(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 211/84 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0067177
(43) 공개일자 2007년06월27일

(21) 출원번호 10-2007-7009653
(22) 출원일자 2007년04월27일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2007년04월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/034548
국제출원일자 2005년09월27일
(87) 국제공개번호 WO 2007/001385
국제공개일자 2007년01월04일

(30) 우선권주장
11/235,510 2005년09월26일 미국(US)
60/613,938 2004년09월28일 미국(US)
60/688,999 2005년06월09일 미국(US)

(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

(72) 발명자
샤피로, 라파엘
미국 19803 델라웨어주 윌밍톤 프레즈노 로드 1415
로사노, 루시우스 티.
미국 08550 뉴저지주 웨스트 윈저 글렌개리 웨이 9
무드릭, 보거스로우 엠.
미국 08520 뉴저지주 이스트 윈저 펨버톤 레인 25
쿠니에르, 니콜라스
미국 08502 뉴저지주 벨 미드 프림로스 코트 911
오버홀저, 매튜
미국 19810 델라웨어주 윌밍톤 스톤 크롭 로드 101
장, 후이핑
미국 08502 뉴저지주 벨 미드 허드넛 레인 9
첸, 방-치
미국 08536 뉴저지주 플레인스보로 매리온 드라이브 28

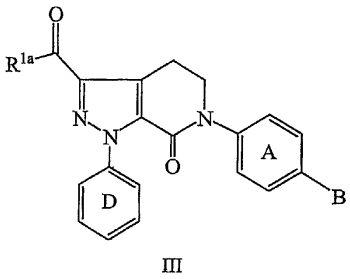
(74) 대리인
김영
장수길

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온의 제조 방법

(57) 요약

본원에는 적절한 페닐 히드라진으로부터 하기 나타낸 유형의 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온을 제조하기 위한 신규 방법 및 중간체가 기재되어 있다. 이러한 화합물은 인자 Xa 억제제로서 유용할 수 있다.

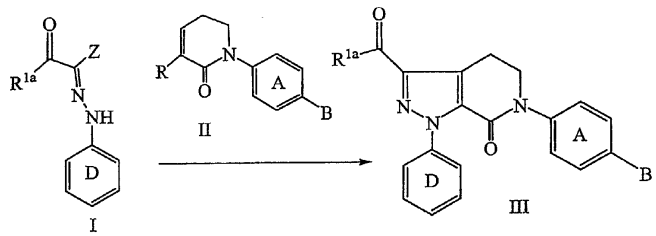


III

특허청구의 범위

청구항 1.

(a) 제1 염기의 존재 하에 하기 화학식 (I)의 화합물과 하기 화학식 (II)의 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 (III)의 화합물의 제조 방법.



I II III

식 중,

Z는 Cl, Br, I, OSO_2Me, OSO_2Ph 및 OSO_2Ph-*p*-Me로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

R은 Cl, Br, I, C_{1-6} 알콕시 및 NR^1R^2로부터 선택되고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

다르게는, NR^1R^2는 탄소 원자, N, 및 0개 내지 1개 O 원자로 이루어진 3 내지 8원 고리이고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

Z는 Cl, Br 및 I로부터 선택되고;

고리 D는 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 및 $OC(CH_3)_3$으로부터 선택되고;

R은 Cl, Br, I 및 NR^1R^2로부터 선택되고;

NR^1R^2는 모르폴리노, 피롤리디노 및 피페리디노로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H 및 F로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서,

Z는 Cl이고;

고리 D는 4-메톡시페닐이고;

R^{1a}는 OCH_2CH_3이고;

R은 모르폴리노이고;

고리 A는 비치환된 것인 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 반응 (a) 중, 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (II)의 화합물과 접촉시키고, 이어서 제1 염기를 첨가하는 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 반응 (a)에서의 제1 염기가 치환된 아민 염기인 방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, 치환된 아민 염기가 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, dabco, DBN, DBU 및 N-메틸모르폴린으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 7.

제6항에 있어서, 치환된 아민 염기가 트리에틸아민인 방법.

청구항 8.

제1항에 있어서, 반응 (a) 중, 접촉을 제1 비양성자성 용매의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 제1 비양성자성 용매가 톨루엔인 방법.

청구항 10.

제1항에 있어서, 반응 (a)가 제1 강산과의 접촉을 더 포함하는 방법.

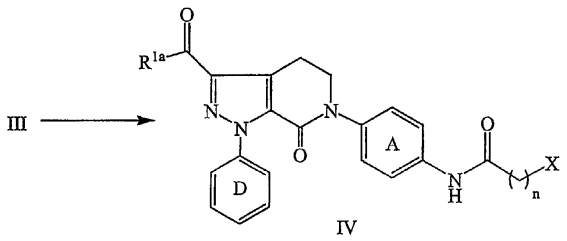
청구항 11.

제10항에 있어서, 제1 산이 HCl인 방법.

청구항 12.

(b) 화학식 (III)의 B 기를 아미노기로 환원시키고;

(c) 얻어진 아미노 화합물과 알킬-산 할라이드를 접촉시켜, 하기 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식 (IV)의 화합물의 제조 방법.



IV

식 중,

알킬-산 할라이드는 X-C_{3-5}-알킬렌-C(O)-X_1이고;

X는 Cl, Br 및 I의 군으로부터 선택되고;

X_1은 Cl, Br, $OS(O)_2CH_3$, $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2$-페닐 및 $OS(O)_2$-톨루일의 군으로부터 선택되고;

n은 3, 4 및 5의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

청구항 13.

제12항에 있어서,

알킬-산 할라이드는 $X-(CH_2)_4-C(O)-X_1$이고;

X는 Cl 및 Br의 군으로부터 선택되고;

X_1은 Cl이고;

n은 4이고;

고리 D는 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 및 $OC(CH_3)_3$으로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H 및 F로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14.

제13항에 있어서,

X는 Cl이고;

X_1은 Cl이고;

n은 4이고;

고리 D는 4-메톡시페닐이고;

R^{1a}는 OCH_2CH_3이고;

고리 A는 비치환된 것인 방법.

청구항 15.

제12항에 있어서, 반응 (b)를 수소, 제1 촉매 및 제2 비양성자성 용매의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 반응 (b) 중, 제1 촉매가 Pd/C 및 Pd/Al_2O_3으로부터 선택되고, 제2 비양성자성 용매가 N-메틸피롤리디논, DMSO, DMF, DMAC 및 THF로부터 선택된 것인 방법.

청구항 17.

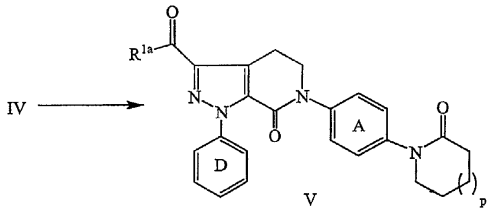
제16항에 있어서, 반응 (b) 중, 제1 촉매가 Pd/Al_2O_3이고, 제2 비양성자성 용매가 N-메틸피롤리디논인 방법.

청구항 18.

제12항에 있어서, 반응 (b)로부터 얻어진 환원 용액을 반응 (c)에서의 알킬-산 할라이드와의 접촉 이전에 여과하는 방법.

청구항 19.

(d) 화학식 (IV)의 화합물을 고리화하여, 하기 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식 (V)의 화합물의 제조 방법.



식 중,

p는 0, 1 및 2의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

청구항 20.

제19항에 있어서,

p는 1이고;

고리 D는 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 및 $OC(CH_3)_3$으로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H 및 F로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 21.

제20항에 있어서,

p는 1이고;

고리 D는 4-메톡시페닐이고;

R^{1a}는 OCH_2CH_3이고;

고리 A는 비치환된 것인 방법.

청구항 22.

제19항에 있어서, 반응 (d)를 제1 화학적 탈수제의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 23.

제22항에 있어서, 제1 탈수제가 제2 강산 및 제1 오르토포르메이트인 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 제2 강산이 TFA이고, 제1 오르토포르메이트가 트리에틸 오르토포르메이트인 방법.

청구항 25.

제22항에 있어서, 화합물 (IV)를 제1 화학적 탈수제와 접촉시킨 이후에 나트륨 알콕시드를 첨가하는 방법.

청구항 26.

제25항에 있어서, 나트륨 알콕시드가 나트륨 에톡시드인 방법.

청구항 27.

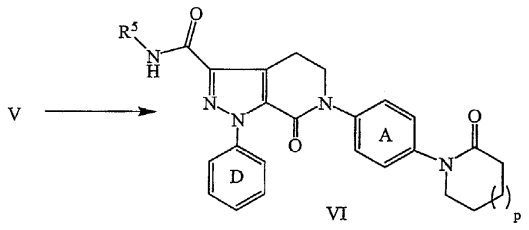
제19항에 있어서, 고리화 반응 (d)를 제3 비양성자성 용매의 존재 하에 수행하는 방법.

청구항 28.

제27항에 있어서, 제3 비양성자성 용매가 N-메틸피롤리디논인 방법.

청구항 29.

(e) 화학식 (V)의 화합물의 에스테르 R^{1a}를 아미드화하여, 하기 화학식 (VI)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식 (VI)의 화합물의 제조 방법.



식 중,

p는 0, 1 및 2의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택되고;

R^5는 H, CH_3 및 CH_2CH_3으로부터 선택된다.

청구항 30.

제30항에 있어서,

p는 1이고;

고리 D는 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 $CO_2CH_2CH_3$이고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H 및 F로부터 선택되고;

R^5는 H인 방법.

청구항 31.

제31항에 있어서,

p는 1이고;

고리 D는 4-메톡시페닐이고;

R^{1a}는 $CO_2CH_2CH_3$이고;

고리 A는 비치환된 것인 방법.

청구항 32.

제30항에 있어서, 제2 염기 및 제4 비양성자성 용매의 존재 하에 화학식 (V)의 화합물과 포름아미드를 접촉하여 반응 (e)를 수행하며, 여기서, 포름아미드는 $HC(O)NHR^5$이고; 제2 염기는 알콕시드이고; R^5는 H, CH_3 및 CH_2CH_3으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 33.

제33항에 있어서,

포름아미드는 $HC(O)NH_2$이고;

제2 염기는 C_{1-6} 알콕시드이며, 반대이온은 Li, Na, K, Li 및 Mg로부터 선택되고;

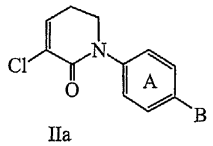
제4 비양성자성 용매는 DMF인 방법.

청구항 34.

제30항에 있어서, 반응 (e) 중, 화학식 (V)의 화합물 및 제4 비양성자성 용매를 제2 염기와의 접촉 이전에 제2 화학적 탈수제와 접촉시키는 방법.

청구항 35.

하기 화학식 (IIa)의 신규 화합물.



IIa

식 중,

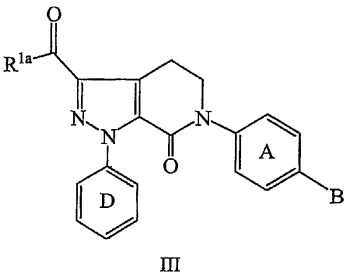
고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

청구항 36.

하기 화학식 (III)의 신규 화합물.



III

식 중,

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

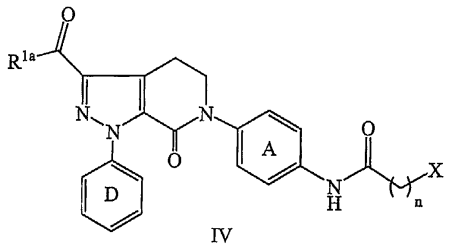
고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

청구항 37.

하기 화학식 (IV)의 신규 화합물.



IV

식 중,

X는 Cl, Br 및 I의 군으로부터 선택되고;

n은 3, 4 및 5의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온의 제조 방법, 및 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온의 합성을 위한 중간체에 관한 것이며, 이러한 피라졸로-피리디논은 인자 Xa 억제제로서 유용할 수 있다.

배경기술

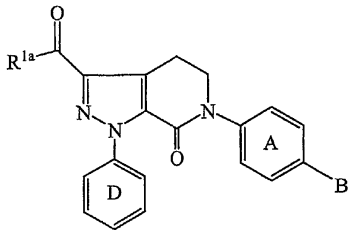
WO 03/26652에 기재된 것과 같은 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온 화합물은 인자 Xa 억제제로서 임상 환경에서 현재 연구되고 있다. 임상 시험 및 NDA 의뢰는 활성 약물 및 활성 약물을 제조하기 위한 중간체의 실용적인 대규모의 합성을 필요로 한다. 따라서, 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온을 제조하기 위한 새로운 합성 절차를 알아내는 것이 요망된다.

<발명의 개요>

따라서, 본 발명은 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온을 제조하기 위한 신규 방법에 관한 것이다.

본 발명은 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온의 합성을 위한 신규 중간체에 관한 것이다.

상기 및 기타 목적은 하기 화학식 (III)의 화합물에 관련된 하기 발명의 상세한 설명에서 명백하게 될 것이다.

