II-OH를 제공한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 97.0% 초과의 순도의 화합물 II-OH를 제공한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 97.5% 초과의 순도의 화합물 II-OH를 제공한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 98.0% 초과의 순도의 화합물 II-OH를 제공한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 99.0% 초과의 순도의 화합물 II-OH를 제공한다.

[0091] 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐(화합물 VII)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 화합물 VII을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 화합물 VII을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.05% 이하의 화합물 VII을 존재하게 한다.

[0092] 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.20% 초과의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.25% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 일

실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.05% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.01% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다.

[0093] 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.15% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 화합물 IX을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.05% 이하의 화합물 IX을 존재하게 한다.

[0094] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.20% 초과의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.25% 이상의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.05% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.01% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A)을 존재하게 한다.

[0095] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.20% 초과의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.25% 이상의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.05% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.01% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B)을 존재하게 한다.

[0096] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.15% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.05% 이하의 화합물 II-OH-C를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-C를 존재하게 한다.

[0097] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 개시된 합성은

[0098] (a) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상 또는 약 0.01% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-A);

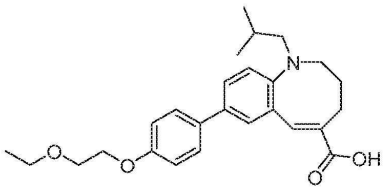
[0099] (b) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상 또는 약 0.01% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-B);

[0100] (c) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 4,4'-비스(2-부톡시에톡시)바이페닐(화합물 VII); 및

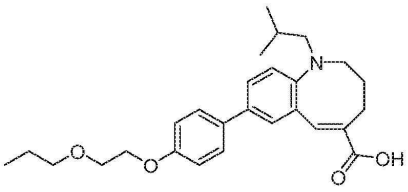
[0101] (d) 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상 또는 약 0.01% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII) 중 하나 이상을 존재하게 하고; 선택적으로

[0102] (i) 약 0.50% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH-C); 및

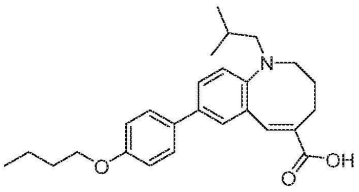
[0103] (ii) 약 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX) 중 하나 또는 둘 모두를 더 포함한다.



화합물 II-OH-A



화합물 II-OH-B



화합물 II-OH-C

[0104]

[0105] 본 개시된 공정, 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성은 약 95.0% 이상 내지 약 95.5% 이하의 순도의 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 제공한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 96.0% 초과의 순도의 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 제공한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 97.0% 초과의 순도의 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 제공한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 98.0% 초과의 순도의 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 제공한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 합성을 위한 개시된 공정은 약 98.5% 초과의 순도의 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 제공한다.

[0106] 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 1.0% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.80% 이하 또는 약 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 II-OH)을 존재하게 한다.

[0107] 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.20% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물

I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.25% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.05% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.01% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산)(화합물 VIII)을 존재하게 한다.

[0108] 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.20% 초과의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.25% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.15% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.05% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복실산(화합물 IX)을 존재하게 한다.

[0109] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.35% 이상의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III) 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III) 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.15% 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III) 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III) 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 존재하게 한다.

[0110] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 2000 ppm 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III) 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 1750 ppm 이하의의 4-(((1-프로필-1H-이

미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III) 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 1500 ppm 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III) 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 1250 ppm 이하의 4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린(화합물 III) 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합을 존재하게 한다.

[0111] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 1500 ppm 이하의 (S)-4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)아닐린((S)-화합물 III)을 존재하게 한다.

[0112] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.25% 초과의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A)를 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.15% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8-(4-(2-에톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-A)를 존재하게 한다.

[0113] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.25% 초과의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B)를 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.15% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 1-아이소부틸-8-(4-(2-프로폭시에톡시)페닐)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-B)를 존재하게 한다.

[0114] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.40% 초과의의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C)를 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이

트(화합물 I-MsOH-C)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.40% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.30% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8-(4-부톡시페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-C)를 존재하게 한다.

[0115] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 2.0% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 1.0% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설포닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-D)를 존재하게 한다.

[0116] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.40% 초과의의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E)를 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.40% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.30% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)티오)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-E)를 존재하게 한다.

[0117] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.40% 초과의의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)를 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-

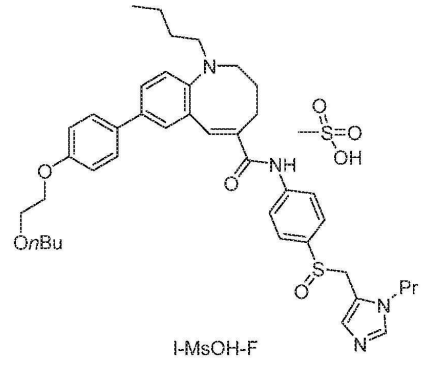
(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.40% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.30% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.15% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-F)를 존재하게 한다.

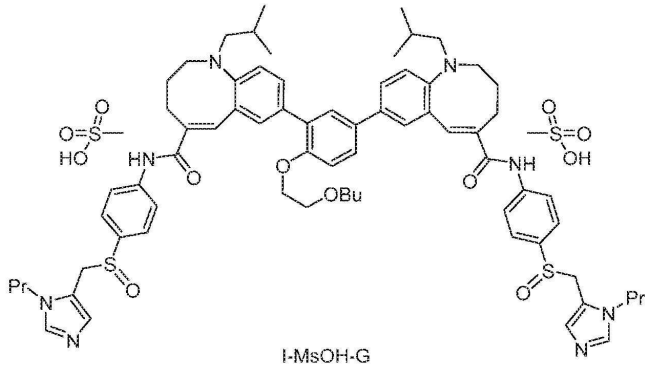
[0118] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.40% 초과의의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.45% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.40% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.30% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.20% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.15% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 존재하게 한다. 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.10% 이하의 8,8'-(4-(2-부톡시에톡시)-1,3-페닐렌)비스(1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드)다이메탄설포네이트(화합물 I-MsOH-G)를 존재하게 한다.

[0119] 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 1.0% 이하의, MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하의, MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의, MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 존재하게 한다.

[0120] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은

약 20 ppm 이하의, MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 약 10 ppm 이하의, MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 약 5 ppm 이하의, MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합은 150mg 용량에 대해 10 ppm 메실레이트 에스터를 함유한다.





[0121]

[0122] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 (S)-화합물 I-MsOH를 초래하게 한다. 일부 실시형태에서, 본 개시된 합성은 96% 초과 순도 또는 98.5% 초과 순도의 (S)-화합물 I-MsOH를 제공한다.

[0123] 일부 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 약 1.00% 이하의 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트((R)-화합물 I-MsOH)를 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 약 0.50% 이하의 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트((R)-화합물 I-MsOH)를 존재하게 한다. 일 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 약 0.25% 이하의 (R)-8-(4-(2-부톡시에톡시)페닐)-1-아이소부틸-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설피닐)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복스아마이드 메탄설포네이트((R)-화합물 I-MsOH)를 존재하게 한다.

[0124] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH 또는 이의 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 또는 이들의 조합의 개시된 합성은 5.0% w/w 이하 또는 2.0% w/w 이하의 물 함량을 존재하게 한다.

[0125] 일부 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 (S)-화합물 III을 제외하면서 (R)-화합물 I-MsOH를 포함하는 3.0% 이하의 불순물을 존재하게 한다. 일 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 (S)-화합물 III을 제외하면서 (R)-화합물 I-MsOH를 포함하는 2.5% 이하의 불순물을 존재하게 한다. 다른 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 (S)-화합물 III을 제외하면서 (R)-화합물 I-MsOH를 포함하는 2.3% 이하의 불순물을 존재하게 한다. 일부 실시형태에서, (S)-화합물 I-MsOH의 개시된 합성은 (S)-화합물 III을 제외하면서 (R)-화합물 I-MsOH를 포함하는 2.0% 이하의 불순물을 존재하게 한다.

[0126] ***화합물 V의 합성을 위한 공정***

[0127] 화합물 V는, 일부 실시형태에서, 보론산, 보론산 에스터, 피나콜보란, 보론산 다이머, 보론산 트라이머, 이들의 혼합물, 등을 나타낸다. 당해분야에서는 통상적으로, 화합물 V가 다양한 보론산 유도체로서 나타낼 수 있는 것

으로 이해된다.

[0128] 일부 실시형태에서, 다이메틸 (4-(2-부톡시에톡시)페닐)보로네이트(화합물 V-OMe)는 1-브로모-4-(2-부톡시에톡시)벤젠(화합물 VI)의 그리그나드 형성 및 트라이메톡시보란으로의 후속 반응에 의해 제조된다.

[0129] 대용량 배치에서 그리그나드 개시가 어렵다는 것이 발견되었다. 이전 공정은 화합물 VI, 화합물 VI에 대해 대략 50 내지 70부의 테트라하이드로퓨란(THF)의 묽은 용액을 사용하였다. 개시는 아이소프로필마그네슘 클로라이드(iPrMgCl)과 함께 화합물 VI의 묽은 용액에서 매우 느렸으며, 이는 단지 긴 환류 및 증가된 양의 화합물 VI의 첨가 후에 일어나서, 농도를 화합물 VI에 대해 대략 25부 THF로 되게 하였다. 그리그나드 개시의 어려움 이외에, iPrMgCl의 사용이 후속 단계에서 악영향을 미친다는 것이 확인되었다(스즈키 커플링 단계의 낮은 전환; 화합물 II-OH의 합성을 위한 공정 섹션 참조).

[0130] 그리그나드 개시 문제를 극복하기 위하여, 그리그나드 형성 이전에, 가열 및 교반에 의해 마그네슘 터닝(turning)의 활성화 단계가 필요하다. 일부 실시형태에서, 마그네슘 터닝은 약 9부의 에터계 용매, 예를 들어, THF에서 약 1시간 동안 교반되었다. 후속하여, 용매는 증류에 의해 약 3부까지 감소되었다.

[0131] 그리그나드 개시 문제는, 일부 실시형태에서, 이전 방법에 비해 더욱 진한 용액을 제공하기 위해 순수한 화합물 VI를 사용함으로써 해소된다. 일부 실시형태에서, 총량의 대략 20%의 화합물 VI는, 반응 온도가 용매의 비등점 미만에서 유지되도록, 발열을 조절하면서, 적어도 15분의 기간에 걸쳐 활성화된 마그네슘 터닝의 용액에 순수한 형태로 첨가된다. 얻어진 용액은 용매의 비등점에서 또는 그 부근에서 약 1시간 내지 약 4시간 동안 가열된다. 반응 혼합물은 이후에, 약 10℃ 냉각되고, 이전에 사용된 것과 동일한 용매(5부)로 희석된다. 이러한 개시된 그리그나드 개시 단계는, 일부 실시형태에서, iPrMgCl의 완전히 생략된다.

[0132] 추가로 희석되는, 고온의 개시된 그리그나드 용액에, 나머지 화합물 VI은 약 30분 내지 약 1시간의 기간에 걸쳐 그 상태로 서서히 첨가된다. 화합물 VI의 첨가는 발열이며, 반응 혼합물은 첨가 동안 비등점 미만이 되도록 조심스럽게 유지된다. 얻어진 혼합물은 교반하고, 약 3시간 내지 약 4시간 동안 용매의 비등점, 예를 들어, THF의 경우 약 55℃ 미만의 온도까지 가열된다. 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석이 약 1% 미만의 화합물 VI가 잔류하는 것으로 나타날 때까지 가열 시간은 연장될 수 있다. 긴 가열 시간이 후속 단계의 수율 또는 중요한 불순물 형성의 방지에 유익한 효과를 가지지 않는다는 것이 주지되었다.

