(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0124985
(43) 공개일자 2023년08월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) *A61P 5/38* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7024682
(22) 출원일자(국제) 2021년12월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/064947
(87) 국제공개번호 WO 2022/140600
국제공개일자 2022년06월30일
(30) 우선권주장
PCT/CN2020/139524 2020년12월25일 중국(CN)

(71) 출원인
코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94025 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149
(72) 발명자
데너, 제프리 마크
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드(내)
헌트, 하젤 조안
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드(내)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

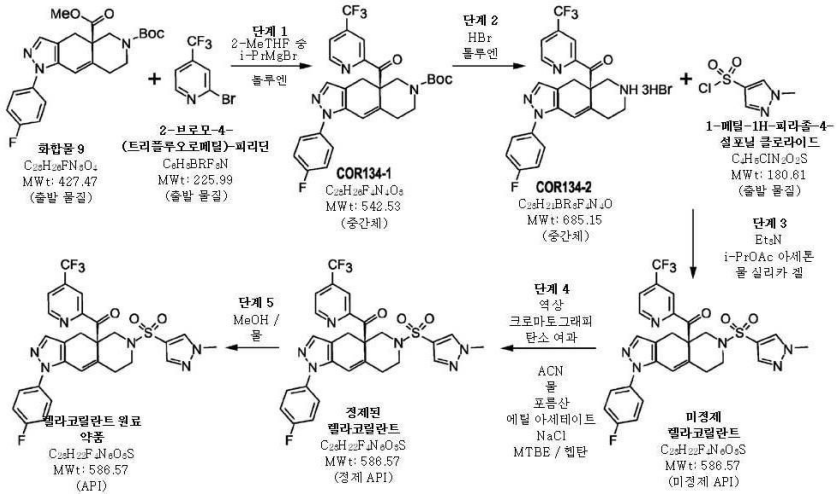
전체 청구항 수 : 총 104 항

(54) 발명의 명칭 **헤테로아릴-케톤 융합 아자데칼린 글루코코르티코이드수용체 조절제 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 헤테로아릴-케톤 융합 아자데칼린 글루코코르티코이드 수용체 조절제, 및 낮은 불순물 수준을 갖는 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

대 표 도



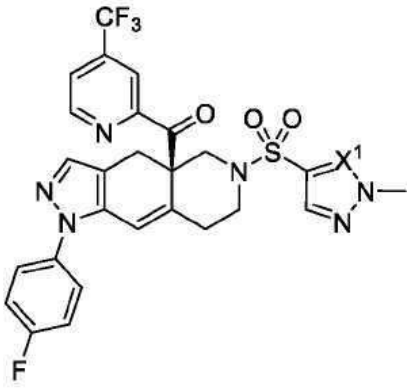
(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 5/38 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
레몬스, 트레비스
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드 (내)
레이드, 게리
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드 (내)
가렉, 킬리안
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드 (내)
스티븐스, 토마스 씨.
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드 (내)
야마가타, 아담 다이스케 감맥
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드 (내)
루, 윤구오
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 커먼웰쓰 드라이브 149코어셉트 쎄라퓨틱스 인코포레이티드 (내)

명 세 서

청구범위

청구항 1

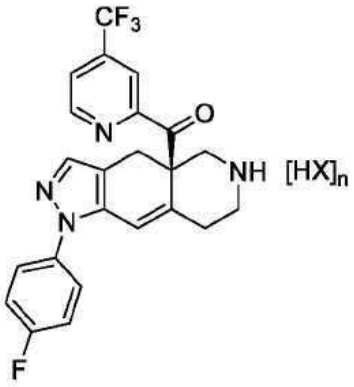
식 J의 화합물:



(J)

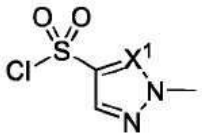
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서,

(a) 식 IIb의 화합물:



(IIb), 및

설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



, 식 J의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

여기서

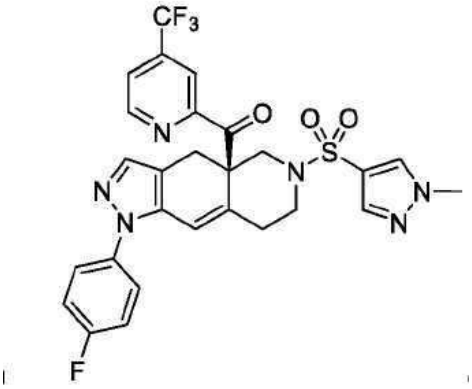
X^1은 -CH= 또는 -N=이고;

HX는 산 용매화물이고;

아래첨자 n은 1 내지 4인, 방법.

청구항 2

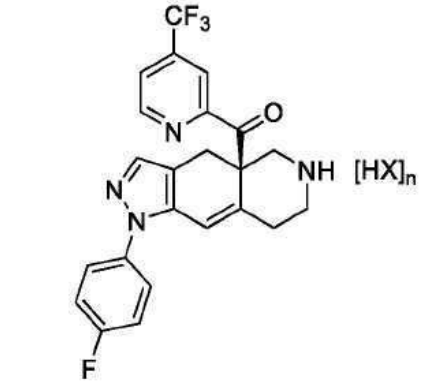
제1항에 있어서, 식 I의 화합물:



(I)

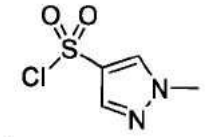
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서,

(a) 식 IIb의 화합물:



(IIb) 및

1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



,

식 I의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

여기서

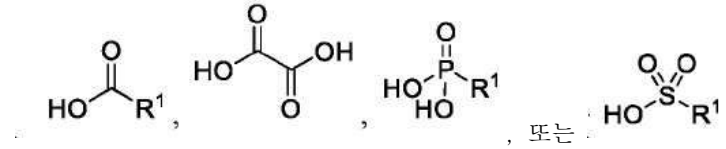
HX는 산 용매화물이고;

아래첨자 n은 1 내지 4인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

HX는 HCl, HBr,



, 또는 이고,

여기서

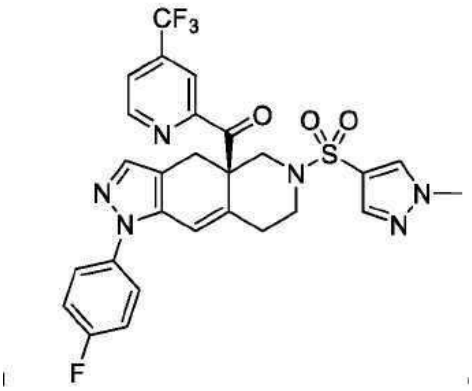
R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, HX는 HBr인, 방법.

청구항 5

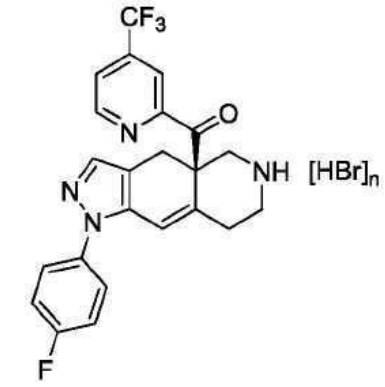
제4항에 있어서, 식 I의 화합물:



(I)

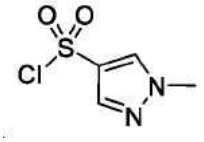
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서,

(a) 식 IIb-1의 화합물:



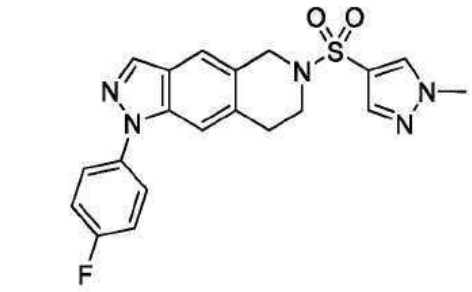
(IIb-1), 및

1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



,

식 I의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고, 여기서 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하고:



(X-5),

여기서 아래첨자 n은 1 내지 4인, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 제1 반응 혼합물은 비친핵성 아민 염기를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 비친핵성 아민 염기는 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필 에틸아민(DIPEA), N,N-디메틸 이소프로필아민(DIMPA), 1-에틸피페리딘, N-메틸모르폴린, N-메틸피롤리딘, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디에틸아닐린, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 퀴누클리딘, 4-피롤리디노피리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 비친핵성 아민 염기는 트리에틸 아민을 포함하는, 방법.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 1.2 내지 2.3의 몰비로 존재하는, 방법.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a) 후에,

(a1) 제1 반응 혼합물을 4 내지 5의 pH를 갖는 물과 혼합하여 제1 유기상 및 제1 수성상을 형성하는 단계;

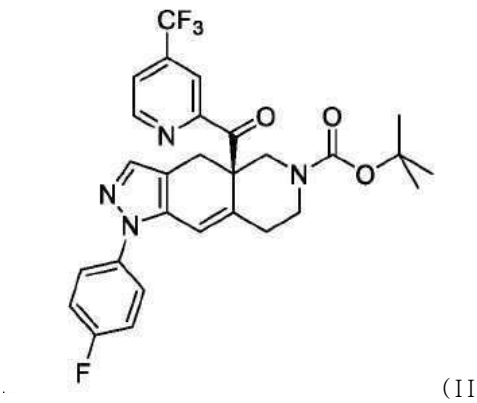
(a2) 제1 유기상을 물과 염화나트륨과 혼합하고, 물은 5 내지 6의 pH를 가지는 단계; 및

(a3) 제1 유기상과 실리카 겔을 혼합하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 11

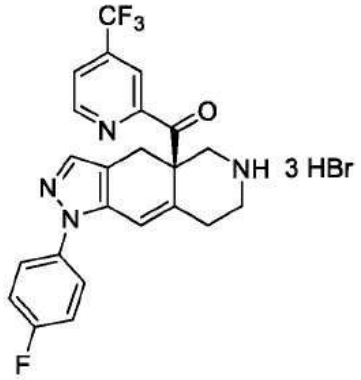
제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 식 IIb-1의 화합물은 다음의 단계에 의해 제조되는 방법:

(b) 식 IIa의 화합물:



(IIa),

및 기체 HBr을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성해서, 하기 구조를 갖는 식 IIb-1의 화합물을 형성하는 단계:

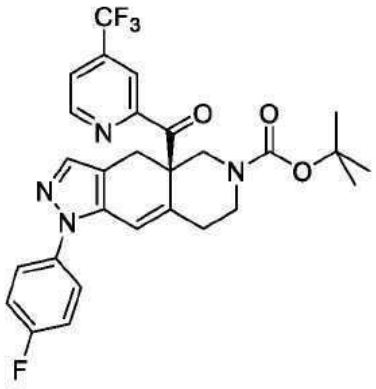


.

청구항 12

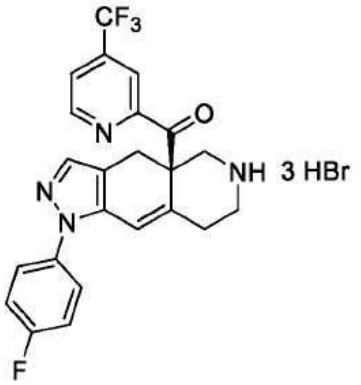
제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 식 I의 화합물은 다음의 단계에 의해 제조되는 방법:

(b) 식 IIa의 화합물:



(IIa),

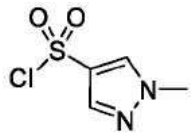
및 기체 HBr을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성해서, 하기 구조를 갖는 식 IIb-1의 화합물을 형성하는 단계:



; 및

(a) 식 IIb-1의 화합물:

트리에틸아민, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하는 단계:



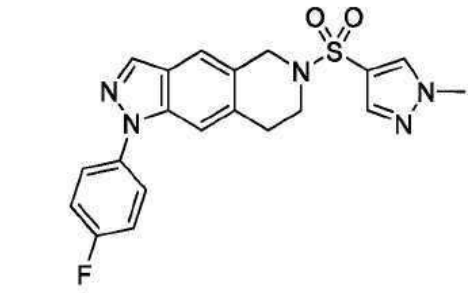
,

여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 약 1.2의 몰비로 존재하고;

(a1) 제1 반응 혼합물을 4 내지 5의 pH를 갖는 물과 혼합하여 제1 유기상 및 제1 수성상을 형성하는 단계;

(a2) 제1 유기상을 물과 염화나트륨과 혼합하고, 물은 5 내지 6의 pH를 가지는 단계; 및

(a3) 제1 유기상과 실리카 겔을 혼합하여 식 I의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하고, 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는, 단계:

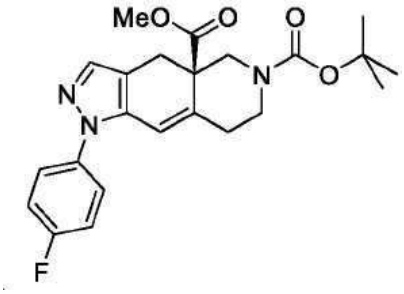


(X-5) .

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 식 IIa의 화합물은 다음에 의해 제조되는 방법:

(c) 그리냐르(Grignard) 시약, 식 III의 화합물:



(III) 및

2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성해서:



,

-여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 1.0 내지 1.5의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 1.5 내지 1.7의 몰비로 존재함- 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계.

청구항 14

제13항에 있어서, 그리냐르 시약은 iPrMgCl 또는 iPrMgBr을 포함하는 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 그리냐르 시약은 iPrMgBr을 포함하는, 방법.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 반응 혼합물은 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔 또는 크실렌을 포함하는 제3 용매를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 제3 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 톨루엔을 포함하는, 방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

(c1) 산과 물을 제3 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계; 및

(c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물, 100 ppm 미만의 양의 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 0.5%(w/w) 미만의 양의 물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 산은 포름산, 아세트산, 프로파논산, 부티르산, 헥사논산, 옥탄산, 트리플루오로아세트산, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

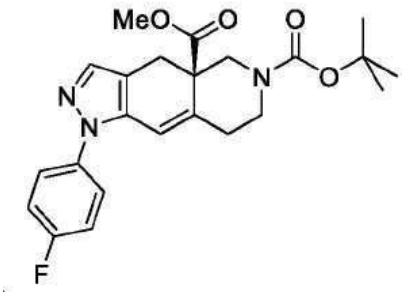
청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 산은 아세트산을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 식 I의 화합물을 제조하는 방법은 다음을 포함하는, 방법:

(c) iPrMgBr, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 식 III의 화합물:



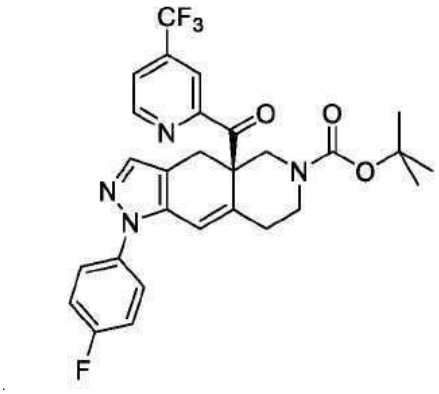
(III) 및

2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성해서:



,

-여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 1.4의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 1.65의 몰비로 존재함- 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계:

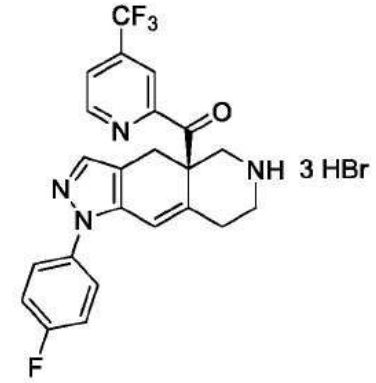


(IIa) ;

(c1) 아세트산과 물을 제3 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계;

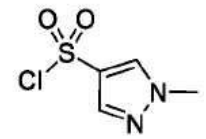
(c2) 상기 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물, 100 ppm 미만의 양의 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 0.5%(w/w) 미만의 양의 물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계;

(b) 상기 중간체 혼합물 및 기체 HBr을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성해서, 하기 구조를 갖는 식 IIb-1의 화합물을 형성하는 단계:



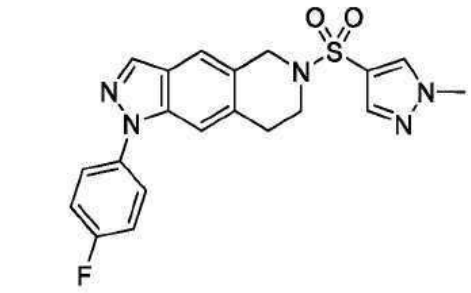
; 및

(a) 식 IIb-1의 화합물, 트리에틸아민, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



,

-여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 약 1.2의 몰비로 존재함- 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 식 I의 화합물을 제조하는 단계를 포함하고, 여기서 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는, 단계:



(X-5) .

청구항 22

제21항에 있어서, 단계 (a) 후에:

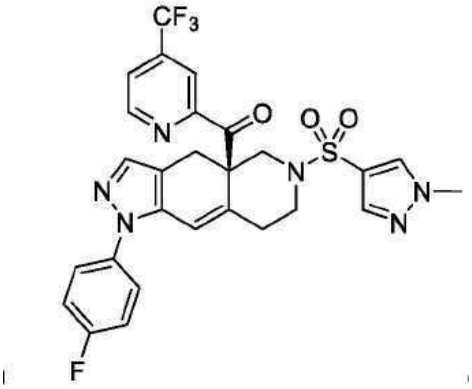
(a1) 제1 반응 혼합물을 4 내지 5의 pH를 갖는 물과 혼합하여 제1 유기상 및 제1 수성상을 형성하는 단계;

(a2) 제1 유기상을 물과 염화나트륨과 혼합하고, 물은 5 내지 6의 pH를 갖는 단계; 및

(a3) 제1 유기상과 실리카 겔을 혼합하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 23

식 I의 화합물:



(I)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 정제하는 방법으로서,

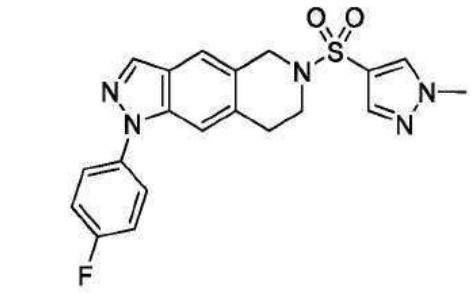
(a) (i) 적어도 95%(v/v)의 양의 물, 0.05 내지 0.2% (v/v)의 양의 포름산, 및 1 내지 5%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제1 이동 혼합물,

(ii) 45 내지 55%(v/v)의 양의 물, 0.01 내지 0.1% (v/v)의 양의 포름산, 및 45 내지 55%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제2 이동 혼합물, 및

(iii) 5 내지 15%(v/v)의 양의 물, 0.005 내지 0.02% (v/v)의 양의 포름산, 및 적어도 85%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제3 이동상을 사용하여

고압 액체 크로마토그래피 C18 컬럼을 통해 식 I의 화합물을 용리시켜,

적어도 98%의 순도를 갖는 식 I의 화합물 및 식 X-5의 화합물을 0.75%(w/w) 미만의 양으로 포함하는 용리된 혼합물을 형성하는 단계:



(X-5) ;

(a1) 식 I의 화합물을 용리된 혼합물로부터 에틸 아세테이트로 추출하여 추출된 혼합물을 형성하는 단계;

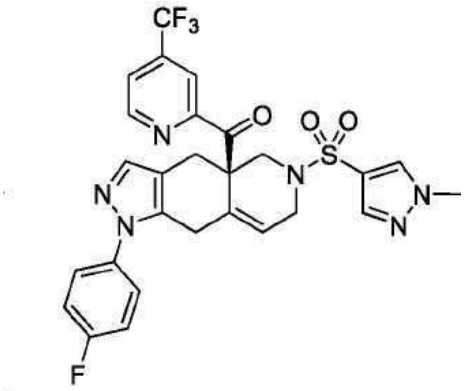
(a2) 추출된 혼합물을 진공 하에 메틸 t-부틸 에테르(MTBE)와 혼합하여 5%(v/v) 미만의 에틸 아세테이트를 포함하는 MTBE 혼합물을 형성하는 단계;

(d) MTBE 혼합물을 필터를 통해 여과하여,

식 I의 화합물,

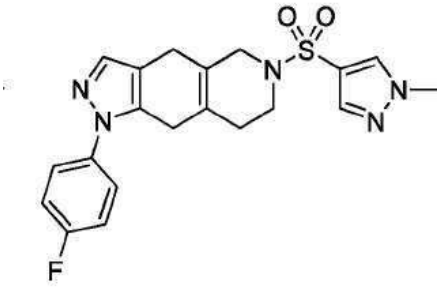
0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

0.3%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물:



(X-4), 및

0.25%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물:



(X-6)을 포함하는 여과된 MTBE 혼합물을 형성하는 단계;

(e) 여과된 MTBE 혼합물을 헵탄에 첨가하여 침전된 식 I의 화합물을 형성하는 단계로서, 침전된 식 I의 화합물은 20 ppm 미만의 1,4-디브로모펜탄을 포함하는, 단계;

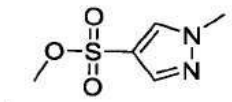
(f) 침전된 식 I의 화합물을 메탄올에 용해시켜 메탄올 혼합물을 형성하는 단계; 및

(g) 메탄올 혼합물을 물에 첨가하여 정제된 식 I의 화합물을 침전시키고, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

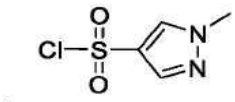
6 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄,

6 ppm 미만의 양의 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트:



, 및

6 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는, 단계를 포함하는, 방법:



.

청구항 24

제23항에 있어서, 정제된 식 I의 화합물은 순도가 적어도 99%이고, 8 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄을 포함하는, 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

20 ppm 미만의 양의 브롬화메틸, 및

20 ppm 미만의 양의 2-브로모프로판을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

제23항에 있어서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

8 ppm 미만의 양의 브롬화메틸,

8 ppm 미만의 양의 2-브로모프로판, 및

8 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄을 포함하는, 방법.

청구항 27

제23항 또는 제24항에 있어서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물,

0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물,

4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄,

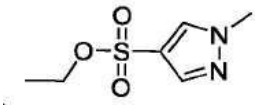
4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드, 및

4ppm 미만의 양의 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 포함하는, 방법.

청구항 28

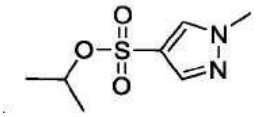
제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

6 ppm 미만의 양의 에틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트:



, 및

6 ppm 미만의 양의 이소프로필 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트:



를 포함하는, 방법.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물,

0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물,

4 ppm 미만의 양의 브롬화메틸,

4 ppm 미만의 양의 2-브로모프로판,

4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄,

4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드,

4ppm 미만의 양의 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트,

4 ppm 미만의 양의 에틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트, 및

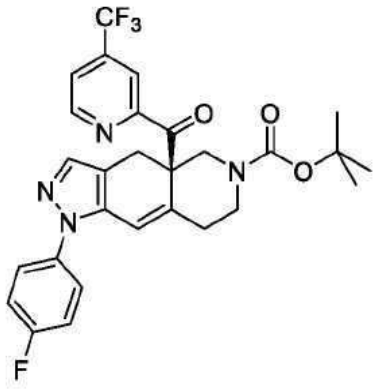
4 ppm 미만의 양의 이소프로필 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 포함하는, 방법.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 식 I의 화합물은 제5항 내지 제22항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조되는, 방법.

청구항 31

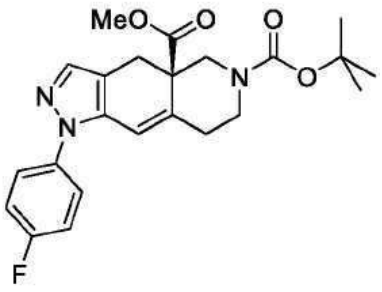
식 IIa의 화합물을 제조하는 방법으로서:



(IIa),

상기 방법은:

(c) 그리냐르(Grignard) 시약, 식 III의 화합물:



(III) 및

2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성해서:



,

-여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 1.0 내지 1.5의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 1.5 내지 1.7의 몰비로 존재함-, 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 그리냐르 시약은 iPrMgCl 또는 iPrMgBr을 포함하는, 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 그리냐르 시약은 iPrMgBr을 포함하는, 방법.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 제3 반응 혼합물은 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸

란, 톨루엔 또는 크실렌을 포함하는 제3 용매를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 제3 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 톨루엔을 포함하는, 방법.

청구항 36

36. 제35항에 있어서,

(c1) 산과 물을 제3 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계; 및

(c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물, 200 ppm 미만의 양의 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 0.5%(w/w) 미만의 양의 물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 산은 포름산, 아세트산, 프로파논산, 부티르산, 헥사논산, 옥탄산, 트리플루오로아세트산, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

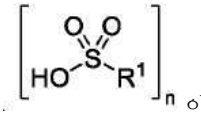
청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 산은 아세트산을 포함하는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

HX는



이고,

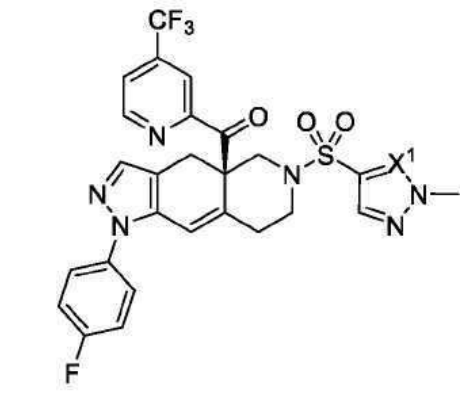
여기서

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

아래첨자 n은 1 내지 4인, 방법.

청구항 40

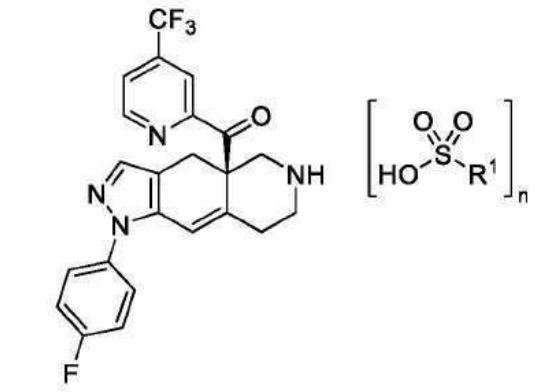
제39항에 있어서, 식 J의 화합물:



(J)

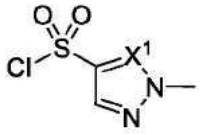
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서,

(a) 식 IIb-2의 화합물:



(IIb-2),

및 설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



,

식 J의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

여기서

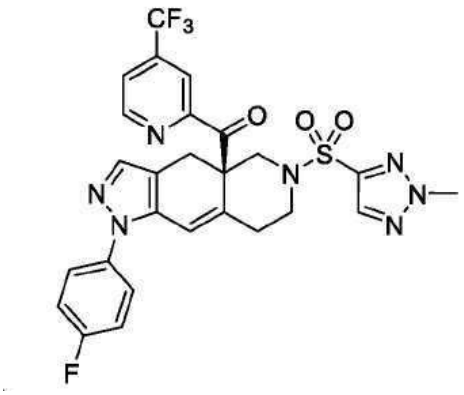
X^1은 -CH= 또는 -N=이고;

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

아래첨자 n은 1 내지 4인, 방법.

청구항 41

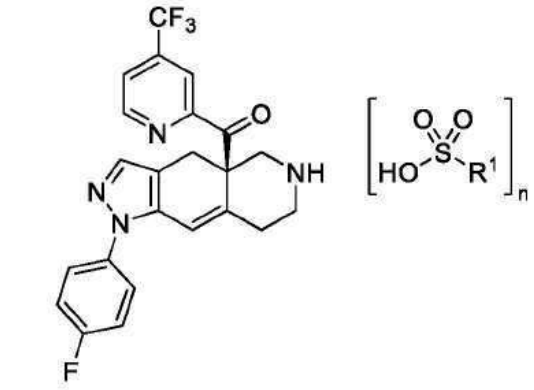
제39항 또는 제40항에 있어서, 식 Ia의 화합물:



(Ia),

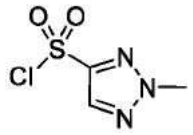
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서,

(a) 식 IIb-2의 화합물:



(IIb-2),

및 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



,

식 Ia의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

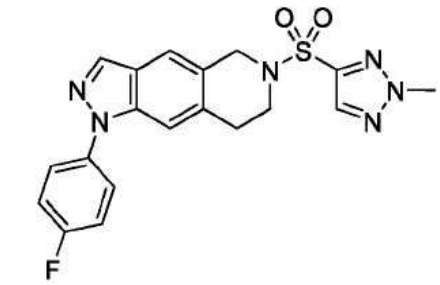
여기서

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

아래첨자 n은 1 내지 4인, 방법.

청구항 42

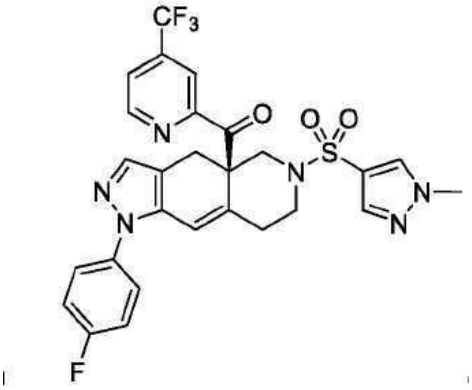
제41항에 있어서, 식 Ia의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5a의 화합물을 함유하는, 방법:



(X-5a) .

청구항 43

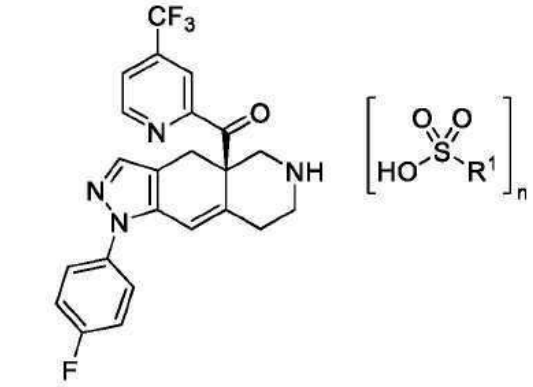
제39항 또는 제40항에 있어서, 식 I의 화합물:



(I)

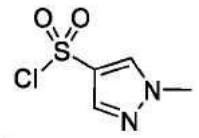
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서,

(a) 식 IIb-2의 화합물:



(IIb-2),

및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



,

식 I의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

여기서

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

아래첨자 n은 1 내지 4인, 방법.

청구항 44

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐인, 방법.

청구항 45

제40항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 메틸, 에틸, $-CF_3$, 페닐, 또는 4-메틸페닐인, 방법.

청구항 46

제40항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 메틸인, 방법.

청구항 47

제40항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, n은 3인, 방법.

청구항 48

제40항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 제4 반응 혼합물은 비친핵성 아민 염기를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 비친핵성 아민 염기는 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필 에틸아민(DIPEA), N,N-디메틸 이소프로필아민(DIMPA), 1-에틸피페리딘, N-메틸모르폴린, N-메틸피롤리딘, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디에틸아닐린, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 퀴누클리딘, 4-피롤리디노피리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 비친핵성 아민 염기는 트리에틸아민을 포함하는, 방법.

청구항 51

제40항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제4 반응 혼합물은 제4 용매를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 용매는 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 또는 n-부틸 아세테이트, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, 제4 용매는 에틸 아세테이트를 포함하는 방법.

청구항 54

제40항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 약 1.0의 비율로 존재하는, 방법.

청구항 55

제40항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

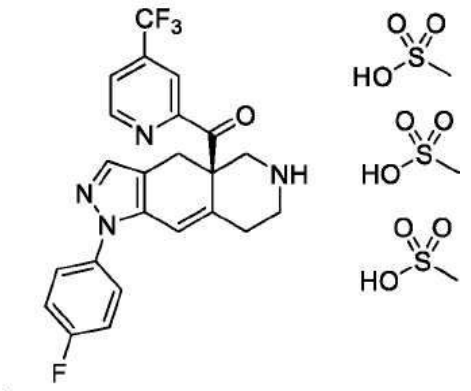
(a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

(a2) 물을 제4 반응 혼합물에 첨가하여 식 I의 화합물을 침전시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 56

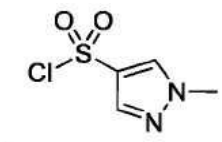
제43항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 식 IIb-2의 화합물



,

트리에틸아민, 에틸 아세테이트, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하는 단계:



,

-여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 약 1.0의 비율로 존재함-;

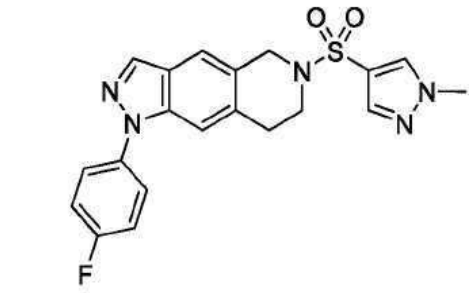
(a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

(a2) 물을 제4 반응 혼합물에 첨가하여 식 I의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 침전시키는

단계를 포함하는 방법.

청구항 57

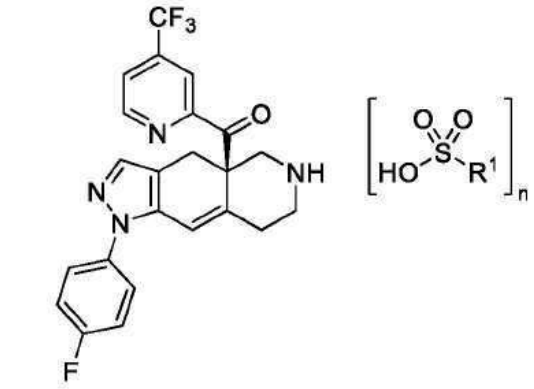
제43항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는, 방법:



(X-5) .

청구항 58

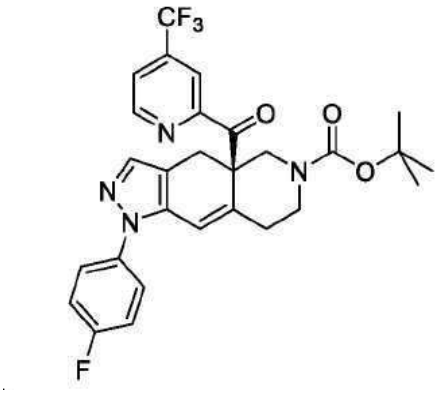
식 IIb-2의 화합물을 제조하는 방법으로서:



(IIb-2),

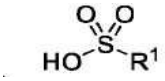
상기 방법은:

(b) 식 IIa의 화합물:



(IIa) 및

하기 식의 설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서:



,

식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계를 포함하고,

여기서

R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

아래첨자 n은 1 내지 4인, 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 제5 반응 혼합물은 제5 용매를 추가로 포함하는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 제5 용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디메틸설폭시드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF), 메탄올, 에탄올, 디에틸 에테르, 메틸-t-부틸 에테르(MTBE), 톨루엔, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

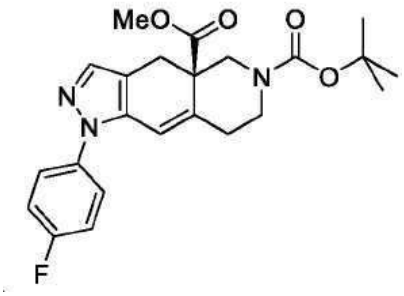
청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, 제5 용매는 아세토니트릴을 포함하는, 방법.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 식 IIa의 화합물은 다음의 단계에 의해 제조되는, 방법:

(c) 그리냐르 시약, 식 III의 화합물:



(III) 및

2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성해서:



,

-여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 2.8 내지 3.2의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 2.8 내지 3.3의 몰비로 존재함- 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계.

청구항 63

제62항에 있어서, 그리냐르 시약은 iPrMgCl 또는 iPrMgBr을 포함하는 방법.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 그리냐르 시약은 iPrMgCl을 포함하는, 방법.