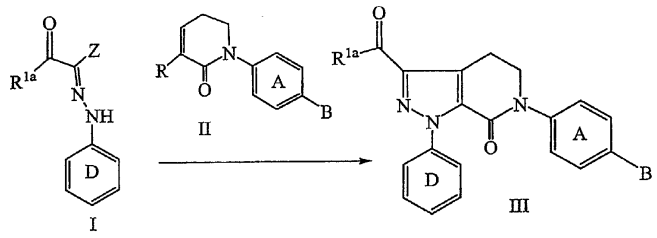


III

발명의 상세한 설명

이에 따라, 제1 실시양태에서, 본 발명은

(a) 제1 염기의 존재 하에 하기 화학식 (I)의 화합물과 하기 화학식 (II)의 화합물을 접촉시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 (III)의 화합물을 제조하기 위한 신규 방법을 제공한다.



I II III

식 중,

Z는 Cl, Br, I, OSO_2Me, OSO_2Ph 및 OSO_2Ph-*p*-Me로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

R은 Cl, Br, I, C_{1-6} 알콕시 및 NR^1R^2로부터 선택되고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

다르게는, NR^1R^2는 탄소 원자, N, 및 0개 내지 1개 O 원자로 이루어진 3 내지 8원 고리이고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

제2 실시양태에서, 본 발명은

Z는 Cl, Br 및 I로부터 선택되고;

고리 D는 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 및 $OC(CH_3)_3$으로부터 선택되고;

R은 Cl, Br, I 및 NR^1R^2로부터 선택되고;

NR^1R^2는 모르폴리노, 피롤리디노 및 피페리디노로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H 및 F로부터 선택되는 것인 신규 방법을 제공한다.

제3 실시양태에서, 본 발명은

Z는 Cl이고;

고리 D는 4-메톡시페닐이고;

R^{1a}는 OCH_2CH_3이고;

R은 모르폴리노이고;

고리 A는 비치환된 것인 신규 방법을 제공한다.

제4 실시양태에서, 반응 (a) 중, 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (II)의 화합물과 접촉시키고, 이어서 제1 염기를 첨가한다.

제5 실시양태에서, 반응 (a)에서의 제1 염기는 치환된 아민 염기이다.

제6 실시양태에서, 치환된 아민 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, dabco, DBN, DBU 및 N-메틸모르폴린으로부터 선택된다.

제7 실시양태에서, 치환된 아민 염기는 트리에틸아민이다.

제8 실시양태에서, 반응 (a) 중, 제1 비양성자성 용매의 존재 하에 접촉을 수행한다.

제9 실시양태에서, 제1 비양성자성 용매는 톨루엔이다.

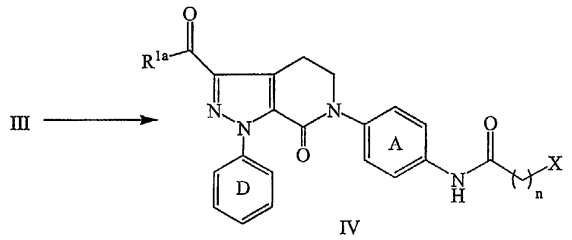
제10 실시양태에서, 반응 (a)는 제1 강산과의 접촉을 더 포함한다.

제11 실시양태에서, 제1 산은 HCl이다.

제12 실시양태에서, 본 발명은

(b) 화학식 (III)의 B 기를 아미노기로 환원시키고;

(c) 얻어진 아미노 화합물과 알킬-산 할라이드를 접촉시켜, 하기 화학식 (IV)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식 (IV)의 화합물을 제조하기 위한 신규 방법을 제공한다.



IV

식 중,

알킬-산 할라이드는 X-C_{3-5}-알킬렌-C(O)-X_1이고;

X는 Cl, Br 및 I의 군으로부터 선택되고;

X_1은 Cl, Br, $OS(O)_2CH_3$, $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2$-페닐 및 $OS(O)_2$-톨루일의 군으로부터 선택되고;

n은 3, 4 및 5의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

제13 실시양태에서, 본 발명은

알킬-산 할라이드는 X-$(CH_2)_4$-C(O)-X_1이고;

X는 Cl 및 Br의 군으로부터 선택되고;

X_1은 Cl이고;

n은 4이고;

고리 D는 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 및 $OC(CH_3)_3$으로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H 및 F로부터 선택되는 것인 신규 방법을 제공한다.

제14 실시양태에서, 본 발명은

X는 Cl이고;

X_1은 Cl이고;

n은 4이고;

고리 D는 4-메톡시페닐이고;

R^{1a}는 OCH_2CH_3이고;

고리 A는 비치환된 것인 신규 방법을 제공한다.

제15 실시양태에서, 수소, 제1 촉매 및 제2 비양성자성 용매의 존재 하에 반응 (b)를 수행한다.

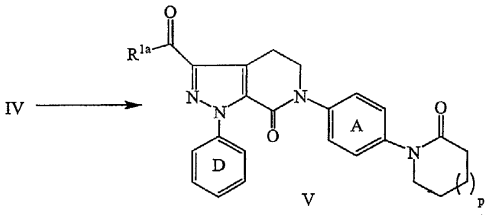
제16 실시양태에서, 반응 (b) 중, 제1 촉매는 Pd/C 및 Pd/Al_2O_3으로부터 선택되고, 제2 비양성자성 용매는 N-메틸피롤리디논, DMSO, DMF, DMAC 및 THF로부터 선택된다.

제17 실시양태에서, 반응 (b) 중, 제1 촉매는 Pd/Al_2O_3이고, 제2 비양성자성 용매는 N-메틸피롤리디논이다.

제18 실시양태에서, 반응 (c)에서의 알킬-산 할라이드와의 접촉 이전에 반응 (b)로부터 얻어진 환원 용액을 여과한다.

제19 실시양태에서, 본 발명은

(d) 화학식 (IV)의 화합물을 고리화하여, 하기 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식 (V)의 화합물을 제조하기 위한 신규 방법을 제공한다.



식 중,

p는 0, 1 및 2의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

제20 실시양태에서, 본 발명은

p는 1이고;

고리 D는 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$ 및 $OC(CH_3)_3$으로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H 및 F로부터 선택된 것인 신규 방법을 제공한다.

제21 실시양태에서, 본 발명은

p는 1이고;

고리 D는 4-메톡시페닐이고;

R^{1a}는 OCH_2CH_3이고;

고리 A는 비치환된 것인 신규 방법을 제공한다.

제22 실시양태에서, 제1 화학적 탈수제의 존재 하에 반응 (d)를 수행한다.

제23 실시양태에서, 반응 (d) 중, 제1 탈수제는 제2 강산 및 제1 오르토포르메이트이다.

제24 실시양태에서, 반응 (d) 중, 제2 강산은 TFA이고, 제1 오르토포르메이트는 트리에틸 오르토포르메이트이다.

제25 실시양태에서, 반응 (d) 중, 화합물 (IV)를 제1 화학적 탈수제와 접촉시킨 이후에 나트륨 알콕시드를 첨가한다

제26 실시양태에서, 반응 (d) 중, 나트륨 알콕시드는 나트륨 에톡시드이다.

제27 실시양태에서, 제3 비양성자성 용매의 존재 하에 고리화 반응 (d)를 수행한다.

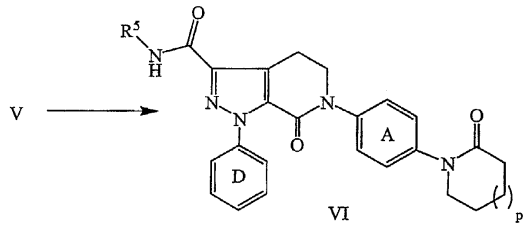
제28 실시양태에서, 제3 비양성자성 용매는 N-메틸피롤리디논이다.

제29 실시양태에서, 반응 (c)로부터 얻어진 접촉 용액을 반응 (d)에서 바로 사용한다.

제30 실시양태에서, 반응 (c)에서의 알킬-산 할라이드와의 접촉 이전에 반응 (b)로부터 얻어진 환원 용액을 여과하고, 반응 (c)로부터 얻어진 접촉 용액을 반응 (d)에서 바로 사용한다.

제31 실시양태에서, 본 발명은

(e) 화학식 (V)의 화합물의 에스테르 R^{1a}를 아미드화하여, 하기 화학식 (VI)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식 (VI)의 화합물을 제조하기 위한 신규 방법을 제공한다.



식 중,

p는 0, 1 및 2의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택되고;

R^5는 H, CH_3 및 CH_2CH_3으로부터 선택된다.

제32 실시양태에서, 본 발명은

p는 1이고;

고리 D는 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 $CO_2CH_2CH_3$으로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H 및 F로부터 선택되고;

R^5는 H인 신규 방법을 제공한다.

제33 실시양태에서, 본 발명은

p는 1이고;

고리 D는 4-메톡시페닐이고;

R^{1a}는 $CO_2CH_2CH_3$이고;

고리 A는 비치환된 것인 신규 방법을 제공한다.

제34 실시양태에서, 제2 염기 및 제4 비양성자성 용매의 존재 하에 화학식 (V)의 화합물과 포름아미드를 접촉시켜 반응 (e)를 수행하며, 여기서

포름아미드는 $HC(O)NHR^5$이고;

제2 염기는 알콕시드이고;

R^5는 H, CH_3 및 CH_2CH_3으로부터 선택된다.

제35 실시양태에서, 반응 (e) 중,

포름아미드는 $HC(O)NH_2$이고;

제2 염기는 C_{1-6} 알콕시드이며, 반대이온은 Li, Na, K, Li 및 Mg로부터 선택되고;

제4 비양성자성 용매는 DMF이다.

제36 실시양태에서, 반응 (e) 중, 제2 염기는 나트륨 C_{1-2} 알콕시드이다.

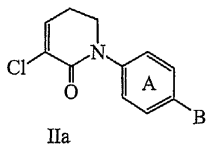
제37 실시양태에서, 반응 (e) 중, 제2 염기는 NaOMe이다.

제38 실시양태에서, 반응 (e) 중, 제2 염기와의 접촉 이전에 화학식 (V)의 화합물 및 제4 비양성자성 용매를 제2 화학적 탈수제와 접촉시킨다.

제39 실시양태에서, 반응 (e) 중, 제2 탈수제는 제3 강산 및 제2 오르토포르메이트이다.

제40 실시양태에서, 반응 (e) 중, 제3 강산은 TFA이며, 오르토포르메이트는 트리메틸 오르토포르메이트이다.

제41 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (IIa)의 신규 화합물을 제공한다.



IIa

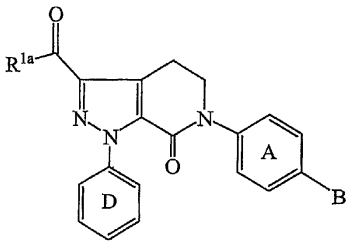
식 중,

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

제42 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 신규 화합물을 제공한다.



III

식 중,

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

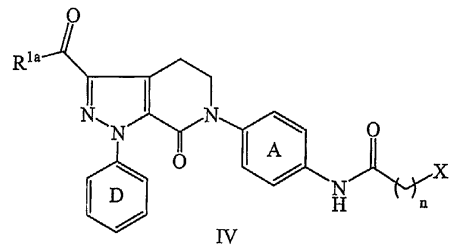
R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

제43 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (IV)의 신규 화합물을 제공한다.



IV

식 중,

X는 Cl, Br 및 I의 군으로부터 선택되고;

n은 3, 4 및 5의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

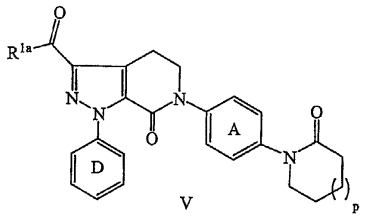
R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

제44 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 (V)의 신규 화합물을 제공한다.



V

식 중,

p는 0, 1 및 2의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

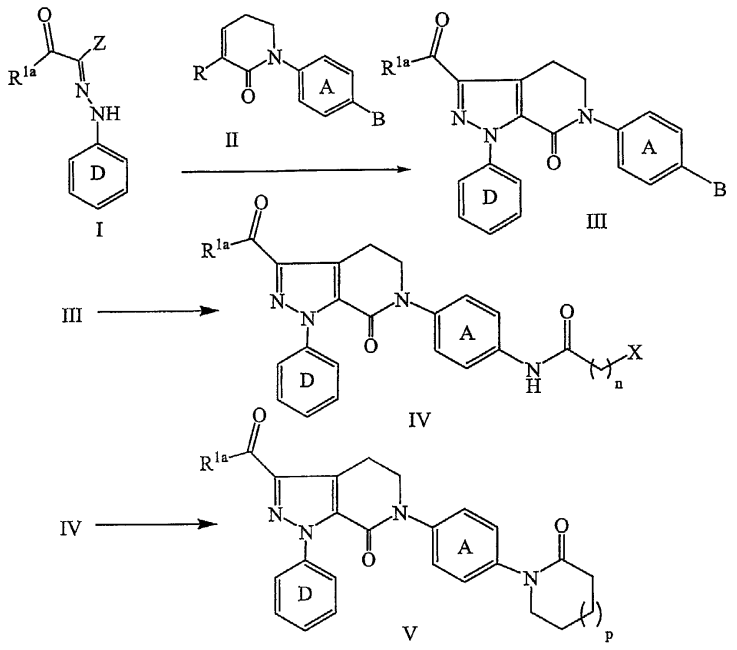
제45 실시양태에서, 본 발명은

제1 염기의 존재 하에 하기 화학식 (I)의 화합물과 하기 화학식 (II)의 화합물을 접촉시키고;

하기 화학식 (III)의 B 기를 아미노기로 환원시키고;

얻어진 아미노 화합물과 알킬-산 할라이드를 접촉시켜, 하기 화학식 (IV)의 화합물을 형성하고;

하기 화학식 (IV)의 화합물을 고리화하여, 하기 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식 (V)의 화합물을 제조하기 위한 신규 방법을 제공한다.



