



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0044652
(43) 공개일자 2019년04월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7008952
(22) 출원일자(국제) 2017년08월31일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년03월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/049589
(87) 국제공개번호 WO 2018/045157
국제공개일자 2018년03월08일
(30) 우선권주장
62/382,938 2016년09월02일 미국(US)

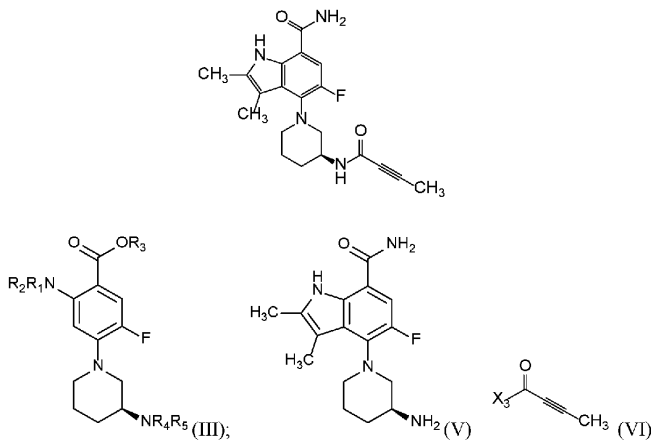
(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
(72) 발명자
판, 준영
미국 08903 뉴저지주 뉴 브런즈워 스킵 드라이브 1 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내
갱, 썬
미국 08903 뉴저지주 뉴 브런즈워 스킵 드라이브 1 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **인돌 카르복스아미드 화합물을 제조하는 방법**

(57) 요약

화학식 (III)의 화합물을 제조하는 단계; 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 단계; 및 화학식 (V)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물과 반응시켜 (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드를 제공하는 단계를 포함하는, (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드를 제조하는 방법이 개시된다.



(72) 발명자

스트로트만, 네일 에이.

미국 08822 뉴저지주 플레밍턴 스미스 로드 10

보로비카, 알리나

미국 08903 뉴저지주 뉴 브런즈윅 스킵 드라이브 1
브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

스티븐스, 제이슨 마이클

미국 08903 뉴저지주 뉴 브런즈윅 스킵 드라이브 1
브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

스클리아르, 디미트리

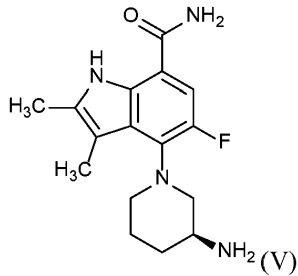
미국 08903 뉴저지주 뉴 브런즈윅 스킵 드라이브 1
브리스톨-마이어드 스킵 컴퍼니 내

명세서

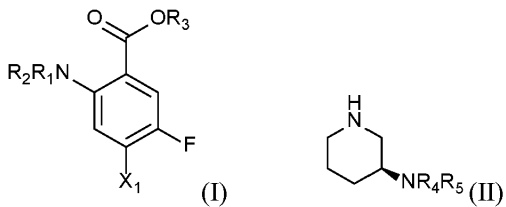
청구범위

청구항 1

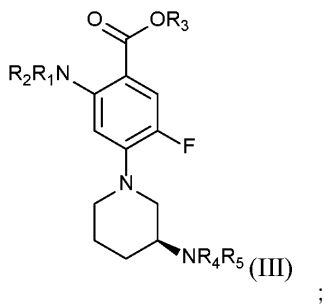
화학식 (V)의 화합물을 제조하는 방법이며:



(a) 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 반응시켜:



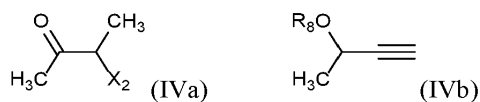
화학식 (III)의 화합물을 제공하는 단계:



및

(b) 상기 화학식 (III)의 화합물을, 임의의 순서로 단계 (b1), (b2), 및 (b3):

(b1) 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과의 반응에 의해 인돌 기를 형성하는 단계:



(b2) 상기 -NR₄R₅ 기를 -NH₂로 전환시키는 단계;

(b3) 상기 -OR₃ 기를 -NH₂로 전환시키는 단계

에 의해 상기 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 단계를 포함하고; 여기서,

X₁은 할로, -NO₂, -OS(O)₂R, 또는 -N₂⁺이고;

X₂는 Cl, Br, I, -OH, -OS(O)₂R, 아실옥시, 또는 트리알킬실록시이고;