청구항 65

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제5 반응 혼합물은 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔 또는 크실렌을 포함하는 제5 용매를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 제5 용매는 테트라하이드로푸란 및 톨루엔을 포함하는, 방법.

청구항 67

제62항 또는 제66항에 있어서,

(c1) 산과 물을 제6 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계; 및

(c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 산은 포름산, 아세트산, 프로파논산, 부티르산, 헥사논산, 옥탄산, 트리플루오로아세트산, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 방법.

청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 산은 아세트산을 포함하는, 방법.

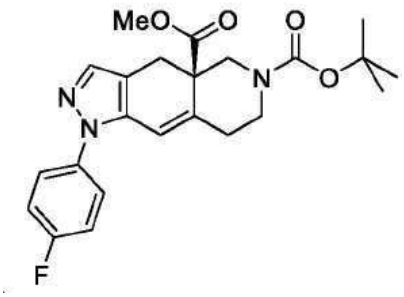
청구항 70

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 제5 반응 혼합물은 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 71

제62항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

(c) 테트라하이드로푸란, 톨루엔, iPrMgCl, 식 III의 화합물:



(III) 및

2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하는 단계:

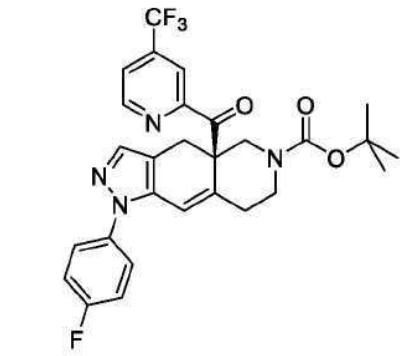


,

-여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 3.0의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 3.05의 몰비로 존재함-;

(c1) 아세트산과 물을 제6 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계;

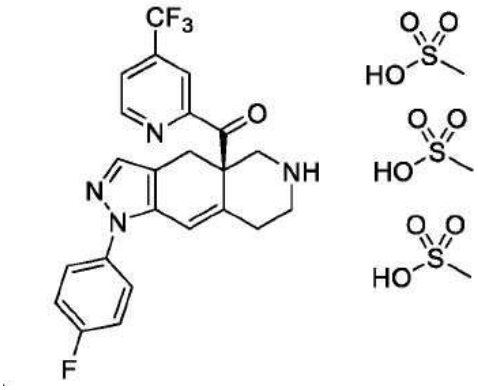
(c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계:



(IIa) 및

(b) 중간체 혼합물,

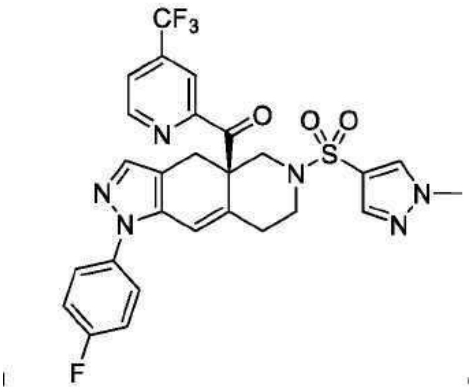
아세토니트릴, 및 메탄설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서, 식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법:



(IIb-2).

청구항 72

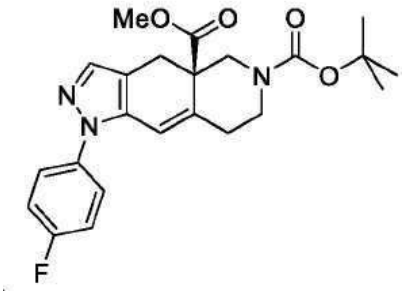
식 I의 화합물:



(I)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서,

(c) 테트라하이드로푸란, 톨루엔, iPrMgCl, 식 III의 화합물:



(III) 및

2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하는 단계:

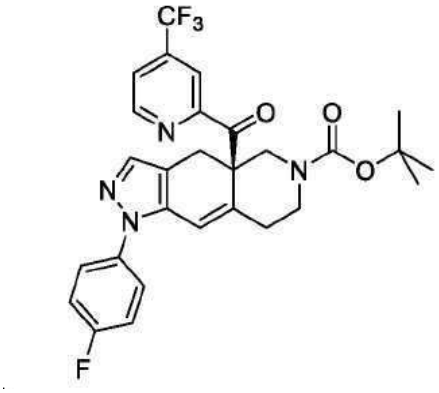


,

-여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 3.0의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 3.05의 몰비로 존재함-;

(c1) 아세트산과 물을 제6 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계;

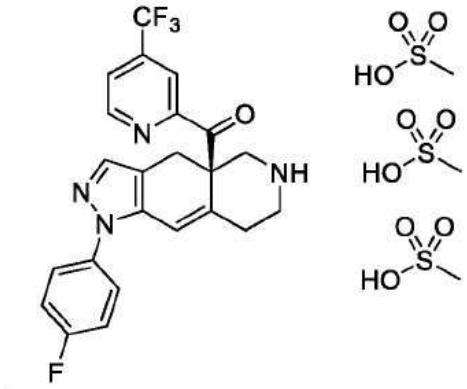
(c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계:



(IIa) ;

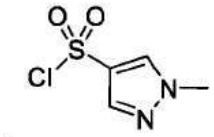
(b) 중간체 혼합물,

아세토니트릴, 및 메탄설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서, 식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계:



(IIb-2);

(a) 식 IIb-2의 화합물, 트리에틸아민, 에틸 아세테이트, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하는 단계:



,

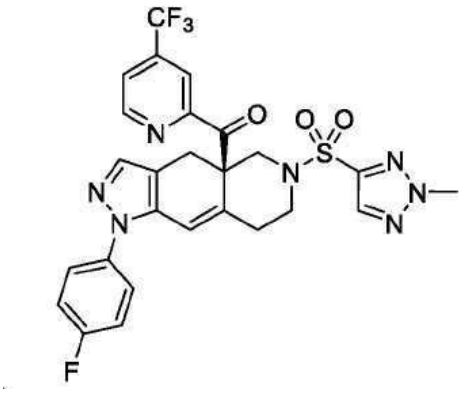
-여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 약 1.0의 비율로 존재함-;

(a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

(a2) 반응 혼합물에 물을 첨가하여 식 I의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 73

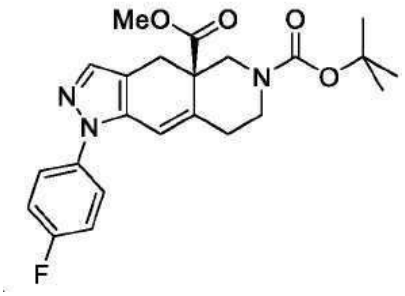
식 Ia의 화합물:



(Ia),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법으로서,

(c) 테트라하이드로푸란, 톨루엔, iPrMgCl, 식 III의 화합물:



(III) 및

2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하는 단계:

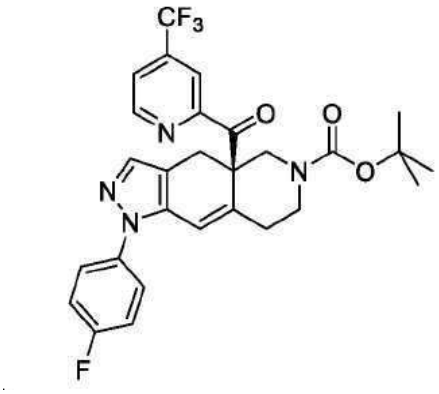


,

-여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 3.0의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 3.05의 몰비로 존재함-;

(c1) 아세트산과 물을 제6 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계;

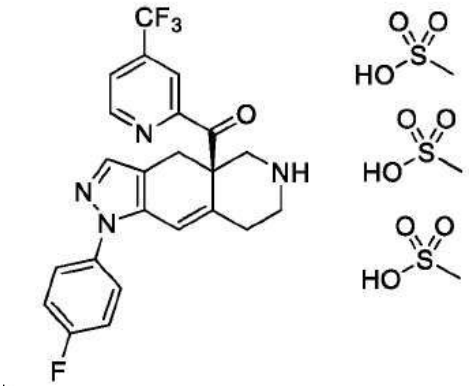
(c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계:



(IIa) ;

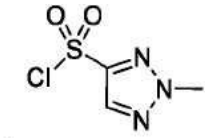
(b) 중간체 혼합물,

아세토니트릴, 및 메탄설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서, 식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계:



(IIb-2);

(a) 식 IIb-2의 화합물, 트리에틸아민, 에틸 아세테이트, 및 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하는 단계:



,

-여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 약 1.0의 비율로 존재함-;

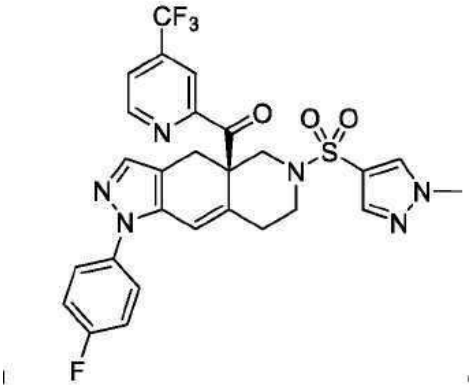
(a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

(a2) 반응 혼합물에 물을 첨가하여 식 Ia의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 74

조성물로서,

적어도 99%(w/w)의 양의 식 I의 화합물:



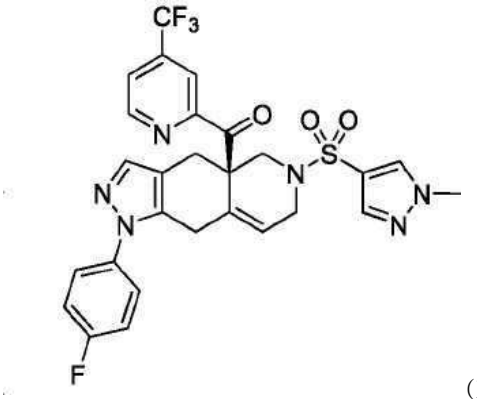
(I) ; 및

0.01 내지 1%(w/w)의 양으로 하나 이상의 불순물을 포함하는, 조성물.

청구항 75

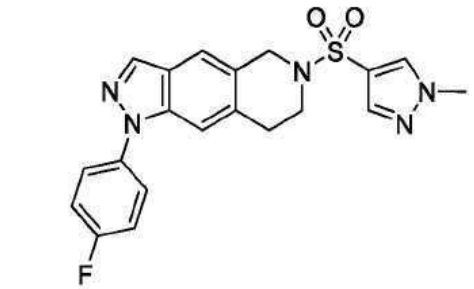
제74항에 있어서, 불순물은

0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물:



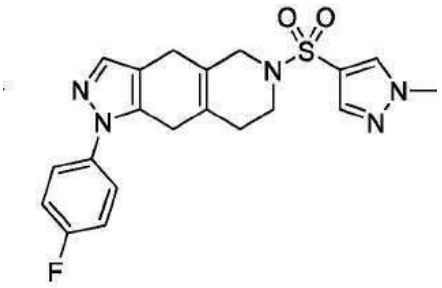
(X-4);

0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물:



(X-5) ; 및

0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물:



(X-6)을 포함하는, 조성물.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 불순물은:

0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물;

0.15%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물; 및

0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물을 포함하는, 조성물

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 불순물은

4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드; 및

4ppm 미만의 양의 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 78

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 불순물은

4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드;

4ppm 미만의 양의 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트,

4 ppm 미만의 양의 에틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트, 및

4 ppm 미만의 양의 이소프로필 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 79

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 불순물은

4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 80

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 불순물은

메틸브로마이드,

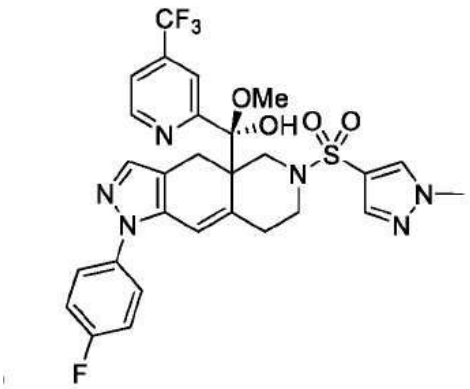
2-브로모프로판, 및

4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 81

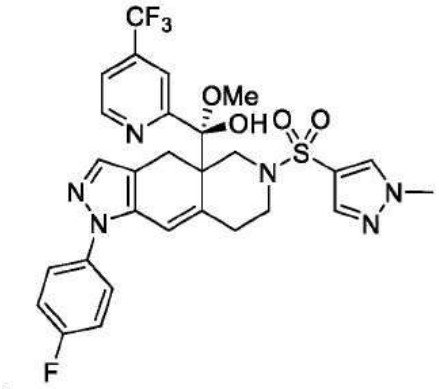
제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 불순물은

0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-D의 화합물



(X-D); 및

0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-E의 화합물

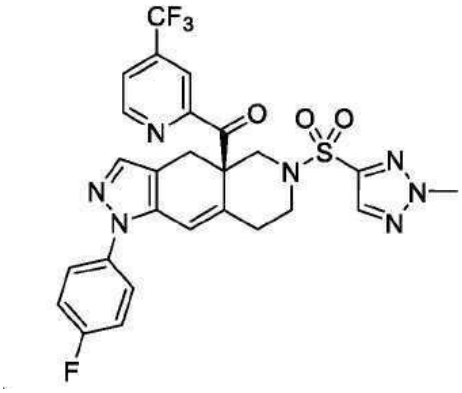


(X-E)을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 82

조성물로서,

적어도 99%(w/w)의 양의 식 Ia의 화합물:



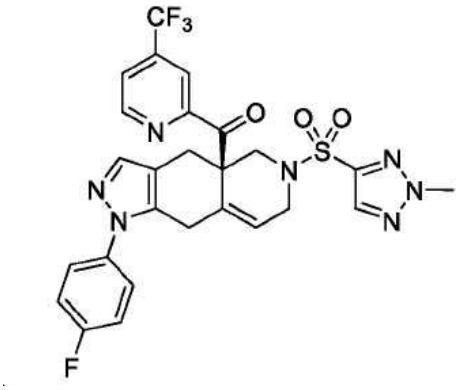
(Ia) ; 및

0.01 내지 1%(w/w)의 양의 하나 이상의 불순물을 포함하는, 조성물.

청구항 83

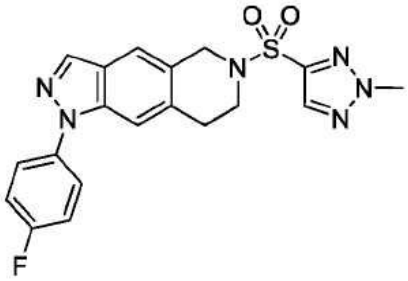
제82항에 있어서, 불순물은

0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-4a의 화합물:



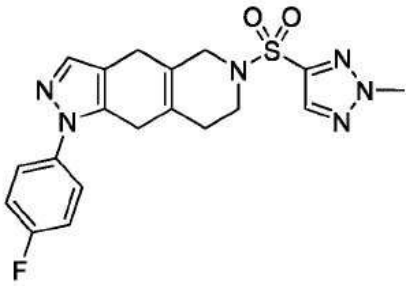
(X-4a) ;

0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-5a의 화합물:



(X-5a) ; 및

0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-6a의 화합물:



(X-6a) 중 적어도 하나를 포함하는, 조성물.

청구항 84

제82항 또는 제83항에 있어서, 불순물은:

0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-4a의 화합물;

0.15%(w/w) 미만의 양의 식 X-5a의 화합물; 및

0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-6a의 화합물을 포함하는, 조성물.

청구항 85

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 불순물은

4 ppm 미만의 양의 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드;

4ppm 미만의 양의 메틸 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트;

4 ppm 미만의 양의 에틸 1-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트; 및

4 ppm 미만의 양의 이소프로필 1-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 86

제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 불순물은

4 ppm 미만의 양의 브롬화메틸,

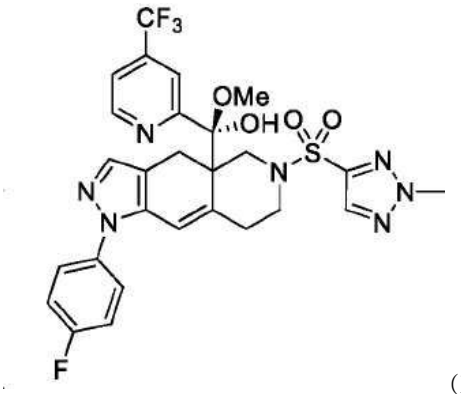
4 ppm 미만의 양의 2-브로모프로판, 및

4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 87

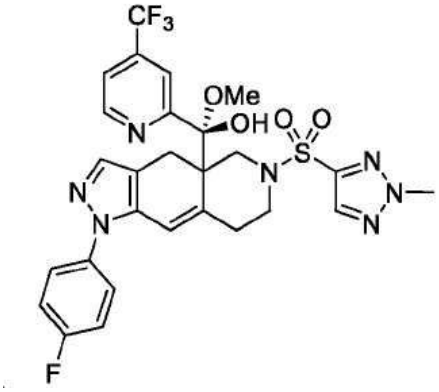
제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 불순물은

0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-Da의 화합물



(X-Da) ; 및

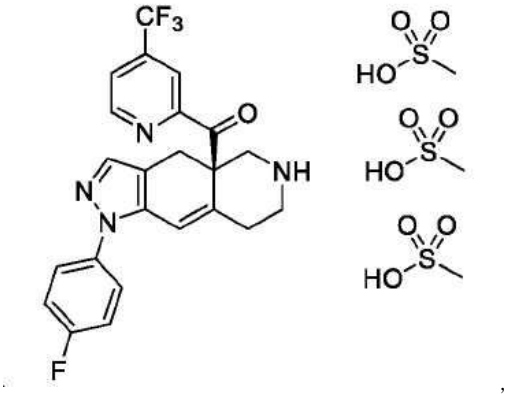
0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-Ea의 화합물



(X-Ea)을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 88

X-선 분말 회절(약 18.2°, 18.3° 및 19.7° 2-θ ± 0.2° 2-θ에서 피크를 갖는 XRPD 패턴)을 특징으로 하는, (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산의 결정질 형태.



,

청구항 89

제88항에 있어서, XRPD는 약 9.9°, 16.5°, 및 17.6° 2-θ ± 0.2° 2-θ에서 피크를 추가로 포함하는, 결정질 형태.

청구항 90

제89항에 있어서, XRPD는 약 5.0°, 14.5°, 17.9°, 19.0°, 20.8°, 22.9°, 23.4°, 및 25.3° 2-θ ± 0.2° 2-θ에서 피크를 추가로 포함하는, 결정질 형태.

청구항 91

제90항에 있어서, XRPD는 약 5.0°, 9.9°, 14.5°, 16.5°, 17.6°, 17.9°, 18.2°, 18.3°, 19.0°, 19.7°, 20.8°, 22.9°, 23.4°, 및 25.3° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 포함하는, 결정질 형태.

청구항 92

제88항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2에 제시된 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 93

제88항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 개시온도가 약 167° 인 흡열을 갖는 시차주사 열량측정(DSC) 온도변화도를 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 94

제93항에 있어서, 실질적으로 도 3에 제시된 XRPD 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 95

제74항 내지 제81항 중 어느 한 항의 조성물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 96

제95항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 97

글루코코르티코이드 수용체를 조절함으로써 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게, 제74항 내지 제81항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 제95항 또는 제96항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 장애 또는 병태를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 98

글루코코르티코이드 수용체에 길항함으로써 장애 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게, 제74항 내지 제81항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 제95항 또는 제96항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 장애 또는 병태를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 99

지방간 질환을 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게, 제74항 내지 제81항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 제95항 또는 제96항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 지방간 질환을 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 지방간 질환은 알코올 관련 간 질환(ARLD) 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)인, 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 알코올 관련 간 질환은 알코올성 지방간 질환(AFL), 알코올성 지방간염(ASH) 또는 알코올성 간경화증인, 방법.

청구항 102

제99항 또는 제100항에 있어서, 비알코올성 지방간 질환은 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 비알코올성 간경화증인, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 비알코올성 지방간 질환은 비알코올성 지방간염인, 방법.

청구항 104

항정신병제 유발성 체중 증가를 치료하는 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게, 제74항 내지 제81항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 제95항 또는 제96항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하여, 항정신병제 유발성 체중 증가를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 12월 25일에 출원된 PCT 출원 번호 PCT/CN2020/139524에 대한 외국 우선권의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 모든 목적을 위해 본원에 통합된다.

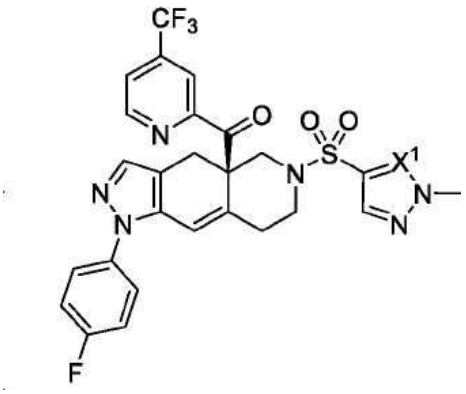
배 경 기 술

[0003] 코르티코스테로이드에 대한 2가지 유형의 고친화도 수용체가 있다: I형(미네랄로코르티코이드 수용체, MR) 및 II형(글루코코르티코이드 수용체(GR), 또는 코르티솔 수용체, GR). 인간을 포함하는, 대부분의 종에서, 생리학적 글루코코르티코이드는 코르티솔(하이드로코르티손)이다. 글루코코르티코이드는 ACTH(코르티코트로핀)에 대한 반응으로 분비되는데, 이는 스트레스 및 음식에 대한 반응으로 하루주기 리듬 변화와 상승을 모두 보여준다. 코르티솔 수준은 외상, 수술, 운동, 불안 및 우울함을 포함한, 많은 신체적 및 정신적 스트레스에 몇 분 이내에 반응한다. 코르티솔은 스테로이드이며 세포내, 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 결합함으로써 작용한다. 인간에서, 글루코코르티코이드 수용체는 2가지 형태로 존재한다: 777개 아미노산의 리간드-결합 GR-알파; 및 50개 카르복시 말단 잔기가 결여된 GR-베타 이소형. 이들은 리간드 결합 도메인을 포함하기 때문에, GR-베타는 리간드에 결합할 수 없고, 구성적으로 핵에 국소화되고, 전사적으로 비활성이다. GR은 GR-II로도 알려져 있다.

[0004] 고코르티솔 혈증(hypercortisolemia)에 의해 야기되는 것을 포함하여, 코르티솔의 생물학적 효과는 작용제, 부분 작용제 및 길항제와 같은 수용체 조절제를 사용하여 GR 수준에서 조절될 수 있다. 몇몇 상이한 부류의 제제가 GR-작용제 결합의 생리학적 효과를 차단할 수 있다. 이들 길항제는, GR에 결합함으로써, 작용제가 GR에 효과적으로 결합하고/하거나 활성화하는 능력을 억제하는 조성물을 포함한다. 하나의 이러한 공지된 GR 길항제인 미페프리스톤(mifepristone)은 인간에서 효과적인 항-글루코코르티코이드 제제인 것으로 밝혀졌다 (Bertagna (1984)*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59:25). 미페프리스톤은 10^{-9}M의 해리 상수(K_d)로, 높은 친화도로 GR에 결합한다 (Cadepond (1997) *Annu. Rev. Med.* 48:129).렐라코릴란트(relacorilant)(CORT-125134)는 또 다른 이러한 글루코코르티코이드 수용체 조절제 화합물이며, PCT 공개 번호 WO 2013/177559, 및 미국 특허 번호 8,859,774에 이전에 기술되어 있다. 당업계에서 필요한 것은 더 낮은 불순물 함량을 갖는 렐라코릴란트를 제조하는 새로운 방법이다. 놀랍게도, 본 발명은 이들 및 다른 요구를 충족시킨다.

발명의 내용

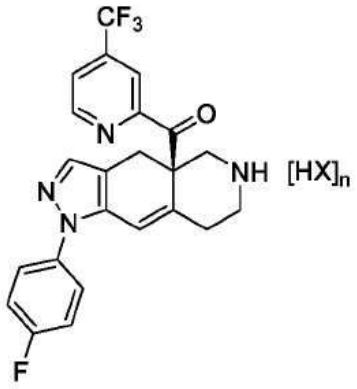
[0005] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 J의 화합물:



[0006] (J)

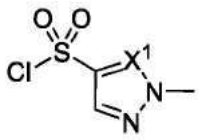
[0007] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며,

[0008] (a) 식 IIb의 화합물:



[0009] (IIb) 및

[0010] 설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



[0011] ,

[0012] 식 J의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

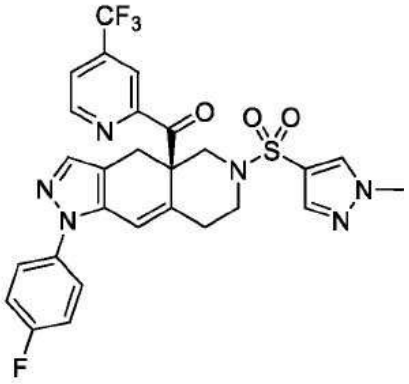
[0013] 여기서

[0014] X^1은 -CH= 또는 -N=이고;

[0015] HX는 산 용매화물이고;

[0016] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

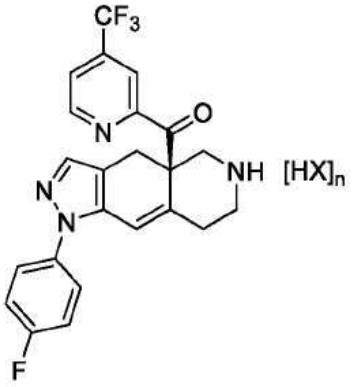
[0017] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



[0018] (I)

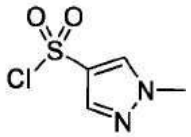
[0019] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며,

[0020] (a) 식 IIb의 화합물:



[0021] (IIb) 및

[0022] 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



[0023] ,

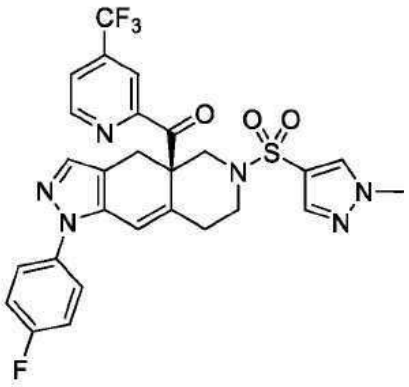
[0024] 식 I의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

[0025] 여기서

[0026] HX는 산 용매화물이고;

[0027] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

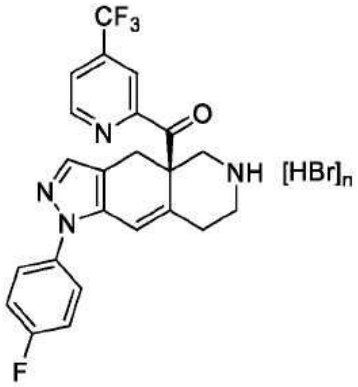
[0028] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



[0029] (I)

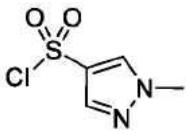
[0030] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며,

[0031] (a) 식 IIb-1의 화합물:



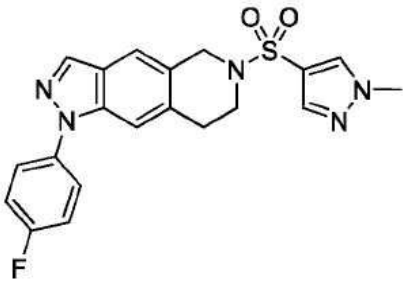
[0032] (IIb-1), 및

[0033] 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



[0034] ,

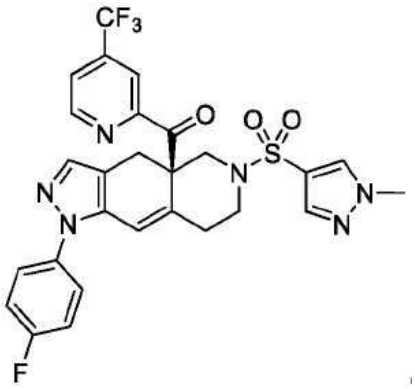
[0035] 식 I의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고, 여기서 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하고:



[0036] (X-5),

[0037] 여기서 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0038] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



[0039] (I)

[0040] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 정제하는 방법을 제공하며,

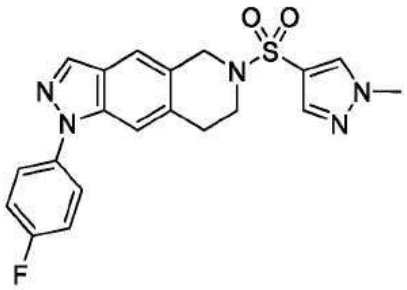
[0041] (a) (i) 적어도 95%(v/v)의 양의 물, 0.05 내지 0.2% (v/v)의 양의 포름산, 및 1 내지 5%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제1 이동 혼합물,

[0042] (ii) 45 내지 55%(v/v)의 양의 물, 0.01 내지 0.1% (v/v)의 양의 포름산, 및 45 내지 55%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제2 이동 혼합물, 및

[0043] (iii) 5 내지 15%(v/v)의 양의 물, 0.005 내지 0.02% (v/v)의 양의 포름산, 및 적어도 85%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제3 이동상을 사용하여

[0044] 고압 액체 크로마토그래피 C18 컬럼을 통해 식 I의 화합물을 용리시켜,

[0045] 적어도 98%의 순도를 갖는 식 I의 화합물 및 식 X-5의 화합물을 0.75%(w/w) 미만의 양으로 포함하는 용리된 혼합물을 형성하는 단계:



[0046] (X-5) ;

[0047] (a1) 식 I의 화합물을 용리된 혼합물로부터 에틸 아세테이트로 추출하여 추출된 혼합물을 형성하는 단계;

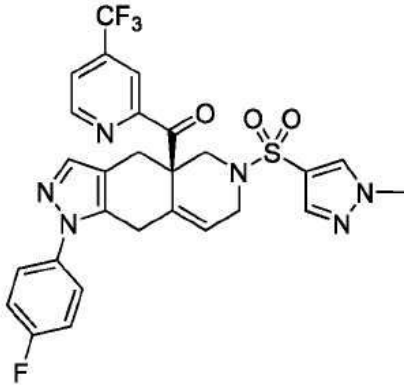
[0048] (a2) 추출된 혼합물을 진공 하에 메틸 t-부틸 에테르(MTBE)와 혼합하여 5%(v/v) 미만의 에틸 아세테이트를 포함하는 MTBE 혼합물을 형성하는 단계;

[0049] (d) MTBE 혼합물을 필터를 통해 여과하여,

[0050] 식 I의 화합물,

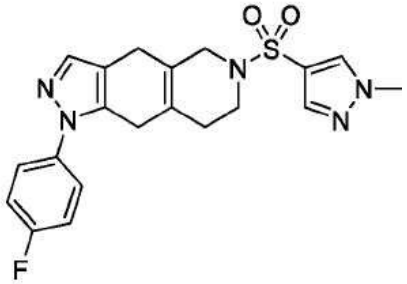
[0051] 0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

[0052] 0.3%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물:



[0053] (X-4), 및

[0054] 0.25%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물:



[0055] (X-6)

[0056] 을 포함하는 여과된 MTBE 혼합물을 형성하는 단계;

[0057] (e) 여과된 MTBE 혼합물을 헵탄에 첨가하여 침전된 식 I의 화합물을 형성하는 단계로서, 침전된 식 I의 화합물은 20 ppm 미만의 1,4-디브로모펜탄을 포함하는, 단계;

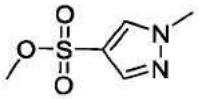
[0058] (f) 침전된 식 I의 화합물을 메탄올에 용해시켜 메탄올 혼합물을 형성하는 단계; 및

[0059] (g) 메탄올 혼합물을 물에 첨가하여 정제된 식 I의 화합물을 침전시키고, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

[0060] 0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

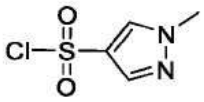
[0061] 6 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄,

[0062] 6 ppm 미만의 양의 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트:



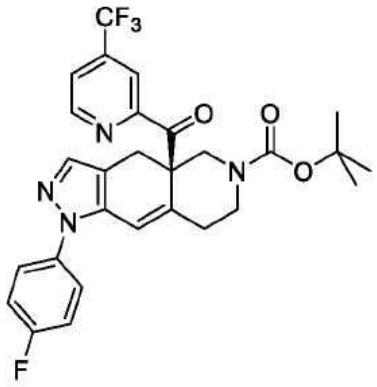
[0063] , 및

[0064] 6 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함한다:



[0065] .

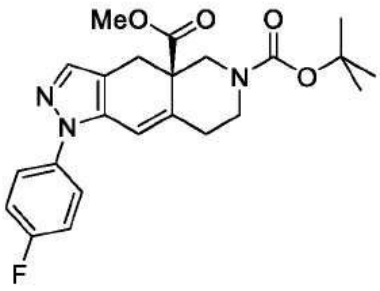
[0066] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 IIa의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고:



[0067] (IIa),

[0068] 상기 방법은:

[0069] (c) 그리냐르(Grignard) 시약, 식 III의 화합물:



[0070] (III) 및

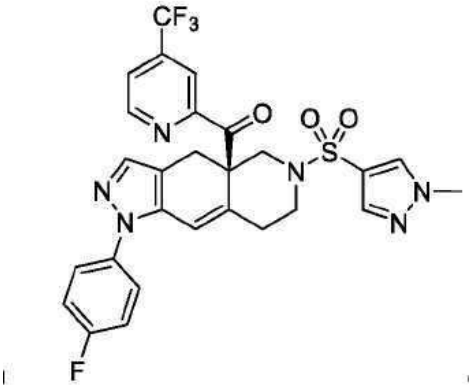
[0071] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성해서:



[0072] ,

[0073] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 1.0 내지 1.5의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 1.5 내지 1.7의 몰비로 존재함-, 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.

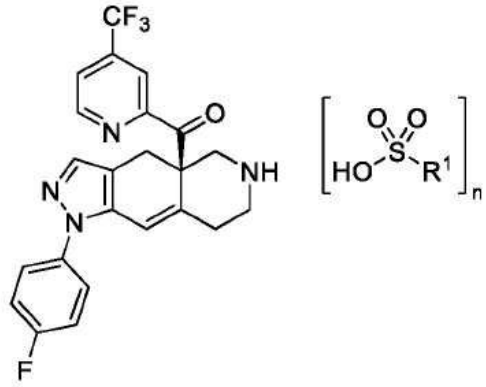
[0074] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



[0075] (I)

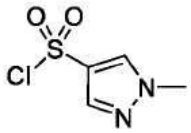
[0076] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하고:

[0077] (a) 식 IIb-2의 화합물:



[0078] (IIb-2),

[0079] 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



[0080] ,

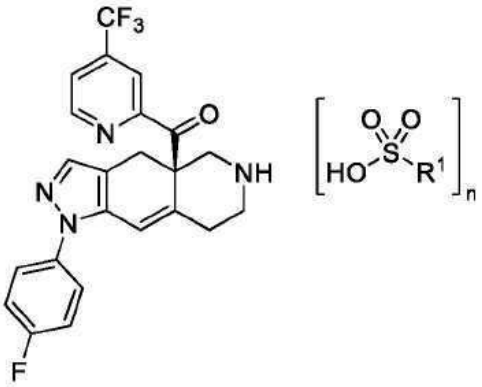
[0081] 식 I의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

[0082] 여기서

[0083] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

[0084] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

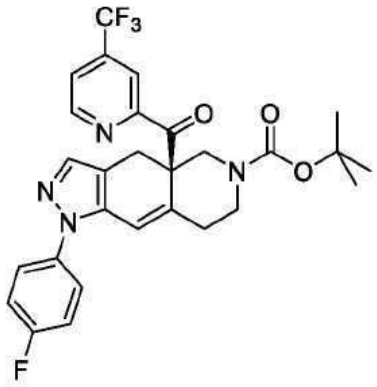
[0085] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 IIb-2의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고:



[0086] (IIb-2),

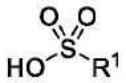
[0087] 상기 방법은:

[0088] (b) 식 IIa의 화합물:



[0089] (IIa) 및

[0090] 하기 식의 설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서:



[0091] ,

[0092] 식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계를 포함하고,

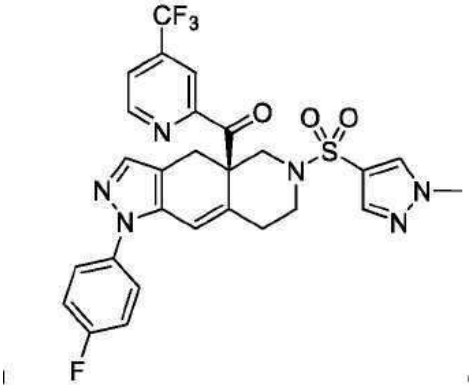
[0093] 여기서

[0094] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

[0095] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0096] 일부 실시예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 제공하고:

[0097] 적어도 99%(w/w)의 양의 식 I의 화합물:

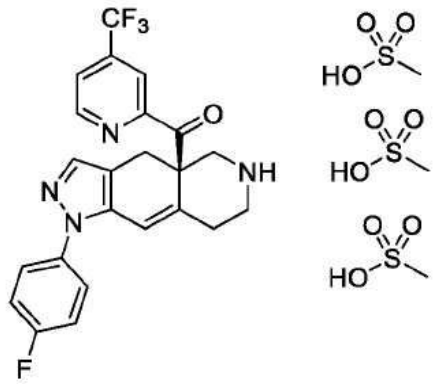


[0098] (I) ; 및

[0099] 0.01 내지 1%(w/w)의 양의 하나 이상의 불순물.