식 중,

Z는 Cl, Br, I, OSO_2Me, OSO_2Ph 및 OSO_2Ph-*p*-Me로부터 선택되고;

알킬-산 할라이드는 X-C_{3-5}-알킬렌-C(O)-X_1이고;

X는 Cl, Br 및 I의 군으로부터 선택되고;

X_1은 Cl, Br, $OS(O)_2CH_3$, $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2$-페닐 및 $OS(O)_2$-톨루일의 군으로부터 선택되고;

n은 3, 4 및 5의 군으로부터 선택되고;

p는 0, 1 및 2의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

R은 Cl, Br, I, C_{1-6} 알콕시 및 NR^1R^2로부터 선택되고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

다르게는, NR^1R^2는 탄소 원자, N, 및 0개 내지 1개 O 원자로 이루어진 3 내지 8원 고리이고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택된다.

제46 실시양태에서, 본 발명은

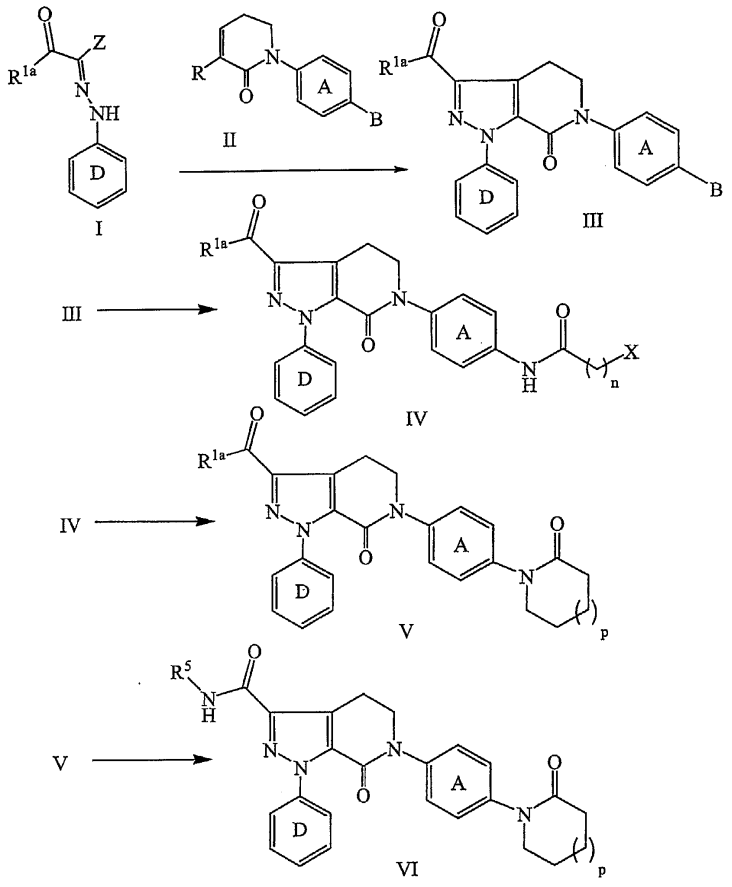
제1 염기의 존재 하에 하기 화학식 (I)의 화합물과 하기 화학식 (II)의 화합물을 접촉시키고;

하기 화학식 (III)의 B기를 아미노기로 환원시키고;

얻어진 아미노 화합물과 알킬-산 할라이드를 접촉시켜, 하기 화학식 (IV)의 화합물을 형성하고;

하기 화학식 (IV)의 화합물을 고리화하여, 하기 화학식 (V)의 화합물을 형성하고;

하기 화학식 (V)의 화합물의 에스테르 R^{1a}를 아미드화하여, 하기 화학식 (VI)의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 하기 화학식 (VI)의 화합물을 제조하기 위한 신규 방법을 제공한다.



식 중,

Z는 Cl, Br, I, OSO_2Me, OSO_2Ph 및 OSO_2Ph-*p*-Me로부터 선택되고;

알킬-산 할라이드는 X-C_{3-5}-알킬렌-C(O)-X_1로부터 선택되고;

X는 Cl, Br 및 I의 군으로부터 선택되고;

X_1은 Cl, Br, $OS(O)_2CH_3$, $OS(O)_2CF_3$, $OS(O)_2$-페닐 및 $OS(O)_2$-톨루일의 군으로부터 선택되고;

n은 3, 4 및 5의 군으로부터 선택되고;

p는 0, 1 및 2의 군으로부터 선택되고;

고리 D는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 4-메톡시페닐로부터 선택되고;

R^{1a}는 CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)CH_2CH_3$, $OCH_2CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, O-페닐, OCH_2-페닐, OCH_2CH_2-페닐 및 $OCH_2CH_2CH_2$-페닐로부터 선택되고;

R은 Cl, Br, I, C_{1-6} 알콕시 및 NR^1R^2로부터 선택되고;

R^1 및 R^2는 C_{1-6} 알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 벤질로부터 선택되고;

다르게는, NR^1R^2는 탄소 원자, N, 및 0개 내지 1개 O 원자로 이루어진 3 내지 8원 고리이고;

고리 A는 0개 내지 1개 R^4로 치환되고;

B는 NO_2이고;

R^4는 H, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_3$, -CN 및 CF_3으로부터 선택되고;

R^5는 H, CH_3 및 CH_2CH_3으로부터 선택된다.

본 발명은 그의 취지 또는 필수 특성으로부터 벗어나지 않으면서 기타 특정 형태를 포함할 수 있다. 이에 따라, 상기 실시양태들은 제한하는 것으로 여겨서는 안된다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 추가 실시양태를 기재하기 위한 임의의 기타 실시양태와 관련하여 이해할 수 있다. 실시양태의 각각의 개개의 요소는 그 자신의 독립적인 실시양태이다. 추가적으로, 실시양태의 임의의 요소는 추가의 실시양태를 기재하기 위한 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 기타 요소와 합할 수 있다는 것을 나타낸다. 추가적으로, 본 발명은 상이한 실시양태, 실시양태의 일부, 정의, 명세서 및 본원에서 명시된 발명의 실시예의 조합을 포함한다.

<정의>

명시하지 않는 한, 정의 부분 및 본 명세서의 다른 부분에서 제공되는 모든 예는 제한하려고 하지는 않는다.

본 발명은 멀티그램 단위, 킬로그램 단위, 멀티킬로그램 단위 또는 산업 단위 상에서 수행할 수 있다. 본원에서 사용된 것과 같은 멀티그램 단위는 적어도 하나의 출발 물질이 10 그램 이상, 50 그램 이상, 또는 100 그램 이상으로 존재하는 단위에 있을 수 있다. 멀티킬로그램 단위는 1 킬로 초과의 적어도 하나의 출발 물질이 사용되는 단위를 의미한다. 산업 단위는 실험 단위 이외이며, 임상 시험 또는 소비자 판매용 중 하나에 충분한 제품을 공급하기에 충분한 단위를 의미한다.

달리 명시하지 않는다면, 당량은 몰 당량을 의미한다.

본원에서 기재된 화합물을 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리시킬 수 있다. 광학 활성 형태의 제조 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예컨대 라세미 형태의 분리 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조할 수 있다. 올레핀, C=N 2중 결합 등의 다양한 기하 이성질체 또한 본원에서 기재된 화합물에 존재할 수 있으며, 이러한 안정한 이성질체 모두가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되며, 이성질체의 혼합물 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리할 수 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태를 구체적으로 언급하지 않으면, 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미 형태 및

모든 기하 이성질체 형태를 의미한다. 본 발명의 화합물의 제조에 사용된 모든 방법 및 상기 방법으로 제조된 중간체는 본 발명의 일부가 된다고 여겨진다. 본원에서 나타내거나 또는 기재된 화합물의 토오토머는 본 발명의 일부가 된다고 여겨진다.

"치환된"은 나타낸 원자 상의 임의의 1개 이상의 수소가 언급된 기로부터의 선택물로 치환되되, 나타낸 원자의 정상 원자가를 초과하지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 생성하는 것을 의미한다. 치환체가 케토 (즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 치환된다. 케토 치환체는 방향족 잔기에는 존재하지 않는다.

본 발명은 존재하는 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함한다. 동위원소에는 동일한 원자 번호를 갖되 상이한 질량수를 갖는 원자들이 포함된다. 일반적인 예로서 및 제한 없이, 수소의 동위원소에는 삼중수소 및 중수소가 포함된다. 탄소의 동위원소에는 C-13 및 C-14가 포함된다.

본 발명은 심지어 구체적으로 기재되지 않는 경우라도 티올 및 아미노기의 모든 안정한 산화물을 포함한다. 아미노기가 치환체로서 열거된 경우, 아미노기의 N-옥시드 유도체 또한 치환체로서 포함된다. 티올기가 존재하는 경우, S-옥시드 및 S,S-디옥시드 유도체 또한 포함된다.

치환체에 대한 결합이 고리에서의 2개의 원자를 연결하는 결합에 교차하도록 나타내는 경우, 이러한 치환체는 고리 상의 임의의 원자에 결합할 수 있다. 소정의 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는 이러한 치환체를 통해 원자를 명시하지 않고 치환체를 열거하는 경우, 이러한 치환체는 이러한 치환체에서의 임의의 원자를 통해 결합할 수 있다. 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 유발하는 경우에만 허용된다.

"알킬렌"에는 특정 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 모두가 포함된다. C_{3-5} 알킬렌에는 C_3, C_4 및 C_5 알킬렌기가 포함된다. 알킬렌의 예에는 n-프로필렌, i-프로필렌, n-부틸렌 및 s-부틸렌이 포함된다.

본원에서 청구된 합성 방법의 반응은 적합한 염기의 존재 하에 수행할 수 있으며, 상기 적합한 염기는 임의의 다양한 염기일 수 있으며, 반응에서의 그의 존재는 목적 생성물의 합성을 촉진시킨다. 적합한 염기는 유기 합성 업자들에 의해 선택될 수 있다. 적합한 염기에는 무기 염기, 예컨대 알킬 리튬, 수소화물, 리튬 아미드, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 수산화탈륨 및 수산화암모늄; 알콕시드; 인산염; 및 카르보네이트, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화탈륨, 탄산탈륨, 테트라-n-부틸암모늄 카르보네이트 및 수산화암모늄이 포함된다. 적합한 염기에는 메틸 리튬, 에틸 리튬, n-프로필 리튬, i-프로필 리튬, n-부틸 리튬, i-부틸 리튬, s-부틸 리튬, t-부틸 리튬, 헥실 리튬, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 2,2,2,-테트라메틸피페리딘, 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 수소화칼륨 또는 수소화나트륨이 포함된다.

"치환된 아민 염기"에는 3급 아민 염기가 포함된다. 예에는 트리알킬아민이 포함되며, 여기서 3개의 알킬기는 동일하거나 상이할 수 있다. 알킬의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸 및 s-펜틸이 포함된다. 또한, 치환된 아민 염기에서의 알킬기에는 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실) 및 시클로알킬-알킬기 (예를 들어, 시클로프로필-메틸, 시클로부틸-메틸, 시클로펜틸-메틸 및 시클로헥실-메틸)가 포함된다. 또한, 치환된 아민 염기에는 모노시클릭, 비시클릭 및 트리시클릭 아민 염기가 포함될 수 있다. 치환된 아민 염기의 예에는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리-n-프로필아민, 디이소프로필에틸아민, dabco (1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄), DBN (1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔) 및 DBU (1,8-디아자비시클로[5.5.0]운데크-7-엔)가 포함된다.

"강염기" 또는 "강한 염기성 조건"에는 알킬 리튬, 리튬 아미드, 수소화물 염기, 기타 유기금속 염기 및 t-부톡시드가 포함된다. 강염기의 예에는 리튬 tert-부톡시드, 나트륨 tert-부톡시드, 칼륨 tert-부톡시드, 메틸 리튬, 에틸 리튬, n-프로필 리튬, i-프로필 리튬, n-부틸 리튬, i-부틸 리튬, s-부틸 리튬, t-부틸 리튬, 헥실 리튬, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 2,2,2,-테트라메틸피페리딘, 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 수소화칼륨 및 수소화나트륨이 포함된다.

"강산" 또는 "강한 산성 조건"에는 TFA (트리플루오로아세트산), 황산 및 술폰산 (예를 들어, 벤젠 술폰산, 톨루엔 술폰산, 메틸 술폰산 및 나프탈렌 술폰산)이 포함된다.

적합한 비양성자성 용매에는 에테르 용매, 테트라히드로푸란 (THF), 디메틸포름아미드 (DMF), 1,2-디메톡시에탄 (DME), 디에톡시메탄, 디메톡시메탄, 디메틸아세트아미드 (DMAC), 벤젠, 톨루엔, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2

(1H)-피리미디논 (DMPU), 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논 (DMI), N-메틸피롤리디논 (NMP), 포름아미드, N-메틸아세트아미드, N-메틸포름아미드, 아세토니트릴, 디메틸 술폭시드, 프로피오니트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 술폴란, N,N-디메틸프로피온아미드, 테트라메틸우레아, 니트로메탄, 니트로벤젠 또는 헥사메틸포스포르아미드가 포함된다.

