



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0065110
(43) 공개일자 2021년06월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 253/30 (2006.01) C07C 255/54 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 253/30 (2013.01)
C07C 255/54 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7008900
- (22) 출원일자(국제) 2019년09월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년03월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2019/052720
- (87) 국제공개번호 WO 2020/065325
국제공개일자 2020년04월02일
- (30) 우선권주장
1815699.2 2018년09월26일 영국(GB)

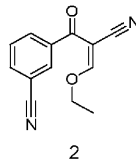
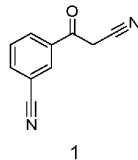
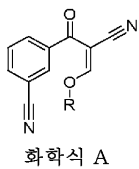
- (71) 출원인
메레오 바이오파마 1 리미티드
영국 런던 더블유1취 0큐에프 카벤디쉬 플레이스 1
- (72) 발명자
마이센바흐, 마르크
스위스 4056 바젤 리호트스트라체 35
마르틴, 벤야민
스위스 4056 바젤 리호트스트라체 35
론데, 니크 요하네스
네덜란드 6002엔엠 베이르트 플리스벤베흐 1 알카미 코르포라손 내
- (74) 대리인
양영준, 이윤기

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 알콕시메틸렌-벤조일아세토니트릴의 제조를 위한 합성 방법

(57) 요약

a) 화합물 1 (1)을 트리알킬 오르토포르메이트와 반응시켜 화학식 A의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공하는 단계를 포함하며, 여기서 R은 트리알킬 오르토포르메이트의 알킬 모이어티인, 화학식 A의 화합물 (화학식 A) 또는 그의 염 또는 용매화물을 제조하는 방법이 제공된다. 화합물 2 또는 그의 염 또는 용매화물이 추가로 제공된다. (2) 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시아노프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성에 있어서의 이러한 화합물의 용도가 또한 제공된다.



(52) CPC특허분류
C07D 231/38 (2013.01)

명세서

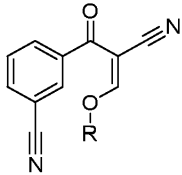
청구범위

청구항 1

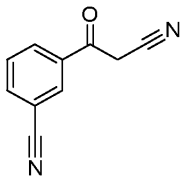
화학식 A의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제조하는 방법이며,

a) 화합물 1을 트리알킬 오르토포르메이트와 반응시켜 화학식 A의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공하는 단계

를 포함하는 방법:



화학식 A



1

여기서, R은 트리알킬 오르토포르메이트의 알킬 모이어티이다.

청구항 2

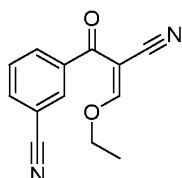
제1항에 있어서, 트리알킬 오르토포르메이트가 선형 또는 분지형 C1-C5 트리알킬 오르토포르메이트이고, R이 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 트리알킬 오르토포르메이트가 트리메틸 오르토포르메이트, 트리에틸 오르토포르메이트, 트리프로필 오르토포르메이트, 트리부틸 오르토포르메이트 및 트리펜틸 오르토포르메이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 트리알킬 오르토포르메이트가 트리에틸 오르토포르메이트이고, 화학식 A가 화합물 2인 방법.



2

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)가

- a) 화합물 1을 비양성자성 용매에 첨가하는 단계;
- b) 반응 물질을 증류하는 단계; 및
- c) 증류 동안에 반응 물질에 트리알킬 오르토포르메이트를 첨가하여 화학식 A의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 비양성자성 용매가 톨루엔, 시클로헥산 및 크실렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 톨루엔 및 시클로헥산, 보다 바람직하게는 톨루엔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 반응 물질을 진공 하에, 예컨대 약 500 mBar 내지 약 1 Bar에서 약 60°C 내지 약 130°C에서, 바람직하게는 약 105°C 및 약 800 내지 약 900 mBar에서 증류하는 것인 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 반응 물질을 바람직하게는 약 25°C 미만으로 냉각시키는 단계;
- b) 임의로 반응 물질에 역용매를 첨가하는 단계;
- c) 임의로 반응 물질을 약 0 내지 약 5°C로 추가로 냉각시키는 단계 및
- d) 임의로 화학식 A의 화합물을 단리하는 단계

인 후속 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 역용매가 펜탄, 헥산, 시클로헥산, 헵탄 및 그의 증류 분획, 바람직하게는 n-헵탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 화학식 A의 화합물을 단리하는 것이, 화학식 A의 화합물을 여과하고, 여과물을 역용매로 세척하고, 임의로 여과물을 건조시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

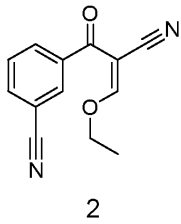
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 바람직하게는 아세트산 무수물, 프로피온산 무수물, 부티르산 무수물, 아세트산 프로피온산 무수물 및 아세트산 부티르산 무수물, 보다 바람직하게는 아세트산 무수물로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 산 무수물을 반응 물질에 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 방법에 의해 수득되는 생성물.

청구항 13

화합물 2 또는 그의 염 또는 용매화물.



청구항 14

3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성에서의 중간체 화합물로서의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 방법에 의해 수득되는 생성물 또는 제13항의 화합물의 용도.

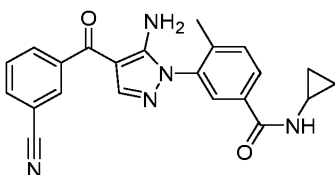
발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 화합물 3-[2-시아노-2-(에톡시메틸리덴)아세틸]벤조니트릴 및 그의 염 및 용매화물, 알콕시메틸리덴 유도체의 신규한 제조 방법 및 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성에 있어서의 그의 용도를 개시한다.

배경기술

[0002] 화합물 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드는 사이토카인 억제 활성을 갖는 다양한 다른 피라졸계 및 이미다졸계 화합물 중에서 최초로 국제 특허 출원 W02005/009973에 개시되었다. W02005/009973에는 이러한 화합물이, 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하는, p38 키나아제, 특히 p38 α 및 β 키나아제와 연관된 병을 치료하는 데 사용될 수 있음이 개시되어 있다. W02005/009973에는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드가 하나의 이러한 신규한 피라졸계 p38 키나아제 억제제로서 개시되어 있다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드는 하기 화학 구조를 갖는다:



[0003]

[0004] W02005/009973에는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 제조하는 방법이 기술되어 있다. 그러나, 상기 방법은 상업적 규모의 제조를 염두에 두고 설계된 것은 아니었다. 결과적으로, 이전에 개시된 합성을 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 상업적 규모의 제조에 적합하지 않게 만드는 여러 문제점이 존재한다. 이러한 문제점은 유해한 또는 위험한 부산물의 생성, 미흡한 반응 제어, 예를 들어 고도 발열 반응 열역학 또는 과도한 동역학으로 인한 것, 복잡한 폐기물 스트림 관리, 복잡한 정제 절차, 허용 불가능한 정도로 불순한 생성물 및 낮은 수율을 포함한다.