[0100] 일부 실시예에서, 본 발명은 X-선 분말 회절(약 18.2° , 18.3° 및 19.7° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 갖는 XRPD 패턴)을 특징으로 하는,

[0101] (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산의 결정질 형태를 제공한다:

[0102]  .

도면의 간단한 설명

[0103] 도 1은 예 3에 따라 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산(렐라코릴란트)을 제조하기 위한 합성 절차를 보여준다.

도 2는 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다.

도 3은 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.

도 4는 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산의 열 중량 분석을 보여준다.

도 5는 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-옥살산의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다.

도 6은 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-옥살산의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.

도 7은 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-옥살산의 열 중량 분석을 보여준다.

도 8은 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-염산의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다.

도 9는 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-염산의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.

도 10은 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-염산의 열 중량 분석을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0104] **I. 일반**

[0105] 본 개시는 전술한 방법보다 낮은 불순물 수준을 갖는, 식 I의 화합물, (R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온(렐라코릴란트)을 제조하는 새로운 방법을 기술한다. 미국 특허 제8,859,774호의 예 18에

서와 같이, 렐라코릴란트는 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)-4,4a,5,6,7,8-헥사하이드로-1H -피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온으로도 명명될 수 있다. 본 개시는 또한 더 낮은 불순물 수준을 갖는 렐라코릴란트의 조성물을 기술한다.

[0106] **Ⅱ. 정의**

[0107] 값을 지칭할 때 "약"은 언급된 값의 +/- 10%를 포함한다. 예를 들어, 약 50%는 45% 내지 55%의 범위를 포함하는 한편, 약 20 몰당량은 18 내지 22 몰당량 범위를 포함한다. 따라서, 범위를 지칭할 때, "약"은 범위의 각 말단의 언급된 값의 +/-10%인 언급된 값 각각을 지칭한다. 예를 들어, 약 1 내지 약 3(중량/중량)의 비율은 0.9 내지 3.3의 범위를 포함한다.

[0108] "반응 혼합물을 형성하는"은 이들이 함께 혼합되어 반응할 수 있도록 적어도 2개의 구별되는 종과 접촉하게 되는 공정을 지칭한다. 그러나, 생성된 반응 생성물은 첨가된 시약들 사이의 반응으로부터 또는 반응 혼합물에서 생성될 수 있는 하나 이상의 첨가된 시약으로부터의 중간체로부터 직접 생성될 수 있음을 이해해야 한다.

[0109] "용해하다", "용해하는" 또는 "용해"는 특정 용매에서 실질적으로 가용성인 고형 물질을 지칭한다. 예를 들어, 고형 물질은 용매에서 90%를 초과하거나, 용매에 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99%를 초과 가용성일 수 있다.

[0110] "증류하는", "증류하다" 또는 "증류"는 온도와 압력의 조합을 사용하여 액체 혼합물에서 성분의 분리를 지칭한다. 목표 성분은 액체로부터 기체로 변환되고, 이어서 기체를 액체로 다시 응축시켜 혼합물의 다른 성분으로부터 목표 성분을 분리한다.

[0111] "용리하는", "용리하다" 또는 "용리"는 정지상 위로 혼합물을 통과시킴으로써 혼합물 내의 다른 성분으로부터 목표 성분을 분리하는 공정을 지칭한다. 목표 성분은 임의의 적절한 용매 또는 산을 포함할 수 있는 이동상을 사용하여 정지상으로부터 용리된다.

[0112] "침전시키다", "침전된" 또는 "침전"은, 용해된 화합물이 용액에서 나와 고형분을 형성하도록 화합물이 실질적으로 용해되지 않는 과량의 제2 용매에 화합물이 용해되는 제1 용매를 첨가하는 것과 같은, 용액으로부터 형성된 고형분을 지칭한다.

[0113] "실질적으로 없는"은 중량 기준 5% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만 또는 심지어 0.1% 미만의 양으로 원하지 않는 성분을 갖는 조성물을 지칭한다.

[0114] "수성상"은 물을 함유하는 혼합물을 지칭한다.

[0115] "유기상"은 수용성 및 수불용성 유기 화합물 중 어느 하나 또는 둘 다를 용해시킬 수 있는 수-혼화성 또는 수-불혼화성 용매를 함유하는 혼합물을 지칭한다. 본 발명의 유기상은 하나 이상의 유기 용매로 형성될 수 있다. 예시적인 유기 용매는 비극성 비양성자성 용매, 극성 비양성자성 용매, 및 극성 양성자성 용매일 수 있다. 대표적인 용매는 펜탄, 헥산, 헥산, 헵탄, 벤젠, 톨루엔, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 염화메틸렌, 클로로포름 등을 포함하지만, 이들에 한정되지는 않는다.

[0116] "산"은 브론스테드-로우리 정의 하에 양성자(H^+)를 공여할 수 있는 화합물을 지칭하거나, 루이스 정의 하에 전자쌍 수용체이다. 본 발명에 유용한 산은 본원에서 정의된 바와 같이, 알카논산 또는 카르복시산(포름산, 아세트산, 시트르산, 락트산, 옥살산 등), 설폰산 및 무기산을 포함하지만 이에 한정되지 않는 브론스테드-로우리산이다. 광물 산은 무기산, 예컨대 수소 할라이드(플루오르화수소산, 염산, 하이드로브롬산 등), 할로겐 옥소산(하이포클로로우스산, 퍼클로르산 등), 및 황산, 질산, 인산, 크롬산 및 붕산이다. 설폰산은 특히, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 캄포르설폰산을 포함한다.

[0117] "그리냐르 시약(Grignard reagent)"은 탄소-탄소 결합을 형성할 수 있는, 마그네슘 금속, 할로겐화물, 및 알킬 리간드의 복합체를 함유하는 시약을 지칭한다. 대표적인 그리냐르 시약은 iPrMgCl 및 iPrMgBr을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0118] **"**비친핵성 염기"는 중간 내지 강한 염기이지만 동시에 약한 친핵체인 염기를 지칭한다. 대표적인 비친핵성 염기는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 칼륨 삼차-부톡시드, 및 나트륨 삼차-부톡시드와 같은 염기뿐만 아니라, 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸 아민, N,N-디에틸아닐린, 피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 및 퀴누클리딘을 포함한다. 여기에는 비친핵성 아민 염기가 포함된다.

[0119] "용매"는 용질을 용해시킬 수 있는, 액체와 같은 물질을 지칭한다. 용매는 극성 또는 비극성, 양성자성 또는

비양성자성일 수 있다. 극성 용매는 통상적으로 약 5 초과의 유전 상수 또는 약 1.0 초과의 쌍극자 모멘트를 가지며, 비극성 용매는 약 5 미만의 유전 상수 또는 약 1.0 미만의 쌍극자 모멘트를 갖는다. 양성자성 용매는, 예를 들어 하이드록시 또는 카르복시 기를 갖는 것과 같이, 제거가 가능한 양성자를 갖는 것을 특징으로 한다. 비양성자성 용매는 이러한 기가 결여되어 있다. 대표적인 극성 양성자성 용매는 알코올(메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 등), 산(포름산, 아세트산 등) 및 물을 포함한다. 대표적인 극성 비양성자성 용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르, 1,4-디옥산, 아세톤, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴 및 디메틸 설폭시드를 포함한다. 대표적인 비극성 용매는 알칸(펜탄, 헥산 등), 시클로알칸(시클로펜탄, 시클로헥산 등), 벤젠, 및 톨루엔을 포함한다. 다른 용매가 본 발명에 유용하다.

[0120] “실온”은 일반적으로 인간 점유에 적합한 것으로 간주되거나, 또는 약 15℃(화씨 59도) 내지 25℃(화씨 77도)인 공기 온도의 범위이다.

[0121] “진공” 또는 “감압”은 대기압 미만인 압력을 지칭한다. 대기압은 약 1013 mbar, 760 mm Hg, 또는 약 14.7 psi로서 측정된다. 따라서, 진공은 1013 mbar 미만, 또는 100, 10, 1, 0.1, 또는 0.01 mbar 미만일 수 있다.

[0122] “알킬”은 표시된 탄소 원자의 수를 갖는 직선형 또는 분지형 포화 지방족 라디칼을 지칭한다. 알킬은 C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{1-7}, C_{1-8}, C_{1-9}, C_{1-10}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} 및 C_{5-6}과 같은, 임의의 수의 탄소를 포함할 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 이차-부틸, 삼차-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 알킬은 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등과 같은 최대 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭할 수도 있지만, 이에 한정되지 않는다. 알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0123] “할로겐”은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.

[0124] “할로알킬”은 위에서 정의된 바와 같이, 수소 원자의 일부 또는 전부가 할로겐 원자로 대체되는, 알킬을 지칭한다. 알킬기의 경우, 할로알킬기는 임의의 적절한 수의 탄소 원자, 예컨대 C_{1-6}을 가질 수 있다. 예를 들어, 할로알킬은 트리플루오로메틸, 플루오로메틸 등을 포함한다. 용어 “퍼플루오로”는 모든 수소가 불소로 대체되는 화합물 또는 라디칼을 정의하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 퍼플루오로메틸은 1,1,1-트리플루오로메틸을 지칭한다.

[0125] “약학적으로 허용 가능한 염”은 본 발명의 방법에 사용된 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예시적인 예는 무기산(염산, 하이드로브롬산, 인산 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 4차 암모늄(메틸 요오드화물, 에틸 요오드화물 등) 염이다. 약학적으로 허용 가능한 염은 무독성인 것으로 이해된다. 적절한 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 추가 정보는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985에서 찾을 수 있으며, 이는 본원에 참조로서 통합된다.

[0126] 본원에서 사용되는 바와 같이, “조성물”은, 지정된 양으로 지정된 성분의 조합으로부터, 직접 또는 간접적으로 야기되는, 임의의 생성물 뿐만 아니라, 지정된 성분을 지정된 양으로 포함하는 생성물을 포함하도록 의도된다. “약학적으로 허용 가능한”이란 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)가 제형의 다른 성분과 양립할 수 있어야 하며, 이의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.

[0127] “약학적으로 허용 가능한 부형제”는 활성제를 대상체에게 투여하고 대상체에 의해 흡수되는 것을 돕는 물질을 지칭한다. 본 발명에 유용한 약학적 부형제는 바인더, 필러, 붕해제, 윤활제, 계면활성제, 코팅, 감미료, 향미 및 색상을 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다. 당 분야의 숙련자는 다른 약학적 부형제가 본 발명에 유용하다는 것을 인식할 것이다.

[0128] “치료하다”, “치료하는” 및 “치료”는 손상, 병리 또는 병태의 치료 또는 완화에 성공한다는 임의의 표시를 지칭하며, 여기에는 경감; 관해; 환자에게 더 내성을 주는 증상 또는 손상, 병리 또는 병태 발생 감소; 퇴행 또는 저하 속도의 둔화; 퇴행의 최종점을 덜 쇠약하게 만듦; 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙 개선과 같은 임의의 객관적이거나 주관적인 파라미터가 포함된다. 증상의 치료 또는 완화는, 신체 검사, 신경정신 검사, 및/또는 정신과 평가의 결과를 포함하는, 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초할 수 있다.

[0129] “투여하는”은 경구 투여, 좌제로서의 투여, 국소 접촉, 비경구, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 병변 내, 비강 내 또는 피하 투여, 경막 내 투여, 또는 저속 방출 장치, 예를 들어, 미니-삼투압 펌프를 대상체에게 이식하는

것을 지칭한다.

[0130] "환자" 또는 "대상체"는 본원에서 제공된 바와 같은 약학적 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예는 인간, 다른 포유동물, 소, 랫트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴, 말, 및 기타 비-포유동물이 포함된다. 일부 실시예에서, 환자는 인간이다.

[0131] "치료적 유효량"은 식별된 질환 또는 병태를 치료 또는 개선하거나, 검출 가능한 치료 효과 또는 억제 효과를 나타내는 데 유용한 화합물 또는 약학적 조성물의 양을 지칭한다. 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라질 것이며, 공지된 기술을 사용하여 당 분야의 숙련자에 의해 확인될 것이다(*예를 들어*, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins 참조).

[0132] "글루코코르티코이드 수용체(Glucocorticoid receptor)"("GR")는 코르티솔 및/또는 코르티솔 유사체, 예컨대 덱사메타손에 특이적으로 결합하는 세포내 수용체 군 중 하나를 지칭한다(*예를 들어*, Turner & Muller, J. Mol. Endocrinol. October 1, 2005 35 283-292 참조). 글루코코르티코이드 수용체는 코르티솔 수용체로도 지칭된다. 상기 용어는 GR, 재조합 GR 및 돌연변이된 GR의 이소형을 포함한다.

[0133] 코르티솔 수용체는 글루코코르티코이드 수용체(GR), 구체적으로는 II형 GR이며, 이는 코르티솔 및/또는 코르티솔 유사체, 예컨대 덱사메타손에 특이적으로 결합한다(*예를 들어*, Turner & Muller, J. Mol. Endocrinol. October 1, 2005 35 283-292 참조).

[0134] "미네랄로코르티코이드 수용체"(MR)는 인간에서 알도스테론에 의해 활성화되는, I형 글루코코르티코이드 수용체(GR I)를 지칭한다.

[0135] "글루코코르티코이드 수용체 조절제(Glucocorticoid receptor modulator)"(GRM)는 작용제에 대한 글루코코르티코이드 수용체의 결합과 관련된 임의의 생물학적 반응을 조절하는 임의의 화합물을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, GRM과 관련하여, 글루코코르티코이드 수용체는 GR일 수 있거나, 둘 다일 수 있다. 예를 들어, 덱사메타손과 같은, 작용제로서 작용하는 GRM은 HepG2 세포(인간 간세포 암종 세포주; ECACC, 영국)에서 티로신 아미노전이효소(TAT)의 활성을 증가시킨다. 미페프리스톤과 같은, 길항제로서 작용하는 GRM은, HepG2 세포에서 티로신 아미노전이효소(TAT)의 활성의 작용제-유도성 증가를 억제한다. TAT 활성은 A. Ali *등의* J. Med. Chem., 2004, 47, 2441-2452에 의한 문헌에 개략된 바와 같이 측정될 수 있다.

[0136] "글루코코르티코이드 수용체 길항제(Glucocorticoid receptor antagonist)"(GRA)는 작용제에 대한 글루코코르티코이드 수용체의 결합과 관련된 임의의 생물학적 반응을 억제하는 임의의 화합물을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, GRA와 관련하여, 글루코코르티코이드 수용체는 GR일 수 있거나, 둘 다일 수 있다. 따라서, GR 길항제는 덱사메타손의 효과를 억제하는 화합물의 능력을 측정함으로써 식별될 수 있다. TAT 활성은 A. Ali *등의* J. Med. Chem., 2004, 47, 2441-2452에 의한 문헌에 개략된 바와 같이 측정될 수 있다. 억제제는 IC_{50}(반수 최대 억제 농도)이 10 마이크로몰 미만인 화합물이다. 미국 특허 제8,685,973호의 예 1을 참조하며, 그 전체 내용이 참조로서 본원에 통합된다.

[0137] "조절하다" 및 "조절하는"은 그의 통상의 의미에 따라 사용되고, 하나 이상의 특성을 변경하거나 변화시키는 작용을 지칭한다. "조절"은 하나 이상의 특성을 변경하거나 변화시키는 프로세스를 지칭한다. 예를 들어, 표적 단백질에 대한 조절제의 효과에 적용되는 바와 같이, 조절한다는 것은 표적 분자의 특성 또는 기능 또는 표적 분자의 양을 증가시키거나 감소시킴으로써 변화시키는 것을 의미한다.

[0138] "조절자"는 표적 분자의 수준 또는 표적 분자의 기능 또는 분자의 표적의 물리적 상태를 증가시키거나 감소시키는 조성물을 지칭한다.

[0139] "길항하다" 및 "길항하는"은 수용체 분자에서 작용제의 결합을 억제하거나 수용체-작용제에 의해 생성된 신호를 억제하는 것을 지칭한다. 수용체 길항제는 유전자 발현과 같은 작용제 매개 반응을 억제하거나 약화시킨다.

[0140] "길항제"는 주어진 유전자 또는 단백질의 발현 또는 활성을 검출 가능하게 낮출 수 있는 물질을 지칭한다. 길항제는 길항제의 부재 시 대조군과 비교하여 발현 또는 활성 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 그 이하를 억제할 수 있다. 일부 실시예에서, 억제는 길항제의 부재 시 발현 또는 활성보다 1.5배, 2

배, 3배, 4배, 5배, 10배, 또는 그 이상이다.

[0141] “억제”, “억제하다” 및 “억제자”는 특정 작용 또는 기능을 금지하는 화합물 또는 이를 금지하는 방법을 지칭한다.

[0142] “장애” 또는 “병태”는 본 발명의 글루코코르티코이드 수용체 조절제로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 건강 상태 또는 상태를 지칭한다. 일부 실시예에서, 장애 또는 병태의 예는 지방간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 및 항정신병약-유도 체중 증가를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0143] “지방간 질환”은 적어도 부분적으로, 비정상적인 간 지질 침착에 의해 야기되는 질환 또는 병리학적 병태를 지칭한다. 지방간 질환은, 예를 들어, 알코올성 지방간 질환, 비알코올성 지방간 질환, 및 임신성 급성 지방간을 포함한다. 지방간 질환은, 예를 들어, 거대수포성 지방증 또는 미세수포성 지방증일 수 있다.

[0144] “비알코올성 지방간 질환”(“NAFLD”)은 과도한 알코올 사용 이외의 원인으로 인해 간에 지방이 침착될 때(지방증) 발생하는 지방간 질환의 유형 중 하나를 지칭한다. NAFLD는 다양한 질환 활성을 커버하는 것으로 간주된다. 이 스펙트럼은 간 내 지방 축적(간 지방증)으로 시작한다. NAFLD가 있는 대부분의 사람들은 증상이 거의 없거나 전혀 없다. 환자는 피로, 권태감 및 둔한 우측 상복부 불편감을 호소할 수 있다. 드물게 발생하지만 경미한 황달이 나타날 수 있다. 보다 흔히, NAFLD는 일상적인 혈액 검사 동안 간 기능 검사 이상 후 진단된다. 정의에 의하면, 20 g/일(순 에탄올 약 25 ml/일)을 초과하는 알코올 소비는 병태를 배제한다.

[0145] “비알코올성 지방간염”(“NASH”)은 가장 극단적인 형태의 NAFLD를 지칭한다. NAFLD가 비알코올성 지방간염(NASH)으로 진행할 수 있는데, 이는 지방증이 염증 및 섬유증(지방간염)과 조합되는 상태이다. NASH는 진행성 질환이다. 10년의 기간에 걸쳐, NASH 환자의 최대 20%가 간경화증을 경험하게 되고, 10%는 간 질환 관련 사망을 겪게 된다.

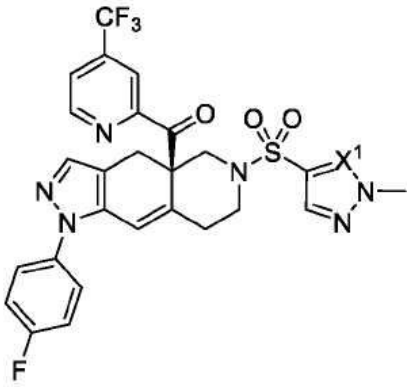
[0146] “물질 남용 장애(Substance use disorder)”는 해당 사용의 불쾌하거나 유해한 결과에도 불구하고 물질을 강박적으로 사용하는 것을 의미한다. 물질 남용 장애는 통제 손상(예: 원래 의도했던 것보다 과도한 양의 물질 사용 또는 장기간에 걸친 사용), 사회적 손상(예: 직장, 학교 또는 가정에서 주요 역할 의무를 수행하지 못함), 위험한 사용(예: 물리적으로 위험한 상황에서 물질의 재발성 사용), 및 약리학적 기준(예: 내성 또는 금단)을 포함할 수 있다. 정신 장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 제5판 DSM-5(이하 “DSM-V”)가 발간된 이후, 물질 남용 장애는 “물질 남용 장애”(“중독”을 대체함) 및 물질 남용 장애를 앓고 있는 사람(“중독자”를 대체함)이라는 용어로 대체되어 왔지만, 물질 남용 장애는 이전에 “중독”으로 불릴 수도 있었다. 물질 남용 장애를 앓고 있는 사람은 특정 물질과 관련된 물질 남용 장애를 앓고 있는 것으로 지칭될 수 있고; DSM-V의 공개 전에는, 이러한 사람은 그 물질에 대해 “중독”되는 것으로 기술될 수 있었다. 예를 들어, 사람이 자극제와 관련된 물질 남용 장애를 갖는 경우, 그 사람은 DSM-V의 공개 이전에는 그 자극제에 대해 “중독되는” 것으로 기술될 수 있었다.

[0147] “상기 물질과 관련된 물질 남용 장애” 및 “물질과 관련된 물질 남용 장애”와 같은 구절에 인용된 “물질”은 환자가 갈망하는 물질, 또는 환자가 그 사용의 불쾌하거나 유해한 결과에도 불구하고 강박적으로 사용하는 물질을 지칭한다. 따라서, 이러한 “물질”은 해당 물질과 관련된 물질 남용 장애를 앓고 있는 사람에 의해 사용되거나, 섭취되거나, 달리 투여되는 물질(자가 투여 포함)이다. 용어 “중독 물질” 및 “남용 물질”은 이전에는 이러한 물질을 지칭하기 위해 사용되었을 수 있으며, 이러한 물질은 이전에는 “중독성 물질”로 명명되었을 수 있다(예를 들어, DSM-V의 공개 이전에).

[0148] “물질 남용 장애를 앓고 있는 사람”은 특정 물질, 또는 일부 경우에, 하나 초과의 특정 물질과 관련된 물질 남용 장애를 앓고 있는 사람을 지칭한다. 이러한 “물질”은 약물, 또는 알코올, 또는 담배, 또는 사람이 복용(소화)할 수 있는 다른 물질일 수 있다. 예를 들어, 이러한 “물질”은 알코올, 자극제, 아편유사제, 또는 다른 물질일 수 있다.

[0149] **Ⅲ. 식 IIb-1로부터 식 I을 제조하는 방법**

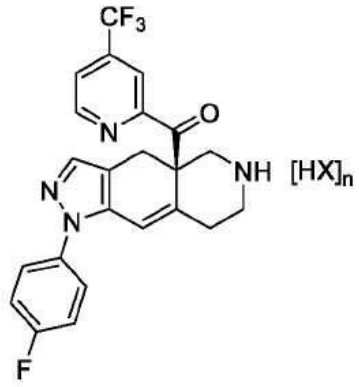
[0150] 본 발명은 식 J의 화합물:



[0151] (J)

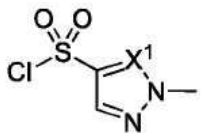
[0152] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며,

[0153] (a) 식 IIb의 화합물:



[0154] (IIb) 및

[0155] 설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



[0156] , 식 J의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

[0157] 여기서

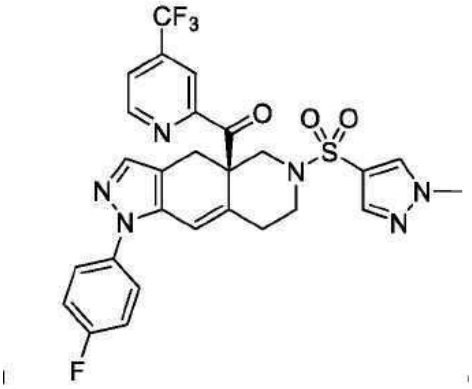
[0158] X^1은 -CH= 또는 -N=이고;

[0159] HX는 산 용매화물이고;

[0160] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

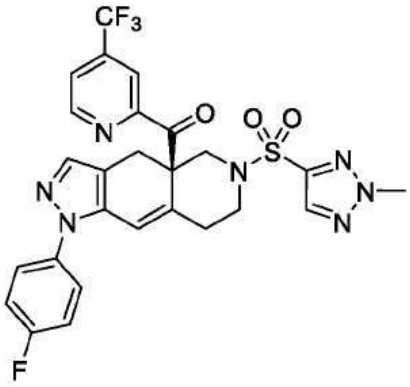
[0161] 일부 실시예에서, 식 J의 X^1은 -CH=이다.

[0162] 본 발명은 식 I의 화합물, (R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온(렐라코릴란트):



[0163] (I),

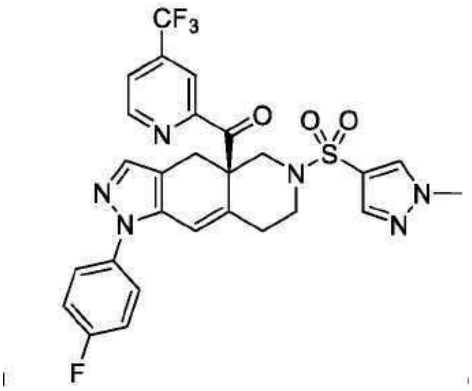
[0164] 및 식 Ia의 화합물, (R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)설포닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온을 제조하는 방법을 제공한다:



[0165] (Ia).

[0166] 식 I의 화합물(렐라코릴란트; CORT125134) 및 식 Ia의 화합물은 PCT 공개 번호 WO 2013/177559, 및 미국 특허 번호 8,859,774에 기술되어 있다.

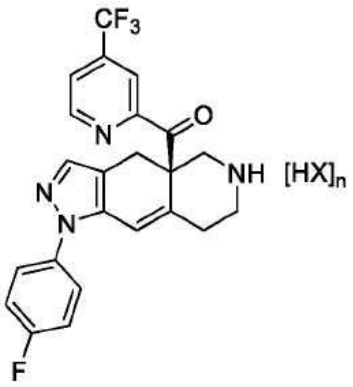
[0167] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



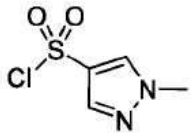
[0168] (I)

[0169] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며,

[0170] (a) 식 IIb의 화합물:

[0171]  (IIb) 및

[0172] 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:

[0173]  ,

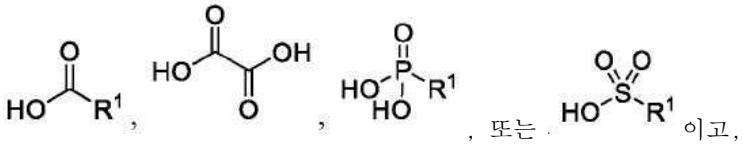
[0174] 식 I의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

[0175] 여기서

[0176] HX는 산 용매화물이고;

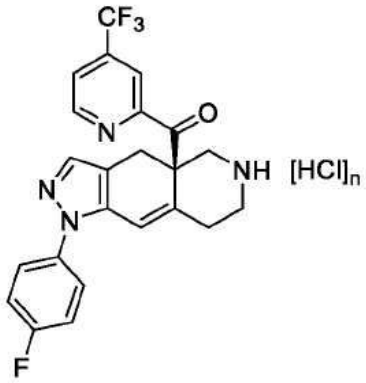
[0177] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0178] 일부 실시예에서, HX는 HCl, HBr,

[0179]  이고,

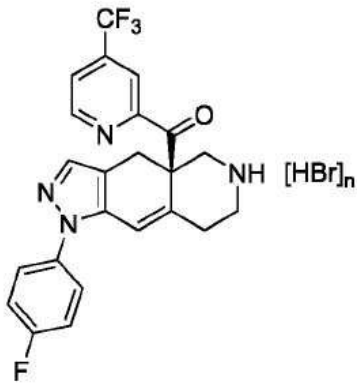
[0180] 여기서 R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이다.

[0181] 일부 실시예에서, 식 IIb의 화합물은 다음의 구조를 가질 수 있다:

[0182] 

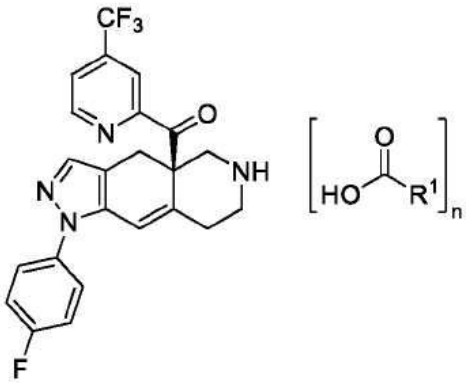
[0183] 여기서 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0184] 일부 실시예에서, 식 IIb의 화합물은 다음의 구조를 가질 수 있다:

[0185]  ,

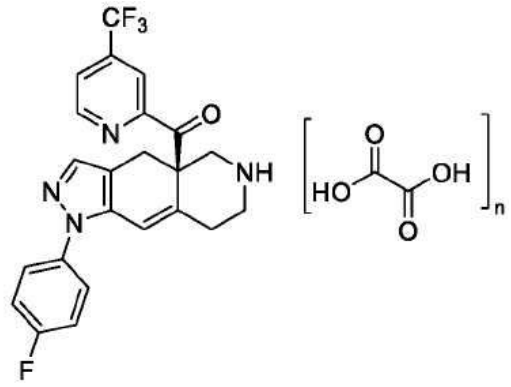
[0186] 여기서 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0187] 일부 실시예에서, 식 IIb의 화합물은 다음의 구조를 가질 수 있다:

[0188]  ,

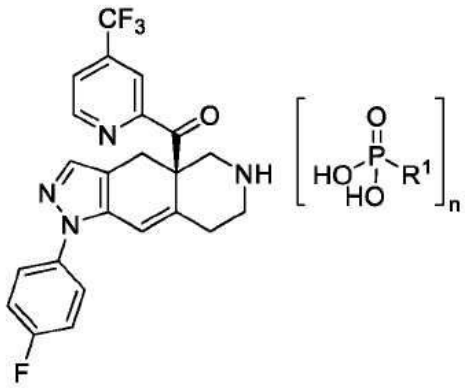
[0189] 여기서 R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고; 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0190] 일부 실시예에서, 식 IIb의 화합물은 다음의 구조를 가질 수 있다:

[0191]  ,

[0192] 여기서 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

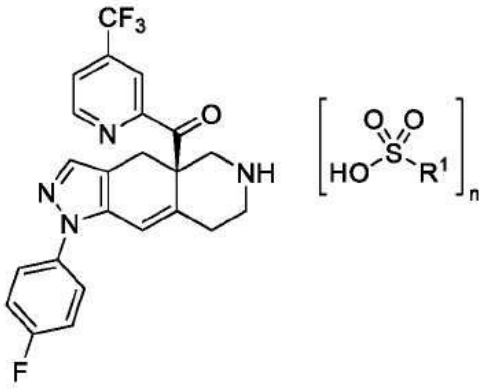
[0193] 일부 실시예에서, 식 IIb의 화합물은 다음의 구조를 가질 수 있다:



[0194] ,

[0195] 여기서 R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고; 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0196] 일부 실시예에서, 식 IIb의 화합물은 다음의 구조를 가질 수 있다:

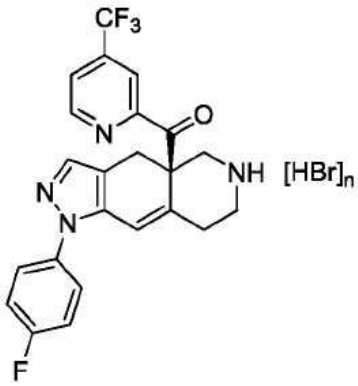


[0197] ,

[0198] 여기서 R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고; 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

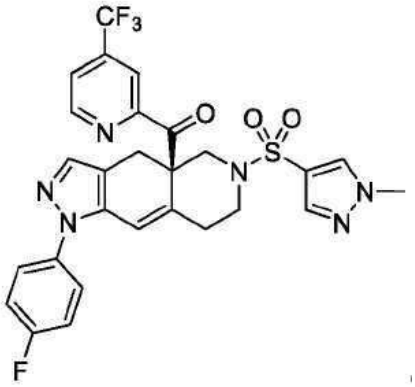
[0199] **A.식 IIb-1로부터 식 I 제조**

[0200] 일부 실시예에서, HX는 HBr이다. 식 I의 화합물은 식 IIb-1의 화합물로부터 제조될 수 있다:



[0201] (IIb-1) .

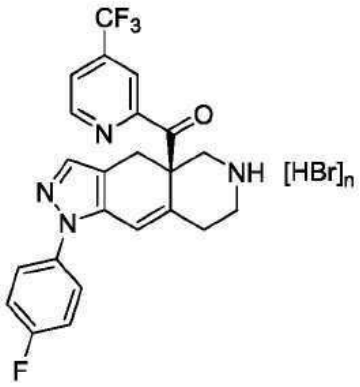
[0202] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



[0203] (I)

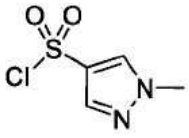
[0204] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하며,

[0205] (a) 식 IIb-1의 화합물:



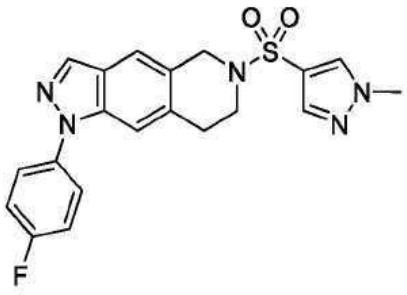
[0206] (IIb-1), 및

[0207] 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



[0208] ,

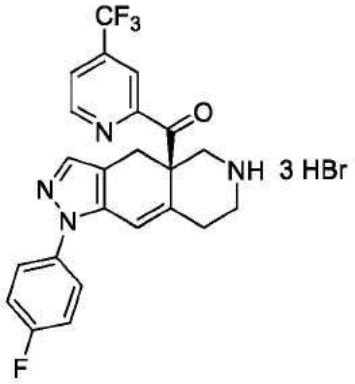
[0209] 식 I의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고, 여기서 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하고:



[0210] (X-5) ,

[0211] 여기서 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0212] 아래첨자 n은 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 또는 4일 수 있다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 1이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 2이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 3이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 4이다. 일부 실시예에서, 식 IIb-1의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0213] .