[0133] 화합물 V-OMe의 합성을 위한 이전 공정 경로는 그리그나드 혼합물을 약 -15℃까지 냉각시키고, THF 중 트라이메톡시보란의 용액을 첨가하는 것을 포함하였다. 본 발명자는, 이러한 온도 범위가 최적이 아니고 더 낮은 수율 및 더 높은 불순물을 초래한다는 것을 발견하였다. 또한, 반응이 트라이메톡시보란의 첨가 속도에 대해 민감하다는 것이 발견되었다.

[0134] 상기 발견을 고려하여, 일부 실시형태에서, 그리그나드 혼합물(형성이 완료된 직후)은 약 -25℃까지 냉각되며, 순수한 트라이메톡시보란은 약 2시간에 걸쳐 조금씩 첨가된다. 반응 혼합물은 트라이메톡시보란 첨가의 완료 시에 약 -25℃에서 약 1시간 내지 약 2시간 동안 교반되었고, 이후에, 최대 약 20℃까지 가온되고, 화합물 V-OMe를 제공하기 위해 약 1시간 내지 약 2시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 순수한 형태의 트라이메톡시보란은 그리그나드 혼합물에 첨가하기 전에 냉각된다.

[0135] 일부 실시형태에서, 마그네슘 터닝, 화합물 VI, 및 트라이메톡시보란의 비는 약 1.08:1:1이다.

[0136] 일부 실시형태에서, 무수 용매는 화합물 V의 합성에서 사용된다. 다른 실시형태에서, 화합물 V의 합성을 위한 반응은 질소 또는 아르곤의 대기압 하에서 유지되며, 반응 용기 및 장비는 사용 전에 수분이 제거된다.

[0137] 일부 실시형태에서, 화합물 VI 및 트라이메톡시보란 둘 모두는 반응기 사용을 최소화하기 위해 순수한 용액(neat solution)으로서 사용된다.

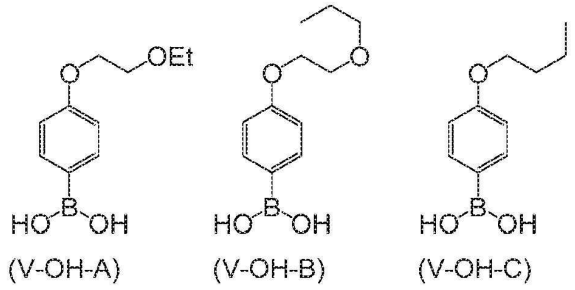
[0138] 과량의 마그네슘 및 마그네슘 염을 제거하기 위한 미정제 화합물 V-OMe의 여과가 중요한 불순물 방지하는 측면에서 후속 단계에 대해 영향을 미치지 않기 때문에 이러한 여과가 필수적인 것은 아니라는 것이 주지되었다.

[0139] ***화합물 V-OH의 제조***

[0140] 일부 실시형태에서, 화합물 V는 화합물 V-OH이다. 일 실시형태에서, 화합물 V-OH는 당업자에게 공지된 공정에 의해 합성된다. 일 실시형태에서, 상업적으로 입수 가능한 화합물 V-OH(CAS No. 279262-28-1)는 화합물 V-A, V-B, 및 V-C가 본질적으로 존재하지 않는 결정질 화합물 V-OH를 수득하기 위해 정제된다.

[0141] 일 실시형태에서, 화합물 V는 0.10% 이하의 화합물 V-OH-A, 화합물 V-OH-B 및/또는 화합물 V-OH-C를 갖는 화합

물 V-OH이다.



(V-OH-A) (V-OH-B) (V-OH-C)

[0142]

[0143] 일부 실시형태에서, 화합물 V-OH는 건조감량(loss on drying: LOD)이 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 또는 약 5% 미만이 되도록 건조된다. 일 실시형태에서, 화합물 V-OH는 건조감량(LOD)이 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 또는 약 10%가 되도록 건조된다. 일부 실시형태에서, 화합물 V-OH의 긴 건조는 화합물 V-3의 형성을 초래한다.

[0144] 일 실시형태에서, 화합물 V-OH는 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 순도를 갖는다.

[0145] 다른 실시형태에서, 화합물 V-OH의 건조된 샘플은 약 30%, 약 29%, 약 28%, 약 27%, 약 26%, 약 25%, 약 24%, 약 23%, 약 22%, 약 21%, 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1%의 화합물 V-3을 함유할 수 있다. 일 실시형태에서, 단리된 결정질 화합물 V-OH는 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 또는 약 0.5% 미만의 화합물 V-3을 포함한다.

[0146] 일 실시형태에서, 화합물 V-3은 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상의 순도를 갖는다.

[0147] 일 실시형태에서, 건조된 화합물 V-OH 및 화합물 V-3의 혼합물은 화합물 IV과의 반응에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 V-OH 및 화합물 V-3의 혼합물은 약 1:99 내지 약 99:1의 비로 존재할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 V-OH 및 화합물 V-3의 비는 약 5:95 내지 약 95:5일 수 있다. 일 실시형태에서, 건조된 화합물 V-OH 및 화합물 V-3의 혼합물에는 본질적으로 화합물 V-A, V-B, 및 V-C가 존재하지 않는다. 다른 실시형태에서, 건조된 화합물 V-OH 및 화합물 V-3의 혼합물은 0.10% 이하의 화합물 V-OH-A, 화합물 V-OH-B 및/또는 화합물 V-OH-C를 포함한다.

[0148] 일 실시형태에서, 화합물 V-OH 및 화합물 V-3의 혼합물은 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 ≥99% 이상의 순도를 갖는다.

[0149] ***화합물 II-OH의 합성을 위한 공정***

[0150] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 화합물 IV와 화합물 V 간의 반응에 의해 제조된다. 다른 실시형태에서, 화합물 II-OH는 화합물 IV와 화합물 V 간의, 전이 금속-촉매화된 공정, 예를 들어, 스즈키 커플링 반응에 의해 제조된다. 일 실시형태에서, 사용되는 화합물 V의 양은 화합물 IV에 대해 약 1당량 내지 약 3당량이다. 다른 실시형태에서, 사용되는 화합물 V의 양은 화합물 IV에 대해 약 2당량이다.

[0151] 화합물 II-OH의 합성을 위한 이전 공정은 또한, 염기 수용액(물 및 고체 염기)의 첨가 전에, 화합물 V를 함유하는 반응 혼합물이 아세트산팔라듐($Pd(OAc)_2$) 촉매 및 트라이페닐포스핀 리간드(PPh_3)와 함께 채워진, 스즈키 커플링 반응을 포함하였다. 이러한 합성 경로는 약 92% 내지 약 99% 범위의 순도를 갖는 약 55% 내지 약 64% 수율의 중간 수율로 화합물 II-OH를 수득하였다.

[0152] 일부 실시형태에서, 팔라듐(Pd) 촉매 및 리간드의 첨가 전에 이염기성 혼합물을 형성하기 위한 염기 수용액의 첨가가 화합물 VII 불순물의 감소에 있어서 유익하여, 화합물 V의 호모-커플링을 형성한다는 것이 발견되었다. 일부 실시형태에서, 약 6.5부 물 중 염기의 용액은 이전에 기술된 바와 같이 제조된, 화합물 V를 함유한 반응 혼합물에 첨가된다. 다른 실시형태에서, 염기는 알칼리 탄산염(탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등), 알칼리 금속 수소 탄산염(중탄산칼륨, 중탄산나트륨 등), 알칼리 금속 아세트산염(아세트산칼륨, 아세트산나트륨 등), 알칼리 금속 인산염(인산칼륨, 인산나트륨 등), 알칼리 금속 플루오라이드(플루오린화칼륨, 플루오린화세슘 등),

알칼리 금속 알콕사이드(포타슘 3차-부톡사이드, 나트륨 3차-부톡사이드 등), 알칼리 금속 수산화물(수산화칼륨, 수산화나트륨 등), 및 유기 염기, 예를 들어, 알킬 아민(트라이에틸아민, 다이아이소프로필아민, 다이아이소프로필에틸 아민 등) 피리딘(피리딘, 다이메틸아미노피리딘 등), 환형 아민(몰폴린, 4-메틸몰폴린 등), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 염기는 탄산칼륨(K_2CO_3)이다. 일부 실시형태에서, 염기의 당량은 화합물 IV에 대해 약 1당량 내지 약 8당량이다.

[0153] 염기 수용액의 첨가는, 일부 실시형태에서, 적어도 30분 내지 적어도 1시간의 기간에 걸쳐 수행된다. 염기 용액의 느린 첨가는 스즈키 커플링 반응의 수율에서 중요한 것으로 확인되었다. 임의의 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 이는 아마도 이염기성 혼합물 형성 동안 염 형성의 방지로 인한 것이다.

[0154] 스즈키 커플링 반응의 이전 합성 경로는 대용량으로 수행될 때 반응 전환과 관련한 문제를 발생시켰다. 공기 함유물, 예를 들어, 산소를 제거하기 위해 약 1시간 동안 반응 혼합물내에 N_2를 직접적으로 버블링시킴으로써 이염기성 반응 혼합물을 질소(N_2)로 퍼징하는 것이 요망되는 반응 전환을 제공한다는 것이 발견되었다. 이러한 공정은 탈기로서 공지된다. 반응 혼합물의 탈기는 또한, 스즈키 커플링 단계로부터 화합물 VII 불순물을 감소시키는데 유익한 것으로 확인되었다.

[0155] 일부 실시형태에서, 화합물 V를 함유한 탈기된 이염기성 반응 혼합물에, Pd-촉매 및 리간드가 첨가된다. 이전 합성 경로는 $Pd(OAc)_2$ 및 PPh_3을 첨가함으로써 달성된 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐($Pd(PPh_3)_4$) 촉매 시스템을 사용하였다. $Pd(PPh_3)_4$ 촉매 시스템을 이용한 스즈키 반응의 수율은 화합물 II-OH의 중간 정도의 수율(약 55% 내지 약 64% 수율)로 표현되는 것으로서 최적은 아니었다.

[0156] 촉매 시스템의 추가 최적화는 수율을 개선시키고 화합물 VIII 불순물을 낮추기 위해 수행되었다. 실시예 1 및 표 1에 기술된 바와 같이, $Pd(PPh_3)_4$ 촉매 시스템의 최적화는, 단지 촉매 로딩이 현저하게 증가되었을 때(약 2 ㏖%에서 약 10 ㏖%로, 표 1 항목 6), 또는 반응이 실질적으로 더 긴 시간 환류되었을 때(약 27시간, 항목 5)에만 양호한 전환이 달성되었음을 나타내었다. 또한, 높은 촉매 로딩이 사용되었을 때, 화합물 VIII 불순물의 양이 현저하게 낮아졌지만(0.04%, 항목 6, 높은 촉매 로딩이 생성물의 결정화를 방해하였다는 것이 주지되었다. 또한, 스즈키 커플링 반응을 위한 온도의 낮춤은 화합물 VIII 불순물을 방지하는데 성공적이지 못한 것으로 나타났다.

[0157] 다음으로서, 상이한 촉매 시스템은 실시예 2 및 표 2에 나타낸 바와 같이 고려되었다. 포스핀 리간드의 제거(표 2, 항목 1)는 반응 전환에 유해한 것으로 나타났다. 본 발명자는, $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$의 촉매 시스템이 종래 $Pd(PPh_3)_4$ 촉매 시스템과 비교하여 반응 수율(약 80 내지 85%) 및 생성물 순도(99% 초과)를 증가시킴을 발견하였다. 또한, 새로이 발견된 $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 촉매 시스템과 관련하여, 촉매 로딩이 약 2 ㏖%에서 약 0.25 ㏖%로 크게 최소화될 수 있다. 또한, 개시된 촉매 시스템과 관련하여, 반응의 탈기화가 생성물의 전환율, 순도, 또는 화합물 VIII의 양에 영향을 미치지 않는다는 것이 주지되었다. 실시예 1 및 2 둘 모두로부터의 촉매 최적화 연구는, 화합물 VIII 불순물의 양이 스즈키 커플링 반응 조건과 거의 내지 전혀 상관관계가 없음을 나타낸다.