[0005] 현재까지, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의, 상업적 규모에 적합하면서도 단순한 제조 방법은 존재하지 않는다. 그러므로 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드 및 유용한 중간체 화합물의, 상업적 규모에 적합하면서도 효율적인 제조 방법을 제공하는 것에 대한 충족되지 않은 욕구가 존재한다.

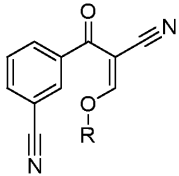
발명의 내용

[0006] 발명의 요약

[0007] 본 발명은

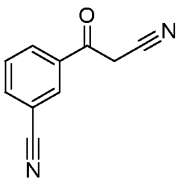
[0008] a) 하기 화합물 1을 트리알킬 오르토포르메이트와 반응시켜 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공하는 단계

[0009] 를 포함하는, 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다:



화학식 A

[0010]



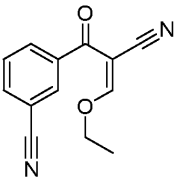
1

[0011]

[0012] 여기서, R은 트리알킬 오르토포르메이트의 알킬 모이어티이다.

[0013] 본 발명은 상기 방법에 의해 수득되는 생성물을 추가로 제공한다.

[0014] 본 발명은 하기 화합물 2 또는 그의 염 또는 용매화물을 추가로 제공한다:



2

[0015]

[0016] 본 발명은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성에서의 중간체 화합물로서의, 상기 방법에 의해 수득되는 생성물 또는 화합물 2의 용도를 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0017] 본원에 기술된 실시양태의 특정한 측면은 본 발명을 설명하되 제한하지는 않도록 의도된 도면을 참조하여 보다 명확하게 이해될 수 있으며, 여기서

도 1은 본 발명에 따라 화합물 1을 화학식 A의 화합물로 전환하기 위한 예시적인 방법을 보여주는 도면이다.

도 2는 본 발명에 따라 화합물 4를 화합물 3으로 전환하기 위한 예시적인 방법을 보여주는 도면이다. 화합물 4를 먼저 디아조늄 염으로 전환하고, 이어서 히드라질 술폰아이트 복합체로 전환하고, 이를 후속적으로 가수분해하여 화합물 3을 제공한다.

도 3은 본 발명에 따라 화합물 3 및 화학식 A의 화합물로부터 화합물 5를 제조하기 위한 예시적인 방법을 보여주는 도면이다.

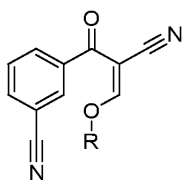
도 4는 본 발명에 따라 화합물 5를 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드로 전환하기 위한 예시적인 방법을 보여주는 도면이다.

도 5는 본 발명에 따라 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 전체

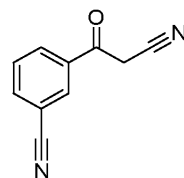
합성을 위한 예시적인 방법을 보여주는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 발명은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 제조에 유용한 방법 및 중간체 화합물을 제공한다. 기술된 방법은, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 제공하기 위해, 본원에 기술되지 않은 다른 단계 및 방법과 조합될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 하기에 기술되는 방법들은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 위한 완전한 합성 경로를 제공하도록 조합될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0019] 본원에서 화학식 A, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 화합물과 같은 특정한 화합물이 언급되는 경우에, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 그의 염 및 용매화물이 본 발명의 범위 내에 있도록 의도됨을 이해할 것이다.
- [0020] 본 발명의 임의의 측면에 있어서 출발 재료는 임의의 공급원일 수 있다. 예를 들어, 출발 재료는 이전 반응으로부터 유래된 조절 생성물일 수 있거나, 출발 재료는 상업적으로 수득된 또는 이전 반응으로부터 유래된 조절 생성물의 정제를 통해 수득된 순수한 생성물일 수 있다.
- [0021] 기술된 모든 합성 단계에 있어서, 통상적인 후처리 후에, 조절 생성물은, 필요하다면, 통상적인 정제 방법, 예컨대 크로마토그래피, 연화, 결정화 또는 분취용 HPLC에 의해 정제될 수 있다.
- [0022] 본 발명의 방법은 바람직하게는 재료의 대규모 제조 (5 kg 초과)에 사용된다.
- [0023] 본원에 사용된 바와 같은, 순수한 또는 매우 순수한은, 재료의 80 wt% 초과, 또는 90 wt% 초과, 바람직하게는 95 wt% 초과, 예를 들어 98 wt% 초과를 의미한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 순도의 결정 방법을 알고 있을 것이다. 예를 들어, 순도는 HPLC, 예컨대 분석 (%w/w) 또는 면적 퍼센트 (면적%)에 의해 결정될 수 있으며, 전형적으로 수계 이동상 및 메탄올 또는 아세토니트릴을 사용하는 역상 크로마토그래피의 사용을 필요로 한다.
- [0024] 본 발명에 따른 방법에서 한 성분을 또 다른 성분에 첨가하는 단계가 언급되는 경우에, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 어느 한 성분을 다른 성분에 첨가하는 것이 본 발명의 범위 내에 있도록 의도됨을 이해할 것이다.
- [0025] 본 발명에 따라, 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물은
- [0026] a) 하기 화합물 1을 트리알킬 오르토포르메이트와 반응시켜 하기 화학식 A의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공하는 단계
- [0027] 를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

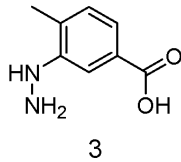


화학식 A



1

- [0028]
- [0029]
- [0030] 여기서, R은 트리알킬 오르토포르메이트의 알킬 모이어티이다.
- [0031] 화학식 A의 화합물은 반응 물질로부터 단리될 수 있거나, 조절 생성물이, 예를 들어 용액 상태로, 후속 반응에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 조절 생성물은, 하기에 상세히 기술되는, 화학식 A의 화합물과 화합물 3의 반응에서 사용될 수 있다.

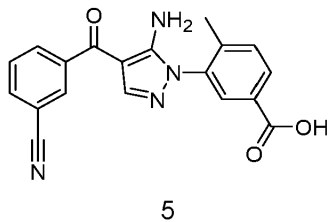


(3-히드라지노-4-메틸-벤조산)

[0032]

[0033]

본 발명에 따라 화학식 A의 알콕시메틸리텐은 화합물 1을 트리알킬 오르토포르메이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 A에 따른 화합물은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 제조에 있어서 유용한 중간체 화합물이다. 화학식 A의 화합물과 화합물 3의 고리화에 의해 주요 피라졸 중간체 화합물 5 및 알콜 부산물이 생성된다.