"제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 적정한 유익성/위험성 비로 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미한다.

"제약상 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체를 의미하며, 여기서 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염의 제조에 의해 변형된다. 제약상 허용되는 염의 예에는 염기성 잔류물, 예컨대 아민의 무기산 또는 유기산 염; 산성 잔류물, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함된다. 제약상 허용되는 염에는 예를 들어 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4급 암모늄 염이 포함된다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성 염에는 2-아세톡시벤조산, 2-히드록시에탄 술폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 술폰산, 벤조산, 비카본산, 카본산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디술폰산, 에탄 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜릴아르사닐산, 헥실레소르신산, 히드라밤산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 히드록시말산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 술폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 술폰산, 나프실산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락트론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 숙신산, 술팜산, 술파닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산 및 톨루엔 술폰산으로부터 선택된 무기산 또는 유기산으로부터 유래된 것들이 포함된다.

본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 또는 유기 용매, 또는 물과 유기용매의 혼합물 중 상기 화합물의 유리 산 또는 염기 형태와 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산을 반응시켜 제조할 수 있으며, 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 유용하다. 적합한 염의 목록은 그의 개시내용이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p 1445]에서 발견된다.

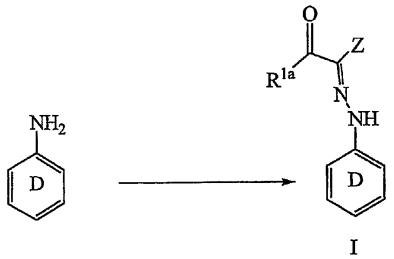
"안정한 화합물" 및 "안정한 구조물"은 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효능있는 치료제로의 제제화에 견디기에 충분히 견고한 화합물을 나타낸다.

"치환된"은 "치환된"을 사용하는 표현에서 언급된 원자 상의 1개 이상의 수소가 언급된 기로부터의 선택물로 치환되되, 단 언급된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않으며, 치환은 안정한 화합물을 생성하는 것을 의미한다. 치환체가 케토 (즉, =O)인 경우, 원자 상의 2개의 수소가 치환된다.

<합성>

예로써 및 비제한적으로, 본 발명은 하기 반응식 및 설명에 의해 더 이해될 수 있다.

히드라조닐 화합물 (I)의 제조

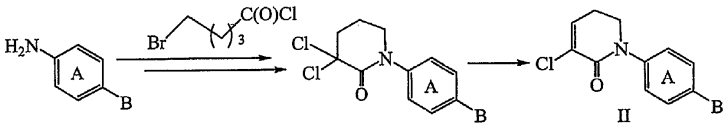


I

본 발명의 히드라조닐 출발 물질 (화학식 (I))은 상기 나타낸 것과 같이 적절한 아닐린으로부터 제조할 수 있다. 디아제닐기를 먼저 제조하고, 이어서 축합 및 제거하여 히드라조닐 화합물을 형성시킨다. 히드라지닐기의 형성에 유용한 시약은 $NaNO_2$ 및 HCl이다. 하나는 아닐린과 수성 산 (예를 들어, 2 내지 3 당량)을 반응시키고, 이어서 냉각하고, 수성 $NaNO_2$ (예를 들어, 약 1 내지 2 당량)를 첨가할 수 있다. 당업자들에게 알려진 히드라진으로의 다른 경로를 사용할 수 있다. 히드라지닐기에서 히드라조닐기로의 변환은 적절하게 치환된 아실 화합물과의 접촉에 의해 달성될 수 있으며, 여기서 접촉은

염기 (예를 들어, NaOAc)의 존재 하에 있을 수 있다. 예를 들어, R^{1a}가 CO_2Et이고, Z가 Cl인 경우, 출발 아실 화합물은 $CH_3C(O)CH(Cl)CO_2Et$일 수 있다. 최종 생성물에 따라서, 추가의 R^{1a}기 (예를 들어, C_{1-4} 알킬, CF_3 및 기타 C_{1-4} 알킬 에스테르) 및 Z기 (예를 들어, Br, I, CH_3SO_3-, 페닐-SO_3- 및 톨루엔일-SO_3-)를 또한 사용할 수 있다. 다양한 히드라조닐기는 그의 내용이 본원에 참고로 포함되는 WO 03/49681에 기재된다.

친쌍극자체 (II)의 제조



친쌍극자체 (II) (여기서, B는 NO_2임)는 그의 출발 니트로-아닐린으로부터 형성시킬 수 있다. 락탐 형성을 달성하기 위한 한 방식은 니트로-아닐린과 알킬-산 클로라이드, 예컨대 (a) 브로모-발레릴 클로라이드 (BVC) 또는 클로로-발레릴 클로라이드 (CVC), 또는 (b) BVC의 반응에 의한 것이다. 약간 과량의 발레릴 클로라이드를 사용할 수 있다. 알킬-산 클로라이드의 당량의 예에는 (a) 1.05, 1.1, 1.15, 1.2, 1.25, 1.3, 1.35, 1.4, 1.45 내지 1.5, 및 (b) 1.15가 포함된다. 이러한 초기 아미드 형성은 염기, 예컨대 K_2CO_3 또는 KOH의 존재 하에 실시할 수 있다. 사용된 염기의 당량의 예에는 (a) 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 내지 1.5, 및 (b) 1.1이 포함된다. 일반적으로, 비양성자성 용매 (예를 들어, 클로로-벤젠 및 THF)를 사용할 수 있다. 클로로-벤젠의 중량을 기준으로 용매 중 THF 양의 예에는 (a) 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 내지 100%, 및 (b) 50%가 포함된다. 축합 반응을 위한 온도의 예에는 5, 10, 15, 20, 25, 30 내지 35℃, 및 (b) 15℃일 수 있다.

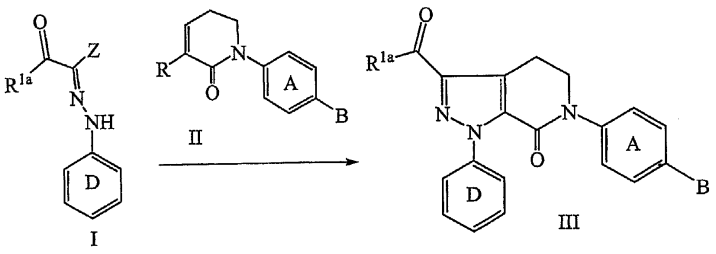
이후, 촉매 (예를 들어, 테트라부틸암모늄 브로마이드)의 존재 하에 얻어진 아미드와 염기 (예를 들어, KOH)를 접촉시켜 락탐 형성을 달성할 수 있다. 염기의 당량의 예에는 (a) 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 내지 3.0, 및 (b) 2.0이 포함된다. 일반적으로, 염기성 pH, 예를 들어 (a) 11, 12, 13 내지 14, 및 (b) 14를 유지하는 것이 유용하다. 일반적으로, 비양성자성 용매 (예를 들어, 클로로-벤젠 및 THF)를 사용한다. 클로로-벤젠의 중량을 기준으로 용매 중 THF의 양의 예에는 (a) 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 내지 100%, 및 (b) 50%가 포함된다. 축합 반응을 위한 온도의 예에는 (a) 5, 10, 15, 20, 25, 30 내지 35℃, 및 (b) 15℃가 포함된다.

디클로로-중간체로의 염소화는 비양성자성 용매 (예를 들어, 클로로-벤젠) 중 염소화제 (예를 들어, PCl_5)와의 반응에 의해 달성할 수 있다. 염소화제의 당량의 예에는 (a) 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 내지 3.5, 및 (b) 3.0이 포함된다. 염소화를 위한 온도의 예에는 (a) 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 내지 65℃, 및 (b) 약 50℃가 포함된다.

화학식 (II)의 화합물로의 최종 전환은 클로로기 중 하나의 제거에 의해 달성할 수 있다. 화학식 (II)의 화합물로의 한 경로는 상응하는 염 (예를 들어, LiCl) 및 비양성자성 용매 (예를 들어, DMF)의 존재 하에 디클로로-중간체와 염기 (예를 들어, Li_2CO_3)를 접촉시키는 것이다. 염기의 당량의 예에는 (a) 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 내지 2.0, 및 (b) 약 0.5 당량이 포함된다. 염의 당량의 예에는 (a) 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 내지 2.0, 및 (b) 0.5가 포함된다. 제거를 위한 온도의 예에는 (a) 약 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 내지 125℃, 및 (b) 약 105, 106, 107, 108, 109 내지 110℃가 포함된다.

또한, 친쌍극자체는 그의 내용이 본원에 포함되는 US2003/0181466에서 나타낸 것과 같이 제조할 수 있다.

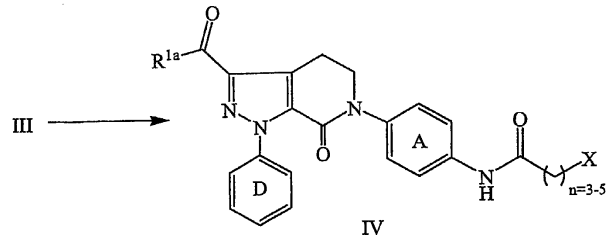
반응 (a): 1,3-쌍극성 고리화 첨가 반응



본 발명의 1,3-쌍극성 고리화 첨가 반응은 화학식 (I)의 히드라조닐 화합물과 화학식 (II)의 친쌍극자체 간의 반응을 포함한다. 상기 고리화 첨가 반응은 4,5-디히드로-피라졸로[3,4-c]피리드-2-온 코어를 제공한다. 상기 반응은 치환된 아민 염기 (예를 들어, 비친핵성 3급 아민 염기)의 존재 하에 수행할 수 있다. 치환된 아민 염기의 예에는 (a) 트리알킬아민 (예를 들어, 트리에틸아민 및 디이소프로필에틸아민) 및 시클릭 3급 아민 (예를 들어, N-메틸모르폴린 또는 DBU), (b) 트리알킬아민, 및 (c) 트리에틸아민이 포함된다. 사용된 염기의 당량의 예에는 (a) 약 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 내지 3.5, 및 (b) 3이 포함된다. 상기 고리화 첨가 반응을 위해 비양성자성 용매 (예를 들어, 톨루엔, THF 및 DME)를 사용할 수 있다. 고리화 첨가 반응은 실온 내지 용매의 환류점 이하에서 수행할 수 있다. 반응을 위한 온도의 예에는 (a) 약 80, 85, 90, 95 내지 100℃, 및 (b) 약 90℃가 포함된다.

히드라조닐 화합물 (I)을 먼저 염기 또는 친쌍극자체 (II)와 접촉시키고, 이어서 제2 성분을 첨가할 수 있다. 예를 들어, 친쌍극자체 (II)를 히드라조닐 화합물 (I)과 접촉시키고, 이후 염기를 첨가할 수 있다. 별법으로, 히드라존 (I)을 염기와 접촉시키고, 이후 친쌍극자체 (II)를 첨가할 수 있다.

반응 (b) 및 (c): 아미드 형성

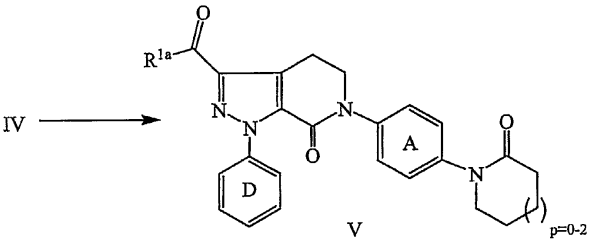


IV

B기 (예를 들어, NO_2)에서 그의 상응하는 아민으로의 환원은 알려진 환원 기법을 사용하여 달성할 수 있다. 촉매와 함께 수소화를 수행할 수 있다. 당업자들에게 알려진 수소화 촉매를 사용할 수 있다. 팔라듐 및 백금 촉매의 예에는 (a) Pd/C, Pd/Al_2O_3, $Pd/CaCO_3$, $Pd/SrCO_3$, Fe로 도핑된 Pd/C, V로 도핑된 Pd/C, Pt/Al_2O_3, $Pt/CaCO_3$ 및 $Pd/BaCO_3$, (b) Pd/Al_2O_3, 및 (c) 5% Pd/Al_2O_3이 포함된다. 비양성자성 용매 (예를 들어, N-메틸피롤리디논, DMSO, DMF, DMAC 및 THF)를 사용할 수 있다. Pd/C를 촉매로서 사용하는 경우, 환원 용액과 Na_2CO_3의 접촉에 의한 수소화 이후 이를 제거하는 데 유용할 수 있다. 이후, 용액을 여과하고, 원한다면 추가의 정제 없이 아미드화 반응에서 사용할 수 있다.