[0214] 일부 실시예에서, 제1 반응 혼합물은 비친핵성 아민 염기를 추가로 포함한다. 임의의 적절한 비친핵성 아민 염기가 제1 반응 혼합물에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 비친핵성 아민 염기는 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필 에틸아민(DIPEA), N,N-디메틸 이소프로필아민(DIMPA), 1-에틸피페리딘, N-메틸모르폴린, N-메틸피롤리딘, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디에틸아닐린, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 퀴누클리딘, 4-피롤리디노피리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 비친핵성 아민 염기는 트리에틸아민을 포함한다.

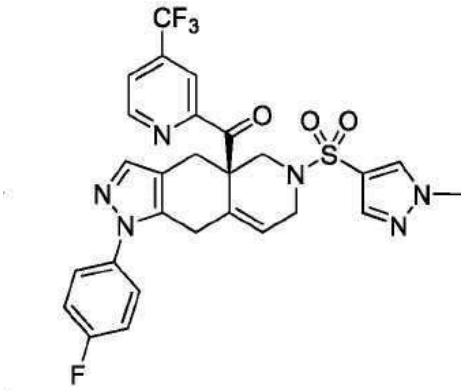
[0215] 제1 반응 혼합물은 임의의 적합한 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 용매는 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 및 n-부틸 아세테이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는 유기 용매일 수 있다. 일부 실시예에서, 제1 반응 혼합물은 제1 용매를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 용매는 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 또는 n-부틸 아세테이트를 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 반응 혼합물은 이소프로필 아세테이트를 추가로 포함한다.

[0216] 제1 반응 혼합물에 사용된 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 임의의 적절한 몰비로 존재할 수 있다. 예를 들어, 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 1.0 내지 3.0, 식 IIb-1의 화합물에 대해 1.0 내지 2.5, 1.0 내지 2.0, 1.0 내지 1.5, 1.1 내지 2.4, 또는 1.2 내지 2.3의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 1.2 내지 2.3의 몰비로 존재한다. 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2 또는 2.3의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 약 1.2의 몰비로 존재할 수 있다.

[0217] 식 I의 화합물은 임의의 적절한 수율로 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 적어도 95%의 수율로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 60%의 수율로 제조될 수 있다.

[0218] 식 I의 화합물은 임의의 적절한 순도로 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 적어도 90%, 또는 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 적어도 99%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 96%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 97%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 98%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도로 제조될 수 있다.

[0219] 식 I의 화합물은 임의의 허용 가능한 양의 식 X-4의 화합물로 제조될 수 있다:

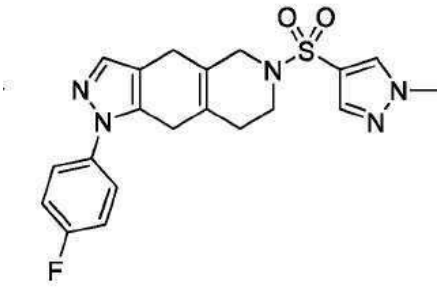


[0220] (X-4) .

[0221] 예를 들어, 화합물 식 I은 5%(w/w) 미만, 또는 4, 3, 2, 1, 0.9, 0.8, 0.75, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 또는 0.1%(w/w) 미만의 식 X-4의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.5%(w/w) 미만의 식 X-4의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.3%(w/w) 미만의 식 X-4의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.1%(w/w) 미만의 식 X-4의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다.

[0222] 식 I의 화합물은 임의의 허용 가능한 양의 식 X-5로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 식 I은 5%(w/w) 미만, 또는 4, 3, 2, 1, 0.9, 0.8, 0.75, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 또는 0.1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.75%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.5%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.2%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다.

[0223] 식 I의 화합물은 임의의 허용 가능한 양의 식 X-6의 화합물로 제조될 수 있다:

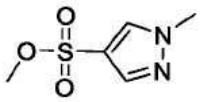


[0224] (X-6);

[0225] 예를 들어, 화합물 식 I은 5%(w/w) 미만, 또는 4, 3, 2, 1, 0.9, 0.8, 0.75, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 또는 0.1%(w/w) 미만의 식 X-6의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.25%(w/w) 미만의 식 X-6의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.2%(w/w) 미만의 식 X-6의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.1%(w/w) 미만의 식 X-6의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다.

[0226] 식 I의 화합물은 10 ppm 미만의 양의 1,4-디보로모펜탄으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 10 ppm 미만, 또는 10, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 8 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 6 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄의 양으로 제조될 수 있다.

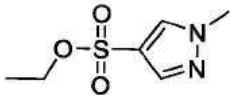
[0227] 식 I의 화합물은 10 ppm 미만의 양의 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트로:



[0228]

[0229] 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 10 ppm 미만, 또는 10, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4 ppm 미만의 양의 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 8 ppm 미만의 양의 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 6 ppm 미만의 양의 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 4 ppm 미만의 양의 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 양으로 제조될 수 있다.

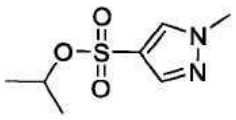
[0230] 식 I의 화합물은 10 ppm 미만의 양의 에틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트로:



[0231]

[0232] 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 10 ppm 미만, 또는 10, 9, 8, 7, 6, 5, 또는 4 ppm 미만의 양의 에틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 8 ppm 미만의 양의 에틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 6 ppm 미만의 양의 에틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 4 ppm 미만의 양의 에틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트로 제조될 수 있다.

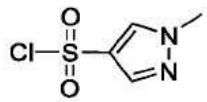
[0233] 식 I의 화합물은 10 ppm 미만의 양의 이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트로:



[0234]

[0235] 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 10 ppm 미만, 또는 10, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4 ppm 미만의 양의 이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 8 ppm 미만의 양의 이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 6 ppm 미만의 양의 이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 4 ppm 미만의 양의 이소프로필-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 양으로 제조될 수 있다.

[0236] 식 I의 화합물은 10 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드로:

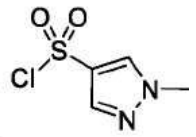


[0237]

[0238] 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 10 ppm 미만, 또는 10, 9, 8, 7, 6, 5 또는 4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 8 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 6 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드의 양으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드의 양으로 제조될 수 있다.

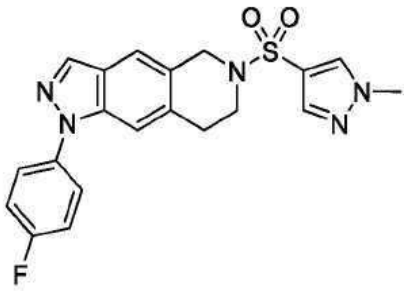
[0239] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 제조하는 방법은 다음을 포함한다:

[0240] (a) 식 IIb-1의 화합물, 트리에틸아민, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:



[0241] ,

[0242] -여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 약 1.2의 몰비로 존재함- 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 식 I의 화합물을 제조하는 단계, -여기서 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유한다:



[0243] (X-5) .

[0244] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 제조하는 방법은 단계 (a) 후에 다음을 또한 포함한다:

[0245] (a1) 제1 반응 혼합물을 4 내지 5의 pH를 갖는 물과 혼합하여 제1 유기상 및 제1 수성상을 형성하는 단계;

[0246] (a2) 제1 유기상을 물과 염화나트륨과 혼합하고, 물은 5 내지 6의 pH를 가지는 단계; 및

[0247] (a3) 제1 유기상과 실리카 겔을 혼합하는 단계.

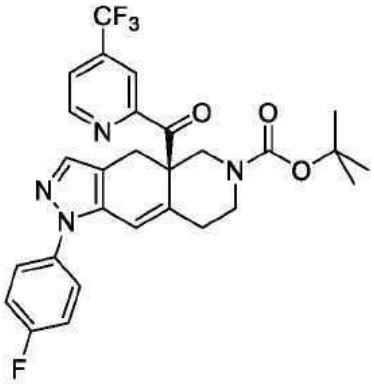
[0248] 유기상은 임의의 적합한 유기 용매를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 제1 유기상은 제1 용매를 포함한다.

[0249] 임의의 적절한 실리카 겔이 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 대표적인 실리카 겔은 200-300 메시 실리카 겔, 또는 60-80 메시, 80-120 메시, 100-200 메시 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 일부 실시예에서, 실리카 겔은 200-300 메시 실리카 겔이다.

[0250] **B.식 IIa로부터 식 IIb-1을 제조**

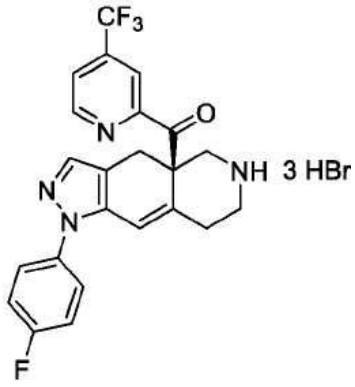
[0251] 식 IIb-1의 화합물은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 IIb-1의 화합물은 다음의 단계에 의해 제조된다:

[0252] (b) 식 IIa의 화합물:



[0253] g (IIa) ,

[0254] 및 기체 HBr을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성해서, 하기 구조를 갖는 식 IIb-1의 화합물을 형성하는 단계:



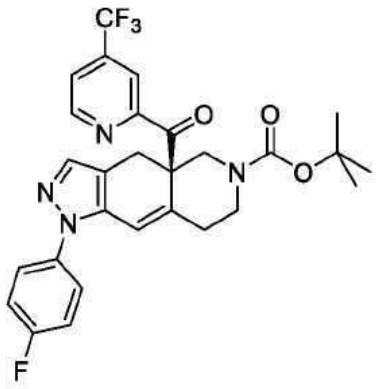
[0255] .

[0256] 기체 HBr은 임의의 적절한 부분 압력으로 존재할 수 있다.

[0257] 제2 반응 혼합물은 또한 제2 용매를 포함할 수 있다. 제2 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔 또는 크실렌을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적절한 용매일 수 있다. 일부 실시예에서, 제2 반응 혼합물은 제2 용매를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 제2 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔 또는 크실렌일 수 있다. 일부 실시예에서, 제2 반응 혼합물은 톨루엔을 추가로 포함한다.

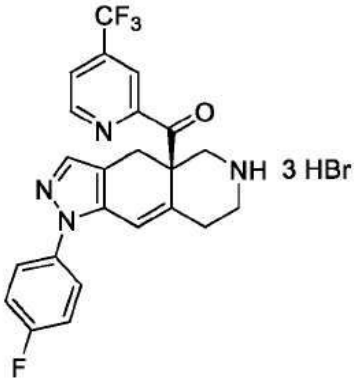
[0258] 식 I의 화합물은 식 IIa의 화합물로부터 제조될 수 있다. 식 IIa의 화합물은 미국 특허 제8,859,974호의 중간체 29, (R)-삼차-부틸 1-(4-클로로페닐)-4a-(4-(트리플루오로메틸)피콜리노일)-4a,5,7,8-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-6(4H)-카르복실레이트에 상응한다. 식 IIa의 화합물은 또한 삼차-부틸 (R)-1-(4-플루오로페닐)-4a-(4-(트리플루오로메틸)피콜리노일)-1,4,4a,5,7,8-헥사하이드로-6H-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-6-카르복실레이트로 명명될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 다음의 단계에 의해 제조된다:

[0259] (b) 식 IIa의 화합물:



[0260] (IIa),

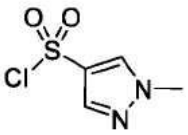
[0261] 및 기체 HBr을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성해서, 하기 구조를 갖는 식 IIb-1의 화합물을 형성하는 단계:



[0262] ; 및

[0263] (a) 식 IIb-1의 화합물:

[0264] 트리에틸아민, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하는 단계:

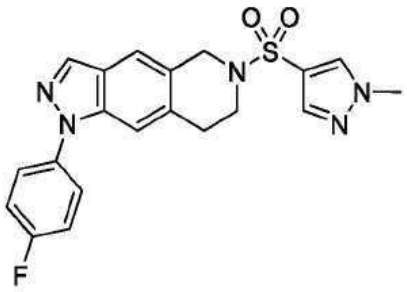
[0265]  ,

[0266] 여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 약 1.2의 몰비로 존재하고;

[0267] (a1) 제1 반응 혼합물을 4 내지 5의 pH를 갖는 물과 혼합하여 제1 유기상 및 제1 수성상을 형성하는 단계;

[0268] (a2) 제1 유기상을 물과 염화나트륨과 혼합하고, 물은 5 내지 6의 pH를 가지는 단계; 및

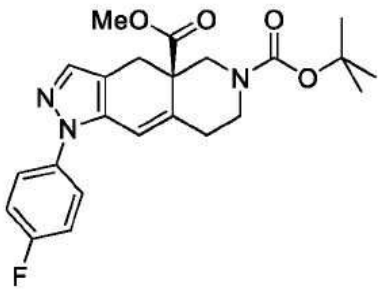
[0269] (a3) 제1 유기상과 실리카 겔을 혼합하여 식 I의 화합물을 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하고, 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는, 단계:

[0270]  (X-5) .

[0271] **C.식 III으로부터 식 IIa 제조**

[0272] 식 IIa의 화합물은 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 IIa의 화합물은 다음에 의해 제조된다:

[0273] (c) 그리냐르(Grignard) 시약, 식 III의 화합물:

[0274]  (III) 및

[0275] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성해서:

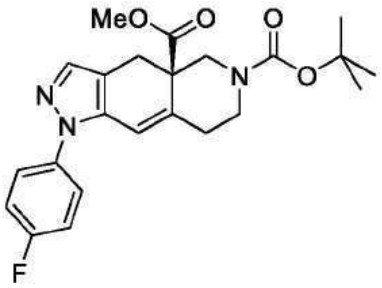
[0276]  ,

[0277] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 1.0 내지 1.5의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 1.5 내지 1.7의 몰비로 존재함- 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계.

[0278] 식 IIa의 화합물을 제조하기 위한 추가의 실시예가 아래 섹션 IV에 기술되어 있다.

[0279] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 제조하는 방법은:

[0280] (c) iPrMgBr, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 식 III의 화합물:



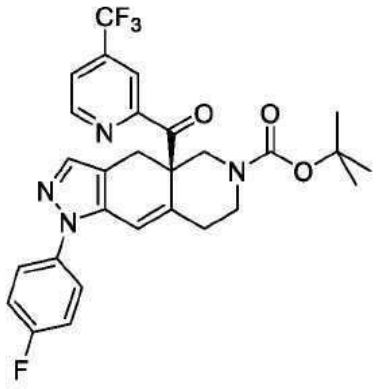
[0281] (III) 및

[0282] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성해서:



[0283] ,

[0284] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 1.4의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 1.65의 몰비로 존재함- 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계:

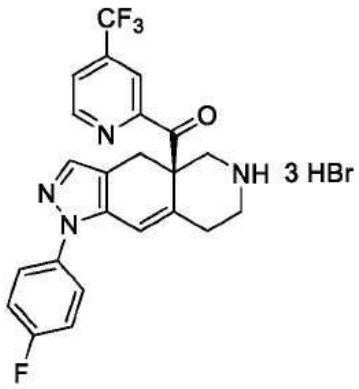


[0285] (IIa);

[0286] (c1) 아세트산과 물을 제3 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계;

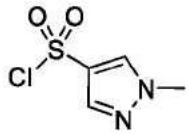
[0287] (c2) 상기 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물, 100 ppm 미만의 양의 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 0.5%(w/w) 미만의 양의 물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계;

[0288] (b) 상기 중간체 혼합물 및 기체 HBr을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성해서, 하기 구조를 갖는 식 IIb-1의 화합물을 형성하는 단계:

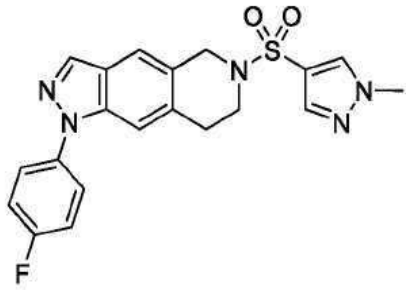


[0289] ; 및

[0290] (a) 식 IIb-1의 화합물, 트리에틸아민, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성해서:

[0291]  ,

[0292] -여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-1의 화합물에 대해 약 1.2의 몰비로 존재함- 적어도 60%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 식 I의 화합물을 제조하는 단계, 여기서 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유한다:

[0293]  (X-5) .

[0294] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 제조하는 방법은 단계 (a) 후에 다음을 포함한다:

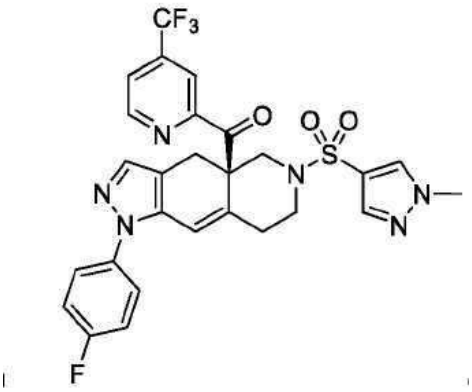
[0295] (a1) 제1 반응 혼합물을 4 내지 5의 pH를 갖는 물과 혼합하여 제1 유기상 및 제1 수성상을 형성하는 단계;

[0296] (a2) 제1 유기상을 물과 염화나트륨과 혼합하고, 물은 5 내지 6의 pH를 갖는 단계; 및

[0297] (a3) 제1 유기상과 실리카 겔을 혼합하는 단계.

[0298] **D.식 I의 화합물의 정제**

[0299] 식 I의 화합물은 다양한 방법으로 정제될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:

[0300]  (I)

[0301] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 정제하는 방법을 제공하며,

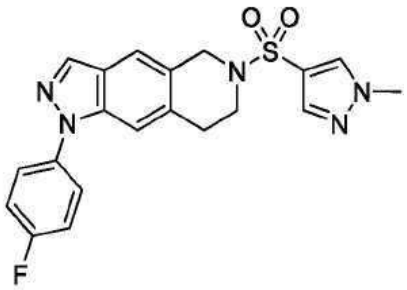
[0302] (a) (i) 적어도 95%(v/v)의 양의 물, 0.05 내지 0.2% (v/v)의 양의 포름산, 및 1 내지 5%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제1 이동 혼합물,

[0303] (ii) 45 내지 55%(v/v)의 양의 물, 0.01 내지 0.1% (v/v)의 양의 포름산, 및 45 내지 55%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제2 이동 혼합물, 및

[0304] (iii) 5 내지 15%(v/v)의 양의 물, 0.005 내지 0.02% (v/v)의 양의 포름산, 및 적어도 85%(v/v)의 양의 아세토니트릴을 포함하는 제3 이동상을 사용하여

[0305] 고압 액체 크로마토그래피 C18 컬럼을 통해 식 I의 화합물을 용리시켜,

[0306] 적어도 98%의 순도를 갖는 식 I의 화합물 및 식 X-5의 화합물을 0.75%(w/w) 미만의 양으로 포함하는 용리된 혼합물을 형성하는 단계:



[0307] (X-5) ;

[0308] (a1) 식 I의 화합물을 용리된 혼합물로부터 에틸 아세테이트로 추출하여 추출된 혼합물을 형성하는 단계;

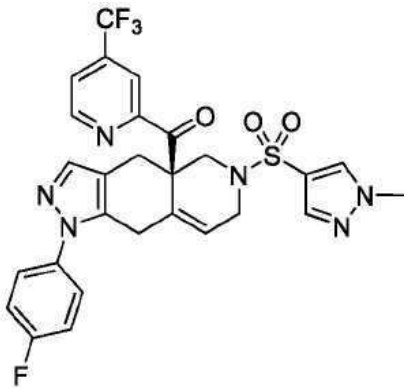
[0309] (a2) 추출된 혼합물을 진공 하에 메틸 t-부틸 에테르(MTBE)와 혼합하여 5%(v/v) 미만의 에틸 아세테이트를 포함하는 MTBE 혼합물을 형성하는 단계;

[0310] (d) MTBE 혼합물을 필터를 통해 여과하여,

[0311] 식 I의 화합물,

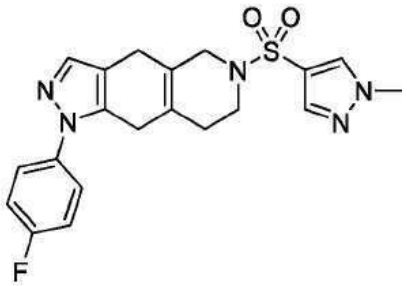
[0312] 0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

[0313] 0.3%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물:



[0314] (X-4), 및

[0315] 0.25%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물:



[0316] (X-6)

[0317] 을 포함하는 여과된 MTBE 혼합물을 형성하는 단계;

[0318] (e) 여과된 MTBE 혼합물을 헵탄에 첨가하여 침전된 식 I의 화합물을 형성하는 단계로서, 침전된 식 I의 화합물은 20 ppm 미만의 1,4-디브로모펜탄을 포함하는, 단계;

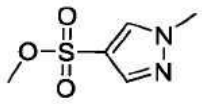
[0319] (f) 침전된 식 I의 화합물을 메탄올에 용해시켜 메탄올 혼합물을 형성하는 단계; 및

[0320] (g) 메탄올 혼합물을 물에 첨가하여 정제된 식 I의 화합물을 침전시키고, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

[0321] 0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

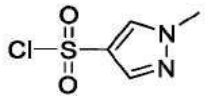
[0322] 6 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄,

[0323] 6 ppm 미만의 양의 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트:



[0324] , 및

[0325] 6 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함한다:



[0326] .

[0327] 임의의 적절한 필터가 본 발명의 정제 방법에 사용될 수 있다. 예를 들어, 필터는 카트리지 필터일 수 있다. 일부 실시예에서, 필터는 CUNO 카트리지 필터일 수 있다.

[0328] 일부 실시예에서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며, 8 ppm 미만의 양으로 1,4-디브로모펜탄을 포함한다.

[0329] 일부 실시예에서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며, 20 ppm 미만의 양의 메틸 브로마이드, 및 20 ppm 미만의 양의 2-브로모프로판을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며, 8 ppm 미만의 양의 메틸 브로마이드, 및 8 ppm 미만의 양의 2-브로모프로판을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며, 8 ppm 미만의 양의 메틸 브로마이드, 8 ppm 미만의 양의 2-브로모프로판, 및 8 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄을 포함한다.

[0330] 일부 실시예에서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

[0331] 0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물,

[0332] 0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

[0333] 0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물,

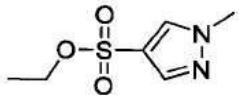
[0334] 4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄,

[0335] 4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드, 및

[0336] 4ppm 미만의 양의 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 포함한다.

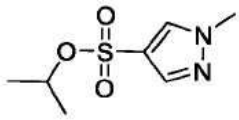
[0337] 일부 실시예에서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

[0338] 6 ppm 미만의 양의 에틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트:



[0339] , 및

[0340] 6 ppm 미만의 양의 이소프로필 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 추가로 포함한다:



[0341] .

[0342] 일부 실시예에서, 정제된 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도를 가지며,

[0343] 0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물,

[0344] 0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물,

[0345] 0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물,

[0346] 4 ppm 미만의 양의 브롬화메틸,

[0347] 4 ppm 미만의 양의 2-브로모프로판,

[0348] 4 ppm 미만의 양의 1,4-디브로모펜탄,

[0349] 4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드,

[0350] 4ppm 미만의 양의 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트,

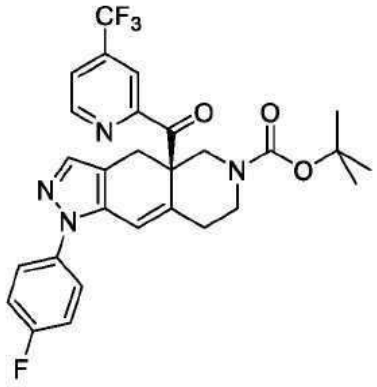
[0351] 4 ppm 미만의 양의 에틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트, 및

[0352] 4 ppm 미만의 양의 이소프로필 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 추가로 포함한다.

[0353] 전술한 방법에 의해 정제된 식 I의 화합물은 전술한 방법에 의해 제조될 수 있다.

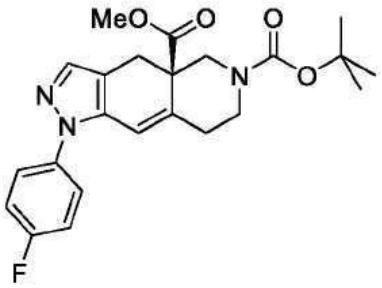
[0354] **Ⅳ. 식 III으로부터 식 IIa 제조**

[0355] 식 IIa의 화합물은 임의의 적절한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명은 식 IIa의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고:

[0356]  (IIa),

[0357] 상기 방법은:

[0358] (c) 그리냐르(Grignard) 시약, 식 III의 화합물:

[0359]  (III) 및

[0360] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성해서:

[0361] ,

[0362] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 1.0 내지 1.5의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 1.5 내지 1.7의 몰비로 존재함-, 식 IIa의 화합물을 제조한다.

[0363] 그리냐르 시약은 임의의 적절한 그리냐르 시약일 수 있다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 iPrMgCl 또는 iPrMgBr을 포함한다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 iPrMgBr을 포함한다.

[0364] 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 임의의 적절한 몰비로 존재할 수 있다. 예를 들어, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 1.0 내지 2.0, 또는 1.1 내지 1.9, 1.2 내지 1.8, 1.3 내지 1.8, 1.4 내지 1.7, 1.5 내지 1.7, 또는 1.6 내지 1.7의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에

대해 1.5 내지 1.7의 몰비로 존재할 수 있다. 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 1.5, 또는 약 1.55, 1.60, 1.65, 1.70, 또는 약 1.75의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 1.65의 몰비로 존재할 수 있다.

[0365] 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 임의의 적절한 비율로 존재할 수 있다. 예를 들어, 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 1.0 내지 2.0, 또는 1.0 내지 1.9, 1.0 내지 1.8, 1.0 내지 1.7, 1.0 내지 1.6, 1.0 내지 1.5, 1.1 내지 1.5, 1.2 내지 1.5, 또는 1.3 내지 1.5의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 1.0 내지 1.5의 몰비로 존재할 수 있다. 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 1.0, 또는 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 또는 약 2.0의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 1.4의 몰비로 존재할 수 있다.

[0366] 제3 반응 혼합물은 또한 제3 용매를 포함할 수 있다. 제3 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔 크실렌, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적절한 용매일 수 있다. 일부 실시예에서, 제3 반응 혼합물은 제3 용매를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 제3 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 크실렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시예에서, 제3 반응 혼합물은 2-메틸테트라하이드로푸란 및 톨루엔을 추가로 포함한다.

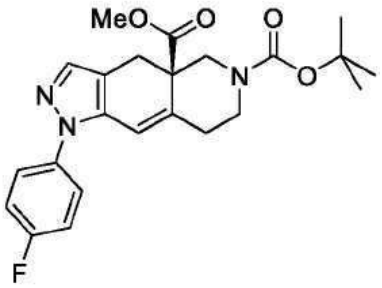
[0367] 일부 실시예에서, 식 IIa의 화합물을 제조하는 방법은, (c1) 산과 물을 제3 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계; 및 (c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물, 200 ppm 미만의 양의 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 0.5%(w/w) 미만의 양의 물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계를 또한 포함한다.

[0368] 단계 (c1)의 산은 임의의 적절한 산일 수 있다. 일부 실시예에서, 산은 포름산, 아세트산, 프로판산, 부티르산, 헥사논산, 옥탄산, 트리플루오로아세트산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 산은 아세트산을 포함한다.

[0369] 중간체 혼합물은 200 ppm 미만의 임의의 양의 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함할 수 있다. 예를 들어, 중간 혼합물은 200 ppm 미만, 또는 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 또는 50 ppm 미만의 양의 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 중간 혼합물은 100 ppm 미만의 양의 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함할 수 있다.

[0370] 일부 실시예에서, 식 IIa의 화합물을 제조하는 방법은 다음을 포함한다:

[0371] (c) iPrMgBr, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 식 III의 화합물:



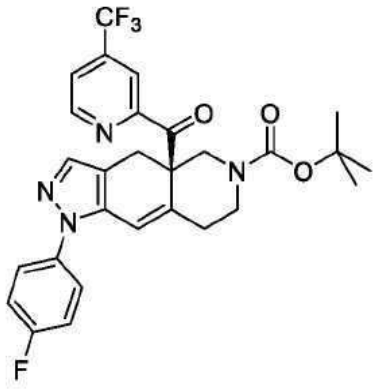
[0372] (III) 및

[0373] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성해서:

[0374] 

,

[0375] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 1.4의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 1.65의 몰비로 존재함- 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계:



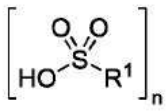
[0376] (IIa).

[0377] (c1) 아세트산과 물을 제3 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계; 및

[0378] (c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물, 100 ppm 미만의 양으로 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 0.5%(w/w) 미만의 양의 물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계.

[0379] **V. 식 IIb-2로부터 식 J 제조**

[0380] 일부 실시예에서, HX는



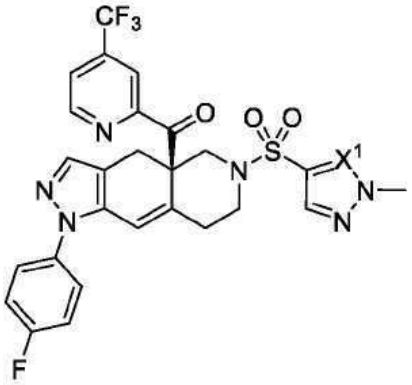
[0381] 이고,

[0382] 여기서

[0383] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

[0384] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

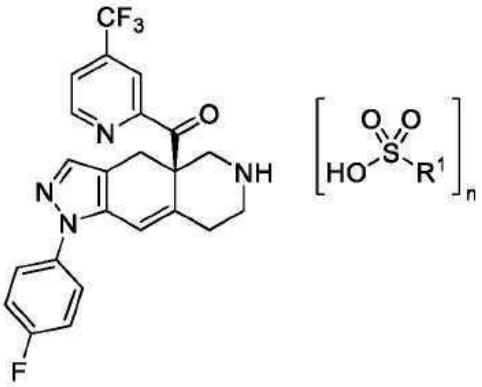
[0385] 일부 실시예에서, 식 J의 화합물:



[0386] (J)

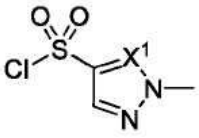
[0387] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은:

[0388] (a) 식 IIb-2의 화합물:



[0389] (IIb-2),

[0390] 및 설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



[0391] ,

[0392] 식 J의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

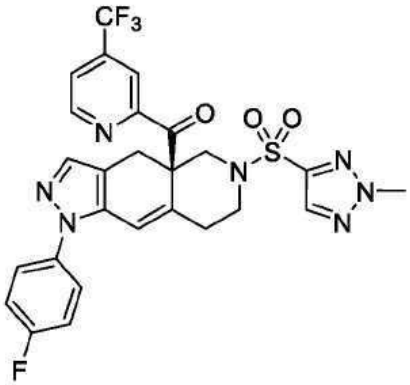
[0393] 여기서

[0394] X^1은 -CH= 또는 -N=이고;

[0395] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

[0396] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

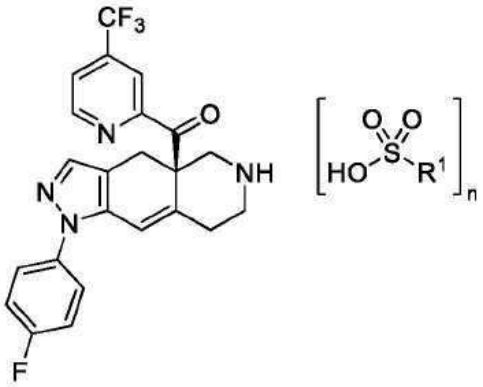
[0397] 일부 실시예에서, 식 Ia의 화합물:



[0398] (Ia) ,

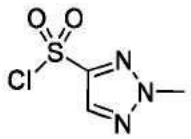
[0399] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법은:

[0400] (a) 식 IIb-2의 화합물:



[0401] (IIb-2),

[0402] 및 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



[0403] ,

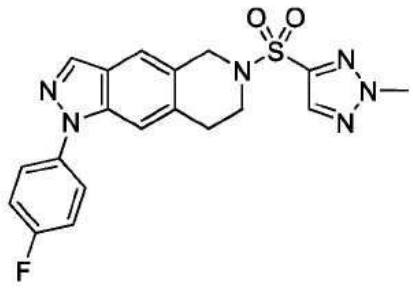
[0404] 식 Ia의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

[0405] 여기서

[0406] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

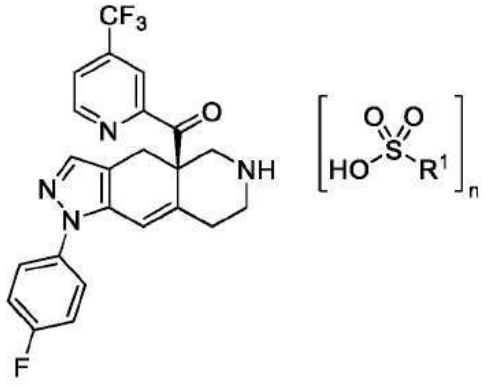
[0407] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0408] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5a의 화합물을 함유한다:



[0409] (X-5a) .

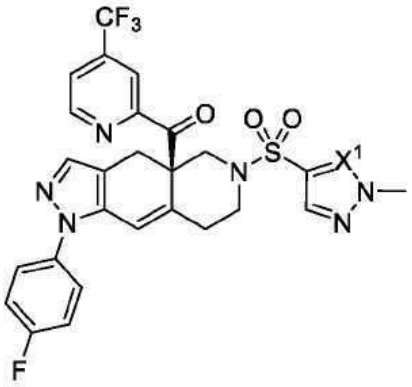
[0410] 식 I의 화합물은 식 IIb-2의 화합물로부터 제조될 수 있다:



[0411] (IIb-2) .