(3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-1H-피라졸-1-일]-4-메틸벤조산)

[0034]

[0035]

화합물 5와 유사한 피라졸을 제공하는 이전 방법, 예컨대 W02005/009973에 개시된 방법에 의해, 아닐린과 같은 유해한 부산물이 생성된다는 것이 밝혀졌다. 화학식 A의 알콕시메틸리텐을 제조하기 위해 트리알킬 오르토포르메이트를 사용함으로써, 화학식 A의 화합물과 화합물 3의 후속 고리화에 의해, 안전성 면에서 바람직한 부산물인 알콜이 제거된다.

[0036]

화합물 5와 유사한 피라졸을 제공하기 위한 이전 방법의 추가적인 문제점은 고리화 반응의 제어이다. 피라졸을 제조하기 위한, W02005/009973에 개시된 고리화 반응은 상기 반응을 상업적 규모의 제조에 적합하지 않게 만들 수 있는 급격한 발열 반응 프로파일을 포함한다는 것이 밝혀졌다. 본 발명은 제어가 용이하면서도 급격한 발열 반응 프로파일과 연관된 안전성 문제를 회피하는, 보다 느린 속도의 반응을 제공함으로써 이러한 문제점을 해결한다. 또한, 보다 느린 반응 속도는 반응의 향상된 제어를 제공하고 불순물의 생성을 저감시키기 때문에 바람직하다.

[0037]

그러므로 본 발명은 주요 중간체 화합물 5 및 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 상업적 규모로 안전하게 제조할 수 있게 한다.

[0038]

화학식 A의 화합물을 제공하기 위해 화합물 1을 트리알킬 오르토포르메이트와 반응시키는 것은

[0039]

a) 화합물 1을 비양성자성 용매에 첨가하는 단계;

[0040]

b) 임의로 유기 산 무수물을 반응 물질에 첨가하는 단계;

[0041]

c) 반응 물질을 증류하는 단계;

[0042]

d) 증류 동안에 반응 물질에 트리알킬 오르토포르메이트를 첨가하여 화학식 A의 화합물을 제공하는 단계;

[0043]

e) 임의로 반응 물질을 바람직하게는 약 25°C 미만으로 냉각시키는 단계;

[0044]

f) 임의로 반응 물질에 역용매를 첨가하는 단계;

[0045]

g) 임의로 반응 물질을 약 0 내지 약 5°C로 추가로 냉각시키는 단계;

[0046]

h) 임의로 화학식 A의 화합물을 여과하는 단계,

[0047]

i) 임의로 여과물을 역용매로 세척하는 단계; 및

[0048]

j) 임의로 여과물을 건조시키는 단계

[0049]

중 하나 이상 또는 모두를 포함할 수 있다.

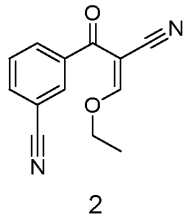
[0050] 한 실시양태에서, 화학식 A의 화합물을 단리하는 것은 상기에 기술된 단계 (h)-(j)를 포함한다.

[0051] 화합물 1과 트리알킬 오르토포르메이트의 반응에 의해 알콜 부산물이 생성될 수 있다. 알콜 부산물은 반응에 사용되는 트리알킬 오르토포르메이트로부터 예측될 수 있으며, 예를 들어 트리에틸 오르토포르메이트에 의해서는 에탄올이 부산물 알콜로서 생성될 수 있다. 트리알킬 오르토포르메이트와 화합물 1의 반응 동안에 알콜 부산물을 제거하는 것이 바람직하다. 알콜 부산물의 제거는 화합물 2로의 반응 전환을 용이하게 한다. 알콜 부산물의 제거는 개선된 수율을 허용한다는 것이 밝혀졌다. 한 실시양태에서, 알콜 부산물의 제거는 비양성자성 용매의 존재 하에 화합물 1을 함유하는 반응 물질을 증류하고 증류 동안에 반응 물질에 트리알킬 오르토포르메이트를 첨가함으로써 달성된다. 또 다른 실시양태에서, 알콜 부산물의 제거는 유기 산 무수물, 예컨대 아세트산 무수물을 반응 물질에 첨가함으로써 달성된다. 이러한 실시양태들은 더욱 개선된 수율을 허용하도록 알콜 부산물의 제거를 더욱 향상시키기 위해 조합될 수 있다.

[0052] 유기 산 무수물은 동일한 산소 원자에 결합된 두 개의 아실 기, 즉 아실-O-아실로 이루어진 화합물이다. 각각 동일한 및 상이한 아실 기를 갖는 대칭적 및 혼합된 무수물이 본원에서 고려된다. 유기 산 무수물은 아세트산 무수물, 프로피온산 무수물, 부티르산 무수물, 아세트산 프로피온산 무수물 및 아세트산 부티르산 무수물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 바람직하게는 아세트산 무수물이다.

[0053] 트리알킬 오르토포르메이트는 선형 또는 분지형 C1-C5 트리알킬 오르토포르메이트일 수 있으며, 이 경우에 R은 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬일 수 있다. 트리알킬 오르토포르메이트는 트리메틸 오르토포르메이트, 트리에틸 오르토포르메이트, 트리프로필 오르토포르메이트, 트리부틸 오르토포르메이트 및 트리헥실 오르토포르메이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0054] 트리알킬 오르토포르메이트는 트리에틸 오르토포르메이트일 수 있고, 이 경우에 화학식 A는 하기 화합물 2이다.



[0055] (3-[2-시아노-2-(에톡시메틸리렌)아세틸]벤조니트릴)

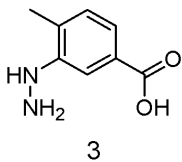
[0056] 트리알킬 오르토포르메이트, 예컨대 트리에틸 오르토포르메이트와 화합물 1의 반응에 의해 알콜, 예컨대 에탄올이 부산물로서 생성될 수 있다. 이러한 반응에서 에탄올은 바람직한 부산물인데, 왜냐하면 그것은 고휘발성이고 톨루엔 및 시클로헥산과 같은 특정한 용매와 공비 혼합물을 형성하여, 그의 제거 및 화학식 A의 화합물의 정제를 용이하게 하기 때문이다. 트리에틸 오르토포르메이트의 사용은 종래의 방법에 비해 개선된 수율로 이어진다.

[0057] 또한, 트리에틸 오르토포르메이트는 바람직한 시약인데, 왜냐하면 화합물 2와 화합물 3의 후속 고리화에 의해 주요 피라졸 중간체 화합물 5 및 부산물로서 에탄올이 생성되기 때문이다. 에탄올은 바람직한 부산물인데, 왜냐하면 그것은 고휘발성이어서, 그의 제거 및 화합물 5의 정제를 용이하게 하기 때문이다. 화합물 2의 사용은 종래의 방법에 비해 개선된 수율로 이어진다. 에탄올은 또한 생성물의 오염이 발생하는 경우에 허용 가능한 독성학적 프로파일을 보유한다.