아미드 (IV)는 적절한 알킬-산 할라이드와의 축합에 의해 형성할 수 있다. 알킬-산 할라이드의 할라이드 이탈기는 할라이드 (예를 들어, Br, Cl 또는 I)일 수 있거나, 또는 락탐으로의 고리화를 촉진하기 위한 상이한 형태의 경쟁적 이탈기 (예를 들어, OMs, OTf, $OS(O)_2$-페닐 또는 OTs)일 수 있다. 알킬-산 할라이드의 예에는 (a) 4-브로모부티릴 클로라이드, 4-클로로부티릴 클로라이드, 5-브로모발레릴 클로라이드 (BVC), 5-클로로발레릴 클로라이드 (CVC), 6-브로모헥사노일 클로라이드 및 6-클로로헥사노일 클로라이드, (b) BVC 및 CVC, 및 (c) CVC가 포함된다. 알킬-산 할라이드의 당량의 예에는 (a) 1.0, 1.01, 1.02, 1.03, 1.04, 1.05, 1.06, 1.07, 1.08, 1.09, 1.1, 1.12, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16, 1.17, 1.18, 1.19, 1.2, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24 내지 1.25, 및 (b) 1.13이 포함된다. 축합 반응은 환원 반응으로부터 용매 중 수행할 수 있다. 반응 온도의 예에는 (a) 15, 20, 25, 30 내지 35℃, 및 (b) 20℃가 포함된다. 염기 (예를 들어, K_2CO_3)를 축합 반응에 첨가하는 것이 유용할 수 있다. 염기의 당량의 예에는 (a) 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 내지 1.5, 및 (b) 1.3이 포함된다. 환원에 대해 사용되는 비양성자성 용매 (예를 들어, N-메틸피롤리디논 (NMP))는 축합에서 사용할 수 있다. CVC 및 NMP를 사용하는 경우, 반응은 염기의 부재 하에 수행할 수 있다. 얻어진 아미드를 정제 없이 락탐 형성 반응에 사용할 수 있다 (예를 들어, 아미드/NMP 용액을 바로 사용할 수 있음).

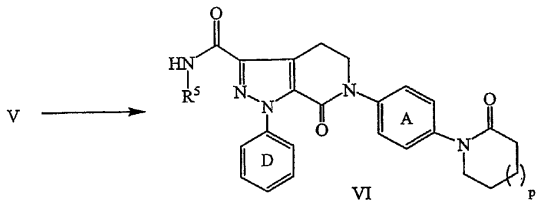
반응 (d): 락탐 형성



V

화학식 (V)의 락탐은 그의 상응하는 아미드 질소로 화학식 (IV)에서의 이탈기 X를 치환하여 형성시킬 수 있다. 먼저 출발 물질을 화학적 탈수 시약으로 건조시켜 상기 고리화를 증가시킬 수 있다. 적합한 탈수 시약에는 강산 및 오르토포르메이트가 포함된다. 강산의 예에는 (a) TFA, (b) 황산, 및 (c) 술폰산이 포함된다. 오르토포르메이트의 예에는 (a) 트리메틸 오르토포르메이트, 트리에틸 오르토포르메이트, 디에틸 페닐 오르토포르메이트, 트리부틸 오르토포르메이트, 트리이소프로필 오르토포르메이트, 트리펜틸 오르토포르메이트 및 트리프로필 오르토포르메이트, 및 (b) 트리에틸 오르토포르메이트가 포함된다. 첨가되는 오르토포르메이트의 양은 탈수 이전에 존재하는 수분의 양 및 탈수 이후에 원하는 물의 양에 따른다. 남아있는 물의 양의 예는 (a) 탈수 이후 남아있는 물의 약 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02 내지 0.01 중량% 미만, 및 (b) 약 0.03 중량% 미만이다. 변환 목적에 대하여, 0.1 중량%는 1000 ppm과 동등하다. 당업자들에게 알려진 방법 (예를 들어, 칼 피셔 방법)을 사용하여 수분 함량을 측정할 수 있다. 산 및 포르메이트로 처리한 이후, 얻어진 혼합물을 알콕시드 염기와 접촉시켜, 락탐화를 완료시킬 수 있다. 알콕시드 염기의 예에는 (a) 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 나트륨 프로폭시드, 나트륨 이소프로폭시드, 나트륨 부톡시드, 나트륨 이소부톡시드, 나트륨 sec-부톡시드, 나트륨 tert-부톡시드, 칼륨 메톡시드, 칼륨 에톡시드, 칼륨 프로폭시드, 칼륨 이소프로폭시드, 칼륨 부톡시드, 칼륨 이소부톡시드, 칼륨 sec-부톡시드 및 칼륨 tert-부톡시드, 및 (b) 나트륨 에톡시드가 포함된다. 그의 알콕시 부분이 포르메이트 에스테르의 알콕시 부분에 부합하는 알콕시드 염기를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 사용된 염기의 당량의 예에는 (a) 사용될 수 있는 염기의 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 내지 1.5 당량, 및 (b) 1.3이 포함된다.

반응 (e): 아미드화



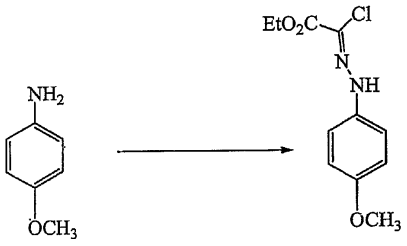
아미드 (VI)은 용매의 존재 하에 포름아미드 및 염기와 접촉시켜 (V) (여기서, R^{1a}는 에스테르, 예를 들어 에틸 에스테르임)로부터 형성할 수 있다. 포름아미드의 예에는 (a) N-에틸-포름아미드, N-메틸-포름아미드 및 포름아미드 자체, 및 (b) 포름아미드 자체가 포함된다. 염기의 예에는 (a) 알콕시드, (b) C_{1-6} 알콕시드, 및 (c) 메톡시드가 포함된다. 알콕시드에 대한 반대이온의 예에는 (a) Li, Na, K, Li 및 Mg, 및 (b) Na가 포함된다. 용매의 예에는 (a) 비양성자성 용매, 및 (b) DMF가 포함된다. 반응 온도의 예에는 (a) 실온 내지 사용된 용매의 환류점 이하, 및 (b) 실온 내지 100℃가 포함된다.

아미드화는 염기와의 접촉 이전에 화학적 탈수 시약의 첨가에 의해 촉진될 수 있다. 적합한 탈수 시약에는 강산 및 오르토포르메이트가 포함된다. 강산의 예에는 (a) TFA, 황산 및 술폰산, 및 (b) TFA가 포함된다. 오르토포르메이트의 예에는 (a) 트리메틸 오르토포르메이트, 트리에틸 오르토포르메이트, 디에틸 페닐 오르토포르메이트, 트리부틸 오르토포르메이트, 트리이소프로필 오르토포르메이트, 트리펜틸 오르토포르메이트 및 트리프로필 오르토포르메이트, 및 (b) 트리메틸 오르토포르메이트가 포함된다. 첨가된 오르토포르메이트의 양은 탈수 이전에 존재하는 수분의 양 및 탈수 이후의 원하는 물의 양에 따른다. 남아있는 물의 양의 예는 (a) 탈수 이후 남아있는 물의 약 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02 내지 0.01 중량% 미만, 및 (b) 약 0.03 중량% 미만이다. 변환 목적에 대하여, 0.1 중량%는 1000 ppm과 동등하다.

본 발명의 다른 특징은 본 발명의 예시를 위해 주어지며 이를 제한하려고 하지는 않는 예시적 실시양태의 기재 동안 명백하게 될 것이다.

실시예

실시예 1

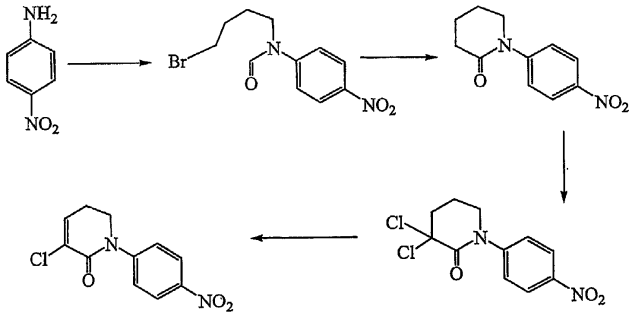


30 갤론의 유리 라이닝 반응기에 물 (26 L) 및 p-아니시딘 (8.5 kg; 68.1 mol)을 충전하였다. 반응기를 불활성화시키고, 37% HCl (3 eq.) 20.1 kg을 반응기에 충전시키고, 이어서 정제수 2 L로 라인 플러싱 하였다. 배치를 40℃로 가열하고, p-아니시딘의 용해가 보장되는지 확인하였다 (40℃에서의 총 시간은 25분이었음). 배치를 -2℃로 냉각시키고, 온도를 -2±3℃에서 유지시키면서 40% 수성 아질산나트륨 (12.0 kg; 69.5 mol)을 반응기에 충전하였다. 수성 아질산나트륨에 대한 첨가 시간은 35분이었다. 아질산나트륨 라인을 정제수 2 L로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 샘플링하고, 반응 완료에 대해 분석하였다. 반응기 내용물을 -2±3℃에서 유지시키면서, 배치에 11% 수성 술팜산 3.0 kg을 질소 가압 하에 첨가하였다.

별도의 100 갤론의 유리 라이닝 반응기에, 정제수 28 L, 이어서 고체 아세트산나트륨 11.2 kg을 충전하였다. 반응기를 불활성화시키고, 고체가 용해될 때까지 배치를 35℃로 가열하였다. 배치를 15℃로 냉각시키고, 아세톤 18 kg을 반응기에 첨가하였다. 반응기에 에틸-2-클로로아세토아세테이트 12.4 kg, 이어서 아세톤 2.1 kg을 데드헤드 진공에 의해 첨가하여, 첨가 라인을 플러싱하였다. 배치를 -2±3℃로 냉각시켰다. 이후, 100 갤론 반응기에서의 배치를 -2±3℃에서 유지시키면서, 상기 30갤론 반응기의 내용물을 100 갤론 반응기로 옮겼다. 이동 시간은 45분이었다. 이동 라인을 아세톤 5.0 kg으로 플러싱하고, 배치를 1시간 동안 혼합하였다. 반응기에 아세톤 32.0 kg을 충전하고, 배치를 15분 동안 혼합하였다. 배치를 30분 동안 침강시켰다. 반응기에 아세톤 10.2 kg을 충전하고 배치를 5분 동안 혼합하였다. 진탕을 중지시키고, 배치를 30분 동안 침강시켰다. 수성 상을 드럼으로 배출시켰다 (140.2 kg; 폐기물). 반응기 온도를 0±3℃로 조절하면서, 반응기에 메탄올 13.4 kg을 충전시켰다. 배치를 0±3℃에서 방치시키고, 반응이 완료될 때까지 매시간 샘플링하였다.

반응기에 정제수 75 L를 충전하였다. 배치를 5±5℃로 가열하고, 15분 동안 혼합하였다. 5 내지 7 마이크론 폴리프로필렌 백을 갖는 휴대용 원심분리기를 사용하여 배치를 단리시켰다. 단리는 10분 동안 지속되었다 (원심분리액 109 kg). 반응기에 정제수 26 L 및 메탄올 20.2 kg을 충전하였다. 혼합물을 5±3℃로 냉각시키고, 이후 원심분리기로 배출시켜, 케이크를 세척하였다. 습식 케이크 (14.5 kg)를 FEP 라이너로 덮여진 건조 트레이로 옮겼다. 케이크를 40℃에서 80시간 동안 건조시켜, 목적 생성물 13.8 kg을 얻었다.

실시예 2



30 갤론의 유리 라이닝 반응기에 4-니트로아닐린 6.1 kg을 충전하였다. 클로로벤젠 (17.5 kg), 이어서 THF (11.5 kg)를 충전하였다. 150 RPM에서 진탕을 시작하였으며, 40% 수성 탄산칼륨 13.3 kg을 반응기에 충전하였다. 배치를 10℃ 내지 13℃ 사이로 냉각시켰다. 테플론® (Teflon®) 라이닝 가압 실린더로부터, 반응기 온도를 10℃ 내지 15℃ 사이로 유지시키면서 BVC 9.0 kg을 반응기에 충전하였다. BVC의 총 첨가 시간은 37분이었으며, 진탕을 220 RPM으로 증가시켰다. 반응 물질을 반응 종료에 대해 샘플링하였다.

별도의 용기에서, 테트라부틸암모늄 브로마이드 (TBAB) 250 g을 투명 용액을 얻을 때까지 정제수 500 mL와 혼합하였다. 상기 용액을 반응기에 충전하고, 이어서 반응기 온도를 10 내지 15℃ 사이로 유지시키면서 45% 수성 KOH 12.0 kg를 충전하였다 (추가 시간: 12분). 배치를 15℃에서의 반응기 재킷 설정점으로 4시간 동안 220 RPM에서 혼합하였다. 배치를 반응 종료에 대해 샘플링하였다. 재킷 설정점을 20℃로 증가시켰으며, 수성 KOH 0.5 kg을 반응기에 충전하였다. 혼합 45분 이후, 반응 물질을 다시 샘플링하였다. 배치를 90분 동안 혼합하였으며, 반응 물질을 다시 샘플링하였다.