[0412] **A.식 IIb-2로부터 식 J 제조**

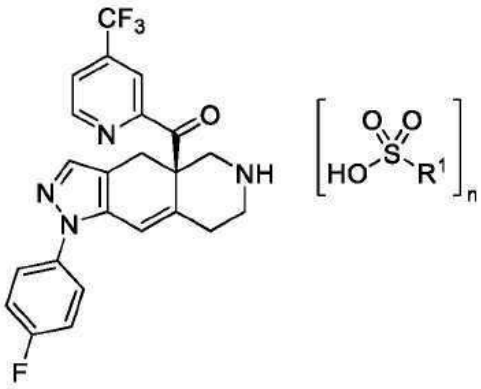
[0413] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 J의 화합물:



[0414] (J)

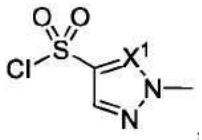
[0415] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하고,

[0416] (a) 식 IIb-2의 화합물:



[0417] (IIb-2),

[0418] 및 설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



[0419] ,

[0420] 식 J의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

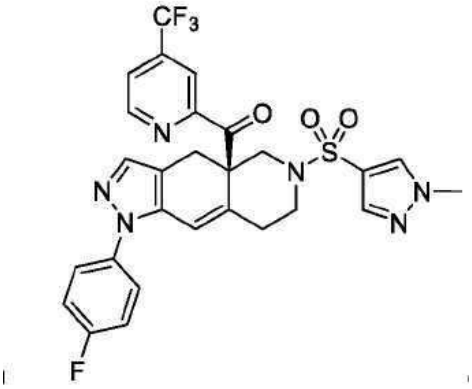
[0421] 여기서

[0422] X^1은 -CH= 또는 -N=이고;

[0423] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

[0424] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

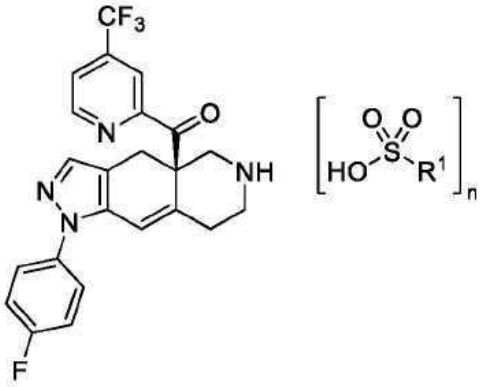
[0425] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



[0426] (I)

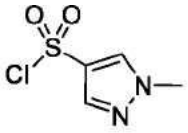
[0427] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하고,

[0428] (a) 식 IIb-2의 화합물:



[0429] (IIb-2),

[0430] 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



[0431] ,

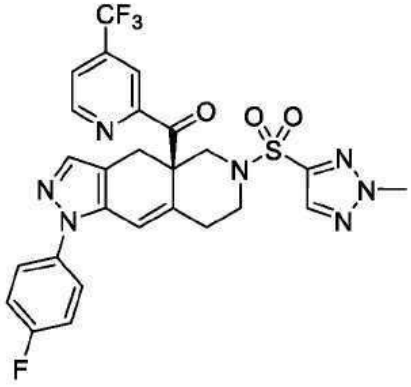
[0432] 식 I의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

[0433] 여기서

[0434] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

[0435] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

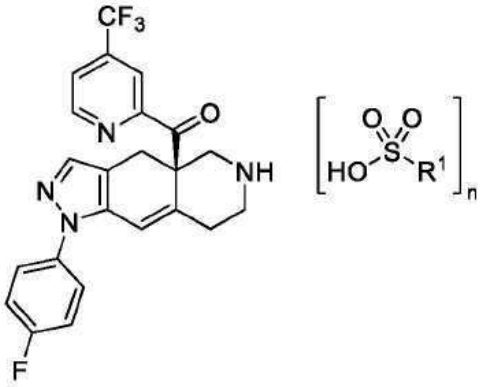
[0436] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 Ia의 화합물:



[0437] (Ia),

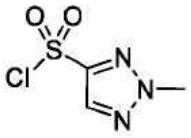
[0438] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하고,

[0439] (a) 식 IIb-2의 화합물:



[0440] (IIb-2),

[0441] 및 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성해서:



[0442] ,

[0443] 식 Ia의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 제조하는 단계를 포함하고,

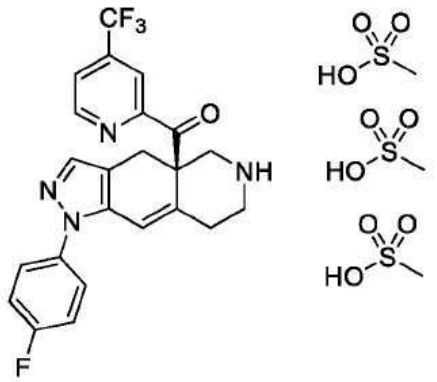
[0444] 여기서

[0445] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

[0446] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0447] 일부 실시예에서, R^1은 C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이다. 일부 실시예에서, R^1은 메틸, 에틸, $-CF_3$, 페닐, 또는 4-메틸페닐이다. 일부 실시예에서, R^1은 메틸이다.

[0448] 아래첨자 n은 1, 2, 3 또는 4일 수 있다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 1이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 2이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 3이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 4이다. 일부 실시예에서, 식 IIb-2의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0449] (IIb-2) .

[0450] 일부 실시예에서, 제4 반응 혼합물은 비친핵성 아민 염기를 추가로 포함한다. 임의의 적절한 비친핵성 아민 염기가 제4 반응 혼합물에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 비친핵성 아민 염기는 트리메틸아민, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필 에틸아민(DIPEA), N,N-디메틸 이소프로필아민(DIMPA), 1-에틸피페리딘, N-메틸모르폴린, N-메틸피롤리딘, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N,N-디에틸아닐린, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 퀴누클리딘, 4-피롤리디노피리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄(DABCO), 또는 이들의 혼합물을 포함

한다. 일부 실시예에서, 비친핵성 아민 염기는 트리에틸아민을 포함한다.

[0451] 제4 반응 혼합물은 임의의 적합한 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 용매는 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 및 n-부틸 아세테이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는 유기 용매일 수 있다. 일부 실시예에서, 제4 반응 혼합물은 제4 용매를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 제4 용매는 에틸 아세테이트, 아세트산이소프로필, n-부틸 아세테이트, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 제4 반응 혼합물은 에틸 아세테이트를 추가로 포함한다.

[0452] 제4 반응 혼합물에 사용된 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 임의의 적절한 몰비로 존재할 수 있다. 예를 들어, 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 0.5 내지 2.0, 0.5 내지 1.5, 0.6 내지 1.4, 0.7 내지 1.3, 0.8 내지 1.2, 또는 0.9 내지 1.1의 몰비로 식 IIb-2의 화합물에 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 0.5 내지 1.5의 몰비로 존재한다. 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 또는 1.5의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 약 1.0의 몰비로 존재할 수 있다.

[0453] 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 임의의 적절한 수율로 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 적어도 95%의 수율로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 적어도 75%의 수율로 제조될 수 있다.

[0454] 식 I의 화합물은 임의의 적절한 수율로 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 적어도 95%의 수율로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 75%의 수율로 제조될 수 있다.

[0455] 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 임의의 적절한 순도로 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 적어도 90%, 또는 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 적어도 99%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 적어도 96%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 적어도 97%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 적어도 98%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물은 적어도 99%의 순도로 제조될 수 있다.

[0456] 식 I의 화합물은 임의의 적절한 순도로 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물은 적어도 90%, 또는 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 적어도 99%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 96%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 97%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 98%의 순도로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 적어도 99%의 순도로 제조될 수 있다.

[0457] 일부 실시예에서, 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물을 제조하는 방법은,

[0458] (a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

[0459] (a2) 물을 제4 반응 혼합물에 첨가하여 식 J, 식 I, 또는 식 Ia의 화합물을 침전시키는 단계를 추가로 포함한다.

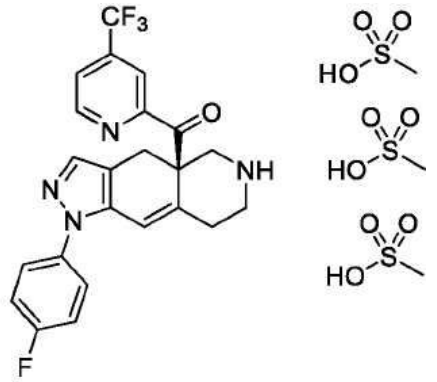
[0460] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 제조하는 방법은

[0461] (a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

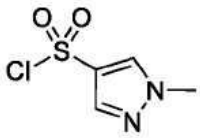
[0462] (a2) 물을 제4 반응 혼합물에 첨가하여 식 I의 화합물을 침전시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0463] 일부 실시예에서, 식 IIb-2의 화합물로부터 식 I의 화합물을 제조하는 방법은,

[0464] (a) 식 IIb-2의 화합물

[0465]  ,

[0466] 트리에틸아민, 에틸 아세테이트, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하는 단계:

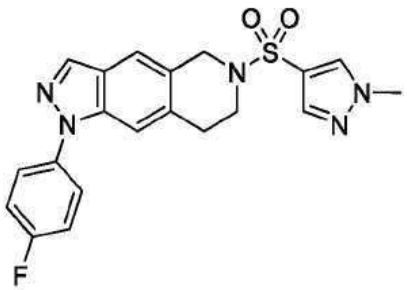
[0467]  ,

[0468] -여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 약 1.0의 비율로 존재함-;

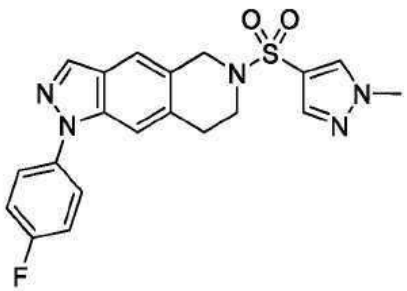
[0469] (a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

[0470] (a2) 물을 제4 반응 혼합물에 첨가하여 식 I의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 침전시키는 단계를 포함한다.

[0471] 식 I의 화합물은 임의의 허용 가능한 양의 식 X-5로 제조될 수 있다:

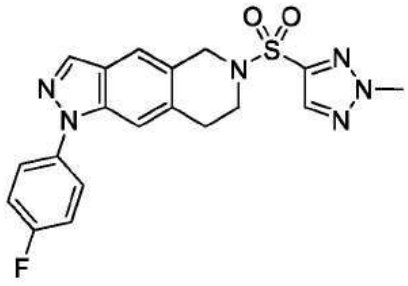
[0472]  (X-5) .

[0473] 예를 들어, 화합물 식 I은 5%(w/w) 미만, 또는 4, 3, 2, 1, 0.9, 0.8, 0.75, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 또는 0.1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다:

[0474]  (X-5) .

[0475] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.75%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.5%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물은 0.2%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유하는 것으로 제조될 수 있다.

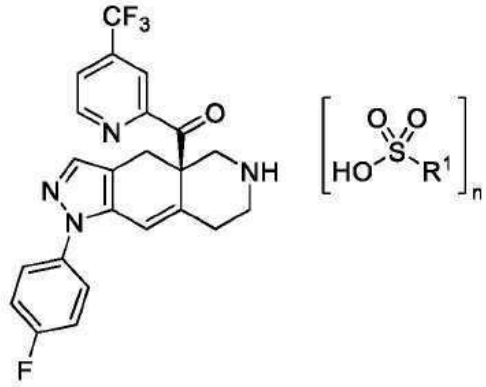
[0476] 일부 실시예에서, 식 Ia의 화합물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5a의 화합물을 함유한다:



[0477] (X-5a).

[0478] **B.식 IIa로부터 식 IIb-2 제조**

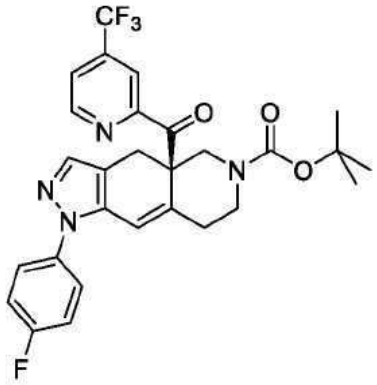
[0479] 식 IIb-2의 화합물은 식 IIa의 화합물로부터 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 발명은 식 IIb-2의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고:



[0480] (IIb-2),

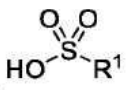
[0481] 상기 방법은:

[0482] (b) 식 IIa의 화합물:



[0483] (IIa) 및

[0484] 하기 식의 설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서:



[0485] ,

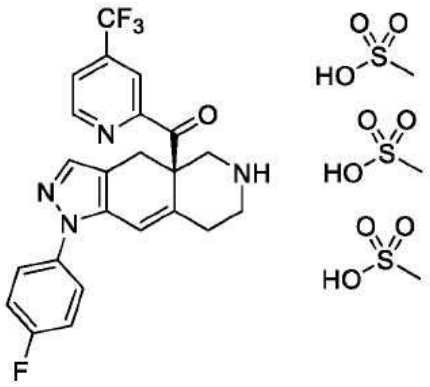
[0486] 식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계를 포함하고,

[0487] 여기서

[0488] R^1은 C_{1-6} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, 페닐, 또는 4-메틸페닐이고;

[0489] 아래첨자 n은 1 내지 4이다.

[0490] 아래첨자 n은 1, 2, 3 또는 4일 수 있다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 1이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 2이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 3이다. 일부 실시예에서, 아래첨자 n은 4이다. 일부 실시예에서, 식 IIb-2의 화합물은 하기 구조를 갖는다:



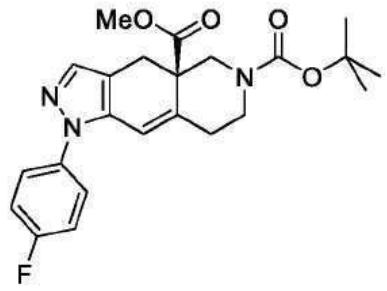
[0491] (IIb-2).

[0492] 제5 반응 혼합물은 임의의 적합한 용매를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 제5 반응 혼합물은 제5 용매를 포함한다. 제5 용매는 펜탄, 헥산, 헵탄, 벤젠, 톨루엔, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 염화메틸렌, 및 클로로포름을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 제5 용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디메틸설폭시드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF), 메탄올, 에탄올, 디에틸 에테르, 메틸-t-부틸 에테르(MTBE), 톨루엔, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 제5 반응 혼합물은 아세토니트릴을 포함한다.

[0493] **C.식 III으로부터 식 IIa 제조**

[0494] 식 IIa의 화합물은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시예에서, 식 IIa의 화합물은 다음의 단계에 의해 제조될 수 있다:

[0495] (c) 그리냐르 시약, 식 III의 화합물:



[0496] (III) 및

[0497] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성해서:



[0498] ,

[0499] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 2.8 내지 3.2의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 2.8 내지 3.3의 몰비로 존재함- 식 IIa의 화합물을 제조하는 단계.

[0500] 그리냐르 시약은 임의의 적절한 그리냐르 시약일 수 있다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 iPrMgCl 또는 iPrMgBr을 포함한다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 iPrMgCl을 포함한다.

[0501] 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 임의의 적절한 몰비로 존재할 수 있다. 예를 들어, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 2.0 내지 4.0, 또는 2.5 내지 3.5, 2.6 내지 3.4, 2.7 내지 3.3, 2.8 내지 3.3, 2.8 내지 3.2, 2.9 내지 3.2, 2.9 내지 3.1의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 식 III의

화합물에 대해 2.8 내지 3.3의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 2.9 내지 3.2의 몰비로 존재할 수 있다. 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 2.90, 또는 약 2.95, 3.00, 3.05, 3.10, 3.15, 또는 약 3.20의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 3.05의 몰비로 존재할 수 있다.

[0502] 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 임의의 적절한 비율로 존재할 수 있다. 예를 들어, 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 2.0 내지 4.0, 또는 2.5 내지 3.5, 2.6 내지 3.4, 2.7 내지 3.3, 2.8 내지 3.2, 2.9 내지 3.1의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 2.8 내지 3.2의 몰비로 존재할 수 있다. 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 2.5, 또는 약 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 또는 약 3.5의 몰비로 존재할 수 있다. 일부 실시예에서, 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 3.0의 몰비로 존재할 수 있다.

[0503] 제6 반응 혼합물은 또한 제6 용매를 포함할 수 있다. 제6 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 크실렌, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적절한 용매일 수 있다. 일부 실시예에서, 제6 반응 혼합물은 제6 용매를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 제6 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 톨루엔, 크실렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시예에서, 제6 반응 혼합물은 2-메틸테트라하이드로푸란 및 톨루엔을 추가로 포함한다.

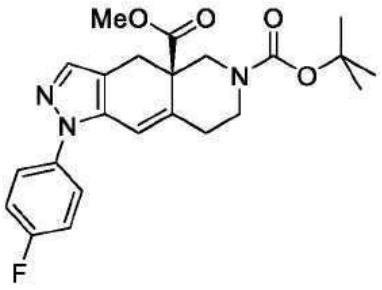
[0504] 일부 실시예에서, 식 IIa의 화합물을 제조하는 방법은 또한, (c1) 산과 물을 제6 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계; 및 (c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0505] 단계 (c1)의 산은 임의의 적절한 산일 수 있다. 일부 실시예에서, 산은 포름산, 아세트산, 프로판산, 부티르산, 헥사논산, 옥탄산, 트리플루오로아세트산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 산은 아세트산을 포함한다.

[0506] 일부 실시예에서, 제6 반응 혼합물은 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 추가로 포함한다.

[0507] 일부 실시예에서, 식 IIb-2의 화합물을 제조하는 방법은:

[0508] (c) 테트라하이드로푸란, 톨루엔, iPrMgCl, 식 III의 화합물:

[0509] 

(III) 및

[0510] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하는 단계:

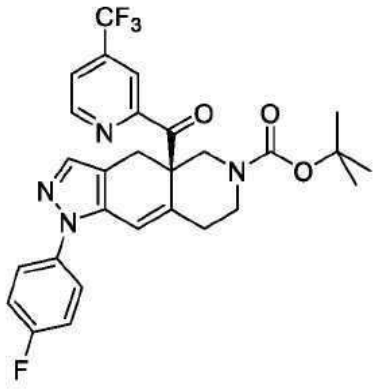
[0511] 

,

[0512] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 3.0의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 3.05의 몰비로 존재함-;

[0513] (c1) 아세트산과 물을 제6 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계;

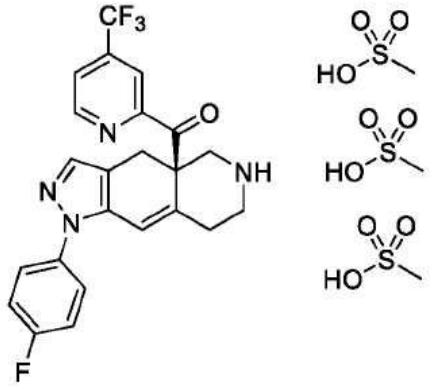
[0514] (c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계:



[0515] (IIa) 및

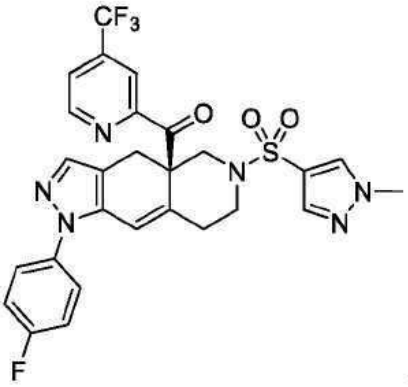
[0516] (b) 중간체 혼합물,

[0517] 아세토니트릴, 및 메탄설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서, 식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계를 포함한다:



[0518] (IIb-2).

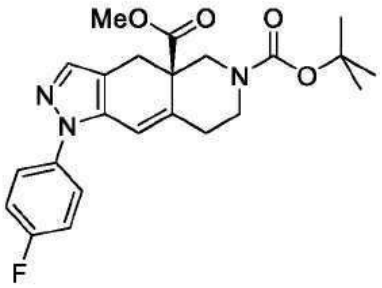
[0519] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 I의 화합물:



[0520] (I)

[0521] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하고,

[0522] (c) 테트라하이드로푸란, 톨루엔, iPrMgCl, 식 III의 화합물:

[0523]  (III) 및

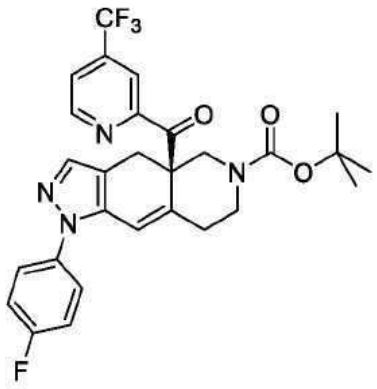
[0524] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하는 단계:

[0525]  ,

[0526] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 3.0의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 3.05의 몰비로 존재함-;

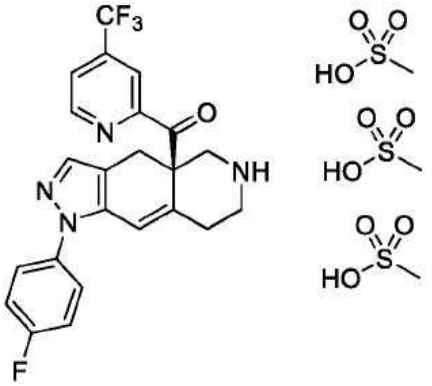
[0527] (c1) 아세트산과 물을 제6 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계;

[0528] (c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계:

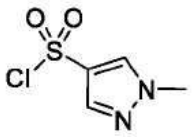
[0529]  (IIa) ;

[0530] (b) 중간체 혼합물,

[0531] 아세토니트릴, 및 메탄설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서, 식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계:

[0532]  (IIb-2);

[0533] (a) 식 IIb-2의 화합물, 트리에틸아민, 에틸 아세테이트, 및 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하는 단계:

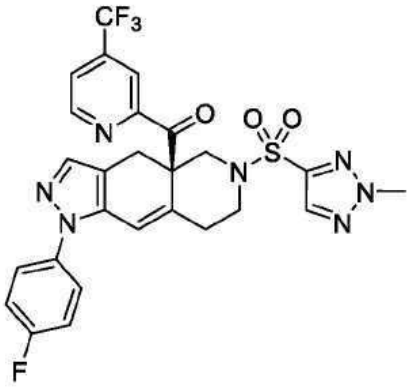
[0534]  ,

[0535] -여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 약 1.0의 비율로 존재함-;

[0536] (a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

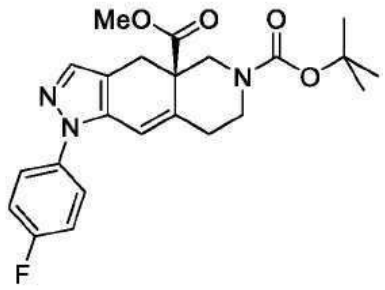
[0537] (a2) 반응 혼합물에 물을 첨가하여 식 I의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 침전시키는 단계를 포함한다.

[0538] 일부 실시예에서, 본 발명은 식 Ia의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0539]  (Ia),

[0540] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공하고,

[0541] (c) 테트라하이드로푸란, 톨루엔, iPrMgCl, 식 III의 화합물:

[0542]  (III) 및

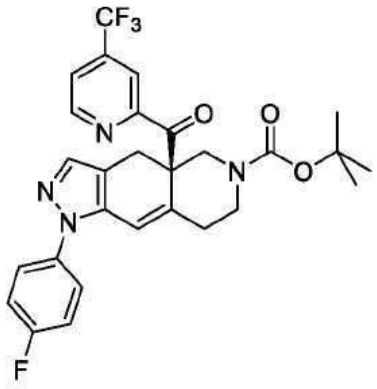
[0543] 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하는 단계:

[0544]  ,

[0545] -여기서 피리딘은 식 III의 화합물에 대해 약 3.0의 몰비로 존재하고, 그리냐르 시약은 식 III의 화합물에 대해 약 3.05의 몰비로 존재함-;

[0546] (c1) 아세트산과 물을 제6 반응 혼합물에 첨가하여 후처리 혼합물을 형성하는 단계;

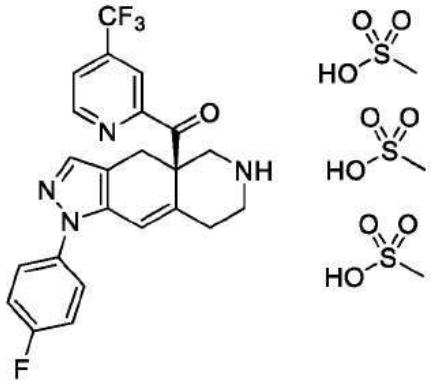
[0547] (c2) 후처리 혼합물을 증류하여 식 IIa의 화합물을 포함하는 중간체 혼합물을 형성하는 단계:



[0548] (IIa);

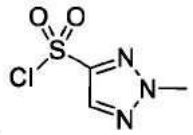
[0549] (b) 중간체 혼합물,

[0550] 아세토니트릴, 및 메탄설폰산을 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성해서, 식 IIb-2의 화합물을 형성하는 단계:



[0551] (IIb-2);

[0552] (a) 식 IIb-2의 화합물, 트리에틸아민, 에틸 아세테이트, 및 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하는 단계:



[0553] ,

[0554] -여기서 설포닐 클로라이드는 식 IIb-2의 화합물에 대해 약 1.0의 비율로 존재함-;

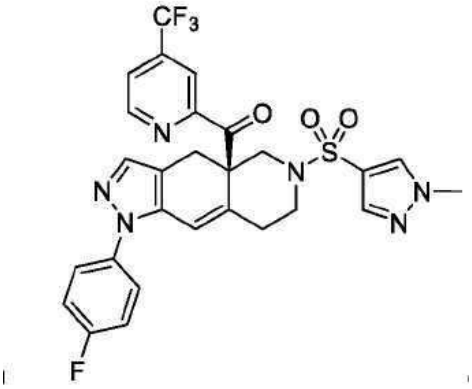
[0555] (a1) 제4 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하는 단계; 및

[0556] (a2) 반응 혼합물에 물을 첨가하여 식 Ia의 화합물을 적어도 75%의 수율 및 적어도 98%의 순도로 침전시키는 단계를 포함한다.

[0557] **VI. 저 불순물 조성물**

[0558] 본 발명은 낮은 불순물 함량을 갖는 식 I의 조성물을 제공한다. 일부 실시예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 제공한다:

[0559] 적어도 99%(w/w)의 양의 식 I의 화합물:

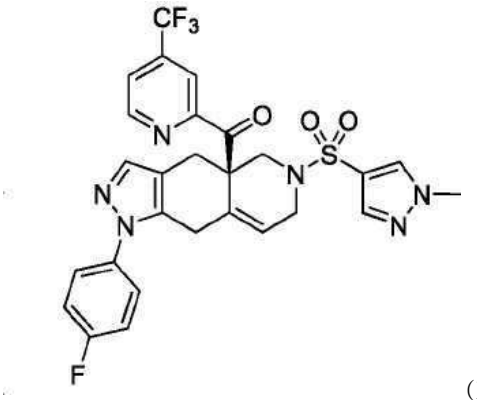


[0560] (I) ; 및

[0561] 0.01 내지 1%(w/w)의 양의 하나 이상의 불순물.

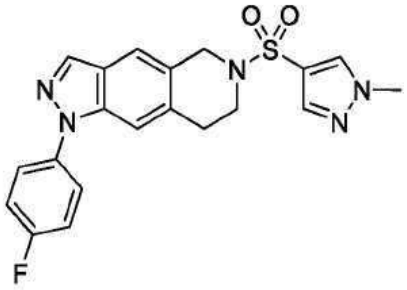
[0562] 식 I의 조성물은 0.01 내지 1%(w/w)의 총량으로 존재하는 하나 이상의 불순물을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 불순물은 다음 중 적어도 하나를 포함한다:

[0563] 0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물:



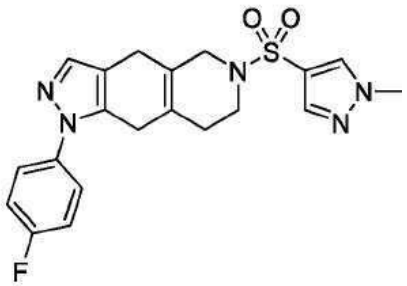
[0564] (X-4);

[0565] 0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물:



[0566] (X-5) ; 및

[0567] 0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물:



[0568] (X-6) .

[0569] 화합물 식 I의 조성물에 존재하는 불순물은 식 X-4의 화합물을 1%(w/w) 미만의 양으로 포함할 수 있다. 예를 들

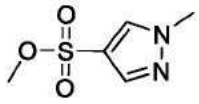
어, 화합물 식 I의 조성물은 1.0(w/w) 미만, 또는 0.9, 0.8, 0.75, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 또는 0.1%(w/w) 미만의 식 X-4의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.5%(w/w) 미만의 식 X-4의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.3%(w/w) 미만의 식 X-4의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.1%(w/w) 미만의 식 X-4의 화합물을 함유할 수 있다.

[0570] 식 I의 화합물의 조성물에 존재하는 불순물은 식 X-5의 화합물을 1%(w/w) 미만의 양으로 포함할 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1.0(w/w) 미만, 또는 0.9, 0.8, 0.75, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 또는 0.1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 1%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.75%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.5%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.2%(w/w) 미만의 식 X-5의 화합물을 함유할 수 있다.

[0571] 식 I의 화합물을 포함하는 조성물에 존재하는 불순물은 1.0(w/w) 미만, 또는 0.9, 0.8, 0.75, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.25, 0.2, 또는 0.1%(w/w) 미만의 식 X-6의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.25%(w/w) 미만의 식 X-6의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.2%(w/w) 미만의 식 X-6의 화합물을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 0.1%(w/w) 미만의 식 X-6의 화합물을 함유할 수 있다.

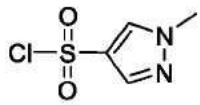
[0572] 일부 실시예에서, 불순물은: 0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-4의 화합물; 0.15%(w/w) 미만의 양의 식 X-5의 화합물; 및 0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-6의 화합물을 포함한다.

[0573] 식 I의 화합물을 포함하는 조성물에 존재하는 불순물은 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를:

[0574] 

[0575] 10 ppm 미만의 양으로 제조된다. 예를 들어, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 불순물을 10 ppm 미만, 또는 9, 8, 7, 6, 5 또는 4 ppm 미만의 양으로 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 불순물을 8 ppm 미만의 양으로 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 불순물을 6 ppm 미만의 양으로 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 메틸-1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트의 불순물을 4 ppm 미만의 양으로 함유할 수 있다.

[0576] 식 I의 화합물을 포함하는 조성물에 존재하는 불순물은 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를:

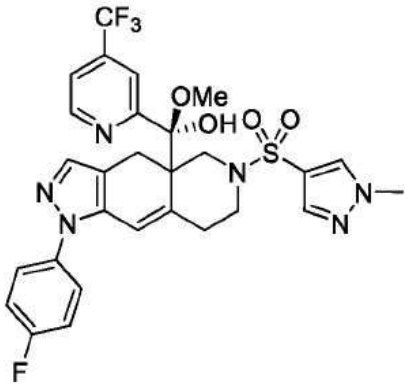
[0577] 

[0578] 10 ppm 미만의 양으로 함유할 수 있다. 예를 들어, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 10 ppm 미만, 또는 9, 8, 7, 6, 5 또는 4 ppm 미만의 양으로 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 8 ppm 미만의 양으로 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 6 ppm 미만의 양으로 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 4 ppm 미만의 양으로 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드를 함유할 수 있다.

[0579] 일부 실시예에서, 불순물은: 4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드; 및 4 ppm 미만의 양의 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 불순물은 4 ppm 미만의 양의 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드; 4 ppm 미만의 양의 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트, 4 ppm 미만의 양의 에틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트, 및 4 ppm 미만의 양의 이소프로필 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트를 추가로 포함한다.

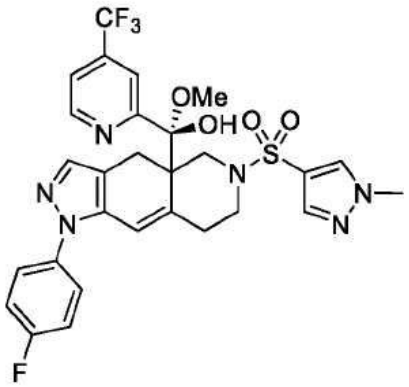
[0580] 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 또한 다음 불순물 중 하나 이상을 함유할 수 있다:

[0581] 0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-D를 갖는 화합물:



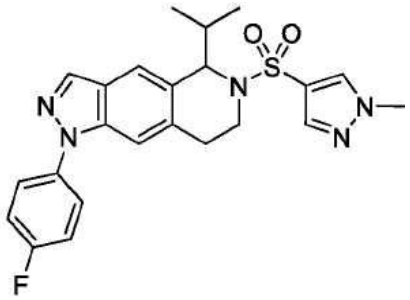
[0582] (X-D);

[0583] 0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-E를 갖는 화합물:



[0584] (X-E); 및

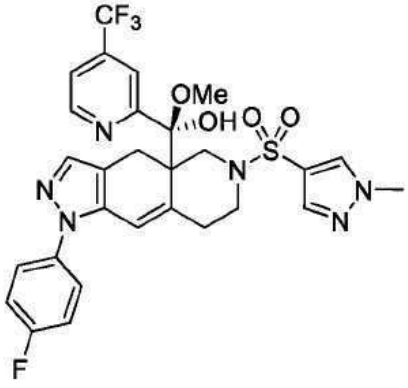
[0585] 0.30%(w/w) 미만의 양의 식 X-F를 갖는 화합물:



[0586] (X-F) .

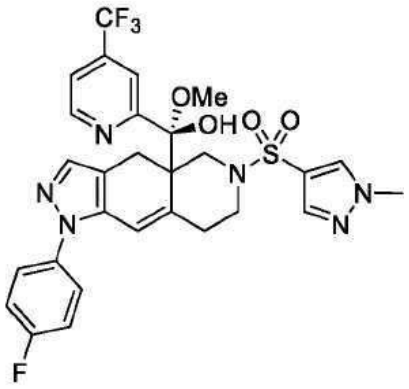
[0587] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 또한 다음 불순물 중 하나 이상을 함유할 수 있다:

[0588] 0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-D를 갖는 화합물:



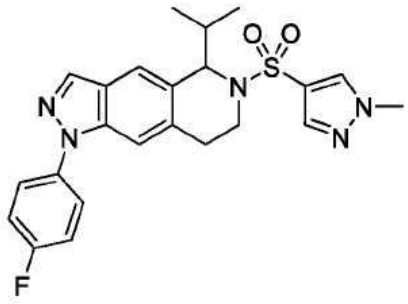
[0589] (X-D); 및

[0590] 0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-E를 갖는 화합물:



[0591] (X-E).

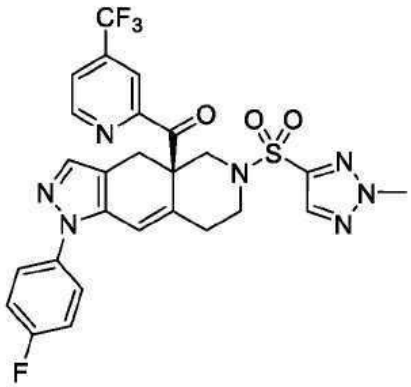
[0592] 일부 실시예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 또한 0.30%(w/w) 미만의 양의 식 X-F를 갖는 화합물을 함유할 수 있다:



[0593] (X-F).

[0594] 일부 실시예에서, 본 발명은 다음의 조성물을 제공한다:

[0595] 적어도 99%(w/w)의 양의 식 Ia의 화합물:

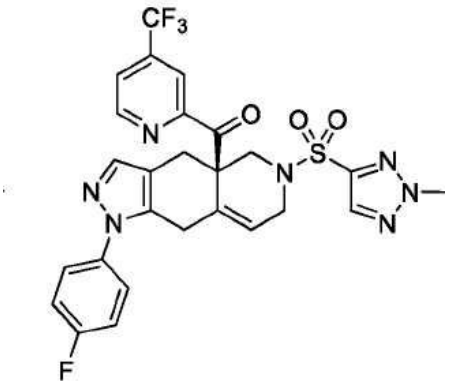


[0596] (Ia) ; 및

[0597] 0.01 내지 1%(w/w)의 양의 하나 이상의 불순물.

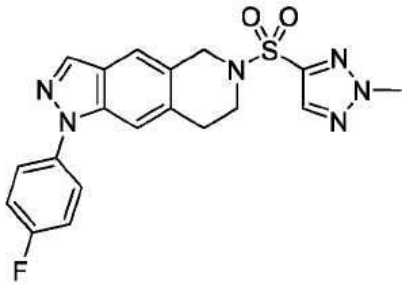
[0598] 일부 실시예에서, 불순물은 다음 중 적어도 하나를 포함한다:

[0599] 0.5%(w/w) 미만의 양의 식 X-4a의 화합물:



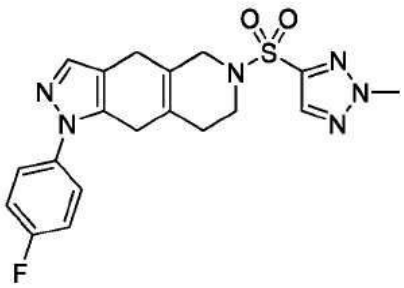
[0600] (X-4a) ;

[0601] 0.2%(w/w) 미만의 양의 식 X-5a의 화합물:



[0602] (X-5a) ; 및

[0603] 0.1%(w/w) 미만의 양의 식 X-6a의 화합물:



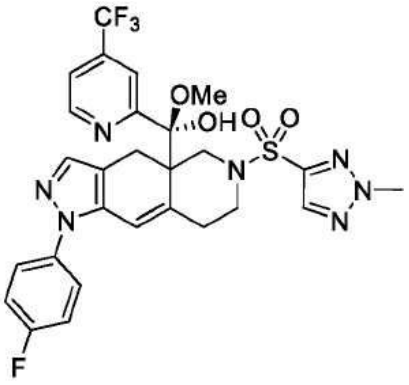
[0604] (X-6a).