[0158] 일부 실시형태에서, Pd-촉매 및 리간드는 화합물 V를 함유한 반응 이염기성 반응 혼합물에 첨가된다. 일부 실시형태에서, Pd-촉매는 Pd(0) 종 또는 Pd(II) 종일 수 있다. Pd-촉매의 비-제한적인 예는 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐($Pd(PPh_3)_4$), 트라이(다이벤질리덴아세톤) 다이팔라듐, 비스(트라이-t-부틸포스핀)팔라듐, 비스[1,2-비스(다이페닐포스피노)에탄] 팔라듐, 비스(트라이사이클로헥실포스핀)팔라듐, 아세트산팔라듐($Pd(OAc)_2$), 염화팔라듐($PdCl_2$), 다이클로로비스(트라이페닐포스핀)팔라듐, 팔라듐 아세틸아세토네이트, 브로민화팔라듐, 요오드화팔라듐, 사이안화팔라듐, 수산화팔라듐, 질산팔라듐, 테트라민 팔라듐(II) 클로라이드 수화물, 다이나이트로디아민 팔라듐, 다이-μ-클로로비스(η-알릴)팔라듐, 다이클로로비스(벤조나이트릴)팔라듐, 다이클로로비스(아세토나이트릴)팔라듐, 프로핀온산팔라듐, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드, 테트라키스(트라이-o-톨릴포스핀)팔라듐, 테트라키스(트라이-t-부틸포스핀)팔라듐, 비스(1,2-비스(다이페닐포스피노)에탄)팔라듐, 비스(1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센)팔라듐, 테트라키스(트라이에틸포스파이트)팔라듐, 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0159] 일부 실시형태에서, 리간드는 포스핀 리간드(트라이톨릴포스핀, 트라이페닐포스핀, 트라이메틸포스핀, 트라이에틸포스핀, 트라이메틸포스파이트, 트라이에틸포스파이트, 트라이-n-부틸포스파이트, 트라이-3차-부틸포스핀, 다이-3차-부틸메틸포스핀 등), 질소 염기화된 리간드(피리딘, 바이피리딘 등), NHC 리간드 (N,N'-비스(2,6-다이아

이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴 등), 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0160] 일부 실시형태에서, Pd-촉매/리간드 시스템은 $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$이다. 다른 실시형태에서, Pd-촉매 및 리간드는 반응 혼합물의 연속 탈기화와 함께 첨가된다.

[0161] 일부 실시형태에서, 사용되는 Pd-촉매의 양은 화합물 IV에 대해 약 0.001 ㏖% 내지 약 10.0 ㏖%이다. 일 실시형태에서, 사용되는 Pd-촉매의 양은 화합물 IV에 대해 약 0.05 ㏖% 내지 약 0.25 ㏖%이다.

[0162] 일부 실시형태에서, 리간드 대 Pd-촉매의 비는 약 1:1 내지 약 3:1이다. 일부 실시형태에서, 리간드 대 Pd-촉매의 비는 약 2:1이다.

[0163] 일부 실시형태에서, 화합물 IV는 화합물 V 및 Pd-촉매/리간드 시스템을 함유한 이염기성 혼합물에 첨가된다. 일 실시형태에서, 화합물 IV는 반응 혼합물의 연속 탈기화와 함께 첨가된다.

[0164] 일부 실시형태에서, 화합물 IV의 첨가 시에 반응 혼합물은 약 2시간 내지 약 5시간 동안 가열되고, 이후에, 주변 온도까지 냉각된다. 일부 실시형태에서, 반응 혼합물은 65℃ 이하까지 가열된다. 온도가 65℃ 초과로 상승될 때까지 Pd-촉매가 비활성 상태가 된다는 것이 주지되었다. 예를 들어, 90℃의 온도에서 설정된 스즈키 반응은 완료되지 않았다. 일 실시형태에서, 반응은, HPLC 분석이 2% 이하의 화합물 IV 잔류를 지시할 때까지 가열되었고, 화합물 II-OH의 형성을 나타낸다.

[0165] 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 간주된 직후에, 일부 실시형태에서, 반응은 주변 온도까지 냉각되며, 반응 혼합물의 pH는 산 수용액을 사용하여 약 2.0 내지 약 3.0까지 조정되었다. 일부 실시형태에서, 염산(HCl)이 사용된다.

[0166] 일부 실시형태에서, 화합물 V는 화합물 V-OMe이다.

[0167] 일부 실시형태에서, 화합물 V는 화합물 V-OH이다. 일 실시형태에서, 상업적으로 입수 가능한 화합물 V-OH(CAS No. 279262-28-1)는 본질적으로 화합물 V-A, V-B, 및 V-C가 존재하지 않는, 결정질 화합물 V-OH를 수득하기 위해 정제된다.

[0168] 일 실시형태에서, 화합물 V는 0.10% 이하의 화합물 V-OH-A, 화합물 V-OH-B 및/또는 화합물 V-OH-C를 갖는 화합물 V-OH이다. 일 실시형태에서, 화합물 V-OH는 (a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A; 및 (b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 포함하고; 및 선택적으로, 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 V-OH는 (a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A; (b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B; 및 (c) 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 포함한다.

[0169] 일 실시형태에서, 단리된 화합물 V-OH는 결정질이다.

[0170] 일 실시형태에서, 화합물 V-OH는 약 15% 미만, 약 10%, 또는 약 5% 미만의 화합물 V-3을 포함한다.

[0171] 일 실시형태에서, 화합물 V-3은 화합물 V-OMe 또는 화합물 V-OH 대신에 사용된다. 다른 실시형태에서, 화합물 V-3은 화합물 V-OH의 혼합물로서 사용된다. 일 실시형태에서, 화합물 V-3에는 화합물 V-A, V-B, 및 V-C이 본질적으로 존재하지 않는다. 다른 실시형태에서, 화합물 V-3은 0.10% 이하의 화합물 V-OH-A, 화합물 V-OH-B 및/또는 화합물 V-OH-C를 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물 V-3은 (a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A; 및 (b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 포함하고; 선택적으로, 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함한다. 다른 실시형태에서, 화합물 V-3은 (a) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A; (b) 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B; 및 (c) 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 포함한다.

[0172] 일 실시형태에서, 건조된 화합물 V-3은 약 25% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10%, 또는 약 5% 미만의 화합물 V-OH를 포함한다.

[0173] 일 실시형태에서, 단리된 화합물 V-3은 결정질이다.

[0174] ***화합물 II-OH의 정제***

[0175] 화합물 II-OH를 위한 종래 정제 공정은 2회 고온 재결정화 및 2회 차콜 처리를 필요로 한다. 개시된 정제 공정은, 일부 실시형태에서, 1회의 차콜 처리, 1회의 반용매 재결정화, 및/또는 1회 고온 재결정화를 필요로 한다.

[0176] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 정제를 위한 단계 수를 감소시키는 종래 합성 방법으로부터의 화합물 II-OH의 순도 개선은 화합물 IV와의 반응에서 단리된 화합물 V-OH 및/또는 화합물 V-3의 사용으로 인한 것이다. 일 실시

형태에서, 화합물 II-OH의 정제를 위한 단계의 수를 감소시키는 종래 합성 방법으로부터의 화합물 II-OH의 순도 개선은 화합물 IV와의 반응에서 결정질, 단리된 화합물 V-OH 및/또는 화합물 V-3의 사용으로 인한 것이다. 추가 실시형태에서, 단리된 화합물 V-OH 및/또는 화합물 V-3 또는 결정질, 단리된 화합물 V-OH 및/또는 화합물 V-3에는 화합물 V-A, V-B, 및 V-C이 본질적으로 존재하지 않는다.

[0177] 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 정제를 위한 단계 수를 감소시키는 종래 합성 방법으로부터의 화합물 II-OH의 순도 개선은 화합물 IV와의 반응에서 단리된 화합물 V-OH의 사용으로 인한 것이다.

[0178] 미정제 화합물 II-OH를 함유한 산성화된 이염기성 반응 혼합물은 일부 실시형태에서, 수성층 및 유기층으로 분리된다. 일부 실시형태에서, 얻어진 수성층은 유기 용매로 추출된다. 일 실시형태에서, 수성층은 톨루엔(약 10부)으로 추출된다.

[0179] 합한 유기층의 부피는 일부 실시형태에서, 약 6.5부까지 감소된다. 일부 실시형태에서, 합한 유기층의 부피는 증류에 의해 감소된다. 얻어진 감소된 유기층은 일부 실시형태에서, 차콜로 처리된다. 다른 실시형태에서, 얻어진 감소된 유기층은 차콜 및 Celite®로 처리된다. 일 실시형태에서, 차콜 대 Celite®의 비는 중량 기준으로 약 1:2이다. 차콜을 함유한 반응 혼합물은 일부 실시형태에서, 주변 온도에서 약 1시간 내지 약 5시간 동안 교반된다. 이후에, 차콜은 다른 실시형태에서, 여과되고, 반응 부피는 약 3부까지 감소된다. 일 실시형태에서, 부피는 증류에 의해 감소된다.

[0180] 일부 실시형태에서, 반용매 재결정화는 화합물 II-OH의 정제를 위해 사용된다. 감소된 미정제 혼합물에, 극성 용매, 예를 들어, 아이소프로판올 및 에틸 아세테이트가 첨가되고, 오일로 농축된다. 일 실시형태에서, 비-극성 반용매는 미정제 오일 혼합물에 약 1시간의 기간에 걸쳐 조금씩 첨가된다. 얻어진 현탁액은 주변 온도에서 약 1시간 내지 약 8시간 동안 교반된다. 일부 실시형태에서, 이후에, 침전된 결정은 여과에 의해 수집된다. 일부 실시형태에서, 모액은 반응 용기로부터 임의의 잔류 결정을 제거하기 위해 재순환되지 않으며, 대신에, 다수의 용매 세척이 새로운 용매를 사용하여 첨가될 수 있다.

[0181] 일부 실시형태에서, 반용매는 헵탄이다. 다른 실시형태에서, 극성 용매는 아이소프로판올 또는 아이소프로판올과 에틸 아세테이트의 혼합물이다. 일부 실시형태에서, 생성물은 반용매의 첨가 없이 침전한다.

[0182] 일부 실시형태에서, 고온 재결정화는 화합물 II-OH의 정제를 위해 사용된다. 화합물 II-OH를 함유한 미정제 물질 또는 화합물 II-OH의 미정제 결정은 상승된 온도에서 아이소프로판올 및 에틸 아세테이트와 같은 극성 용매에 용해된다. 용액의 온도는 주변 온도까지 서서히 감소되고, 재결정화가 완료될 때까지 교반되며, 이후에, 결정은 여과에 의해 수집된다.

[0183] 일부 실시형태에서, 사용되는 극성 용매는 아이소프로판올 또는 아이소프로판올 및 에틸 아세테이트 혼합물이다. 일부 실시형태에서, 미정제 화합물 II-OH는 약 70℃에서 약 9:1 비의 아이소프로판올 및 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해된다. 다른 실시형태에서, 고온 용액의 온도는 주변 온도에 도달할 때까지 약 1시간 마다 약 10℃씩 감소된다. 일부 실시형태에서, 용매가 주변 온도까지 냉각된 직후에, 용액은 약 2시간 내지 약 6시간 동안 교반된다. 얻어진 결정은 일부 실시형태에서, 여과에 의해 수집된다. 일부 실시형태에서, 모액은 반응 용기로부터 임의의 잔류 결정을 제거하기 위해 재순화되지 않으며, 대신에, 다수의 용매 세척이 새로운 용매를 사용하여 첨가될 수 있다.