반응기에 37% HCl 2.0 kg을 첨가하고, 15분 동안 혼합하면서 배치를 25℃로 가온시켰다. 배치를 pH에 대해 샘플링하였다 (실제: 종이 조각 (paper strip)에 의해 10 내지 11). 전체 배치를 드럼에 주입하고, 반응기를 정제수로 세정하였다. 배치를 5 마이크론 폴리프로필렌 필터를 통해 반응기에 재충전하고, 이어서 클로로벤젠 5 kg으로 세정하였다. 배치를 20분 동안 침강시키고, 하부 층을 제거하였다. 반응기에 염화나트륨 용액 (정제수 9 L 중 NaCl 2.2 kg)을 첨가하고, 이어서 정제수 1 L로 세정하였다. 배치를 20분 동안 혼합하고, 밤새 침강시켰다. 다량의 흐린 갈색 조각 층이 형성되었으나, 밤새 방

치하는 동안에 분리되지는 않았다. 예상된 하부 상의 대략 절반을 제거하고, 조각 층을 반응기에서 생성물과 함께 방치시켰다. 배치를 진공 하에 증류하여, 대략 22 L의 부피로 THF 및 물을 제거하고, 이후 클로로벤젠을 재충전하였다. 투명 용액을 얻지 못했으며, 따라서 여러 추가의 단계를 실험 작업 기준으로 추가하였다. 먼저 정제수 9 L를 반응기에 충전하고, 배치를 15분 동안 혼합하였다. 바닥 층 (클로로벤젠 층은 이제 생성물로 풍부함)을 새로운 PE 라이닝 드럼으로 배출하고, 상부의 물 층을 별도의 드럼으로 배출하였다. 반응기를 정제수로 세정하고, 물을 반응기로부터 배출하였다. 생성물 층을 5 마이크론 면 카트리지 필터를 통해 반응기로 다시 충전시켰다. 면 필터는 진한 암갈색의 불용성 물질을 제거하는 것으로 나타났다. 드럼 및 이동 라인을 클로로벤젠 2 kg으로 세정하였다. 배치를 진공 하에 42 L로 증류하고, 배치를 THF 및 H_2O 성분에 대해 샘플링하였다. 배치에 클로로벤젠 10 kg을 첨가하고, 진공 증류를 반복하였다. 배치를 다시 샘플링하고, 25℃로 냉각시켰다.

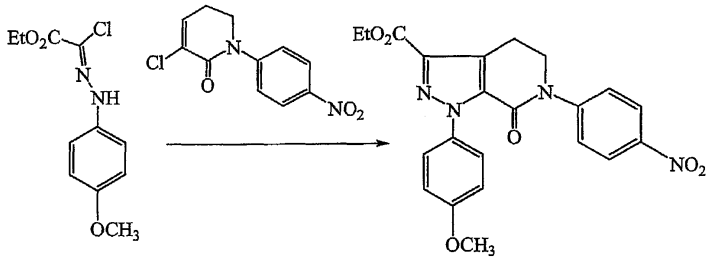
건조한 무수 50 gal의 유리 라이닝 반응기에 PCl_5 27.0 kg, 이어서 클로로벤젠 43 kg을 충전하였다. 슬러리를 150 RPM으로 진탕하면서 40℃로 가열하였다. 상기 형성된 클로로벤젠 용액을 7분에 걸쳐 30 gal 반응기로부터 100 gal 반응기로 옮겼으며, 반응 온도는 첨가 동안 50℃를 초과하지 않았다. 반응기 및 이동 라인을 클로로벤젠 5 kg으로 앞쪽으로 세정하였다. 반응 물질을 55℃로 가열하고 (15분), 1시간 동안 혼합하였다. 배치를 25℃로 냉각시키고, 반응 완료에 대해 샘플링하였다.

정제수 30 L를 사용하여 락탐 반응 물질의 진공 증류 동안 증류액 수용기로서 사용되는 100 gal의 유리 라이닝 반응기를 세정하였다. 물을 반응 혼합물을 함유하는 50 gal 반응기에 첨가하지 말고, 100 gal 반응기에 첨가하여야 하는 것을 주의해야 한다. 상기 세정에 이어서, 정제수 106 L를 100 gal 반응기에 첨가하고, 물을 5℃로 냉각시켰다. 50 gal 반응기 내의 반응 물질을 100 gal 반응기에서의 냉수 켄칭 단계 (cold water quench)로 옮겨, 켄칭된 물질은 25℃의 온도를 초과하지 않았다. 이동 시간은 40분이었다. 이동이 완료된 이후, n-헵탄 16 kg을 50 gal 반응기에 충전하여, 반응기 및 이동 라인을 세정하였다. 상기 세정물을 400 gal 반응기로 옮기고, 100 gal 반응기의 내용물을 상온에서 66 RPM으로 밤새 혼합하였다.

밤새 방치한 이후, n-헵탄 15.4 kg을 반응기에 충전하고, 배치를 1시간 동안 혼합하였다. 샘플을 취하고, 즉시 여과하여, 고체의 존재를 확인하였다. 배치를 폴리프로필렌 백을 사용하는 36"의 유리 라이닝 누체 (Nutsche) 여과기 상에서 여과하였다. 여과 시간은 20분이었다. 100 gal 반응기에 정제수 21 L를 충전하였다. 물을 10분 동안 혼합하여 냉각하고, 이후 누체 여과기로 배출하여 케이크를 세척하였다. 이어서, n-헵탄 16.1 kg을 100 gal 반응기에 충전하고, 10분 동안 혼합하고, 이후 누체 여과기로 배출하여 케이크를 세척하였다. 습식 케이크 (10.5 kg)를 FEP 라이너로 덮인 건조 트레이로 옮겼다. 케이크를 50℃에서 28시간 동안 건조시켜, 목적 디클로로 생성물 8.5 kg을 얻었다.

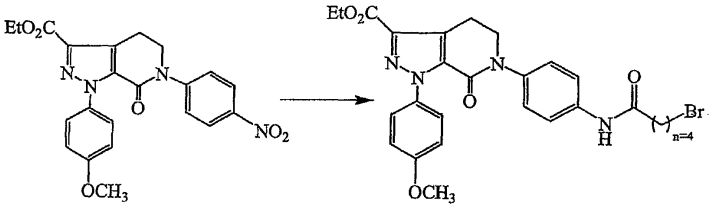
디클로로-락탐 (16.0 kg), 이어서 염화리튬 1.2 kg 및 탄산리튬 2.2 kg을 50 gal의 유리 라이닝 반응기에 충전하였다. 반응기를 질소로 불활성화시켰다. 반응기를 DMF 31.1 kg으로 충전하고, 반응기를 혼합하면서 105 내지 110℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 105 내지 110℃에서 4시간 동안 방치시키고, 이후 샘플링을 위해 45 내지 50℃로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 반응 완료에 대하여 샘플링하였다. 이후, 배치를 105 내지 110℃로 가열하고, 50분 동안 방치시켰다. 배치를 샘플링을 위해 45 내지 50℃로 냉각시키고, 완료에 대해 샘플링하였다. 이후, 배치를 80 내지 85℃로 가열하였다. 70℃ 초과의 온도를 유지하면서, 정제수 (93 L)를 데드헤드 진공을 사용하여 드럼으로부터 반응기로 충전하였다. 배치를 35분에 걸쳐 15 내지 20℃로 냉각시켰다. 배치를 5 내지 7 마이크론 폴리프로필렌 백을 사용하여 휴대용 원심분리기 상에서 여과하였다. 단리를 30분 동안 지속하였다 (원심분리액 121 kg을 수집함). 반응기에 정제수 60 L를 첨가하였다. 물을 반응기로부터 원심분리기로 배출시켜, 케이크를 세척하였다 (원심분리액 60 kg에 대하여 25분). 상기 반응기에 이소프로필 알콜 40.0 kg을 첨가하였다. 용매를 반응기로부터 원심분리기로 배출시켜 (원심분리액 43.5 kg에 대하여 30분), 케이크를 세척하였다. 습식 케이크 (12.8 kg, 샘플 0.6 kg은 포함되지 않음)를 FEP 라이너로 덮여진 건조 트레이로 옮겼다. 케이크를 9시간 동안 70℃ 및 완전 진공에서 건조시켜, 건조된 클로로 생성물 12.8 kg을 얻었다.

실시예 3



출발 히드라존 (6.5 kg) 및 테트라히드로피리돈 (6.0 kg)을 50 gal의 유리 라이닝 반응기에 충전하였다. 상기 반응기에 톨루엔 (44.9 kg)을 첨가하고, 배치를 90℃로 가열하였다. 배치 온도를 100℃ 미만으로 유지하면서 트리에틸아민 (7.2 kg)을 90분에 걸쳐 가압 실린더로부터 반응기에 충전하였다. 첨가 이후, 이동 라인을 톨루엔 (1 kg)으로 플러싱하였다. 반응 물질을 2시간 동안 90℃에서 혼합하고, 이후 샘플링을 위해 40℃로 냉각시켰다. 온도를 35℃ 초과로 유지하면서 정제수 (11 L)를 첨가하였다 (5분). 반응 혼합물을 2시간 동안 20℃로 냉각시키고, 20℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 원심분리하였다 (20분). 반응기에 정제수 42 L를 충전하고, 상기 물을 원심분리기로 배출하였다. 2개의 개별적인 액체 층이 원심분리액에서 관찰되었으며, 이는 케이크가 완전히 탈액화되지 않았음을 나타낸다. 이소프로판올 (9.5 kg)을 반응기에 충전하고, 이후 원심분리기에 충전하였다. 상기 원심분리액도 2개의 층을 함유하였다. 습식 케이크 (10.6 kg)를 FEP 라이너로 덮여진 건조 트레이로 옮겼다. 케이크를 33.5시간 동안 50℃에서 건조시켜, 건조된 생성물 9.2 kg을 얻었다.

실시예 4

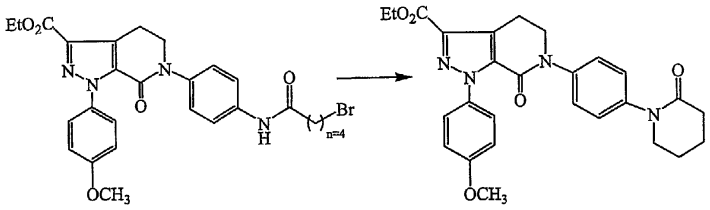


50 갤론 하스텔로이 (Hastelloy) 반응기에 출발 니트로 군 8.0 kg 및 Pd/C 촉매 (데구사 (Degussa) E101) 240 g을 충전하였다. 반응기를 질소로 불활성화시키고, 이후 테트라히드로푸란 85 kg을 첨가하였다. SOP를 따르는 수소화를 위해 반응기를 준비하였다. 진탕을 120 RPM으로 설정하고, 배치를 25℃에서 안정화시켰다. 진탕을 90 RPM으로 감소시키고, 수소를 첨가하였다. 수소 설정 압력은 3,100 mmHg였다. 재킷을 20℃로 냉각시키고, 진탕을 20분에 걸쳐 150 RPM이 될 때까지 증가시켰다. 이후, 재킷 온도를 약 30분에 걸쳐 40℃로 증가시켰다. 배치를 40℃에서 3시간 동안 방치시키고, 이후 반응기를 감압 및 불활성화시켰다. 샘플링 이전에, 배치를 10분 동안 침강시켰다. 배치를 반응 완료에 대해 샘플링하였다. 배치에 THF 2.6 kg 중 슬러리화된 Pd/C 촉매 120 g을 첨가하였다. 이동 라인을 THF 1.4 kg을 통해 세정하였다. 진탕을 200 RPM으로 설정하고, 반응기를 3,100 mmHg 수소 압력으로 가압하였다. 배치를 40℃에서 3시간 동안 반응하도록 하였다. 반응기를 감압 및 불활성화시켰다. 배치를 반응 완료에 대해 샘플링하였다. 진탕을 100 RPM으로 감소시키고, 배치를 40℃에서 방치시켰다.

배치를 35℃로 냉각시키고, 진탕을 150 RPM으로 증가시키고, 40% 수성 탄산칼륨 7.2 kg을 반응기에 충전하였다. 반응기에 정제수 4 L 중 메타중아황산나트륨 158 g의 용액을 충전하고, 이어서 정제수 2.2 kg으로 세정하였다. 배치를 200 RPM에서 15분 동안 혼합하였다. 배치를 30℃로 냉각시켰다. 온도를 30 내지 38℃로 유지시키면서, 반응기에 5-브로모발레릴클로라이드 4.4 kg을 20분에 걸쳐 충전하였다. 첨가 라인을 THF 3.0 kg으로 플러싱하였다. 배치를 25℃로 냉각시키고, 2시간 동안 반응하도록 하였다. 배치를 반응 완료에 대해 2시간 반응 시간 이후 샘플링하였다. 배치에 추가의 5-브로모발레릴클로라이드 0.3 kg을 첨가하였다. 배치를 1시간 동안 반응하도록 하고, 이후 배치를 반응 완료에 대해 샘플링하였다. 배치를 5 마이크론 폴리프로필렌 백을 갖는 백 필터를 통해 여과하고, 이어서 2개 카트리지 필터 (0.5 마이크론, 이어서 0.2 마이크론)에 의해 여과하였다. 여과를 20분 지속하였다. 반응기를 THF 14.2 kg으로 세정하고, 세정액을 여과 트레인으로 배출하여, 촉매 케이크를 세척하였다. 여액을 불소화된 폴리프로필렌 드럼에서 수집하였다.