[0605] 일부 실시예에서, 불순물은: 0.1%(w/w) 미만의 식 X-4a의 화합물; 0.15%(w/w) 미만의 식 X-5a의 화합물; 및 0.1%(w/w) 미만의 식 X-6a의 화합물을 포함한다.

[0606] 일부 실시예에서, 불순물은 4 ppm 미만의 양의 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드; 4 ppm 미만의 양의 메틸 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트; 4 ppm 미만의 양의 에틸 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트; 및 4 ppm 미만의 양의 이소프로필 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트 중 하나 이상을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 불순물은 4 ppm 미만의 양의 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드; 4 ppm 미만의 양의 메틸 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트; 4 ppm 미만의 양의 에틸 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트; 및 4 ppm 미만의 양의 이소프로필 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포네이트를 추가로 포함한다.

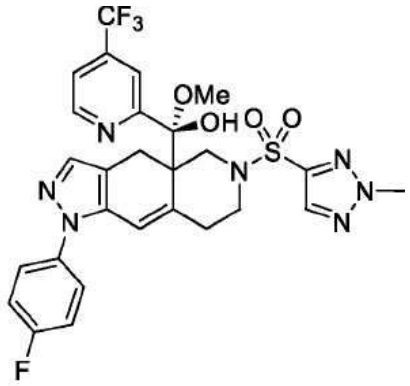
[0607] 일부 실시예에서, 불순물은 다음을 추가로 포함한다:

[0608] 0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-Da의 화합물



[0609] (X-Da) ; 및

[0610] 0.40%(w/w) 미만의 양의 식 X-Ea의 화합물



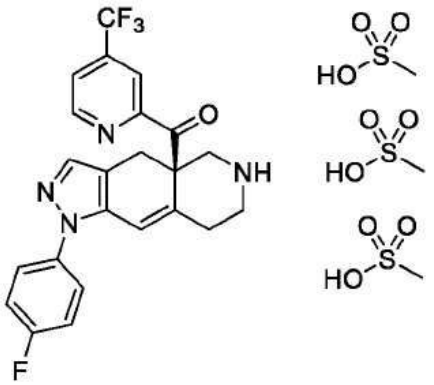
[0611] (X-Ea) .

[0612] **Ⅶ. 식 IIb의 결정질 형태**

[0613] 본 발명은 또한 식 IIb의 화합물의 결정질 형태를 제공한다.

[0614] **A.(R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산**

[0615] 일부 실시예에서, 본 발명은 X-선 분말 회절(약 18.2° , 18.3° 및 19.7° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 갖는 XRPD 패턴)을 특징으로 하는, (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산의 결정질 형태를 제공한다:



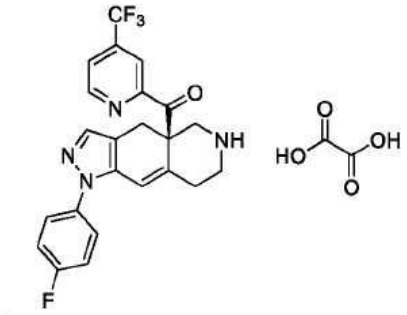
[0616] ,

[0617] 일부 실시예에서, XRPD는 약 9.9° , 16.5° , 및 17.6° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, XRPD는 약 5.0° , 14.5° , 17.9° , 19.0° , 20.8° , 22.9° , 23.4° , 및 25.3° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, XRPD는 약 5.0° , 9.9° , 14.5° , 16.5° , 17.6° , 17.9° , 18.2° , 18.3° , 19.0° , 19.7° , 20.8° , 22.9° , 23.4° , 및 25.3° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 포함한다. 일부 실시예에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 2에 제시된 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0618] 일부 실시예에서, 결정질 형태는 개시온도가 약 167° 인 흡열을 갖는 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 특징으로 한다. 일부 실시예에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 3에 제시된 DSC 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0619] **B.(R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 옥살산**

[0620] 일부 실시예에서, 본 발명은 X-선 분말 회절(약 6.1, 8.4, 10.6 및 15.6° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD 패턴을 특징으로 하는, (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 옥살산의 결정질 형태를 제공한다:

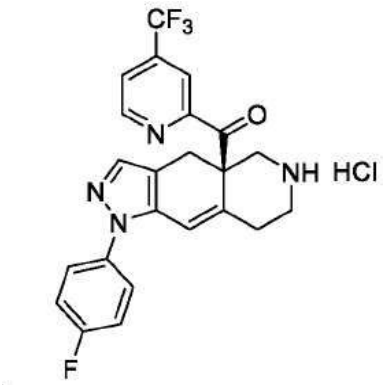
[0621] 

[0622] 일부 실시예에서, XRPD는 약 12.3, 13.0, 및 25.3° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, XRPD는 약 16.2, 17.1, 18.2, 19.9, 21.7, 22.9, 23.7, 및 24.6° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, XRPD는 약 6.1, 8.4, 10.6, 12.3, 13.0, 15.6, 16.2, 17.1, 18.1, 19.2, 19.9, 21.7, 22.9, 23.7, 24.6 및 25.3° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 포함한다. 일부 실시예에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 5에 제시된 X-선 분말 회절 (XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0623] 일부 실시예에서, 결정질 형태는 개시온도가 약 168° 인 흡열을 갖는 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 특징으로 한다. 일부 실시예에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 6에 제시된 DSC 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0624] **C.(R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 염산**

[0625] 일부 실시예에서, 본 발명은 X-선 분말 회절(약 15.3, 22.0, 23.1, 및 24.5° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 (XRPD 패턴을 특징으로 하는, (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-염산 의 결정질 형태를 제공한다:

[0626] 

[0627] 일부 실시예에서, XRPD는 약 7.0, 13.5, 14.8, 17.7, 18.3, 19.2, 23.5, 및 25.2° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, XRPD는 약 8.1, 11.5, 21.2, 26.9, 27.2, 28.1, 30.1, 및 32.4° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, XRPD는 약 7.0, 8.1, 11.5, 13.5, 14.8, 15.3, 17.7, 18.3, 19.2, 21.2, 22.0, 23.1, 23.5, 24.5, 25.2, 26.9, 27.2, 28.1, 30.1 및 32.4° 2-Θ ± 0.2° 2-Θ에서 피크를 포함한다. 일부 실시예에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 8에 제시된 X-선 분말 회절 (XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0628] 일부 실시예에서, 결정질 형태는 개시온도가 약 215° 인 흡열을 갖는 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 특징으로 한다. 일부 실시예에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 9에 제시된 DSC 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0629] **Ⅷ. 조성물**

[0630] 일부 실시예에서, 본 발명은 본 발명의 저 불순물 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0631] 본 발명의 저 불순물 조성물은 매우 다양한 경구, 비경구 및 국소 투여 형태로 제조되고 투여될 수 있다. 경구 제제는 환자가 섭취하기에 적합한 정제, 알약, 분말, 드래지, 캡슐, 액체, 캔디, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등을 포함한다. 본 발명의 저 불순물 조성물은 또한 주사에 의해, 즉 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 또는 복강내 투여될 수 있다. 또한, 본원에 기술된 화합물은 흡입에 의해, 예를 들어 비강내 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 저 불순물 조성물은 경피 투여될 수 있다. 본 발명의 식 I의 화합물은 또한 좌제, 통기, 분말 및 에어로졸 제형(스테로이드 흡입제의 예는, Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111, 1995). 따라서, 본 발명은 또한 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제 및 식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0632] 본 발명의 저 불순물 조성물로부터 약학적 조성물을 제조하기 위해, 약학적으로 허용 가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 카세제, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 하나 이상의 물질일 수 있으며, 이는 또한 희석제, 향미제, 계면활성제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있다. 제형 및 투여를 위한 기술에 대한 세부 사항은 과학 및 특허 문헌에 잘 기술되어 있으며, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA("Remington's")의 최신 버전을 참조한다.

[0633] 분말에서, 담체는 미분화된 고체이며, 이는 미분화된 활성 성분과의 혼합물 내에 있다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체 및 적절한 비율로 요구되는 추가 부형제와 혼합되고 원하는 형상 및 크기로 압축된다.

[0634] 분말, 캡슐 및 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 내지 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아린산마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 활성 성분이 다른 부형제와 함께 또는 없이, 담체에 의해 둘러싸이는 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형을 포함하도록 의도되며, 이는 이와 관련된다. 마찬가지로, 카세제 및 캔디가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 카세제 및 캔디는 경구 투여에 적합한 고체 투여량 형태로 사용될 수 있다.

[0635] 적합한 고체 부형제는 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당류; 옥수수, 밀, 벼, 감자 또는 다른 식물로부터의 전분; 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 또는 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨과 같은 셀룰로오스; 및 아라비아 및 트라가칸스를 포함하는 검; 및 젤라틴 및 콜라겐과 같은 단백질을 포함하지만 이에 한정되지 않는 탄수화물 또는 단백질 필러이다. 원하는 경우, 붕해제 또는 가용화제, 예컨대 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산, 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.

[0636] 드래지 코어에는, 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수도 있는, 농축된 당 용액과 같은 적절한 코팅이 제공된다. 생성물 식별을 위해 또는 활성 화합물(즉, 투여량)의 양을 특성화하기 위해, 염료 또는 안료가 정제 또는 드래그 코팅에 첨가될 수 있다. 본 발명의 약학적 제제는, 예를 들어 젤라틴으로 만들어진 압입식 캡슐뿐만 아니라 젤라틴으로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 코팅을 사용하여 경구로 사용될 수도 있다. 푸시-핏 캡슐은 락토오스 또는 전분과 같은 필러 또는 결합제, 탈크 또는 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로, 안정화제와 혼합된 식 I의 화합물을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 식 I의 화합물은 안정화제의 유무와 상관없이 적절한 액체, 예컨대 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다.

[0637] 좌제를 제조하기 위해, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 활성 성분은 교반에 의해 그 안에 균질하게 분산된다. 그런 다음, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 몰드에 붓고, 냉각시켜 고형화시킨다.

[0638] 액체 형태 제제는 용액, 현탁액, 및 유화액, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사의 경우, 액체 제제는 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액으로 제형화될 수 있다.

[0639] 또한, 사용 직전에 경구 투여용 액체 형태 제제로 변환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체

형태는 용액, 현탁액, 및 유화액을 포함한다. 이들 제제는 활성 성분 이외에, 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0640] 오일 현탁액은 식 I의 화합물을 아라키스 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일과 같은 식물성 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 광유; 또는 이들의 혼합물에 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 오일 현탁액은 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 증점제를 함유할 수 있다. 감미제는, 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로오스와 같은 조정 가능한 경구 제제를 제공하도록 첨가될 수 있다. 이들 제형은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가에 의해 보존될 수 있다. 주입식 오일 비히클의 예로서, Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997을 참조한다. 본 발명의 약학적 제형은 또한 수중유 유화액의 형태일 수 있다. 유상은 전술한 식물성 오일 또는 광유, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유화제는 자연적으로 발생하는 검 아카시아 및 검 트라가칸스와 같은 검, 자연적으로 발생하는 포스파티드, 예를 들어, 대두 레시틴, 에스테르 또는 지방산 및 헥시톨 무수물, 예를 들어, 소르비탄 모노-올레이트로부터 유래된 부분 에스테르, 및 이들 부분 에스테르의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레이트와 같은 에틸렌 옥사이드와의 축합 생성물을 포함한다. 유화액은 시럽 및 엘릭서의 제형에서와 같이, 감미제 및 향미제를 함유할 수도 있다. 이러한 제형은 또한 유화제, 보존제, 또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0641] 본 발명의 식 I의 화합물은 경피에 의해, 국소 경로에 의해 전달되고, 도포 스틱, 용액, 현탁액, 유화액, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말, 및 에어로졸로서 제형화될 수 있다.

[0642] 식 I의 화합물 및 본 발명의 조성물은 또한 체내에서 서방형을 위한 미소구체로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 미소구체는 약물 함유 미소구체의 피내 주사를 통해 투여될 수 있으며, 이는 피하로 서서히 방출되거나(Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; 생분해성 및 주사식 겔 제형으로서 투여될 수 있거나(예를 들어, Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); 또는 경구 투여용 미소구체로서 투여될 수 있다(예를 들어, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). 경피 및 피내 경로 둘 다 수주 또는 수개월 동안 일정한 전달을 제공한다.

[0643] 일부 실시예에서, 본 발명의 식 I의 화합물의 제형은 세포막과 융합되거나 엔도시토화되는 리포좀의 사용에 의해, 즉, 세포내이입을 초래하는 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하는, 리포좀에 부착되거나 올리고뉴클레오티드에 직접 부착된 리간드를 사용함으로써 전달될 수 있다. 리포좀을 사용함으로써, 특히 리포좀 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 운반하는 경우, 또는 달리 특이적 기관에 우선적으로 유도되는 경우, 생체 내에서 GR 조절제의 표적 세포 내로의 전달에 집중할 수 있다. (예를 들어, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989 참조).

[0644] 약학적 제제는 바람직하게는 단위 용량 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 세분화된다. 단위 용량 형태는 포장된 제제일 수 있으며, 이 패키지에는 포장된 정제, 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내 분말과 같은, 개별 양의 제제를 함유하고 있다. 또한, 단위 용량 형태는 캡슐, 정제, 카세제, 또는 캔디 자체일 수 있거나, 포장된 형태로 이들 중 임의의 것의 적절한 수일 수 있다.

[0645] 단위 투여량 제제 중 활성 성분의 양은 특정 응용 및 활성 성분의 효능에 따라 0.1 mg 내지 10000 mg, 더 전형적으로는 1.0 mg 내지 1000 mg, 가장 전형적으로는 10 mg 내지 500 mg으로 변화되거나 조정될 수 있다. 예를 들어, 투여량은 50 mg, 또는 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500 mg일 수 있다. 원하는 경우, 조성물은 또한 다른 상용 가능한 치료제를 함유할 수 있다.

[0646] 용량 처방은 또한 당업계에 잘 알려진 약동학 파라미터, 즉 흡수율, 생체이용률, 대사, 제거율 등을 고려한다(예를 들어, Hidalgo-Aragones (1996) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58:611-617; Groning (1996) *Pharmazie* 51:337-341; Fotherby (1996) *Contraception* 54:59-69; Johnson (1995) *J. Pharm. Sci.* 84:1144-1146; Rohatagi (1995) *Pharmazie* 50:610-613; Brophy (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24:103-108; the latest Remington's, *상기* 참조). 최첨단 기술은 임상의가 각각의 개별 환자, GR 및/또는 MR 조절제 및 치료된 질환 또는 병태에 대한 투여량 처방을 결정할 수 있게 한다.

[0647] 식 I 제형의 화합물의 1회 또는 다회 투여는 환자가 요구하고 견딜 수 있는 투여량 및 빈도에 따라 투여될 수 있다. 제형은 질환 상태를 효과적으로 치료하기에 충분한 양의 활성제를 제공해야 한다. 따라서, 일 실시예에서, 식 I의 화합물의 경구 투여용 약학적 제형은 매일 체중 1 kg당 약 0.5 내지 약 30 mg의 일일량이다. 대안적인 실시예에서, 투여량은 환자 당 체중 kg 당 약 1 mg 내지 약 20 mg이다. 보다 낮은 투여량

이 사용될 수 있는데, 특히, 약물이 경구 투여, 혈류 내 투여, 체강 내 투여 또는 장기의 내강 내 투여와 대조적으로, 뇌 척수액(CSF) 공간과 같은 해부학적으로 고립된 부위에 투여될 때 사용될 수 있다. 국소 투여에는 실질적으로 더 높은 투여량이 사용될 수 있다. 비경구 투여용 식 I의 화합물을 포함하는 제형을 제조하기 위한 실제 방법은 당 분야의 숙련자에게 공지되어 있거나 명백하며, 상기 Remington's와 같은 간행물에 보다 상세히 기술되어 있다. 또한, Nieman, In "Receptor Mediated Antisteroid Action," Agarwal, 등, eds., De Gruyter, New York (1987) 참조.

[0648] 본원에 기술된 화합물은, 글루코코르티코이드 수용체를 조절하는 데 유용한 것으로 알려진 다른 활성제와 함께, 또는 단독으로는 효과적이지 않을 수 있지만 활성제의 효능에 기여할 수 있는 보조제와 함께, 서로 병용하여 사용될 수 있다.

[0649] 일부 실시예에서, 공동 투여는 제2 활성제의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24시간 이내에 하나의 활성제를 투여하는 것을 포함한다. 공동 투여는 2개의 활성제를 동시에, 대략적으로 동시에 (예를 들어, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20 또는 30분 이내에) 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 공동 투여는 공동 제형화, 즉, 두 가지 활성제를 모두 포함하는 단일 약학적 조성물을 제조함으로써 달성될 수 있다. 일부 실시예에서, 활성제는 개별적으로 제형화될 수 있다. 일부 실시예에서, 활성제 및/또는 보조제는 서로 연결되거나 접합될 수 있다.

[0650] 본 발명의 식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 하나 이상의 허용 가능한 담체에 제형화된 후, 이는 적정한 용기에 놓이고 표시된 병태의 치료를 위해 표지될 수 있다. 식 I의 화합물의 투여의 경우, 이러한 표지는, 예를 들어, 투여의 양, 빈도 및 방법에 관한 지침을 포함할 것이다.

[0651] 일부 실시예에서, 본 발명의 조성물은 정맥 내(IV) 투여 또는 기관의 체강 또는 내강 내로의 투여와 같은 비경구 투여에 유용하다. 투여용 제형은 일반적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체에 용해된 본 발명의 조성물의 용액을 포함할 것이다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 순한 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산도 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 이들 용액은 멸균 상태이고 일반적으로 바람직하지 않은 물질이 없다. 이들 제형은 잘 알려진 종래의 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 제형은 pH 조절제 및 완충제, 등장성 조절제, 예를 들어, 아세트산 나트륨, 염화나트륨, 염화 칼륨, 염화 칼슘, 젖산 나트륨 등과 같은 생리학적 조건을 근사하기 위해 필요한 약학적으로 허용 가능한 보조 물질을 함유할 수 있다. 이들 제형에서 본 발명의 조성물의 농도는 매우 다양할 수 있으며, 선택된 특정 투여 방법 및 환자의 필요에 따라, 유체 부피, 점도, 체중 등에 주로 기초하여 선택될 것이다. IV 투여의 경우, 제형은 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액과 같은 멸균 주사 가능한 제제일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사식 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄디올의 용액일 수 있다.

[0652] 일부 실시예에서, 본 발명의 조성물의 제형은 세포막과 융합되거나, 세포내이입되는 리포좀의 사용에 의해, 즉, 세포내이입을 야기하는 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하는, 리포좀에 부착되거나 올리고뉴클레오티드에 직접 부착된 리간드를 사용함으로써 전달될 수 있다. 리포좀을 사용함으로써, 특히 리포좀 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 운반하는 경우, 또는 달리 특이적 기관에 우선적으로 유도되는 경우에, 본 발명의 조성물을 생체 내에서 표적 세포 내로 전달하는 것에 집중할 수 있다. (예를 들어, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989 참조).

[0653] **Ⅸ. 방법 및 사용**

[0654] 일부 실시예에서, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체를 조절함으로써 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게, 본 발명의 저 불순물 조성물 중 어느 하나, 또는 본 발명의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여함으로써, 장애 또는 병태를 치료하는 단계를 포함한다.

[0655] 일부 실시예에서, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체에 길항함으로써 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게, 본 발명의 저 불순물 조성물 중 어느 하나, 또는 본 발명의 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0656] 부 실시예에서, 질환 또는 병태는 근위축성 측색 경화증(ALS), 비만, 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압, 증후군 X, 우울증, 불안, 녹내장, 신경퇴행, 알츠하이머병, 파킨슨병, 쿠싱 증후군, 쿠싱병, 암, 간 질환, 골다공증, 근육

쇠약, 부신 질환 관련 코르티솔 과잉으로 인한 장애, 중독, 정신병, 식욕부진, 악액질, 외상후 스트레스 증후군, 수술 후 골절, GR 관련 대사 장애, 주요 정신병적 우울증, 경도 인지 장애, 치매, 고혈당증, 스트레스 장애, 항정신병제 유발성 체중 증가, 섬망, 우울증 환자의 인지 장애, 산후 정신병, 산후 우울증, 및 미숙아에서의 신경학적 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0657] 일부 실시예에서, 상기 방법은 하나 이상의 제2 제제(예: 치료제)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 하나 이상의 제2 제제(예: 치료제)를 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 제2 제제는 글루코코르티코이드 수용체를 조절하는 데 유용한 것으로 알려진 제제이다. 일부 실시예에서, 상기 제2 제제는 근위축성 측색 경화증(ALS), 비만, 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압, 증후군 X, 우울증, 불안, 녹내장, 신경퇴행, 알츠하이머병, 파킨슨병, 쿠싱 증후군, 쿠싱병, 암, 간 질환, 골다공증, 근육 쇠약, 부신 질환 관련 코르티솔 과잉으로 인한 장애, 중독, 정신병, 식욕부진, 악액질, 외상후 스트레스 증후군, 수술 후 골절, GR 관련 대사 장애, 주요 정신병적 우울증, 경도 인지 장애, 치매, 고혈당증, 스트레스 장애, 항정신병제 유발성 체중 증가, 섬망, 우울증 환자의 인지 장애, 산후 정신병, 산후 우울증, 및 미숙아에서의 신경학적 장애를 치료하기 위한 제제이다. 일부 실시예에서, 제2 제제는 주요 정신병적 우울증, 스트레스 장애 또는 항정신병제 유발성 체중 증가를 치료하기 위한 제제이다. 일부 실시예에서, 제2 제제는 비알코올성 지방간 질환 및/또는 비알코올성 지방간염을 치료하기 위한 제제이다. 일부 실시예에서, 제2 제제는 중독 장애를 치료하기 위한 제제이다. 일부 실시예에서, 제2 제제는 암을 치료하기 위한 제제이다. 일부 실시예에서, 제2 제제는 항암제이다. 일부 실시예에서, 제2 제제는 화학요법제이다.

[0658] 일부 실시예에서, 본 발명의 저 불순물 조성물 중 어느 하나, 또는 본 발명의 약학적 조성물은 글루코코르티코이드 수용체를 조절함으로써 장애 또는 병태를 치료하는 방법에 사용될 수 있다.

[0659] 일부 실시예에서, 본 발명의 저 불순물 조성물 중 어느 하나, 또는 본 발명의 약학적 조성물은 글루코코르티코이드 수용체의 길항화를 통해 장애 또는 병태를 치료하는 방법에 사용될 수 있다.

[0660] 일부 실시예에서, 본 발명의 저 불순물 조성물 중 어느 하나, 또는 본 발명의 약학적 조성물은 글루코코르티코이드 수용체를 조절함으로써 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0661] 일부 실시예에서, 본 발명의 저 불순물 조성물 중 어느 하나, 또는 본 발명의 약학적 조성물은 글루코코르티코이드 수용체의 길항화를 통해 장애 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0662] **X. 예**

[0663] 다음의 약어가 아래 방법에서 사용된다:

°C	섭씨 도
ACN	아세토니트릴
aq	수성
atm	대기압
Boc	t-부틸옥시카르보닐
DIPEA	디이소프로필에타일아민
eq 또는 equiv	등가
FA	포름산
g	그램
HDPE	고밀도 폴리에틸렌
IPAC	이소프로필아세테이트
Kg	킬로그램
L	리터
M	몰
mbar	밀리바
2-MeTHF	2-메틸테트라하이드로푸란
mins	분
mL	밀리리터
MTBE	메틸 t-부틸 에테르
nm	나노미터
NMR	핵 자기 공명
Parts	
ppm	백만분율
r.t.	실온
THF	테트라하이드로푸란
μm	마이크로미터
wt/wt	중량 기준 중량

[0664]

[0665] **X-선 분말 회절(XRPD).** XRPD 분석은 Cu X-선 튜브 및 Pixcel 검출기 시스템이 구비된 Panalytical Xpert Pro 회절계를 사용하여 수행하였다. 등온 샘플을 투과 모드에서 분석하고 저밀도 폴리에틸렌 필름 사이에 보관시켰다. 사용된 XRPD 프로그램은 다음 파라미터를 포함하였다: (1) 범위 3-40° 2Θ, (2) 단계 크기 0.013°, (3) 계수 시간 99초, 및 (4) 약 22분 실행 시간. XRPD 패턴을 HighScore Plus 2.2c 소프트웨어를 사용하여 정렬하였다.

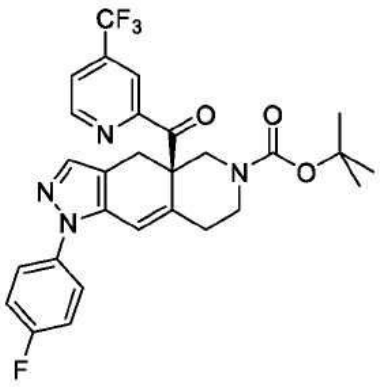
[0666] **시차주사 열량측정(DSC).** DSC 분석은 Perkin Elmer Jade 시차 주사 열량계에서 수행하였다. 정확하게 칭량한 샘플을 압착된 알루미늄 팬에 넣었다. 각각의 샘플을 질소 하에 10℃/분의 속도로 최대 300℃까지 가열하였다. 인듐 금속을 교정 표준으로서 사용하였다. 온도들은 전이 개시 시점에 가장 가까운 0.01도까지 보고되었다.

[0667] 본 발명의 반응 단계는 임의의 적절한 반응 시간 동안 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응 시간은 분, 시간 또는 일일 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 수시간, 예컨대 적어도 8시간 동안일 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 수시간, 예컨대 적어도 하룻밤 동안일 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 수일 동안일 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 적어도 2시간 동안일 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 적어도 8시간 동안일 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 적어도 수일 동안일 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 약

2시간, 또는 약 4시간, 또는 약 6시간, 또는 약 8시간, 또는 약 10시간, 또는 약 12시간, 또는 약 14시간, 또는 약 16시간, 또는 약 18시간, 또는 약 20시간, 또는 약 22시간, 또는 약 24시간 동안일 수 있다. 일부 실시예에서, 반응 시간은 약 1일, 또는 약 2일, 또는 약 3일, 또는 약 4일, 또는 약 5일, 또는 약 6일, 또는 약 1주일, 또는 약 1주일 초과일 수 있다.

[0668] 본 발명의 반응 단계는 임의의 적절한 반응 온도에서 수행될 수 있다. 대표적인 온도는 실온 아래, 실온 또는 실온 위를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 방법에 유용한 다른 온도는 약 -40℃ 내지 약 65℃, 또는 약 실온 내지 약 40℃, 또는 약 40℃ 내지 약 65℃, 또는 약 40℃ 내지 약 60℃를 포함한다. 일부 실시예에서, 반응 혼합물은 약 실온, 또는 약 15℃, 또는 약 20℃, 또는 약 25℃ 또는 약 30℃, 또는 약 35℃, 또는 약 40℃, 또는 약 45℃, 또는 약 50℃, 또는 약 55℃, 또는 약 60℃, 또는 약 65℃의 온도에서 있을 수 있다.

[0669] **예 1. 삼차-부틸 (R)-1-(4-플루오로페닐)-4a-(4-(트리플루오로메틸)피콜리노일)-1,4,4a,5,7,8-헥사하이드로-6H-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조**



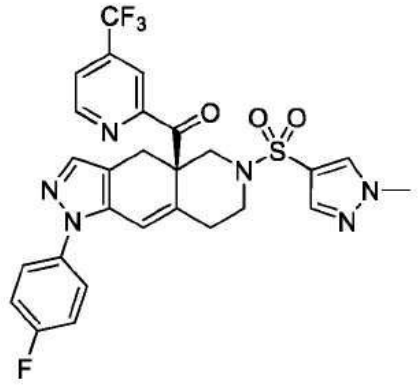
[0670]

[0671] 0.7-0.8부의 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘을 톨루엔 6.8부에 첨가한다. 용액을 질소 하에 -5 내지 5℃로 냉각시킨다. 1.3-1.5부의 시약, i-프로필 마그네슘 브롬화물(2-Me-THF 중 3.0M 용액)을 배치 온도를 -5 내지 5℃로 유지하면서 용액에 첨가한다. 그리냐르 반응은 반응이 완료될 때까지 -5 내지 5℃에서 ≥ 6시간에 걸쳐 일어난다(HPLC, ≤ 15% 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘).

[0672] 7.0부 톨루엔 중 1.0부 6-(삼차-부틸) 4a-메틸 (R)-1-(4-플루오로페닐)-1,4,7,8-테트라하이드로-6H-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a,6(5H)-디카르복실레이트(화합물 9)의 용액을, 배치 온도를 -5 내지 5℃로 유지하면서 첨가한다. 반응 혼합물을 15 내지 25℃로 가온시키고, 이 온도를 적어도 12시간 동안 유지시키고, 결합 반응이 완료될 때까지 지속시킨다(HPLC, ≤ 1.0% 화합물 9가 남음).

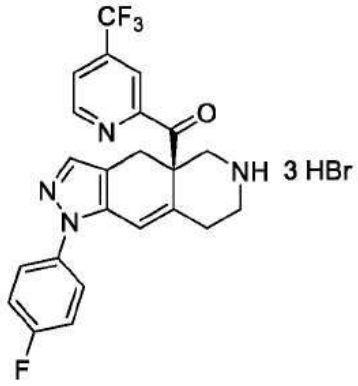
[0673] 반응물을 10부 물에 0.28부 아세트산을 첨가하여 급냉시킨다. 용액을 교반한 다음 침강시킨다. 수성상을 폐기하고, 유기상을 12부의 수성 염산으로 세척한다. 수성상을 폐기하고 유기상을 12부의 물로 세척한다. 수성 상을 폐기한다. 생성물을 ≤50C(KF, ≤ 0.1% 물; HPLC, ≤ 20ppm 2-MeTHF)에서 공비 증류를 통해 건조시킨다. 생성물을 톨루엔(5-8% w/w) 중에서 단리하고, 1.1-1.3부(90-100% 몰 수율)를 수득한다. 표제 화합물의 특성분석 데이터는 미국 특허 제8,859,774호의 중간체 29의 데이터와 일치하였다.

[0674] **예 2. (R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온(렐라코릴란트)의 제조 방법 I**

[0675] 

[0676] 다음의 단계를 사용하여 목표 화합물을 제조하였다.

[0677] **(R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-하이드로브롬산의 제조**

[0678] 

[0679] 1로부터의 생성물 1.0부의 톨루엔 용액을 용기에 첨가한다. 반응이 완료될 때까지 -5 내지 5℃의 온도에서 1.0 - 1.2부 브롬화수소 가스를 첨가한다(HPLC, 예 1로부터의 생성물 ≤ 1.0% 잔류함). 혼합물을 필터 건조기로 옮기고, -5 내지 5℃의 온도에서 적어도 2.6부의 톨루엔으로 세척한다.

[0680] 고체를 -5 내지 10℃에서 진공/질소 하에 적어도 24시간 동안 건조시키고 12-24시간마다 샘플링한다(GC, ≤ 25% 톨루엔이 잔류함). 트리스-하이드로브롬산 화합물을 단리하고 1.1-1.3부(85-100% 몰 수율)를 수득한다.

[0681] **(R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온의 제조**

[0682] 단계 2의 트리스-히드로브롬산 중간체 1.0 부를 -5 내지 5℃에서 7.8 부의 이소프로필 아세테이트에 첨가한다. 0.3 부의 피라졸설포닐 클로라이드 및 1.2 부의 트리에틸아민을 첨가하고, 반응이 완료된 후 최소 3시간 동안 교반을 계속한다(HPLC, 트리스-히드로브롬산 중간체 ≤ 2%가 잔류함). 유기 용액을 15-25℃에서 적어도 8.8부의 물로 세척한다. 그런 다음, 유기상을 3.7부의 HCl/물 용액(pH 4 내지 5로 조정됨)으로 세척한다. 그런 다음, 유기상을 13부 NaCl/물 용액(pH 5-6으로 조정됨)으로 세척한다.

[0683] 0.3부의 실리카 겔을 유기 용액으로 첨가한다. 용액을 여과하고 적어도 1.2부의 이소프로필 아세테이트로 세척한다. 모액을 진공 하에 ≤ 50℃에서 농축시키고, 아세톤에서 용매 교환을 수행한다(GC, ≤ 10% 이소프로필 아세테이트). 미정제 렐라코릴란트를 아세톤(목표 40% w/w)에서 단리하고, 0.6-0.8부(70-90% 몰 수율)의 미정제 렐라코릴란트를 수득한다. 미정제 렐라코릴란트의 특성분석 데이터는 미국 특허 제8,859,774호의 예 18의 데이터와 일치하였다.

[0684] **예 3. (R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온의 정제**

[0685] 예 2의 생성물을 다음 방법에 의해 정제하였다.

[0686] **제조용 HPLC 정제**

[0687] HPLC 컬럼을 이소프로필 알코올을 사용하여 C18로 압력-충진하였다. 크로마토그래피 수지를 렐라코릴란트 생산 전용으로 사용하였고, 충진된 컬럼을 각 생성물 로트 내에서 다수의 사이클 동안 재사용하였다. 표 2에 주어진 용출 파라미터 내에서 생성물 분획을 수집하기 위한 수집 시간을 결정하기 위해 사용 시험을 사전 수행하였다.

[0688] 충진된 컬럼을 이동상 A의 1-2 컬럼 부피로 평형화시켰다. 용액 중 미정제 렐라코릴란트(1.0-1.5 kg)를 크로마토그래피 컬럼 상에 3 L/분의 속도로 로딩하였다. 생성물을 4.5 L/분의 유속으로 100분에 걸쳐 이동상 B에서 이동상 C로의 구배를 사용하여 컬럼으로부터 용리시켰다. 확립된 사용 시험 수집 시간에 따라 컬럼 용리액을 다수의 수집 탱크로 분리함으로써 분획을 수행하였다. 컬럼 분획 후, 칼럼을 완충액 C로 6.5 L/분의 유속으로 10분 동안 세척하여 포장재를 재생시켰다.

[0689] 그런 다음 컬럼 평형화, 로딩, 용리, 분획 및 컬럼 세척을 반복하여 추가 분획을 수득하였다. 수집 탱크 내의 용리 분획을 샘플링하고, 재가소성 순도 및 관련 물질에 대해 시험한다. 공정 중 허용 기준(HPLC: ≥ 98.0% 순도, ≤ 0.6% 식 X-5, ≤ 0.20% 개별 불순물)을 충족하는 용리 분획은 생성물 분획으로 적격성을 평가하고 풀링한다.

