



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0152344
(43) 공개일자 2024년10월21일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/32 (2006.01) C07C 211/34 (2006.01)
C07C 233/58 (2006.01) C07C 61/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 307/32 (2013.01)
C07C 211/34 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7030594</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년02월17일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년09월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2023/013266</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/158769
국제공개일자 2023년08월24일</p> <p>(30) 우선권주장
63/311,276 2022년02월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
에프엠씨 코포레이션
미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929</p> <p>(72) 발명자
엘-아와 아마드
미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내
허 린리
미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김성은</p> |
|---|--|

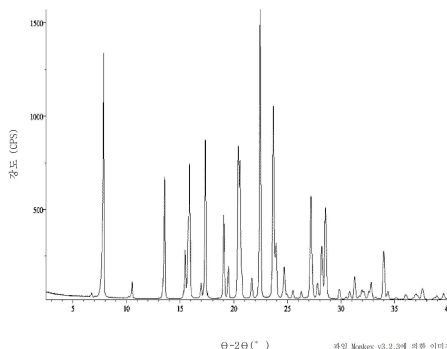
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸-4-카르복사미드 및 이의 중간체의 제조 방법

(57) 요약

살충제 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드의 제조 방법이 개시되어 있다. 또한, N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드의 중간체의 제조 방법도 개시되어 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07C 233/58 (2013.01)

C07C 61/04 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

(72) 발명자

카라트카르 라주 마하데브라오

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

마오 첸화

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

미스트리 지가르쿠마르

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

파틸 마헤쉬

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

스타우퍼 크리스티나 에스

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

베카리아 판카즈쿠마르

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

라이트 제임스 앤더슨

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

와제를 다이

미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

클라크 데이비드 앨런

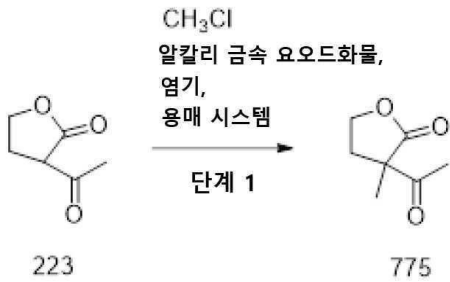
미국 19104 펜실베이니아주 필라델피아 월넛 스트리트 2929 에프엠씨 코포레이션-페이턴트 디파트먼트 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 반응식에 따른 화합물 775의 제조 방법으로서, 상기 방법은 화합물 223, CH_3Cl , 알칼리 금속 요오드화물, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 775를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법:



청구항 2

제1항에 있어서,

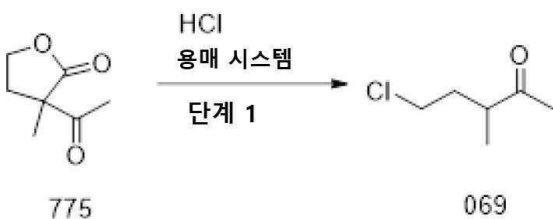
- (1) 알칼리 금속 요오드화물은 KI이고;
- (2) (a) 염기는 무기 염기이거나, (b) 염기는 탄산염이거나, (c) 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 중탄산칼륨으로부터 선택되거나, (d) 염기는 중탄산칼륨이고/이거나;
- (3) (a) 용매 시스템은 비양성자성 용매 시스템을 포함하거나, (b) 용매 시스템은 아세토니트릴을 포함하거나, (c) 용매 시스템은 아세톤을 포함하는, 방법.

청구항 3

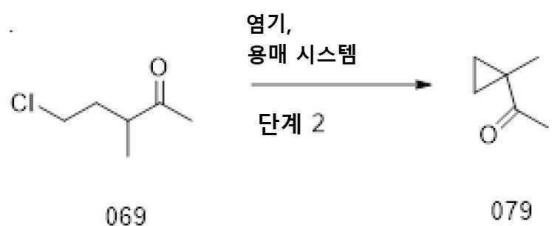
제1 반응식, 제2 반응식, 또는 제3 반응식에 따른 화합물 200의 제조 방법으로서,

- (1) 화합물 200을 제조하기 위한 제1 반응식은

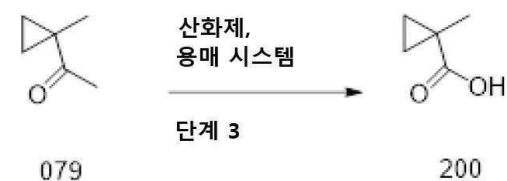
- (i) 하기 반응식에 따라 화합물 775, HCl , 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 069를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1



- (ii) 하기 반응식에 따라 화합물 069, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 079를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 2



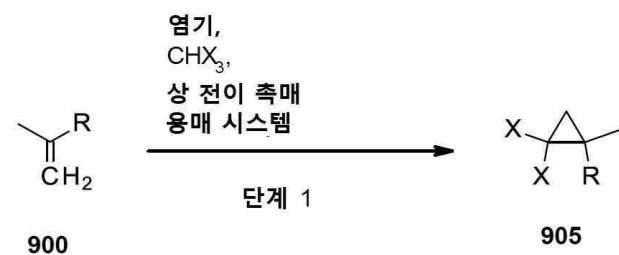
(iii) 하기 반응식에 따라 화합물 079, 산화제, 선택적으로 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 3



을 포함하고;

(2) 화합물 200을 제조하기 위한 제2 반응식은

(i) 하기 반응식에 따라 화합물 900, CHX_3 , 염기, 용매 시스템, 및 상 전이 촉매를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 905를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1

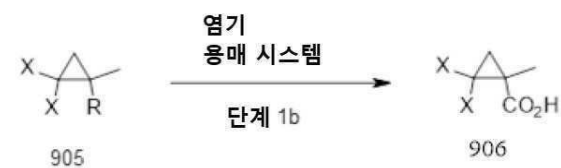


(여기서 R은 COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, COOH , 및 CN 으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, 및 I로 이루어진 군으로부터 선택됨)

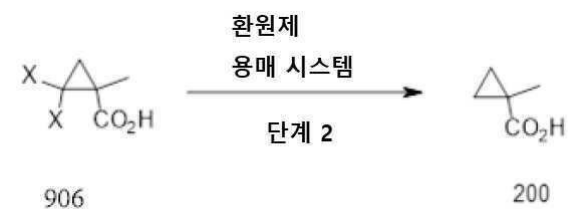
을 포함하고, 단

(ii) R이 COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 또는 CN 인 경우, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 905, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 906을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1b



를 추가로 포함하고,

(iii) 하기 반응식에 따라 화합물 906, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 2



를 포함하고,

단 R이 COOH 인 경우, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 905, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함

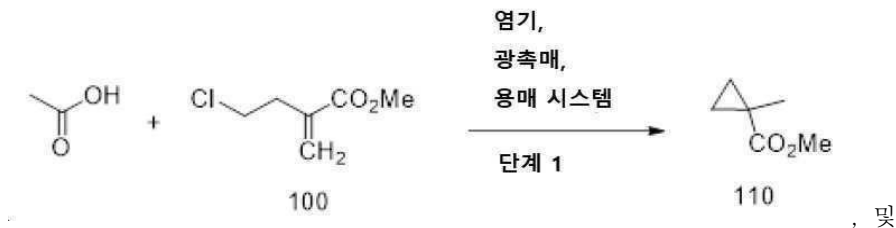
하는 단계 2'



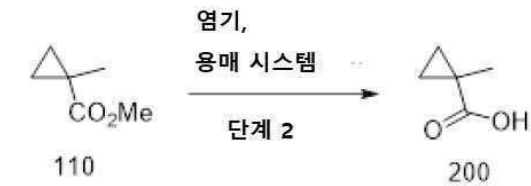
를 포함하고;

(3) 화합물 200을 제조하기 위한 제3 반응식은

(i) 하기 반응식에 따라 아세트산, 화합물 100, 용매 시스템, 염기, 광촉매, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 적어도 하나의 발광원으로부터 발광된 광에 노출시킴으로써 반응시켜 화합물 110을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1



(ii) 하기 반응식에 따라 화합물 110, 용매 시스템, 및 염기를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 2



를 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 화합물 775는 제1항 또는 제2항의 방법에 의해 제조되는, 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 화합물 200을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 1의 경우:

- (1) HCl은 진한 HCl 또는 염화수소 가스이고;
- (2) 용매 시스템은 (a) 극성 양성자성 용매 또는 (b) 물, 또는 (c) 전술한 것들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 200을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 2의 경우:

- (1) (a) 염기는 강한 무기 염기이거나, (b) 염기는 알칼리 금속 수산화물이거나, (c) 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택되고;
- (2) 용매 시스템은 (a) 극성 양성자성 용매 시스템 또는 (b) 물, 또는 (c) 전술한 것들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 200을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 3의 경우:

- (1) 산화제는 차아염소산나트륨, 차아브롬화나트륨, 브롬, 및 염소로부터 선택되고;
- (2) 선택적 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택되고;
- (3) 용매 시스템은 물을 포함하는, 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 화합물 200을 제조하기 위한 제2 반응식의 단계 1의 경우:

- (1) (a) 염기는 강한 무기 염기이거나, (b) 염기는 알칼리 금속 수산화물이거나, (c) 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택되고;
- (2) 상 전이 촉매는 (a) 암모늄 할로젠화물 염, 크라운 에테르, 및 PEG, (b) 트리에틸벤질암모늄 클로라이드, 트리에틸벤질암모늄 브로마이드, 테트라에틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 브로마이드, 및 에틸트리메틸암모늄 요오다이드로부터 선택되거나, (c) 트리에틸벤질암모늄 클로라이드이고;
- (3) 용매는 (a) 양성자성 용매, 비양성자성 용매, 또는 이들의 조합이거나, (b) 용매는 물, 헥산, 펜탄, 헵탄, 벤젠, 톨루엔, 클로로벤젠, 디클로로메탄, 및 전술한 것들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 9

제3항 또는 제8항에 있어서, 화합물 200을 제조하기 위한 제2 반응식의 단계 1b의 경우:

- (1) (a) 염기는 강한 무기 염기이거나, (b) 염기는 알칼리 금속 수산화물이거나, (c) 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택되고;
- (2) (a) 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나, (b) 용매 시스템은 C₁₋₄ 알코올을 포함하거나, (c) 용매 시스템은 메탄올을 포함하는, 방법.

청구항 10

제3항, 제8항 또는 제9항에 있어서, 화합물 200을 제조하기 위한 제2 반응식의 단계 2의 경우:

- (1) (a) 환원제는 강한 환원제이거나, (b) 환원제는 Na, K, Ca, Mg, 및 Zn으로부터 선택된 금속이거나, (c) 환원제는 Na 및 Zn으로부터 선택되고;
- (2) (a) 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매, 극성 양성자성 용매, 또는 전술한 것들 중 임의의 것의 조합을 포함하거나, (b) 용매 시스템은 C₁₋₄ 알코올, 아세트산, 물, 테트라하이드로푸란, 에틸렌 글리콜, 테트라메틸에틸렌디아민, N,N-디메틸아닐린, 디메틸포름아미드, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에틸아민, 수산화암모늄, 또는 전술한 것들 중 임의의 것의 조합을 포함하거나, (c) 용매 시스템은 테트라하이드로푸란, C₁₋₄ 알코올, 물, 또는 전술한 것들 중 임의의 것의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 11

제3항에 있어서, 화합물 200을 제조하기 위한 제3 반응식의 단계 1의 경우:

- (1) (a) 염기는 강한 무기 염기이거나, (b) 염기는 Cs₂CO₃이고;
- (2) 광촉매는 4CzIPN 및 Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆으로부터 선택되고;
- (3) 광원은 청색 발광 다이오드이고,
- (4) (a) 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매를 포함하거나, (b) 용매 시스템은 디메틸 포름아미드를 포함하는, 방법.

청구항 12

제3항에 있어서, 화합물 200을 제조하기 위한 제3 반응식의 단계 2의 경우:

- (1) (a) 염기는 무기 염기이거나, (b) 염기는 알칼리 금속 수산화물이거나, (c) 염기는 수산화나트륨 및 수산화

칼륨으로부터 선택되고;

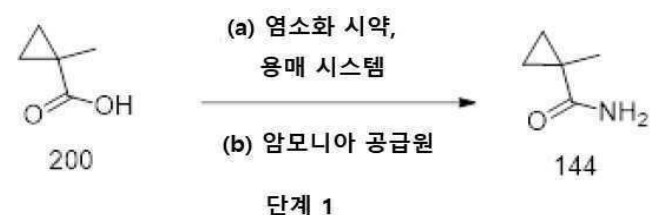
(2) (a) 용매 시스템은 극성 용매를 포함하거나, (b) 용매 시스템은 C₁₋₄ 알코올, 물, 또는 전술한 것들 중 임의의 것의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 13

화합물 070의 제조 방법으로서, 상기 방법은 제1 및 제2 반응식을 포함하며;

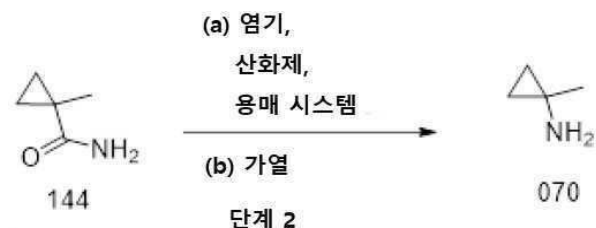
제1 반응식은:

(1) 하기 반응식에 따라 화합물 200, 염소화 시약, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 산 염화물 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계 (a)에 이어서, 하위 단계(a)로부터의 반응 생성물 혼합물을 암모니아 공급원과 합하여 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 144를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(b)를 포함하는 단계 1



; 및

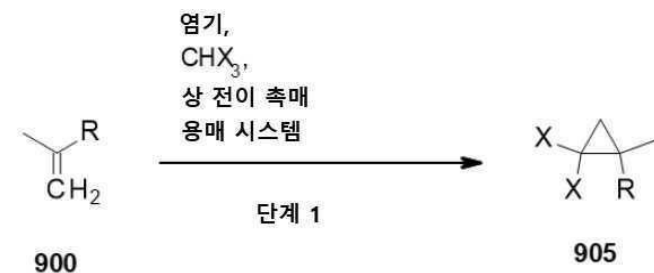
(2) 하기 반응식에 따라 화합물 144, 염기, 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(a)에 이어서, N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 가열하여 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(b)를 포함하는 단계 2



를 포함하고;

제2 반응식은:

(1) 하기 반응식에 따라 화합물 900, CHX₃, 염기, 용매 시스템, 및 상 전이 촉매를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 905를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1



(여기서, R은 CONH₂이고;

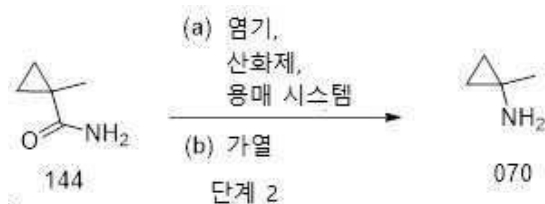
각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, 및 I로부터 선택됨); 및

(2) 하기 반응식에 따라 화합물 905, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물

을 반응시켜 화합물 144를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 2



(3) 하기 반응식에 따라 화합물 144, 염기, 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하고, 이어서 N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 가열하여 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 3



을 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 제1 반응식의 단계 1의 경우:

- (1) (a) 염소화 시약은 염화티오닐, 트리포스겐 또는 포스겐으로부터 선택되거나, (b) 염소화 시약은 염화티오닐이고;
- (2) (a) 촉매는 DMF, DMAP, 트리에틸아민, NMP, N-메틸포름아닐리드, N-포르밀피리딘, 및 피리딘으로부터 선택되고;
- (3) (a) 하위 단계(a) 용매 시스템은 적어도 하나의 비양성자성 용매를 포함하거나, (b) 용매 시스템은 디클로로메탄, 톨루엔, 아세토니트릴, 또는 이들의 조합을 포함하고;
- (4) 암모니아 공급원은 암모니아 및 수산화암모늄으로부터 선택되고;
- (5) 하위 단계(b) 용매 시스템은 하위 단계(a)로부터 용매 시스템을 포함하거나, 하위 단계(a)로부터의 용매 시스템과 극성 양성자성 용매의 조합을 포함하거나, 극성 양성자성 용매를 포함하거나, 극성 양성자성 용매는 물, C₁₋₄ 알코올 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 제2 반응식의 단계 2의 경우

- (1) (a) 환원제는 강한 환원제이거나, (b) 환원제는 Na, K, Ca, Mg, 및 Zn으로부터 선택된 금속이거나, (c) 환원제는 Na 및 Zn으로부터 선택되고;
- (2) (a) 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매, 극성 양성자성 용매, 또는 이들의 조합을 포함하거나, (b) 용매 시스템은 C₁₋₄ 알코올, 아세트산, 물, 테트라하이드로푸란, 에틸렌 글리콜, 테트라메틸에틸렌디아민, N,N-디메틸아닐린, 디메틸포름아미드, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에틸아민, 수산화암모늄, 또는 이들의 조합을 포함하거나, (c) 용매 시스템은 테트라하이드로푸란, C₁₋₄ 알코올, 물을 포함하거나, 용매 시스템은 전술한 것들 중 임의의 것의 조합인, 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 반응식의 단계 2의 경우, 또는 제2 반응식의 단계 3의 경우

- (1) (a) 염기는 강한 무기 염기이거나, (b) 염기는 알칼리 금속 수산화물이거나, (c) 염기는 수산화나트륨 및

수산화칼륨으로부터 선택되고;

(2) (a) 산화제는 Cl_2 , Br_2 , NaOCl , 및 NaOBr 로부터 선택되거나, (b) 산화제는 Br_2 이거나, 산화제는 NaOCl 이고;

(3) (a) 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나, (b) 용매 시스템은 물을 포함하거나, (c) 용매 시스템은 전술한 것들의 조합을 포함하고; 여기서

(4) N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 25°C 초과 온도까지 가열하는, 방법.

청구항 17

하기 구조를 갖는 화합물 070의 제조에 유용한 화합물:



청구항 18

제13항, 제15항 또는 제16항에 있어서, 제2 반응식의 단계 1의 경우:

(1) (a) 염기는 강한 무기 염기이거나, (b) 염기는 알칼리 금속 수산화물이거나, (c) 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택되고;

(2) 상 전이 촉매는 (a) 암모늄 할로젠화물 염, 크라운 에테르, 및 PEG, (b) 트리에틸벤질암모늄 클로라이드, 트리에틸벤질암모늄 브로마이드, 테트라에틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 브로마이드, 및 에틸트리메틸암모늄 요오다이드로부터 선택되거나, (c) 트리에틸벤질암모늄 클로라이드이고;

(3) 용매는 (a) 양성자성 용매, 비양성자성 용매, 또는 이들의 조합이거나, (b) 용매는 물, 헥산, 펜탄, 헵탄, 벤젠, 톨루엔, 클로로벤젠, 디클로로메탄, 및 전술한 것들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 방법.

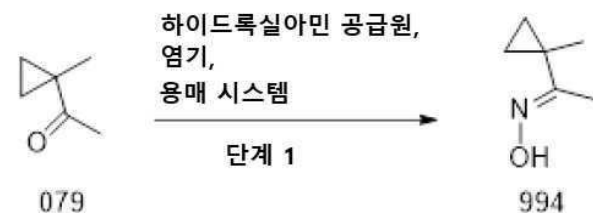
청구항 19

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 200은 제3항 내지 제13항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조되는, 방법.

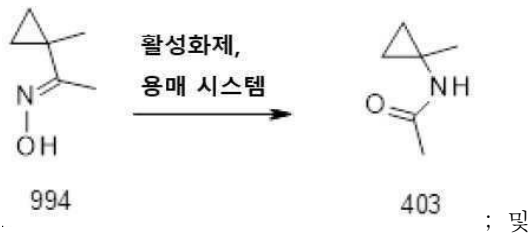
청구항 20

화합물 070의 제조 방법으로서, 상기 방법은:

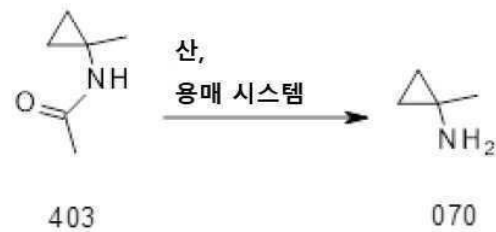
(1) 하기 반응식에 따라 화합물 079, 하이드록실 아민 공급원, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 994를 포함하는 반응 생성물 혼합물 형성하는 단계를 포함하는 단계 1



(2) 하기 반응식에 따라 화합물 994, 활성화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 403을 포함하는 반응 생성물 혼합물 형성하는 단계를 포함하는 단계 2



(3) 하기 반응식에 따라 화합물 403, 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 3



을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 화합물 070을 제조하기 위한 단계 1의 경우:

- (1) (a) 아민 공급원은 하이드록실아민 및 하이드록실아민 염으로부터 선택되거나, (b) 아민 공급원은 하이드록실 아민 하이드로클로라이드이고;
- (2) (a) 염기는 무기 염기이거나, (b) 염기는 아세트산나트륨이고/이거나;
- (3) (a) 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나, (b) 용매 시스템은 C₁₋₄ 알코올을 포함하거나, (c) 용매 시스템은 에탄올을 포함하는, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 화합물 070을 제조하기 위한 단계 2의 경우:

- (1) 활성화제는 염화토실, 시아누르산 염산염, 염화티오닐, 및 설파산으로부터 선택되고/되거나;
- (2) 용매 시스템은 (a) 극성 양성자성 용매를 포함하거나, (b) 아세토니트릴을 포함하는, 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 070을 제조하기 위한 단계 3의 경우:

- (1) 산(a)은 강한 무기산(inorganic acid)이거나, (b) 광산(mineral acid)이거나, (c) H₂SO₄이고/이거나;
- (2) (a) 용매 시스템은 극성 양성자성 용매 시스템을 포함하거나, (b) 용매 시스템은 물을 포함하는, 방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 994, 403, 및 070 중 어느 하나는 반응 생성물 혼합물로부터 선택적으로 분리되는, 방법.

청구항 25

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 079에서 화합물 070으로의 2개의 순차적 반응 또는 모든 순차적 반응은 단리 없이 다음 단계로 진행하는, 방법.

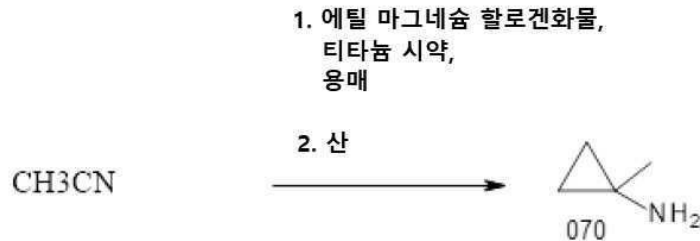
청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 079는 제3항 내지 제13항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제

조되는, 방법.

청구항 27

화합물 070의 제조 방법으로서, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 아세토니트릴, 에틸 마그네슘 할로겐화물, 티타늄 시약, 및 용매를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시키고, 산을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 반응시켜 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법:



청구항 28

제27항에 있어서,

- (1) 에틸 마그네슘 할로겐화물 시약은 (a) 에틸 마그네슘 브로마이드 또는 (b) 에틸 마그네슘 클로라이드로부터 선택되고,
- (2) 티타늄 시약은 (a) 티타늄(IV) 알콕사이드 시약 중에서 선택되거나, (b) 티타늄(IV) 메톡사이드, 티타늄(IV) 에톡사이드, 티타늄(IV) 프로폭사이드, 티타늄(IV) 이소프로폭사이드, 티타늄(IV) 부톡사이드, 티타늄(IV) *tert*-부톡사이드, 티타늄(IV) 2-에틸헥실옥사이드, 및 메틸티타늄(IV) 트리이소프로폭사이드, 또는 (c) 티타늄(IV) 이소프로폭사이드 중에서 선택되고,
- (3) 용매는 (a) 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, *tert*-아밀 메틸 에테르, 및 사이클로펜틸 메틸 에테르로부터 선택되거나, (b) 테트라하이드로푸란이고,
- (4) 산은 (a) 브뢴스테드산 또는 루이스산 중에서 선택되거나, (b) 산은 브뢴스테드산이고 황산, 인산, 및 아세트산 중에서 선택되거나, (c) 산은 루이스산이고 삼불화붕소, 삼불화붕소 디에틸 에테레이트, 삼불화붕소 테트라하이드로푸란 착물, 삼불화붕소 디부틸 에테레이트, 삼불화붕소 *tert*-부틸 메틸 에테레이트, 삼염화붕소, 염화티타늄(IV), 삼염화알루미늄, 삼염화세슘(III) 7수화물, 염화아연, 브롬화니켈(II) 3수화물 중에서 선택되거나, (d) 루이스산은 삼불화붕소 디에틸 에테레이트인, 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서,

- (1) 화학적 처리 조제는 반응 생성물 혼합물에 첨가되고,
- (2) 화학적 처리 조제는 (a) 타르타르산염, 락트산염, 글리콜산염, 에틸렌디아민테트라아세트산염, 및 시트르산염 중에서 선택되거나, (b) 화학적 처리 조제는 타르타르산염이거나, (c) 화학적 처리 조제는 타르타르산칼륨나트륨 4수화물이고,
- (3) 화학적 처리 조제는 응집제이고,
- (4) 응집제는 황산알루미늄, 염화 제2철, 황산 제1철, 황산 제2철, 규산나트륨, 규산염, 및 실리케이트/카올린 점토 또는 이들의 수화물 중에서 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원 대한 상호 참조

본 출원은 2022년 2월 17일에 출원된 미국 가출원 제63/311,276호의 이익을 주장한다.

[0003] 개시내용의 분야

[0004] 본 개시내용의 분야는 일반적으로 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드 및 이의 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.

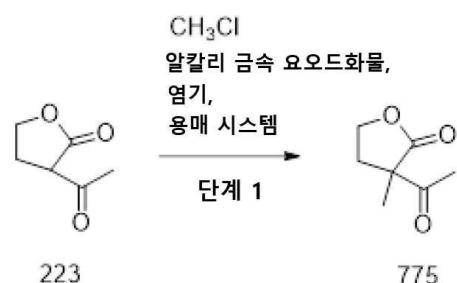
배경 기술

[0005] 국제 공개 제WO 2015/038503호에는 유용한 살충 인다졸 화합물 및 이의 제조 방법이 개시되어 있다. CAS 등록 제1689545-27-4호에 해당하는 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드는 개시된 인다졸 화합물 중 하나이다.

[0006] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드 및 관련 중간 화합물의 개선된 제조 방법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용의 일 양태는 화합물 775의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 223, CH₃Cl, 알칼리 금속 요오드화물, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 775를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

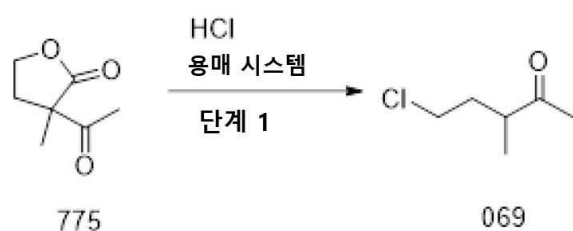


[0008]

[0009] 본 개시내용의 또 다른 양태는 제1 반응식, 제2 반응식, 또는 제3 반응식에 따른 화합물 200의 제조 방법에 관한 것이다.

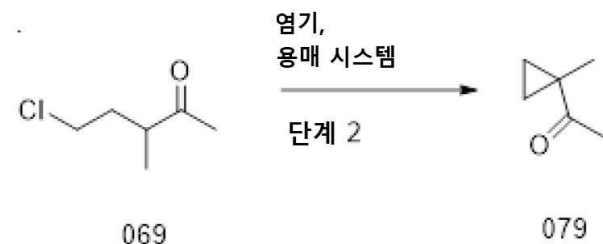
[0010] 화합물 200을 제조하기 위한 이러한 제1 반응식은 단계 1 내지 3을 포함한다.

[0011] 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 775, HCl, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 069를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



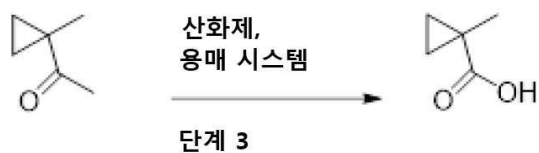
[0012]

[0013] 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 069, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 079를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0014]

[0015] 단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 079, 산화제, 선택적으로 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



079

200

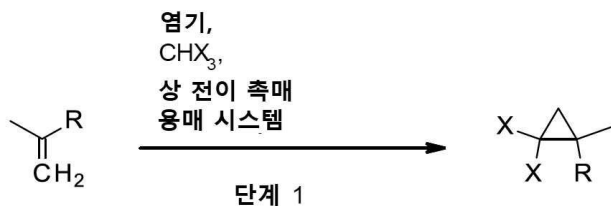
[0016]

[0017]

화합물 200을 제조하기 위한 이러한 제2 반응식은 단계 1 내지 2를 포함한다.

[0018]

단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 900, CHX_3 , 염기, 용매 시스템, 및 상 전이 촉매를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 905를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성한다:



900

905

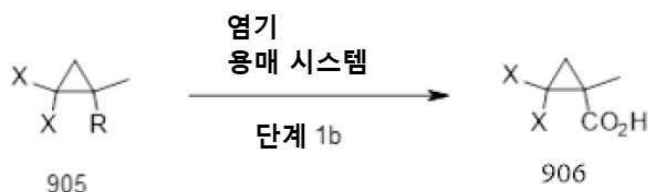
[0019]

[0020]

여기서 R은 COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, COOH , 및 CN으로부터 선택되고, 각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, 및 I로부터 선택된다.

[0021]

R이 COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 또는 CN인 경우, 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 905, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 906을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1b를 추가로 포함한다:



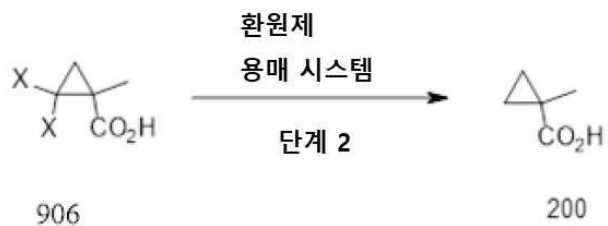
905

906

[0022]

[0023]

단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 906, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



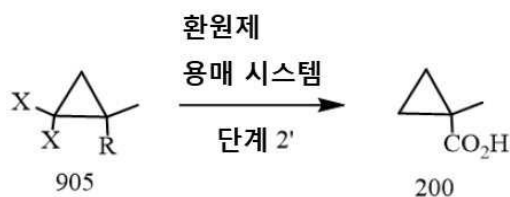
906

200

[0024]

[0025]

R이 COOH 인 경우, 방법은 단계 2'를 포함하며, 단계 2'는 하기 반응식에 따라 화합물 905, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 포함하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



905

200

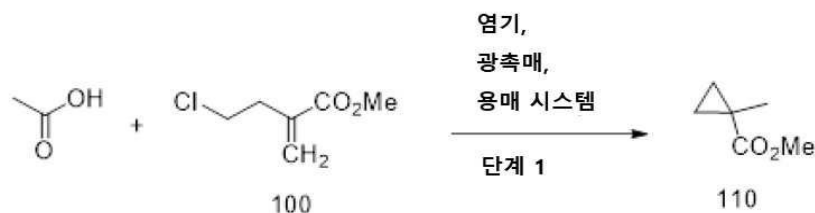
[0026]

[0027]

화합물 200을 제조하기 위한 이러한 제3 반응식은 단계 1 및 2를 포함한다.

[0028]

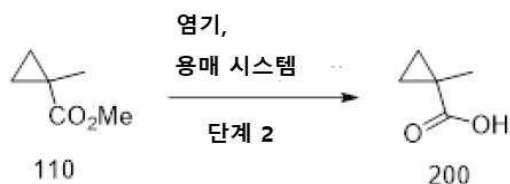
단계 1은 하기 반응식에 따라 아세트산, 화합물 100, 염기, 광촉매, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 적어도 하나의 광원으로부터 발광된 광에 노출시킴으로써 반응시켜 화합물 110을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0029]

[0030]

단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 110, 용매 시스템, 및 염기를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0031]

[0032]

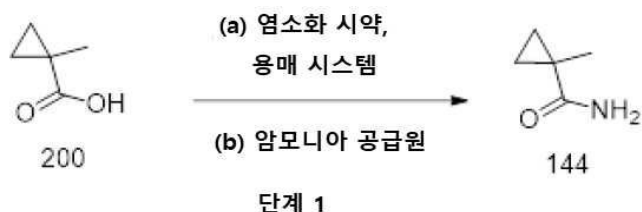
본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 070을 제조하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 제1 반응식 및 제2 반응식을 포함한다.

[0033]

2단계를 포함하는 제1 반응식은:

[0034]

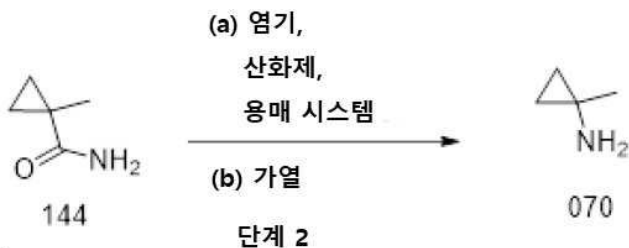
하기 반응식에 따라 화합물 200, 염소화 시약, 선택적으로 촉매, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 산 염화물 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(a)에 이어서, 하위 단계(a)로부터의 반응 생성물 혼합물을 암모니아 공급원과 합하여 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 144를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(b)를 포함하는 단계 1



[0035]

[0036]

하기 반응식에 따라 화합물 144, 염기, 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(a)에 이어서, N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 가열하여 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(b)를 포함하는 단계 2



[0037]

[0038]

를 포함한다.

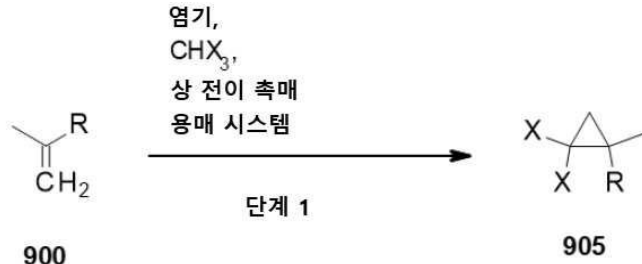
[0039]

3단계를 포함하는 제2 반응식은:

[0040]

하기 반응식에 따라 화합물 900, CHX₃, 염기, 용매 시스템, 및 상 전이 촉매를 포함하는 반응 혼합물을 형성하

고, 혼합물을 반응시켜 화합물 905를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1



(여기서 R은 CONH_2 이고;

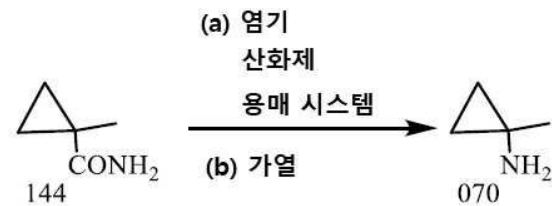
각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, 및 I로부터 선택됨); 및

하기 반응식에 따라 화합물 905, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 144를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 2



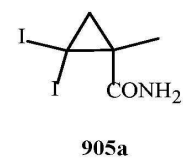
; 및

하기 반응식에 따라 화합물 144, 염기, 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하고, 이어서 N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 가열하여 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 3



을 포함한다.