R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 벤질, 치환된 벤질, 4-메톡시페닐, 아실, -S(O)₂Ar, tert-부톡시카르보닐, 또는 벤질옥시카르보닐로부터 선택되고;

R₃은 H, C₁₋₈ 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 벤질, 4-메톡시벤질, 4-메톡시페닐, 아실, -SO₂R, tert-부톡시카르보닐, 또는 벤질옥시카르보닐로부터 선택되고;

R₈은 H, C₁₋₃ 알킬, 또는 아릴이고;

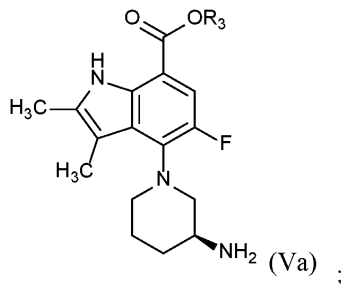
각각의 R은 독립적으로 C₁₋₃ 알킬 또는 아릴인

화학식 (V)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (b)에서,

상기 화학식 (III)의 화합물을 상기 화학식 (IVa)의 화합물 또는 상기 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키고 상기 -NR₄R₅ 기를 연속 또는 공동 순서로, 또는 둘 다로 -NH₂로 전환시켜 화학식 (Va)의 화합물을 제공하고



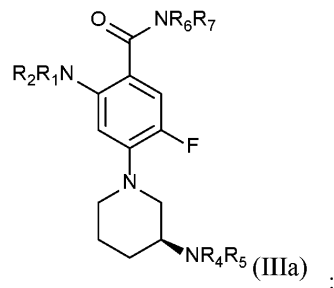
상기 화학식 (Va)의 화합물에 부착된 상기 -OR₃ 기를 -NH₂로 전환시켜 상기 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 것에 의해

상기 화학식 (III)의 화합물을 상기 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 것인 방법.

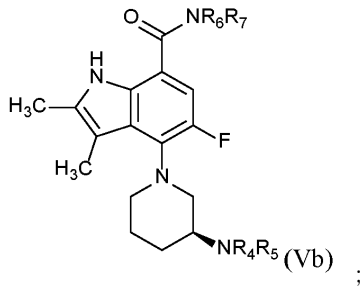
청구항 3

제1항에 있어서, 단계 (b)에서,

상기 화학식 (III)의 화합물에 부착된 상기 -OR₃ 기를 -NR₆R₇로 전환시켜 상기 화학식 (IIIa)의 화합물을 제공하고:



상기 화학식 (IIIa)의 화합물을 상기 화학식 (IVa)의 화합물 또는 상기 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시켜 화학식 (Vb)의 화합물을 제공하고:



화학식 (Vb)의 화합물에 부착된 상기 $-NR_4R_5$ 기 및 상기 $-NR_6R_7$ 기 각각을 연속 또는 공동 순서로, 또는 둘 다로 $-NH_2$ 로 전환시키는 것에 의해

상기 화학식 (III)의 화합물을 상기 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 것인 방법이며;

여기서 R_6 및 R_7 은 개별적으로 H, 벤질, 4-메톡시벤질, 4-메톡시페닐, 알릴, 아실, 포르밀, $-OH$, $-OR$, tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 또는 $-S(O)_2R$ 로부터 선택된 것인 방법.

청구항 4

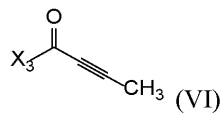
제1항에 있어서, 단계 (b1)에서, 상기 인돌 기가 상기 화학식 (IVa)의 화합물과의 반응에 의해 형성된 것인 방법.

청구항 5

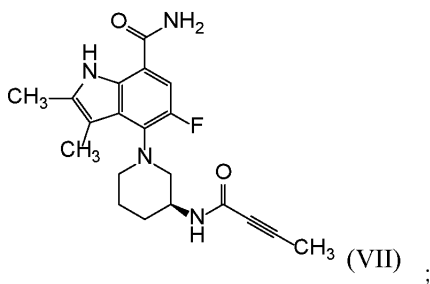
제1항에 있어서, 단계 (b1)에서, 상기 인돌 기가 상기 화학식 (IVb)의 화합물과의 반응에 의해 형성된 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 (V)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물과 반응시켜



화학식 (VII)의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함하며:



여기서 X_3 은 $-OH$, 할로, $-OCH_3$, $-O$ (아릴), $-OC(O)R$, $-OS(O)_2R$, $-OS(O)R$, $-OP(O)R_2$, 또는 $-OP(O)(OR)_2$ 인 방법.