[0184] 재결정화 용매 연구는, 고온 재결정화가 아이소프로판올 단독에서 수행될 때, 화합물 II-OH의 회수가 높고(90 내지 93%) 불순물 화합물 VIII을 약 50 내지 60% 감소되었음을 나타내었다. 고온 재결정화가 에틸 아세테이트 단독에서 수행될 때, 화합물 II-OH의 회수는 아이소프로판올 시스템보다 더 낮지만(70 내지 75%), 불순물 화합물 VIII의 감소는 더 높았다(80 내지 83%). 고온 재결정화가 아이소프로판올과 에틸 아세테이트의 혼합물에서 수행될 때, 화합물 II-OH의 높은 회수(90 내지 92%) 및 불순물 화합물 VIII의 유효 감소(75 내지 80%) 둘 모두가 얻어졌다.

[0185] 일부 실시형태에서, 반용매 재결정화 및 고온 재결정화 둘 모두가 이용된다. 일부 실시형태에서, 반용매 재결정화 및 고온 재결정화의 조합은 불순물 화합물 VIII 및 IX를 현저하게 감소시킨다. 일부 실시형태에서, 재결정화 단계는 요망되는 순도에 도달하기 위해 반복될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하 또는 97.0% 초과이며, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VII, 및 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII 중 하나 또는 둘 모두를 가지고, 선택적으로 약 0.50% 이하의 화합물 IX를 더 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는

약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하 또는 97.0% 초과이며, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VII, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 VIII, 및 약 0.50% 이하의 화합물 IX를 갖는다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하이며, 약 0.20% 이하의 화합물 VII, 약 0.20% 이하의 화합물 VIII, 및 약 0.50% 이하의 화합물 IX를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하이며, 약 0.10% 이하의 화합물 VII, 약 0.10% 이하의 화합물 VIII, 및 약 0.25% 이하의 화합물 IX를 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하이며, 약 0.05% 이하의 화합물 VII, 약 0.05% 이하의 화합물 VIII, 및 약 0.15% 이하의 화합물 IX를 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하 또는 97.0% 초과이고, 약 0.01% 이하의 화합물 VIII를 가지고, 선택적으로, 약 0.05% 이하의 화합물 VII, 및 약 0.15% 이하의 화합물 IX 중 하나 또는 둘 모두를 더 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하 또는 97.0% 초과이며, 약 0.05% 이하의 화합물 VII, 약 0.01% 이하의 화합물 VIII, 및 약 0.15% 이하의 화합물 IX를 갖는다.

[0186] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하 또는 97.0% 초과이며, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-A, 및 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 가지고, 선택적으로 약 0.50% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하 또는 97.0% 초과이며, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-A, 약 0.50% 이하 내지 약 0.30% 이상의 화합물 II-OH-B, 및 약 0.50% 이하의 화합물 II-OH-C를 갖는다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하이며, 약 0.20% 이하의 화합물 II-OH-A, 약 0.20% 이하의 화합물 II-OH-B, 및 약 0.50% 이하의 화합물 II-OH-C를 갖는다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하이며, 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-A, 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-B, 및 약 0.25% 이하의 화합물 II-OH-C를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하이며, 약 0.05% 이하의 화합물 II-OH-A, 약 0.05% 이하의 화합물 II-OH-B, 및 약 0.15% 이하의 화합물 II-OH-C를 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하 또는 97.0% 초과이며, 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A, 및 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B 중 하나 또는 둘 모두를 가지며, 선택적으로 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 바와 같은 화합물 II-OH의 합성을 위한 개시된 공정 이후에, 화합물 II-OH의 순도는 약 95.0% 이상 내지 약 96.0% 이하 또는 97.0% 초과이며, 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A, 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B, 및 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 갖는다.

[0187] ***화합물 I의 제조***

[0188] 화합물 I을 제조하고 후속하여 화합물 I-MsOH를 제조하기 위한 종래 공정은 최종 생성물로 화합물 II-OH(출발 물질)의 존재를 갖는 문제를 나타낸다. 화합물 II-OH의 형성이 반응의 여러 단계 또는 특성들에 따른다는 것이 발견되었다. 첫째로, 산 클로라이드 화합물 II-Cl(R_1 = Cl인 화합물 II)의 형성. 둘째로, 반응의 용매 선택은 생성되는 화합물 II-OH의 양에 영향을 미쳤다. 셋째로, 염 형성 단계와 관련됨. 본 명세서에 기술된, 개시된 공정은 이러한 문제를 다루고, 화합물 II-OH의 형성을 현저하게 감소시키는 프로토콜을 기술한다.

[0189] 일부 실시형태에서, 화합물 I은 화합물 II와 화합물 III 간의 반응에 의해 합성된다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 화합물 II-Cl을 형성하기 위해 염소화 시약과 반응된다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-Cl은 화합물 I을 생성하기 위해 화합물 III과 반응한다.

[0190] 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH는 용매에 용해되며, 염소화 시약이 첨가되어 화합물 II-Cl을 수득한다. 일부 실시형태에서, 사용되는 용매는 테트라하이드로퓨란(THF), 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이에틸에터, 및 메틸렌 클로라이드(DCM)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 용매는 메틸렌 클로라이드이다.

[0191] 종래 기술은 DMF의 첨가와 함께 산 클로라이드 형성을 위한 용매로서 THF를 사용하였다. DCM이 산 클로라이드 형성을 위한 용매로서 사용될 때, 화합물 II-OH의 형성이 최소화될 수 있다는 것이 발견되었다.

[0192] 염소화 시약의 첨가 전에, 화합물 II-OH를 함유한 용액은 주변 온도 미만으로 냉각된다. 일부 실시형태에서, 화합물 II-OH를 함유한 용액은 약 10℃ 내지 약 15℃까지 냉각된다. 일부 실시형태에서, 용액의 온도를 주변 온도 미만으로 유지시키면서, 염소화 시약이 약 10분 내지 약 30분에 걸쳐 첨가된다. 일부 실시형태에서, 혼합물은 약 10℃ 내지 약 15℃에서 유지되고, 약 2시간 내지 약 4시간 동안 교반되고, 이후에, 약 0℃ 이하까지 냉각된다. 일 실시형태에서, HPLC 분석이 3.0% 이하의 화합물 II-OH가 존재하는 것으로 지시할 때까지 반응이 교반되었다.

[0193] 염소화 시약의 비-제한적인 예는 염화티오닐, 삼염화인, 오염화인, 옥시염화인, 염화옥살릴, 포스겐 등, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일 실시형태에서, 염소화 시약은 염화티오닐이다. 다른 실시형태에서, 염소화 시약은 화합물 II-OH에 대해 약 1.0당량 내지 약 2.0당량으로 사용된다. 일 실시형태에서, 염소화 시약은 화합물 II-OH에 대해 약 1.0당량 내지 약 1.1당량으로 사용된다. 다른 실시형태에서, 염소화 시약 대 화합물 II-OH의 비는 약 1:1이다.

[0194] 별도의 반응 용기에서, 화합물 III은 염기와 함께 용매에 용해된다. 화합물 III 및 염기의 용액에, 화합물 II-Cl의 용액이 서서히 첨가된다. 일부 실시형태에서, 화합물 III을 용해시키기 위해 사용되는 용매는 테트라하이드로퓨란, 다이메틸폼아마이드, 다이에틸에터, 메틸렌 클로라이드, 및 이들의 혼합물일 수 있다. 일 실시형태에서, 용매는 메틸렌 클로라이드이다. 일부 실시형태에서, 화합물 III의 첨가 전에 반응이 약 0℃까지 냉각된다. 일 실시형태에서, 반응은 화합물 III의 첨가 후에 HPLC 분석이 0.5% 이하의 화합물 II-Cl이 존재하는 것을 지시할 때까지 약 0℃에서 약 3시간 내지 약 7시간 동안 유지된다. 다른 실시형태에서, 화합물 III은 화합물 II-OH에 대해 약 1.0당량 내지 약 1.2당량으로 사용된다.

[0195] 일부 실시형태에서, 염기는 약 1당량 내지 약 4당량으로 사용된다. 염기의 비-제한적인 예는 알칼리 탄산염(탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등), 알칼리 금속 수소 탄산염(중탄산칼륨, 중탄산나트륨 등), 알칼리 금속 아세트산염(아세트산칼륨, 아세트산나트륨 등), 알칼리 금속 인산염(인산칼륨, 인산나트륨 등), 알칼리 금속 플루오라이드(플루오린화칼륨, 플루오린화세슘 등), 알칼리 금속 알콕사이드(포타슘 3차-부톡사이드, 나트륨 3차-부톡사이드 등), 알칼리 금속 수산화물(수산화칼륨, 수산화나트륨 등), 및 유기 염기, 예를 들어, 알킬 아민(트라이에틸아민, 다이아이소프로필아민, 다이아이소프로필에틸 아민 등) 피리딘(피리딘, 다이메틸아미노피리딘 등), 환형 아민(몰폴린, 4-메틸몰폴린 등), 및 이들의 조합을 포함한다. 일 실시형태에서, 염기는 피리딘이다. 일부 실시형태에서, 피리딘은 피리딘-HCl 염을 형성하기 위해 화합물 II-Cl과 반응하며, 격렬한 교반은 염의 응집을 방지하기 위해 요구될 수 있다.

[0196] 화합물 II-Cl의 화합물 I로의 전환을 나타낼 시에, 반응 혼합물은 일 실시형태에서, 산성화된다. 일부 실시형태에서, 시트르산 용액은 미정제 화합물 I을 함유한 반응 혼합물을 산성화시키기 위해 사용된다. 일 실시형태에서, 시트르산은 화합물 II-OH에 대해 약 10부의 물 중 약 1.5당량 내지 약 2.0당량으로 사용되고, 약 30분 내지 약 1시간에 걸쳐 첨가된다. 일 실시형태에서, 약 0℃의 내부 온도를 유지시키면서, 냉각된 시트르산 수용액이 냉각된 반응 혼합물에 첨가된다.

[0197] 일부 실시형태에서, 휘발성 용매는 약 13부의 전체 부피를 제공하기 위해 제거된다. 다른 실시형태에서, 상이한 용매(약 5부)가 감소된 반응 혼합물에 첨가되고, 약 13부의 전체 부피를 제공하기 위해 다시 한번 감소된다. 일부 실시형태에서, 극성 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트가 사용된다. 다른 실시형태에서, 용매는 감압 하에서 제거된다.

[0198] 대부분 산성 수성층으로 이루어진 감소된 반응 혼합물은 일부 실시형태에서, 약 10부의 에틸 아세테이트와 같은 극성 용매로 추출된다. 일부 실시형태에서, 요망되는 생성물인 화합물 I을 함유한 유기층은 수용액으로, 예를 들어, 중탄산나트륨 및 염수의 용액으로 여러 번 세척된다.

[0199] 워크업 절차 동안 화합물 I의 안정성이 연구되었다. 화합물 I이 워크업 동안 광에 특별히 민감하지 않고, 깨끗한 반응 용기 또는 호박색 반응 용기의 사용이 화합물 I의 화합물 II-OH로의 가수분해 증가를 나타내지 않는다는 것을 나타내었다. 추가적으로, 화합물 I은 워크업 절차 동안 다양한 pH 및 온도에서 연구되었다. 그러나, 화합물 I의 화합물 II-OH로의 가수분해 증가에 대한 상관 관계는 발견되지 않았다. 화합물 I이 워크업 동안 화합물 II-OH로 가수분해할 수 있는 가능성이 여전히 존재하지만, 아마이드 결합은 워크업 조건 하에서 거의 안정하지 않다.