일 양태에서는, 화합물 070의 제조에 유용하고 하기 구조를 갖는 중간체 화합물인 화합물 905a이 있다:



본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 070의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 제1, 제2 및 제3 반응식을 포함하고, 제1 반응식은:

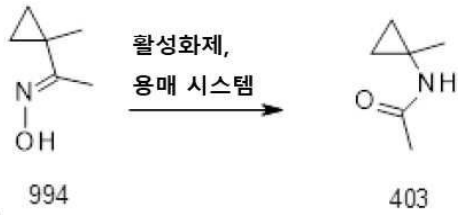
하기 반응식에 따라 화합물 403, 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1



[0054] 을 포함하고;

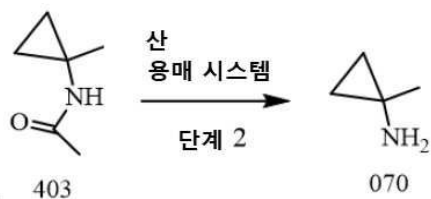
[0055] 2단계를 포함하는 제2 반응식은:

[0056] 하기 반응식에 따라 화합물 994, 활성화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 403을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1



[0057]

[0058] 하기 반응식에 따라 화합물 403, 및 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 2

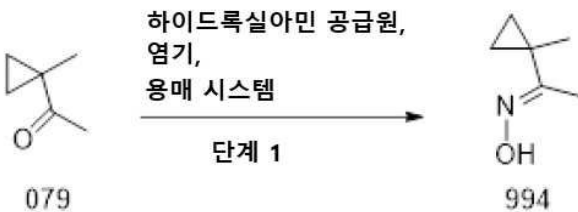


[0059]

[0060] 를 포함한다.

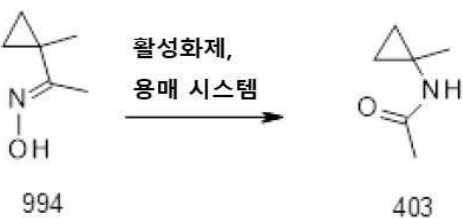
[0061] 3단계를 포함하는 제3 반응식은:

[0062] 하기 반응식에 따라 화합물 079, 하이드록실아민 공급원, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 994를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1



[0063]

[0064] 하기 반응식에 따라 화합물 994, 활성화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 403을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 2



[0065]

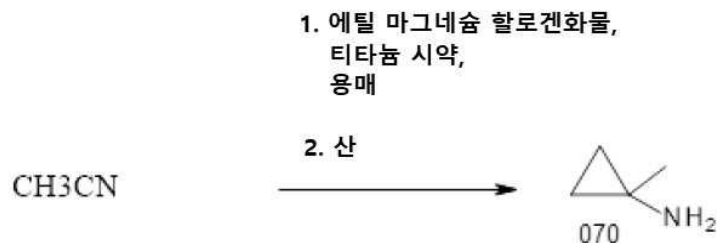
[0066] 하기 반응식에 따라 화합물 403, 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 3



[0067]

[0068] 을 포함한다.

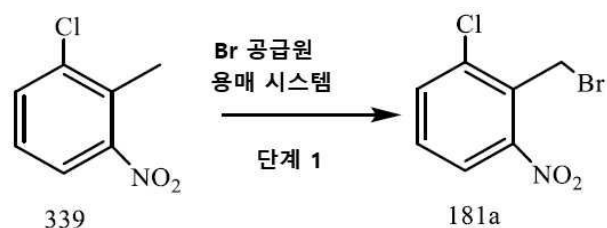
[0069] 본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 070의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 아세트 니트릴, 에틸 마그네슘 할로겐화물, 티타늄 시약, 및 용매를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시키고, 산을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 반응시켜 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0070]

[0071] 본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 093a의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 단계 1 내지 4를 포함한다.

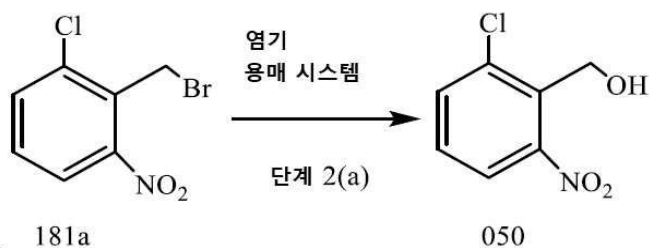
[0072] 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 339, Br 공급원, 선택적으로 광- 또는 열에 민감한 라디칼 개시제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 광화학적 조건 하에 반응시켜 화합물 181a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0073]

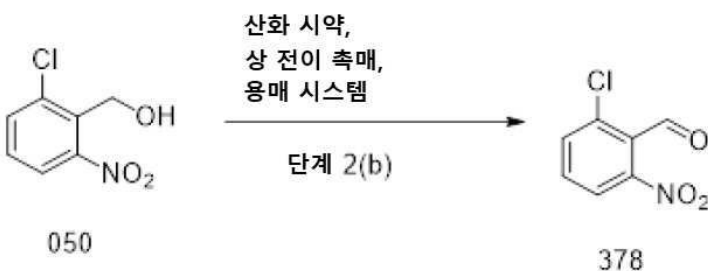
[0074] 단계 2는 (i) 단계 2(a)와 단계 2(b)의 조합에 의해 또는 (ii) 단계 2에 의해 화합물 378을 형성하는 단계를 포함한다:

[0075] 단계 2(a)는 하기 반응식에 따라 화합물 181a, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 050을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0076]

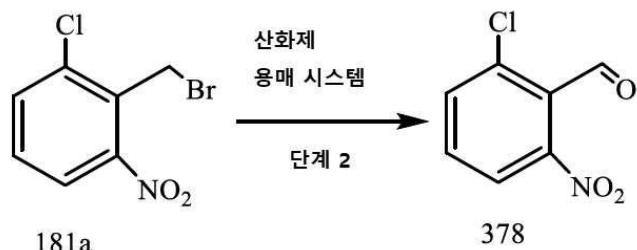
[0077] 단계 2(b)는 하기 반응식에 따라 화합물 050, 산화제, 상 전이 촉매, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 378을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



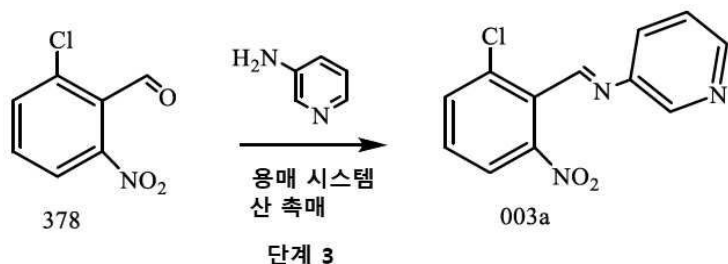
[0078]

[0079] 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 181a, 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응

혼합물을 반응시켜 화합물 378을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 378, 3-아미노피리딘, 산 촉매, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 003a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



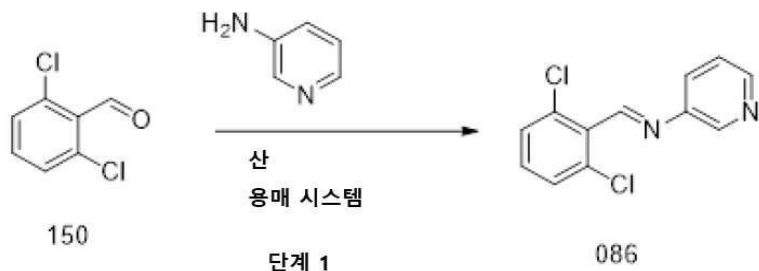
단계 4는 하기 반응식에 따라 화합물 003a, 포스핀 또는 포스파이트, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 093a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하며:



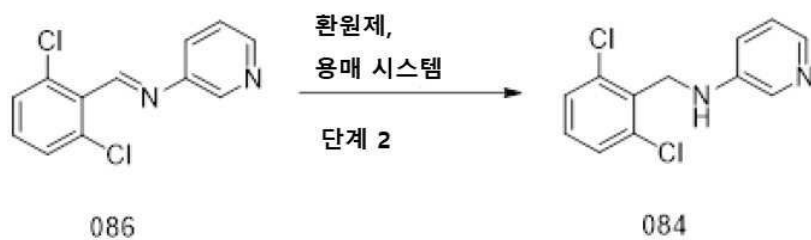
여기서 포스핀은 트리(C₁₋₄) 알킬 포스핀 및 트리아릴 포스핀으로부터 선택되고, 포스파이트는 트리(C₁₋₄) 알킬 포스파이트 및 트리아릴 포스파이트로부터 선택된다.

본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 093a의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 단계 1 내지 7을 포함한다.

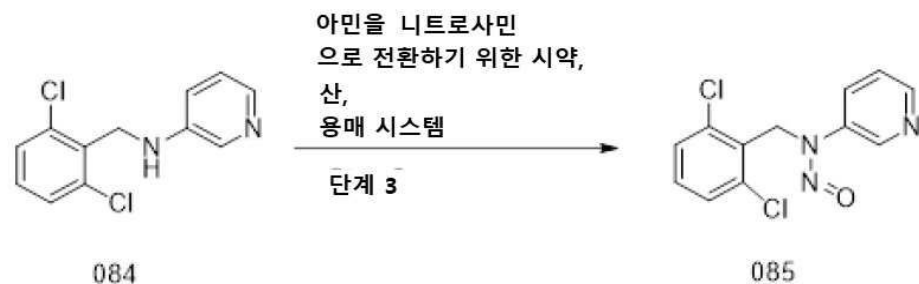
단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 150, 산, 3-아미노피리딘, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 086을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



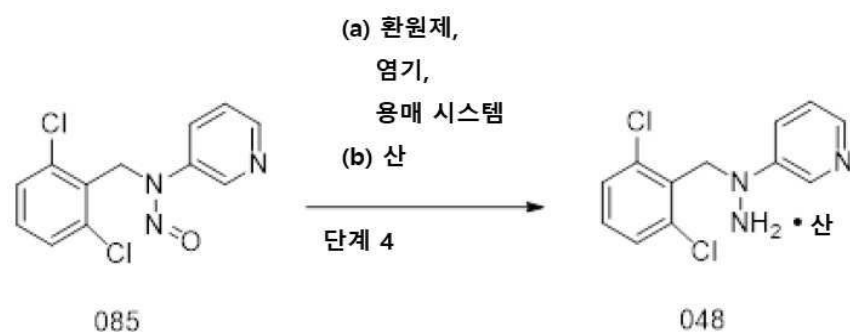
단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 086, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 084를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



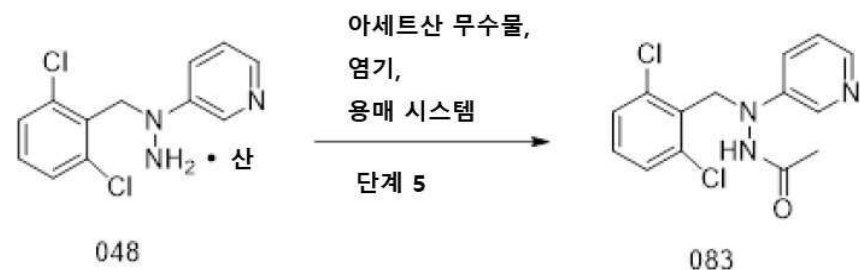
단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 084, 아민 모이어티를 니트로사민 모이어티로 전환하기 위한 시약, 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 085를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



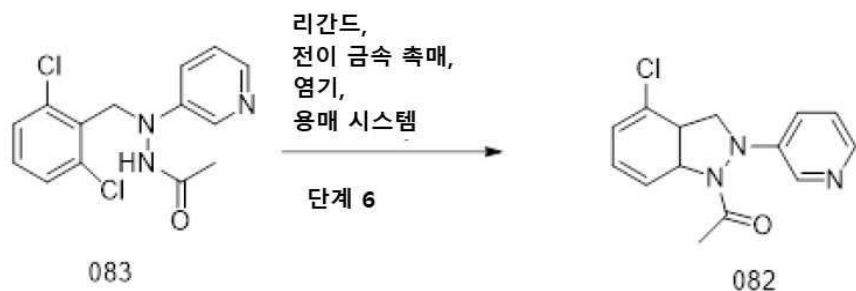
단계 4는 하기 반응식에 따라 (a) 화합물 085, 환원제, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시킨 후 (a) 산성화하여 화합물 048을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



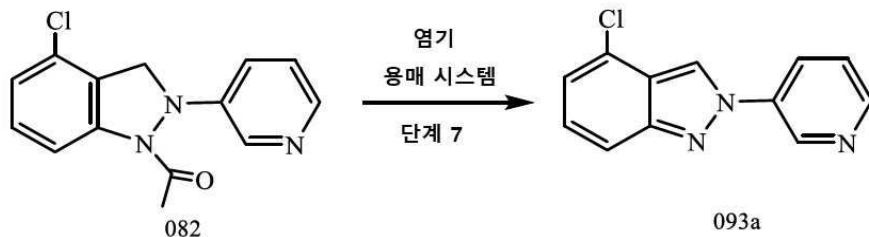
단계 5는 하기 반응식에 따라 화합물 048, 아세트산 무수물, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 083을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



단계 6은 하기 반응식에 따라 화합물 083, 리간드, 전이 금속 촉매, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 082를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



단계 7은 하기 반응식에 따라 화합물 082, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 093a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 093a의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 단계 1 내지 3을 포함한다.

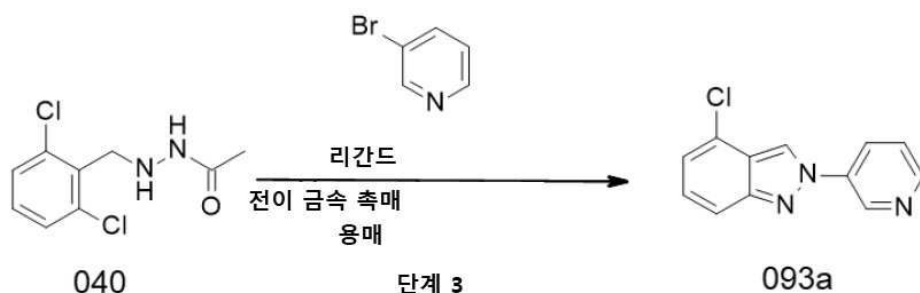
단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 150, 아세트하이드라진, 용매 시스템, 및 유기산을 포함하는 반응 혼합물 용액을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 197을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 197, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 040을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 040, 3-브로모피리딘, 리간드, 전이 금속 촉매, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 093a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

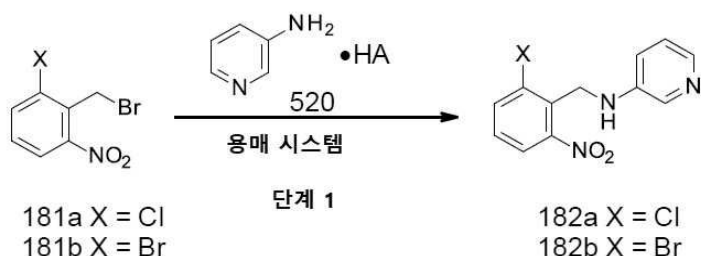


본 개시내용의 또 다른 양태는 제1 또는 제2 반응식에 따라 화합물 093a 또는 093b를 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 개시내용의 또 다른 양태는 제1 또는 제2 반응식에 따라 화합물 093에 대한 대체 절차에 관한 것이다.

화합물 093a 또는 093b를 제조하기 위한 제1 반응식은 단계 1 내지 2를 포함한다.

단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 181a 또는 181b, 화합물 520, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 각각 화합물 182a 또는 182b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

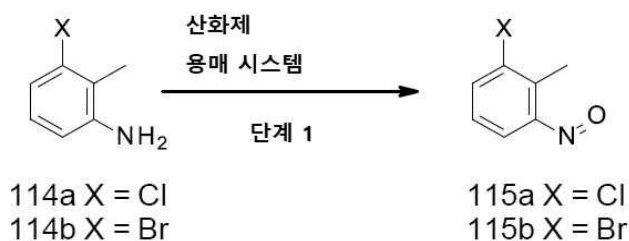


단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 182a 또는 182b, 환원제, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 각각 화합물 093a 또는 093b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



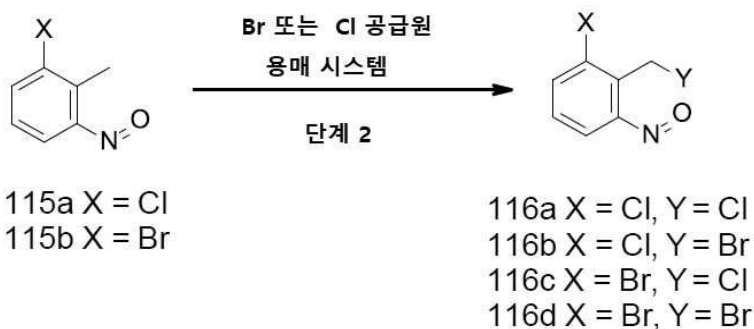
화합물 093a 또는 093b를 제조하기 위한 이러한 제2 반응식은 단계 1 내지 3을 포함한다.

단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 114a 또는 114b, 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 각각 화합물 115a 또는 115b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 115a 또는 115b, 브롬 공급원 또는 염소 공급원, 및 용매 시스템을 포함하

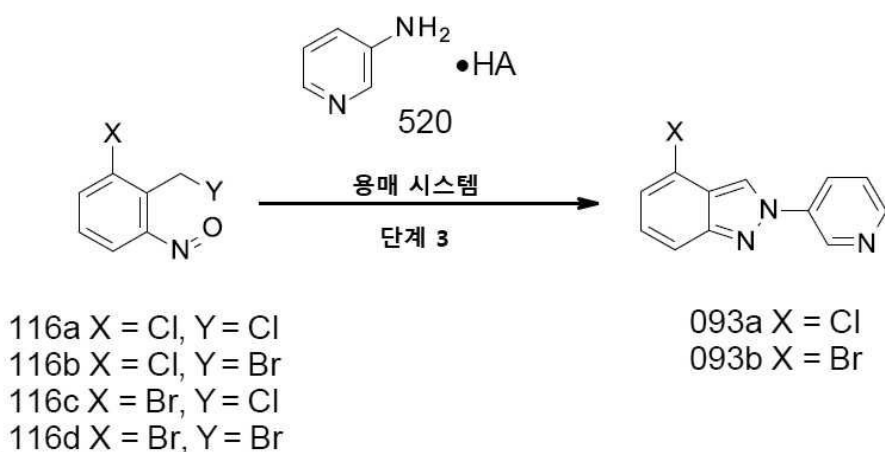
는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 광화학적 조건 하에 반응시켜 화합물 116a, 116b, 116c, 또는 116d를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0119]

[0120]

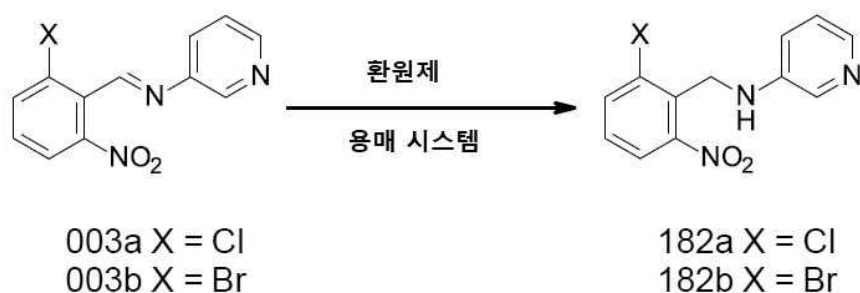
단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 116a, 116b, 116c, 또는 116d, 화합물 520, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 각각 화합물 093a 또는 93b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0121]

[0122]

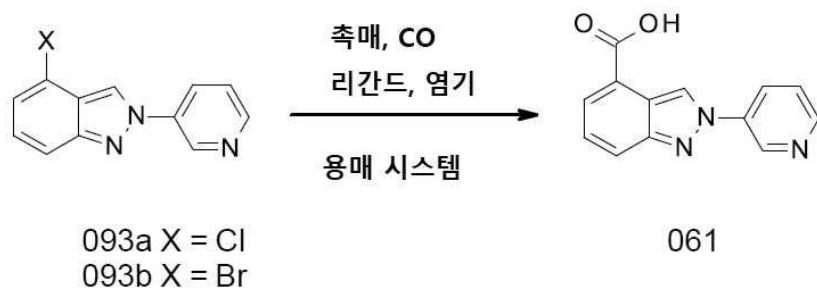
본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 182a 또는 182b의 대체 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 003a 또는 003b, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 각각 화합물 182a 또는 182b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0123]

[0124]

본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 061의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 093a 또는 093b, CO, 촉매, 리간드, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 061을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0125]

[0126]

[0127]

[0128]

본 개시내용의 또 다른 양태는 제1, 제2, 또는 제3 반응식에 따른 화합물 038의 제조 방법에 관한 것이다.

화합물 038을 제조하기 위한 이러한 제1 반응식은 단계 1 내지 3을 포함한다.

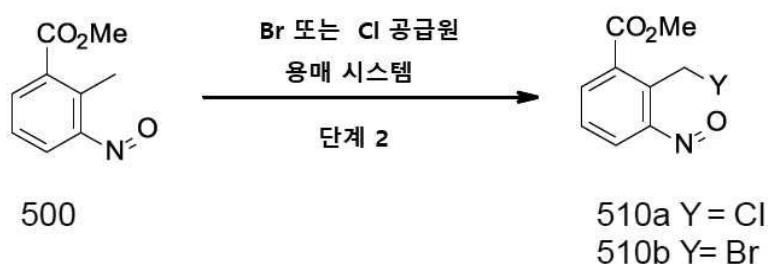
단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 400, 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 500을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0129]

[0130]

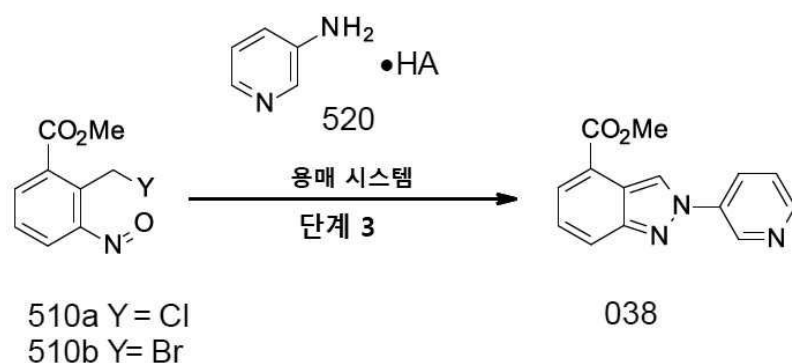
단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 500, 브롬 공급원 또는 염소 공급원, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 광화학적 조건 하에 반응시켜 화합물 510a 또는 510b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0131]

[0132]

단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 510a 또는 510b, 화합물 520, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 038을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



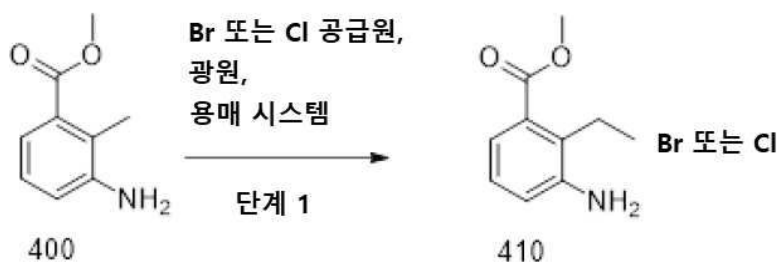
[0133]

[0134]

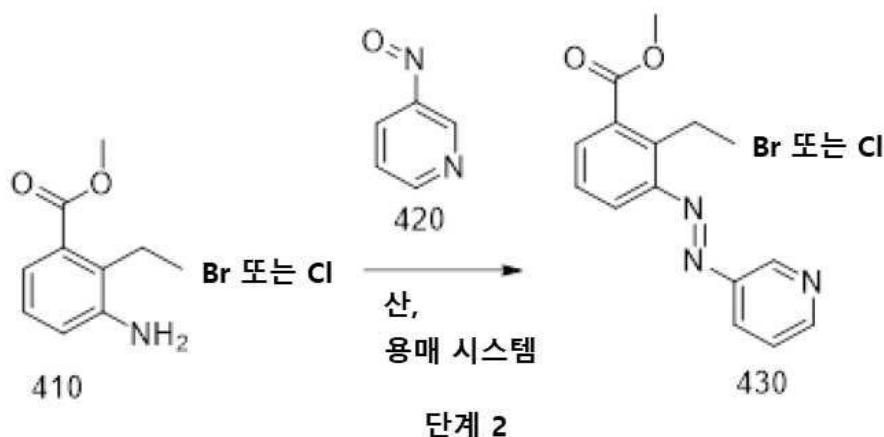
[0135]

화합물 038을 제조하기 위한 이러한 제2 반응식은 단계 1 내지 3을 포함한다.

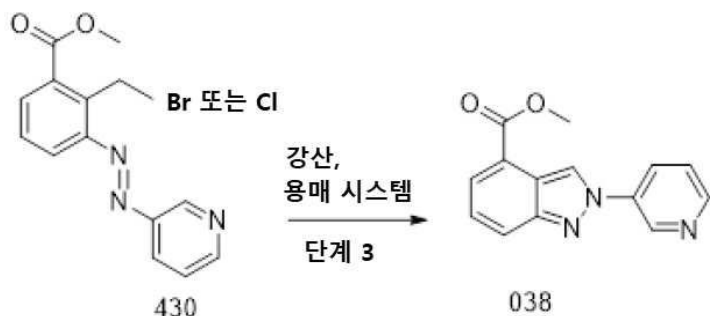
단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 400, 브롬 공급원 또는 염소 공급원, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 광원(source of light)에 노출시킴으로써 반응시켜 화합물 410을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



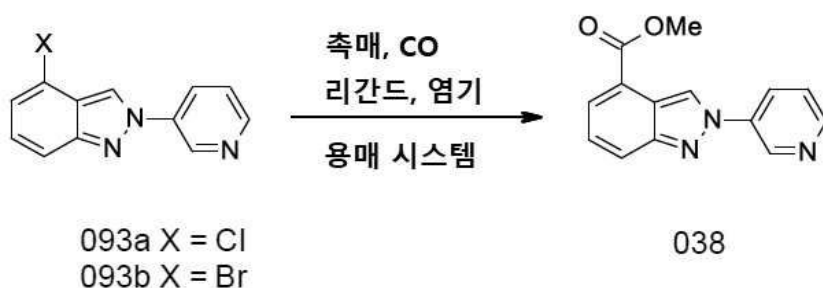
단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 410, 화합물 420, 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 430을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



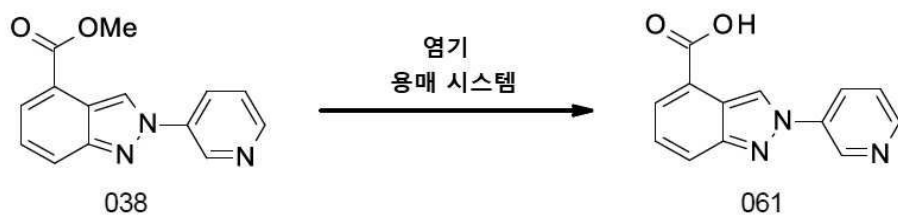
단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 430, 강산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 038을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



화합물 038을 제조하기 위한 이러한 제3 반응식은 하기 반응식에 따라 화합물 093a 또는 093b, 촉매, 리간드, CO, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 038을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 061의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 038, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 061을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0144]

[0145]

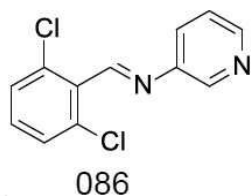
본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 038을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 061, 산, 선택적으로 첨가제, 및 메탄올을 함유하는 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 038을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0146]

[0147]

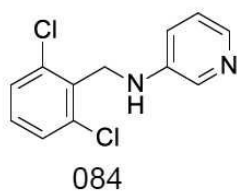
일 양태에서는, 화합물 093a의 제조에 유용하고 하기 구조를 갖는 중합체 화합물이 있다:



[0148]

[0149]

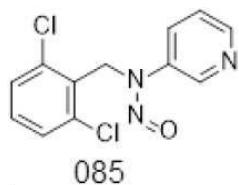
일 양태에서는, 화합물 093a의 제조에 유용하고 하기 구조를 갖는 중합체 화합물이 있다:



[0150]

[0151]

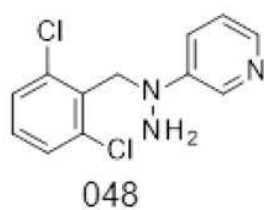
일 양태에서는, 화합물 093a의 제조에 유용하고 하기 구조를 갖는 중간체 화합물이 있다:



[0152]

[0153]

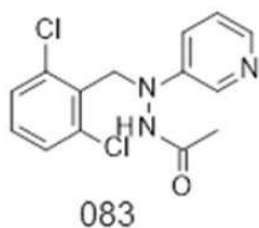
일 양태에서는, 화합물 093a의 제조에 유용하고 하기 구조 및 염산염을 갖는 중간체 화합물이 있다:



[0154]

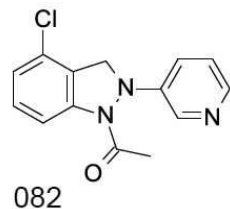
[0155]

일 양태에서는, 화합물 093a의 제조에 유용하고 하기 구조를 갖는 중간체 화합물이 있다:



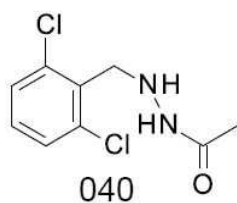
[0156]

[0157] 일 양태에서는, 화합물 093a의 제조에 유용하고 하기 구조를 갖는 중간체 화합물이 있다:



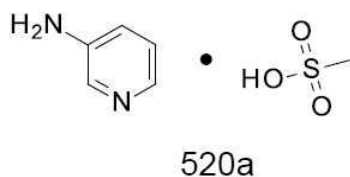
[0158]

[0159] 일 양태에서는, 화합물 093a의 제조에 유용하고 하기 구조를 갖는 중간체 화합물이 있다:



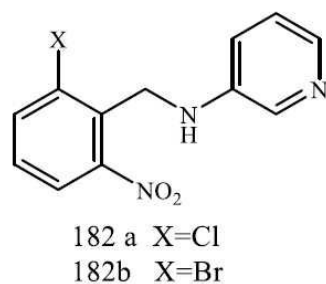
[0160]

[0161] 일 양태에서는, 화합물 520a의 구조를 갖는 화합물이 있다:



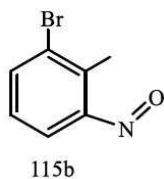
[0162]

[0163] 일 양태에서는, 화합물 182a 또는 182b의 구조를 갖는 화합물이 있다:



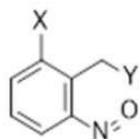
[0164]

[0165] 일 양태에서는, 화합물 115b의 구조를 갖는 화합물이 있다:



[0166]

[0167] 일 양태에서는, 화합물 116a 내지 116d의 구조를 갖는 화합물이 있다:



116a X = Cl, Y = Cl

116b X = Cl, Y = Br

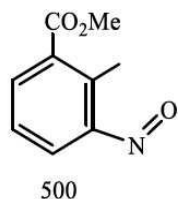
116c X = Br, Y = Cl

116d X = Br, Y = Br

[0168]

[0169]

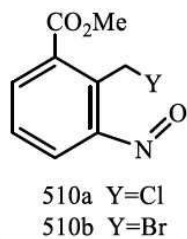
일 양태에서는, 화합물 500의 구조를 갖는 화합물이 있다:



[0170]

[0171]

일 양태에서는, 화합물 510a 또는 510b의 구조를 갖는 화합물이 있다:



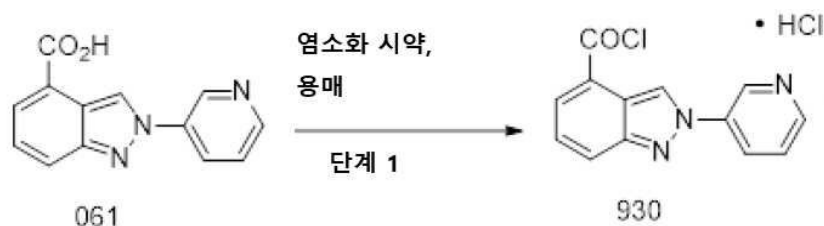
[0172]

[0173]

본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 092를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 단계 1 및 2를 포함한다.