생성물 용액을 50 갤론의 유리 라이닝 반응기로 옮겼다. 배치를 대략 38 L의 부피로 진공 하에 증류하였다 (압력 = 100 mmHg; 최대 재킷 온도 = 50℃). 배치에 대략 30분에 걸쳐 가압 실린더로부터 200 프루프 에탄올 33.0 kg을 첨가하였다. 온도를 45 내지 50℃로 유지시키면서, 배치에 정제수 32 L를 30분에 걸쳐 충전하였다. 배치를 90분에 걸쳐 20℃로 냉각시키고, 1시간 동안 20℃에서 혼합하였다. 이후, 배치를 폴리프로필렌 백이 장착된 휴대용 원심분리기로 배출시켰다. 고체 생성물을 대략 15분 동안 단리시켰다 (원심분리액 86.9 kg을 수집하였음). 반응기에 200 프루프 에탄올 30.0 kg을 충전하였다. 용매를 원심분리기로 배출하여, 케이크를 세척하였다. 케이크를 세척하고, 스피닝을 25분 동안 지속하여, 원심분리액 32.8 kg을 수집하였다. 습식 케이크 (9.3 kg)를 28.5시간 동안 진공 하에 65℃에서 건조시켜, 목적 아미드 9.3 kg을 얻었다.

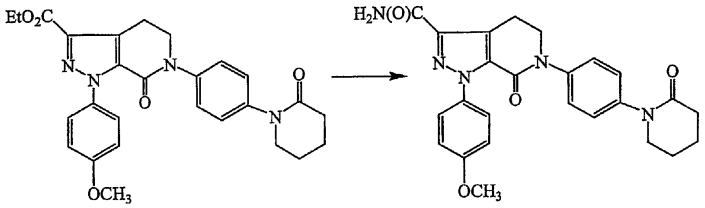
실시예 5



50 갤론의 유리 라이닝 반응기에 실시예 4로부터의 생성물 16.7 kg을 첨가하였다. 반응기를 불활성화시키고, 테트라히드로푸란 74.0 kg을 반응기에 충전하였다. 반응기에 9분에 걸쳐 데드헤드 진공에 의해 칼륨 에톡시드 11.7 kg (에탄올 중 24% 용액)을 첨가하였다. 배치 온도를 상승하도록 하였으나, 40℃를 초과하지는 않도록 하였다. 이동 라인을 THF 1 리터로 즉시 세정하였다. 배치가 40℃에 이르면, 빙초산 180 g을 데드헤드 진공에 의해 반응기에 충전하였다. 이동 라인을 정제수 1 리터로 세정하였다. 반응기에 피카켐 (PicaChem) 80PN 활성탄 50 g 및 정제수 16 리터를 충전하였다. 배치를 30분 동안 혼합하고, pH를 확인하기 위해 샘플링하였다 (약 7.3). 배치를 10 마이크론 폴리프로필렌 백을 갖는 백 필터, 이어서 2개의 폴리프로필렌 카트리지 (0.5 마이크론, 이후 0.2 마이크론)를 통해 여과하고, 45℃에서의 재킷 온도에서 100 갤론의 유리 라이닝 반응기로 옮겼다. 50 갤론 반응기에 테트라히드로푸란 7.0 kg을 충전하였다. THF를 필터 트레인을 통해 100 갤론 반응기로 옮겼다.

이후, 100 갤론 반응기에 정제수 130 리터를 충전하였다. 반응기 내용물을 1시간 동안 45±3℃에서 방치시켰다. 배치를 2시간에 걸쳐 5±3℃로 냉각시키고, 1시간 동안 혼합하면서 5±3℃에서 방치시켰다. 고체 생성물을 1 내지 3 마이크론 폴리프로필렌 백이 장착된 휴대용 원심분리기 상에서 단리시켰다. 단리를 1시간 동안 지속하였다 (원심분리액 214.9 kg이 수집됨). 100 갤론 반응기에 정제수 100 리터를 충전하고, 상기 물을 반응기로부터 원심분리기로 배출하여 케이크를 세척하였다. 케이크 세척 시간은 30분이었으며, 원심분리액 103.5 kg을 수집하였다. 100 갤론 반응기에 에틸 아세테이트 29.0 kg을 충전하였으며, 이를 5±3℃로 냉각시켰다. 용매를 반응기로부터 원심분리기로 배출하였다. 케이크 세척 시간은 30분이었으며, 원심분리액 36.6 kg을 수집하였다. 케이크를 24.5시간 동안 진공 하에 70℃에서 건조시켜, 건조된 목적 락탐 10.7 kg을 얻었다.

실시예 6



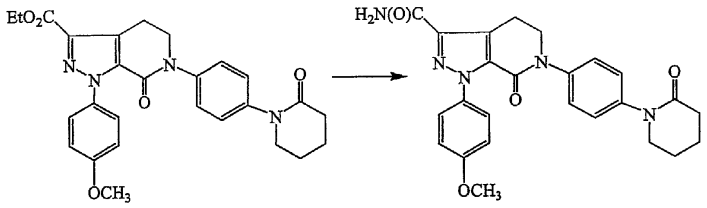
100 gal의 유리 라이닝 반응기에 프로필렌 글리콜 USP 73.0 kg, 이어서 실시예 5로부터의 생성물 10.0 kg을 충전하였다. 반응기를 질소로 불활성화시키고, 35℃로 가열하였다. 무수 암모니아 (6.8 kg, 99.99%)를 뜨거운 물을 사용하는 압축 기체 실린더로부터 공급하여, 증발을 수행하였다. 배치 온도를 35℃로 유지시키면서, 총 6.8 kg의 암모니아 (20 eq)를 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응기 압력은 930 내지 940 torr였으며, 첨가의 대부분 동안 재킷 온도는 26.6℃였다. 첨가를 완료한 이후, 배치를 2시간에 걸쳐 90℃로 가열하였다. 발포가 관찰되지는 않았다. 배치를 150 RPM 및 90℃에서 12시간 동안 혼합하였다. 압력은 대략 45 psig에서 유지시켰다.

배치를 2.5시간에 걸쳐 40℃로 냉각시키고, 진탕을 75 RPM으로 감속하여, 결정 마멸을 최소화하였다. 암모니아를 스크러버로 배기하였다. 반응기를 질소로 1200 mmHg까지 가압하고, 이후 아세트산 스크러버로 배기하였다. 배치를 반응 완료 및 결정 형태에 대해 샘플링하였다. 배치를 90℃로 가열하고, 150 RPM에서 4시간 동안 혼합하였다. 배치를 2시간에 걸쳐 40℃로 냉각하고, 결정 형태에 대하여 샘플링하였다. 배치를 50 RPM에서 진탕하면서 밤새 방치시켰다.

이후, 배치를 115℃로 가열하고, 150 RPM에서 혼합하였다. 배치 온도가 안정화되었을 때, 1.1 kg 프로필렌 글리콜 USP 중 형태 N-1 시드 30 g을 충전하였다. 시드를 첨가한 이후, 배치를 3시간 동안 115℃에서 혼합하였다. 배치를 샘플링을 위해 냉각시켰다. 배치를 115℃로 재가열하고, 30분 동안 혼합하였다. 이후, 배치를 70분에 걸쳐 90℃로 냉각시켰다. 헤드스페이스는 증기 미스트로 복귀하였으나, 배치를 90.9℃에서 프로필렌 글리콜 USP 0.8 kg 중 시드 25.6 g으로 결국 시딩하였다. 배치를 15분 동안 89 내지 91℃에서 방치하고, 이후 2시간에 걸쳐 50℃로 냉각시켰다. 배치를 결정 형태에 대해 샘플링하였다.

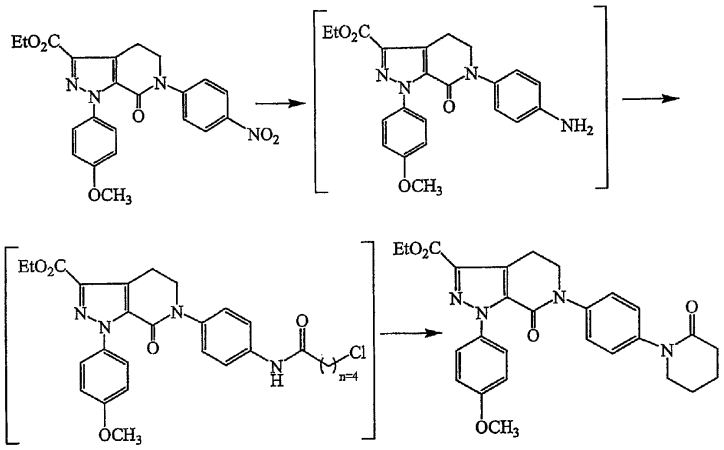
40℃ 초과의 배치 온도를 유지하면서, 반응기에 정제수 83 kg를 28분에 걸쳐 첨가하고, 배치를 30분 동안 100 RPM에서 혼합하였다. 배치를 90분에 걸쳐 20℃로 냉각하고, 30분 동안 20℃에서 혼합하였다. 고체 생성물을 원심분리기 (폴리프로필렌 백이 장착됨) 상에서 단리하였다. 반응기에 정제수 60 kg을 충전하고, 물을 원심분리기로 배출하여 케이크를 세척하였다. 상기 절차를 총 180 kg의 정제수 세척에 대해 2회 반복하였다. 습식 케이크 (9.1 kg)를 31시간 동안 진공 하에 65℃에서 건조시켜, 목적 아미드 8.9 kg을 얻었다.

실시예 7



에틸 에스테르 (10 g)를 50℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (60 mL) 및 포름아미드 (20 mL)에 용해시켰다. 용액의 수분 함량을 칼 피셔 (KF) 방법에 의해 측정하였다 (0.18 중량%). 트리메틸 오르토포르메이트 (1.2 mL) 및 트리플루오로아세트산 (0.3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 30분 동안 진탕하였다. 반복된 KF 분석은 0.01 중량% 물을 검출하였다. 메탄올 중 나트륨 메톡시드 용액 (6.1 mL, 25 중량%)을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 진탕하였으며, 이 시점에서 HPLC에 의해 반응이 완료되었다. 물 (60 mL)을 50℃에서 첨가하고, 얻어진 슬러리를 25℃로 냉각시키고, 2시간 동안 진탕하였다. 생성물을 여과하고, 물 (2×100 mL) 및 tert-부틸 메틸 에테르 (50 mL)로 세척하였다. 70℃에서 진공 오븐 중 건조시킨 이후, 회백색 아미드 8.2 g (87% 수율)이 단리되었다 (다형체 형태 H2-2).

실시예 8

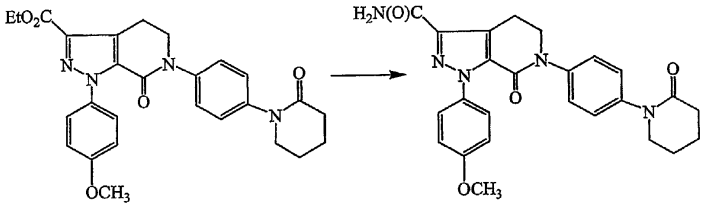


N_2에 의해 불활성화된, 100 mL 오토클레이브에 실시예 3으로부터의 니트로 화합물 (8.75 g), 5% Pd/Al_2O_3 (0.44 g) 형태 C5941 (존슨 메티 (Johnson Matthey)) 및 NMP (50 mL)를 첨가하였다. 반응기를 25℃에서 3시간 동안 수소 25 psig로 가압하였다. 감압 이후, 현탁액을 부흐너 깔때기 상에서 여과하였다. 케이크를 NMP (8 mL)로 3회 세척하였다. 아닐린을 NMP 중 용액으로서 96% 수율로 얻었다.

내부 온도를 20 내지 36℃에서 유지시키면서 NMP 중 아닐린 (17.88 g)의 용액 (175 mL)을 클로로발레릴 클로라이드 (CVC; 8.00 mL)로 처리하였다. 1시간 이후, 반응이 완료되었다.

트리에틸오르토포르메이트 (38.10 mL) 및 TFA (0.70 mL)를 CVC 첨가 생성물에 첨가하였다. 1시간 이후, KF 측정은 234 ppm에서의 수분량을 나타내었다. NaOEt (60.2 mL, EtOH 중 21 중량%)를 적가하였다. 내부 온도는 20 내지 30℃에서 유지시켰다. 결정화는 3시간 내에 달성되었다. TFA (6.80 mL)를 적가하였다. 0.5시간 이후, 물 (175 mL)을 0.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 3시간 이후, 고체를 여과하고, 물 (175 mL)로 2회, MTBE (175 mL)로 2회 세정하고, 진공 오븐 (60℃, 25 mmHg)에서 12시간 동안 건조시켰다. 락탐을 79% 수율로 얻었다 (17.00 g).

실시예 9



에틸 에스테르 (1 kg)를 무수 N-디메틸포름아미드 (7.55 kg) 및 포름아미드 (2.26 kg, 99.5+ %, 알드리치 (Aldrich))와 함께 반응기로 충전하였다. 혼합물을 진탕하고 48 내지 52℃로 가온시켰다. 용액의 수분 함량을 칼 피셔 (KF) 방법에 의해 측정하였다 (0.18 중량%). 트리메틸 오르토포르메이트 (0.1376 kg) 및 트리플루오로아세트산 (0.047 kg)을 첨가하고, 혼합물을 48 내지 52℃에서 30분 동안 진탕하였다. 반복된 KF 분석은 0.03 중량% 물을 검출하였다. 메탄올 중 나트륨 메톡시드 용액 (0.7866 kg)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 진탕하였으며, 상기 시점에서 HPLC에 의해 반응이 완료되었다. 물 (0.4 kg)을 48 내지 52℃에서 첨가하였으며, 용액을 진탕하고, 2시간 동안 20 내지 25℃로 냉각시켰다. 물 (7.6 kg)을 17 내지 20℃에서 1시간 내에 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 약 1 내지 2시간 동안 17 내지 20℃에서 진탕하였다. 슬러리를 결정화의 완료에 대해 샘플링하였다.