[0200] 추출 워크업으로부터 형성된 유기층 중의 물 함유물은 화합물 I의 염 형성(화합물 I-MsOH)의 전체 수율에 대해 영향을 미친다는 것을 발견하였다. 일부 실시형태에서, 염 형성 동안 물의 존재는 화합물 I의 다시 화합물 II-OH로의 가수분해를 증가시켰으며, 이에 따라, 엄격한 건조 공정이 이상적이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I을 함유한 유기층은 3Å 분말화된 분자체로 건조된다. 일부 실시형태에서, 얻어진 슬러리는 분자체가 여과에 의해 제거되기 전에, 주변 온도에서 약 15시간 내지 약 30시간 동안 교반된다. 여과된 분자체는 에틸 아세테이트와 같은 극성 용매로 세척된다. 일부 실시형태에서, 잔류 물 함량은 적가에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 분자체를 사용한 건조 단계는 잔류 물이 2.5% 이하일 때까지 반복될 수 있다.

[0201] 화합물 I을 함유한 유기층이 건조되고 물이 실질적으로 존재하지 않는다고 결정된 직후에, 일부 실시형태에서, 물은 약 3부의 총 부피를 제공하기 위해 제공된다. 일부 실시형태에서, 용매는 증류에 의해 제거된다. 다른 실시형태에서, 용액은, 존재하는 화합물 I의 양을 계산하기 위해 용매 감소 전 또는 후에 HPLC에 의해 평가된다.

[0202] 대안적으로, 일 실시형태에서, 화합물 I은 당해 분야에 통상적으로 공지된 커플링 반응 조건을 이용하여, 카보다이이미드, 1-하이드록시벤조트라이아졸, 하이드록시-3,4-디하이드로-4-옥소-1,2,3-벤조트라이아진, N-하이드록시숙신이미드, 1-하이드록시-7-아자-1H-벤조트라이아졸, 2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 테트라플루오로보레이트/헥사플루오로포스페이트, 2-(6-클로로-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트, 및/또는 2-(7-아자-1H-벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트, 2-프로판포스폰산 무수물, 및 1,1'-카보닐디이미다졸을 포함하지만 이로 제한되지 않는 시약을 사용하여 화합물 II 및 화합물 III으로부터 합성된다.

[0203] ***화합물 I-MsOH의 제조***

[0204] 화합물 I의 진한 미정제 용액에, 일부 실시형태에서, 용매가 약 4부 첨가된다. 일 실시형태에서, 사용되는 용매는 아세토나이트릴이다. 화합물 I을 함유한 용액에, 메탄 설폰산(MsOH)이 첨가된다. 일부 실시형태에서, MsOH는 한번에 첨가된다. 다른 실시형태에서, MsOH는 HPLC 검정에 의해 결정하는 경우에, 화합물 I에 대해 약 0.9당량 내지 약 1.5당량으로 사용된다. 일 실시형태에서, MsOH는 약 0.97당량 내지 약 1.02당량으로 사용된다.

[0205] 일부 실시형태에서, MsOH는 아세토나이트릴 또는 에틸 아세테이트와 같은 추가 용매와 함께 화합물 I 및 MsOH를 함유한 용액으로 세척된다. 반응 혼합물은 주변 온도에서 약 30분 내지 약 1시간 동안 교반된다. 과량의 MsOH가 화합물 I의 아마이드 결합의 가수분해에 의해 화합물 II-OH의 형성에 대해 악영향을 미쳤으며, 이에 따라, 화합물 I의 정확한 검정이 존재하는 화합물 I의 정확한 양 및 염 형성 동안 1:1 화학양론적 비를 달성하기 위해 요구되는 MsOH의 정확한 양을 결정하기 위해 중요하다는 것이 발견되었다. 일 실시형태에서, 화합물 I 및 MsOH는 아마이드 결합 가수분해를 최소화하기 위해 1:1 비로 사용된다.

[0206] 일 실시형태에서, 화합물 I을 화합물 I-MsOH로 전환시키는 단계에서 사용되는 용매에는 알코올 용매가 존재하지 않는다. 반응에서 알코올 용매(예를 들어, 메탄올, 에탄올 등)의 잔류 수준이 메실레이트 에스터로 화합물 I-MsOH의 오염을 초래한다는 것이 발견되었다. 이러한 얻어진 메실레이트 에스터는 공지된 돌연변이 유발요인이다.

[0207] 일부 실시형태에서, 결정화 이전에, 반응 혼합물은 염수로 세척되고, 3Å 분자체를 이용하여 건조된다. 일부 경우에, 반응 혼합물에 존재하는 미량의 물이 결정화가 일어나는 것을 방지하고/거나 낮은 수율의 I-MsOH을 형성시킬 수 있다고 결정되었다. 임의의 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니지만, 높은 물 함량을 갖는 시스템에서 형성된 낮은 수율은 높은 물 함량을 갖는 연구에서 더 높은 농도에서의 모액에서 확인된 화합물 II-OH를 수득하기 위해 더 높은 가수분해 속도로 인한 것이다.

[0208] 반응 혼합물로부터 화합물 I-MsOH를 결정화하기 위해, 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 순수한 샘플이 시드로서 사용된다. 시딩과 함께 또는 시딩 없이 용액은, 일부 실시형태에서, 주변 온도에서 약 6시간 내지 약 10시간 동안 교반된다. 추가적으로, 일부 실시형태에서, 용액은 약 0℃에서 약 6시간 내지 약 10시간 동안 교반된다. 침전된 결정은 일부 실시형태에서, 여과에 의해 수집된다. 일부 실시형태에서, 결정은 미정제 화합물 I-MsOH를 수득하기 위해 에틸 아세테이트와 같은 차가운 용매로 세척된다.

[0209] 화합물 I-MsOH의 미정제 결정은 일부 실시형태에서, 고온 재결정화 기술을 이용하여 추가로 정제된다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정은 상승된 온도에서 용매(약 10부) 중에 용해된다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정은 약 70℃에서 아세토나이트릴 중에 용해된다. 화합물 I-MsOH의 고온 용액은 약 1시간의 기간에 걸쳐 약 50℃ 내지 약 55℃까지 서서히 냉각된다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 용액은 약 50℃ 내지 약 55℃에서 화합물 I-MsOH의 순수한 샘플로 시딩된다. 시딩과 함께 또는 이의 없이, 용액은 일부

실시형태에서, 약 50℃ 내지 약 55℃에서 약 4시간 내지 약 8시간 동안 교반된다. 고온 용액은 일부 실시형태에서, 주변 온도에서 약 1시간에 걸쳐 냉각되고, 주변 온도에서 약 6시간 내지 약 10시간 동안 교반된다. 일 실시형태에서, 아세토나이트릴로부터의 화합물 I-MsOH의 고온 재결정화는 메실레이트 에스터를 포함하는 오염을 감소시킨다.

[0210] 화합물 I-MsOH의 침전된 결정은 일부 실시형태에서, 여과에 의해 수집된다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 여과된 결정은 아세토나이트릴로 세척된다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 여과된 결정은 냉각된 아세토나이트릴로 세척된다. 결정의 순도는 적정 및 HPLC에 의해 검정된다. 필요한 경우에, 고온 재결정화는 요망되는 순도가 얻어질 때까지 반복될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 여과된 결정은 감압 하에서 건조된다. 다른 실시형태에서, 건조된 결정은 분말 밀(powder mill) 및 제트 밀, 등에 의해 추가로 분쇄된다.

[0211] 현미경으로 화합물 I-MsOH 결정의 연구에서는, 결정의 표면이 시간에 따라 오일성이 됨을 나타내었으며, 이는 결정의 표면 상에서의 가수분해 결과로서 식별된다. 아세토나이트릴은 화합물 II-OH가 화합물 I-MsOH보다 더욱 가용성인 용매인 것으로 확인되었다. 이에 따라, 재결정화 시에, 여과된 결정을 아세토나이트릴로 세척하는 것이 유익하다. 화합물 I-MsOH가 어느 정도 아세토나이트릴 중에 용해되기 때문에, 일부 실시형태에서, 냉각된 아세토나이트릴은 결정을 세척하기 위해 사용되어야 하며, 세척의 부피 및 횟수는 약 2부 부피 내지 약 3부 부피로 약 2회로 제한되어야 한다.

[0212] 화합물 I 또는 화합물 I-MsOH의 가수분해는 물 또는 산의 존재 하에서 민감하다. 일부 실시형태에서, 반응 혼합물에는 화합물 I-MsOH의 정제 단계 전 및 동안에 물이 실질적으로 존재하지 않아야 한다. 다른 실시형태에서, 반응 혼합물에는 화합물 I-MsOH의 정제 단계 전 및 동안에 수성 산이 실질적으로 존재하지 않아야 한다. 일부 실시형태에서, 온화한 교반은 염 형성 및 화합물 I-MsOH의 정제 단계를 통해 유지되어야 한다.

[0213] 일부 실시형태에서, 화합물 I 또는 화합물 I-MsOH를 수득하기 위한 반응에서 사용되는 화합물 III은 광학적으로 순수하다. 이러한 경우에, 이는 광학적으로 순수한 화합물 I 또는 광학적으로 순수한 화합물 I-MsOH를 야기시킬 것이다. 일 실시형태에서, 화합물 III은 (S)-화합물 III이다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH는 (S)-화합물 I-MsOH이다.

[0214] 화합물 II-OH의 합성의 개시된 공정 및 화합물 I-MsOH의 합성의 개시된 공정에서 이의 후속 사용은, 일부 실시형태에서, MsOH로부터 형성된 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-D, I-MsOH-E, I-MsOH-F, I-MsOH-G, II-OH, III, VI, VII, VIII, IX, 및 메실레이트 에스터가 실질적으로 존재하지 않는 고도로 순수한 화합물 I-MsOH를 형성시킨다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 96% 초과의 순도를 야기시킬 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 97% 초과의 순도를 야기시킬 것이다. 일 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 98% 초과의 순도를 야기시킬 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 99% 초과의 순도를 야기시킬 것이다.

[0215] 화합물 II-OH의 합성의 개시된 공정 및 화합물 I-MsOH의 합성의 개시된 공정에서의 이의 후속 사용은, 일부 실시형태에서, MsOH로부터 형성된 (R)-화합물 I-MsOH, R 또는 S 버전(version)의 (I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-D, I-MsOH-E, I-MsOH-F, I-MsOH-G), II-OH, III, VI, VII, VIII, IX, 및 메실레이트 에스터가 실질적으로 존재하지 않는 고도로 순수한 (S)-화합물 I-MsOH를 형성한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된, 본 개시된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 96% 초과의 순도를 야기시킬 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된, 본 개시된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 97% 초과의 순도를 야기시킬 것이다. 일 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된, 본 개시된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 98% 초과의 순도를 야기시킬 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 개시된, 본 개시된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 99% 초과의 순도를 야기시킬 것이다.

[0216] 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.2% 이하의, 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-F, I-MsOH-G, VII, VIII, 및 IX를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 1.0% 이하, 0.8% 이하, 0.6% 이하, 또는 0.4% 이하의, I-MsOH-D 및 화합물 II-OH를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 1,500 ppm 이하의 화합물 III을 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.3% 이하의 화합물 I-MsOH-C, I-MsOH-E, 및 I-MsOH-F를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된

화합물 I-MsOH는 0.002%(20 ppm) 이하의, MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH는 150mg 용량에 대해 0.002%(20 ppm) 이하의 메실레이트 에스터를 함유한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH는 150mg 용량에 대해 15 ppm 이하의 메실레이트 에스터를 함유한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH는 150mg 용량에 대해 0.001%(10 ppm) 이하의 메실레이트 에스터를 함유한다.