[0174]

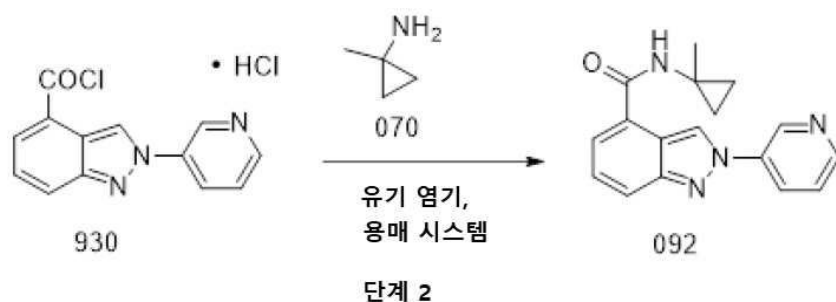
단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 061, 염소화 시약, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 930을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0175]

[0176]

단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 930, 화합물 070, 유기 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

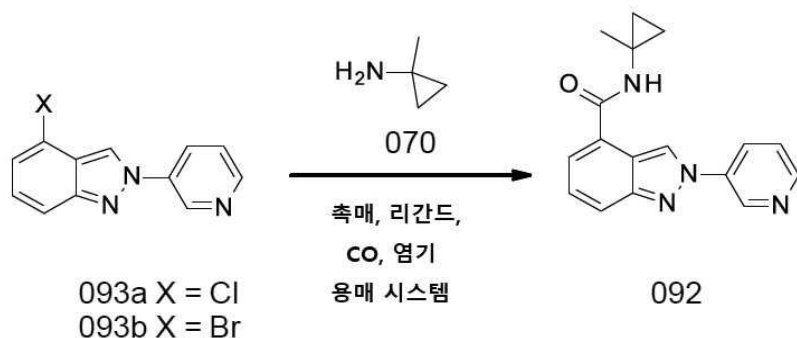


[0177]

[0178]

본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 092를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 093a 또는 93b, 화합물 070, 촉매, 리간드, CO, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을

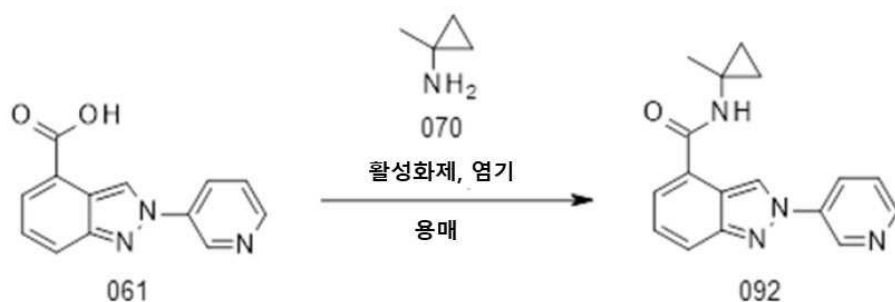
형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0179]

[0180]

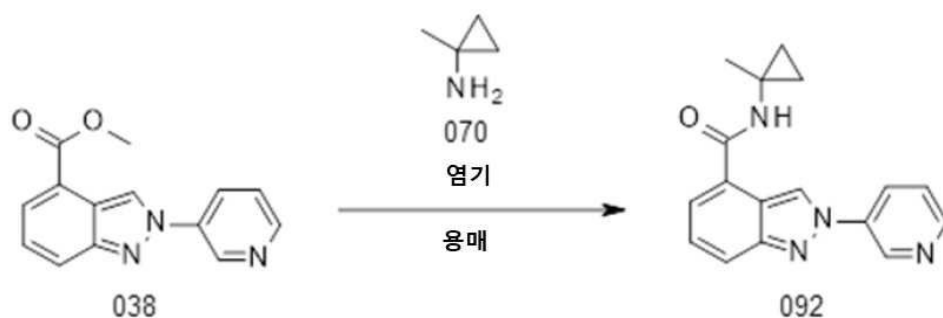
본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 092를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 061, 화합물 070, 활성화제, 열기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0181]

[0182]

본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 092를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 038, 화합물 070, 열기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0183]

[0184]

본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 092 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 092, 용매 시스템, 산을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0185]

[0186]

본 개시내용의 또 다른 양태는 도 1에 따른 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 형태 A로 지정된 N-(1-메틸사

이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드의 다형체에 관한 것이다.

[0187] 본 개시내용의 또 다른 양태는 도 2에 따른 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 형태 B로 지정된 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드의 다형체에 관한 것이다.

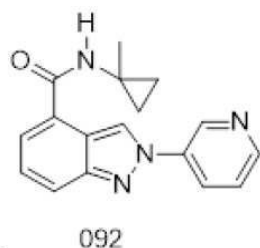
도면의 간단한 설명

[0188] 도 1은 본 개시내용의 실시예에 따라 제조된 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드 형태 A에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 2는 본 개시내용의 실시예에 따라 제조된 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드 형태 B에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0189] 본 개시내용은 일반적으로 화합물 092로 지정되고 하기 구조:



[0190] 의 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드 및 이의 중간체의 개선된 제조 방법에 관한 것이다.

[0192] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무기 염기"는 일반적으로 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간 및 알루미늄 염을 포함한다. 비제한적인 예는 인산염, 예컨대 인산일수소이칼륨, 인산이수소칼륨, 인산삼칼륨, 인산일수소이나트륨, 인산이수소나트륨, 인산삼나트륨, 인산일수소이암모늄, 인산이수소암모늄 및 인산삼암모늄; 아세트산염, 예컨대 아세트산칼륨, 아세트산나트륨 및 아세트산암모늄; 포름산염, 예컨대 포름산칼륨 및 포름산나트륨; 탄산염, 예컨대 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨 및 탄산수소나트륨; 수산화암모늄; 및 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화리튬, 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 포함한다. 무기 염기는 단독으로 사용되거나 이들의 2종 이상을 조합하여 사용될 수 있다.

[0193] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유기 염기"는 일반적으로 1차, 2차 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 피리딘, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, 디이소프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘 및 폴리아민 수지를 포함한다. 유기 염기는 단독으로 사용되거나 이들의 1종 이상을 조합하여 사용될 수 있다.

[0194] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유기금속 염기"는 일반적으로 유기리튬, 유기마그네슘, 유기알루미늄, 또는 유기아연 화합물을 포함한다. 비제한적인 예는 유기리튬, 예컨대 메틸 리튬, *n*-부틸 리튬, *sec*-부틸 리튬, *tert*-부틸 리튬; 유기마그네슘, 예컨대 메틸 마그네슘 클로라이드, 메틸 마그네슘 브로마이드, 메틸 마그네슘 요오다이드, 에틸 마그네슘 클로라이드, 에틸 마그네슘 브로마이드, *이*/소-프로필 마그네슘 클로라이드, *이*/소-프로필 마그네슘 브로마이드; 유기알루미늄, 예컨대 트리메틸 알루미늄, 트리에틸알루미늄, 트리아이소부틸알루미늄, 디이소부틸알루미늄 수소화물; 유기아연, 예컨대 디메틸 아연 또는 디에틸 아연을 포함한다. 유기금속 염기는 단독으로 사용되거나 선행하는 염기 중 어느 하나와 조합하여 사용될 수 있다.

[0195] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "무기산"은 무기 성분을 포함하는 산을 지칭한다. 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 및 붕산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 광산(mineral acid)을 포함한다. 무기산은 단독으로 사용되거나 이들의 2종 이상을 조합하여 사용될 수 있다.

[0196] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유기산"은 산으로 작용하는 유기 화합물을 지칭한다. 유기산의 예는 카르복실산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유기산의 예는 포름산, 옥살산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 부탄디온산, 아디프산, 타르타르산 및 시트르산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유기산은 단독으로 사용되거나 이

들의 2종 이상을 조합하여 사용될 수 있다.

- [0197] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비극성 용매"는 어떠한 원자에도 상당한 부분 전하가 없는 용매, 또는 극성 결합이 그들의 부분 전하의 효과가 상쇄되는 방식으로 배열된 용매를 지칭한다. 비극성 용매의 비제한적인 예는 펜탄, 헥산, 헵탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 1,4-디옥산, 디클로로메탄("DCM"), 메틸 tert-부틸 에테르("MTBE"), 클로로포름, 사염화탄소, 디에틸 에테르, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0198] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "비양성자성 용매"는 수소를 공여하지 않는 용매를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "극성 비양성자성 용매"는 높은 유전 상수 및 높은 쌍극자 이동을 가지며 산성 수소가 결합된 용매를 지칭한다. 극성 비양성자성 용매의 비제한적인 예는 테트라하이드로푸란("THF"), 메틸 테트라하이드로푸란("Me-THF"), 에틸 아세테이트("EA"), 아세톤, 디메틸포름아미드("DMF"), 디메틸아세트아미드("DMAc"), 아세토니트릴("ACN"), 사이클로펜틸메틸 에테르("CPME"), 석유 에테르, N-메틸-2-피롤리돈("NMP"), 트리플루오로톨루엔, 클로로벤젠, 아니솔, 및 디메틸 설펡사이드("DMSO")를 포함한다. 일부 양태에서, 비양성자성 용매는 저분자량 에스테르이다. 비양성자성 저분자량 에스테르 용매의 비제한적인 예는 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, *n*-프로필 아세테이트, *i*-프로필 아세테이트, *i*-부틸 아세테이트, 프로필렌 글리콜 메틸 에테르 아세테이트, 모노에틸 에테르 아세테이트, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0199] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "극성 양성자성 용매"는 산소 원자 또는 질소 원자에 결합된 불안정한 수소를 갖는 용매를 지칭한다. 극성 양성자성 용매의 비제한적인 예는 포름산, *n*-부탄올, *i*-프로판올, *n*-프로판올, 에탄올, 메탄올, 아세트산, 물, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0200] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매"는 비극성 용매, 비양성자성 용매, 극성 양성자성 용매, 및 이들의 조합을 지칭한다.
- [0201] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매 시스템"은 용매 또는 용매의 혼합물을 지칭한다. 용매 시스템은 표시된 용매 또는 용매의 조합을 포함하거나 주로 포함할 수 있다. 용매 시스템은 하나 이상의 이전 공정 단계로부터의 잔류 용매를 추가로 포함할 수 있다.
- [0202] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환원제"는 직접 또는 수소화물("H-")을 통해 전자를 공여하는 화합물을 지칭한다. 환원제의 비제한적인 예는 나트륨, 칼륨, 아연, 철, 마그네슘, 수소화붕소나트륨, 수소화붕소칼륨, *p*-톨루엔설폰산, 나트륨 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 수소화물, 중아황산나트륨, 아황산수소나트륨, 차아황산나트륨, 테트라하이드로붕산나트륨, 테트라하이드로붕산칼륨, 트리아세톡시붕소수소화나트륨, 트리클로로실란, 트리페닐포스파이트, 트리에틸실란, 트리메틸포스핀, 트리페닐포스핀, 디보란, 디에톡시메틸실란, 디이소부틸알루미늄 수소화물, 디이소프로필아미노보란, 리튬 알루미늄 수소화물, 및 리튬 트리에틸보로하이드라이드를 포함한다.
- [0203] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "산화제"는 전자를 수용하는 화합물을 지칭한다. 산화제의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 차아염소산염, 염소산염, 및 과염소산염; 과산화물, 예컨대 H₂O₂; O₂; O₃; N₂O; 할로젠, 예컨대 F₂, Cl₂, Br₂, 및 I₂; HNO₃; KNO₃; H₂SO₄; H₂S₂O₈; 및 H₂SO₅.
- [0204] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로젠", "할로" 및 "할로겐화물"은 상호교환적으로 사용되며, F, Cl, Br 및 I 중 어느 하나를 지칭한다.
- [0205] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 포화 선형 또는 분지형 사슬 1가 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기는 적합하게는 1 내지 6개의 탄소 원자(C₁₋₆), 1 내지 4개의 탄소 원자(C₁₋₄), 또는 1 내지 3개의 탄소 원자(C₁₋₃)이다. 알킬 기의 비제한적인 예는 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), 1-프로필(*n*-Pr, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필(*i*-Pr, -CH(CH₃)₂), 1-부틸(*n*-Bu, -(CH₂)₃CH₃), 및 1,1-디메틸에틸(*t*-부틸, (CH₃)₃C-)을 포함한다.
- [0206] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "광원"은 태양광에 의해 공급되는 것과 같은 가시광선, 또는 크세논 램프, 할로겐 램프, 형광 램프, 다이오드 또는 수은 램프와 같은 광원을 지칭한다. 필요한 파장 이외의 파장을 차단하는 필터는 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0207] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "광촉매"는 소정의 밴드 갭보다 높은 에너지를 갖는 광의 노출에 의해 광촉매 활성을 나타내는 물질을 지칭한다. 일부 양태에서, 광촉매는 가시광선 광촉매일 수 있으며, 그 비제한적인 예는 4CzIP, CZS1, CzS2, 2Cz-DPS, 2TCz-DPSN, fac-Ir(ppy)₃, [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆, [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(bpy)]PF₆,

$[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{Me})\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$, $[\text{Ir}(\text{F}(\text{Me})\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, $[\text{Acr-Mes}]\text{ClO}_4$, Eosin Y, 및 Rose Bengal을 포함한다. 일부 양태에서, 광촉매는, 예를 들어 그리고 제한 없이, 산화 티타늄, 산화텅스텐, 산화아연, 산화주석, 산화철, 산화비스무트, 바나듐산비스무트 및 티탄산스트론튬과 같은 금속 산화물 반도체 중 하나 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0208] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "광화학적 조건"은 반응을 촉진하기 위해 광원 또는 근가시 전자기 복사선을 사용하는 것을 지칭한다.

[0209] 본원에 개시된 화합물의 염은 본 개시내용의 범위 내에 있다. 염은 산 부가염 및 염기 부가염을 둘 모두 포함한다. "산 부가염"은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 탄산, 인산과 같은 무기산, 및 포름산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 아스파르트산, 아스코르브산, 글루탐산, 안트라닐산, 벤조산, 신남산, 만델산, 엠본산, 페닐아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 살리실산과 같은 지방족, 사이클로지방족, 방향족, 방향성 지방족(araliphatic), 헤테로사이클릭, 카복실산 및 설폰산 부류의 유기산으로부터 선택된 유기산으로 형성된 염을 지칭한다. "염기 부가염"은 유기 또는 무기 염기로 형성된 염을 지칭한다.

[0210] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "주로"는 집단%, w/w%, w/v% 또는 v/v% 기준으로 50% 초과, 적어도 75%, 적어도 90% 또는 적어도 95%를 의미한다.

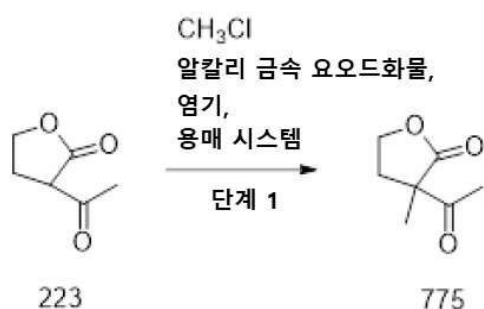
[0211] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "화학적 가공 조제"는 반응 혼합물에 직접 첨가되거나 혼합물에 존재하고 가공을 돕기 위해 사용되며 그 기능이 제품에 남아 있지 않도록 하는 화학 물질을 의미한다.

[0212] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "전이 금속 촉매"는 촉매 활성을 나타내는 주기율표의 III족에서 XI족까지의 적어도 하나의 원소를 함유하는 물질을 지칭한다. 비제한적인 예는 철 촉매, 니켈 촉매, 팔라듐 촉매, 백금 촉매, 또는 구리 촉매를 포함한다. X가 할로젠을 나타내는 철 촉매의 비제한적인 예는 Fe , FeX_2 , FeX_3 , $\text{Fe}(\text{acac})_3$, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, 또는 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 을 포함한다. 니켈 촉매의 비제한적인 예는 라니 Ni , Ni/C , Ni/Si , Ni , NiX_2 , $\text{NiX}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiX}_2(\text{DME})$, $\text{NiX}_2(\text{디글림})$, $(\text{bpy})\text{NiX}_2$, $\text{Ni}(\text{OTf})_3$, $\text{Ni}(\text{acac})_2$, $\text{Ni}(\text{COD})_2$, $\text{Ni}(\text{CO})_4$, $(\text{dppe})\text{NiX}_2$, $(\text{dppp})\text{NiX}_2$, $(\text{dppb})\text{NiX}_2$, $(\text{dppf})\text{NiX}_2$, $(\text{dcype})\text{NiX}_2$, $(\text{dcypp})\text{NiX}_2$, $(\text{dcypb})\text{NiX}_2$, $(\text{binap})\text{NiX}_2$, $(\text{bpy})\text{NiX}_2$ 또는 이들의 용매화물을 포함한다. X가 할로젠을 나타내는 팔라듐 촉매의 비제한적인 예는 Pd , Pd/C , Pd/Si , Pd/BaSO_4 , $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PdX_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{OBz})_2$, $[\text{Pd}(\text{알릴})\text{X}]_2$, $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{X}_2$, $(\text{COD})\text{PdX}_2$, (2-메틸알릴)팔라듐 클로라이드 이량체, $\text{Pd}(\text{OTf})_2$, $(\text{PPh}_3)_2\text{PdX}_2$, $(\text{PCy}_3)\text{PdX}_2$, $(\text{PtBu}_3)_2\text{Pd}$, $\text{Pd}[(\text{o-tol})_3\text{P}]_2$, 트랜스-디(μ -아세트아토)비스[o -(디- o -톨릴-포스피노)벤질]디팔라듐(II), $\text{Pd}(\text{amphos})\text{X}_2$, $(\text{dppe})\text{PdX}_2$, $(\text{dppp})\text{PdX}_2$, $(\text{dppb})\text{PdX}_2$, $(\text{dppf})\text{PdX}_2$, $(\text{dppf})\text{PdX}_2 \cdot \text{DCM}$, $(\text{dcype})\text{PdX}_2$, $(\text{dcypp})\text{PdX}_2$, $(\text{dcypb})\text{PdX}_2$, $(\text{binap})\text{PdX}_2$, $(\text{xantphos})\text{PdX}_2$, $(\text{dpephos})\text{PdX}_2$ 또는 이들의 용매화물을 포함한다. X가 할로젠을 나타내는 구리 촉매의 비제한적인 예는 CuX , CuX_2 , CuCN , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuO , Cu_2O , $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}$ 또는 이들의 용매화물을 포함한다. 일부 양태에서, 전이 금속 촉매는 선택적으로 미리 형성되어 반응에 넣거나 동일 반응계에서 생성될 수 있는 활성 촉매 종에 대한 전구체로서 작용할 수 있다. 일부 양태에서, 전이 금속 촉매는 리간드와 함께 선택적으로 사용된다. 이러한 일부 양태에서, 리간드는 반응에 첨가하기 전에 선택적으로 전이 금속과 사전 착물화될 수 있거나, 리간드 및 전이 금속 촉매를 동일 반응계에서 착물화될 수 있다. 일부 양태에서, 전이 금속 촉매는 단독으로 사용되거나 이전의 전이 금속 촉매 중 어느 하나와 조합하여 사용될 수 있다.

[0213] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "디포스핀 리간드"는 백본에 의해 연결된 2개의 포스피노 기를 함유하는 물질을 지칭한다. 디포스핀 리간드는 두자리 방식(bidentate fashion)으로 전이 금속 촉매에 킬레이트될 수 있다. 비제한적인 예는 1,1-비스(디페닐포스피노)메탄, 1,2-비스(디페닐포스피노)에탄, 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄, 0-이소프로필리덴-2,3-디하이드록시-1,4-비스(디페닐포스피노)부탄, 2,3-비스(디페닐포스피노)부탄, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸, 1,2-비스(디페닐포스피노)벤젠, 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐, 비스[(2-디페닐포스피노)페닐] 에테르, 4,4'-비-1,3-벤조디옥솔-5,5'-디일비스(디페닐포스판), 5,5'-비스[디(3,5-디-tert-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔, (R,R)-(-)-2,3-비스(tert-부틸메틸포스피노)퀴녹살린, (S,S)-(-)-2,3-비스(tert-부틸메틸포스피노)퀴녹살린 (R)-1-[(S_p)-2-(디사이클로헥실포스피노)페로세닐]에틸디-*t*-부틸포스핀, (+)-1,2-비스[(2R,5R)-2,5-디에틸포스포라노]

에탄 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센, 1,2-비스(2,5-디메틸포스포라노)벤젠, 1,2-비스(디사이클로헥실포스피노)에탄, 1,3-비스(디사이클로헥실포스피노)프로판, 1,4-비스(디사이클로헥실포스피노)부탄, 1,2-비스(디사이클로펜틸포스피노)에탄, 1,3-비스(디사이클로펜틸포스피노)프로판, 또는 1,4-비스(디사이클로펜틸포스피노)부탄, 1,3-비스(디-*tert*-부틸포스피노)프로판, 1,1-비스(디메틸포스피노)메탄, 1,2-비스(디메틸포스피노)에탄, 1,3-비스(디메틸포스피노)프로판, 1,4-비스(디메틸포스피노)부탄, 1,2-비스(디에틸포스피노)에탄, 1,3-비스(디에틸포스피노)프로판, 1,4-비스(디에틸포스피노)부탄, 1,2-비스(디아밀포스피노)에탄, 1,3-비스(디아밀포스피노)프로판, 1,4-비스(디아밀포스피노)부탄을 포함한다. 일부 양태에서, 디포스핀 리간드는 비스포스포늄 염으로서 사용되며, 이는 이어서 동일 반응계에서 유리 염기 디포스핀으로 전환된다. 이러한 일부 양태에서, 디포스포늄 염은 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 사불화붕산염 또는 이들의 일부 조합이다. 일부 양태에서, 디포스핀 리간드는 선택적으로 전이 금속 촉매와 별도로 첨가되거나 전이 금속 촉매에 사전 착물화되어 첨가될 수 있다. 일부 양태에서, 디포스핀은 선택적으로 동일 반응계에서 모노포스핀 산화물로 산화될 수 있으며, 이는 활성 촉매 중에 대한 리간드 역할을 한다. 일부 양태에서, 디포스핀 리간드는 단독으로 사용되거나 이전의 디포스핀 리간드 중 어느 하나와 조합하여 사용될 수 있다.

[0214] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 775의 제조 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 하기 반응식을 포함한다:



[0215]

[0216] 상기 방법은 화합물 223(3-아세틸디하이드로푸란-2(3H)-온), CH_3Cl , 알칼리 금속 요오드화물, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 775(3-아세틸-3-메틸디하이드로푸란-2(3H)-온)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0217] 일부 양태에서, CH_3Cl 은 화합물 223에 대해 화학양론적 과량으로 존재한다.

[0218] 일부 양태에서, 알칼리 금속 요오드화물은 NaI, KI, 및 LiI로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 알칼리 금속 요오드화물은 KI이다. 알칼리 금속은 촉매량으로 존재한다.

[0219] 일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 약한 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산염이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 중탄산칼륨으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염기는 화합물 223에 대해 화학양론적 과량으로 존재할 수 있다.

[0220] 일부 양태에서, 용매 시스템은 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 적합한 용매는 아세톤, 메틸 *t*-부틸 에테르, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 테트라하이드로푸란, 및 이소프로필 아세테이트 중에서 선택될 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세토니트릴을 포함하거나, 용매 시스템은 아세톤을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세톤을 포함하거나 주로 포함한다.

[0221] 일부 양태에서, 반응은 환류에서 실행된다. 반응은 ^1H NMR(CDCl_3), 고성능 액체 크로마토그래피("HPLC"), 또는 초고성능 액체 크로마토그래피("UPLC")와 같은 당업계에서 알려진 방법에 의해 완료를 모니터링할 수 있다.

[0222] 화합물 775를 제조하는 방법은 화합물 775에 대한 우수한 선택도 및 수율을 제공한다. 화합물 775를 제조하는 방법은 당업계에서 알려진 특정 고가의 위험한 시약, 예컨대 MeI, 유기 염기, 예컨대 나트륨 아말레이트 또는 나트륨 메톡사이드, 및 나트륨 금속을 제거하기 위해 제공한다.

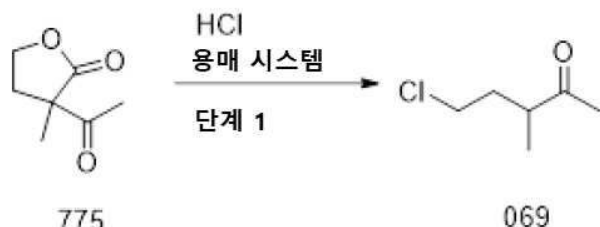
[0223] 본 개시내용의 일부 양태는 제1 반응식, 제2 반응식, 또는 제3 반응식에 따른 화합물 200(1-메틸사이클로프로판-1-카르복실산)의 제조 방법에 관한 것이다.

[0224] 사이클로프로판화의 다양한 방법이 선행 기술에 알려져 있다. 문헌(Ebner, *et al.*, "Cyclopropanation Strategies in Recent Total Synthesis", Chem. Rev. 2017, 117, 18, 11651-11679; de Meijere, *et al.*,

"Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI", Topics in Current Chemistry, January 2000, DOI: 10.1007/3-540-48255-5; 및 Rappaport, Ed., "The Chemistry of the Cyclopropyl Group", Vol 1, Patai's Chemistry of Functional Groups, 1987)을 참조한다. 이들 참조문헌 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0225] 화합물 200을 제조하기 위한 제1 반응식은 3단계를 포함한다.

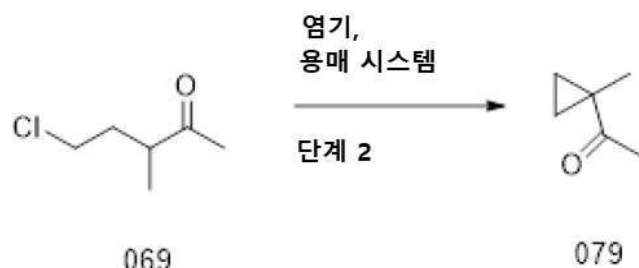
[0226] 화합물 200을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 775(3-아세틸-3-메틸디하이드로 푸란-2(3H)-온), HCl, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 069(5-클로로-3-메틸펜탄-2-온)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0227]

[0228] 일부 양태에서, HCl은 진한 HCl이다. 일부 양태에서, HCl은 염화수소 가스이다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 비양성자성 용매, 물, 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 비양성자성 용매는 DCM이다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 70 w/w% 미만의 물을 포함한다. 일부 양태에서, 진한 HCl은 적합하게는 약 30 w/w% 내지 약 38 w/w%의 HCl 농도를 갖는다.

[0229] 화합물 200을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 069, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 079(메틸-(1-메틸사이클로프로필)-케톤)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

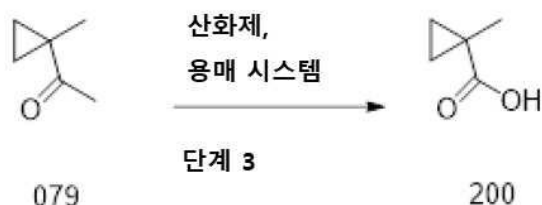


[0230]

[0231] 일부 양태에서, 염기는 강한 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된다.

[0232] 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매, 물, 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다.

[0233] 화합물 200을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 079, 산화제, 선택적으로 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0234]

[0235] 일부 양태에서, 산화제는 차아염소산나트륨, 차아브롬산나트륨, 브롬, 또는 염소로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 산화제는 차아염소산나트륨이다. 일부 양태에서, 차아염소산나트륨의 농도는 상업적으로 입수 가능한 용액에서 얻은 것과 같다.

[0236] 일부 양태에서, 선택적으로 염기가 존재한다. 일부 양태에서, 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨으로부터 선

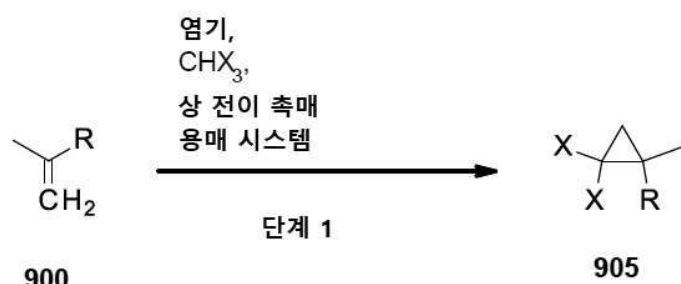
택된다.

[0237] 일부 양태에서, 용매 시스템은 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0238] 일부 양태에서, 화합물 775, 069, 079, 및 200 중 어느 하나는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리된다. 일부 양태에서, 화합물 223에서 화합물 775로, 화합물 775에서 화합물 069로, 화합물 069에서 화합물 079로, 그리고 화합물 079에서 화합물 200으로의 순차적 반응 중 임의의 2개 또는 전부가 분리 또는 정제 없이 다음 단계로 진행된다.

[0239] 화합물 200을 제조하기 위한 제2 반응식은 2단계를 포함한다.

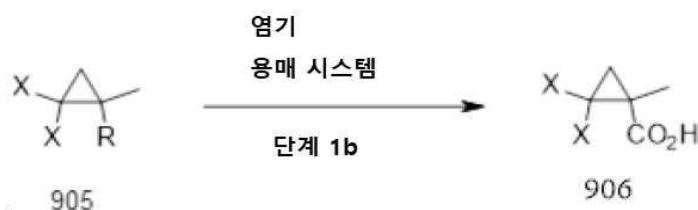
[0240] 화합물 200을 제조하기 위한 제2 반응식의 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 900, CHX_3 , 염기, 용매 시스템, 및 상 전이 촉매(phase transfer catalyst: PTC)를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 905를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0241]

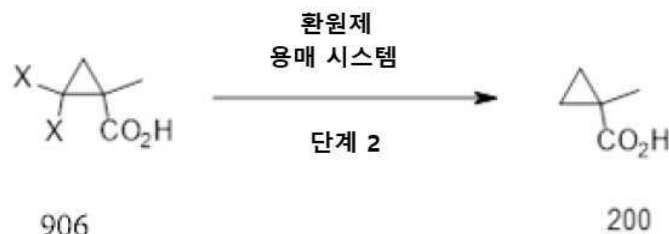
[0242] R은 CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, COOH , 및 CN으로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, R은 CO_2CH_3 또는 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 일 수 있다. 각각의 X는 독립적으로 Cl, Br, 및 I로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 각각의 X는 Cl이고;

[0243] R이 CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 또는 CN인 경우, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 905, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 906을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1b를 추가로 포함한다:



[0244]

[0245] 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 906, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0246]

[0247] R이 COOH 인 경우, 상기 방법은 단계 2'를 포함하는데, 단계 2'는 하기 반응식에 따라 화합물 905, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0248]

[0249]

단계 1의 일부 양태에서, 염기는 강한 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염기는 화합물 900에 비해 물 과량으로 존재한다.

[0250]

단계 1의 일부 양태에서, CHX_3 시약은 클로로포름, 브로모포름, 또는 요오드포름이다. 일 양태에서, CHX_3 시약은 클로로포름이다. 일부 양태에서, 클로로포름은 화합물 900에 비해 물 과량으로 존재한다.

[0251]

상 전이 촉매("PTC")는 당업계에 알려져 있다. 단계 1의 일부 양태에서, PTC는 암모늄 할로젠화물 염, 크라운 에테르, 및 PEG로부터 선택된다. 적합한 PTC의 비제한적인 예는 트리에틸벤질암모늄 클로라이드, 트리에틸벤질 암모늄 브로마이드, 테트라에틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 브로마이드, 및 에틸트리메틸암모늄 요오다이드를 포함한다. 일 양태에서, PTC는 트리에틸벤질암모늄 클로라이드이다. PTC는 일반적으로 촉매량으로 존재한다.

[0252]

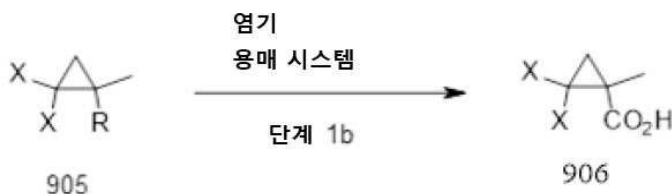
단계 1의 일부 양태에서, 적합한 용매는 양성자성 용매, 비양성자성 용매, 및 이들의 조합을 포함한다. 용매의 비제한적인 예는 물, 헥산, 펜탄, 헵탄, 벤젠, 톨루엔, 클로로벤젠, 디클로로메탄, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0253]

반응 온도는 상업적으로 허용되는 시간 내에 원하는 순도 및 수율을 달성하기 위해 적합하게 선택될 수 있다. 반응 완료는 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같이 공정 내 테스트에 의해 적합하게 측정될 수 있다.

[0254]

R이 COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 또는 니트릴인 경우, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 905, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 906을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 단계 1b를 추가로 포함한다:



[0255]

[0256]

단계 1b의 일부 양태에서, 염기는 강한 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된다.

[0257]

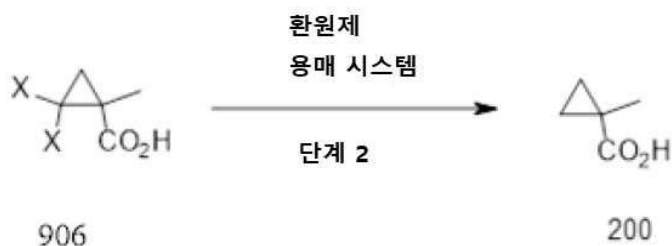
단계 1b의 일부 양태에서, 용매 시스템은 적합하게는 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 C_{1-4} 알코올, 에컨대 메탄올 또는 에탄올을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 메탄올을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물 및 C_{1-4} 알코올 혼합물을 포함한다.

[0258]

일부 양태에서, 반응 생성물 혼합물은 선택적으로 후처리될 수 있다. 예를 들어, 물을 첨가하고, HCl과 같은 강산을 사용하여 pH를 3 미만, 예컨대 약 1 내지 2로 조정할 수 있다. 생성된 혼합물은 비극성 용매(예를 들어, 톨루엔)와 같은 용매로 추출하여 화합물 906을 추출할 수 있다. 이어서, 추출 혼합물을 선택적으로 증발시켜(예를 들어, 진공 하에) 화합물 906을 단리할 수 있다.

[0259]

화합물 200을 제조하기 위한 제2 반응식의 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 906, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0260]

[0261]

일부 단계 2 양태에서, 화합물 906을 화합물 200으로 변환하는 것은 수소탈할로젠화 조건 하에 수행되며, 이는 화합물 906, H₂, 금속 촉매, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다. 반응 온도 및 압력은 상업적으로 허용되는 수율, 순도 및 처리량을 달성하기 위해 적합하게 선택될 수 있다.

[0262]

일부 양태에서, 적합한 용매는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 이소프로판올, *t*-부탄올, 이소부탄올, *sec*-부탄올, 1-헥산올, 2-에틸-1-헥산올, 2-옥탄올, 벤질 알코올, *n*-옥탄, 사이클로헥산, 자일렌, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 물, 모노글리콜, 디글리콜, 에틸렌글리콜, *N,N*-디메틸포름아미드, *N,N*-디메틸설폭사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 및 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함한다. 일부 양태에서, 극성 양성자성 용매는 C₁₋₄ 알코올을 포함한다. 일 양태에서, 용매는 *t*-부탄올이다.

[0263]

일부 양태에서, 반응 혼합물은 염기를 포함한다. 적합한 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화칼슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 에톡사이드나트륨, 에톡사이드칼륨, *tert*-부톡사이드나트륨, *tert*-부톡사이드칼륨, 트리에틸아민, 피리딘, 에틸렌디아민, 및 이들의 조합을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속 알콕사이드이다. 일부 양태에서, 염기는 나트륨 *tert*-부톡사이드 및 칼륨 *tert*-부톡사이드로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염기는 칼륨 *tert*-부톡사이드이다. 일부 양태에서, 염기는 화합물 906에 비해 물 과량으로 존재한다.

[0264]

일부 양태에서, 금속 촉매는 Pt, Pd, Rh, 또는 Ru 촉매이다. 일부 양태에서, 금속 촉매는 Pd/C, Rh/Al₂O₃, Pd/CaCO₃, Pd/Pb/CaCO₃, 또는 Pt/Al₂O₃이다. 일 양태에서, 금속 촉매는 Pd/C이다.