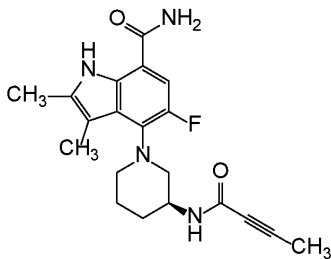
다.

[0010] 따라서, Btk 활성의 억제제는 SLE, 류마티스 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 중증 근 무력증, 알레르기성 비염, 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 제I형 당뇨병, 막성 신염, 염증성 장 질환, 자가면역 역성 용혈성 빈혈, 자가면역 갑상선염, 한랭 및 온난 응집소 질환, 에반 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 사르코이드증, 쇼그렌 증후군, 말초 신경병증 (예를 들어, 길랑-바레 증후군), 심상성 천포창, 및 천식을 포함하나 이에 제한되지는 않는 알레르기성 장애 및/또는 자가면역 및/또는 염증성 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0011] 또한, Btk는 특정 B-세포 암에서 B-세포 생존을 제어함에 있어서 역할을 하는 것으로 보고된 바 있다. 예를 들어, Btk는 BCR-Abl-양성 B-세포 급성 림프모구성 백혈병 세포의 생존에 중요한 것으로 제시된 바 있다. 따라서 Btk 활성의 억제제는 B-세포 림프종 및 백혈병의 치료에 유용할 수 있다.

[0012] 단백질 키나제의 조절을 수반하는 치료에 의해 유익한 것으로 고려되는 수많은 상태의 관점에서, 단백질 키나제 예컨대 Btk를 조절할 수 있는 신규 화합물 및 이들 화합물을 사용하는 방법이 광범위한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공해야 한다는 것은 즉시 명백하다.

[0013] WO 2016/065226은 하기 구조를 갖는 (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드 (실시예 223)를 포함한, Btk 억제제로서 유용한 인돌 카르복사미드 화합물을 개시한다:



[0014]

[0015] 또한, (S)-4-(3-(부트-2-인아미도) 피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드를 제조하기 위한 다단계 합성 방법이 개시된다.

[0016] WO 2016/065226에 개시된 다단계 합성을 보다 큰 규모의 합성, 예컨대 파일럿 플랜트 또는 상업적 생산을 위한 제조 플랜트에서의 생산에 적합화하는 것과 연관된 어려움이 존재한다. 추가로, 보다 적은 합성 단계를 갖고/거나, 보다 높은 수율을 제공하고/거나, 폐기물을 덜 생성하는 방법을 발견하는 것에 대한 지속적인 필요가 존재한다.

[0017] 출원인은 WO 2016/065226에 개시된 방법보다 더 적은 합성 단계를 갖고/거나 더 높은 수율을 제공하는, (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드의 제조를 위한 새로운 합성 방법을 발견하였다. 또한, 이러한 방법은 어떠한 금속-촉매 단계도, 어떠한 유전자독성 중간체도 함유하지 않고, 대규모 제조에 적합할 수 있다.

발명의 내용

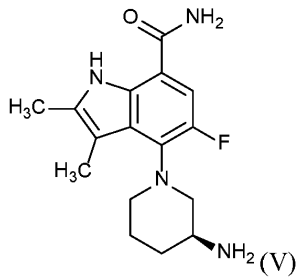
[0018] 본 발명은 (S)-4-(3-(부트-2-인아미도) 피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드를 제조하는 방법을 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한 (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드를 제조하는 방법에 유용한 중간체 및 중간체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0020] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

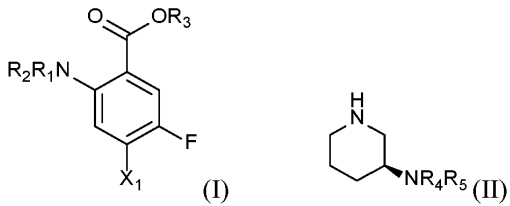
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명의 제1 측면은 화학식 (V)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며:



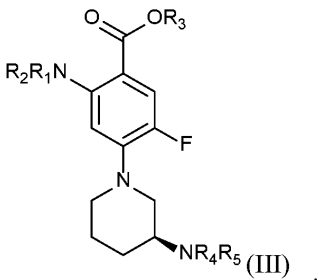
[0022]

[0023] (a) 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 반응시켜:



[0024]

[0025] 화학식 (III)의 화합물을 제공하는 단계:

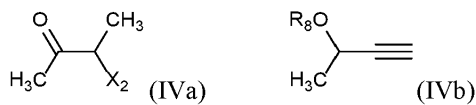


[0026]