슬러리 (1 L)를 일시 저장 탱크로 옮기고, 55 내지 60℃로 가열하고, 전단 처리 및 진탕하여, H2-2로부터의 다형체를 소형 과립 N-1 결정으로 변형시켰다. 라만 및 라젠텍 (Raman and Lasentec)에 의해 나타낸 것과 같은 다형체 변형의 완료 이후, 탱크 온도를 55 내지 60℃로 유지시키면서 나머지 슬러리를 일시 저장 탱크로 옮겼다. 슬러리를 전단 처리 및 진탕하여, 소형 과립 N-1 결정을 형성하였다. 1 L의 액체량을 유지시키면서, 슬러리를 연속적으로 수용 탱크 (55℃에서 유지됨)로 경사분리하였다. 수용 탱크를 2 내지 3시간에 걸쳐 20℃로 냉각시켰다. 슬러리를 여과하고, 물 (3×5 kg) 및 이소프로판올 (1×4 kg)로 세척하고, 50℃에서 진공 오븐 중 건조시켜, N-1 결정으로서 최종 생성물을 수득하였다 (0.80-0.85 kg, 85-90% 수율).

X선 회절: NIST 기타 적합한 표준으로 보정된 2Θ에 대하여 스피닝 모세관을 갖는 회절분석기로 수집된 고품질 패턴 (CuKα)을 기준으로, 실온에서의 특징적인 회절 피크 위치 (2Θ±0.1 도)를 하기 표 1에 나타낸다.

[표 1]

형태 N-1	형태 H2-2
10.0	5.8
10.6	7.4
12.3	16.0
12.9	20.2
18.5	23.5
27.1	25.2

테트라메틸 실란 (TMS)에 대한 SSNRM ^{13} 이동 (δ)은 20.5, 21.5, 24.5, 31.4, 51.7, 54.4, 113.4, 117.1, 121.7, 125.4, 128.2, 128.9, 130.6, 131.7, 134.3, 141.8, 158.1, 160.0, 161.7 및 172.2 (ppm)이었다.

브루커-노니우스 (Bruker-Nonius) CAD4 연속 회절 분석기 (브루커 에이엑스에스, 인크 (Bruker AXS, Inc.; 미국 53711 위스콘신주 매디슨 이스트 셰릴 파크웨이 5465 (5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711.) 소재) 상에서 데이터를 수집하였다. 25 부각 반사 (high-angle reflection)로 설정한 실험 회절 분석기의 최소 자승 분석을 통해 단위 셀 파라미터를 얻었다. Θ-2Θ 가변 주사 기법으로 일정 온도에서 Cu Kα 방사선 (λ = 1.5418Å)을 사용하여 강도를 측정하였으며, 로렌츠-편광 인자에 대해서만 보정하였다. 주사 시간의 절반 동안 주사의 양 극단에서 배경 계수 (Background count)를 수집하였다. 별법으로, Cu Kα 방사선 (λ = 1.5418Å)을 사용하여 브루커-노니우스 카파 (Kappa) CCD 2000 시스템 상에서 단결정 데이터를 수집하였다. 수집 프로그램 슈트에서의 HKL2000 소프트웨어 패키지로 측정된 강도 데이터의 색인화 및 처리를 수행하였다 (문헌 [Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997) in Macromolecular Crystallography, eds. Carter, W.C. Jr & Sweet, R.M. (Academic, NY), Vol. 276, pp.307-326] 및 수집 데이터 수집 및 처리 사용자 인터페이스: 수집: 데이터 수집 소프트웨어, 알. 후프트 (R. Hooft), 노니우스 비.브이 (Nonius B.V.), 1998 참조). 명시된 경우, 데이터 수집 동안 옥스포드 (Oxford) 극저온 시스템의 냉 스트림에서 결정을 냉각시켰다 (문헌 [Oxford Cryosystems

Cryostream cooler: J. Cosier and A.M. Glazer, J. Appl. Cryst., 1986, 19, 105.] 참조). 직접 방법에 의해 구조를 해석하고, 약간의 국부 변경을 갖는 SDP 소프트웨어 패키지 SDP (구조 측정 패키지, 엔라프-노니우스 (Enraf-Nonius; 뉴욕 주 보헤미아 (Bohemia NY 11716) 소재) 또는 결정학적 패키지 MAXUS (maXus 해석 및 재조정 소프트웨어 슈트: 에스. 메케이 (S. Mackay), 씨.제이. 길모어 (C.J. Gilmore), 씨. 에드워드 (C. Edwards), 엠. 트레메인 (M. Tremayne), 엔. 스튜어트 (N. Stewart) 및 케이. 샤클랜드 (K. Shankland)) 중 하나를 사용하여 관찰된 반사를 기준으로 재조정하였다.

유도된 원자 파라미터 (좌표 및 온도 인자)를 완전 매트릭스 최소 자승을 통해 재조정하였다. 재조정에서 최소화된 함수는 $\sum_w(|F_o|-|F_c|)^2$이었다. R은 $\sum||F_o|-|F_c||/\sum|F_o|$로 정의되고, 반면 R_w은 $[\sum_w(|F_o|-|F_c|)_2/\sum_w|F_o|^2]^{1/2}$으로 정의되며, 여기서 w는 관측된 강도에서의 오차 기준의 적절한 가중 함수이다. 재조정의 모든 단계에서 차이 지도를 조사하였다. 수소를 등방성 온도 인자를 갖는 이상적 위치로 도입하였지만, 수소 파라미터는 변하지 않았다.

결정학적 데이터: 형태 N-1 및 형태 H2-2에 대한 단위 셀 데이터, 및 형태 N-1 및 형태 H2-2에 대한 위치 파라미터를 하기 표 2 내지 4에서 제공한다.

[표 2]

형태 N-1 및 형태 H2-2에 대한 단위 셀 데이터

형태	N-1	H2-2
용매화물	없음	이수화물
T	+22	+22
a(Å)	10.233(1)	6.193(1)
b(Å)	13.852(1)	30.523(1)
c(Å)	15.806(1)	13.046(1)
α,°	90	90
β,°	92.98(1)	90.95(1)
γ,°	90	90
V(Å^3)	2237.4(5)	2466.0(5)
Z'	1	1
Vm	559	617
SG	$P2_1/n$	$P2_1/n$
Dcalc	1.364	1.335
R	0.05	0.09
Sol.sites	없음	2 H_2O

Z'는 비대칭 단위 당 분자의 개수이다.

T(℃)는 결정학적 데이터에 대한 온도이다.

Vm = V(단위 셀)/(ZZ')

[표 3]

실온에서 형태 N-1에 대한 위치 파라미터 및 그의 추정된 표준 편차

원자	x	y	z	B(iso)
O8	0.1360(2)	0.1966(1)	0.01579(8)	3.0
O16	0.0088(2)	0.1334(1)	0.40902(9)	3.8
O26	0.5315(1)	-0.1861(1)	-0.11407(9)	3.3
O31	0.2156(2)	0.6096(1)	-0.0274(1)	4.2
N1	0.1306(2)	0.2981(1)	0.18364(9)	2.3
N2	0.1013(2)	0.3134(1)	0.2651(1)	2.5
N7	0.1754(2)	0.0576(1)	0.0905(1)	2.4
N17	0.0573(2)	0.2910(1)	0.4359(1)	3.5
N24	0.3408(2)	-0.1573(1)	-0.1877(1)	2.5
C3	0.0885(2)	0.2251(2)	0.2983(1)	2.3
C4	0.1113(2)	0.1528(1)	0.2389(1)	2.2
C5	0.1112(2)	0.0450(2)	0.2398(1)	2.8
C6	0.2041(2)	0.0114(2)	0.1740(1)	3.1
C8	0.1520(2)	0.1551(1)	0.0835(1)	2.2
C9	0.1380(2)	0.2016(1)	0.1667(1)	2.1
C10	0.1564(2)	0.3793(1)	0.1307(1)	2.3
C11	0.2603(2)	0.3755(1)	0.0785(1)	2.5
C12	0.2840(2)	0.4519(2)	0.0251(1)	2.7
C13	0.2036(2)	0.5322(2)	0.0246(1)	3.0
C14	0.1018(2)	0.5367(2)	0.0799(2)	3.4
C15	0.0771(2)	0.4602(2)	0.1320(1)	3.0
C16	0.0487(2)	0.2119(2)	0.3863(1)	2.6
C18	0.2125(2)	0.0054(1)	0.0172(1)	2.3
C19	0.3135(2)	0.0384(2)	-0.0296(1)	3.3
C20	0.3538(2)	-0.0144(2)	-0.0974(1)	3.3
C21	0.2945(2)	-0.1014(2)	-0.1186(1)	2.4
C22	0.1918(2)	-0.1337(2)	-0.0730(1)	2.8
C23	0.1494(2)	-0.0796(2)	-0.0058(1)	2.7
C25	0.4613(2)	-0.1971(2)	-0.1791(1)	2.5
C27	0.5100(2)	-0.2545(2)	-0.2518(1)	4.0
C28	0.4054(3)	-0.2916(2)	-0.3143(2)	5.4
C29	0.3065(3)	-0.2153(3)	-0.3352(2)	5.6
C30	0.2458(3)	-0.1766(2)	-0.2592(1)	4.0
C32	0.3098(3)	0.6021(2)	-0.0898(2)	4.8
H171	0.094	0.358	0.411	4.5
H172	0.029	0.287	0.501	4.5

달리 명시하지 않는다면 점유율은 1이다.

[표 4]

실온에서 형태 H2-2에 대한 위치 파라미터 및 그의 추정된 표준 편차

명칭	x	y	z	점유율	B(iso)
O8	0.7032(6)	0.3398(10)	-0.1082(3)	1.00	5.0
O16	0.2493(8)	0.1447(13)	-0.1442(4)	1.00	7.6
O25	-0.0325(7)	0.4645(14)	0.2292(4)	1.00	7.1
O13	1.3402(7)	0.3278(18)	-0.4608(4)	1.00	8.4
O98	0.1958(10)	-0.0223(5)	0.0182(14)	0.50	14.3
O99	0.2663(10)	0.0560(2)	-0.0685(9)	0.65	15.7
N1	0.6878(7)	0.2560(16)	-0.2286(3)	1.00	3.8
N2	0.6472(7)	0.2136(16)	-0.2488(3)	1.00	4.4
N7	0.3698(7)	0.3213(13)	-0.0453(3)	1.00	3.4
N17	0.5102(8)	0.1300(15)	-0.2567(4)	1.00	7.2
N24	0.2839(7)	0.4834(13)	0.1581(3)	1.00	4.2
C3	0.4802(9)	0.2021(17)	-0.1907(4)	1.00	3.9
C4	0.4094(8)	0.2375(17)	-0.1318(4)	1.00	3.6
C5	0.2323(8)	0.2442(16)	-0.0581(4)	1.00	4.0
C6	0.1732(8)	0.2933(16)	-0.0546(4)	1.00	3.7
C8	0.5491(10)	0.3142(19)	-0.1031(4)	1.00	3.8
C10	0.8495(9)	0.2774(2)	-0.2855(4)	1.00	3.6
C9	0.5443(8)	0.2715(17)	-0.1570(4)	1.00	3.8
C15	1.0313(10)	0.2514(19)	-0.3108(5)	1.00	5.0
C14	1.1912(10)	0.2708(3)	-0.3707(5)	1.00	6.0
C13	1.1742(10)	0.3130(3)	-0.4000(5)	1.00	5.8
C12	0.9882(11)	0.3388(19)	-0.3792(5)	1.00	5.4
C11	0.8278(9)	0.3187(3)	-0.3204(4)	1.00	4.8
C16	0.4013(11)	0.1564(19)	-0.1941(4)	1.00	4.9
C18	0.3490(9)	0.3621(17)	0.0050(4)	1.00	3.9
C19	0.5074(8)	0.3764(18)	0.0768(4)	1.00	4.6
C20	0.4881(9)	0.4158(19)	0.1269(4)	1.00	4.4
C21	0.3016(9)	0.4418(17)	0.1067(4)	1.00	4.2
C22	0.1457(8)	0.4288(17)	0.0363(4)	1.00	4.3
C23	0.1698(9)	0.3883(18)	-0.0139(4)	1.00	3.8
C25	0.1187(10)	0.4913(19)	0.2178(5)	1.00	5.1
C26	0.1017(11)	0.5351(2)	0.2753(6)	1.00	7.7
C27	0.2873(14)	0.5621(3)	0.2723(8)	1.00	11.2
C28	0.4518(14)	0.5535(2)	0.2061(10)	1.00	13.1
C29	0.4672(10)	0.5134(2)	0.1515(5)	1.00	7.3
C30	1.3332(12)	0.3720(3)	-0.4906(6)	1.00	9.5
H171	0.6494	0.1414	-0.2982	1.00	8.2
H172	0.4571	0.0962	-0.2676	1.00	8.2

상기 교시에 비추어 본 발명의 다수의 변경 및 변형이 가능하다. 이에 따라, 첨부된 특허청구범위의 범주 내에서 본 발명은 본원에서 구체적으로 기재된 것 이외에 달리 실시할 수 있다고 이해된다.