[0265]

반응 생성물 혼합물은 선택적으로 후처리될 수 있다. 예를 들어, 그리고 제한 없이, 반응 생성물 혼합물은 여과될 수 있고, 여과액을 증발시켜 용매를 제거할 수 있다. 생성된 혼합물을 물로 희석하고, 강산(예를 들어, HCl)을 사용하여 pH를 3 미만, 예컨대 약 1 내지 약 2까지 산성화하였다. 생성된 혼합물을 용매(예를 들어, DCM)로 추출하여 화합물 200을 추출할 수 있다. 일부 양태에서, 화합물 200은 용매를 증발시켜 분리하여 화합물 200을 얻을 수 있다.

[0266]

일부 단계 2' 양태에서, 화합물 905를 화합물 200으로 변환하는 것은 환원 금속 조건 하에 수행되며, 이는 화합물 905, 환원 금속, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0267]

일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매, 극성 양성자성 용매, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 적합한 용매는 *tert*-부탄올, 아세트산, 물, 이소프로판올, THF, 에틸렌 글리콜, 테트라메틸 에틸렌디아민, *N,N*-디메틸아닐린, DMF, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에틸아민, 수산화암모늄, 및 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 적합하게는 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 용매는 테트라하이드로푸란(THF)이다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매(예를 들어, THF) 및 극성 양성자성 용매(예컨대 C₁₋₄ 알코올(예를 들어, 메탄올 또는 에탄올)), 물, 및 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다.

[0268]

일부 양태에서, 환원 금속은 Na, K, Ca, Mg, 또는 아연이다. 이러한 일부 양태에서, 환원제는 Na 및 Zn으로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 환원제는 나트륨 금속이다. 일부 양태에서, 환원제는 화합물 905에 비해 물 과량으로 존재한다.

[0269]

일부 양태에서, 환원 금속이 아연인 경우, 용매는 아세트산이다. 일부 양태에서, 환원 금속이 아연인 경우, 염기가 선택적으로 존재한다. 일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속

수산화물이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염기는 또한 용매, 예를 들어, 트리에틸아민으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 염기는 단계 1로부터 화합물 905에 비해 물 과량으로 존재한다.

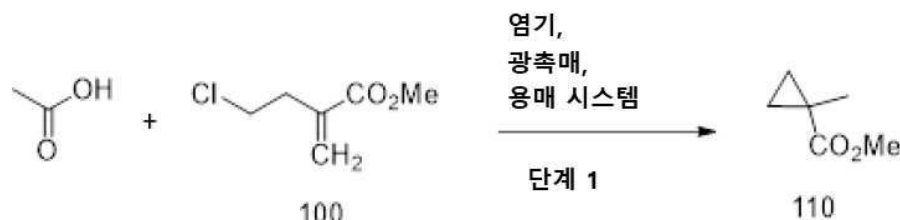
[0270] 일부 양태에서, 환원제는 반응 과정 동안 분할하여 첨가될 수 있다. 일부 양태에서, 환원제는 반응 과정 동안 연속적으로 또는 반연속적으로 첨가될 수 있다.

[0271] 화합물 200은 용매 제거와 같은 당업계에 알려진 방법에 의해 분리될 수 있다. 일부 양태에서, 반응 생성물 혼합물은 선택적으로 후처리될 수 있다. 예를 들어, 화합물 200을 함유하는 용액은 산성화되고, 용매로 추출되고, 당업계에 알려진 방법에 의해 분리될 수 있다.

[0272] 일부 양태에서, 화합물 905, 화합물 906 및 200 중 어느 하나는 반응 생성물 혼합물로부터 선택적으로 분리된다. 일부 양태에서, 화합물 900에서 화합물 905로, 화합물 905에서 화합물 906으로, 그리고 화합물 906에서 화합물 200으로의 순차적 반응 중 임의의 2개 또는 전부가 분리 또는 정제 없이 다음 단계로 진행된다.

[0273] 화합물 200을 제조하기 위한 제3 반응식은 2단계를 포함한다.

[0274] 화합물 200을 제조하기 위한 제3 반응식의 단계 1은 하기 반응식에 따라 아세트산, 화합물 100(메틸 4-클로로-2-메틸펜타노에이트), 염기, 광촉매 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 적어도 하나의 광발원으로부터 발광되는 광에 노출시킴으로써 반응시켜 화합물 110(메틸 1-메틸사이클로프로판-1-카복실레이트)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0275]

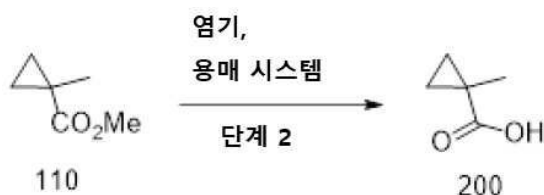
[0276] 용매 시스템은 적합하게는 극성 또는 비극성 용매를 포함하거나 주로 포함할 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매를 포함하거나, 용매 시스템은 디메틸 포름아미드(DMF)를 포함한다. 일부 양태에서, 극성 용매는 DMF를 포함하거나 주로 포함한다.

[0277] 일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산염이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 Cs_2CO_3 이다. 일부 양태에서, 염기는 유기 염기이다.

[0278] 일부 양태에서, 광촉매는 가시광선 광촉매이다. 본 개시내용의 범위 내의 광촉매의 비제한적인 예는 4CzIP, CZS1, CzS2, 2Cz-DPS, 2TCz-DPSN, fac-Ir(ppy)₃, [Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆, [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(bpy)]PF₆, [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆, [Ir(dF(Me)ppy)₂(bpy)]PF₆, [Ir(F(Me)ppy)₂(bpy)]PF₆, [Ru(bpy)₃](PF₆)₂, [Acr-Mes]ClO₄, Eosin Y, 및 Rose Bengal을 포함한다. 일부 양태에서, 광촉매는 4CzIP 또는 Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆이다.

[0279] 일부 양태에서, 광원은 청색 발광 다이오드이다.

[0280] 화합물 200을 제조하기 위한 제3 반응식의 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 110, 용매 시스템, 및 염기를 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 200을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0281]

[0282] 일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물이다. 이러한 일부

양태에서, 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된다.

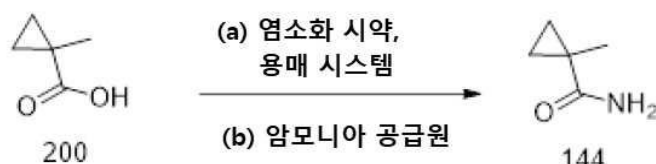
[0283] 일부 양태에서, 용매 시스템은 적합하게는 극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 C_{1-4} 알코올, 예컨대 메탄올 또는 에탄올을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물 및 C_{1-4} 알코올 혼합물을 포함한다.

[0284] 반응 생성물 혼합물은 선택적으로 후처리될 수 있다. 예를 들어, 물을 첨가하고, HCl과 같은 강산을 사용하여 pH를 3 미만, 예컨대 약 1 내지 2로 조정할 수 있다. 생성된 혼합물은 비극성 용매(예를 들어, 톨루엔)와 같은 용매로 추출하여 화합물 200을 추출할 수 있다. 이어서, 추출 혼합물을 선택적으로 증발시켜(예를 들어, 진공 하에) 화합물 200을 얻을 수 있다.

[0285] 일부 양태에서, 화합물 110 및 200은 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리된다. 일부 양태에서, 화합물 100에서 화합물 110으로, 그리고 화합물 110에서 화합물 200으로의 순차적 반응은 단리 없이 다음 단계로 진행된다.

[0286] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 070의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 2 단계를 포함한다.

[0287] 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 200(1-메틸사이클로프로판카복실산), 염소화 시약, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 산 염화물 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(a)에 이어서, 하위 단계(a)로부터의 반응 생성물 혼합물을 암모니아 공급원과 합하여 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 144(1-메틸사이클로프로판카복사미드)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(b)를 포함한다:



단계 1

[0288]

[0289] 일부 하위 단계(a) 양태에서, 용매 시스템은 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄(DCM), 톨루엔, 아세토니트릴 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다.

[0290] 일부 양태에서, 하위 단계(a) 반응 혼합물은 DMF, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 트리에틸아민, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), N-메틸포름아닐리드, N-포르밀피리딘, 또는 피리딘으로부터 선택된 촉매를 추가로 포함할 수 있다.

[0291] 일부 양태에서, 염소화 시약은 염화티오닐, 트리포스젠, 또는 포스젠으로부터 선택될 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 염소화제는 염화티오닐이다. 염소화 시약은 바람직하게는 화합물 200에 비해 화학양론적 과량으로 존재한다.

[0292] 일부 양태에서, 하위 단계 1b 용매 시스템은 단계 1a로부터의 용매 시스템을 주로 포함한다. 일부 양태에서, 하위 단계 1b 용매 시스템은 단계 1a로부터의 용매 시스템과 극성 양성자성 용매의 조합을 주로 포함한다. 일부 양태에서, 하위 단계 1b 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 주로 포함한다. 이러한 두 양태에서, 극성 양성자성 용매는 적합하게는 물, C_{1-4} 알코올 또는 이들의 조합, 예컨대 물, 메탄올, 에탄올, 또는 이들의 조합일 수 있다.

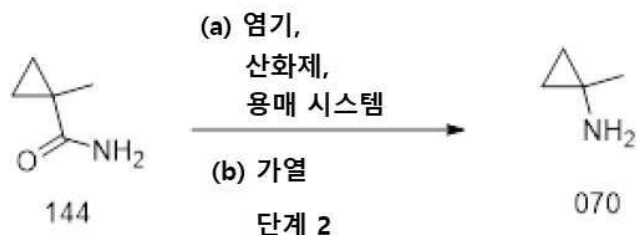
[0293] 일부 하위 단계 1(b) 양태에서, 암모니아 공급원은 암모니아, 수산화암모늄, 및 메탄올, 에탄올, DCM 또는 톨루엔과 같은 당업계에 잘 알려진 적합한 유기 용매에 용해된 암모니아로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 암모니아 공급원은 암모니아 및 수산화암모늄으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 암모니아는 화합물 200에 비해 물 과량으로 존재한다.

[0294] 일부 하위 단계(b) 양태에서, 화합물 144의 산 용액은 암모니아 공급원에 첨가된다. 일부 양태에서, 암모니아 공급원은 반응 혼합물에 첨가될 수 있다.

[0295] 화합물 144는 용매 제거 또는 여과와 같은 당업계에 알려진 방법에 의해 선택적으로 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0296] 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 144, 염기, 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고,

반응 혼합물을 반응시켜 N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(a)에 이어서, N-할로카르복사미드 중간체를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 가열하여 화합물 070(1-메틸사이클로프로필아민)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는 하위 단계(b)를 포함한다:



[0297]

[0298]

일부 양태에서, 산화제는 Cl_2 , NaOCl , Br_2 , 및 NaOBr 로부터 선택된다. 일부 특정 양태에서, 산화제는 NaOCl 이다. 일부 다른 특정 양태에서, 산화제는 Br_2 이다.

[0299]

일부 양태에서, 열기는 무기 열기이다. 이러한 일부 양태에서, 열기는 알칼리 금속 수산화물이다. 이러한 일부 양태에서, 열기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 열기는 화합물 144에 비해 몰 과량으로 존재한다.

[0300]

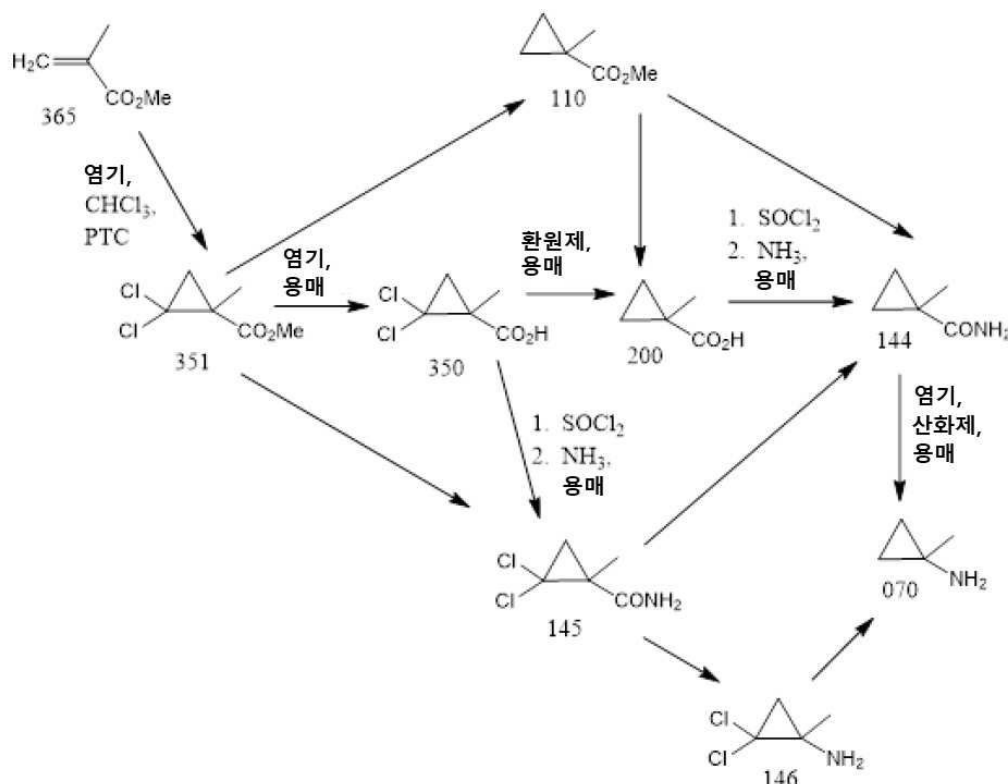
일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 화합물 144는 용매 시스템에서 슬러리화된다.

[0301]

일부 양태에서, 킨칭 시약을 반응 생성물 혼합물에 첨가하여 과량의 산화제를 킨칭할 수 있다. 일부 양태에서, 킨칭제는 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 이다.

[0302]

본 개시내용의 일부 양태에서, 특정 아크릴레이트 유래 사이클로프로필 화합물에 대한 일부 반응 단계의 순서에 대한 대표적인 예는 아래에 도시된 바와 같이 정렬될 수 있다:



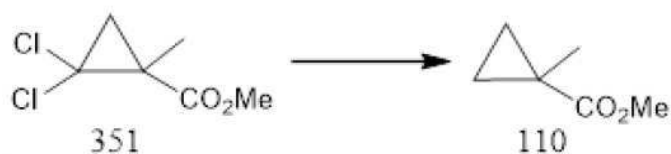
[0303]

[0304]

이러한 양태에서, 상기 반응식에서 반응에 대한 일반적인 조건은 아래에 설명된 것들을 제외하고는 이전에 설명되었다.

[0305]

화합물 351이 화합물 110을 형성하는 반응은 하기 반응식에 따라 진행될 수 있다:



[0306]

[0307]

화합물 351이 화합물 110을 형성하는 반응은 알칸의 탈할로젠화에 대해 문헌에 알려진 조건에 따라 진행될 수 있다.

[0308]

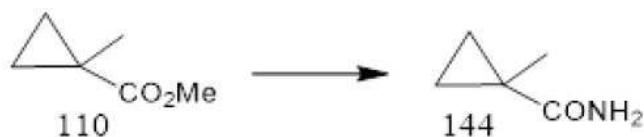
화합물 110이 화합물 200을 형성하는 반응은 하기 반응식에 따라 진행될 수 있다:



[0309]

[0310]

화합물 110이 화합물 144를 형성하는 반응은 하기 반응식에 따라 진행될 수 있다:



[0311]

[0312]

화합물 110이 화합물 144를 형성하는 반응은 유기 에스테르의 아미드로의 가암모니아 분해(ammonolysis)에 대해 문헌에 알려진 조건에 따라 진행될 수 있다.

[0313]

화합물 351이 화합물 145를 형성하는 반응은 하기 반응식에 따라 진행될 수 있다:



[0314]

[0315]

화합물 351이 화합물 145를 형성하는 반응은 에스테르의 아미드로의 가암모니아 분해에 대해 문헌에 알려진 조건에 따라 진행될 수 있다.

[0316]

화합물 350이 화합물 145를 형성하는 반응은 하기 반응식에 따라 진행될 수 있다:



[0317]

[0318]

화합물 350이 화합물 145를 형성하는 반응은 카르복실 기의 아미드로의 가암모니아 분해에 대해 문헌에 알려진 조건에 따라 진행될 수 있다.

[0319]

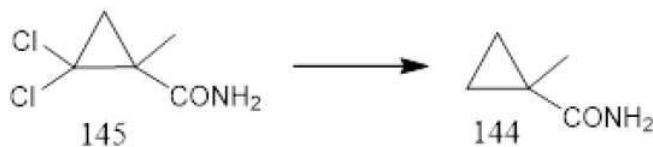
화합물 145가 화합물 146을 형성하는 반응은 하기 반응식에 따라 진행될 수 있다:



[0320]

[0321]

화합물 145가 화합물 144를 형성하는 반응은 하기 반응식에 따라 진행될 수 있다:

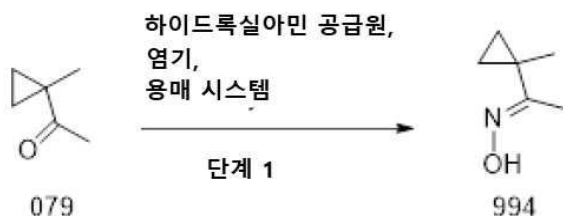


화합물 146이 화합물 070을 형성하는 반응은 하기 반응식에 따라 진행될 수 있다:



본 개시내용의 일부 양태는 화합물 070의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 3단계를 포함한다.

단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 079, 하이드록실아민 공급원, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 994(1-(1-메틸사이클로프로필)에탄-1-온 옥심)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



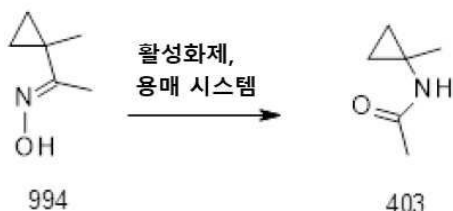
일부 양태에서, 아민 공급원은 하이드록실아민 및 하이드록실아민 염으로부터 선택된다. 일 양태에서, 하이드록실아민 염은 HCl 염이다.

일부 양태에서, 염기는 무기 염기 또는 유기 염기로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 아세트산나트륨 또는 아세트산칼륨이다.

일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 C₁₋₄ 알코올을 포함하거나 주로 포함한다. 일 양태에서, 용매 시스템은 메탄올 또는 에탄올을 포함하거나 주로 포함한다.

일부 양태에서, 반응 생성물 혼합물은 (E,Z)-1-(1-메틸사이클로프로필)에탄-1-온 옥심을 포함한다. 일부 양태에서, 반응 생성물 혼합물은 (E)-1-(1-메틸사이클로프로필)에탄-1-온 옥심을 포함한다. 일부 양태에서, 반응 생성물 혼합물은 (Z)-1-(1-메틸사이클로프로필)에탄-1-온 옥심을 포함한다.

단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 994, 활성화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 403(N-(1-메틸사이클로프로필) 아세트아미드)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

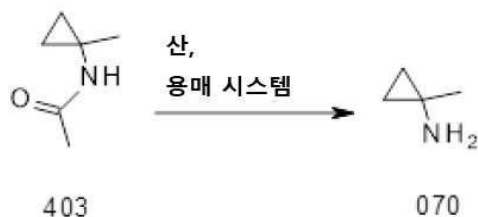


일부 양태에서, 활성화제는 염화토실, 시아누르산 염산염, 염화티오닐, 설파산, 오염화인, 오산화인, 트리에틸아민, 무기 염기, 무기산, 유기산, 트리메틸실릴 요오드화물, 전이 금속 촉매(예컨대 염화아연), 티아민 염산염, 알킬피리디늄 염, 클로랄, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 활성화제는 염화토실, 시아누르산 염산염, 염화티오닐, 및 설파산으로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 활성화제는 염화토실이다.

일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 또는 비극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용

매 시스템은 아세토니트릴을 포함하거나 주로 포함한다.

[0336] 단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 403, 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 070을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



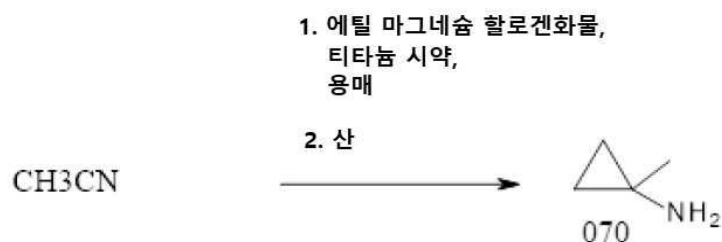
[0337]

[0338] 일부 양태에서, 산은 무기산 또는 유기산으로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 산은 염산, 황산, 인산, 아세트산, 및 TsOH 중에서 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 산은 광산이다. 일 양태에서, 산은 H_2SO_4 이다.

[0339] 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0340] 일부 양태에서, 화합물 994, 403, 및 070 중 어느 하나는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리된다. 일부 양태에서, 화합물 079에서 화합물 070으로의 순차적 반응 중 2개 또는 전부가 분리 또는 정제 없이 다음 단계로 진행된다.

[0341] 본 개시내용의 일부 양태에서, 화합물 070은 하기 반응식에 따라 아세토니트릴로부터 제조될 수 있다:



[0342]

[0343] 일부 양태에서, 에틸 마그네슘 할로겐화물 시약은 에틸 마그네슘 브로마이드 및 에틸 마그네슘 클로라이드로부터 적합하게 선택될 수 있다.

[0344] 일부 양태에서, 용매는 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, *tert*-아밀 메틸 에테르, 및 사이클로펜틸 메틸 에테르로부터 적합하게 선택될 수 있다.

[0345] 일부 양태에서, 티타늄 시약은 티타늄(IV) 메톡사이드, 티타늄(IV) 에톡사이드, 티타늄(IV) 프로폭사이드, 티타늄(IV) 이소프로폭사이드, 티타늄(IV) 부톡사이드, 티타늄(IV) *tert*-부톡사이드, 티타늄(IV) 2-에틸헥실옥사이드, 및 메틸티타늄(IV) 트리이소프로폭사이드로부터 선택된다.

[0346] 일부 양태에서, 산은 루이스산 또는 브뢴스테드산이다. 일부 양태에서, 루이스산은 삼불화붕소, 삼불화붕소 디에틸 에테레이트, 삼불화붕소 테트라하이드로푸란 착물, 삼불화붕소 디부틸 에테레이트, 삼불화붕소 *tert*-부틸 메틸 에테레이트, 삼염화붕소, 염화티타늄(IV), 삼염화알루미늄, 삼염화세슘(III) 7수화물, 염화아연, 브롬화니켈(II) 3수화물로부터 선택된다. 일부 양태에서, 브뢴스테드산은 황산, 인산, 및 아세트산으로부터 선택된다.

[0347] 이 화학물질을 사용하여 사이클로프로판아민을 형성하는 데 있어 난제는 반응물(reaction mass)에 존재하는 많은 양의 금속 염으로, 이는 반응후 후처리 및 생성물 분리 단계에서 상당한 어려움을 야기한다. 예를 들어, 극성 사이클로프로판아민 생성물은 수용성이며 무기염을 제거하는 데 사용되는 전형적인 추출 후처리는 수성 층에 상당한 생성물 손실을 초래할 것이다. 또 다른 난제는 반응후 후처리 동안 형성되는 불용성 이산화티타늄으로, 이는 반응기 용기 벽을 코팅하고 제거하기 위해 적극적인 반응기 세척(cleanout) 프로토콜이 필요하다. (Org. Process Res. Dev. 2021, 25, 2351; Org. Process Res. Dev. 2020, 24, 1735-1742; Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 836).

[0348] 일부 양태에서, 화학적 가공 조제는 반응 후에 첨가되어 생성물 분리를 용이하게 한다. 일부 양태에서, 화학적 가공 조제는 타르타르산나트륨칼륨, 락트산염, 글리콜산염, 에틸렌디아민테트라아세트산염, 트리에탄올아민, 및

시트르산염과 같은 타르타르산염으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염은 염기로 처리 시 해당 산으로부터 생성된다. 일부 양태에서, 가공 조제는 응집제이다. 일부 양태에서, 응집제는 황산알루미늄, 염화 제2철, 황산 제1철, 황산 제2철, 규산나트륨, 규산염 및 실리케이트/카올린 점토 또는 이들의 수화물로부터 선택된다.

[0349] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 093a(4-클로로-2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸)의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 4단계를 포함한다.

[0350] 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 339(1-클로로-2-메틸-3-니트로벤젠), Br 공급원, 선택적으로 감광성 라디칼 개시제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성함으로써 화합물 181a(2-(브로모메틸)-1-클로로-3-니트로벤젠)를 형성하고, 반응 혼합물을 광화학적 조건 하에 반응시켜 화합물 181a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0351]

[0352] 일부 양태에서, Br 공급원은 N-브로모석신이미드, Br₂, 또는 HBr과 H₂O₂의 조합으로부터 선택된다. 일부 양태에서, Br 공급원은 N-브로모석신이미드이다.

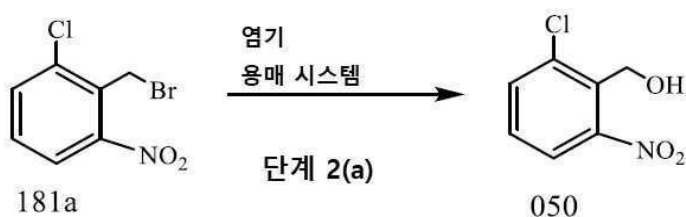
[0353] 일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄 (DCM), 또는 DCM과 물의 조합을 포함하거나 주로 포함한다.

[0354] 일부 양태에서, 반응은 광원에 의해 촉진된다. 일부 양태에서, 광화학적 조건은 가시 광원을 사용하여 반응을 촉진하는 것과 관련이 있다. 이러한 일부 양태에서, 가시광선은 약 400 W의 광원에 의해 제공된다.

[0355] 일부 양태에서, 감광성 또는 열 활성화 라디칼 개시제가 사용된다. 이러한 일부 양태에서, 라디칼 개시제는 아조비스이소부티로니트릴이다.

[0356] 단계 2는 (i) 단계 2(a)와 단계 2(b)의 조합에 의해 또는 (ii) 단계 2에 의해 화합물 378을 형성하는 단계를 포함한다.

[0357] (i). 단계 2(a)는 하기 반응식에 따라 화합물 181a, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 050((2-클로로-6-니트로페닐)메탄올)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

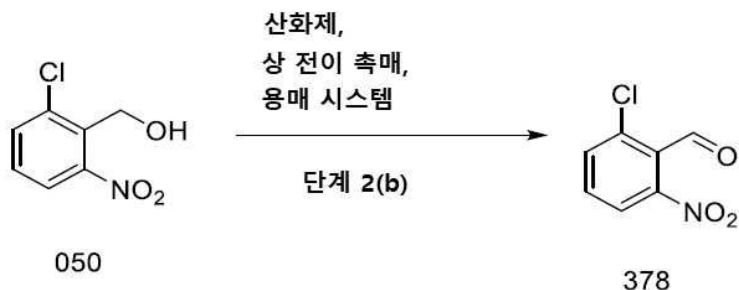


[0358]

[0359] 일부 양태에서, 염기는 약염기이다. 일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 일부 양태에서, 염기는 탄산염 또는 중탄산염이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 및 탄산마그네슘으로부터 선택된다.

[0360] 일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 용매 시스템을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세토니트릴을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세토니트릴 및 물을 포함한다.

[0361] 단계 2(b)는 하기 반응식에 따라 화합물 050, 산화제, PTC, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 378(2-클로로-6-니트로 벤즈알데히드)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0362]

[0363]

[0364]

[0365]

[0366]

일부 양태에서, 산화제는 NaOCl이다.

일부 양태에서, 상 전이 촉매(PTC)는 4차 암모늄 염이다. 일부 양태에서, PTC는 테트라부틸암모늄 브로마이드이다.

일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 포함하거나 주로 포함한다.

(ii) 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 181a((2-(브로모메틸)-1-클로로-3-니트로벤젠), 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 378을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0367]

[0368]

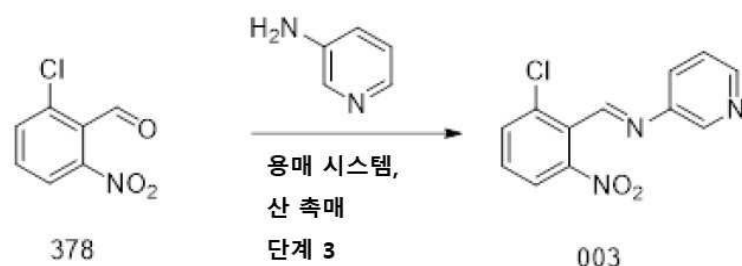
[0369]

[0370]

일부 양태에서, 산화제는 N-옥사이드 시약이다. 이러한 일부 양태에서, 시약은 트리메틸아민-N-옥사이드 또는 N-메틸모르폴린 N-옥사이드이다.

일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 DMSO 또는 DMF를 포함하거나 주로 포함한다.

단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 378, 3-아미노피리딘, 산 촉매, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 003a(1-(2-클로로-6-니트로페닐)-N-(피리딘-3-일)메탄아민)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0371]

[0372]

[0373]

[0374]

[0375]

일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 포함하거나 주로 포함한다.

일부 양태에서, 산은 유기산이다. 이러한 일부 양태에서, 산은 p-톨루엔설폰산이다.

일부 양태에서, 반응은 물의 공비 증류와 함께 환류에서 실행된다.

단계 4는 하기 반응식에 따라 화합물 003a, 포스핀 또는 포스파이트, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 093a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매 또는 비극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 C₁₋₄ 알코올을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일 양태에서, 용매 시스템은 이소프로필 알코올을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 포함하거나 주로 포함한다.

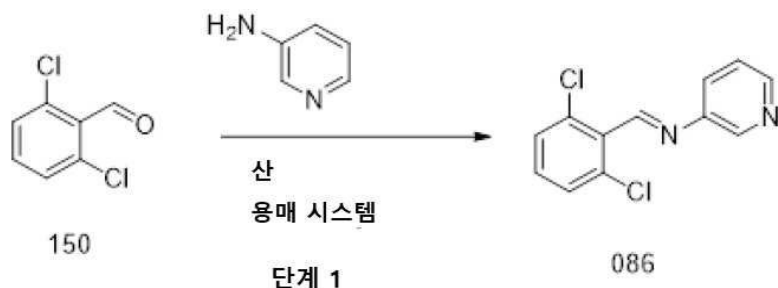
일부 양태에서, 포스핀 또는 포스파이트는 트리메틸 포스파이트, 트리에틸 포스파이트, 트라이소프로필 포스파이트, 트리페닐포스파이트, 트리메틸 포스핀, 트리에틸 포스핀, 트리부틸 포스핀, 또는 트리페닐 포스핀이다.

일부 양태에서, 반응은 환류에서 실행된다.

일부 양태에서, 화합물 181a, 050, 378, 003a, 및 093a 중 어느 하나는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리된다. 일부 양태에서, 화합물 339에서 화합물 093a로의 임의의 두 순차적 반응 또는 모든 순차적 반응은 텔레스코픽 포트(telescopic pot) 방식으로 수행된다.

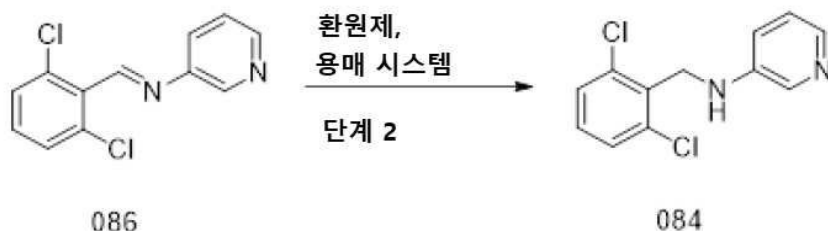
본 개시내용의 일부 양태는 화합물 093a의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 7단계를 포함한다.

단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 150(2,6-디클로로벤즈알데히드), 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 086(1-(2,6-디클로로페닐)-N-(피리딘-3-일)메탄아민)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



일부 양태에서, 산은 p-톨루엔설폰산이다.

일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 비극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 포함하거나 주로 포함한다. 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 086, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 084(N-(2,6-디클로로벤질)피리딘-3-아민)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

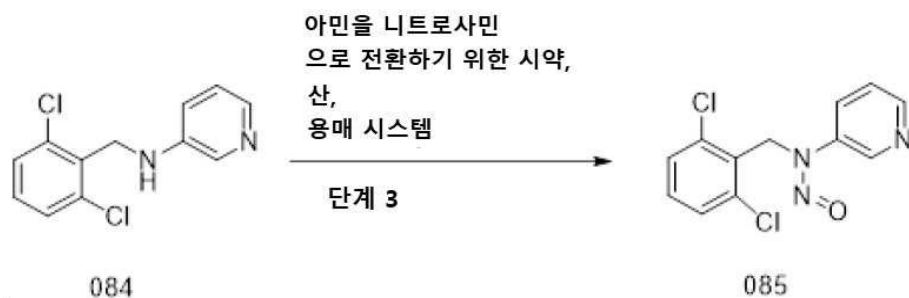


일부 양태에서, 환원제는 수소화붕소나트륨 및 수소화시안화붕소나트륨으로부터 선택된다.

일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함하거나, 용매 시스템은 C₁₋₄ 알코올을 포함하거나 주로 포함하거나, 용매 시스템은 메탄올을 포함하거나 주로 포함한다.

단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 084, 아민 모이어티를 니트로사민 모이어티로 전환하기 위한 시약, 산, 및

용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 085(*N*-(2,6-디클로로벤질)-*N'*-(피리딘-3-일)아질산아미드)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0390]

[0391]

일부 양태에서, 아민을 니트로사민으로 전환하기 위한 시약은 아질산염이다. 이러한 일부 양태에서, 아민을 니트로사민으로 전환하기 위한 시약은 아질산나트륨이다.

[0392]

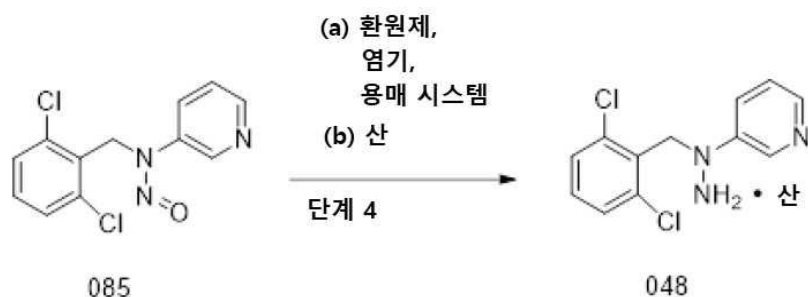
일부 양태에서, 산은 유기산이다. 이러한 일부 양태에서, 산은 *p*-톨루엔설폰산이다.