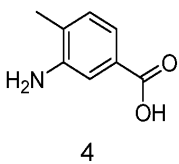
[0058] 비양성자성 용매는 수소 결합 공여체가 아닌 용매이다. 비양성자성 용매는 톨루엔, 시클로헥산 및 크실렌으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 트리알킬 오르토포르메이트, 예컨대 트리에틸 오르토포르메이트와 화합물 1의 반응에 의해 알콜, 예컨대 에탄올이 부산물로서 생성될 수 있다. 비양성자성 용매는 바람직하게는 알콜 부산물과 공비 혼합물을 형성한다. 이로 인해 알콜 부산물의 제거 및 화학식 A의 화합물의 정제가 용이하게 된다. 알콜 부산물은 반응에 사용되는 트리알킬 오르토포르메이트로부터 예측될 수 있고, 예를 들어 트리에틸 오르토포르메이트에 의해서는 에탄올이 부산물 알콜로서 생성될 수 있기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 부산물 알콜과 공비 혼합물을 형성하는 적절한 비양성자성 용매를 선택할 수 있을 것이다. 바람직하게는 비양성자성 용매는, 특히 트리에틸 오르토포르메이트가 사용되는 경우에, 톨루엔 또는 시클로헥산이다. 톨루엔 및 시클로헥산은 에탄올과 공비 혼합물을 형성하는 것으로 공지되어 있다. 본 발명자들은 공비 혼합물의 형성은 에탄올의 제거 및 화합물 2의 정제를 용이하게 한다는 것을 밝혀냈다. 더욱이, 알콜 부산물의 제거는 화합

물 2로의 반응 전환을 용이하게 한다. 바람직하게는 비양성자성 용매는 톨루엔이다.

- [0059] 반응 물질을 증류하는 단계는 반응 물질을 약 60℃ 내지 약 130℃에서 진공 하에서, 예컨대 약 500 mBar 내지 약 1 Bar에서 증류하는 것을 포함할 수 있다. 바람직하게는 반응 물질을 약 105℃ 및 약 800 내지 약 900 mBar에서 증류한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 증류에 적절한 조건을 선택할 수 있고 본 발명에서 증류는 환류를 포함함을 이해할 것이다.
- [0060] 본원에서 사용된 바와 같은, 역용매는 화학식 A의 화합물이 불용성 또는 난용성인, 예를 들어 5 wt% 미만, 또는 1 wt% 미만, 또는 심지어 0.1 wt% 미만으로 용해성인 용매이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 주어진 화학식 A의 화합물에 대한 적절한 역용매를 선택할 수 있을 것이라는 것을 이해할 것이다. 역용매는 펜탄, 헥산, 시클로헥산, 헵탄 및 그의 증류 분획으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 그의 모든 이성질체는 본 발명의 범위 내에 있도록 의도된다. 바람직하게는 역용매는 n-헵탄이다.
- [0061] 본 발명에 따라, 생성물이 상기에 기술된 방법에 의해 수득될 수 있다.
- [0062] 본 발명에 따라, 화합물 2인, 3-[2-시아노-2-(에톡시메틸렌)아세틸]벤조니트릴 또는 그의 염 또는 용매화물이 제공된다.
- [0063] 본 발명은, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성에서의 중간체 화합물로서의, 상기 방법에 의해 수득되는 생성물 또는 화합물 2의 용도를 추가로 제공한다.
- [0064] 본 발명에 따라, 하기 화합물 3 또는 그의 염 또는 용매화물은
- [0065] a) 하기 화합물 4를 무기 산과 혼합하는 단계;
- [0066] b) 니트라이트 염 또는 유기 니트라이트 유도체를 반응 물질에 첨가하여 디아조늄 염을 형성하는 단계;
- [0067] c) 황-함유 환원제를 반응 물질에 첨가하여 히드라질 황 복합체, 예컨대 히드라질 술파이트 복합체를 형성하는 단계;
- [0068] d) 히드라질 황 복합체를 가수분해하여 하기 화합물 3을 제공하는 단계; 및
- [0069] e) 임의로 하기 화합물 3 또는 그의 염 또는 용매화물을 단리하는 단계
- [0070] 를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0071]



[0072]

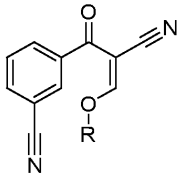
- [0073] 화합물 3을 반응 물질로부터 단리할 수 있다. 예를 들어, 조질 생성물을 정제하여, 하기에 상세히 기술되는, 화학식 A의 화합물과 화합물 3의 반응에 사용될 수 있는 순수한 형태의 화합물 3을 제조할 수 있다.
- [0074] 한 실시양태에서, 화합물 3을 단리하는 것은 화합물 3을 여과하고, 여과물을 물로 세척하고, 임의로 여과물을 건조시키는 것을 포함한다.
- [0075] 여과 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예시적인 방법은 여과 건조 장치, 원심 여과 및 멤브레인 여과를 포함한다.
- [0076] 본 발명에 따라, 화합물 4를 화합물 3으로 전환하기 위해, 니트라이트 염 또는 유기 니트라이트 유도체를 사용하여 디아조늄 염을 형성한 후에, 후속적으로 황-함유 환원제를 사용하여 디아조늄 염을 환원시켜, 히드라질 황 복합체, 예컨대 히드라질 술파이트 복합체를 형성한다. 히드라질 황 복합체를 가수분해하여 화합물 3을 제공한다. 화합물 3은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성에 있

어서 주요 중간체 화합물이다. 이전의 이용 가능한, 화합물 3을 제조하는 방법은 너무 복잡하고 비용이 많이 들어서 규모 확대에 적합하지 않다는 것이 밝혀졌다. 그러므로 상업적 규모에 적합한 화합물 3을 제조하는 방법을 제공하는 것에 대한 충족되지 않은 욕구가 존재한다.