[0217] 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.3% 이하의 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-F, I-MsOH-G, VII, VIII 및 IX를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.5% 이하의 I-MsOH-D 및 화합물 II-OH를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 1,000 ppm 이하의 화합물 III을 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.15% 이하의 화합물 I-MsOH-C, I-MsOH-E, 및 I-MsOH-F, VII, VIII, 및 IX를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.001%(10 ppm) 이하 MsOH로부터 형성된 메실레이트 에스터를 함유할 것이다.

[0218] 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.05% 이하의 화합물 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-F, I-MsOH-G, VII, VIII, 및 IX를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.30% 이하의 화합물 I-MsOH-D 및 화합물 II-OH를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.1% 이하의 I-MsOH-A, I-MsOH-B, I-MsOH-C, I-MsOH-F, I-MsOH-G, VII, VIII, 및 IX를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.15% 이하의 화합물 I-MsOH-D 및 화합물 II-OH를 포함한 각 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 1.0% 이하의 (R)-화합물 I-MsOH를 함유할 것이다. 다른 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.5% 이하의 (R)-화합물 I-MsOH를 함유할 것이다. 일 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.25% 이하의 (R)-화합물 I-MsOH를 함유할 것이다. 일 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 0.20% 이하의 (R)-화합물 I-MsOH를 함유할 것이다.

[0219] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 미국 약전(USP) <921>, 방법 1C에 의해 측정하는 경우에 5.0% w/w 이하의 물 함량을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <921>, 방법 1C에 의해 측정하는 경우에 2.5% w/w 이하의 물 함량을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <921>, 방법 1C에 의해 측정하는 경우에 2.0% w/w 이하의물 함량을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <921>, 방법 1C에 의해 측정하는 경우에 1.0% w/w 이하의물 함량을 함유할 것이다.

[0220] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 20% w/w 이하의메탄설폰산을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 15% w/w 이하의 메탄설폰산을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 13% w/w 이하의 메탄설폰산을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 약 5% 내지 약 15% w/w의 메탄설폰산을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 약 11% 내지 약 13% w/w의 메탄설폰산을 함유할 것이다.

[0221] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 500 ppm 이하의 아세토나이트릴을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 425 ppm 이하의 아세토나이트릴을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 410 ppm 이하의 아세토나이트릴을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 350 ppm 이하의 아세토나이트릴을 함유할 것이다.

[0222] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 7500 ppm 이하의 에틸 아세테이트를 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 5000 ppm 이하의 에틸 아세테이트를 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 4000 ppm 이하의 에틸 아세테이트를 함유

할 것이다.

[0223] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 300 ppm 이하의 피리딘을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 200 ppm 이하의 피리딘을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 100 ppm 이하의 피리딘을 함유할 것이다.

[0224] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 750 ppm 이하의 다이클로로메탄을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 600 ppm 이하의 다이클로로메탄을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 잔류 용매로서 500 ppm 이하의 다이클로로메탄을 함유할 것이다.

[0225] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 1.0 ppm 이하의 카드뮴의 원소 불순물 및/또는 1.0 ppm 이하의 납을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 0.5 ppm 이하의 카드뮴의 원소 불순물 및/또는 0.5 ppm 이하의 납을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 0.25 ppm 이하의 카드뮴의 원소 불순물 및/또는 0.25 ppm 이하의 납을 함유할 것이다.

[0226] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 2.0 ppm 이하의 비소의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 1.5 ppm 이하의 비소의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 1.0 ppm 이하의 비소의 원소 불순물을 함유할 것이다.

[0227] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 10.0 ppm 이하의 수은의 원소 불순물 및/또는 10.0 ppm 이하의 코발트를 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 5.0 ppm 이하의 수은의 원소 불순물 및/또는 5.0 ppm 이하의 코발트를 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 (S)-화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 3.0 ppm 이하의 수은의 원소 불순물 및/또는 2.5 ppm 이하의 코발트를 함유할 것이다. 일 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 2.0 ppm 이하의 수은의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 2.0 ppm 이하의 코발트의 원소 불순물을 함유할 것이다.

[0228] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 20.0 ppm 이하의 바나듐의 원소 불순물 및/또는 20.0 ppm 이하의 팔라듐을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 10.0 ppm 이하의 바나듐의 원소 불순물 및/또는 10.0 ppm 이하의 팔라듐을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 5.0 ppm 이하의 바나듐의 원소 불순물 및/또는 5.0 ppm 이하의 팔라듐을 함유할 것이다.

[0229] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 30.0 ppm 이하의 니켈의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 20.0 ppm 이하의 니켈의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 10.0 ppm 이하의 니켈의 원소 불순물을 함유할 것이다.

[0230] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 1500 ppm 이하의 크롬의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 1250 ppm 이하의 크롬의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 1100 ppm 이하의 크롬의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 1000 ppm 이하의 크롬의 원소

불순물을 함유할 것이다.

[0231] 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 500 ppm 이하의 몰리브덴의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일부 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 300 ppm 이하의 몰리브덴의 원소 불순물을 함유할 것이다. 일 실시형태에서, (S)-예를 들어, 본 개시된 공정에 의해 합성된 화합물 I-MsOH는 USP <232>에 의해 측정하는 경우 250 ppm 이하의 몰리브덴의 원소 불순물을 함유할 것이다.

[0232] **실시예**

[0233] 달리 주지하지 않는 한, 화합물의 순도를 표준 HPLC 분석을 이용하여 평가하였다. 예를 들어, 4.6 cm × 150 cm, 5 마이크론의 치수를 갖는 CAPCELL PAK® C18 칼럼(Shisedo)을 PDA 290 nm 검출기와 함께 이용하였다. 칼럼 온도를 40℃로 설정하고, 2개의 이동상은 A: 수중 100% 0.05M NH_4OAc 및 B: 100% 아세토나이트릴이었다. 유량을 1.0 mL/분으로 설정하였고, 샘플 당 약 45 내지 60분의 실행 시간(run time)으로 설정하였다. 주입 부피는 10㎕였다. 상이한 시스템에서, Clark 기기를 PDA 293 nm 검출기와 함께 이용하였다. 주입 부피는 20㎕이었고, 실행 시간은 샘플 당 120분이었다.

[0234] **실시예 1: $Pd(PPh_3)_4$ 시스템과의 스즈키 커플링의 최적화**

[0235] 표 1은 화합물 IV와 화합물 V-OMe 간의 $Pd(PPh_3)_4$ 촉매 시스템을 이용한 스즈키 커플링 반응에 대한 최적화 노력을 기술한 것이다. 표 1에 나타낸 반응은 용매 중 화합물 IV(5g, 1당량), 화합물 V-OMe(2당량), 및 염기(6.3당량)(화합물 IV에 대한 비 v/w)를 사용하고, 환류 하에서 가열되었다. 이러한 일련의 실험에서는 반응 조건의 변화가 $Pd(PPh_3)_4$ 시스템을 이용하여 불순물 화합물 VIII의 약간의 감소를 야기시켰지만, 생성물을 재결정화의 지연 또는 실패가 대부분의 조건 하에서 관찰되었음을 나타낸다.

표 1

실험 번호	촉매	염기 용매 (비)	코멘트
1	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	3 시간: 50% 전환 6 시간: 75% 전환 **화합물 VIII**: 0.25%
2	$Pd(PPh_3)_4$ 2.0 mol %	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	4 시간: 65% 전환 **화합물 VIII**: 0.135%
3	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	그리그나드는 27 시간 동안 환류시킴 4 시간: 64% 전환 **화합물 VIII**: 0.22%
4	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	1 당량의 보론산 에스터를 사용 8 시간: 50% 전환 **화합물 VIII**: 0.11%
5	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 2.0 / 8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	27 시간 환류 대신에 45℃에서: 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.15%
6	$Pd(OAc)_2/PPh_3$ 10.0 / 40.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	4 시간: 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.04% 분쇄로 결정을 생산하지 못함

[0236]

[0237] **실시예 2: Pd 촉매 시스템과의 스즈키 커플링의 최적화**

[0238] 표 2는 화합물 IV와 화합물 V-OMe 간의 $Pd(PPh_3)_4$ 촉매 시스템을 사용한 스즈키 커플링 반응을 위한 최적화 노력

을 개략한 것이다. 표 2에 나타낸 반응은 용매 중 화합물 IV(5g, 1당량), 화합물 V-OMe(2당량), 및 염기(6.3당량)(화합물 IV에 대해 비 v/w)를 사용하였고, 환류 하에 가열되었다. 표 2로부터의 결과에 따르면, $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 시스템은 현저하게 적은 촉매, 현저하게 적은 포스핀 리간드를 사용하고, 심지어 탈기 없이도, 지연이 관찰되지 않으면서 일반적으로 항상 2시간 내에 완료되었다. $Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 촉매 시스템은 본래 $Pd(PPh_3)_4$ 촉매 시스템과 비교할 때 증가된 수율 및 증가된 순도(99% 초과)로 화합물 II-OH를 생산하였다. 추가적으로, 이러한 일련의 실험은 또한, 반응 조건의 변화가 $Pd(PPh_3)_4$ 시스템과 비교하여 불순물 화합물 VIII의 현저한 감소를 야기시키지 못함을 나타낸다.

표 2

실험 번호	촉매	염기 용매 (비)	코멘트
1	$Pd(OAc)_2$ 10.0 mol%	K_2CO_3 THF:물 (25:8)	27 시간: 17% 전환 **화합물 VIII**: 0.15%
2	$Pd(dba)_2/PtBu_3$ 2.0 /8.0 mol%	K_3PO_4 THF:물 (25:8)	4 시간: 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.15% 분쇄로 결정을 생산하지 못함
3	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 2.0 /8.0 mol%	K_2CO_3 THF:물 (25:8)	2 시간: 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.08% **화합물 II-OH**[2] 99% 초과의 순도
4	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 2.0 /8.0 mol%	K_2CO_3 THF:물 (25:8)	1 시간: 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.06% **화합물 II-OH**[2] 99% 초과의 순도
5	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 1.0 /2.0 mol%	K_2CO_3 THF:물 (25:8)	100% 전환 **화합물 VIII**: 0.15% **화합물 II-OH**[2] 99% 초과의 순도.
6	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 0.5 /1.0 mol%	K_2CO_3 THF:물 (25:8)	1.5 h. 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.13% **화합물 II-OH**[2] 99% 초과의 순도
7	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 0.25 /0.5 mol%	K_2CO_3 THF:물 (25:8)	2 시간: 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.17%, 0.38%[1] **화합물 II-OH**[2] 99% 초과의 순도
8	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 0.25 /0.5 mol%	K_2CO_3 THF:물 (25:8)	*반응은 4 시간 동안 탈기시킴* 2 시간: 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.28% **화합물 II-OH**[2] 99% 초과의 순도
9	$Pd(OAc)_2/P(o\text{-}tol)_3$ 0.25 /0.5 mol%	K_2CO_3 THF:물 (25:8)	*반응은 탈기되지 않음* 2 시간: 100% 전환 **화합물 VIII**: 0.29% **화합물 II-OH**[2] 99% 초과의 순도

[1] 2회의 상이한 시험의 결과를 나타냄. [2] 화합물 II-OH는 분쇄됨.