[0393]

일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 DCM을 포함하거나 주로 포함한다.

[0394]

단계 4는 하기 반응식에 따라 (a) 화합물 085, 환원제, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시키고 (b) 산성화하여 화합물 048(1-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-1-(3-피리딜)히드라진 염)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0395]

[0396]

일부 양태에서, 환원제는 이산화티오우레아이다.

[0397]

일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 NaOH 또는 KOH이다.

[0398]

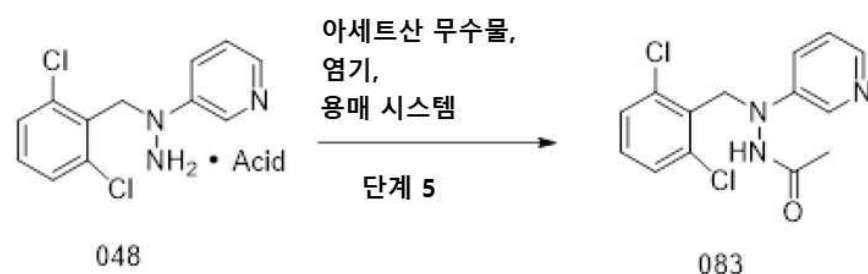
일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0399]

일부 양태에서, 산은 무기산이다. 일부 양태에서, 산은 HCl이다. 일부 양태에서, 산은 이소프로판올 중 HCl이고, 화합물 048은 (3-(1-(2,6-디클로로벤질)히드라지닐)피리딘·HCl)이다.

[0400]

단계 5는 하기 반응식에 따라 화합물 048, 아세트산 무수물, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 083(*N'*-(2,6-디클로로벤질)-*N'*-(피리딘-3-일)아세트하이드라지드)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:

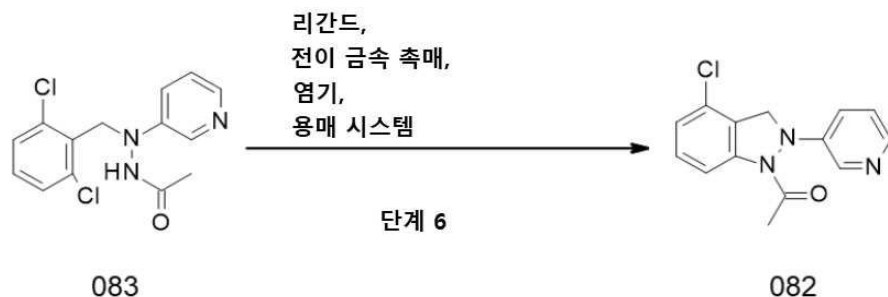


[0401]

[0402] 일부 양태에서, 염기는 유기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 트리에틸아민이다.

[0403] 일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄을 포함하거나 주로 포함한다.

[0404] 단계 6은 하기 반응식에 따라 화합물 083, 리간드, 전이 금속 촉매, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 082(1-[4-클로로-2-(3-피리딜)-3H-인다졸-1-일]에탄논)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0405]

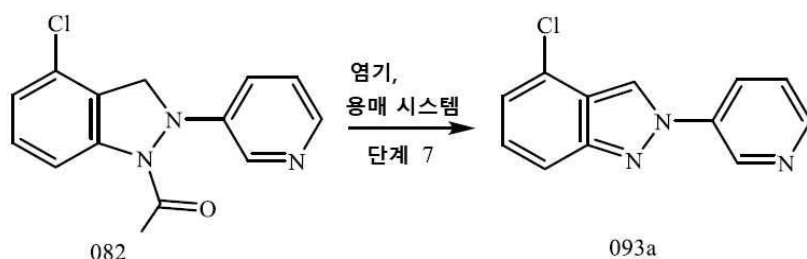
[0406] 일부 양태에서, 리간드는 에틸렌 디아민 또는 트랜스-디메틸사이클로헥살-1,2-디아민이다.

[0407] 일부 양태에서, 전이 금속 촉매는 VIII족, IX족, X족, 또는 XI족 금속으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 전이 금속 촉매는 Pd 촉매 및 Cu 촉매로부터 선택된다. 일부 양태에서, 전이 금속 촉매는 CuI이다.

[0408] 일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 K_3PO_4 이다.

[0409] 일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 비극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 일 양태에서, 용매 시스템은 디옥산을 포함하거나 주로 포함한다. 또 다른 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 주로 포함한다.

[0410] 단계 7은 하기 반응식에 따라 화합물 082, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 093a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0411]

[0412] 일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 약한 무기 염기이다. 일부 양태에서, 염기는 탄산염이다. 일부 양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 중탄산칼륨으로부터 선택된다.

[0413] 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 C_{1-4} 알코올을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 메탄올을 포함하거나 주로 포함한다.

[0414] 일부 양태에서, 반응 단계 6 및 7은 단일 용기에서 순차적으로 수행된다.

[0415] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 093a의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 3단계를 포함한다.

[0416] 제1 단계에서, 하기 반응식에 따라 화합물 150(2,6-디클로로벤즈알데히드), 아세트하이드라진, 용매 시스템, 및 유기산을 포함하는 반응 혼합물 용액을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 197(N-[(2,6-디클로로페닐)메틸렌아미노]아세트아미드)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성한다:



일부 양태에서, 유기산은 *p*-톨루엔설폰산이다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 비극성 용매를 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 포함한다.

일부 양태에서, 반응은 물의 공비 증류와 함께 환류에서 실행하여 응축 공정을 구동한다.

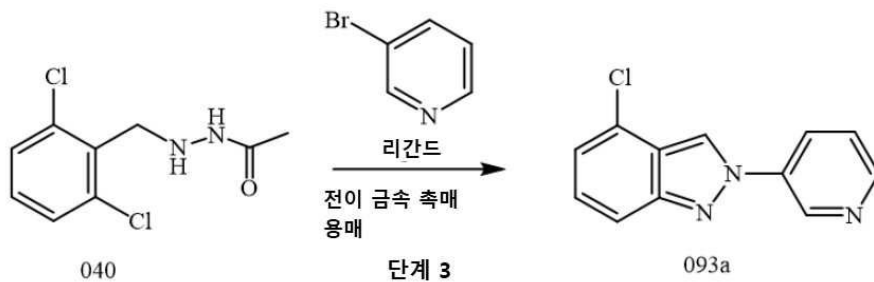
제2 단계에서, 하기 반응식에 따라 화합물 197, 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 040(N'-[(2,6-디클로로페닐)메틸]아세트하이드라지드)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성한다:



일부 양태에서, 환원제는 마그네슘 또는 수소화붕소이다. 이러한 일부 양태에서, 환원제는 수소화붕소나트륨, 수소화시안화붕소나트륨, 및 마그네슘으로부터 선택된다.

일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 알코올, 적어도 하나의 카르복실산, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 메탄올, 에탄올, 아세트산, 또는 이들의 조합을 포함한다.

제3 단계에서, 하기 반응식에 따라 화합물 040, 3-브로모피리딘, 리간드, 전이 금속 촉매, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 093a를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성한다:



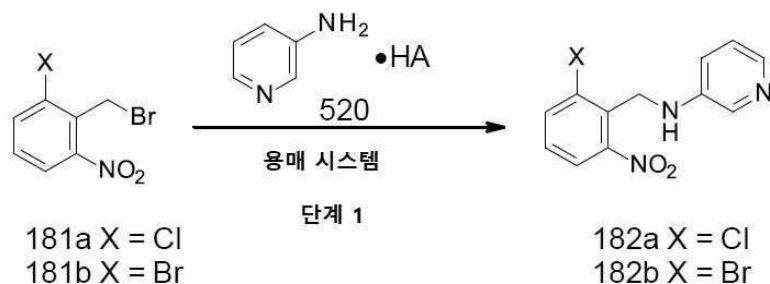
일부 양태에서, 리간드는 디아민 리간드이다. 이러한 일부 양태에서, 리간드는 트랜스-N,N'-디메틸사이클로헥실디아민 및 N,N'-디메틸에틸렌디아민으로부터 선택된다.

일부 양태에서, 전이 금속 촉매는 구리 촉매이다. 이러한 일부 양태에서, 전이 금속 촉매는 CuI이다.

일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매를 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 포함한다.

본 개시내용의 일부 양태는 화합물 093a 또는 093b(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸 또는 4-브로모-2-(3-피리딜)인다졸)의 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 2단계를 포함한다.

제1 단계에서, 하기 반응식에 따라 화합물 181a 또는 181b(2-(클로로메틸)-1-클로로-3-니트로-벤젠 또는 2-(브로모메틸)-1-클로로-3-니트로-벤젠), 화합물 520(3-아미노피리디늄 염), 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물 용액을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 182a 또는 182b(N-[(2-클로로-6-니트로-페닐)메틸]피리딘-3-아민 또는 N-[(2-브로모-6-니트로-페닐)메틸]피리딘-3-아민)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성한다:



[0431]

[0432]

일부 양태에서, 화합물 520은 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 중탄산염, 메탄설폰산염, 또는 *p*-톨루엔설폰산염이다. 이러한 일부 양태에서, 화합물 520은 선택적으로 동일 반응계에서 제조되거나, 사용 전에 제조 및 단리된다.

[0433]

일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세토니트릴, 벤조니트릴, 설포란, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매와 극성 양성자성 용매의 혼합물을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔과 물, 또는 자일렌과 물이다. 선택적으로, 상 전이 촉매(PTC)도 포함된다. 이러한 일부 단계 3 양태에서, PTC는 4차 암모늄 염이다. 이러한 일부 양태에서, PTC는 테트라부틸암모늄 브로마이드이다. 이러한 일부 양태에서, PTC는 촉매량으로 사용된다.

[0434]

일부 양태에서, 182a 또는 182b 생성물은 아닐리늄 브로마이드 염, 디브로마이드 염, 또는 HBr과 메탄설폰산 또는 *p*-톨루엔설폰산의 염 혼합물로서 단리된다. 반응 후 182a 또는 182b를 염기로 처리하는 경우, 이는 유리 염기로서 단리된다.

[0435]

제2 단계에서, 하기 반응식에 따라 182a 또는 182b, 환원제, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물 용액을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 093a 또는 093b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성한다:



[0436]

[0437]

일부 양태에서, 환원제(reductant)는 환원제(reducing agent)이다. 일부 양태에서, 환원제는 아연, 철 또는 사염화티타늄으로부터 선택된다.

[0438]

일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화물 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 수산화세슘으로부터 선택된다. 사염화티타늄이 환원제인 경우, 염기는 트리에틸아민이다.

[0439]

일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 또는 극성 용매와 극성 양성자성 용매의 혼합물로 구성된다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 물 및 1,4-디옥산, 물 및 이소프로판올, 물 및 테트라하이드로푸란, 물 및 톨루엔, 물 및 자일렌, 물 및 N-메틸피롤리돈, 물 및 설포란, 또는 물 및 디메틸아세트아미드로부터 선택된다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물이다.

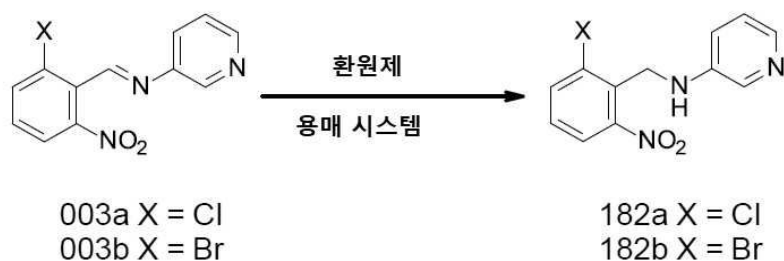
[0440]

일부 양태에서, 화합물 182a, 182b, 093a, 또는 093b 중 어느 하나는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 단리된다. 일부 양태에서, 화합물 181a 또는 181b에서 093a 또는 093b로의 임의의 두 순차적 반응 또는 모든 순차적 반응은 텔레스코픽 포트 방식으로 수행된다.

[0441]

본 개시내용의 일부 양태는 화합물 182a 또는 182b(N-[(2-클로로-6-니트로-페닐)메틸]피리딘-3-아민 또는 N-[(2-브로모-6-니트로-페닐)메틸]피리딘-3-아민)의 대체 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 003a 또는 003b(1-(2-클로로-6-니트로-페닐)-N-(3-피리딜)메탄아민 또는 1-(2-브로모-6-니트로-페닐)-N-(3-피리딜)메탄아민), 환원제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응

시켜 화합물 182a 또는 182b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0442]

[0443]

일부 양태에서, 환원제는 마그네슘이다. 이러한 일부 양태에서, 환원제는 수소화붕소이다. 이러한 일부 양태에서, 환원제는 수소화붕소나트륨 또는 수소화시안화붕소나트륨으로부터 선택된다.

[0444]

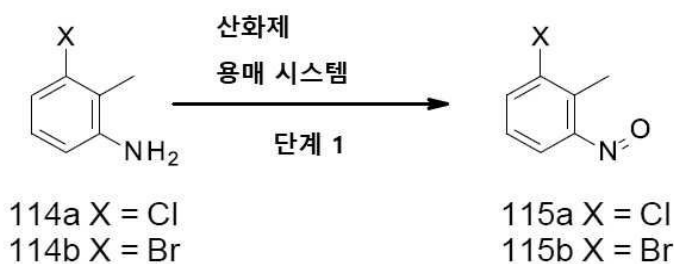
일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 C_{1-4} 알코올, 카르복실산, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 메탄올, 에탄올, 아세트산, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0445]

본 개시내용의 일부 양태는 3단계를 포함하는 반응식에 따라 화합물 093a 또는 093b(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸 또는 4-브로모-2-(3-피리딜)인다졸)의 제조 방법에 관한 것이다.

[0446]

화합물 093a 또는 093b를 제조하는 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 114a 또는 114b(3-클로로-2-메틸-아닐린 또는 3-브로모-2-메틸-아닐린), 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 115a 또는 115b(3-클로로-2-메틸-니트로소벤젠 또는 3-브로모-2-메틸-3-니트로소-벤젠)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0447]

[0448]

일부 단계 1 양태에서, 산화제는 과산화모노황산칼륨, 과붕산나트륨, 과탄산나트륨, 과산화수소, 과아세트산, 또는 3-클로로페벤조산이다.

[0449]

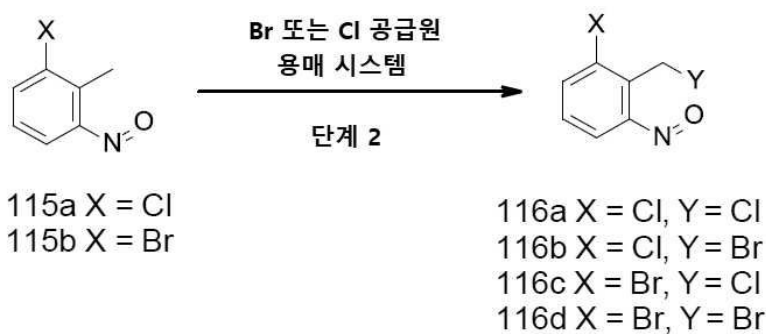
일부 단계 1 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매 및 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄 및 물, 또는 디클로로에탄 및 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0450]

일부 단계 1 양태에서, 화합물 115a 또는 115b는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0451]

화합물 093a 또는 093b를 제조하기 위한 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 115a 또는 115b, 브롬 공급원 또는 염소 공급원, 선택적으로 라디칼 개시제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 광화학적 조건 하에 반응시켜 화합물 116a 내지 116d(1-클로로-2-(클로로메틸)-3-니트로소-벤젠, 1-클로로-2-(브로모메틸)-3-니트로소-벤젠, 1-브로모-2-(클로로메틸)-3-니트로소-벤젠, 또는 1-브로모-2-(브로모메틸)-3-니트로소-벤젠)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0452]

[0453] 일부 단계 2 양태에서, Br 공급원은 N-브로모석신이미드, Br₂, 또는 HBr 및 과산화수소이다. 일부 단계 2 양태에서, Cl 공급원은 N-클로로석신이미드, 트리클로로이소시아누르산, Cl₂, 또는 HCl 및 과산화수소이다.

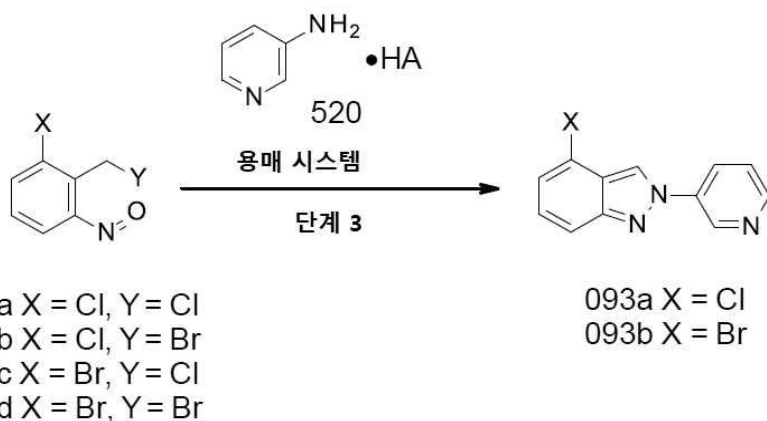
[0454] 일부 단계 2 양태에서, 광화학적 조건은 광원을 사용하여 반응을 촉진하는 것과 관련이 있다. 이러한 일부 단계 2 양태에서, 광화학적 조건은 가시광선을 사용하여 반응을 촉진한다.

[0455] 일부 단계 2 양태에서, 감광성 또는 열 활성화 라디칼 개시제가 사용된다. 이러한 일부 양태에서, 라디칼 개시제는 아조비스이소부티로니트릴이다.

[0456] 일부 단계 2 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매 및 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄 및 물, 또는 디클로로에탄 및 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0457] 일부 단계 2 양태에서, 화합물 116a 내지 116d는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0458] 화합물 093a 또는 093b를 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 116a 내지 116d, 화합물 520(3-아미노피리딘 염), 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 093a 또는 093b를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0459]

[0460] 일부 단계 3 양태에서, 화합물 520은 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 중황산염, 포름산염, 메탄설폰산염, 또는 *para*-톨루엔설폰산염이다. 이러한 일부 단계 3 양태에서, 화합물 520은 선택적으로 동일 반응계에서 제조되거나, 사용 전에 제조 및 분리된다.

[0461] 일부 단계 3 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄, 디클로로에탄, 또는 아세토니트릴을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 단계 3 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 비양성자성 용매 및 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄 및 물, 디클로로에탄 및 물, 아세토니트릴 및 물, 톨루엔 및 물, 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다.

[0462] 일부 단계 3 양태에서, 상 전이 촉매가 사용된다. 이러한 일부 단계 3 양태에서, 상 전이 촉매는 4차 암모늄 염이다. 이러한 일부 단계 3 양태에서, 상 전이 촉매는 테트라부틸암모늄 클로라이드, 테트라부틸암모늄 브로마이드, 또는 테트라부틸암모늄 요오다이드이다.

[0463] 일부 단계 3 양태에서, 화합물 093a 또는 093b는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0464] 일부 양태에서, 화합물 115a 또는 115 b, 116a 내지 116d, 또는 093a 또는 093b 중 어느 하나는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리된다. 일부 양태에서, 화합물 114a 또는 114b에서 093a 또는 093b로의 임의의 두 순차적 반응 또는 모든 순차적 반응은 텔레스코픽 포트 방식으로 수행된다.

[0465] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 061(2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-4-카르복실산)의 제1 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 093a 또는 93b(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸 또는 4-브로모-2-(3-피리딜)인다졸), CO, 촉매, 리간드, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 061을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0466]

[0467] 일부 양태에서, 촉매는 전이 금속 촉매로부터 선택된다. 일부 양태에서, 촉매는 팔라듐 촉매, 니켈 촉매, 백금 촉매, 및 구리 촉매로부터 선택된다. 일부 양태에서, 촉매는 팔라듐 촉매로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 촉매는 탄소 상의 팔라듐 또는 아세트산팔라듐으로부터 선택된다.

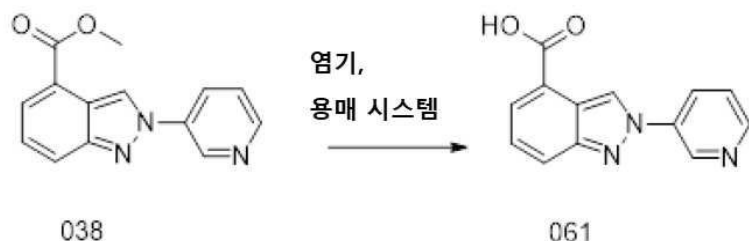
[0468] 일부 양태에서, 리간드는 디포스핀 리간드이다. 이러한 일부 양태에서, 리간드는 1,3-비스(디사이클로헥실포스피움)프로판 비스(테트라플루오로보레이트), 1,3-비스(디사이클로헥실포스피노)프로판, 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, 또는 1,3-비스(디페닐포스포늄) 비스(테트라플루오로보레이트)이다. 이러한 일 양태에서, 리간드는 1,3-비스(디사이클로헥실포스피노)프로판 비스(테트라플루오로보레이트)이다.

[0469] 일부 양태에서, 염기는 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산염이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 중탄산칼륨으로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산칼륨이다.

[0470] 일부 양태에서, 반응 분위기는 CO와 N₂의 혼합물을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 반응 분위기는 CO를 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 반응 온도는 적어도 100℃이다.

[0471] 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 디메틸 설펍사이드를 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 물을 추가로 포함한다. 이러한 일 양태에서, 용매 시스템은 디메틸 설펍사이드 및 물을 포함한다.

[0472] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산)의 제2 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 038(메틸 2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실레이트), 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 061을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0473]

[0474] 일부 양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화칼륨 또는 수산화나트륨이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 수산화나트륨이다.

[0475] 일부 양태에서, 용매 시스템은 물 및 극성 유기 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 일 양태에서, 용매 시스템은

물, 및 아세톤, 아세토니트릴, 이소프로판올, 메탄올, 에탄올, 디메틸설폭사이드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 및 이들의 조합으로부터 선택된 적어도 하나의 용매를 포함하거나 주로 포함한다.

[0476] 본 개시내용의 일부 양태는 제1, 제2, 또는 제3 반응식에 따른 화합물 038(메틸 2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실레이트)의 제조 방법에 관한 것이다.

[0477] 화합물 038을 제조하기 위한 제1 반응식은 3단계를 포함한다.

[0478] 화합물 038을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 400(메틸 3-아미노-2-메틸벤조에이트), 산화제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 500(메틸 2-메틸-3-니트로소벤조에이트)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



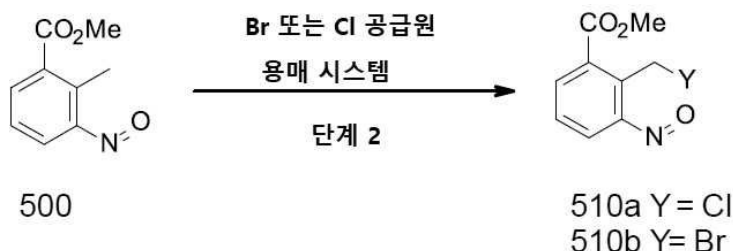
[0479]

[0480] 일부 단계 1 양태에서, 산화제는 과산화모노황산칼륨, 과붕산나트륨, 과탄산나트륨, 과산화수소, 과아세트산, 또는 3-클로로퍼벤조산이다.

[0481] 일부 단계 1 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매 및 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄 및 물, 또는 디클로로에탄 및 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0482] 일부 단계 1 양태에서, 화합물 500은 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0483] 화합물 038을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 500, 브롬 공급원 또는 염소 공급원, 선택적으로 라디칼 개시제, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 광화학적 조건 하에 반응시켜 화합물 510a 또는 510b(메틸 2-(브로모메틸)-3-니트로소벤조에이트 또는 메틸 2-(클로로메틸)-3-니트로소벤조에이트)를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0484]

[0485] 일부 단계 2 양태에서, Br 공급원은 N-브로모석신이미드, Br₂, 또는 HBr 및 과산화수소이다. 일부 단계 2 양태에서, Cl 공급원은 N-클로로석신이미드, 트리클로로이소시아누르산, Cl₂, 또는 HCl 및 과산화수소이다.

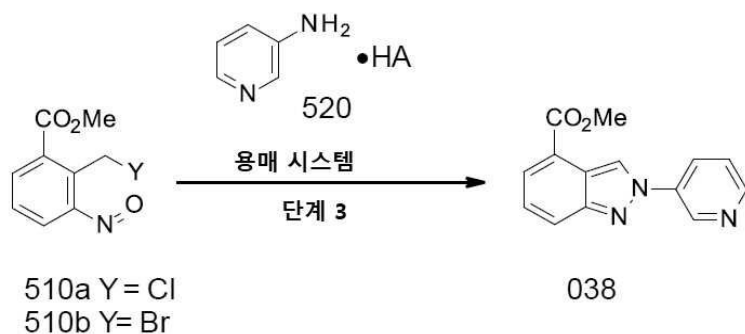
[0486] 일부 단계 2 양태에서, 광화학적 조건은 광원에 의한 반응의 촉진과 관련이 있다.

[0487] 일부 단계 2 양태에서, 감광성 또는 열 활성화 라디칼 개시제는 선택적으로 사용될 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 라디칼 개시제는 아조비스이소부티로니트릴이다.

[0488] 일부 단계 2 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매 및 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄 및 물, 또는 디클로로에탄 및 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0489] 일부 단계 2 양태에서, 화합물 510a 또는 510b는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0490] 화합물 038을 제조하기 위한 제1 반응식의 단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 510a 또는 510b, 화합물 520(3-아미노피리디늄 염), 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 038을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0491]

[0492]

일부 단계 3 양태에서, 화합물 520은 염산염, 또는 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 중황산염, 메탄설폰산염, 또는 *p*-톨루엔설폰산염이다. 일부 양태에서, 화합물 520은 염산염이다. 이러한 일부 단계 3 양태에서, 화합물 520은 선택적으로 동일 반응계에서 제조되거나, 사용 전에 제조 및 단리된다.

[0493]

일부 단계 3 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄, 디클로로에탄, 또는 아세토니트릴을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 단계 3 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 비양성자성 용매 및 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄 및 물, 디클로로에탄 및 물, 아세토니트릴 및 물, 또는 톨루엔 및 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0494]

일부 단계 3 양태에서, 상 전이 촉매가 사용된다. 이러한 일부 단계 3 양태에서, 상 전이 촉매는 4차 암모늄 염이다. 이러한 일부 단계 3 양태에서, 상 전이 촉매는 테트라부틸암모늄 클로라이드 또는 테트라부틸암모늄 브로마이드이다.

[0495]

일부 단계 3 양태에서, 화합물 038은 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0496]

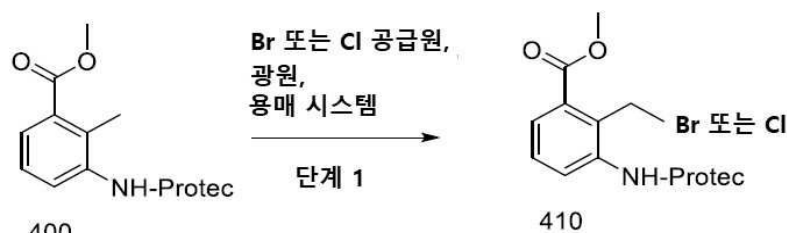
일부 양태에서, 화합물 500, 510a 또는 510b, 또는 038 중 어느 하나는 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 단리될 수 있다. 일부 양태에서, 화합물 400에서 038로의 임의의 두 순차적 반응 또는 모든 순차적 반응은 텔레스코픽 포트 방식으로 수행된다.

[0497]

화합물 038을 제조하기 위한 제2 반응식은 3단계를 포함한다.

[0498]

화합물 038을 제조하기 위한 제2 반응식의 단계 1은 하기 반응식에 따라 "Protec"가 아민 보호기를 지칭하는 화합물 400, 브롬 공급원 또는 염소 공급원, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 광원에 노출시킴으로써 반응시켜 화합물 410(메틸 3-아미노-2-(브로모메틸)벤조에이트 또는 메틸 3-아미노-2-(클로로메틸)벤조에이트)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0499]

[0500]

일부 단계 1 양태에서, Br 공급원은 Br₂ 및 과산화수소이다. 일부 단계 1 양태에서, Cl 공급원은 Cl₂이다. 일부 단계 1 양태에서, Cl 공급원은 Cl₂ 및 과산화수소이다.

[0501]

일부 양태에서, 보호된 아민은 구조 -NHC(O)CH₃의 아세트아미드이다.

[0502]

일부 단계 1 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 비양성자성 용매 및 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디클로로메탄 및 물을 포함하거나 주로 포함한다.

[0503]

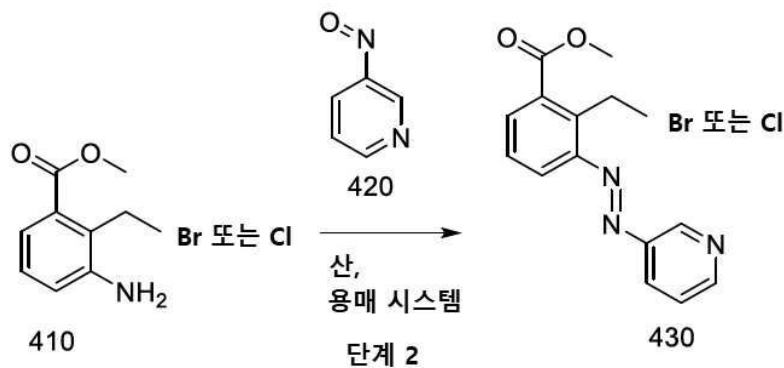
일부 단계 1 양태에서, 화합물 410은 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0504]

보호기는 단계 2에서 화합물 430의 형성 전에 화합물 400으로부터 제거된다. 보호된 아민이 아세트아미드인 경

우, 2차 아민 디아실화에 의한 탈보호는 물, 극성 양성자성 용매, 또는 극성 비양성자성 용매에서 410을 약한 무기 염기 또는 유기 염기와 반응시킴으로써 적합하게 수행될 수 있다.

[0505] 화합물 038을 제조하기 위한 제2 반응식의 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 410, 화합물 420, 산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 430((E)-2-브로모-6-(피리딘-3-일디아제닐)벤질 아세테이트 또는 (E)-2-클로로-6-(피리딘-3-일디아제닐)벤질 아세테이트)을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0506]

[0507] 일부 단계 2 양태에서, 산은 유기산이다. 이러한 일부 양태에서, 산은 아세트산이다.

[0508]

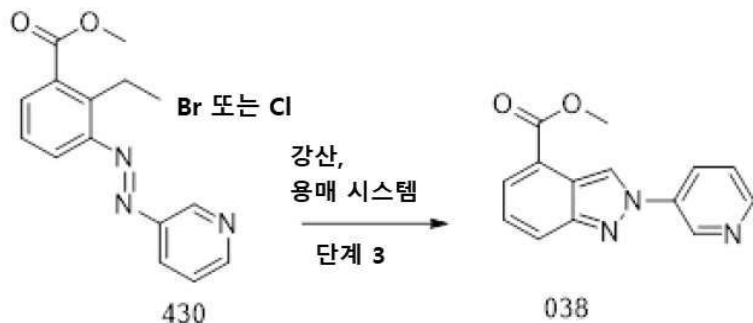
[0509] 일부 단계 2 양태에서, 용매 시스템은 아세트산을 포함하거나 주로 포함한다.

[0509]

[0510] 일부 단계 2 양태에서, 화합물 430은 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0510]

화합물 038을 제조하기 위한 제2 반응식의 단계 3은 하기 반응식에 따라 화합물 430, 강산, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 038을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0511]

[0512]

일부 단계 3 양태에서, 강산은 무기산이다. 이러한 일부 양태에서, 산은 황산이다. 이러한 일부 양태에서, 산은 HCl이다.

[0513]

일부 단계 3 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 극성 양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산, 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다.

[0514]

일부 단계 3 양태에서, 화합물 038은 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0515]

038(메틸 2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실레이트)을 제조하기 위한 제3 반응식은 1단계를 포함한다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 093a 또는 093b(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸 또는 4-브로모-2-(3-피리딜)인다졸), 촉매, 리간드, CO, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 038을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0516]

[0517]

일부 양태에서, 촉매는 전이 금속 촉매이다. 이러한 일부 양태에서, 촉매는 팔라듐 촉매, 니켈 촉매, 또는 구리 촉매로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 촉매는 탄소 상의 팔라듐 또는 아세트산팔라듐(II)이다.

[0518]

일부 양태에서, 리간드는 디포스핀 리간드이다. 이러한 일부 양태에서, 리간드는 1,3-비스(디사이클로헥실포스포노)프로판, 1,3-비스(디사이클로헥실포스포늄)프로판 비스(테트라플루오로보레이트), 1,3-비스(디페닐포스포노)프로판, 또는 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐으로부터 선택된다.

[0519]

일부 양태에서, 염기는 하나 이상의 약한 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산염 또는 인산염이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산나트륨, 및 삼염기성 인산칼륨 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염기는 유기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 트리에틸아민이다.

[0520]

일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매 및 메탄올을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 자일렌 및 메탄올, *o*-자일렌 및 메탄올, 또는 톨루엔 및 메탄올을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매 및 메탄올을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 DMSO 및 메탄올, DMF 및 메탄올, NMP 및 메탄올을 포함한다.

[0521]

일부 양태에서, 반응 분위기는 CO와 N₂의 혼합물로 구성된다. 일부 양태에서, 반응 분위기는 주로 CO로 구성된다. 일부 양태에서, 반응 온도는 적어도 100°C이다.

[0522]

일부 양태에서, 생성된 화합물 038은 염기성 또는 산성 조건 하에 가수분해를 사용하여 동일 반응계에서 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산)로 전환될 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 가수분해는 알칼리 금속 수산화물 염기를 사용하여 수행된다. 이러한 일부 양태에서, 가수분해는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨을 사용하여 수행된다.

[0523]

본 개시내용의 또 다른 양태는 화합물 038(메틸 2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실레이트)의 대체 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산), 산, 선택적으로 첨가제, 및 메탄올을 함유하는 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 038을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0524]

[0525]

일부 양태에서, 산은 무기산이다. 이러한 일부 양태에서, 산은 황산 또는 염산으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 산은 유기산이다. 이러한 일부 양태에서, 산은 *p*-톨루엔 설폰산이다.

[0526]

일부 양태에서, 첨가제는 분자체와 같은 탈수제이다.