- [0077] 니트라이트 염, 예컨대 아질산나트륨 및 유기 니트라이트 유도체, 예컨대 알킬 니트라이트는 상업적 규모의 사용에 적합하다. 니트라이트 염은 용이하게 입수 가능한 시약이며, 최종 생성물의 오염이 발생한 경우에 허용 가능한 독성학적 프로파일을 갖는다.
- [0078] 아닐린 유도체를 히드라진 유도체로 전환하는 몇몇 이전 방법, 예컨대 트리페닐포스핀을 이용하는 방법은 그 방법의 폐기물 스트림의 취급의 복잡성 때문에 상업적 규모에 적합하지 않다. 예를 들어, 인-함유 폐기물의 부정적인 영향, 예컨대 부영양화는 종종 문서화되어 있다. 본 발명은 화합물 3을 제공하기 위해 인-함유 시약의 사용을 필요로 하지 않는 방법을 제공함으로써 이러한 문제점을 해결한다.
- [0079] 본 발명자들은 또한 아닐린 유도체를 히드라진 유도체로 전환하는 이전 방법은 허용 가능하게 순수한 생성물을 제공하기 위해 복잡한 단리 및 정제 단계를 필요로 한다는 것을 밝혀냈다. 이러한 비효율성은 원하는 생성물의 수율을 감소시킨다고 생각된다. 황-함유 환원제, 예컨대 아황산나트륨, 및 니트라이트 염 또는 유기 니트라이트 유도체, 예컨대 아질산나트륨의 사용은 상업적 규모로 관리될 수 있는 폐기물 스트림을 생성하는 화합물 3의 용이한 합성을 제공한다. 또한, 본 발명에 따른 방법에 의해서는 효과적으로 제거되는 부산물이 생성되어 높은 순도의 생성물이 생성된다는 것이 밝혀졌다.
- [0080] 화합물 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 이전 합성에서는, 화합물 4를 화합물 3으로 전환하는 데 염화제일주석을 사용하였다. 그러나, 염화제일주석의 사용은 허용 가능한 생성물을 제공하기 위해 제거되어야 하는 주석-함유 불순물에 의한 오염을 초래한다는 것이 밝혀졌다. 주석-함유 불순물의 제거는 실리카겔 상에서의 여과를 포함하는 여러 방법을 통해 수행될 수 있다. 그러나, 추가적인 정제 단계는 생성물 수율의 감소로 이어진다는 것이 밝혀졌다. 본원에서 청구된 방법은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성 전체에 걸쳐 염화제일주석을 사용하지 않는 것을 허용하여, 주석-함유 불순물이 최종 생성물을 오염시킬 위험을 없앤다. 저감된 오염 및 개선된 생성물 안전성 면에서의 혜택 외에도, 본원에서 청구된 방법은, 예를 들어 이전 합성에서 사용된 추가적인 정제 단계로 인한, 생성물 손실을 저감시킴으로써 개선된 수율을 허용한다.
- [0081] 화합물 3 또는 그의 염 또는 용매화물은
- [0082] a) 화합물 4를 무기 산과 혼합하는 단계;
- [0083] b) 임의로 반응 물질을 바람직하게는 약 10°C 미만으로 냉각시키는 단계;
- [0084] c) 바람직하게는 약 10°C 미만의 온도에서, 니트라이트 염 또는 유기 니트라이트 유도체를 반응 물질에 첨가하여 디아조늄 염을 형성하는 단계;
- [0085] d) 바람직하게는 약 10°C 미만의 온도에서, 황-함유 환원제를 반응 물질에 첨가하는 단계;
- [0086] e) 임의로 반응 물질을 바람직하게는 약 50°C 초과, 보다 바람직하게는 약 60°C로 가열하는 단계;
- [0087] f) 임의로 반응 물질을 약 60°C 초과, 바람직하게는 약 80°C로 추가로 가열하는 단계;
- [0088] g) 바람직하게는 무기 산을 반응 물질에 첨가함으로써, 히드라질 황 복합체를 가수분해하여 화합물 3을 제공하는 단계;
- [0089] h) 임의로 반응 물질을 바람직하게는 약 30°C 미만, 바람직하게는 약 20 내지 약 30°C, 보다 바람직하게는 약 25°C로 냉각시키는 단계;
- [0090] i) 임의로 반응 물질의 pH를 약 5 내지 약 7, 바람직하게는 약 5.6 내지 약 5.8로 조정하는 단계;
- [0091] j) 임의로 화합물 3을 여과하는 단계;
- [0092] k) 임의로 여과물을 물로 세척하는 단계;
- [0093] l) 임의로 여과물을 건조시키는 단계;
- [0094] m) 임의로 건조된 여과물을 물에 재슬러리화 (혼합)하는 단계;
- [0095] n) 임의로 화합물 3을 단리하는 단계;

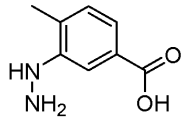
- [0096] o) 임의로 화합물 3을 물로 세척하는 단계; 및
- [0097] p) 임의로 화합물 3을 건조시키는 단계
- [0098] 중 하나 이상 또는 모두를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0099] 무기 산은 HCl, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HBF₄ 및 HBr로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 무기 산은 HCl이다.
- [0100] 상기 반응에서, 화합물 4를 니트라이트 공급원과 반응시켜 디아조늄 염을 형성한다. 니트라이트 공급원은 니트레이트 염 또는 유기 니트라이트 유도체이다.
- [0101] 니트라이트 염은 알칼리 금속 니트라이트 염, 알칼리 토금속 니트라이트 염 및 아질산염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 예시적인 알칼리 금속 니트라이트 염은 아질산리튬, 아질산나트륨 및 아질산칼륨을 포함한다. 예시적인 알칼리 토금속 니트라이트 염은 아질산마그네슘 및 아질산칼슘을 포함한다.
- [0102] 유기 니트라이트 유도체는 화학식 R-ONO를 갖는 유기 화합물이다. 유기 니트라이트 유도체는 알킬 니트라이트, 예컨대 선형 또는 분지형 C1-C5 니트라이트일 수 있다. 유기 니트라이트 유도체는 에틸 니트라이트, 프로필 니트라이트, 부틸 니트라이트 및 펜틸 니트라이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0103] 바람직하게는 니트라이트 공급원은 아질산나트륨이다.
- [0104] 황-함유 환원제는 술포아이트 염, 비술포아이트 염 및 디티오나이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 예시적인 술포아이트 염은 알칼리 금속 술포아이트 염, 예컨대 아황산리튬, 아황산나트륨 및 아황산칼륨; 알칼리 토금속 술포아이트 염, 예컨대 아황산마그네슘 및 아황산칼슘; 및 아황산염을 포함한다. 예시적인 비술포아이트 염은 알칼리 금속 비술포아이트 염, 예컨대 중아황산나트륨 및 중아황산칼슘; 및 알칼리 토금속 비술포아이트 염, 예컨대 중아황산칼슘을 포함한다. 예시적인 디티오나이트 염은 아디티온산나트륨이다.
- [0105] 바람직하게는 황-함유 환원제는 아황산나트륨이다.
- [0106] 한 실시양태에서, 화합물 3을 제공하기 위해 히드라질 황 복합체를 가수분해한 후에, 반응 물질의 pH를 약 5 내지 약 7, 바람직하게는 약 5.6 내지 약 5.8로 조정한다. 이론에 얽매이기를 바라는 것은 아니지만, 이러한 단계에 의해 특정한 바람직하지 않은 염 부산물의 생성이 억제되어 보다 높은 순도의 생성물이 생성된다고 생각된다.
- [0107] 한 실시양태에서, 황-함유 환원제를 반응 물질에 첨가한 후에, 반응 물질을 바람직하게는 약 50°C 초과, 보다 바람직하게는 약 60°C로 가열한다. 반응 물질을 후속적으로 약 60°C 초과, 바람직하게는 약 80°C로 추가로 가열할 수 있다. 반응 물질을 후속적으로 바람직하게는 약 30°C 미만, 바람직하게는 약 20 내지 약 30°C, 보다 바람직하게는 약 25°C로 냉각시킬 수 있다. 화합물 3을 단리하기 전에, 예컨대 반응 물질의 pH를 조정하기 전에, 반응 물질을 약 20 내지 약 30°C로 냉각시키면 생성물 순도가 개선된다는 것이 밝혀졌다. 이론에 얽매이기를 바라는 것은 아니지만, 이러한 단계에 의해 특정한 바람직하지 않은 염 부산물의 생성이 억제되어 보다 높은 순도의 생성물이 생성된다고 생각된다.
- [0108] 한 실시양태에서, 조질 여과물을 물에 재슬러리화 (혼합)하고, 이어서 화합물 3을 단리하고, 물로 세척하고, 임의로 건조시킨다. 이러한 실시양태에서, 화합물 3을 단리하는 것은 화합물 3을 여과하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명자들은 이러한 추가적인 처리 단계에 의해 염 부산물과 같은 불순물의 제거가 현저하게 개선되어 보다 높은 순도의 생성물이 생성된다는 것을 밝혀냈다.
- [0109] 본 발명에 따라, 생성물이 상기-기술된 방법에 의해 수득될 수 있다.
- [0110] 본 발명은 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성에서의 중간체 화합물로서의, 상기 방법에 의해 수득되는 생성물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0111] 본 발명에 따라, 화합물은
- [0112] a) 하기 화학식 A의 화합물을 하기 화합물 3과 반응시켜 하기 화합물 5 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공하는 단계