[0239]

[0240] **실시예 3: 재결정화와 함께, 화합물 II-OH의 합성**

[0241] 무수 테트라하이드로퓨란(THF, 9부)을 마그네슘(0.185kg, 2.15당량)에 첨가하고, 용액을 1시간 동안 교반하였다. 용액의 전체 부피가 약 3부가 될 때까지 증류에 의해 THF를 제거하였다. 여기에, 순수한 화합물 VI(0.775kg, 0.4당량)을 첨가하고, 용액을 2시간 동안 약 66℃까지 가열하였다. 반응을 약 55℃까지 냉각시키고, 추가 무수 THF(5부)를 첨가하였다. 고온 용액에, 순수한 화합물 VI(1.163kg, 1.6당량)을 1시간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 약 55℃에서 약 4시간 동안 교반하여 그리그나드 시약을 형성하였다. HPLC 분석에서 약 1% 미만의 화합물 VI이 잔류한 것으로 나타난 후에, 반응 혼합물을 약 -25℃까지 냉각시켰다. 냉각된 반응

혼합물에, 순수한 트라이메톡시보란(0.739kg, 2.0당량)을 2시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 -25℃에서 1시간 동안 교반하고, 이후에, 약 20℃까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하여 화합물 V-OMe를 수득하였다.

[0242] 화합물 V-OMe를 함유한 반응 혼합물에, 수(5.5부) 중 탄산칼륨(3.06kg, 6.25당량)의 용액을 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이염기성 용액을 1시간 동안 질소로 탈기시키고, 이후에, 탈기를 지속하면서 아세트산팔라듐(0.002kg, 0.0025당량) 및 트라이-o-톨릴포스핀(0.0054kg, 0.0050당량)을 첨가하였다. 후속하여, 탈기를 지속하면서 화합물 IV(1.200kg, 1.0당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 65℃ 이하에서 4시간 동안 또는 HPLC 분석이 2% 이하의 화합물 IV이 잔류함을 나타낼 때까지 교반하였다. 반응이 완료된 것으로 간주된 직후에, 이를 주변 온도까지 냉각시켰다.

[0243] 반응 혼합물을 pH가 약 2.0 내지 3.0으로 조정될 때까지 수성 염산을 사용하여 산성화하였다. 산성화 직후에, 층을 분리하고, 수성층을 톨루엔(10부)으로 추출하였다. 합한 유기층을 대략 6.5부의 부피까지 증류시키고, 이후에 Celite®(0.6 w/w, 0.720kg) 및 Draco KBG(0.3 w/w, 0.360kg, 차콜)를 첨가하고, 약 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 차콜 및 Celite®를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에서 농축하여 약 3부의 부피를 제공하였다.

[0244] 감소된 용액에, 아이소프로판올(5부)을 첨가하고, 혼합물을 다시 3부의 부피까지 농축하였다. 얻어진 오일에, 헵탄(12부)을 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 약 20℃에서 6시간 동안 교반하고, 결정을 여과에 의해 수집하였다.

[0245] 이후에, 여과에 의해 수집된 미정제 결정을 70℃에서 에틸 아세테이트(0.4부) 및 아이소프로판올(3.6부)에 용해시켰다. 용액의 온도를 온도가 20℃에 도달할 때까지 1시간 마다 10℃씩 감소시켰다. 용액을 20℃에서 4시간 동안 교반하고, 결정을 여과에 의해 수집하고, 헵탄으로 세척하였다. 화합물 II-OH를 건조시켜 0.938kg의 황색 고형물(58.5% 수율, 99.42% 순도)을 수득하였다.

[0246] HPLC 순도 방법:

[0247] 칼럼: CAPCELL PAK® C18, Shisedo, 4.6×150 cm, 5 마이크론

[0248] 검출기 파장: PDA 290 nm

[0249] 칼럼 온도: 40℃

[0250] 이동상: A: 100% 수중 0.05 M NH_4OAc

[0251] B: 100% ACN

[0252] 유량: 1.0 mL/분

[0253] 실행 시간: 45분

[0254] 주입 부피: 10㎕

[0255] 구배 표:

[0256]

시간(분)	%A	%B
0	90	10
5	90	10
8	10	90
10	10	90
11.01	90	10
20	90	10

[0257] 화합물 VI = 8.3분

[0258] 화합물 V = 2.3 내지 2.6분(혼합물 중 3종: 화합물 V-(OMe)2, 화합물 V-(OMe)(Ar_1), 및 화합물 V-(Ar_1)(Ar_2))

[0259] 화합물 IV= 3.0분

[0260] 화합물 II-OH = 8.3분; 순도 = 99.42%.

[0261] **실시예 4: 결정질의 단리된 화합물 V-OH에 대한 인시튜로 생성된 화합물 V를 갖는 화합물 II-OH의 합성**

[0262] a) 2.0당량의 화합물 V-OMe의 인시튜 용액, 또는 b) 물/THF 중 단리되고 결정질의 화합물 V-OH를 용해시킴으로써 제조된 2.0당량의 물/THF 중 화합물 V-OH 용액 중 어느 하나를 함유한 반응 혼합물에, 물(5.5부) 중 탄산칼륨(3.03g, 6.25당량)의 용액을 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 이염기성 용액을 1시간 동안 질소로 탈기시키고, 이후에, 탈기를 지속하면서, 아세트산팔라듐(0.002g, 0.0025당량) 및 트라이-o-톨릴포스핀(0.0045g, 0.0050당량)을 첨가하였다. 후속하여, 탈기를 지속하면서 화합물 IV(1.00g, 1.0당량)를 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 65℃ 이하에서 4시간 동안 또는 HPLC 분석이 2% 이하의 화합물 IV가 잔류함을 나타낼 때까지 교반하였다. 반응이 완료된 것으로 간주된 직후에, 이를 주변 온도까지 냉각시켰다.

[0263] 반응 혼합물을 pH가 약 2.0 내지 3.0으로 조정될 때까지 수성 염산을 사용하여 산성화시켰다. 산성화 직후에, 층을 분리하고, 수성층을 톨루엔(10부)으로 추출하였다. 합한 유기층을 대략 6.5부의 부피까지 증류시키고, 이후에, Celite®(0.6 w/w, 0.600kg) 및 Draco KBG(0.3 w/w, 0.300g, 차콜)를 첨가하고, 약 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 차콜 및 Celite®를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압 하에서 농축하여 약 3부의 부피를 수득하였다.

[0264] 감소된 용액에, 아이소프로판올(5부)을 첨가하고, 혼합물을 3부의 부피까지 다시 농축하였다. 얻어진 오일에, 헵탄(12부)을 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 약 20℃에서 6시간 동안 교반하고, 결정을 여과에 의해 수집하였다. 화합물 II-OH를 건조시켜 황색 고형물(표 3은 수율, 순도 및 관련된 물질을 나타냄)을 수득하였다. 실시예 3으로부터의 HPLC 조건을 이용하여 표 3에 나타낸 순도를 평가하였다.

표 3

[0265]

조건	*인 시튜로 생성된* 화합물 V-OMe	결정질, 분리됨 화합물 V-OH
화합물 II-OH의 수율(%)	70	67
HPLC에 의한 생성물 분석		
화합물 IV-OH (% 면적)	0.01	0.00
화합물 II-OH-A (% 면적)	0.07	0.00
화합물 II-OH-B (% 면적)	0.05	0.00
화합물 II-OH (% 면적)	99.21	99.71
화합물 II-OH-C (% 면적)	0.16	0.06
화합물 VIII (% 면적)	0.10	0.00

[0266] 표 3은 화합물 IV와의 반응에서 결정질의 단리된 화합물 V-OH를 사용하여, 불순물, 즉, 화합물 IV-OH, 화합물 II-OH-A, 화합물 II-OH-B, 화합물 II-OH-C, 및 화합물 VIII을 감소시켰음을 나타낸다. 특히, 화합물 IV-OH, 화합물 II-OH, 화합물 OH-B, 및 화합물 VIII의 존재는 검출 미만으로 감소되었다. 또한, 화합물 II-OH-C의 존재는 또한, 0.16%에서 0.06%까지 현저하게 감소되었다.

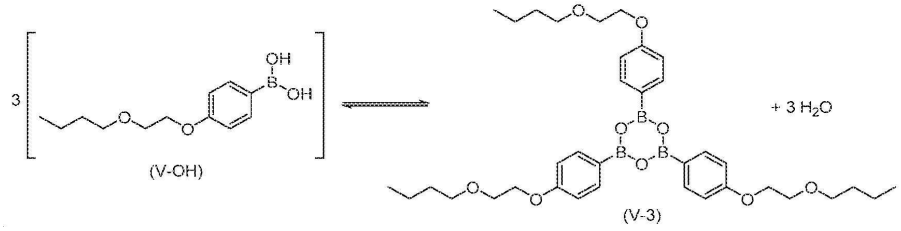
[0267] 종래 합성은 화합물 II-OH를 제조하기 위해 화합물 IV와의 반응에서 화합물 V-OMe의 인시튜 용액을 사용하였다. 이러한 반응은 화합물 IV-OH, 화합물 II-OH-A, 화합물 II-OH-B, 화합물 II-OH-C, 및/또는 화합물 VIII의 불순물을 생성시켰으며, 이는 제거하기 매우 어렵고 불순물 사양을 충족하는 화합물 II-OH를 제공하기 위해 다수의 재결정화 정제를 필요로 한다[예를 들어, WO 2016/105527호 참조, 이러한 문헌의 내용 전체가 모든 의도된 목적을 위하여 본 명세서에 참고로 포함됨].

[0268] 이에 따라, 화합물 V-OMe의 인시튜 용액을 결정질이고 단리된 화합물 V-OH로부터 제조된 용액으로 대체함으로써, 화합물 V-OH를 위한 정제 공정을 현저하게 감소시켰다. 일부 실시형태에서, 화합물 IV과의 반응

에서 결정질이고 단리된 화합물 V-OH를 사용할 때 단지 하나의 정제 단계가 요구된다. 일 실시형태에서, 화합물 II-OH의 순도는 화합물 IV와의 반응에서 화합물 V-OMe의 인시튜 용액으로부터 제조된 화합물 II-OH의 순도와 비교할 때 화합물 IV와의 반응에서 결정질이고 단리된 화합물 V-OH로부터 제조될 때 더 높다.

[0269] 일 실시형태에서, 결정질의 단리된 화합물 V-OH로부터 제조된 화합물 II-OH는 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A, 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B, 및/또는 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 갖는다. 다른 실시형태에서, 결정질의 단리된 화합물 V-OH로부터 제조된 화합물 II-OH는 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-A, 약 0.01% 이하의 화합물 II-OH-B, 및 약 0.10% 이하의 화합물 II-OH-C를 갖는다.

[0270] **실시예 5: 화합물 V-OH 및 화합물 V-3**



[0271]

[0272] 화합물 V-3을 더 높은 온도에서 화합물 V-OH의 긴 건조 동안 형성시켜, 물의 손실을 야기시켰다. 약 0.5% 미만의 건조감량(LOD)을 달성하기 위해 화합물 V-OH가 건조되었을 때 화합물 V-3 형성이 관찰되었다. 도 2에 도시된 바와 같이, 화합물 V-3(상단 스펙트럼)은 8.1 내지 8.2 ppm 영역에서 ^{1}H NMR 이중항을 특징으로 하며, 화합물 V-OH(하단 스펙트럼)은 7.8 내지 7.6 ppm 영역에서 ^{1}H NMR 이중항을 특징으로 한다. 도 3은 도 2의 ^{1}H NMR의 방향족 영역을 도시한 것이다. 물의 존재 하에서 화합물 V-3의 화합물 V-OH로의 전환은 D_2O가 화합물 V-3의 ^{1}H NMR 샘플에 첨가될 때 관찰되었다(도 2, 중간 스펙트럼).

[0273] 상기에 나타낸 바와 같이, 화합물 V-3은 수성 조건 하에서, 화합물 V-OH로 용이하게 전환하며, 이에 따라, 일 실시형태에서, 화합물 V-3 및 화합물 V-OH는 화합물 II-OH를 제조하기 위해 화합물 IV와의 반응에서 상호 교환되게 또는 혼합물로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 화합물 V-3이 화합물 IV와의 반응에서 사용될 때, (화합물 V-OH와 비교하여) 약 1/3 몰당량이 필요하다.