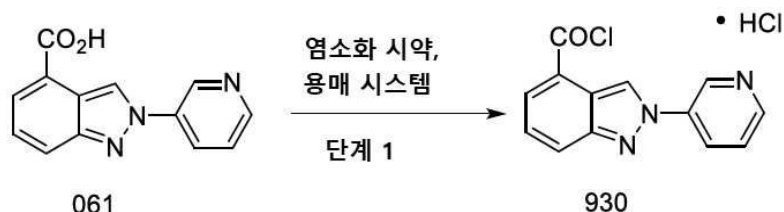
[0527]

일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매 및 메탄올을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 메탄올, 톨루엔, 헥산, 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다.

[0528]

본 개시내용의 일부 양태는 2단계 공정에 의한 화합물 092(N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리딜)-2H-인다졸-4-카르복사미드)의 제조 방법에 관한 것이다.

[0529] 화합물 092(*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복사미드)를 제조하기 위한 단계 1은 하기 반응식에 따라 화합물 061(2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-4-카르복실산), 염소화 시약, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 930(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르보닐 클로라이드) HCl 염을 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0530]

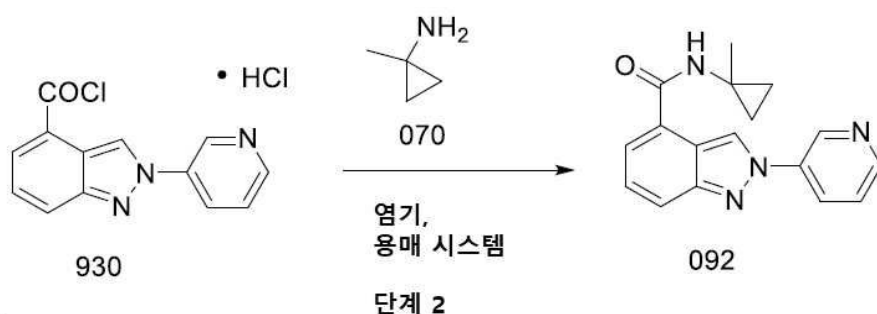
[0531] 일부 단계 1 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매, 극성 비양성자성 용매, 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔 및 *N,N*-디메틸포름아미드를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세트ونی트릴 및 *N,N*-디메틸포름아미드를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세트ونی트릴을 포함하거나 주로 포함한다.

[0532] 일부 단계 1 양태에서, 반응 혼합물은 선택적으로 촉매를 추가로 포함한다. 적합한 촉매는 *N,N*-디메틸포름아미드, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, *N*-메틸-2-피롤리돈, *N*-메틸포름아닐리드, *N*-포르밀피리딘, 및 피리딘 중에서 선택될 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 촉매는 *N,N*-디메틸포름아미드이다. 이러한 일부 양태에서, 촉매는 피리딘이다.

[0533] 일부 양태에서, 염소화 시약은 염화티오닐, 염화옥살릴, 옥시염화인, 염화시아누르산, 디포스겐, 트리포스겐, 및 포스겐으로부터 선택될 수 있다. 염소화 시약은 바람직하게는 화합물 930에 비해 화학양론적 과량으로 존재한다.

[0534] 일부 단계 1 양태에서, 화합물 930은 선택적으로 반응 생성물 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[0535] 단계 2는 하기 반응식에 따라 화합물 930, 화합물 070(1-메틸사이클로프로판아민), 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



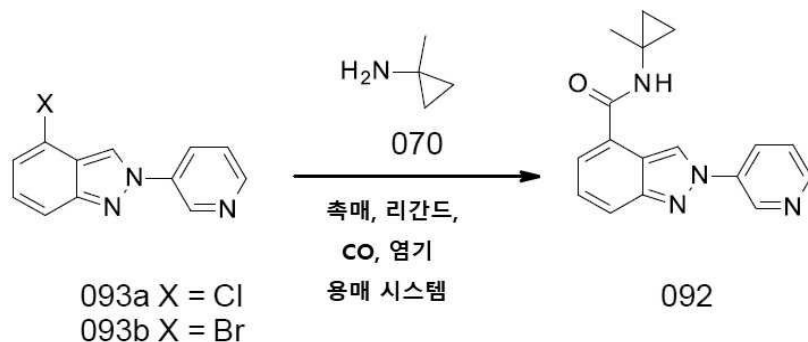
[0536]

[0537] 일부 단계 2 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매, 극성 비양성자성 용매, 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 단계 2 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔, 자일렌, *N,N*-디메틸포름아미드, *N*-메틸-2-피롤리돈, 아세트ونی트릴, 디메틸아세트아미드, 이소프로필 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 피리딘 및 설포란 중에서 선택될 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 하나 이상의 극성 용매를 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세트ونی트릴을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세트ونی트릴 및 *N*-메틸-2-피롤리돈을 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔을 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 톨루엔 및 *N*-메틸-2-피롤리돈을 포함한다.

[0538] 일부 단계 2 양태에서, 염기는 무기 염기 또는 유기 염기이다. 일부 양태에서, 유기 염기는 트리에틸아민, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 3-메틸피리딘, 디메틸아닐린, *N*-메틸이미다졸, *N*-메틸모르폴린, DABCO 및 DBU 중에서 선택될 수 있다. 일부 단계 2 양태에서, 유기 염기는 트리에틸아민이다. 일부 단계 2 양태에서, 유기 염

기는 *N,N*-디이소프로필에틸아민이다. 일부 양태에서, 무기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 및 수산화칼륨 중에서 선택될 수 있다.

- [0539] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 092(*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복사미드)의 대체 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 093a 또는 093b(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸 또는 4-브로모-2-(3-피리딜)인다졸), 화합물 070(1-메틸사이클로프로판아민), 촉매, 리간드, CO, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0540]

- [0541] 아미노카르보닐화 반응은 이 분야에서 수십 년 동안 연구한 후에도 여전히 난제이다. 특히, 염화아릴과 같은 비 반응성 친전자체를 사용하여 우수한 수율과 선택도를 달성하려면 종종 높은 팔라듐 로딩(종종 적어도 2 몰%)과 같은 더 강제적인 조건을 사용해야 하며, 이는 공정을 비경제적으로 만들 수 있다. 또한, *tert*-부틸아민과 같은 분지형 1차 아민은 또한 까다로운 입체구조(sterics)로 인해 일부 경우에 46%만큼 낮은 불량한 수율을 유발하여 종종 문제가 된다. 반응성 활성화와 에스테르-유형 종의 형성을 활용한 다음, 아실 전이를 통해 원하는 아미드로 전환하는 전략이 보고되었지만, 효과적인 직접 아미노카르보닐화 화학은 여전히 매우 바람직하다. (Org. Chem. Front., 2022, 9, 2491; Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 4, 566; Angew.Chem.Int.Ed. 2007, 46, 8460; ACS Catal. 2018, 8, 6, 5350)

- [0542] 일부 양태에서, 촉매는 전이 금속 촉매이다. 일부 양태에서, 촉매는 팔라듐 촉매, 니켈 촉매, 또는 백금 촉매로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 팔라듐 촉매는 탄소 상의 팔라듐 또는 아세트산팔라듐(II)으로부터 선택된다.

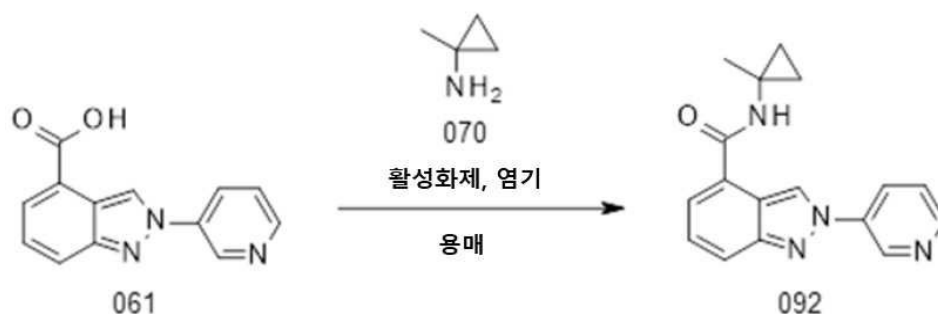
- [0543] 일부 양태에서, 리간드는 디포스핀 리간드이다. 이러한 일부 양태에서, 리간드는 1,3-비스(디사이클로헥실포스포노)프로판 및 1,3-비스(디사이클로헥실포스포늄)프로판 비스(테트라플루오로보레이트)로부터 선택된다.

- [0544] 일부 양태에서, 염기는 적어도 하나의 약한 무기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산염 또는 인산염이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산칼륨, 이염기성 인산나트륨, 삼염기성 인산나트륨, 이염기성 인산칼륨, 및 삼염기성 인산칼륨 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염기는 수산화알루미늄이다. 일부 양태에서, 염기는 아세트테이트 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 아세트산칼륨이다. 일부 양태에서, 염기는 알콕사이드 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 리튬 *t*-부톡사이드, 나트륨 *t*-부톡사이드, 칼륨 *t*-부톡사이드 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 염기는 유기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 아민 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리부틸아민, DBU, DABCO, 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 중에서 선택된다.

- [0545] 일부 양태에서, 용매 시스템은 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 디글림, 디옥산, 아세트니트릴, DMF, DMAc, 설포란, DMSO 또는 이들의 일부 조합으로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 디메틸설폭사이드를 포함하거나 주로 포함한다.

- [0546] 일부 양태에서, 반응 분위기는 CO와 N₂의 혼합물을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 반응 분위기는 CO를 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 반응 온도는 적어도 100°C이다.

- [0547] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 092(*N*-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복사미드)의 대체 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산), 화합물 070(1-메틸사이클로프로판아민), 활성화제, 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0548]

[0549]

일부 양태에서, 활성화제는 아실 클로라이드, 무수물, 알킬 클로로포르메이트, 설폰일 클로라이드, 아실 이미다졸, 또는 트리아진 클로라이드이다. 이러한 일부 양태에서, 아실 클로라이드는 아세트 클로라이드, 피발산 클로라이드, 벤조일 클로라이드 또는 포스겐으로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 무수물은 아세트산 무수물, 피발산 무수물, 또는 디-tert-부틸 디카르보네이트로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 알킬 클로로포르메이트는 메틸 클로로포르메이트, 에틸 클로로포르메이트, 또는 이소부틸릴 클로라이드로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 설폰일 클로라이드는 벤젠 설폰일 클로라이드, p-톨루엔 설폰일 클로라이드, 또는 메탄 설폰일 클로라이드로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 아실 이미다졸은 1,1'-카르보닐디이미다졸로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 트리아진 클로라이드는 염화시아누르산 또는 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진으로부터 선택된다.

[0550]

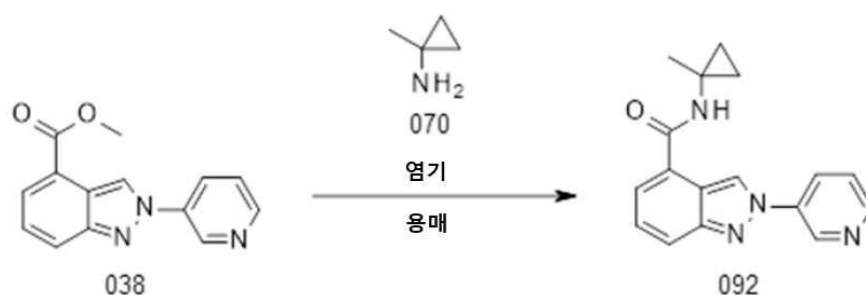
일부 양태에서, 염기는 유기 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 3차 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피페리딘, 디아조바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리부틸아민, 또는 N,N-디메틸벤질아민이다. 일부 양태에서, 염기는 헤테로사이클릭 아민 염기, 예컨대 피리딘, 2,6-루티딘, 3-피콜린, 이미다졸, 또는 N-메틸이미다졸이다.

[0551]

일부 양태에서, 용매 시스템은 적어도 하나의 비극성 용매 또는 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세토니트릴, N-메틸피롤리딘, 톨루엔 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다. 일부 양태에서, 용매 시스템은 아세토니트릴을 포함하거나 주로 포함한다.

[0552]

본 개시내용의 일부 양태는 화합물 092(N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복사미드)의 대체 제조 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 038(메틸 2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실레이트), 화합물 070(1-메틸사이클로프로판아민), 염기, 및 용매 시스템을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0553]

[0554]

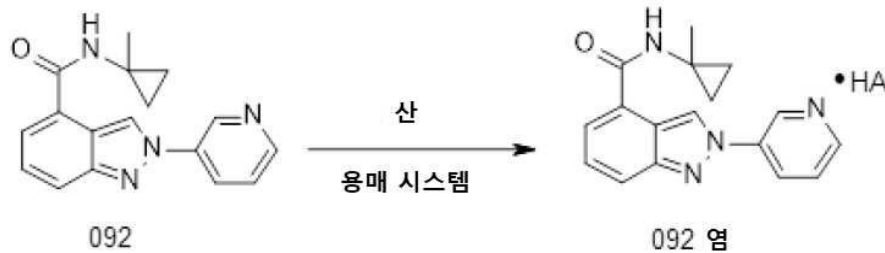
일부 양태에서, 염기는 유기금속 염기이다. 일부 양태에서, 염기는 유기마그네슘 염기 또는 유기알루미늄 염기로부터 선택된다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 이소프로필 마그네슘 클로라이드, 이소프로필 마그네슘 브로마이드, 에틸 마그네슘 클로라이드, 에틸 마그네슘 브로마이드, 메틸 마그네슘 클로라이드, 또는 메틸 마그네슘 브로마이드와 같은 그러나 이에 제한되지 않는 유기마그네슘 염기이다. 일부 양태에서, 염기는 유기알루미늄 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 유기알루미늄 염기는 트리알킬알루미늄 염기이다. 이러한 일부 양태에서, 염기는 트리메틸알루미늄, 트리에틸알루미늄, 또는 트리이소부틸알루미늄으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 염기는 리튬 알루미늄 수소화물이다.

[0555]

일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매 또는 극성 비양성자성 용매를 포함하거나 주로 포함한다. 이러한 일부 양태에서, 용매 시스템은 테트라하이드로푸란, 2-메틸 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸-tert-부틸 에테르, 또는 사이클로

펜틸메틸 에테르를 포함하거나 주로 포함한다.

[0556] 본 개시내용의 일부 양태는 화합물 092 염을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 반응식에 따라 화합물 092, 용매 시스템, 산을 포함하는 반응 혼합물을 형성하고, 반응 혼합물을 반응시켜 화합물 092를 포함하는 반응 생성물 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0557]

[0558] 일부 양태에서, 용매 시스템은 비극성 용매, 극성 용매, 또는 이들의 조합을 포함하거나 주로 포함한다.

[0559] 일부 양태에서, 산은 무기산 또는 유기산이다. 일부 양태에서, 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 및 질산 중에서 선택될 수 있다. 일부 양태에서, 유기산은 아세트산, 글루쿠론산, 옥살산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 석신산, 벤조산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산 및 트리플루오로아세트산 중에서 선택될 수 있다.

[0560] 일부 양태에서, 화합물 092는 단리될 수 있다. 일부 양태에서, 화합물 092는 화합물 092의 용액에 화합물 092 씨드 결정을 첨가한 후 일정 기간에 걸쳐 물을 채우고 냉각시킴으로써 유기 용매에서 이의 용액으로부터 결정화될 수 있다. 이어서, 결정질 화합물 092는 당업계에 알려진 방법(예컨대, 여과 또는 원심분리)으로 단리될 수 있고, 선택적으로 물로 세척할 수 있다. 이어서, 단리된 결정질 화합물 092를 선택적으로 건조시킬 수 있다. 이러한 양태에서, 단계 2는 하기 단계 순서를 추가로 포함할 수 있다: (i) 용매 시스템을 결정화에 적합한 유기 용매 시스템으로 교환하고, 유기 용매 시스템에서 화합물 092의 용액을 형성하는 단계; (ii) 물 및 선택적 화합물 092 씨드 결정을 이에 첨가하여 슬러리를 형성하는 단계; (iii) 슬러리를 냉각시키는 단계; 및 (iv) 결정질 화합물 092를 단리하는 단계.

[0561] 일부 양태에서, 유기 용매는 극성 용매이다. 일부 양태에서, 극성 용매는 물, 케톤, 니트릴, 아미드, 및 C_{1-4} 알코올, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 극성 용매는 물, N-메틸피롤리돈, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸설포사이드, 설포란, 메틸에틸케톤, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 부탄올, 및 이소프로판올, 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0562] 일부 양태에서, 용액 내에 화합물 092가 있는 용액은 진한 용액이지만, 용매의 상승된 온도에서 포화점 미만이다. 일부 적합한 온도의 비제한적인 예는 약 75℃ 내지 약 95℃ 또는 약 85℃ 내지 약 95℃를 포함한다. 그러나, 당업자는 용매의 비점에 따라 더 높거나 더 낮은 온도 범위가 적합할 수 있음을 인식할 것이다. 일부 양태에서, 약 1% 내지 약 5%의 화합물 092 씨드 결정을 첨가한 후 일정 기간에 걸쳐 물을 첨가하여 결정질 화합물 092의 슬러리를 형성한다. 일부 양태에서, 물 첨가 단계는 유기 용매 내의 화합물 092의 용액과 대략 동일한 온도에서 수행될 수 있다. 물 대 유기 용매의 부피 비율은 적합하게는 약 0.5:1, 약 0.75:1, 약 1:1, 약 1.25:1, 약 1.5:1, 약 2:1, 약 2:1, 약 2:5:1 또는 약 3:1, 및 이로부터 구성된 임의의 범위, 예컨대 약 0.5:1 내지 약 3:1 또는 약 1:1 내지 약 1.5:1이다. 물의 첨가는 적합하게도 약 1시간 내지 약 10시간, 예컨대 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 또는 약 5시간에 걸쳐 수행될 수 있다. 이어서, 화합물 092의 슬러리를 일정 기간에 걸쳐 냉각시켜 화합물 092 결정화를 완료할 수 있다. 냉각 시간은 적합하게는 약 1시간 내지 약 24시간, 또는 약 2시간 내지 약 12시간, 예컨대 약 3시간, 약 5시간 또는 약 8시간이다. 최종 온도는 적합하게는 약 5℃, 약 10℃, 약 15℃, 약 20℃ 또는 약 25℃이다. 이어서, 결정질 화합물 092를 분리하고, 물로 세척하고, 건조시킬 수 있다. 이러한 일부 양태에서, 극성 용매는 C₁₋₄ 알코올이거나 에탄올이고, 결정질 화합물 092는 주로 형태 A이다. 일부 양태에서, 극성 용매는 ACN이고, 결정질 화합물 092는 주로 형태 B이다.

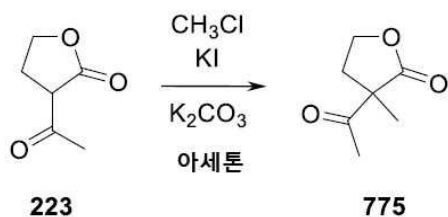
[0563] 일부 양태에서, 결정질 화합물 092 형태 A는 일반적으로 도 1에 따른 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0564] 일부 양태에서, 결정질 화합물 092 형태 B는 일반적으로 도 2에 따른 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0565] 실시예

[0566] 실시예 1

[0567] 화합물 223은 다음과 같이 클로로메탄을 사용하여 메틸화하여 화합물 775를 생성하였다:



[0568]

[0569] 25 L 오토클레이브에 K_2CO_3 분말(325 메쉬, 1.55 kg, 1.2 당량), 요오드화칼륨(155.4 g, 0.1 당량) 및 아세톤(7.2 L, 6V)을 25 내지 30℃에서 넣은 다음, α-아세틸부티로락톤(화합물 223) (1.2 kg, 1 당량)을 첨가하였다. 오토클레이브 용기를 닫고, 압력이 ~25 psi에 도달할 때까지 메틸 클로라이드(2 당량)를 오토클레이브에 넣었다. 반응 혼합물을 가열하고, HPLC에 의해 모니터링된 대로 화합물 223이 2 A% 미만으로 유지될 때까지 온도를 40 내지 45℃에서 유지하였다. 반응의 완료 후, 반응 생성물 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 아세톤으로 세척하였다. 미정제 화합물 775를 함유하는 여과액을 진공 하에 40 내지 45℃에서 농축하여 갈색 액체(1.3 kg)를 얻었다. 단리된 미정제 물질의 HPLC: 화합물 223(미검출), 화합물 775(94.13 A%), O-메틸화된 부산물(1.01 A%). 화합물 775의 수율은 91.2%(93.2 중량%)였다.

[0570] 실시예 2

[0571] KI를 첨가하지 않고 클로로메탄을 사용한 화합물 223의 메틸화: 오토클레이브에 K_2CO_3 (1.4 당량) 및 아세톤(6 V)을 넣은 다음, α-아세틸부티로락톤(화합물 223, 2 g)을 첨가하였다. 메틸 클로라이드(-30℃에서 응축, 3 당량)를 오토클레이브에 넣고 오토클레이브를 닫았다. 상기 반응물을 55 내지 60℃까지 가열하고, 18시간 동안 유지하였다. 반응의 진행은 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응의 완료 후, 반응물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 아세톤으로 세척하였다. 화합물 775를 함유하는 여과액을 40 내지 45℃에서 진공 하에 농축하였다. MTBE를 미정제 생성물에 넣고, 교반한 다음, 상기 반응물을 여과하고, MTBE로 세척하였다. 여과액을 40℃에서 진공 하에 농축하여 미정제 화합물 775를 얻은 갈색 액체로서 얻었다. 단리된 미정제 물질의 HPLC: 화합물 223(28.32 A%), 화합물 775(38.31 A%), O-메틸화된 부산물(23.9 A%).

[0572] 실시예 3

[0573] 디메틸 설페이트를 사용하여 화합물 223을 메틸화하여 화합물 775를 생성함: 화합물 223(1 당량), 용매, 디메틸 설페이트(1.2 당량), 염기(1.4 당량) 및 PTC를 다중구 환저 플라스크에 넣고, 25 내지 30° (반응 6 및 7) 또는 50 내지 55° (반응 1 내지 5 및 8 내지 12)에서 1시간 동안 교반하였다. 반응은 HPLC에 의해 완료되었는지 모니터링하였다. 결과는 표 1에 보고되어 있으며, 여기서 "ND"는 검출되지 않음을 지칭하고, "NR"은 보고되지 않음을 지칭한다.

[0574] [표 1]

반응	염기	PTC (당량)	용매 (V)	시간 (h)	223 (A%)	775 (A%)	O- 메틸화된 부산물 (A%)
1	NaOH	TBAI (0.02)	톨루엔: 물 (5:1, 6V)	18	2.04	12.89	65.06
2	NaOH	TBAI (0.02)	톨루엔: 물 (3:3, 6V)	18	ND	10.77	62.13
3	NaOH	TBAI (0.02)	THF (5V)	2	0.41	8.35	68.76
4	K ₂ CO ₃	TBAB (0.02)	ACN (5V)	2	ND	10.4	83.61
5		TBAB (0.02)	ACN (5V)	16	2.32	12.65	48.99
6	K ₂ CO ₃	없음	톨루엔: 물 (3:3, 6V)	2	ND	ND	73.69
7	NaOH	TBAB (0.02)	톨루엔: 물 (3:3, 6V)	3	4.55	9.42	57.88
8	NaOH	TBAB (0.1)	톨루엔: 물 (3:3, 6V)	1	4.2	8.02	59.89
9	NaOH	없음	THF (5V)	5	ND	9.81	41.59

[0575]

10	K ₂ CO ₃	없음	아세톤 (6V)	5	0.55	7.35	84.41
11	NaOH	TBAB (0.02)	THF:물 (3:3, 6V)	5	5.12	13.8	63.8
12	NaOH	TBAB (0.02)	THF (5V)	NR	13.15	8.66	71.2

[0576]

[0577]

실시예 4

[0578]

화합물 069의 제조: 환저 플라스크에 진한 HCl(37%, 3 V)을 넣고, 55 내지 60℃까지 가열하였다. CO₂ 가스를 발생시키면서 화합물 775(1.3 kg, 92.1 중량%)를 뜨거운 HCl에 천천히 첨가하였다. 반응을 이 온도에서 1시간 동안 유지한 다음, 실온까지 냉각시켰다. DCM을 반응물에 넣고, 교반하였다. 두 층을 분리하고, DCM을 진공 하에 40℃에서 제거하여 미정제물 069(1.14 kg, 91.2% 수율, GC에 의해 92.2 중량%)를 얻었다.

[0579]

실시예 5

- [0580] 화합물 079의 제조: 환저 플라스크에 KOH 분말(1.05 당량) 및 물(2 V)을 실온에서 넣고, 용액을 50 내지 55℃까지 가열하였다. 화합물 069(1.14 kg, 92.2 중량%)를 가열된 반응물에 1시간에 걸쳐 넣고, GC에 의해 화합물 069가 2 A% 미만이 될 때까지 동일한 온도에서 유지하였다. 반응의 완료 시, 반응물을 15 내지 20℃까지 냉각시키고, 25% 수성 H₂SO₄를 사용하여 pH를 ~pH = 2로 조정하였다. 두 층을 분리하고, 미정제 오일(751 g, 87.2% 수율, GC에 의해 89 중량% 검정)을 45 내지 90℃에서 진공(10 내지 20 mbar) 하에 증류하여 화합물 079(591 g, 3단계에 걸쳐 60.4% 수율, GC에 의해 94 중량%)를 단리하였다.
- [0581] 실시예 6
- [0582] 화합물 200의 제조: 다중구 환저 플라스크에 9.6% NaOCl(3.5 당량)을 넣고, 용액을 10 내지 15℃까지 냉각시켰다. 화합물 079(500 g)를 냉각된 용액에 천천히 넣었다. HPLC에 의해 화합물 079가 2 A% 미만이 될 때까지 반응을 실온에서 유지하였다. 반응물을 10 내지 15℃까지 냉각시키고, 수성 중아황산나트륨(~0.5 당량)으로 키펀팅하였다. CHCl₃ 및 수성 층을 분리하고, 수성 층을 MTBE(5 V)로 1회 세척하였다. 이어서, 수성 층을 10 내지 15℃까지 다시 냉각시키고, 온도를 25℃ 미만으로 유지하면서 진한 H₂SO₄(~630 mL)를 사용하여 pH = 2까지 산성화하였다. 수성 층을 DCM(2 x 5 V)으로 추출하고, 합한 DCM 층을 증류하여 5 V까지 감소시켰다. DCM 중 화합물 200의 용액을 다음 단계로 진행하였다.
- [0583] 화합물 144의 제조: 다중구 환저 플라스크에 5 V DCM 및 DMF(0.03 당량) 중 화합물 200 용액을 넣었다. 염화티오닐(1.05 당량)을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, HPLC에 의해 화합물 200이 2.0 A% 미만이 될 때까지 반응을 실온에서 유지하였다. 별도의 다중구 환저 플라스크에서 수성 NH₃(물 중 30%, 2.5 당량)을 넣고, 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 산성 염화물 용액을 냉각된 암모니아 용액에 천천히 넣고, 반응을 1시간 동안 유지하였다. 물(2 V)을 반응물에 넣고, DCM을 40℃에서 증류 제거하였다. 반응물을 10 내지 15℃까지 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 물(1 V)로 세척하였다. 고체를 40 내지 45℃에서 건조시켜 화합물 144(420 g, 3단계에 걸쳐 82% 수율, HPLC에 의해 98.6 중량%)를 얻었다.
- [0584] 실시예 7
- [0585] 1-메틸사이클로프로판아민(화합물 070)의 제조
- [0586] 화합물 070의 제조: 50% 수성 NaOH(4.0 당량) 및 물(5 V)을 환저 플라스크에 넣고, 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 화합물 144(400 g)를 넣고, 이 슬러리에 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 NaOCl(10.1%, 1.5 당량)을 천천히 첨가하였다. 반응물을 0 내지 5℃에서 2시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응물을 20 내지 25℃까지 올려 2시간 동안 유지하고, 40 내지 45℃까지 가열하고, 2시간 동안 유지하였다. 화합물 070을 반응물로부터 증류시켜 물과 함께 수집하였다(290 g, GC에 의해 79.5 중량%, 80.4% 수율). 화합물 070을 1피트 충전 컬럼으로 추가로 분획 증류하여 GC에 의해 순도 95.6 중량%(70.6% 수율)의 화합물 070을 얻었다.
- [0587] 실시예 8
- [0588] 2,2-디클로로-1-메틸-사이클로프로판카르복실산의 제조: 500 mL의 4구 환저 플라스크에 KOH(56.1 g, 1 mol)를 클로로포름(81 mL, 1 mol), 메틸 메타크릴레이트(26.7 mL, 0.25 mol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(2.85 g, 0.012 mol)의 혼합물에 15 내지 20℃에서 분할 방식으로 첨가하였다. 출발 물질의 완전한 소모가 확인될 때까지 반응을 15 내지 20℃에서 유지하였다.
- [0589] 반응의 완료 시, 메탄올(22 mL, 0.52 mol) 및 KOH(21.04 g, 0.38 mol)를 첨가하고, 혼합물을 65℃까지 6 내지 7시간 동안 가열하였다. 이어서, 물(300 mL)을 첨가하고, 반응물을 진한 HCl를 사용하여 pH = 1 내지 2까지 산성화하였다. 수성 층을 톨루엔(250 mL)으로 추출하고, 층을 분리하고, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하여 2,2-디클로로-1-메틸-사이클로프로판카르복실산을 갈색 결정질 고체(41 g)로서 88% 수율(GC에 의해 85 중량%)로 얻었다.
- [0590] 실시예 9
- [0591] 에틸 메타크릴레이트를 사용하여 실시예 8을 반복하였다. 2,2-디클로로-1-메틸사이클로프로필 카르복실산의 수율은 90%였다.
- [0592] 실시예 10
- [0593] 건식 오토클레이브 반응기에서 t-부탄올(100 mL, 1.04 mol), 2,2-디클로로-1-메틸-사이클로프로판카르복실산(5

g, 0.029 mol), KOH(11.76 g, 0.17 mol) 및 5% Pd/C(1.04 g, 0.0002 mol)의 혼합물을 수소(45 bar) 하에 130℃에서 교반하였다. 반응을 12 내지 14시간 동안 유지하였다. 반응물을 셀라이트 베드 상에서 여과하고, t-부탄올로 세척하였다. 여과액을 증류하여 대부분의 t-부탄올을 제거하였다. 이어서, 여과액에 물(50 mL)을 넣고, 진한 HCl을 사용하여 pH = 1 내지 2까지 산성화한 후, 디클로로메탄으로 추출하여 1-메틸사이클로프로필카르복실산(2.1 g)을 포함하는 농후한 갈색 액체를 42.5% 수율(HPLC에 의해 59.3 중량%)로 얻었다.

[0594] 실시예 11

[0595] 2,2-디브로모-1-메틸-사이클로프로판카르복실산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 10을 반복하였다. 1-메틸사이클로프로필카르복실산을 48% 수율로 달성하였다.

[0596] 실시예 12

[0597] 질소 분위기 하에, THF(120 mL, 1.44 mol)를 3 L의 4구 환저 플라스크에 넣은 후, 2,2-디클로로-1-메틸-사이클로프로판카르복실산(20 g, 0.12 mol)을 넣었다. 수성 15% 메탄올(790 mL) 및 나트륨(109.88 g, 4.72 mol)을 4 내지 5시간에 걸쳐 동시에 분할하여 첨가한 다음, 추가로 6 내지 7시간 동안 유지하였다. 대부분의 유기 용매를 제거하고, 나머지 잔류물을 물로 희석하고, 진한 HCl를 사용하여 pH = 1 내지 2까지 산성화하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 추출하고, 용매를 진공 하에 제거하여 1-메틸사이클로프로필카르복실산을 갈색 액체(11.4 g, 93% 수율, 92.9% GC)로서 얻었다.

[0598] 실시예 13

[0599] 2,2-디클로로-1-메틸-사이클로프로판카르복실산(25 g, 0.14 mol), 아연 분진(384.6 g, 5.91 mol) 및 KOH 펠릿(33.2 g, 0.59 mol)을 300 mL t-부탄올에서 46 내지 48시간 동안 함께 환류시켰다. 반응물을 30℃까지 냉각시키고, 진공 하에 여과하고, 케이크를 t-부탄올로 세척하였다. 대부분의 용매가 제거될 때까지 합한 여과액을 진공 하에 증류하였다. 이어서, 물을 잔류물에 넣은 후, 진한 HCl을 사용하여 pH = 1 내지 2까지 산성화하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하고, 용매를 증발시켜 1-메틸사이클로프로필카르복실산을 옅은 황색 액체(13.9 g, 92.8% 수율, HPLC에 의해 98.7중량%)로서 얻었다.

[0600] 실시예 14

[0601] 2 L의 4구 환저 플라스크에 1-메틸사이클로프로판카르복실산(48 g, 0.48 mol) 및 디메틸포름아미드(1.12 mL, 0.01 mol)를 질소 분위기 하에 디클로로메탄(460 mL, 8.48 mol)에 넣었다. 반응물을 0 내지 5℃까지 냉각시키고, 반응물 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 염화티오닐(40 mL, 0.55 mol)을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 온도를 23 내지 25℃까지 상승시키고, 출발 물질의 소모가 확인될 때까지 유지하였다. 별도의 2 L의 4구 환저 플라스크에 메탄올성 암모니아(268 mL, 1.44 mol)를 넣고, 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 산 염화물 용액을 5 내지 10℃의 온도를 유지하면서 메탄올성 암모니아에 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 온도를 20 내지 25℃까지 올리고 1시간 동안 유지하였다. 반응 완료 후, 대부분의 용매를 증류 제거하였다. 디클로로메탄(800 mL, 7.0 mol)을 잔류물에 첨가하고, 용액을 여과하고, 용매를 진공 하에 증발시켜 1-메틸 사이클로프로판카르복사미드(44.3 g)를 백색 고체(88% 수율, HPLC에 의해 95 중량%)로서 얻었다.

[0602] 실시예 15

[0603] 1-(1-메틸사이클로프로필)에타논 옥심의 제조: 반응 플라스크에 화합물 079(20 g, 94.3 중량%), EtOH(100 mL, 5 V) 및 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (19.7 g, 1.45 당량)을 22℃에서 교반하면서 넣었다. NaOAc(24.6 g, 1.55 당량)를 한 번에 넣었다. 반응물을 실온에서 교반하고, HPLC에 의해 모니터링하였다. 전환이 완료되면, 반응물을 포화 수성 NaHCO_3 (400 mL, 20 V)으로 천천히 켄칭하였다. 반응물을 EtOAc(3 x 10 V)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaSO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 1-(1-메틸사이클로프로필)에타논 옥심을 백색 고체(21.1 g, 95.3 중량%, 92% 수율)로서 얻었다.