[0113] 를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



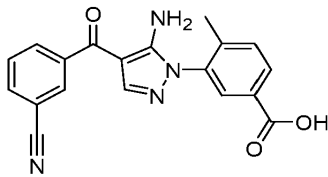
화학식 A

[0114]



3

[0115]



5

[0116]

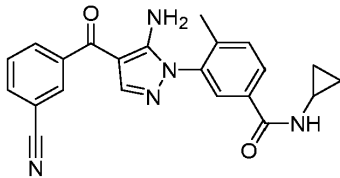
[0117] 여기서, R은 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬이다.

[0118] 상기 방법은

[0119] b) 화합물 5 또는 그의 염 또는 용매화물을 단리하는 단계; 및

[0120] c) 화합물 5를 시클로프로필아민과 반응시켜 하기 화합물 6 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공하는 단계

[0121] 중 하나 또는 둘 다를 추가로 포함할 수 있다:



6

(3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드)

[0122]

[0123] 한 실시양태에서, 화합물 5를 단리하는 것은 화합물 5를 여과하고, 여과물을 물로 세척하고, 여과물을 건조시키는 것을 포함한다. 화합물 5를 단리하는 것은 여과물을 물로 세척한 후에 여과물을 메탄올로 세척하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0124] 화학식 A의 화합물은 임의의 공급원으로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 재료는 이전 반응으로부터 유래된 조질 생성물일 수 있거나, 재료는 상업적으로 획득된 또는 이전 반응으로부터 유래된 조질 생성물의 정제를 통해 획득된 순수한 생성물일 수 있다. 조질 생성물과 순수한 생성물의 혼합물도 고려된다. 예를 들어, 화학식 A의 공급원은 상기에 기술된 바와 같은 화합물 1과 트리알킬 오르토포르메이트의 반응으로부터 유래된 조질 생성물일 수 있거나, 공급원은 순수한 형태의 화학식 A일 수 있다. 통상의 기술자는 추가의 반응에 사용하기 위한, 예를 들어 단일 반응기 합성 또는 원격 합성에 사용하기 위한, 이전 반응의 조질 생성물을 획득하는 적절한 수단을 알 것임을 이해할 것이다.

[0125] 화합물 3의 공급원은 순수한 형태의 화합물 3일 수 있다. 한 실시양태에서, 화합물 3의 공급원은 칼 피셔(Karl Fischer) 적정에 의해 결정된 바와 같은 1% 미만의 물 함량을 갖는다. 화합물 3의 공급원은 상업적으로 획득될

수 있거나, 이전 반응으로부터 유래된, 예를 들어 상기에 기술된 바와 같은 화합물 4로부터 화합물 3으로의 전환으로부터 유래된, 조질 생성물의 정제를 통해 수득될 수 있다. 통상의 기술자는 조질 생성물을 추가의 반응에서 사용하기에 적합하도록 정제하기 위한 적절한 수단을 알 것임을 이해할 것이다.