표 1

[0690] **역상 크로마토그래피 용액 조성물**

용액	성분	양
완충액 A	포름산	L 당 1mL
	정제수	최종 부피까지 적량
이동상 A	아세토니트릴	3% (v/v)
	완충액 A	97% (v/v)
이동상 B	아세토니트릴	48% (v/v)
	완충액 A	52% (v/v)
이동상 C	아세토니트릴	91% (v/v)
	완충액 A	9% (v/v)

표 2

[0691] **역상 크로마토그래피 공정 파라미터**

프로세스 단계	파라미터	역상 정제 목표 값 / 범위
컬럼 패킹	포장 재료	C18
	컬럼 패킹 용매	이소프로필 알코올
	압축된 베드 부피	50 - 60 L
평형화	이동상	이동상 A
	평형화 시간	10분
	유속	6.75 L/분
생성물 로딩	생성물 로딩 양	1.0-1.5 kg
	로딩 유속	3 L/분
용리	이동상	이동상 B
	용리 구배 시간	100분
	용리 유속	4.5 L/분
컬럼 재생/ 저장	이동상	이동상 C
	재생 시간	10분
	재생 유속	6.75 L/분

[0692] **MTBE/헵탄 정제**

[0693] 분취 HPLC 정제 후, 다음 공정에 기술된 바와 같이, 렐라코릴란트 분획 풀을 추가로 정제한다. ACN:FA:물 중의 렐라코릴란트 용액을 염화나트륨으로 포화시키고, 총 ≥ 45부의 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 용액을 ≥ 30부 NaCl/물 용액으로 세척한다. 유기상을 진공 하에 ≤ 50℃(KF, ≤ 1%)에서 에틸 아세테이트 중 3 내

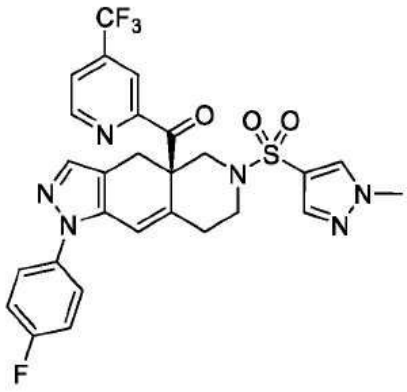
지 5부의 렐라코릴란트의 농도로 농축시킨다. MTBE 용액(GC, ≤ 5% 에틸 아세테이트) 중 렐라코릴란트 ≥ 11부 부피로 진공 하에 ≤ 50℃에서 농축된 MTBE로 용매 교환을 수행한다. 렐라코릴란트 용액을 CUNO 카트리지 필터를 통해 여과한다 (HPLC, ≤ 0.30 식 X-5, ≤ 0.20 식 X-6, ≤ 0.15 식 X-4, ≤ 0.10% 미지 불순물).

[0694] MTBE 용액 중의 렐라보릴란트를 30 내지 40℃에서 10부 헵탄에 서서히 첨가하고, 용액을 -5 내지 5℃로 냉각시켜 렐라보릴란트를 침전시킨다. 렐라코릴란트 침전물을 수집하고 ≥ 2부의 헵탄으로 세척한다. 젖은 케이크를 ≤ 50℃에서 ≥ 4시간 동안 건조시킨다(GC, ≤ 15% MTBE, ≤ 15% 헵탄, ≤ 4ppm 메틸브로마이드, ≤ 4ppm 2-브로모프로판, ≤ 4ppm 1,4-디브로모펜탄). 정제된 렐라코릴란트를 단리하고, 0.60-0.90부(60-90% 몰 수율)의 정제된 렐라코릴란트를 수득한다.

[0695] **메탄올 용매 세척**

[0696] 정제된 렐라코릴란트를 13.6부의 메탄올에 용해시켰다. 메탄올 용액을 진공 하에 ≤ 50℃에서 MTBE 중 렐라코릴란트 용액 ≥ 9부 부피로 농축시켰다 (GC, ≤ 300ppm MTBE, ≤ 300ppm 헵탄). 용액을 0.22 μm의 인라인 필터를 통해 15부의 물에 서서히 첨가하여 렐라코릴란트를 침전시켰다. 렐라코릴란트 침전물을 여과에 의해 수집하고 적어도 5부의 물로 세척하였다 (HPLC, ≤ 4 ppm 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드, ≤ 4 ppm 메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트, ≤ 4 ppm 에틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트, ≤ 4 ppm 이소프로필 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트, ≤ 50 ppm 포름산). 이어서, 렐라코릴란트를 진공 하에 건조시켰다(KF, ≤ 1.1%; GC, ≤ 4500ppm 이소프로필 아세테이트, ≤ 4500ppm 아세톤, ≤ 370ppm 아세토니트릴, ≤ 4500ppm 에틸 아세테이트, ≤ 2700ppm 메탄올, ≤ 5000ppm 헵탄, ≤ 5000ppm MTBE).

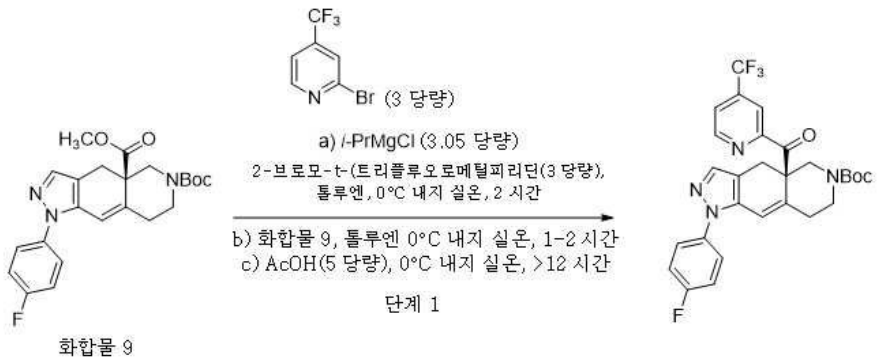
[0697] **예 4. (R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온(렐라코릴란트)의 제조 방법 II**



[0698]

[0699] 다음의 단계를 사용하여 목표 화합물을 제조하였다.

[0700] **단계 1. 삼차-부틸 (R)-1-(4-플루오로페닐)-4a-(4-(트리플루오로메틸)피콜리노일)-1,4,4a,5,7,8-헥사하이드로-6H-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조**



[0701]

[0702] 단계 1은 그리냐르 시약 iPrMgCl (3.05 당량)을 사용하여 할로-금속 교환을 통해 촉진된 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘(3.0당량)의 6-(삼차-부틸) 4a-메틸(R)-1-(4-플루오로페닐)-1,4,7,8-테트라하이드로-6H-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a,6(5H)-디카르복실레이트(화합물 9; 1.0당량)에 대한 첨가에 관한 것이다. 후처리 동안, 중간체 헤미-케탈을 케톤으로 변환하고, 단계 1 생성물을 톨루엔 중의 용액으로서 단리하고, 다음 단계에서 직

접 사용한다.

[0703] 1. 진공 퍼지를 통해 반응기를 질소로 불활성화시킨다.

[0704] 2. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 반응기를 톨루엔(40.0 Kg)으로 충진한다.

[0705] 3. 반응기 내용물을 최소 5분 동안 격렬하게 교반한다.

[0706] 4. 하단 배출구 밸브를 통해 반응기 내용물을 적절한 폐기물 수용기로 배출한다.

[0707] 5. 반응기를 증류를 위해 설치하고 완전 진공 하에 둔다. 반응기가 육안으로 건조되도록 한다.

[0708] 6. 6-(삼차-부틸) 4a-메틸 (R)-1-(4-플루오로페닐)-1,4,7,8-테트라하이드로-6H-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a,6(5H)-디카르복실레이트(화합물 9; 7.2 Kg)를 만웨이를 통해 반응기에 충진한다.

[0709] 7. 반응기를 질소로 불활성화시킨다.

[0710] 8. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 반응기를 톨루엔(31.2 Kg)으로 충진하고 교반기를 시작한다.

[0711] 9. 반응기 내용물을 25 °C에서 적어도 5분 동안 교반하여 화합물 9가 용해되도록 한다.

[0712] 10. 교반을 중지하고 반응기 내용물을 타르가 첨가된 깨끗한 플라스틱 라이닝 드럼으로 옮긴다.

[0713] 11. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 반응기를 톨루엔(6.2 Kg)으로 충진한다.

[0714] 12. 반응기 내용물을 최소 5분 동안 교반한다.

[0715] 13. 교반을 중지하고 반응기 내용물을 단계 10에 사용된 플라스틱 드럼 내로 옮긴다.

[0716] 14. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 반응기에 톨루엔(40.0 Kg)을 충진한다.

[0717] 15. 반응기 내용물을 적어도 2분 동안 교반한다.

[0718] 16. 교반을 중지하고, 하단 배출구 밸브를 통해 반응기 내용물을 드럼으로 배출하여 폐기한다.

[0719] 17. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 반응기를 톨루엔(100 Kg)으로 충진한다.

[0720] 18. 압력을 이용해 반응기를 질소로 3회 퍼지한다.

[0721] 19. 시약 첨가 라인을 통해 진공 하에 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘(11.56 Kg)을 충진한다.

[0722] 20. 반응기 내용물을 0 °C까지 냉각시킨다.

[0723] 21. THF (26.4 Kg) 중 이소프로필마그네슘 염화물 ca. 20%을 5 ° C 미만의 배치 온도를 유지하면서 적어도 20분에 걸쳐 시약 첨가 라인을 통해 반응기에 충진한다.

[0724] 22. 반응기 내용물을 0 °C에서 적어도 2시간 동안 에이징한다.

[0725] 23. 반응기를 샘플링하여 2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘의 데스-브로모로의 변환을 결정한다(254 nm에서 결정된 바와 같이 89%의 변환 달성).

[0726] 24. 5 °C 미만의 배치 온도를 유지하면서, 화합물 9 톨루엔 용액을 함유하는 단계 10 및 13의 플라스틱 라이닝 드럼 내용물을 적어도 20분에 걸쳐 시약 첨가 라인을 통해 반응기에 충진한다.

[0727] 25. 반응기 내용물을 20 °C로 데운다.

[0728] 26. 적어도 1시간 동안 20 °C에서 반응기 내용물을 에이징한다.

[0729] 27. 반응기를 샘플링하여 화합물 9의 1단계 생성물로의 반응 변환을 결정한다(210 nm에서 100% 변환 달성).

[0730] 28. 반응기 내용물을 0 °C까지 냉각시킨다.

[0731] 29. 적어도 20분에 걸쳐 용매 첨가 라인을 통해 아세트산(5.06 Kg)을 반응기에 충진한다. 첨가하는 동안 배치 온도가 10 ° C 미만으로 유지되도록 한다.

[0732] 30. 반응기 내용물을 20 °C로 데운다.

[0733] 31. 반응기를 샘플링하여 1단계 생성물의 반응 프로파일 및 LCAP를 결정한다(210 nm에서 82.2% 검출됨).

[0734] 32. 반응기 내용물을 22 ° C에서 최소 12시간 동안 에이징한다.

[0735] 33. 시각적으로 깨끗한 드럼에 정제수(132.2 Kg)를 충진하고, 염산 37%(14.2 Kg)를 충진하여 1M 염산 용액을 구성한다.

[0736] 34. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 1M 염산(73.2 Kg)의 드럼 내용물의 절반을 반응기에 충진한다.

[0737] 35. 반응기 내용물을 적어도 5분 동안 교반하고, 교반을 중지하고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0738] 36. 하단 수성층을 깨끗한 타르가 있는 드럼 안으로 배수한다.

[0739] 37. 잔류 진공을 사용하여, 1M 염산(73.2 Kg)의 나머지를 용매 첨가 라인을 통해 반응기에 충진한다.

[0740] 38. 반응기 내용물을 적어도 5분 동안 교반하고, 교반을 중지하고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0741] 39. 하단 수성층을 깨끗한 타르가 있는 드럼 안으로 배수한다.

[0742] 40. 탄산수소나트륨(1.3 Kg)을 75 L 드럼에 충진한 다음, 정제수(42.7 Kg)를 드럼에 충진하고 용해될 때까지 혼합하여 3 wt% 탄산수소나트륨 용액을 생성한다.

[0743] 41. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 3 wt% 탄산수소나트륨 용액(44.0 Kg)을 함유하는 드럼의 내용물을 반응기에 충진한다.

[0744] 42. 반응기 내용물을 적어도 5분 동안 교반하고, 교반을 중지하고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0745] 43. 하단 수성층을 깨끗한 타르가 있는 드럼 안으로 배수한다.

[0746] 44. 정제된 물(100 Kg)을 시각적으로 깨끗한 드럼에 충진한다.

[0747] 45. 잔류 진공을 사용하여, 단계 44의 정제수(72 Kg)를 용매 첨가 라인을 통해 반응기에 투입한다.

[0748] 46. 반응기 내용물을 적어도 15분 동안 교반하고, 교반을 중지하고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0749] 47. 하단 수성층을 깨끗한 타르가 있는 드럼 안으로 배수한다.

[0750] 48. 반응기를 증류를 위해 구성한다.

[0751] 49. 반응기 내용물을 45 °C 미만으로 유지하면서, 약 72 L의 최종 부피를 이루기 위해 감압 하에 증류한다.

[0752] 50. 반응기 내용물을 20 °C로 냉각시킨다.

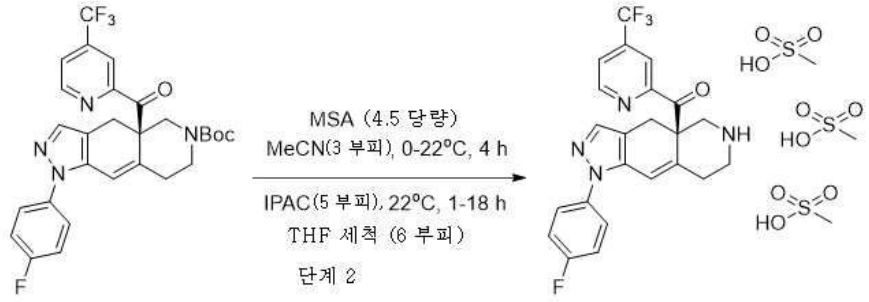
[0753] 51. 반응기로부터 유기층을 10 μm 카트리지 필터를 통해 시각적으로 깨끗한 청색 HDPE(고밀도 폴리에틸렌) 라이닝된 드럼 내로 전달한다.

[0754] 52. 드럼에서 샘플을 제거하여 1단계 생성물에 기초한 중량% 및 HPLC에 의한 반응 프로파일 둘 다를 결정한다(중량%는 13.99%로 결정됨).

[0755] 53. 실제 수율은 99.54%로 결정되었다.

[0756] 표제 화합물의 특성분석 데이터는 미국 특허 제8,859,774호의 중간체 29의 데이터와 일치하였다.

[0757] **단계 2. (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산의 제조**

[0758] 

[0759] 단계 2는 메탄 설폰산(4.5당량)을 사용해 얻은 Boc 탈보호 및 단계 2 트리스 MSA 염 씨드의 0.25몰%를 사용해 개시된 반응 혼합물로부터의 결정화에 의해 트리스 MSA 염으로서 후속 생성물 단리에 관한 것이다.

[0760] 1. 진공 퍼지를 통해 반응기를 질소로 불활성화시킨다.

[0761] 2. 잔류 진공을 사용하여, 인라인 필터를 통해 용매 첨가 라인을 통해 1단계 생성물(70 Kg, 8.90 Kg 보정)의 용액을 반응기에 충진하고, 교반기를 시작한다.

[0762] 3. 부분 진공 퍼지(-300 mbar 내지 -400 mbar)를 통해 반응기를 불활성화시킨다

[0763] 4. 반응기 내용물을 40℃ 미만으로 유지하면서, 약 18 L의 최종 부피를 이루기 위해 감압 하에 증류시킨다.

[0764] 5. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 아세토니트릴(71 Kg)을 반응기에 충진한다.

[0765] 6. 반응기 내용물을 40℃ 미만으로 유지하면서, 약 18 L의 최종 부피를 이루기 위해 감압 하에 증류시킨다.

[0766] 7. 잔류 진공을 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 아세토니트릴(14 Kg)을 반응기에 충진한다.

[0767] 8. 반응기 내용물을 22℃로 냉각시킨다.

[0768] 9. 반응기에서 샘플을 제거한다. ^{1}H NMR에 의해 톨루엔의 함량을 확인한다(결과: 1.135 wt/wt).

[0769] 10. 반응기 내용물을 0℃까지 냉각시킨다.

[0770] 11. 배치 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 잔류 진공을 사용하여 시약 첨가 라인(적어도 15분에 걸쳐)을 통해 메탄설폰산(7.1 Kg)을 반응기에 충진한다.

[0771] 12. 잔류 진공을 사용하여, 시약 첨가 라인을 통해 아세토니트릴(2 Kg)을 반응기에 충진한다.

[0772] 13. 부분 진공 퍼지(-300 내지 -400 mbar)를 통해 반응기를 불활성화시킨다.

[0773] 14. 반응기 내용물을 적어도 20분에 걸쳐 22℃까지 서서히 가온한다.

[0774] 15. 단계 2 생성물 시드(30 g)로 반응기를 충진한다.

[0775] 16. 반응기 내용물을 22℃에서 적어도 3시간 동안 에이징한다.

[0776] 17. 반응기에서 샘플을 제거한다. 단계 1 생성물에 대하여 단계 2 생성물 유리 염기의 LCAP(액체 크로마토그래피 면적 백분율)를 확인한다(결과: >99%).

[0777] 18. 투여 펌프를 사용하여, 최소 30분에 걸쳐 용매 첨가 라인을 통해 이소프로필 아세테이트(39 Kg)를 반응기에 충진한다.

[0778] 19. 반응기 내용물을 22℃에서 적어도 1시간 동안 에이징한다.

[0779] 20. 반응기로부터 샘플(약 30-50 mL)을 제거한다. 슬러리를 여과하고, HPLC에 의해 액체 중의 단계 2 유리 염기의 농도를 확인한다(결과: 5.8 mg/ml).

[0780] 21. 교반기를 정지시킨 다음, 반응기 내용물을 압력 필터로 배출하고, 플라스틱으로 라이닝된 드럼에 액체를 수집한다.

[0781] 22. 투여 펌프를 사용하여, 용매 첨가 라인을 통해 테트라하이드로푸란(24 Kg)을 반응기에 충진하고, 교반기를 시작한다.

[0782] 23. 교반기를 정지시킨 다음, 반응기의 하단 출구 밸브를 통해 내용물을 압력 필터까지 배출하고, 플라스틱 라이닝 드럼에 액체를 수집한다.

[0783] 24. 분무 볼을 통해 압력 필터에 테트라하이드로푸란(24 Kg)을 충진하고 플라스틱 라이닝 드럼에 액체를 수집한다.

[0784] 25. 질소 스트림 하에 압력 필터 상의 고형분을 탈수한다.

[0785] 26. 압력 필터의 고체를 시각적으로 깨끗한 트레이에 옮기고 트레이 건조기에 넣는다.

[0786] 27. 건조기를 진공 하에 두고 최소 질소 스위프를 설정한다.

[0787] 28. 건조기를 40℃로 설정하고 고형분을 18시간 이상 건조시킨다.

[0788] 29. 건조기를 20℃로 냉각시키고 대기압으로 복귀시킨다.

[0789] 30. 건조기의 고체를 2개의 건조제 파우치가 있는 깨끗하고, 타르가 묻은, 이중 봉투에 든 정전기 방지 폴리텐(Polyethen) 라이너로 옮기고, 라이너를 HDPE 흰색 케그에 넣는다.

[0790] 31. 단리된 양, 9.6 Kg 단계 2 트리스 MSA 염, 단계 2 유리 염기 60.5 wt%, 79.1% 수율.

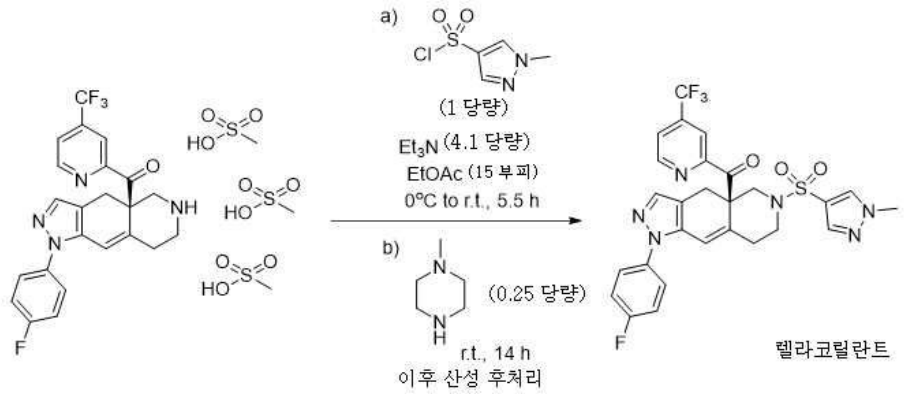
표 3

[0791] **(R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-메탄설폰산의 XRPD**

도 2-θ	상대 강도
4.968 °	22.2%
5.003 °	26.5%
9.928 °	60.4%
10.376 °	14.3%
11.732 °	18.2%
11.783 °	11.5%
13.461 °	19.6%
13.484 °	12.8%
13.628 °	6.6%
13.857 °	11.8%
13.876 °	2.9%
14.094 °	3.4%
14.486 °	24.3%
14.600 °	6.4%
14.534 °	27.9%
14.849 °	7.3%
14.903 °	3.6%
15.757 °	12.1%
15.790 °	3.4%
15.886 °	15.2%
16.517 °	72.6%
17.583 °	59.0%
17.864 °	38.7%
18.153 °	91.1%
18.316 °	100.0%
19.046 °	53.4%
19.743 °	79.2%
19.743 °	79.2%
20.225 °	14.5%
20.361 °	9.2%
20.809 °	25.2%
21.136 °	11.1%
21.845 °	8.1%
22.570 °	10.1%

22.658 °	5.7%
22.758 °	4.9%
22.882 °	30.5%
23.098 °	5.8%
23.398 °	40.9%
23.517 °	19.6%
23.720 °	17.9%
23.729 °	18.4%
24.235 °	4.4%
25.145 °	3.1%
25.270 °	33.2%
25.583 °	6.4%
26.042 °	4.1%
26.920 °	19.1%
27.149 °	7.3%
27.193 °	10.1%
27.645 °	4.7%
27.918 °	5.0%
28.152 °	5.0%
29.329 °	7.1%
29.558 °	4.5%
29.701 °	7.7%
30.161 °	10.4%
30.582 °	3.1%
31.697 °	7.7%
31.905 °	4.2%

[0792] **단계 3. (R)-(1-(4-플루오로페닐)-6-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)설포닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온의 제조**



단계 3

[0793]

[0794] 에틸 아세테이트 중 단계 2 트리스 MSA 염을, 트리에틸아민(4.1당량)과 함께, 1-메틸-1*H*-피라졸-4-설포닐 클로라이드(1.0당량)와 반응시킨다. HPLC에 의해 결정된 바와 같이 반응 완료가 달성되면, 과량의 설포닐 클로라이드를 제거제(*N*-메틸피페라진, 0.25당량)와의 반응에 의해 제거한다. 그런 다음, 1M HCl로 세척한 다음 물로 세척하여 반응을 후처리한다. 메탄올로의 용매 교환을 수행하고, 주위 온도에서 물에 서서히 첨가함으로써 비정질 고형분으로서 렐라코릴란트를 침전시킨다.

[0795] 1. 반응기를 질소로 불활성화시킨다.

[0796] 2. 단계 2 생성물(트리스 MSA 염)(0.779 Kg, 0.474 Kg 보정됨 (유리 염기)을 반응기에 충진한다.

[0797] 3. 투여 펌프를 사용하여 에틸 아세테이트(10.08 Kg)을 반응기에 충진하고 교반한다.

[0798] 4. 부분 진공 퍼지(-300 내지 -400 mbar)를 통해 반응기를 불활성화시킨다.

[0799] 5. 반응기 내용물을 -5 °C로 냉각시킨다.

[0800] 6. 5 °C의 배치 온도를 유지하면서, (적어도 5분에 걸쳐) 투여 펌프를 사용하여 트리에틸아민(0.443 Kg)을 충진한다.

[0801] 7. -5 °C에서 적어도 5분 동안 반응기 내용물을 에이징한다.

[0802] 8. 1-메틸-1*H* -피라졸-4-설포닐 클로라이드(0.198 Kg)를 깨끗하고, 타르화된 HDPE 드럼에 충진하고, 에틸 아세테이트(2.012 Kg)를 드럼에 충진한다.

[0803] 9. 완전한 용해를 위해 드럼 내용물이 완전히 혼합되었는지 확인한다.

[0804] 10. 5 °C 미만의 배치 온도를 유지하면서, (적어도 5분에 걸쳐) 투여 펌프를 사용하여 용매 첨가 라인을 통해 드럼의 내용물을 반응기에 충진한다.

[0805] 11. 단계 10의 투여 펌프 설정을 통해 에틸 아세테이트(1.0 Kg)을 반응기에 충진한다.

[0806] 12. 반응기 내용물을 적어도 15분에 걸쳐 20 °C까지 가온한다.

[0807] 13. 반응기 내용물을 20 °C에서 적어도 4시간 동안 에이징한다.

[0808] 14. 반응기에서 샘플을 제거하고 HPLC를 사용하여 분석하여 단계 2(유리 염기)에 대한 렐라코릴란트의 LCAP를 확인한다, 결과: 243 nm에서 99.1%.

[0809] 15. 투여 펌프를 사용하여 *N*-메틸피페라진(26.7 g)을 반응기에 충진한다.

[0810] 16. 반응기 내용물을 20 °C에서 적어도 14시간 동안 에이징한다.

[0811] 17. 반응기에서 샘플을 제거하고 HPLC에 의해 분석하여 1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드의 소모를 결정한다, 결과: 설포닐 클로라이드가 검출되지 않았음.

[0812] 18. 정제된 물(7.0 Kg)을 시각적으로 깨끗한 25L 검정 정전기 방지 드럼에 충진한 다음, 농축된 염산(0.77 Kg)을 첨가하여 1.0 M HCl 용액을 생성한다.

[0813] 19. 1.0M HCl 용액의 (3.93 Kg)을 용매 첨가 라인을 통해 반응기에 충진한다.

[0814] 20. 반응기 내용물을 적어도 5분 동안 교반하고, 교반기를 정지시키고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0815] 21. 하단 배출구 밸브를 통해 하단 수성층을 200L 플라스틱 라이닝 드럼 내로 배수한다.

[0816] 22. 1.0M HCl 용액의 (3.88 Kg)을 용매 첨가 라인을 통해 반응기에 충진한다.

[0817] 23. 반응기 내용물을 적어도 5분 동안 교반하고, 교반기를 정지시키고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0818] 24. 하단 배출구 밸브를 통해 하단 수성층을 200L 플라스틱 라이닝 드럼 내로 배수한다.

[0819] 25. 투여 펌프를 사용하여 용매 첨가 라인을 통해 정제수(3.92 Kg)를 충진하고 교반기를 시작한다.

[0820] 26. 반응기 내용물을 적어도 5분 동안 교반하고, 교반을 중지하고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0821] 27. 하단 배출구 밸브를 통해 하단 수성층을 200L 플라스틱 라이닝 드럼 내로 배수한다.

[0822] 28. 투여 펌프를 사용하여 용매 첨가 라인을 통해 정제수(3.91 Kg)를 충진하고 교반기를 시작한다.

[0823] 29. 반응기 내용물을 적어도 5분 동안 교반하고, 교반을 중지하고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0824] 30. 하단 배출구 밸브를 통해 하단 수성층을 200L 플라스틱 라이닝 드럼 내로 배수한다.

[0825] 31. 투여 펌프를 사용하여 용매 첨가 라인을 통해 정제수(3.92 Kg)를 충진하고 교반기를 시작한다.

[0826] 32. 반응기 내용물을 적어도 5분 동안 교반하고, 교반을 중지하고, 이상성 혼합물이 침강하게 한다.

[0827] 33. 하단 배출구 밸브를 통해 하단 수성층을 200L 플라스틱 라이닝 드럼 내로 배수한다.

[0828] 34. 반응기 내용물을 깨끗하고 타르가 있는 25 L 드럼(질량 방출, 12.31 Kg)에 배출한다.

[0829] 35. 드럼에서 샘플을 제거하고 분석하여 렐라코릴란트의 분석 수율을 결정한다(결과: 644.30g, 103.1%).

[0830] 36. Whatman 필터의 배출구를 회전 증발기에 연결하여, 인라인 필터를 조립한다.

[0831] 37. 잔류 진공을 사용하여, Whatman 필터를 통해 25 L 드럼의 내용물을 회전 증발기로 옮긴다.

[0832] 38. 대략 1.5 L의 최종 부피를 이루기 위해, 단계 37의 렐라코릴란트 용액을 농축시킨다.

[0833] 39. 메탄올(6.16 Kg)을 회전 증발기에 충진한다.

[0834] 40. 단계 39의 렐라코릴란트 용액을 농축하여 대략 3.0 L의 최종 부피를 달성한다.

[0835] 41. 샘플을 제거하고, ^{1}H NMR에 의해 잔류 에틸 아세테이트 수준을 분석한다(결과: 1.87% wt/wt 에틸 아세테이트).

[0836] 42. 단계 40의 재유동성 용액을 깨끗하고 타르가 있는 5 L 쇼트 보틀로 옮긴다.

[0837] 43. 투여 펌프를 사용하여 용매 첨가 라인을 통해 메탄올(4.0 Kg)을 반응기에 충진하고, 적어도 5분 동안 교반한다.

[0838] 44. 반응기 내용물을 폐기물로 표시된 깨끗한 플라스틱 라이닝 드럼으로 옮긴다.

[0839] 45. 투여 펌프를 사용하여 용매 첨가 라인을 통해 정제수(11.68 Kg)를 반응기에 충진하고 교반기를 시작한다.

[0840] 46. 급속 교반 (>90 rpm) 하에 시약 첨가 라인을 통해 투여 펌프를 사용하여 적어도 30분에 걸쳐, 반응기에 렐라코릴란트 용액을 함유하는 5 L Schott 병의 내용물을 충진한다(N.B. 첨가 동안 약 160 rpm의 교반을 사용함. 첨가 완료 후, 교반 속도는 약 50 rpm으로 감소하였다).

[0841] 47. 반응기 내용물을 20 °C에서 적어도 12시간 동안 교반한다.

[0842] 48. 반응기에서 샘플을 제거하고, 여과하고, HPLC에 의해 분석하여 액체 중의 렐라보릴란트의 농도를 확인한다.

[0843] 49. 교반기를 정지시키고, 반응기 내용물을 필터로 방출하고, 타르가 있는 플라스틱 라이닝 드럼에 액체를 수집한다.

[0844] 50. 투여 펌프를 사용하여 용매 첨가 라인을 통해 정제수(2.34 Kg)를 반응기에 충진한다.

[0845] 51. 반응기 내용물을 20 °C에서 적어도 5분 동안 교반한다.

[0846] 52. 교반기를 정지시키고, 반응기 내용물을 필터로 방출하고, 타르가 있는 플라스틱 라이닝 드럼에 액체를 수집한다.

[0847] 53. 질소로 필터에서 케이크를 적어도 10분 동안 탈수한다.

[0848] 54. 필터의 고체를 시각적으로 깨끗한 트레이에 옮기고 트레이 건조기에 넣는다.

[0849] 55. 건조기를 켜고 온도를 50 °C로 설정한다.

[0850] 56. 진공 하에 질소로 스윕하여 최소 15시간 동안 건조기에서 고체를 건조시킨다.

[0851] 57. 건조기의 고체를 2개의 건조제 파우치가 있는 깨끗하고, 타르가 묻은, 이중 봉투에 든 정전기 방지 폴리텐(Polyethen) 라이너로 옮기고, 라이너를 HDPE 흰색 케그에 넣는다.

[0852] 58. 수율: 606 g, 97.0%.

[0853] 표제 화합물의 특성 분석 데이터는 미국 특허 제8,859,774호의 예 18의 데이터와 일치하였다.

[0854] **예 5. 순도 프로파일**

[0855] 예 3 및 예 4의 화합물의 불순물 프로파일을 결정하였다.

표 4

[0856] **불순물**

불순물	예 3 % (w/w)	예 4 % (w/w)	예 18 USPN 8,859,774 % (w/w)
순도	99.5	99.6	94.7
식 X-4	ND	ND	0.86
식 X-5	0.11	0.14	0.20
식 X-6	<0.05	ND	0.16
식 X-D	0.11	0.12	ND
식 X-E	0.13	0.06	ND
식 X-F	0.05	ND	ND
총 불순물	0.5	0.4	5.3

[0857] ND = 검출되지 않음 (LOD=0.02%); LOQ = 0.05%

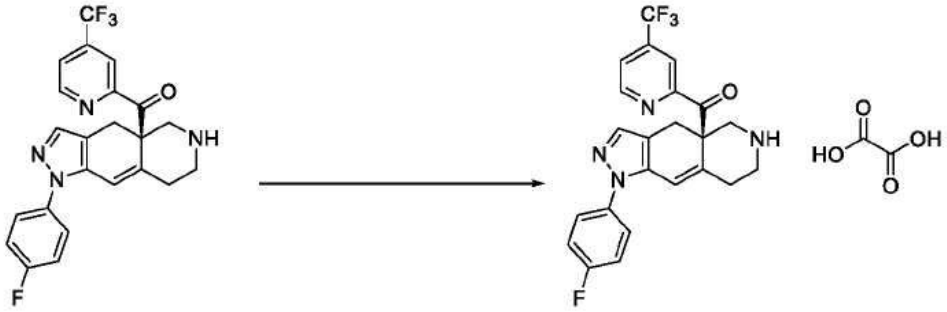
표 5

[0858] **추가 불순물**

불순물	예 3 (ppm)	예 4 (ppm)	예 18 USPN 8,859,774 (ppm)
메틸브로마이드	< 3	ND	ND
2-브로모프로판	< 3	ND	ND
1,4-디브로모펜탄	< 3	ND	ND
1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드	ND	< 4	2
메틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트	ND	< 4	1.5
에틸 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트	ND	< 4	ND
이소프로필 1-메틸-1H-피라졸-4-설포네이트	ND	< 4	ND

[0859] ND = 검출되지 않음 (LOD=1ppm); LOQ= 1.5 - 4ppm

[0860] **예 6. (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 옥살산의 제조**

[0861] 

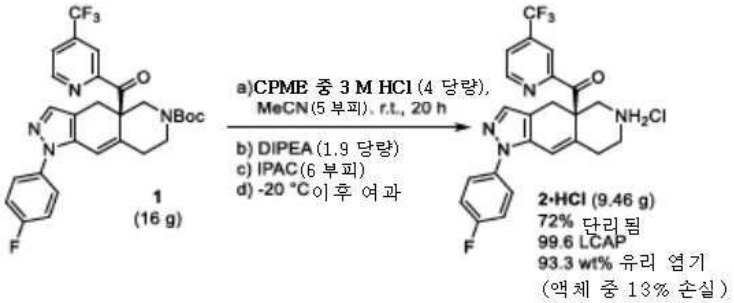
[0862] 대략 180 mg의 (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온을 아세토니트릴에 용해시켜, 스톡 용액을 형성하였다. 옥살산을 아세토니트릴에 별도로 용해시키고 등몰량으로 스톡 용액에 첨가하였다. 생성된 오일이 결정화되었다. 그런 다음, Buchner 깔때기 및 플라스크를 사용하여 5 mL의 아세토니트릴로 결정들을 세척하였다. 그런 다음, Buchner 깔때기 및 플라스크를 사용하여 질소 유동 하에 3시간 동안 결정을 건조시켰다.

표 6

[0863] (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 옥살산의 XRPD

도 2-θ	상대 강도
10.619 °	39.3%
12.263 °	29.2%
12.955 °	28.4%
13.520 °	9.3%
15.600 °	100.0%
16.226 °	14.3%
16.791 °	9.6%
17.139 °	12.0%
18.193 °	12.0%
19.280 °	6.8%
19.866 °	20.2%
20.171 °	6.8%
21.106 °	8.3%
21.704 °	16.0%
22.902 °	11.2%
23.674 °	11.3%
24.216 °	4.9%
24.604 °	15.0%
25.276 °	26.2%
26.867 °	6.9%
27.475 °	4.6%
28.196 °	8.1%
28.847 °	3.8%
29.496 °	2.9%
30.587 °	2.5%
32.032 °	2.9%
33.194 °	3.0%
39.677 °	1.3%
6.141	47.8%
8.376 °	39.1%

[0864] 예 7. (R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 트리스-염산의 제조



[0865]

[0866] 반응식 5로부터의 Boc 탈보호 및 결정화를 위한 절차가 아래에 기술되어 있다.

[0867] 1. 용기를 **1**(16.0 g, 95.1 wt%, 28.05 mmol, 1.0당량) 및 MeCN(80 mL, 5부피)으로 채우고 0℃까지 냉각시켰다.

[0868] 2. 내부 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 HCl(CPME 중 3 M, 36.8 mL, 112.2 mmol, 4.0당량)을 2분에 걸쳐 첨가하였다.