[0604] 실시예 16

[0605] N-(1-메틸사이클로프로필)아세트아미드: 1-(1-메틸사이클로프로필)에타논 옥심(20.0 g), TsCl(1.6 g, 0.05 당량) 및 MeCN(120 mL, 6 V)을 반응 플라스크에 넣고 교반하였다. 반응물을 80℃까지 가열하고, 반응 진행을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 전환 완료 시, 반응물을 주변 온도까지 냉각시키고, 활성탄을 넣고(1.5 g, 7.5% wt/wt), 3시간 동안 교반하였다. 슬러리를 셀라이트 베드를 통해 여과하고, MeCN(100 mL, 5 V)으로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 미정제 화합물 N-(1-메틸사이클로프로필)아세트아미드를 오렌지색 고체(21.1 g,

80.2 중량%, 89% 수율)로서 얻었다.

[0606] 실시예 17

[0607] 1-메틸사이클로프로판아민(070)의 제조: 화합물 N-(1-메틸사이클로프로필)아세트아미드(6 g) 및 물(42 mL, 7 V)을 교반하면서 반응 플라스크에 넣었다. 반응을 80℃까지 가열하였다. 진한 황산(5.38 mL)을 6시간에 걸쳐 15 분 간격으로 215 μ L로 분할하여 가열된 용액에 넣었다. 반응을 80℃에서 유지하고, GC에 의해 모니터링하였다. 전환의 완료 시(~42시간), 반응물을 0 내지 5℃까지 냉각시켰다. 온도를 15℃ 미만으로 유지하면서 50% 수성 NaOH(~15 g)를 사용하여 pH를 pH = 10 내지 11로 조정하였다. 반응물을 1-메틸사이클로프로판아민(1.86 g, 60% 수율)에 대해 분석하였다.

[0608] 실시예 18

[0609] 1-메틸사이클로프로판아민(070)의 제조: 아세트니트릴(2 kg), 테트라하이드로푸란(14.1 kg) 및 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(16.2 kg)를 25 내지 30℃의 재킷형 반응기에 넣고 교반하였다. 반응물을 5 내지 10℃까지 냉각시키고, 내부 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 에틸마그네슘 클로라이드(49 kg, 테트라하이드로푸란 중 2 M)를 넣었다. 첨가가 완료된 후, 반응을 25 내지 30℃까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 아세트니트릴의 전환은 GC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 5 내지 10℃까지 냉각시키고, 내부 온도 20℃ 미만으로 유지하면서 삼불화붕소 디에틸 에테레이트(14.1 kg)를 넣었다. 첨가가 완료되면, 반응물을 25 내지 30℃까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 5 내지 10℃까지 냉각시키고, 내부 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 타르타르트산나트륨칼륨 4수화물(32 kg의 물에 용해된 8.4 kg)의 용액을 반응물에 넣었다. 첨가가 완료되면, 반응물을 25 내지 30℃까지 가온시키고, 1시간 동안 교반한 다음, 여과하여 고체를 제거하였다. 여과액을 수집하여 별도로 보관하였다. 필터 케이크를 반응기에 다시 넣고, 테트라하이드로푸란/물 용액(10 kg/12 kg)으로 세슬러리화하였다. 30분 동안 교반한 후, 슬러리를 여과하였다. 여과액을 수집하여 별도로 보관하고, 필터 케이크를 한 번 더 세슬러리화하였다. 여과 후, 필터 케이크를 테트라하이드로푸란/물 용액으로 2회(4.4 kg/5 kg) 세척하였다. 합한 여과액을 재킷형 반응기에 넣고, 유기 용매를 증류 제거하였다. 증류의 완료 후, 반응물을 5 내지 10℃까지 냉각시키고, 수성 수산화나트륨(18 kg의 물 중 5.6 kg)을 사용하여 반응물의 pH를 pH ~12까지 조정하였다. 반응물을 일정 기간 동안 교반한 후, 화합물 070을 물(7 kg, 30.1 중량%, 60.9% 수율)과 함께 증류하여 단리하였다.

[0610] 실시예 19

[0611] 1-메틸사이클로프로판아민(070)의 제조: 아세트니트릴(15 kg), 테트라하이드로푸란(105.6 kg) 및 티타늄(IV) 이소프로폭사이드(119.4 kg)를 25 내지 30℃에서 재킷형 반응기에 넣고 교반하였다. 반응물을 5 내지 10℃까지 냉각시키고, 내부 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 에틸마그네슘 클로라이드(383.6 kg, 테트라하이드로푸란 중 2 M)를 넣었다. 첨가가 완료된 후, 반응을 25 내지 30℃까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 아세트니트릴의 전환은 GC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료되면, 반응물을 5 내지 10℃까지 냉각시키고, 내부 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 삼불화붕소 디에틸 에테레이트(103.7 kg)를 넣었다. 첨가가 완료되면, 반응물을 25 내지 30℃까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 5 내지 10℃까지 냉각시키고, 내부 온도를 20℃ 미만으로 유지하면서 타르타르트산나트륨칼륨 4수화물(240 kg의 물에 용해된 63 kg)의 용액을 반응물에 넣었다. 첨가가 완료되면, 반응물을 25 내지 30℃까지 가온시키고, 1시간 동안 교반한 다음, 증류하여 유기 용매를 제거하였다. 증류 중간에, 300 kg의 물을 반응물에 넣었다. 증류의 완료 후, 반응물을 5 내지 10℃까지 냉각시키고, 반응물의 pH를 50% 수성 수산화나트륨(138.6 kg)을 사용하여 pH ~ 12까지 조정하였다. 반응물을 일정 기간 동안 교반한 후, 화합물 070을 물(분획 1 - 40.6 kg, 34.6 중량%; 분획 2 - 88.6 kg, 1.3 중량%; 58.7% 수율)과 함께 증류하여 단리하였다.

[0612] 실시예 20A

[0613] 2-클로로-6-니트로 벤즈알데히드(화합물 378)의 제조

[0614] 반응기에 디클로로메탄 중 2-(브로모메틸)-1-클로로-3-니트로벤젠(화합물 181a) (HPLC에 의해 92.6 A%) 용액을 넣고, 용액을 1 V까지 농축하였다. DMF(1.0 V)를 반응기에 넣고, 용액을 1 V까지 농축하였다. DMF(2.0 V)를 반응기에 넣었다. 트리메틸아민-N-옥사이드(2.2 당량, 물 중 50 중량%)를 반응기에 넣고, 혼합물을 50℃까지 가열하였다. HPLC가 화합물 378에 대한 반응의 완료를 나타낼 때까지 반응물을 50℃에서 유지하였다. 반응물은 HPLC 분석에 의해 83.7 A% 화합물 378이었다.

- [0615] 실시예 20B
- [0616] 4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸(화합물 093a)의 제조
- [0617] 2-클로로-6-니트로톨루엔(화합물 339) (200.0 g)을 질소 흐름 하에 반응기에 첨가하고, 교반하면서 5 V 디클로로메탄(DCM)에 용해시켰다. 물(1 V), N-브로모석신이미드(1.25 당량) 및 아조비스이소부티로니트릴(0.05 당량)을 넣고, 400 W Hg 램프를 켜서 40 내지 45℃의 반응 온도에서 광화학적 브롬화를 개시하였다. 화합물 339가 면적 기준으로 1% 미만이 될 때까지 반응은 HPLC에 의한 IPC 분석을 위해 주기적으로 샘플링하였다. 반응을 실온까지 냉각시키고, 물 중 4 V의 10% 아황산나트륨 용액으로 켄칭하였다. 수성 층을 분리하고, DCM 층을 추가로 4 V의 물로 세척하였다. 수성 층을 분리하고, 제1 수성 층과 합하고, 2 V DCM으로 추출하였다. 모든 유기 층을 합하고, 4 V의 5% 아황산나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 다시 분리하고, 4 V의 포화 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하여 1 V까지 증류하였다. 아세토니트릴(2 V)을 첨가하고, 합한 용매를 실온에서 1 V ACN으로 증류하였다. 이 용액을 다음 단계로 진행하였다.
- [0618] 단계 1의 2-(브로모메틸)-1-클로로-3-니트로벤젠(화합물 181a) 용액(~270 g의 화합물 181a)을 반응기에 넣고, 아세토니트릴(970 mL)을 첨가하였다. 탄산나트륨(181 g) 및 물(1269 mL)을 질소 하에 반응기에 넣고, 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 80 내지 85℃까지 14 내지 16시간 동안 가열하거나, HPLC에 의한 분석에 따라 화합물 181a가 면적 기준으로 1% 이하가 될 때까지 가열하였다. 반응 혼합물을 50℃까지 냉각시키고, 가스 크로마토그래피에 의한 분석에 따라 함량이 면적 기준으로 5% 미만이 될 때까지 아세토니트릴을 증류하였다. 반응물을 25 내지 30℃까지 냉각시키고, 500 mL 톨루엔을 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 20분 동안 교반한 후 층을 분리하였다. 톨루엔 층을 따로 보관하고, 수성 층을 반응기에 다시 넣어 또 다른 250 mL의 톨루엔으로 추출하였다. 두 톨루엔 층을 합하고, 212 mL의 물로 세척하였다. (2-클로로-6-니트로페닐)메탄올(화합물 050)을 함유하는 톨루엔 용액을 다음 단계로 진행하였다.
- [0619] 화합물 050의 톨루엔 용액을 25 내지 30℃에서 반응기에 넣고, 반응기에 질소로 불활성화하였다. 테트라부틸암모늄 브로마이드(TBAB, 1.04 g) 및 중탄산나트륨(108.7 g)을 질소 하에 첨가한 후, 반응 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 2시간에 걸쳐 NaOCl 용액(1121.6 g)을 천천히 첨가하였다. 용액의 pH는 9 내지 10이었다; 10을 초과하면, 원하는 범위가 될 때까지 6 N HCl을 사용하여 pH를 조정하였다. 반응물을 25 내지 30℃에서 2시간 동안 교반하거나, HPLC 분석에 따라 화합물 050이 면적 기준으로 1% 이하가 될 때까지 교반하였다. 교반을 중단하고, 층을 분리하였다. 10.55 g Na₂S₂O₃을 212 mL 물에 용해시킴으로써 5% 티오황산나트륨 수용액을 제조하였다. 이 용액을 반응물에 첨가하고, 이를 실온에서 추가로 25 내지 30분 동안 교반했으며 이때 층이 분리되었다. 톨루엔 층을 물(2 x 212 mL)로 세척하고, 2-클로로-6-니트로 벤즈알데히드(화합물 378)를 함유한 톨루엔 용액을 다음 단계로 진행하였다.
- [0620] 질소 하에, 화합물 378을 함유한 톨루엔 층을 3-아미노피리딘(98.8 g) 및 *p*-톨루엔설폰산(0.095 g)과 함께 반응기에 넣었다. 반응물을 105 내지 110℃까지 가열하였다; 온도가 증가함에 따라 슬러리는 어두운 균질한 용액이 되었다. HPLC 분석에 따라 화합물 378이 면적 기준으로 2% 이하가 될 때까지 반응은 물의 공비 증류와 함께 이 온도에서 12 내지 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 1-(2-클로로-6-니트로페닐)-N-(피리딘-3-일)메탄아민(화합물 003a)의 톨루엔 용액을 다음 단계로 진행하였다.
- [0621] 트리에틸포스파이트(670.9 g)를 질소 하에 25 내지 30℃에서 화합물 003a의 톨루엔 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 105 내지 110℃까지 20 내지 25시간 동안 가열하거나, HPLC 분석에 따라 화합물 003a가 면적 기준으로 2% 이하가 될 때까지 가열하였다. 이때, 온도를 45 내지 50℃까지 감소시키고, GC 분석에 따라 면적 기준으로 5% 미만이 될 때까지 톨루엔을 50 mbar 진공 하에 증류하였다. 반응물을 25 내지 30℃까지 냉각시키고, 92.7 mL의 이소프로판올을 첨가하였다. 1110 mL의 물을 첨가하기 전에 슬러리를 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 10 내지 15℃까지 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 분리하고, 277.5 mL의 물로 세척하였다. 이어서, 고체를 92.7 mL의 이소프로판올 및 370 mL의 물로 슬러리하고, 여과하고, 370 mL의 물로 세척하였다. KFT에 의한 분석에 따라 수분 함량이 1% 미만이 될 때까지 고체를 50℃에서 진공 하에 건조시켰다. 단계 1 내지 5에 대한 검정 보정 수율은 45 내지 47%였으며, 이는 4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸(화합물 093a)의 98.0 내지 100 중량%에 해당한다.
- [0622] 화합물 093a(56 kg), DMSO(4 V) 및 물(1 V)을 질소 퍼지 하에 반응기에 첨가하였다. 이어서, Pd/C(50 중량% 물, 0.0015 당량), 1,3-비스(디사이클로헥실포스피노)프로판 비스(테트라플루오로보레이트)(0.0030 당량) 및 탄산칼륨(1.5 당량)을 질소 퍼지 하에 첨가하였다. 반응물을 질소로 탈기하고, 압력을 해제하고, 반응기를 130 내

지 135 psi의 일산화탄소로 가압하고, 26시간 동안 100 내지 110℃까지 가열하거나, HPLC 면적% 분석에 의해 093a(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸)가 3% 이하가 될 때까지 가열하였다. 반응 물질을 실온까지 냉각시키고, 5 V 물로 희석한 후 25 내지 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1 V 10% NaOH 수용액을 셀라이트 베드를 통해 여과하기 전에 추가로 15분 동안 교반하면서 첨가하였다. 수성 반응물을 톨루엔(2 x 2.25 V)으로 추출하고, pH가 3 내지 4가 수득될 때까지 분리된 수성 층을 3 N HCl로 산성화하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이때 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산)의 결정을 여과를 통해 분리하고, 물로 세척하고, 일정한 중량(54.4 kg, 93.5%)까지 건조시켰다.

[0623] 실시예 21

[0624] 상기 절차는 화합물 093b(4-브로모-2-(3-피리딜)인다졸)를 사용하여 반복하였다. UHPLC에 의한 분석은 반응 혼합물에 대해 다음과 같은 면적%를 나타냈다: 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산)(93.5%), 화합물 093b(0.3%).

[0625] 실시예 22

[0626] 4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸(화합물 093a)의 제조

[0627] 컬럼 및 응축기(또는 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap))가 장착된 적절한 크기의 반응기에서, 2,6-디클로로벤즈 알데히드(화합물 150)(450 g) 및 *p*-톨루엔설폰산(0.0005 당량)을 5 V 톨루엔에 용해시켰다. 용액을 105 내지 110℃까지 가열하고, 반응이 완료될 때까지(~16시간) 물을 연속적으로 증류하였다. 톨루엔을 증류하고, 생성된 미정제 고체를 0.5 V 이소프로판올 및 2 V 헥산에 현탁시켰다. 슬러리를 실온에서 1시간 동안 교반하고, 고체를 여과를 통해 분리하고, 진공에서 45℃ 이하에서 건조시켰다. 1-(2,6-디클로로페닐)-N-(피리딘-3-일)메탄아민(화합물 086)의 수율은 560 g(86.7%)이었다.

[0628] 화합물 086(100 g)을 실온에서 2 L의 환저 플라스크에서 10 V 메탄올에 용해시켰다. 용액을 0 내지 5℃까지 냉각시키고, 수소화붕소나트륨(0.8 당량)을 1시간에 걸쳐 4회로 분할하여 첨가하였다. 반응은 2시간 내에 완료되었고, 그 후 반응을 20 V의 물로 켄칭하고, 교반하고, 1시간에 걸쳐 실온까지 올렸다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 3 V 물로 세척하고, 진공에서 50℃에서 건조시켜 88.0 g(87%)의 *N*-(2,6-디클로로벤질)피리딘-3-아민(화합물 084)을 얻었다.

[0629] 화합물 084(300 g)를 실온에서 반응기에서 6 V DCM에 용해시켰다. 용액을 교반하면서 0℃까지 냉각시킨 다음, 온도를 0℃로 유지하면서 NaNO₂(1.2 당량) 및 *p*-톨루엔설폰산(1.2 당량)을 각각 4회로 분할하여 첨가하였다. 이어서, 반응물을 실온까지 가온시키고, 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, DCM 용액을 증류하여 건조시켜 갈색 고체 화합물 085(300 g, 90%)를 얻었다.

[0630] 유리 반응 플라스크에서 화합물 085(35.0 g)를 13.5V 메탄올에 용해시켰다. 티오우레아 디옥사이드(3.5 당량)를 첨가하면서 용액을 실온에서 교반하였다. 반응물을 5분 동안 교반한 후 -10℃까지 냉각시켰다. 수산화나트륨(물 중 3 당량의 1 N 용액)을 첨가하고, 반응물을 50℃까지 가온시키고, 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 25 내지 30℃까지 냉각시키고, 15 V 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 여과하고 에틸 아세테이트를 증류하여 30 g의 미정제 샘플의 화합물 3-(1-(2,6-디클로로벤질)하이드라지닐)피리딘(화합물 048) 유리 염기를 얻었다.

[0631] 미정제 화합물 048 유리 염기(18.0 g)를 4 V 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 용액을 15 내지 20℃까지 냉각시키고, 이 온도를 유지하면서 이소프로판올 중 5 당량의 HCl을 천천히 첨가하였다. HCl의 첨가 시 고체가 형성되었다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 고체를 여과를 통해 분리하고 2 V 에틸 아세테이트로 세척하였다. 진공에서 50℃에서 건조시켜 14 g의 048(68%)을 얻었다. 샘플은 UHPLC 분석에 따라 3.0 A%의 아민 부산물로 오염된 ~95.7 면적%의 화합물 048 HCl 염이었다.

[0632] 컬럼 및 방법 정보: Acquity BEH C18(2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm), 이동상 A: 물 중 0.05% 포름산, B: 아세트ونی트릴 중 0.05% 포름산. 시간(분)/%B: 0/10; 0.4/10; 4/100; 6/100; 6.1/10; 7/10. 컬럼 온도 35℃. 유속 0.5 mL/분.

[0633] 화합물 048 HCl 염(15.0 g)을 10 V 디클로로메탄에 현탁시키고, 생성된 슬러리를 5 내지 10℃까지 냉각시켰다. 트리에틸아민(5 당량)을 첨가하고, 용액을 15분 동안 교반한 후 아세트산 무수물(3 당량)을 첨가하였다. 반응을 실온까지 가온시키고, 8시간 동안 교반하였다. 용매를 2 V까지 증류하고, 상기 반응물을 25 내지 30℃까지 냉각시키고, 5 V의 물을 30분에 걸쳐 첨가하면서 이 온도에서 유지하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 3 V

물로 세척한 후 진공에서 50℃에서 건조시켰다. 12.2 g의 *N'*-(2,6-디클로로벤질)-*N'*-(피리딘-3-일)아세트하이드라지드(화합물 083)를 80.2%의 수율로 분리하였다.

[0634] 화합물 083(5.0 g)을 반응기에 넣고, 6 V 톨루엔에 용해시켰다. K_3PO_4 (2.5 당량)를 첨가하고, 슬러리를 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 트랜스-*N,N'*-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(0.5 당량) 및 요오드화구리(0.1 당량)를 첨가하고, 반응물을 95 내지 100℃까지 가열하였다. 반응을 이 온도에서 20시간 동안 교반하고, 그 후 톨루엔을 증류하였다. 5 V의 메탄올을 첨가하고, 반응 온도를 60 내지 65℃까지 올렸다. 반응을 이 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 메탄올을 1 V까지 증류한 다음, 6 V의 물을 첨가하여 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고, 2 V의 물로 세척하여 2.7 g(71.6%)의 화합물 093a를 얻었다.

[0635] 실시예 23

[0636] 4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸(화합물 093a)의 제조

[0637] 2,6-디클로로벤즈알데히드(100 g) 및 아세트하이드라지드(1.05 당량)를 컬럼 및 딥 스타크 트랩이 장착된 반응 플라스크에 첨가하고, 톨루엔(10 V)에 용해시켰다. *p*-TSA(0.0005 당량)를 용액에 첨가하고, 반응은 물의 공비 증류와 함께 90 내지 95℃까지 8시간 동안 가열하였다. 반응물을 40 내지 45℃까지 냉각시키고, 톨루엔을 진공 증류를 통해 ~1 V까지 제거하였다. 헵탄(3 V)을 첨가하여 고체를 침전시키고, 슬러리를 25 내지 30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체 *N*-[(*E*)-(2,6-디클로로페닐)메틸]헵타아민(화합물 197)을 여과하고, 1 V 헵탄으로 세척하고, HPLC 분석에 따라 99.36 면적% 순도로 87.5% 수율로 분리하였다.

[0638] 화합물 197(5 g)을 반응 플라스크에 첨가하고, 메탄올(10 V)에 용해시켰다. 수소화시안화붕소나트륨(2 당량) 및 아세트산(3 V)을 첨가하고, 반응을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 물(20 V) 및 톨루엔(10 V)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 톨루엔(10 V)으로 세척하였다. 유기 층을 합하고, 톨루엔을 진공에서 ~1 V까지 제거하였다. 헵탄(3 V)을 첨가하여 고체 *N'*-[(2,6-디클로로페닐)메틸]아세트하이드라지드(화합물 040)를 침전시키고, 이를 여과하고 헵탄(1 V)으로 세척하였다. 수율: HPLC 분석에 따라 98.07 면적%의 순도로 2.5 g(50%). 중성 추출을 수행하는 대신 포화 Na_2CO_3 을 사용하여 반응물을 pH 8 내지 9로 염기화하여 상기 물질의 최대 70%를 분리할 수 있었다.

[0639] 화합물 040(0.5 g), 3-브로모피리딘(1.0 당량), 트랜스-*N,N'*-디메틸사이클로헥실디아민(0.5 당량) 또는 *N,N'*-디메틸에틸렌디아민(0.5 당량), 요오드화구리(0.3 당량) 및 톨루엔을 질소 하에 반응 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 105 내지 110℃까지 24시간 동안 가열하였다. 이 때 공정 중 검사는 ~ 60 면적%의 1-[4-클로로-2-(3-피리딜)-3H-인다졸-1-일]에탄올(화합물 082) 및 ~ 10%의 화합물 093a를 나타냈다.

[0640] 실시예 24

[0641] 화합물 4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸(화합물 093a)의 제조

[0642] 3-아미노피리딘(20.0 g, 0.213 mol)을 30 mL 아세트니트릴에 용해시켰다. 메탄설폰산(21.4 g, 0.223 mol)을 5 분에 걸쳐 적가하였다. 반응을 2시간 동안 교반하고, 이 때 농후한 베이지색 슬러리가 형성되었다. 고체를 여과를 통해 분리하고, 아세트니트릴(2 x 5 mL)로 세척하고, 진공에서 실온에서 건조시켜 39.24 g의 3-아미노피리딘(화합물 520a)의 메탄설폰산을 얻었다. 질소 하에, 화합물 520a(11.4 g, 0.060 mol)를 설포란(115 mL)에 현탁시켰다. 슬러리를 60℃까지 가열하였다. 2-(브로모메틸)-1-클로로-3-니트로벤젠(화합물 181a)(10.0 g, 0.040 mol)을 넣고, 용액을 110℃의 온도에 도달할 때까지 가열하였다. 반응을 이 온도에서 총 ~20시간 동안 교반하였다. 220 nm의 파장에서 HPLC 면적% 분석은 다음과 같은 반응물 및 생성물 분포를 나타냈다: 21.5% 화합물 520a, 14.6% 2-(브로모메틸)-1-클로로-3-니트로 벤젠(화합물 182a), 47.2%의 양성자화 염의 원하는 생성물 *N*-[(2-클로로-6-니트로페닐)메틸]피리딘-3-아민, 11.1%의 2-클로로-6-니트로페닐)메탄올(화합물 050), 및 3.7%의 화합물 181a.

[0643] 화합물 182a(0.1 g, 0.38 mmol) 및 아연 분진(0.100 g, 1.52 mmol)을 자기 교반바가 장착된 20 mL 설파이드 바이알에 칭량하였다. 테트라하이드로푸란(2 mL)을 첨가하고, 회색 현탁액을 실온에서 교반하였다. 교반이 시작된 직후, 2 mL의 물에 NaOH(0.152 g, 3.80 mmol)를 적가하고, 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 유기 층을 샘플링하고 HPLC로 분석한 것은 화합물 093a가 29%의 *N*-[(2-클로로-6-아미노페닐)메틸]피리딘-3-아민과 함께 71 면적%로 형성되었음을 나타냈다.

[0644] 실시예 25

[0645] 화합물 182의 합성을 위한 3-아미노피리딘 염(화합물 520)의 스크리닝

[0646] 화합물 181a(1.0 당량), 적절한 3-아미노피리딘·HA 염(화합물 520)(1.5 당량), 및 용매를 환저 플라스크에 넣었다. 이어서, 반응물을 나열된 온도까지 가열하고, 변환을 위해 HPLC 분석으로 모니터링하였다. 결과는 표 2에 보고되어 있으며, 여기서 "ND"는 검출되지 않음을 지칭하고, "NR"은 보고되지 않음을 지칭한다.

[0647] [표 2]

항목	용매	HA	온도 (°C)	시간 (h)	182a A%	피리디늄 부산물 A%	050 A%	181a A%
1	ACN	HCl	82.5	22	ND	ND	ND	NR
2	설포란	HCl	90-110	36	48.4	7.4	7.3	13.5+3.3
3	ACN	H ₂ SO ₄	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	설포란	H ₂ SO ₄	90	22	2.8	68.1	2.8	0.3
5	ACN	HCOOH	82.5	2	ND	70.9	0.9	ND
6	설포란	HCOOH	NR	NR	NR	NR	NR	NR
7	ACN	MsOH	82.5	12	60.3	6.4	8.9	9.8
8	설포란	MsOH	110	12.5	47.2	14.5	11.1	3.6
9	ACN	TsOH	82.5	46	19.8	8.4	2.0	15.4
10	설포란	TsOH	110	23	30.5	27.3	5.3	4.3

[0648]

실시예 26

[0649]

[0650] N-[(2-클로로-6-니트로-페닐)메틸]피리딘-3-아민(화합물 182a)의 제조

[0651]

1-(2-클로로-6-니트로페닐)-N-(피리딘-3-일)메탄아민(화합물 003a)(1 g, 3.82 mmol)을 10 mL 메탄올에 용해시켰다. 수소화붕소나트륨(0.145 g, 3.82 mmol)를 거품이 멈출 때까지 고체로서 분할하여 첨가하였다. 이어서, 용액을 환류시 65℃까지 20분 동안 가열하고, 실온까지 냉각시켰다. 물(10 mL)을 첨가하여 오렌지 고체를 침전시키고, 이를 진공 여과로 수집하고, 물(10 mL)로 세척하고, 실온에서 진공에서 건조시켜 0.99 g의 화합물 182a(99%)를 얻었다.

[0652]

실시예 27

[0653]

4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸(화합물 093a)의 제조

[0654]

3-클로로-2-메틸-아닐린(화합물 114a)(1.0 당량) 및 디클로로에탄(20 V)을 질소 하에 플라스크에 넣었다. 물(80 V)에 과산화모노황산칼륨(4.0 당량) 용액을 한 번에 넣고, HPLC가 3-클로로-2-메틸-니트로소벤젠(화합물 115a)에 대한 반응 완료를 나타낼 때까지 반응을 25℃에서 유지하였다. 층을 분리하고, 화합물 116의 디클로로에탄 용액(HPLC에 의해 91.6A%)을 다음 단계로 진행하였다.

[0655]

용기에 화합물 115a의 디클로로에탄 용액에 물(40 V) 및 브롬(1.7 당량)을 넣은 다음, 밀봉하였다. 용기를 70℃까지 가열하고, 4 W 백색 LED 램프를 사용하여 조사하였다. HPLC가 3-클로로-2-(브로모메틸)-니트로소벤젠(화합물 116b)에 대한 반응 완료를 나타낼 때까지 반응을 70℃에서 유지하였다. 층을 분리하고, 화합물 116b의 디클로로에탄 용액(HPLC에 의해 72.2 A%)을 진행시켰다.

[0656]

물(10 V) 및 3-아미노피리디늄 클로라이드(화합물 520b)(2.5 당량)를 화합물 116b의 디클로로에탄 용액에 넣었다. 이어서, 반응을 70℃까지 가열하고, 밤새 유지하였다. 추가로 물(10 V) 및 화합물 520b(0.5 당량)를 넣은 다음, HPLC가 4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸(화합물 093a)에 대한 반응 완료를 나타낼 때까지 반응을 70℃에서 유지하였다. 층을 분리하고, 화합물 093a의 디클로로에탄 용액은 HPLC에 의해 32.0 A%를 나타냈다.

[0657]

실시예 28

[0658]

메틸 2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-4-카복실레이트(화합물 038)의 제조

[0659]

화합물 400(메틸 3-아미노-2-메틸벤조에이트)으로부터 시작하여 실시예 27로부터의 절차를 반복하여 화합물 038을 제조하여 화합물 038의 디클로로에탄 용액(HPLC에 의해 20.0 A%)을 얻었다.

[0660] 실시예 29

[0661] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복사미드(화합물 092)의 제조

[0662] 실온에서 100 mL HEL Hastelloy 압력 반응기에 화합물 093a(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸)(4.98 g, 21.6 mmol), 1,3-비스(사이클로헥실포스포노)프로판 테트라플루오로보레이트(0.1336 g, 0.44 mmol), 탄산칼륨(7.64 g, 55.9 mmol) 및 습윤 Pd/C(0.1278 g, 0.25 몰%)를 넣었다. 이어서, 반응기를 최대 3 bar까지 가압하고 3회 방출하여 질소로 퍼지하였다. 이어서 DMSO(50 mL), 화합물 070(1-메틸사이클로프로판아민)(7.8 mL, 86.4 mmol) 및 펜탄(48 mL)을 주입하였다. 반응기를 60℃까지 가열하고, 펜탄/물 공비혼합물을 퍼지하기 위한 시도로 환기 라인을 열었다. 반응기 시스템을 닫고 질소로 3회 다시 퍼지한 후, 일산화탄소로 퍼지하였다. 이어서, 반응기를 일산화탄소로 ~ 100 내지 120 psi까지 가압하고, 200 rpm에서 교반하면서 110℃까지 가열하였다. 이러한 조건 하에 20시간 동안 교반을 계속한 다음, 반응기를 실온까지 냉각시키고, IPC 샘플링을 위해 질소로 퍼지하였다. UHPLC에 의한 분석은 다음과 같은 면적%를 나타냈다: 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산)(4.04 RRT, 7.8%), 화합물 092(4.99 RRT, 85.6%), 화합물 093a(9.00 RRT, 0.56%). RRT = 상대적 체류 시간.

[0663] 실시예 30

[0664] 상기 절차는 Pd/C(0.15 몰%)를 사용하여 화합물 093b(4-브로모-2-(3-피리딜)인다졸)를 사용하여 반복하였다. UHPLC에 의한 분석은 반응 혼합물에 대해 다음과 같은 면적%를 나타냈다: 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산)(4.04 RRT, 8.3%), 화합물 092(4.99 RRT, 87.9%). RRT = 상대적 체류 시간.

[0665] 실시예 31

[0666] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복사미드(화합물 092)의 제조

[0667] 실온에서 600 mL 파르(Parr) 압력 반응기에 화합물 093a(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸)(41.35 g, 180.0 mmol), 1,3-비스(사이클로헥실포스포노)프로판 테트라플루오로보레이트(0.661 g, 1.08 mmol), 삼염기성 인산칼륨(43.96 g, 207.05 mmol) 및 무수 Pd/C(0.575 g, 0.30 몰%)를 넣었다. 이어서, 반응기를 최대 3 bar까지 가압하고 3회 방출하여 질소로 퍼지하였다. 이어서, DMSO(300 mL) 및 화합물 070(13.44 g, 189.04 mmol)을 주입하였다. 이어서, 반응기를 일산화탄소로 75 psi까지 가압하고, 200 rpm에서 교반하면서 110℃까지 가열하였다. 이러한 조건 하에 8시간 동안 교반을 계속한 다음, 반응기를 실온까지 냉각시키고, IPC 샘플링을 위해 질소로 퍼지하였다. UHPLC에 의한 분석은 다음과 같은 면적%를 나타냈다: 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산)(4.04 RRT, 5.4%), 화합물 092(4.99 RRT, 91.8%), 화합물 093a(9.00 RRT, 0.30%). RRT = 상대적 체류 시간. 전형적인 반응 수율은 촉매 잔류물을 여과하고 물을 반응매로서 사용하여 DMSO로부터 재결정한 후 ~ 78%이다.

[0668] 실시예 32

[0669] 파트 A.

[0670] 화합물 093a(4.6 g, 1.0 당량), 10 중량% Pd/C, 1,3-비스(사이클로헥실포스포노)프로판 테트라플루오로보레이트(Pd:리간드 2:1), 염기(들), 화합물 070(4 당량), 및 DMSO(10 내지 11 V)를 질소로 퍼지한 다음, CO(100 psi)로 가압 한 반응기에 넣었다. 이어서, 반응물을 110℃까지 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 HPLC 면적% 분석을 사용하여 분석하였고, 결과를 표 3에 보고하였다.

[0671] [표 3]

염기	염기 당량	Pd 몰%	리간드 몰%	전환 면적%	061 면적%	092 면적%	기타 면적%
Bu3N	1.5	0.21%	0.52%	19.5%	18.50%	37.1%	41.3%
Et3N	3	0.41%	0.82%	33.4%	7.80%	45.6%	43.9%
t-BuOK	1.5	0.21%	0.52%	100.0%	4.40%	0.0%	96.0%
KOAc	1.5	0.21%	0.52%	58.7%	45.10%	26.6%	25.6%
Al(OH)3	1.5	0.21%	0.52%	59.6%	8.00%	32.6%	55.0%
Cs2CO3	1.5	0.21%	0.52%	95.0%	86.40%	11.9%	1.4%
Na3PO4	1.5	0.21%	0.52%	43.7%	15.60%	59.3%	19.1%
Na2HPO4	1.5	0.21%	0.52%	44.2%	6.50%	41.5%	48.0%
Na3PO4 및 Na2HPO4 (3:1)	2	0.40%	0.80%	99.0%	26.90%	72.9%	0.3%
K3PO4	1.5	0.40%	0.82%	99.6%	16.00%	77.5%	2.7%
K3PO4 및 K2HPO4 (3:1)	2	0.40%	0.80%	99.7%	13.40%	74.9%	11.4%
K3PO4 및 K2HPO4 (3:1)	2	0.20%	0.40%	89.7%	15.90%	75.1%	8.5%

[0672]

[0673]

파트 B

[0674]

화합물 093a(4.6 g, 1.0 당량), 10 중량% Pd/C(0.41 몰%), 1,3-비스(사이클로헥실포스피노)프로판 테트라플루오로보레이트(Pd:리간드 2:1), K₃PO₄:K₂HPO₄(3:1, 2 당량), 화합물 070(4 당량), 및 용매(10 V)를 질소로 퍼지한 다음, CO(100 psi)로 가압한 반응기에 넣었다. 이어서, 반응물을 110℃까지 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 HPLC 면적% 분석을 사용하여 분석하였고, 결과를 표 4에 보고하였다.