- [0126] 본 발명에 따라, 화합물 5는 화학식 A의 화합물을 화합물 3과 반응시킴으로써 제조된다. 화합물 5는 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 제조에 있어서의 주요 중간체 화합물이다.
- [0127] 화학식 A의 화합물과 화합물 3의 고리화에 의해 주요 피라졸 중간체 화합물 5 및 알콜 부산물이 생성된다. 화합물 5와 유사한 피라졸을 제공하는 이전 방법, 예컨대 W02005/009973에 개시된 방법에 의해 아닐린과 같은 유해한 부산물이 생성된다는 것이 밝혀졌다. 화학식 A의 화합물과 화합물 3의 반응에 의해, 안전성 면에서 바람직한 부산물인 알콜이 제거된다.
- [0128] 화합물 5와 유사한 피라졸을 제공하기 위한 이전 방법의 추가적인 문제점은 고리화 반응의 제어이다. 피라졸을 제조하기 위한, W02005/009973에 개시된 고리화 반응은 상기 반응을 상업적 규모의 제조에 적합하지 않게 만들 수 있는 급격한 발열 반응 프로파일을 포함한다는 것이 밝혀졌다. 본 발명은 제어가 용이하면서도 급격한 발열 반응 프로파일과 연관된 안전성 문제를 회피하는, 보다 느린 속도의 반응을 제공함으로써 이러한 문제점을 해결한다. 또한, 보다 느린 반응 속도는 반응의 향상된 제어를 제공하고 불순물의 생성을 저감시키기 때문에 바람직하다.
- [0129] 그러므로, 본원에서 청구된 방법은 주요 중간체 화합물 5 및 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 상업적 규모로 안전하게 제조할 수 있게 한다.
- [0130] 한 실시양태에서, R은 C₂H₅일 수 있으며, 이 경우에 화학식 A는, 화합물 2인, 3-[2-시아노-2-(에톡시메틸리덴)아세틸]벤조니트릴이다.
- [0131] 화합물 2는 바람직한 시약인데, 왜냐하면 화합물 2와 화합물 3의 고리화에 의해 주요 피라졸 중간체 화합물 5 및 부산물로서 에탄올이 생성되기 때문이다. 에탄올은 바람직한 부산물인데, 왜냐하면 그것은 고휘발성이어서, 그의 제거 및 중간체 화합물 5의 정제를 용이하게 하기 때문이다. 이론에 얽매이기를 바라는 것은 아니지만, 화합물 2의 사용은 종래의 방법에 비해 개선된 수율로 이어진다고 생각된다. 에탄올은 또한 생성물의 오염이 발생하는 경우에 허용 가능한 독성학적 프로파일을 보유한다.
- [0132] 화합물 5는
- [0133] a) 극성 비양성자성 용매 중에서, 임의로 무수 조건 하에서, 임의로 약 90°C 초과 온도에서, 바람직하게는 약 105°C에서, 화학식 A의 화합물을 화합물 3에 첨가하여 화합물 5 또는 그의 염 또는 용매화물을 제공하는 단계;
- [0134] b) 임의로 반응 물질을 바람직하게는 약 70°C 미만, 보다 바람직하게는 약 60°C로 냉각시키는 단계;
- [0135] c) 임의로 물을 반응 물질에 첨가하는 단계;
- [0136] d) 임의로 반응 물질을 바람직하게는 약 30°C 미만, 보다 바람직하게는 약 20°C로 추가로 냉각시키는 단계;
- [0137] e) 임의로 화합물 5를 여과하는 단계;
- [0138] f) 임의로 여과물을 물로 세척하는 단계;
- [0139] g) 임의로 여과물을 메탄올로 세척하는 단계; 및
- [0140] h) 임의로 여과물을 건조시키는 단계
- [0141] 중 하나 이상 또는 모두를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있고, 여기서, R은 선형 또는 분지형 C₁-C₅ 알킬이다.
- [0142] 상기 방법은 화합물 5와 시클로프로필아민을 반응시켜 화합물 6을 제공하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 화합물 5를 시클로프로필아민과 반응시켜 화합물 6을 제공하는 것은
- [0143] a) 화합물 5를 극성 비양성자성 용매에 첨가하는 단계;
- [0144] b) 상기 반응 물질을 바람직하게는 약 30°C 초과 온도, 보다 바람직하게는 약 40°C로 가열하는 단계;
- [0145] c) 임의로 커플링제를 극성 비양성자성 용매에 첨가하는 단계;

- [0146] d) 바람직하게는 CO₂를 제거하기 위해, 임의로 반응 용기를 퍼징하는 단계;
- [0147] e) 시클로프로필아민을 반응 물질에 첨가하는 단계;
- [0148] f) 반응 물질을 유지하여 화합물 6을 제공하는 단계;
- [0149] g) 임의로, 바람직하게는 약 30℃ 미만, 보다 바람직하게는 약 25℃로 냉각시키는 단계;
- [0150] h) 임의로 물을 반응 물질에 첨가하는 단계;
- [0151] i) 임의로 화합물 6을 여과하는 단계;
- [0152] j) 임의로 여과물을 물로 세척하는 단계; 및
- [0153] k) 임의로 여과물을 건조시키는 단계
- [0154] 중 하나 이상 또는 모두를 포함할 수 있다.
- [0155] 한 실시양태에서 상기에 기술된 단계 (i)-(k)를 포함하는, 화합물 6의 단리 후에, 화합물 6을 후속적으로 극성 비양성자성 용매/물 재결정화를 통해 재결정화할 수 있다. 본 발명자들은 이러한 재결정화 단계가 최종 생성물의 생성물 품질에 있어서 보다 우수한 일관성을 제공한다는 것을 밝혀냈다.
- [0156] 화학식 A와 화합물 3의 반응 및 화합물 5로부터 화합물 6으로의 후속 전환에 있어서, 극성 비양성자성 용매는 디메틸 술폭시드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드 및 N-메틸-2-피롤리돈으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 극성 비양성자성 용매는 디메틸 술폭시드이다. 디메틸 술폭시드는 용이하게 입수 가능하며 상업적 규모의 사용에 특히 적합하다.
- [0157] 한 실시양태에서, 사용될 수 있는 커플링제는 CDI, HOBt 및 HATU, 바람직하게는 CDI로 이루어진 군으로부터 선택된다. CDI를 사용하는 반응의 원자 경제성은 상이한 커플링제를 이용하는 유사한 반응보다 훨씬 우수하다. 또한, CDI는 용이하게 입수 가능하며 상업적 규모의 사용에 특히 적합하다.
- [0158] 본 발명에 따라, 생성물이 상기-기술된 방법에 의해 수득될 수 있다.
- [0159] 본 발명에 따라, 화합물 5인, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-1H-피라졸-1-일]-4-메틸벤조산 또는 그의 염 또는 용매화물이 제공된다.
- [0160] 본 발명은, 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드의 합성에서의 중간체 화합물로서의, 상기 방법에 의해 수득되는 생성물 또는 화합물 5의 용도를 추가로 제공한다.
- [0161] 본 발명은 이제, 첨부된 청구범위를 설명하되 제한하지는 않도록 의도된 하기 실시예를 참조하여 추가로 기술될 것이다.
- [0162] 실시예
- [0163] 실시예 1
- [0164] 본 방법은 화합물 1의 사용량 (1.0 eq)에 비례하여 기술된다.
- [0165] 아세트산 무수물 (2.0 eq)을 톨루엔 (4.5 vol) 중 3-(시아노아세틸)벤조니트릴 (화합물 1) (1.0 eq)의 혼합물에 첨가하고 105℃로 가열하였다. 약간의 환류가 달성될 때까지 압력을 천천히 800-900 mbar로 저하시켰다. 증류 동안에 트리에틸 오르토포스페이트 (1.5 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1 h 동안 후-교반하였다. 반응물을 25℃로 냉각시키고 생성물을 결정화하였다. n-헥산 (5 vol)을 0.5 h에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 5℃ 미만으로 추가로 냉각시키고 1 h 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, n-헥산 (2 x 2 vol)으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 3-[2-시아노-2-(에톡시메틸리덴)아세틸]벤조니트릴 (화합물 2)을 90% 수율로 98%의 순도 (HPLC, 면적%)의 적색 고체로서 수득하였다.
- [0166] 실시예 2
- [0167] 본 방법은 화합물 4의 사용량 (1.0 eq)에 비례하여 기술된다.
- [0168] 염산 (30%, 3.7 eq)을 물 (1.5 vol) 중 3-아미노-4-메틸벤조산 (화합물 4) (1.0 eq)의 현탁액에 첨가하였다. 현탁액을 10℃ 미만으로 냉각시키고 0.5 h 동안 교반하였다. 물 (0.85 vol) 중 아질산나트륨 (1.1 eq)의 용액을, 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 천천히 첨가하였다. 반응물을 0.5 h 동안 후-교반하였다. 냉각된 (< 5

℃), 물 (10 vol) 중 아황산나트륨 (4.9 eq)의 현탁액을, 온도를 15℃ 미만으로 유지하면서, 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 1 h 동안 후-교반하였다. 그 결과의 혼합물을 1 h 동안 60℃로 가열하였다. 염산 (30%, 7.2 eq)을 첨가하고 혼합물을 80℃에서 2 h 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시켰다. 수성 수산화나트륨 (33%)을 첨가하였다 (최종 pH: 5.6-5.8). 혼합물을 1 h 동안 후-교반하고, 여과하고, 물 (2 x 4 vol)로 세척하고 진공 하에 건조시켜 63% 수율로 87%의 순도 (HPLC, w/w%)의 3-히드라지노-4-메틸-벤조산 (화합물 3)을 수득하였다.