[0274] **실시예 6: 화합물 I-MsOH의 합성**

[0275] 화합물 II-OH(34.7kg, 1.0당량)를 다이클로로메탄(5부)에 용해시키고, 약 10 내지 15℃까지 냉각시켰다. 순수한 염화티오닐(10.1kg, 1.10당량)를 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하고, 혼합물을 약 10 내지 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC 분석이 3% 이하의 화합물 II-OH이 잔류함을 지시한 후에, 반응 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 다이클로로메탄(6부) 중 (S)-화합물 III(21.2kg, 1.05당량) 및 피리딘(21.3kg, 3.5당량)의 용액을 별도로 제조하고, 0℃까지 냉각시켰다. (S)-화합물 III의 용액에, 산 클로라이드 용액을 0℃에서 서서히 첨가하고, 5시간 동안 교반하였다.

[0276] 화합물 II-Cl이 0.5% 이하의를 나타내는 HPLC 분석에 의해 지시된 바와 같이 반응의 완료 시에, 0℃의 내부 온도를 유지하면서, 수(10부) 중 시트르산(27.7kg, 1.7당량)의 냉각된 용액을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 다이클로로메탄을 감압 하에서 약 13부의 전체 부피까지 제거하고, 이후에, 에틸 아세테이트(5부)를 첨가하고, 부피를 감압 하에서 약 13부까지 다시 감소시켰다. 얻어진 잔부를 에틸 아세테이트(10부)로 추출하고, 유기층을 수(10부) 중 중탄산나트륨(41.7kg, 6.45당량)의 수용액으로 세척하고, 세척을 반복하였다. 유기층을 염수(10부)로 추가로 세척하였다.

[0277] 얻어진 유기층에 3Å 분말화된 분자체(100% w/w, 34.8kg)를 첨가하고, 슬러리를 20시간 동안 교반하고, 이후에, 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2부)로 세척하였다. 화합물 I을 함유한 건조된 유기층을 HPLC에 의해 검정하여 존재하는 양을 결정하였다. 용액에, 아세토나이트릴(4부)을 첨가하고, 이후에, 메탄설폰산(6.9kg, 1.01당량)을 한 번에 첨가하였다. 에틸 아세테이트(1부)를 이용하여 모든 메탄 설폰산을 전달하였다. 혼합물을 20℃에서 약 30분 동안 교반하였다.

[0278] 이후에, 반응 혼합물을 (S)-화합물 I-MsOH로 시딩하고, 혼합물을 20℃에서 8시간 동안 교반하였다. 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 냉각된 에틸 아세테이트(1부)로 세척하였다. 미정제 결정을 70℃에서 아세토나이트릴(10부)에 용해시키고, 용액을 1시간에 걸쳐 50 내지 55℃까지 냉각시키고, (S)-화합물 I-MsOH로 시딩하였다. 용

액을 50 내지 55℃에서 6시간 동안 교반하고, 이후에, 1시간에 걸쳐 20℃까지 냉각시키고, 이후에, 8시간 동안 교반하였다. 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 냉각된 아세토나이트릴(각각 2.5부)로 2회 세척하였다. 결정을 건조시켜 47.72kg의 (S)-화합물 I-MsOH를 밝은 황색 고체(78% 수율, 99.10% 순도)로서 제공하였다. 이후에, 건조된 결정을 분말 밀 및 제트 밀에 의해 분쇄하여 최종 생성물 조성물을 수득하였다.

[0279] HPLC 순도 방법:

[0280] 칼럼: CAPCELL PAK® C18, Shisedo, 4.6×150 cm, 5 마이크론

[0281] 검출기 파장: PDA290 nm

[0282] 칼럼 온도: 40℃

[0283] 이동상: A: 100% 수 중 0.05M NH_4OAc

[0284] B: 100% ACN

[0285] 유량: 1.0 mL/분

[0286] 실행 시간: 60분

[0287] 주입 부피: 10㎕

[0288] 구배 표:

[0289]

시간(분)	%A	%B
0	55	45
20	55	45
25	95	5
48	95	5
50	55	45
60	55	45
61	55	45
62	55	45

[0290] 화합물 II-OH = 18.54분

[0291] 화합물 I/화합물 I-MsOH = 26.05

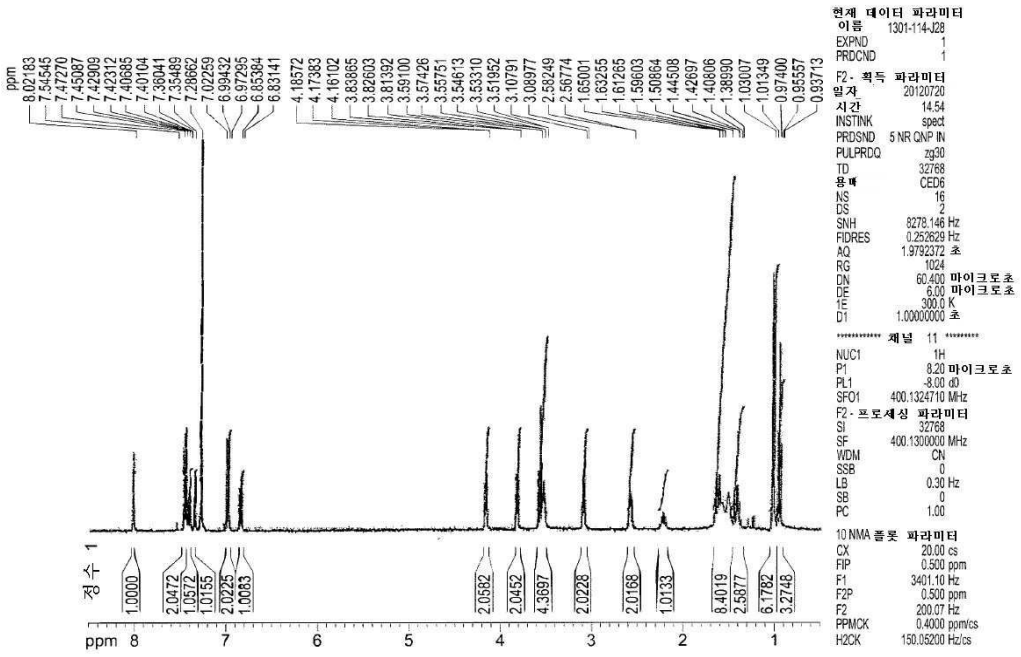
[0292] 상기 설명이 단지 예시적인 실시형태 및 실시예를 나타내는 것으로 이해되어야 한다. 독자의 편의를 위하여, 상기 설명은 모든 가능한 실시형태의 제한된 수의 예시적인 예에 초점을 맞춘 것으로서, 이의 예는 본 개시내용의 원리를 교시한 것이다. 설명은 모든 가능한 변형예 또는 심지어 기술된 그러한 변형예들의 조합을 철저하게 열거하도록 시도되지 않았다. 그러한 대안적인 실시형태는 본 개시내용의 특정 부분에 대해 제시되지 않을 수 있거나, 그러한 추가의 기술되지 않은 대안적인 실시형태는 그러한 대안적인 실시형태의 권리포기(disclaimer)를 간주하는 것은 아니다. 당업자는, 다수의 이의 기술되지 않은 실시형태들이 본 개시내용의 원리의 적용에서의 차이보다는 기술 및 물질의 차이를 수반한다는 것을 인식할 것이다. 이에 따라, 본 개시내용은 하기 청구항에 기술된 범위보다 적은 것으로 제한되도록 의도되지 않는다.

[0293] **참고문헌의 포함**

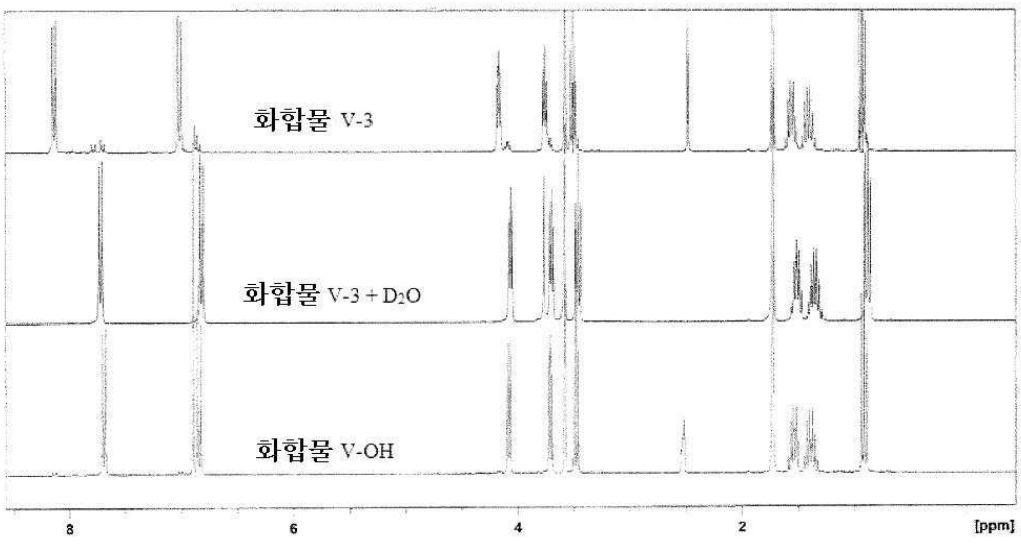
[0294] 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌, 기사(article), 간행물, 특히, 특허 공개문, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 이의 전문이 참고로 포함된다. 그러나, 본 명세서에 인용된 임의의 참고문헌, 기사, 간행물, 특허, 특허 공개문, 및 특허 출원의 언급은 유효한 종래 기술을 구성하거나 세계의 임의의 국가에서 일반적인 지식의 일부를 형성한다는 인정 또는 임의의 형태의 제안으로 받아들여지거나 받아들여져서는 안 된다.

도면

도면1


ppm
8.02183
7.54545
7.47270
7.45087
7.42909
7.42312
7.40685
7.40104
7.36041
7.35489
7.28662
7.02259
6.99432
6.97295
6.85384
6.83141
4.18572
4.17383
4.16102
3.83865
3.82603
3.81392
3.59100
3.57426
3.55751
3.54613
3.53310
3.51952
3.10791
3.08977
2.58249
2.56774
1.65001
1.63255
1.61265
1.59603
1.50864
1.44508
1.42697
1.40806
1.38990
1.03007
1.01349
0.97400
0.95557
0.93713
현재 데이터 파라미터
이름 1301-114-JZ8
EXPND 1
PRDCND 1
F2 - 획득 파라미터
일자 20120720
시간 14.54
INSTINK spect
PRDSND 5 NR QNP IN
PULPRDQ zg30
TD 32768
용매 CED6
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.252629 Hz
AQ 1.9792372 초
RG 1024
DW 60.400 마이크로초
DE 6.00 마이크로초
TE 300.0 K
D1 1.00000000 초
********** 채널 11 **********
NUC1 1H
P1 8.20 마이크로초
PL1 -8.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
F2 - 프로세싱 파라미터
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW CN
SSB 0
LB 0.30 Hz
SB 0
PC 1.00
1D NMA 플롯 파라미터
CX 20.00 cs
FIP 0.500 ppm
F1 3401.10 Hz
F2P 0.500 ppm
F2 200.07 Hz
PPMCK 0.4000 ppm/cs
H2CK 150.05200 Hz/cs
정수 1
1.0000
2.0472
1.0572
1.0155
2.0225
1.0083
2.0582
2.0452
4.3697
2.0228
2.0168
1.0133
8.4019
2.5877
6.1782
3.2748
ppm 8
7
6
5
4
3
2
1

도면2


화합물 V-3
화합물 V-3 + D2O
화합물 V-OH
8
6
4
2
[ppm]

도면3