[0675]

[표 4]

용매	전환 면적%	061 면적%	092 면적%	기타 면적%
디글림	19.7%	58.5%	8.6%	32.9%
디옥산	16.9%	58.3%	23.2%	20.0%
아세토니트릴	83.6%	24.4%	54.2%	22.3%
DMF	72.6%	14.1%	63.8%	23.1%
DMAc	32.4%	37.3%	8.6%	55.2%
설포란	99.8%	7.9%	55.3%	50.8%
DMSO	99.7%	6.9%	85.3%	7.3%

[0676]

[0677]

실시에 33: 화합물 092를 형성하기 위한 아미노카보닐화 반응에서 CO 분압이 화합물 093의 소모율에 미치는 영향

[0678]

화합물 093(5.74 g, 1.0 당량), 10 중량% Pd/C로 넣은 Pd(0.3 몰%), 1,3-비스(사이클로헥실포스피노)프로판 테트라플루오로보레이트(리간드: Pd 2:1), H₃PO₄ 염기(1.2 당량), 화합물 070(1.5 당량) 및 DMSO(7.3 V)를 질소로 퍼징하고 CO로 퍼징한 다음, CO로 원하는 압력까지 가압한 반응기에 넣었다. 이어서, 반응물을 110℃까지 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. CO 가스 흡수량을 측정하여 각 반응의 속도와 전환율을 시간의 함수로서 결정하였다. 소모된 CO의 양과 5.1시간에서의 반응 전환율은 각 반응에 대해 표 5에 나타낸다. 이어서, 20시간에서의 최종 반응물을 HPLC 면적% 분석을 사용하여 분석하였으며, 결과를 표 6에 보고하였다. 데이터는 CO 압력 또는

속도에 관계없이 완전 전환 시 반응 선택도가 거의 동일하다는 것을 보여준다.

[표 5] 5.1시간에서의 소모된 CO 및 반응 전환율

CO 압력, psig	소모된 CO, mmol	반응 전환율, %
25	24.6	98.4%
50	17.7	70.8%
100	14.8	59.2%
180	7.0	28.0%

[표 6] 20시간에서의 전환율 및 선택도

CO 압력, psig	전환 면적%	061 면적%	092 면적%	기타 면적%
25	99.7%	9.2%	88.9%	1.9%
50	99.7%	7.3%	90.9%	1.8%
100	99.4%	8.4%	89.7%	1.9%
180	90.0%	12.2%	85.1%	2.7%

실시예 34

메틸 2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실레이트(화합물 038)의 제조

실온에서 100 mL HEL Hastelloy 압력 반응기에 화합물 093a(4-클로로-2-93-피리딜)인다졸(4.00 g, 0.015 mol), 1,3-비스(사이클로헥실포스피노)프로판 테트라플루오로보레이트(0.106 g, 0.17 mmol), 인산나트륨(4.28 g, 0.026 mol), 및 아세트산팔라듐(0.0195 g, 0.087 mmol)을 넣었다. 이어서, 반응기를 최대 3 bar까지 가압하고 3회 방출하여 질소로 퍼지하였다. 이어서, 자일렌(36.4 mL) 및 메탄올(8.5 mL)을 주입하였다. 반응기 시스템을 닫고 질소로 3회 다시 퍼지한 다음, 일산화탄소로 퍼지하였다. 이어서, 반응기를 일산화탄소로 ~ 60 psi까지 가압하고, 800 rpm에서 교반하면서 140℃까지 가열하였다. 게이지 압력은 ~ 75 psi였다. 이러한 조건 하에 20시간 동안 교반을 계속한 다음, 반응기를 실온까지 냉각시키고, IPC 샘플링을 위해 질소로 퍼지하였다. UHPLC에 의한 분석은 다음과 같은 면적%를 나타냈다: 화합물 061(2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산)(4.04 RRT, 5.6%), 화합물 038(7.06 RRT, 91.3%), 화합물 093a(4-클로로-2-(3-피리딜)인다졸)(9.00 RRT, 0.3%). RRT = 상대적 체류 시간.

실시예 35

메틸 2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실레이트(화합물 038)의 제조 및 동일 반응계에서 2-(3-피리딜)인다졸-4-카르복실산(화합물 061)으로의 전환

질소 하에 건조 반응기에 4-브로모-2-(3-피리딜)-인다졸(화합물 93b)(25.59 kg, 1.0 당량), o-자일렌(6 V), 메탄올(1.5V) 및 트리에틸아민(1.01 V)을 넣은 다음, 반응물을 질소로 탈기하였다. 이어서, 아세트산팔라듐(2.0 몰%) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐(4 몰%)을 넣고, 반응을 질소로 추가로 탈기시켰다. 이어서, 반응기를 CO(60 내지 70 psi)로 가압하고, HPLC 분석에 따라 화합물 038에 대한 반응이 완료될 때까지 75℃까지 가열하였다. HPLC에 의한 분석은 다음과 같은 A%를 나타냈다: 화합물 93(0.22 A%), 화합물 38(95.55 A%) 및 화합물 061(0.64 A%). 이어서, 반응물을 대기압으로 되돌리고 질소로 퍼지하였다. 수성 NaOH(3 N, 9 V)를 첨가한 다음, 화합물 061에 대한 반응 완료를 HPLC 분석으로 확인될 때까지 반응물을 80℃까지 가열하였다. HPLC에 의한 분석은 다음과 같은 A%를 나타냈다: 화합물 061(95.04 A%). 활성탄(2.95 kg)을 반응물에 넣고, 반응을 셀라이트 베드(14.79 kg)를 통해 여과하고, 셀라이트 베드를 물(5.0 V)로 세척하였다. 유기 층과 수성 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(5 V)와 톨루엔(10 V)의 혼합물로 세척하였다. 수성 층을 진한 염산을 사용하여 pH 3으로 산성화한 다음, 추가의 물(5 V)을 넣었다. 이어서, 수성 층을 여과하고, 고체를 건조시켜 화합물 61(14.0 kg)을 얻었다. 추가의 화합물 061을 유기 층과 셀라이트 베드로부터 회수하여 총 20.5 kg의 화합물 061을 얻었다.

- [0689] 실시예 36
- [0690] 메틸 2-(피리디닐)-인다졸-4-카르복실레이트(화합물 038)의 제조
- [0691] 2-(3-피리디닐)인다졸-4-카르복실산(화합물 061)(7 g) 및 메탄올(14.3 V)을 질소 하에 플라스크에 넣었다. 황산(3.0 당량)을 2분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응을 60℃까지 가열하고, HPLC가 활성화 완료를 나타낼 때까지 그 온도에서 유지하였다. 이어서, 반응을 0℃까지 냉각시켰다. 이어서, 중탄산나트륨 수용액(194 mL, 5 중량%)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 여과액으로 세척하였다. 고체를 진공 하에 90℃에서 건조시켜 미정제 화합물 038을 황갈색 고체(10 g, 95.6 A%)로서 얻었다.
- [0692] 실시예 37
- [0693] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092)의 제조
- [0694] 2-(3-피리디닐)인다졸-4-카르복실산(5.0 g)(화합물 061), 염화토실(1.2 당량), 및 아세트니트릴(15 V)을 질소 하에 교반하면서 재킷형 반응기에 넣었다. 반응물을 80℃까지 가열하였다. 이어서, N-메틸이미다졸(2.0 당량)을 5분에 걸쳐 반응물에 천천히 넣었다. HPLC가 활성화 완료를 나타낼 때까지 반응을 80℃에서 유지하였다. 이어서, 1-메틸사이클로프로판아민(화합물 070)(1.2 당량)을 5분에 걸쳐 반응물에 천천히 넣었다. HPLC가 화합물 092에 대한 반응 완료를 나타낼 때까지 반응을 80℃에서 유지하였다. 이어서, 물(10 V)을 10분에 걸쳐 천천히 첨가하고, 반응물을 80℃로 돌아갈 때까지 가열하였다. 이어서, 슬러리를 여과하고, 여과액으로 세척하고, 물(2 x 10 V)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 60℃에서 건조시켜 화합물 092를 회백색 고체(4.52 g, 95.1 중량%, 70.3% 수율)로서 얻었다.
- [0695] 실시예 38
- [0696] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092)의 제조
- [0697] 메틸 2-(피리딘-3-일)-2H-인다졸-4-카르복실레이트(화합물 038)(200 mg), THF(10 V), 및 1-메틸사이클로프로판아민(화합물 070)(2.5 당량)을 질소 하에서 교반하면서 건조 플라스크에 넣었다. 반응물을 0℃까지 냉각시켰다. 이어서, 반응 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 이소프로필 마그네슘 클로라이드(2.0 당량)를 5분에 걸쳐 천천히 넣었다. 이어서, 반응을 0℃에서 4시간 동안 유지하였다. 이어서, 물(5 V)을 5분에 걸쳐 천천히 첨가한 후 추가의 물(15 V)을 첨가하고, 반응물을 23℃에서 10분 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 물(3 x 15 V)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 80℃에서 건조시켜 화합물 092를 밝은 황색 고체(200 mg, 98 A%, 86.6% 수율)로서 얻었다.
- [0698] 실시예 39
- [0699] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092)의 제조
- [0700] 파트 A. 2-(3-피리디닐)인다졸-4-카르복실산(25 g)(화합물 061), 톨루엔(5 V) 및 촉매(0.05 당량)를 질소 하에 교반하면서 재킷형 반응기에 넣었다. 염화티오닐(1.25 당량)을 반응물에 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 85 내지 90℃까지 가열하고, HPLC에 의해 반응이 완료될 때까지 유지하였다. 톨루엔(2 V)을 진공(~ 300 torr) 하에 85 내지 90℃에서 증류 제거하였다. 반응물을 40℃까지 냉각시키고, 신선한 톨루엔(3 V)을 반응물에 넣었다. 일부 경우에, 1 V 톨루엔을 대체하여 N-메틸-2-피롤리돈(1 V)을 넣었다.
- [0701] 파트 B. 톨루엔(2 V) 중 1-메틸사이클로프로판아민(1.2 당량)(화합물 070) 용액을 파트 A로부터의 반응물에 적가하고, 20분 동안 교반하였다. 이어서, 염기를 반응물에 적가한 후, 반응물을 60 내지 65℃까지 가열하였다. HPLC 분석에 의해 반응이 완료되었음을 나타낼 때까지 반응을 이 온도에서 유지하였다. N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092)의 수율은 HPLC 중량% 분석에 의해 결정되었으며 표 7에 나타난다.

[0702] [표 7]

실험	촉매	톨루엔 (V)	NMP (V)	염기	염기 (당량)	화합물 092 수율 (%)
1	DMF	7	1	TEA	1.7	89
2	DMF	7	1	피리딘	3.2	89
3	DMF	7	1	DIPEA	2.2	93
4	DMF	8	0	DIPEA	2.2	93
5	피리딘	8	0	DIPEA	2.2	93

[0703]

[0704] 실시예 40

[0705] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092) 형태 A의 제조

[0706] 파트 A. 2-(3-피리디닐)인다졸-4-카르복실산(100 g)(화합물 061), 톨루엔(5 V) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(0.05 당량)를 질소 하에 교반하면서 재킷형 반응기에 넣었다. 염화티오닐(2 당량)을 반응물에 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 70 내지 75℃까지 가열하고, HPLC에 의해 반응이 완료될 때까지 유지하였다. 반응물을 40 내지 50℃까지 냉각시키고, 톨루엔을 1 V가 남을 때까지 진공 하에 증류 제거하였다. 추가의 톨루엔(2 V)을 넣고, 1 V까지 증류하여 임의의 남은 염화티오닐을 제거하였다. 헵탄(2 V)을 넣고, 1 V가 남을 때까지 증류하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 추가의 헵탄(5 V)을 넣었다. 슬러리를 N₂ 블랭킷 하에 여과하고, 산 염화물 반응 생성물(화합물 930) 습식 케이크를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0707]

파트 B. 파트 A의 산 염화물, 아세트니트릴(14 V) 및 *N*-메틸피롤리돈(1 V)을 질소 하에 교반하면서 재킷형 반응기에 넣었다. 이어서, 1-메틸사이클로프로판아민(1.2 당량)(화합물 070)을 반응물에 천천히 넣었다. 마지막으로, 온도를 40℃ 미만으로 유지하면서 트리에틸아민(2.1 당량)을 반응물에 천천히 넣었다. 반응물을 60 내지 65℃까지 가열하고, HPLC가 화합물 092에 대한 반응 완료를 나타낼 때까지 유지하였다. 아세트니트릴을 진공 하에 50℃ 미만에서 ~3 V까지 증류 제거하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, *N*-메틸피롤리돈(2 V)을 넣었다. 반응물을 95 내지 100℃까지 가열하고, 10분 동안 유지하고, 90℃까지 냉각시키고, 15분 동안 유지한 다음, 3 중량% N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092) 씨드를 넣었다. 물(2.5 V)을 90℃에서 3시간에 걸쳐 넣었다. 슬러리를 5시간에 걸쳐 20℃까지 냉각시키고, 20분 동안 교반하고, 여과하고, 물(4.5 V)로 세척하였다. 고체를 60℃에서 건조시켜 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092)를 회백색 고체(106.5 g, 97.4 중량%, 84.9% 수율)로서 얻었다. 고체는 다형체 형태 A로서 확인되었다.

[0708] 실시예 41

[0709] N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092) 형태 B의 제조

[0710] 파트 A. 2-(3-피리디닐)인다졸-4-카르복실산(15 g)(화합물 061), 톨루엔(15 V) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(0.1 V)를 질소 하에 교반하면서 250 mL의 다중구 환적 플라스크에 넣었다. 염화티오닐(2 당량)을 반응물에 천천히 넣었다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 70 내지 75℃까지 가열하고, HPLC에 의해 반응이 완료될 때까지 유지하였다. 반응물을 40 내지 50℃까지 냉각시키고, 톨루엔을 진공 하에 증류 제거하였다. 신선한 톨루엔(3 V)을 넣고 다시 증류하였다. 신선한 톨루엔(3 V)의 세 번째 충전물을 첨가하고 증류 제거하였다. 반응물을 40 내지 45℃까지 냉각시키고, *N*-메틸피롤리돈(1 V)을 넣었다. 반응물을 증류하여 남은 톨루엔의 대부분을 제거하였다. 이어서, 반응물을 25 내지 30℃까지 냉각시키고 아세트니트릴(14 V)을 넣은 후, 1-메틸사이클로프로판아민(1.2 당량)(화합물 070)을 반응물에 천천히 첨가하였다. 마지막으로, 트리에틸아민(2 당량)을 반응물에 천천히 넣었다. 반응물을 60 내지 65℃까지 가열하고, HPLC가 화합물 092에 대한 반응의 완료를 나타낼 때까지 유지하였다. 아세트니트릴을 진공 하에 50℃ 미만에서 ~3 V까지 증류 제거하였다. 반응물을 25 내지 30℃까지 냉각시켰다. 1% NaOH 수용액(10 V)을 반응물에 넣고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하여 고체를 수집하고 물(5 V)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 45 내지 50℃에서 건조시켜 N-(1-메틸사이클로프로필)-2-(3-피리디닐)-2H-인다졸 4-카르복사미드(화합물 092)를 회백색 고체(14.5 g, 98.8 중량%, 78.3% 수율)로서 얻었다. 고체는 다형체 형태 B로

서 확인되었다.

[0711] 실시예 42

[0712] 단결정 X선 회절에 의한 결정질 화합물 092 형태 A의 제조 및 분석

[0713] 화합물 092(109.1 mg)의 고체를 약 72℃에서 교반하면서 EtOH(4 mL)와 합하고, 생성된 슬러리를 약 72 내지 73℃에서 교반하도록 두었다. 약 1일 후, 샘플에서 대량의 고체를 양압 여과로 분리하였다. 일부 고체는 여과 후 원래 바이알에 남아 있었고 이로부터 단결정을 추려내고 분석하였다. $0.55 \times 0.04 \times 0.03 \text{ mm}^3$ 의 대략적인 치수를 갖는 무색 침상형을 무작위 배향으로 중합체 루프에 장착하였다. 예비 검사 및 데이터 수집은 구리 애노드 마이크로포커스 밀봉 X선 튜브($\text{Cu } K\alpha \text{ } \lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) 및 Dectris Pilatus3 R 200K 하이브리드 픽셀 어레이 검출기가 장착된 Rigaku SuperNova 회절계에서 수행하였다. 형태 A는 화합물 092의 무수/비용매화 형태이다. 화합물 092 형태 A에 대한 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터를 표 8에 나타낸다.

[0714] [표 8]

실험식	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$
화학식 중량 (g mol^{-1})	292.34
온도 (K)	299.8(4)
파장 (Å)	1.54184
결정 시스템	단사정계
공간군	$P2_1$
단위 셀 파라미터 $a = 11.2344(3) \text{ \AA}$ $b = 4.98046(11) \text{ \AA}$ $c = 13.0556(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 91.803(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
단위 셀 부피 ($\text{\AA}^3$)	730.13(3)
셀 식 단위, z	2
계산된 밀도 (g cm^{-3})	1.330
흡수 계수 (mm^{-1})	0.694
$F(000)$	308
결정 크기 (mm^3)	$0.55 \times 0.04 \times 0.03$
셀 측정에 사용된 반사	1774
셀 측정을 위한 θ 범위	$3.9240^\circ - 77.2770^\circ$
수집된 총 반사	3167
지수 범위	$-14 \leq h \leq 14; -4 \leq k \leq 6; -16 \leq l \leq 15$
데이터 수집을 위한 ϑ 범위	$\vartheta_{\min} = 3.387^\circ, \vartheta_{\max} = 77.736^\circ$
$\theta_{\max}$ 에 대한 완전성	94.5%
θ_{full} 에 대한 완전성 = 67.684°	99.7%
흡수 보정	다중-스캔
투과 계수 범위	0.829–1.000

[0715]

투과 계수 범위	0.829–1.000
정제 방법	F^2 에 대한 전체 행렬 최소제곱
독립 반사	2044 [$R_{\text{int}} = 0.0296$, $R_{\sigma} = 0.0499$]
반사 [$I > 2\sigma(I)$]	1809
반사 / 제약 / 파라미터	2044 / 1 / 263
F^2 에 대한 적합도	$S = 1.01$
최종 잔차 [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0381$, $R_w = 0.0971$
최종 잔차 [모든 반사]	$R = 0.0442$, $R_w = 0.1012$
가장 큰 차이 피크 및 홀 ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0.137, -0.178
최대/평균 이동/표준 불확실성	0.000 / 0.000

[0716]

[0717]

실시예 43

[0718]

단결정 X선 회절에 의한 결정질 화합물 092 형태 B의 제조 및 분석

[0719]

화합물 092(102.6 mg)의 고체를 약 72 내지 73°C에서 교반하면서 ACN(4 mL)과 합하고, 생성된 슬러리를 약 72 내지 73°C에서 교반하도록 두었다. 1일 후, 샘플의 고체를 양압 여과로 단리하고, 따뜻한 여과액을 실험실 벤치에 직접 배치하여 실온까지 냉각시켰다. 실온에서 6일 동안 방치한 후, 투명한 액체, 및 얇은 침상형의 구형체(spherulite)로 구성된 백색 고체가 관찰되었다. 침상형을 추려내고 분석하였다. 대략적인 치수가 $0.31 \times 0.03 \times 0.02 \text{ mm}^3$ 인 무색 침상형을 무작위 방향으로 중합체 루프에 장착하였다. 예비 검사 및 데이터 수집은 구리 애노드 마이크로포커스 X선 튜브($\text{Cu K}\alpha 1 = 1.54184 \text{ \AA}$) 및 Dectris Pilatus3 R 200K 하이브리드 픽셀 어레이 검출기가 장착된 Rigaku SuperNova 회절계에서 수행되었다. 형태 B는 화합물 092의 무수/비용매화 형태이다. 화합물 092 형태 B에 대한 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터를 표 9에 나타낸다.

[0720] [표 9]

실험식	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O
화학식 증량 (g mol ⁻¹)	292.34
온도 (K)	299.6(4)
파장 (Å)	1.54184
결정 시스템	사방정계
공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
단위 셀 파라미터 $a = 5.05866(12) \text{ Å}$ $b = 11.2486(3) \text{ Å}$ $c = 25.5418(8) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
단위 셀 부피 (Å ³)	1453.40(7)
셀 식 단위, Z	4
계산된 밀도 (g cm ⁻³)	1.336
흡수 계수 (mm ⁻¹)	0.698
F(000)	616
결정 크기 (mm ³)	0.31 × 0.03 × 0.02
셀 측정에 사용된 반사	2011
셀 측정을 위한 ϑ 범위	4.2980°–74.9370°
수집된 총 반사	4550
지수 범위	$-6 \leq h \leq 6$; $-14 \leq k \leq 14$; $-31 \leq l \leq 15$
데이터 수집을 위한 ϑ 범위	$\vartheta_{\min} = 4.295^\circ$, $\vartheta_{\max} = 77.364^\circ$
$\theta_{\max}$ 에 대한 완전성	96.8%
θ_{full} 에 대한 완전성 = 67.684°	99.8%
흡수 보정	다중-스캔
투과 계수 범위	0.780–1.000

[0721]

정제 방법	F^2 에 대한 전체 행렬 최소제곱
독립 반사	2683 [$R_{\text{int}} = 0.0280$, $R_\sigma = 0.0450$]
반사 [$I > 2\sigma(I)$]	2171
반사 / 제약 / 파라미터	2683 / 0 / 263
F^2 에 대한 적합도	$S = 1.04$
최종 잔차 [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0373$, $R_w = 0.0845$
최종 잔차[모든 반사]	$R = 0.0514$, $R_w = 0.0916$
가장 큰 차이 피크 및 홀 (e Å ⁻³)	0.150, -0.186
최대/평균 이동/표준 불확실성	0.000 / 0.000

[0722]

[0723] 실시예 44

[0724] 다형체 형태 식별을 위한 화합물 092의 X선 분말 회절 특성 분석

[0725] 분말 X선 회절을 사용하여 화합물 092의 다양한 샘플의 결정상(crystalline phase)을 식별하였다. X선 회절 패턴은 Optix 긴 미세-초점 공급원을 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하여 PANalytical X'Pert PRO MPD 또는 PANalytical Empyrean 회절계로 수집하였다. 타원형 경사 다층 거울(elliptically graded multilayer mirror)을 사용하여 Cu K α X선을 시편을 통해 검출기 상에 초점을 맞췄다. 분석 전에, 규소 시편(NIST SRM 640e)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증 위치와 일치하는지 확인하였다. 샘플의 시편을 3 μ m 두께의 필름 사이에 끼우고 투과 기하학에서 분석하였다. 빔-스톱(beam-stop), 짧은 산란 방지 확장(short antiscatter extension) 및 산란방지 나이프 에지(antiscatter knife edge)를 사용하여 공기에 의해 생성되는 배경을 최소화하였다. 입사 빔과 회절 빔에 대한 솔러 슬릿(soller slit)을 사용하여 축방향 발산(axial divergence)으로부터 확장을 최소화하였다. 회절 패턴은 시편으로부터 240 mm 떨어진 곳에 위치한 스캐닝 위치-감지 검출기(X'Celerator) 및 데이터 수집기 소프트웨어 v. 5.5를 사용하여 수집하였다.

[0726] 회절 최대값은 소프트웨어에 의해 생성된 X선 회절도에서 식별되었다. 화합물 092의 다형체 A에 대한 2 θ 회절 최대값의 특징적인 하위세트가 표 1에 제시되어 있다. 화합물 092의 다형체 B에 대한 2 θ 회절 최대값의 특징적인 하위세트가 표 2에 제시되어 있다. 화합물 092의 다형체 A와 다형체 B에 대한 X선 회절 패턴은 서로 명확하게 다르기 때문에, 알려지지 않은 다형체 형태의 샘플의 다형체 형태는 특징적인 2 θ X선 최대값을 표 1과 표 2에 각각 나타낸 특징적인 2 θ 최대값과 비교하여 쉽게 결정할 수 있었다.

[0727] 화합물 092 형태 A에 대한 X선 분말 회절(XRPD) 다이어그램을 도 1에 나타낸다. 화합물 092 형태 B에 대한 XRPD 다이어그램을 도 2에 나타낸다.

[0728] [표 10] 화합물 092의 다형체 형태 A에 대한 특징적인 2 θ X선 최대값(° 단위)

2 θ
7.9
13.6
15.5
17.4
20.4
21.7
22.4
27.2
28.2
34.0

[0729]

[0730] [표 11] 화합물 092의 다형체 형태 B에 대한 특징적인 2θ X선 최대값(° 단위)

2θ
8.6
13.1
13.9
16.0
17.2
20.5
20.9
22.4
26.0
29.1

[0731]

[0732] 실시예 45

[0733] 화합물 092에 대한 안정한 다형체 형태 스크린

[0734] 다양한 조건에서 안정한 형태를 확인하기 위해 슬러리 실험을 수행하였다. 이들 실험에서는, (형태 A + 소량의 형태 B로 출발하여) 과량의 용해되지 않은 고체를 함유하는 다양한 용매에서 포화 용액을 장기간 동안 교반하였다. 실온(RT) 및 2 내지 8℃에서 슬러리를 전형적으로 대략 2주 동안 수행하였고, 72 내지 73℃에서 슬러리를 분해 가능성을 최소화하기 위해 더 짧은 기간(1일) 동안 교반하였다. 거의 모든 슬러리에서 형태 B 성분이 형태 A로 전환되어 2℃ 내지 73℃에서는 형태 A가 형태 B보다 더 안정적임을 나타낸다. 결과는 표 12에 나타내며, 여기서 시간 및 온도는 대략적이다.

[0735] [표 12]

용매	조건	관찰	최종 형태 (XRPD 결과)
아세톤	RT, 13 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A (습기 분석)
ACN	72-73 °C, 1 일	불투명한 회백색 현탁액, 용액 위 벽에 밝은 갈색과 회백색 고체가 약간 있음; 미립자 및 응집물, B/E	형태 A + 소량의 형태 B
DCM	RT, 13 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A (습기 분석)
DMF	RT, 13 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A (습기 분석)
EtOH	RT, 13 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A (습기 분석)
	72-73 °C, 1 일	투명한 용액, 용액 위 벽에 회백색 및 밝은 갈색 고체; 얇은 침상형 및 응집물	형태 A
IPA	RT, 13 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A (습기 분석)
	72-73 °C, 1 일	약간 흐린 용액, 용액 위 벽에 밝은 갈색 고체; 작은 침상형, 응집물, 및 미립자	형태 A + 매우 소량의 형태 B
MEK	RT, 13 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A (습기 분석)

[0736]

	72-73 °C, 1 일	불투명한 회백색 현탁액; 작은 침상형	형태 A
MeOH	RT, 13 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A (습기 분석)
	2-8 °C, 14 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A

[0737]

[0738] 실시예 46

[0739] 화합물 092 형태 A 및 형태 B 상호전환 연구

[0740] 무수/비용매화 형태 A 및 B의 상대적 열역학적 안정성은 2 내지 8°C, 실온(RT) 및 71 내지 72°C에서 상호전환(경쟁적) 슬러리를 통해 연구되었다. 이러한 슬러리에서, 주어진 용매 시스템을 명시된 온도에서 화합물 092(형태 A + 소량의 형태 B)로 사전 포화시키고, 액상의 일부를 상대적으로 동일한 양의 형태 A 및 형태 B를 함유하는 고체의 혼합물로 여과하였다. 2 내지 8°C 및 실온에서의 상호전환 슬러리를 22일 동안 교반한 반면, 71 내지 72°C에서 슬러리를 더 짧은 기간(2 내지 4일) 동안 교반하였다. 거의 모든 경쟁적 슬러리는 형태 A로 전환되었

음을 나타내었고, 이는 형태 A가 2℃ 내지 72℃의 열역학적으로 안정적인 형태임을 나타낸다. 결과는 아래 표 13에 보고되어 있으며, 여기서: 각 슬러리에 대한 액상은 받은 그대로의 형태 A + 소량의 형태 B를 사용하여 사전 포화시켰고; 용매 비율은 V/V이고; 수분 활성 값은 실온에서 UNIFAC 계산기를 사용하여 계산되었고; 시간 및 온도는 대략적이다.

[표 13]

출발 물질/ 형태	용매	조건	관찰	최종 형태 (XRPD 결과)
형태 A + 형태 B	THF	2-8℃, 22 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A + 형태 B
		RT, 22 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A + 매우 소량의 형태 B
	EtOH	RT, 22 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A
		71-72℃, 2 일	불투명한 황갈색 현탁액; 미립자 및 침상형	형태 A
	NMP/물 80:20 (a_w 0.39)	2-8℃, 22 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A
		RT, 22 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A
		71-72℃, 2 일	불투명한 황갈색 현탁액; 미립자 및 침상형 (습한 페이스트로서 단리됨)	형태 A (습기 분석)
	NMP/물 3:97 (a_w 0.99)	RT, 22 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A + 형태 B
		71-72℃, 4 일	불투명한 회백색 현탁액; 미립자	형태 A + 소량의 형태 B

본 서면 설명은 최상의 모드를 포함하여 본 발명을 개시하기 위해 실시예들을 사용하며, 또한 당업자가 임의의 장치 또는 시스템을 제작 및 사용하고 임의의 통합된 방법을 수행하는 것을 포함하여 본 발명을 실시할 수 있도록 한다. 본 발명의 특허 가능한 범위는 청구범위에 의해 정의되며, 당업자에게 발생하는 다른 실시예들을 포함할 수 있다. 이러한 다른 실시예들은, 청구항의 문자 언어와 상이하지 않은 구조적 요소를 갖거나, 청구항의 문자 언어와 실질적인 상이하지 않은 동등한 구조적 요소를 포함하는 경우, 청구항의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

"a" 또는 "an" 개체라는 용어는 해당 개체 중 하나 이상을 지칭한다는 점에 유의해야 하고; 예를 들어, "용매 시스템"은 하나 이상의 용매 시스템을 나타내는 것으로 이해된다. 따라서, 용어 "a", "an", "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본원에 상호교환적으로 사용될 수 있다.

사용된 수치(예컨대, 제한 없이 온도, 농도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어졌지만, 일부 실험적 오류 및 편차가 설명될 수 있다.

본 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 문맥상 달리 요구하는 경우를 제외하고는 단어 "포함하다(comprise)", "포

함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"은 비배타적인 의미로 사용된다. 본원에 설명된 실시양태 및 양태는 실시양태 및 양태를 "주로 포함하는", "이로 이루어진" 및/또는 "이로 본질적으로 이루어진" 것을 포함하는 것으로 이해된다.

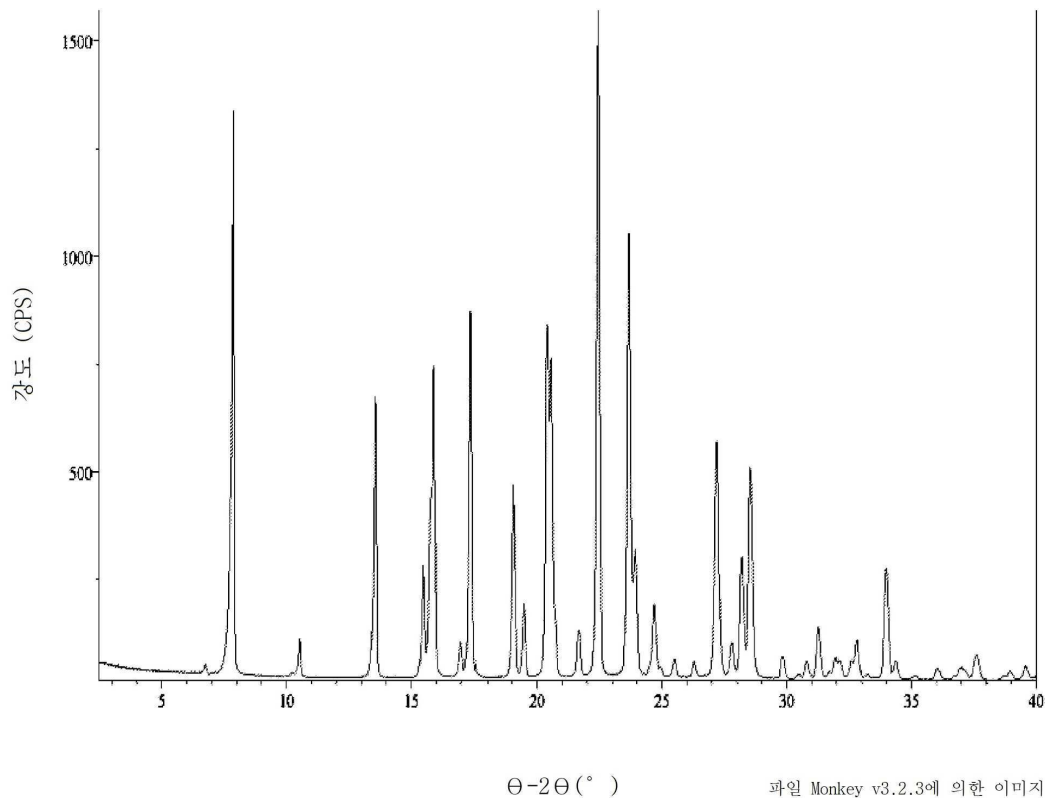
[0747] 본원에 사용된 바와 같이, 단어 "주로"는, 예를 들어, 그리고 제한 없이 집단%, w/w%, w/v%, v/v%, 및 면적%와 같은 관련 기준에 따라 50% 초과, 적어도 75%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%를 의미한다.

[0748] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 범위의 상한과 하한 사이의 하한 단위의 10분의 1까지의 각 중간 값과 그 명시된 범위 내의 임의의 다른 명시된 또는 중간 값이 본원에 포함되는 것으로 이해된다. 더 작은 범위 내에 독립적으로 포함될 수 있는 이러한 작은 범위의 상한 및 하한도 본원에 포함되며, 명시된 범위에서 임의의 특별히 제외된 제한이 적용된다. 명시된 범위에 제한 중 하나 또는 둘 모두가 포함되는 경우, 제한 중 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위도 본원에 포함된다.

[0749] 본원에 기재된 본 발명의 많은 수정 및 다른 실시양태와 양태는 전술한 설명에 제시된 교시의 이익을 갖는 이들 발명이 속하는 해당 기술분야의 당업자에게 상기될 수 있다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 실시양태 및 양태에 제한되지 않으며, 수정 및 기타 실시양태와 양태가 청구항의 범위 내에 있도록 의도된 것으로 이해되어야 한다. 특정 용어가 본원에 사용될 수 있지만, 이들은 제한하려는 목적이 아니라 일반적이고 설명적인 의미로만 사용된다.

도면

도면1



도면2