[0169] 여과 케이크를 25℃에서 1 h 동안 물 (6 vol)에 재슬러리화하였다. 혼합물을 여과하고, 물 (2 x 4 vol)로 세척하고 진공 하에 건조시켜 61% 수율로 96%의 순도 (HPLC, 면적%)의 3-히드라지노-4-메틸-벤조산 (화합물 3)을 수득하였다.

[0170] 실시예 3

[0171] 본 방법은 화합물 2의 사용량 (1.0 eq)에 비례하여 기술된다.

[0172] 디메틸 술폭시드 (4 vol) 중 3-[2-시아노-2-(에톡시메틸리덴)아세틸]벤조니트릴 (화합물 2) (1.0 eq)의 용액을 디메틸 술폭시드 (20 vol) 중 3-히드라지노-4-메틸-벤조산 (화합물 3) (1.2 eq)의 용액에 105℃에서 1.5 h 동안 첨가하였다. 반응물을 1 h 동안 후-교반하였다. 물 (24 vol)을 60℃에서 1 h에 걸쳐 첨가하고 혼합물을 후속적으로 20℃로 냉각시켰다. 혼합물을 1 h 동안 후-교반하고, 여과하고, 물 (2 vol)로 세척하고, 차가운 메탄올 (< 5℃, 2 x 4 vol)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-1H-피라졸-1-일]-4-메틸벤조산 (화합물 5)을 52% 수율로 98%의 순도 (HPLC, 면적%)의 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0173] 실시예 4

[0174] 본 방법은 화합물 2의 사용량 (1.0 eq)에 비례하여 기술된다.

[0175] 디메틸 술폭시드 (4 vol) 중 3-[2-시아노-2-(에톡시메틸리덴)아세틸]벤조니트릴 (화합물 2) (1.0 eq)의 용액을 디메틸 술폭시드 (20 vol) 중 3-히드라지노-4-메틸-벤조산 (화합물 3) (1.2 eq)의 용액에 105 ± 5℃에서 1.25 ± 0.25 h 동안 첨가하였다. 반응물을 대략 1 h 동안 후-교반하였다. 혼합물의 온도를 60 ± 5℃로 조정하였다. 물 (24 vol)을 60 ± 5℃에서 1 ± 0.25 h의 기간에 걸쳐 혼합물에 첨가하였다. 혼합물의 온도를 20 ± 5℃로 조정하였다. 혼합물을 1.5 ± 0.5 h 동안 후-교반하고 이어서 여과하였다. 여과물을 20 ± 5℃에서 물 (2 vol)과 혼합하고 이어서 여과하고 진공 하에 건조시켰다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-1H-피라졸-1-일]-4-메틸벤조산 (화합물 5)을 수득하였다.

[0176] 실시예 5

[0177] 본 방법은 화합물 5의 사용량 (1.0 eq)에 비례하여 기술된다.

[0178] DMSO (5 vol) 중 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI) (1.3 eq)을 40℃에서 DMSO (5 vol) 중 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-1H-피라졸-1-일]-4-메틸벤조산 (화합물 5) (1.0 eq)의 현탁액에 투입하였다. 반응물을 1 h 동안 후-교반하였다. 형성된 CO₂를 진공을 사용하여 제거하였다. DMSO (2 vol) 중 시클로프로필아민 (1.2 eq)을 40℃에서 1 h 동안 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시켰다. 물 (6 vol)을 0.5 h 동안 첨가하였다. 결정이 수득되지 않은 경우에, 물 (4 vol)을 0.25 h 동안 첨가하였다. 혼합물을 2 h 동안 후-교반하고, 여과하고, 물 (2 x 1 vol)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 91% 수율로 98%의 순도 (HPLC, 면적%)의 황색 고체로서 수득하였다.

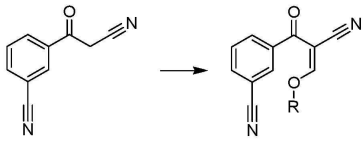
[0179] 실시예 6

[0180] 본 방법은 화합물 5의 사용량 (1.0 eq)에 비례하여 기술된다.

[0181] DMSO (6.5 vol) 중 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-1H-피라졸-1-일]-4-메틸벤조산 (화합물 5) (1.0 eq)의 현탁액을 40 ± 5℃에서 대략 0.5 h의 기간에 걸쳐 DMSO (5 vol) 중 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI) (1.3 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 1.25 ± 0.25 h 동안 후-교반하였다. 형성된 CO₂를 진공을 사용하여 제거하였다. 시클로프로필아민 (1.2 eq)을 40 ± 5℃에서 대략 0.5 h의 기간에 걸쳐 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 3 ± 1 h 동안 후-교반하였다. 혼합물의 온도를 30 ± 5℃로 조정하였다. 물 (16.8 vol)을 1.5 ± 0.5 h 동안 첨가하였다. 혼합물의 온도를 2.5 ± 0.5 h의 기간에 걸쳐 20 ± 5℃로 조정하였다. 혼합물을 8 h 동안 후-교반하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 물 (2 x 5 vol)로 세척하고, 진공 하에 건조시켰다. 3-[5-아미노-4-(3-시아노벤조일)-피라졸-1-일]-N-시클로프로필-4-메틸벤즈아미드를 수득하였다.

도면

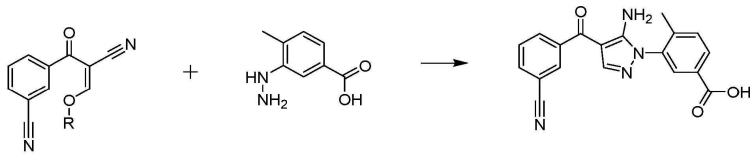
도면1



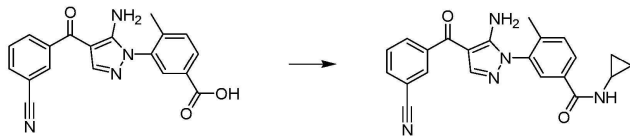
도면2



도면3



도면4



도면5