[0869] 3. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 20시간 동안 에이징시켰다. 반응 전환은 HPLC LCAP(FFCAM 방법)에 의해

결정했을 때 98%였다.

[0870] 4. DIPEA(2.0 mL, 11.7 mmol, 0.4당량)를 실온에서 30초에 걸쳐 첨가하였다.

[0871] 5. 반응 혼합물을 **2**·HCl(*ca.* 5 mg)로 시딩하고 실온에서 20분 동안 에이징시켰다.

[0872] 6. DIPEA(7.1 mL, 44.4 mmol, 1.5당량)를 주사기 펌프를 사용하여 실온에서 45분에 걸쳐 첨가하고 추가로 30분 동안 에이징시켰다. HPLC에 의해 결정했을 때, **2**의 액체 손실은 19.9 mg/mL였다.

[0873] 7. IPAC(96 mL, 6부피) 반용매를 1시간에 걸쳐 첨가하고, 슬러리를 실온에서 16시간 동안 에이징시켰다. HPLC에 의해 결정했을 때, **2**의 액체 손실은 8.2 mg/mL였다.

[0874] 8. 슬러리를 -20℃까지 냉각시키고 2시간 동안 에이징시켰다. HPLC에 의해 결정했을 때, **2**의 액체 손실은 7.8 mg/mL였다.

[0875] 9. 슬러리를 N2 하에 여과하고, MeCN(16 mL, 1부피)으로 탈액(deliquor)하고, 40℃에서 16시간 동안 진공 하에 건조시켜 **2**·HCl을 72% 단리된 수율(9.57 g, 99.6 LCAP 순도, **2**에 대해 93.3 wt%)로 백색 결정질 고형분으로서 수득하였다. 모액에는 **2**의 13%의 분석 수율이 함유되어 있다.

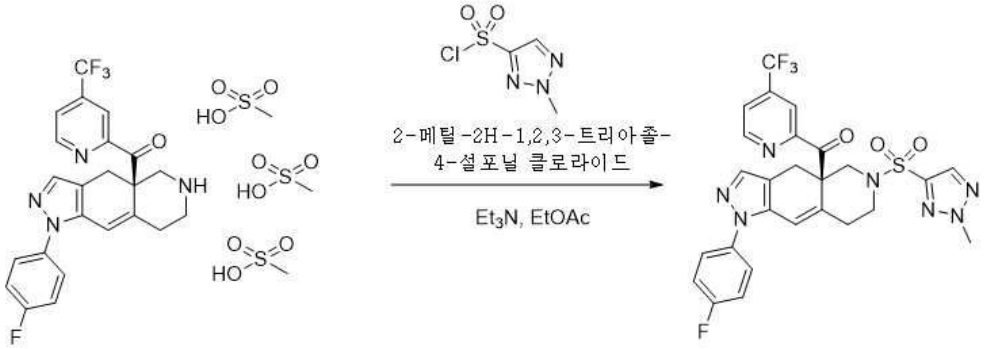
표 7

[0876] **(R)-(1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일)(4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메탄온 염산의 XRPD**

도 2-θ	상대 강도
11.484 °	14.1%
13.485 °	26.3%
14.175 °	3.0%
14.792 °	24.1%
15.346 °	41.9%
15.878 °	6.5%
16.781 °	7.8%
17.264 °	3.0%
17.728 °	23.3%
18.310 °	23.8%
19.173 °	21.7%
19.950 °	9.0%
21.169 °	13.1%
22.049 °	44.8%
22.380 °	3.7%
23.061 °	100.0%
23.508 °	20.0%
24.492 °	56.9%
25.237 °	21.0%
26.877 °	14.1%
27.187 °	14.9%
27.488 °	9.1%
28.118 °	14.9%
28.705 °	1.4%
29.235 °	7.0%
30.100 °	14.6%
30.459 °	2.8%
30.934 °	6.0%
32.373 °	11.4%
32.842 °	3.2%
33.365 °	5.7%
33.964 °	2.9%
35.804 °	2.6%
36.249 °	2.1%
36.662 °	2.1%

37.099 °	1.8%
37.828 °	2.0%
38.305 °	1.6%
7.039 °	27.4%
8.126 °	14.0%
9.973 °	2.1%

[0877] **예 8. [(4aR)-1-(4-플루오로페닐)-1,4,5,6,7,8-헥사하이드로-6-[(2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)설포닐]-4aH-피라졸로[3,4-g]이소퀴놀린-4a-일][4-(트리플루오로메틸)-2-피리디닐]메탄온의 제조**

[0878] 

[0879] 다음의 단계를 사용하여 목표 화합물을 제조하였다.

[0880] 단계 2 트리스 MSA 염을 에틸 아세테이트에 현탁시키고 0℃까지 냉각시킨 다음, 트리에틸아민(4.1당량)으로 충진하여 용액을 형성하고, 이어서 2-메틸-2*H*-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드(1.0당량)를 첨가한다. HPLC에 의해 결정된 바와 같이 반응 완료가 달성되면, 과량의 설포닐 클로라이드를 제거제(*N* -메틸피페라진, 0.25당량)와의 반응에 의해 제거한다. 그런 다음 1M 수성 염산으로 세척한 다음, 물 중 3%(w/w) 탄산수소나트륨 용액으로 세척하여 반응을 후처리한다. 에탄올로의 용매 교환을 수행하고, 에탄올, 아세톤 및 물의 혼합물로부터 비정질 고형분으로서 표제 화합물을 침전시킨다. 여과에 의해 표제 화합물을 단리하고, 물로 세척하고, 승온에서 진공 하에 건조시킨다.

[0881] 1. 용기를 에틸 아세테이트로 헹구고 진공 하에 건조시켰다.

[0882] 2. 단계 2 트리스 MSA 염 [12.81 kg (7.81 kg 보정됨)] 및 에틸 아세테이트 (161.6 kg)을 용기에 충진하고, 내용물을 0℃까지 냉각시켰다.

[0883] 3. 트리에틸아민(7.32 kg)을 10분에 걸쳐 용기에 충진하고, 배치 온도를 < 5℃로 유지하고, 라인을 에틸 아세테이트로 헹구었다.

[0884] 4. 내용물을 < 5℃에서 > 1시간 동안 에이징시켰다.

[0885] 5. 2-메틸-2H-1,2,3-트리아졸-4-설포닐 클로라이드 에틸 아세테이트 스트림[47.0 kg(3.20 kg 보정됨)]을 용기에 충진하며, 배치 온도를 유지시켰다.

[0886] 6. 내용물을 25분에 걸쳐 20℃로 가온시키고, 이 온도에서 2시간 동안 에이징시켰다.

[0887] 7. HPLC로 변환을 분석하였다.

[0888] *8. N*-메틸피페라진(0.44 kg)을 5분에 걸쳐 용기에 충진하였다.

[0889] 1. 배치를 20℃에서 16시간 동안 에이징시켰다.

[0890] 9. 1.0M HCl 용액(129.3 kg)을 용기에 충진하고, 이상성 혼합물이 침강하게 하고, 수성층을 배수시켰다. 이 단계를 다시 반복하였다.

[0891] 10. 1.0 M HCl 용액(64.6 kg)을 용기에 충진하고, 이상성 혼합물이 침강하게 하고, 수층을 배수시켰다.

[0892] 11. 3 wt%의 탄산수소나트륨 용액(65.3 kg)을 용기에 충진하고, 이상성 혼합물이 침강하게 하고, 수성층을 배수시켰다.

[0893] 12. 정제수(64.0 kg)를 용기에 채우고, 이상성 혼합물이 침강하게 하고, 수성층을 배수시켰다. 이 단계를 다시 반복하였다.

[0894] 13. 표제 화합물의 용액을 2개의 드럼 내로 방출시켰다.

[0895] 14. 인라인 필터를 통해 표제 화합물 용액을 제2 용기에 충진하고, 감압 하에 약 190 L 내지 38 L로 농축하며, 45℃ 미만의 배치 온도를 유지하였다.

[0896] 15. 에탄올(151.3 kg)을 용기에 채우고, 45℃ 미만의 배치 온도를 유지하면서, 감압 하에 대략 230 L 내지 38 L에서 스트림을 농축시켰다.

[0897] 16. 표제 화합물 용액을 깨끗한 플라스틱 라이닝 드럼 내로 옮겼다.

[0898] 17. 인라인 필터를 통해 정제수(230.6 kg)를 용기에 충진하였다.

[0899] 18. 표제 화합물 용액을 30분에 걸쳐 용기에 충진하였다. 슬러리를 30분 동안 에이징시켜, 고무질이 발생하지 않도록 하였다.

[0900] 19. 슬러리를 여과하고, 여과 케이크를 정제수(37.9 Kg)로 세척하였다.

[0901] 20. 젖은 케이크를 질소 스트림 하에 탈수시켰다.

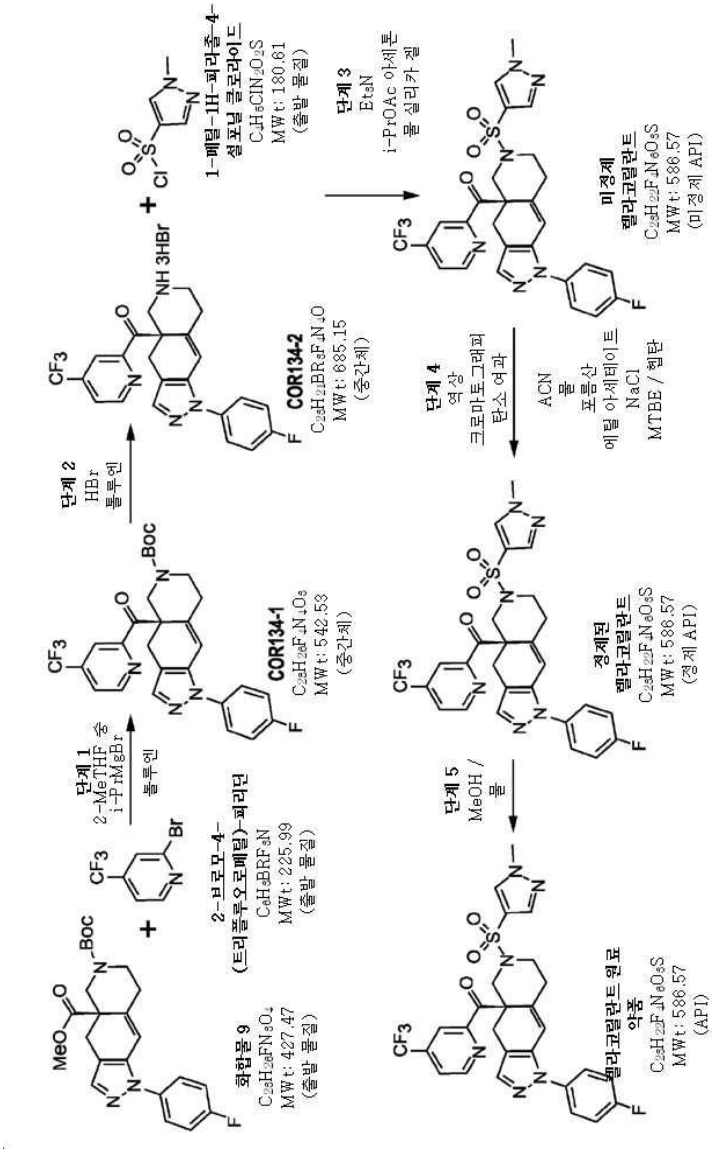
[0902] 21. 젖은 케이크를 40℃ 오븐에서 건조시켰다.

[0903] 표제 화합물을 회백색 고체로서 단리하였다. 총 수율: 9.810 kg (94.6% 수율). 표제 화합물의 특성화 데이터는 미국 특허 제8,859,774호의 예 11CE의 데이터와 일치하였다.

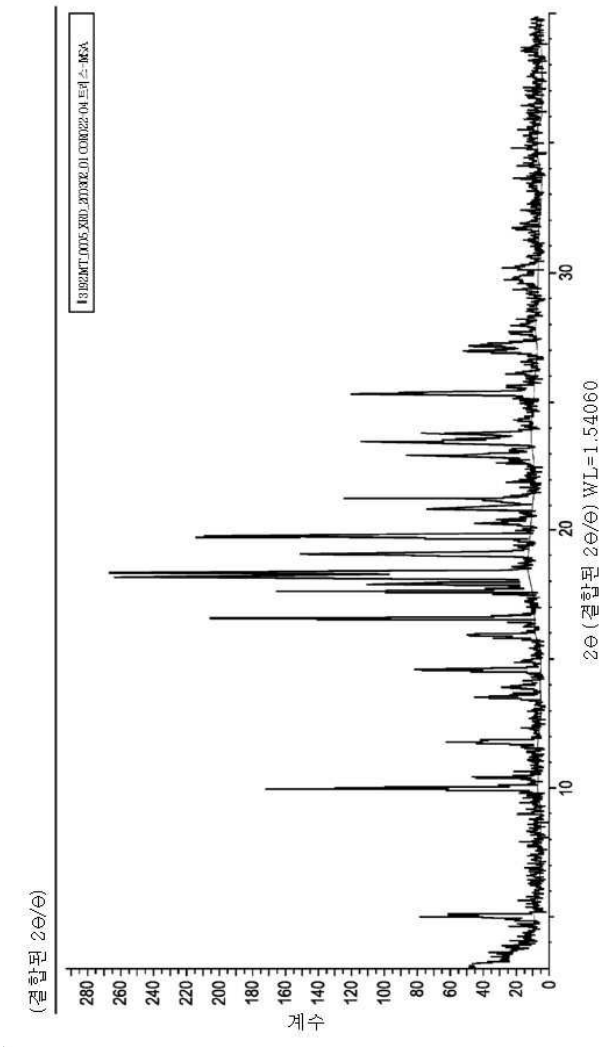
[0904] 비록 전술한 발명이 이해의 명확성을 위해 예시 및 예로서 일부 상세히 설명되었지만, 당 분야의 숙련자는 특정 변경 및 변형이 첨부된 청구범위의 범위 내에서 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참조 문헌은 각각의 참조 문헌이 개별적으로 참조로서 통합되는 것과 동일한 정도로 그 전체가 참조로서 통합된다. 본 명세서에 제공된 참조와 본 출원 사이에 충돌이 존재하는 경우, 본 출원이 지배적이다.

도면

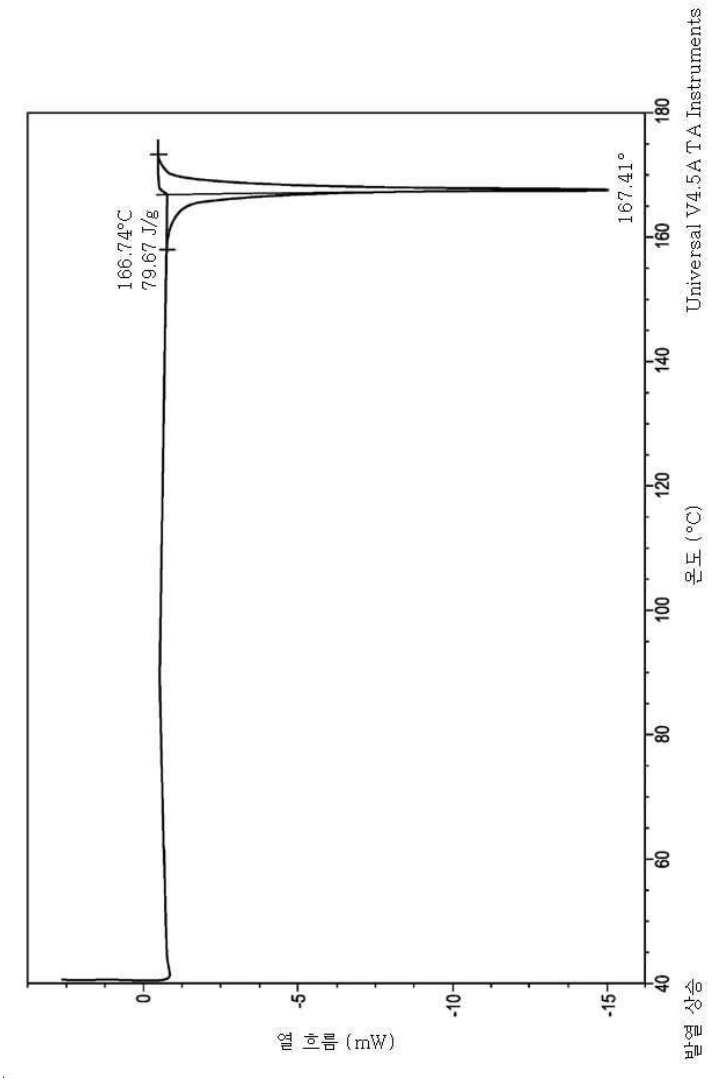
도면1


화합물 9
C28H34FN3O4
MWt: 427.47
(출발 물질)
2-브로모-4-(트리플루오로메틸)-피리딘
C6H3BrF3N
MWt: 225.99
(출발 물질)
단계 1
2-MeTHF 중
i-PrMgBr
톨루엔
COR134-1
C28H26F4N4O3
MWt: 542.53
(중간체)
단계 2
HBr
톨루엔
COR134-2
C23H19BrF4N4O
MWt: 685.15
(중간체)
1-메틸-1H-피라졸-4-설포닐 클로라이드
C4H5ClN2O2S
MWt: 180.61
(출발 물질)
단계 3
Et3N
i-PrOAc 아세톤
물 실리카 겔
미정제
렐라고릭스 라이
C28H27F4N5O5S
MWt: 586.57
(미정제 API)
단계 4
역상
크로마토그래피
탄소 여과
ACN
물
포름산
에틸 아세테이트
NaCl
MTBE / 헵탄
정제된
렐라고릭스 라이
C28H27F4N5O5S
MWt: 586.57
(정제 API)
단계 5
MeOH /
물
렐라고릭스 원료
약품
C28H27F4N5O5S
MWt: 586.57
(API)

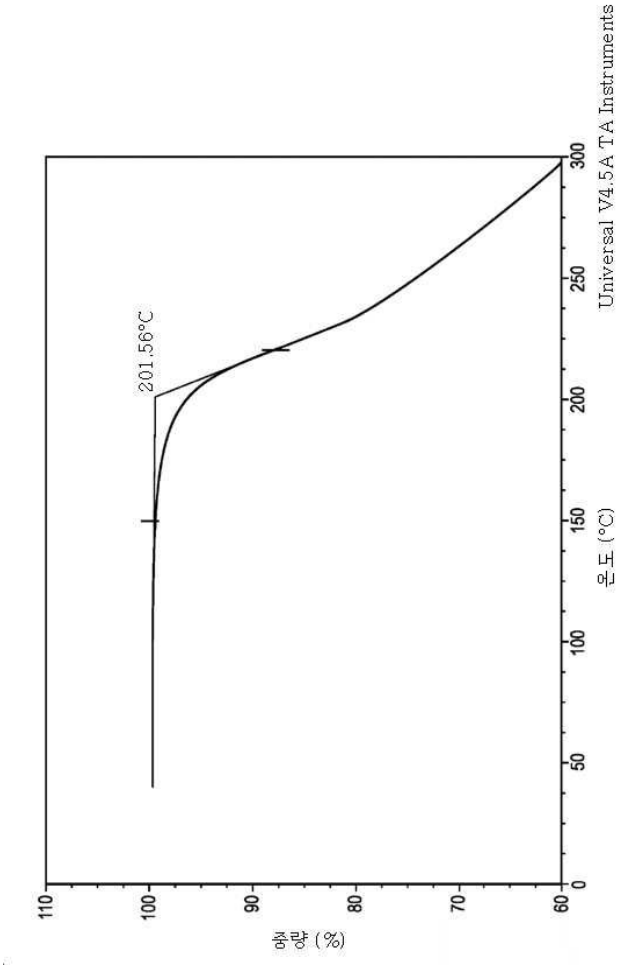
도면2



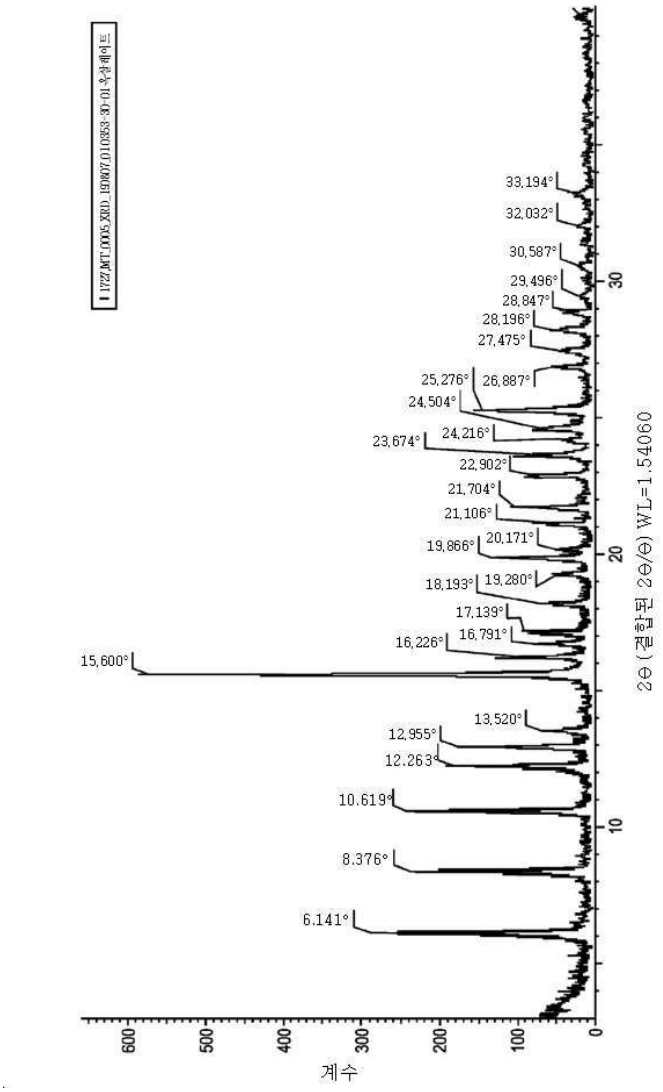
도면3


166.74°C
79.67 J/g
167.41°
Universal V4.5A TA Instruments
열 흐름 (mW)
온도 (°C)
발열 상승
0
-5
-10
-15
40
60
80
100
120
140
160
180

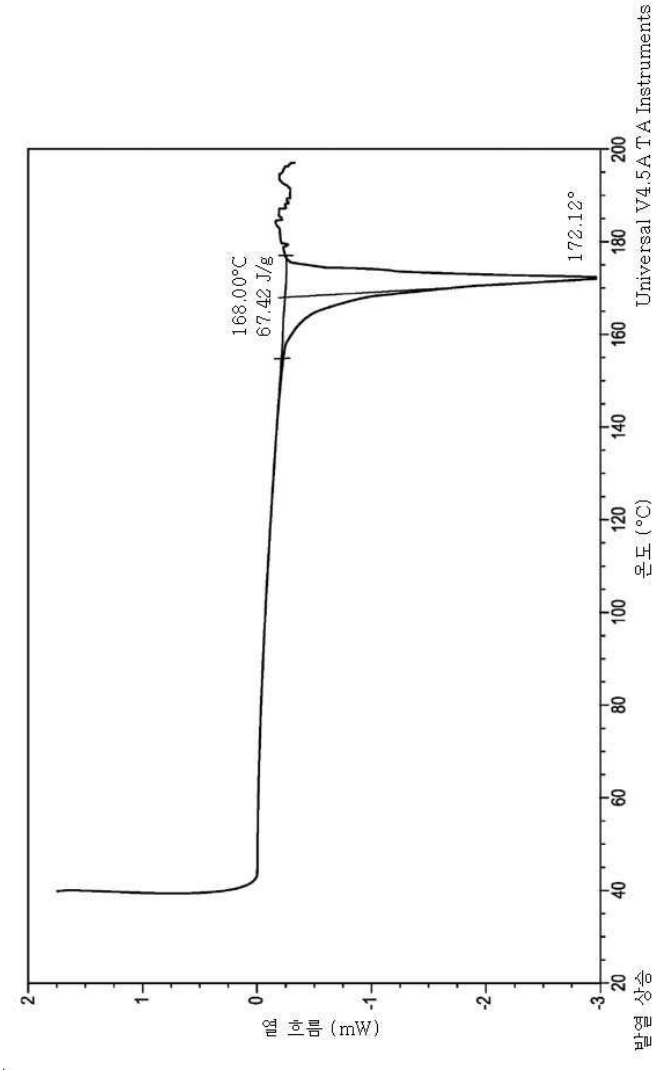
도면4


Universal V4.5A TA Instruments
201.56°C
온도 (°C)
중량 (%)
0
50
100
150
200
250
300
110
100
90
80
70
60

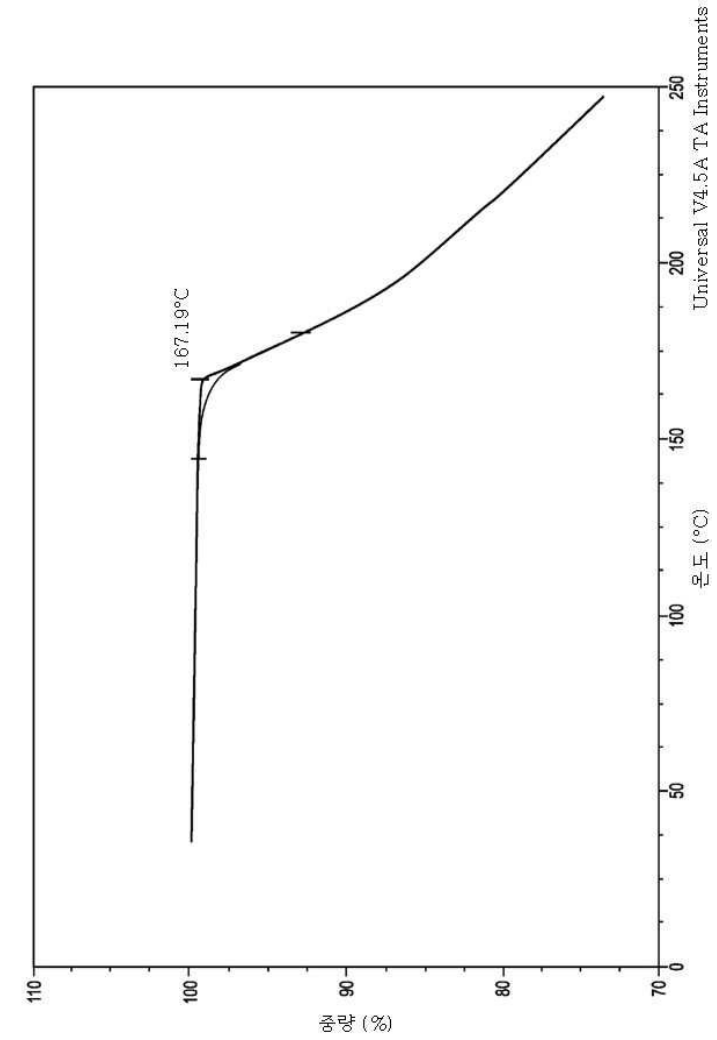
도면5


1722-MT-0005-XRD-190607(010953-30-01-수산에어드
33.194°
32.032°
30.587°
29.496°
28.847°
28.196°
27.475°
25.276°
26.887°
24.504°
23.674°
24.216°
22.902°
21.704°
21.106°
19.866°
20.171°
18.193°
19.280°
17.139°
16.791°
16.226°
15.600°
13.520°
12.955°
12.263°
10.619°
8.376°
6.141°
600
500
400
300
200
100
0
계수
10
20
30
2θ (결합된 2θ/θ) WL=1.54060

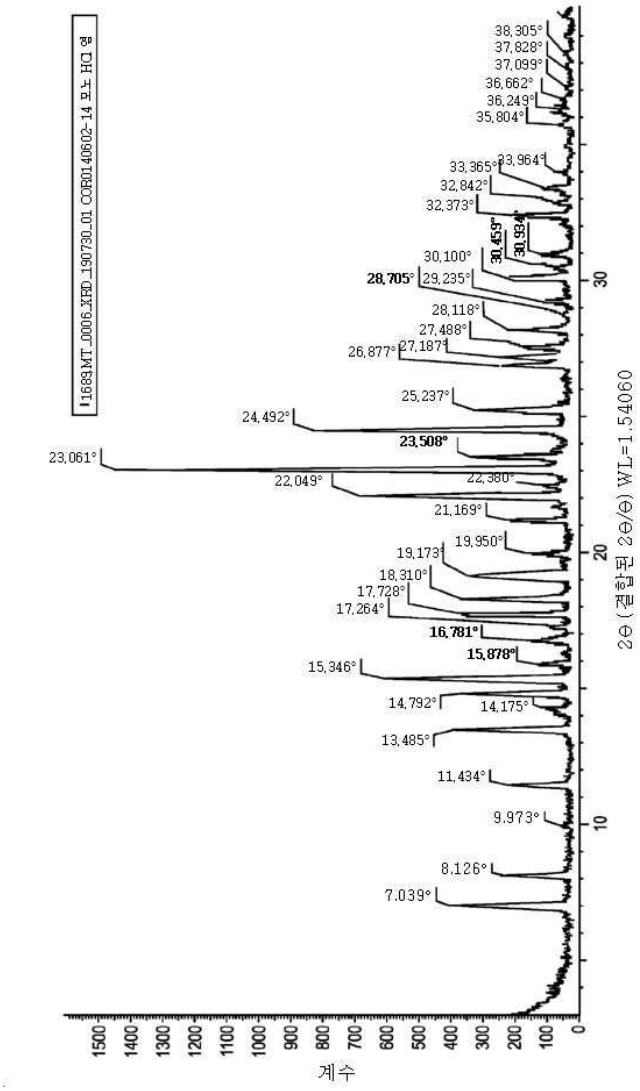
도면6


Universal V4.5A TA Instruments
168.00°C
67.42 J/g
172.12°
온도 (°C)
열 흐름 (mW)
발열 상승

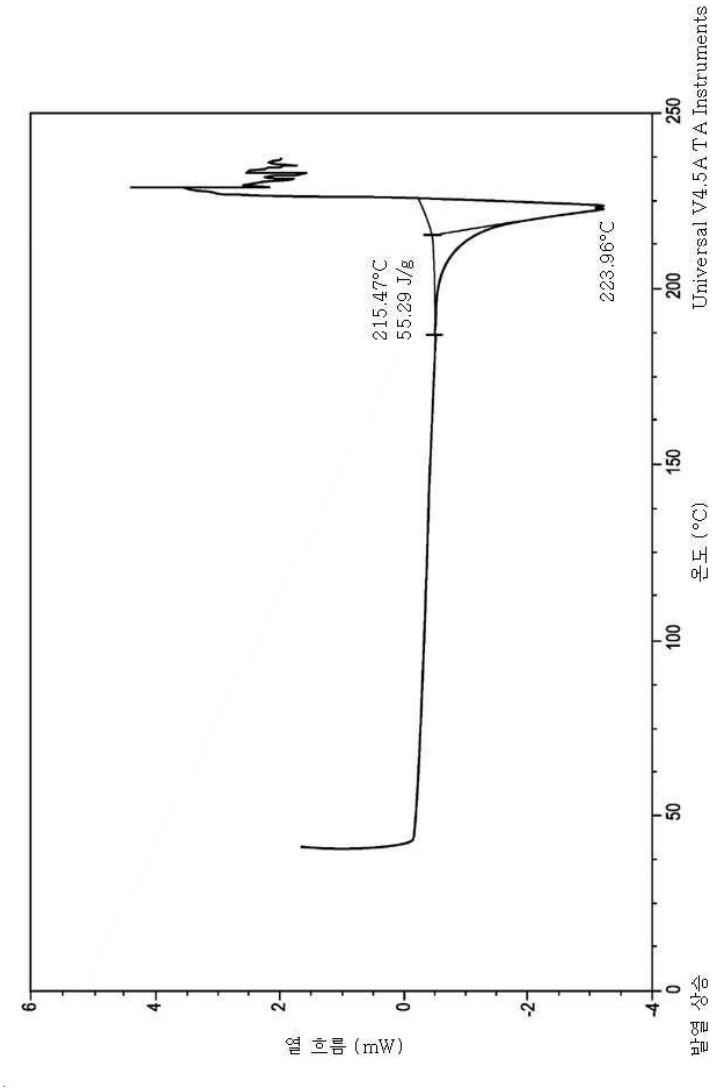
도면7


167.19°C
Universal V4.5A TA Instruments
온도 (°C)
중량 (%)
110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250

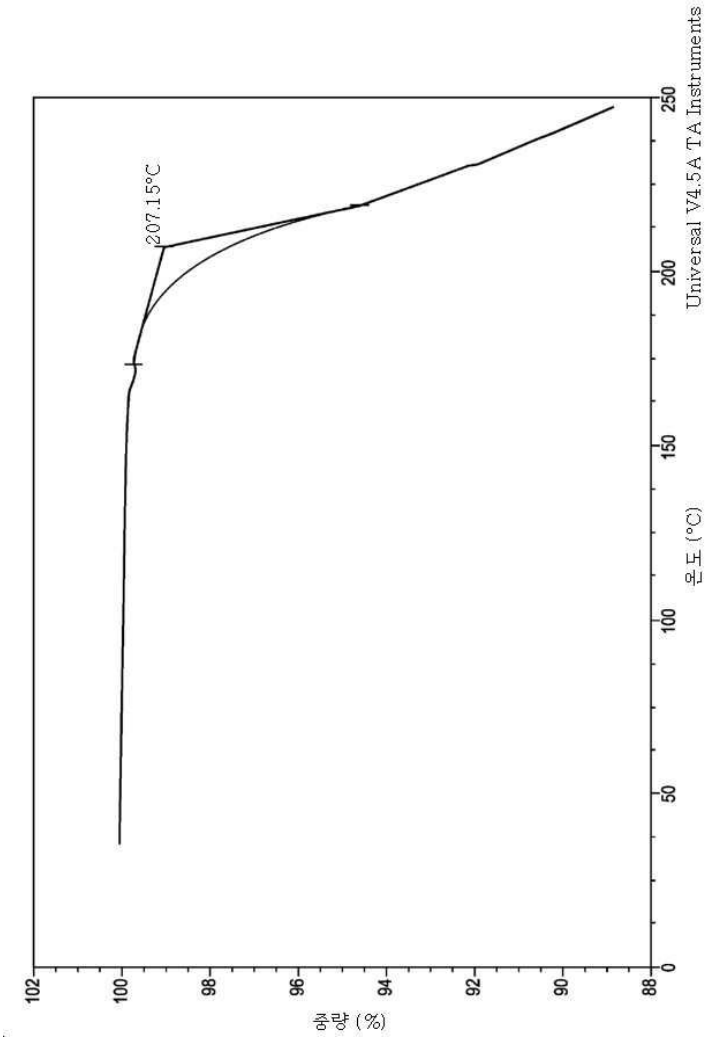
도면8


I1683.MT_0006.XRD_190730.01 COR0140602-14 모노 HCl 형
38.305°
37.828°
37.099°
36.662°
36.249°
35.804°
33.365°
33.964°
32.842°
32.373°
30.459°
30.994°
30.100°
28.705°
29.235°
28.118°
27.488°
26.877°
27.187°
25.237°
24.492°
23.508°
23.061°
22.049°
22.380°
21.169°
19.950°
19.173°
18.310°
17.728°
17.264°
16.781°
15.878°
15.346°
14.792°
14.175°
13.485°
11.434°
9.973°
8.126°
7.039°
계수
2Θ (결합된 2Θ/Θ) WL=1.54060

도면9


215.47°C
55.29 J/g
223.96°C
Universal V4.5A TA Instruments
온도 (°C)
열 흐름 (mW)
발열 상승
0
50
100
150
200
250
6
4
2
0
-2
-4

도면10


207.15°C
Universal V4.5A TA Instruments
온도 (°C)
중량 (%)
0
50
100
150
200
250
88
90
92
94
96
98
100
102