[0027] 및

[0028] (b) 상기 화학식 (III)의 화합물을, 임의의 순서로 단계 (b1), (b2), 및 (b3):

[0029] (b1) 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과의 반응에 의해 인돌 기를 형성하는 단계:



[0030]

[0031] (b2) 상기 -NR4R5 기를 -NH2로 전환시키는 단계;

[0032] (b3) 상기 -OR3 기를 -NH2로 전환시키는 단계

[0033] 에 의해 상기 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 단계

[0034] 를 포함하고; 여기서,

[0035] X1은 할로, -NO2, -OS(O)2R, 또는 -N2+ 이고;

[0036] X2는 Cl, Br, I, -OH, -OS(O)2R, 아실옥시, 또는 트리알킬실록시이고;

[0037] R1 및 R2는 독립적으로 H, 벤질, 치환된 벤질, 4-메톡시페닐, 아실, -S(O)2Ar, tert-부톡시카르보닐, 또는 벤질 옥시카르보닐로부터 선택되고;

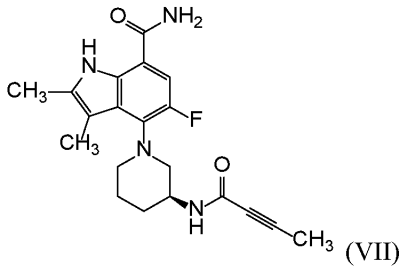
[0038] R3은 H, C1-8 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0039] R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 벤질, 4-메톡시벤질, 4-메톡시페닐, 아실, -S(O)₂R, tert-부톡시카르보닐, 또는 벤질 옥시카르보닐로부터 선택되고;

[0040] R₈은 H, C₁₋₃ 알킬, 또는 아릴이고;

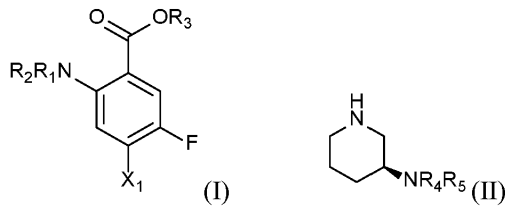
[0041] 각각의 R은 독립적으로 C₁₋₃ 알킬 또는 아릴이다.

[0042] 본 발명의 제2 측면은 화학식 (VII)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하며:



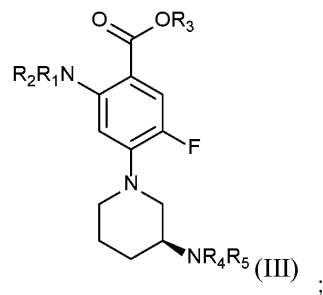
[0043]

[0044] (a) 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 반응시켜:



[0045]

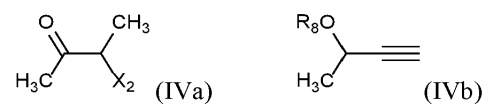
[0046] 화학식 (III)의 화합물을 제공하는 단계:



[0047]

[0048] (b) 상기 화학식 (III)의 화합물을, 임의의 순서로 단계 (b1), (b2), 및 (b3):

[0049] (b1) 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과의 반응에 의해 인돌 기를 형성하는 단계:

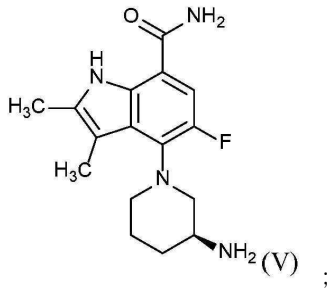


[0050]

[0051] (b2) 상기 -NR₄R₅ 기를 -NH₂로 전환시키는 단계;

[0052] (b3) 상기 -OR₃ 기를 -NH₂로 전환시키는 단계

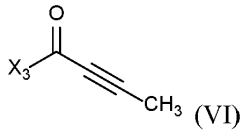
[0053] 에 의해 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 단계:



[0054]

[0055] 및

[0056] (c) 화학식 (V)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물과 반응시켜



[0057]

[0058] 상기 화학식 (VII)의 화합물을 제공하는 단계

[0059] 를 포함하고; 여기서,

[0060] X₁은 할로, -NO₂, -OS(O)₂R, 또는 -N₂⁺ 이고;

[0061] X₂는 Cl, Br, I, -OH, -OS(O)₂R, 아실옥시, 또는 트리알킬실록시이고;

[0062] X₃은 -OH, 할로, -OCH₃, -O(아릴), -OC(O)R, -OS(O)₂R, -OS(O)R, -OP(O)R₂, 또는 -OP(O)(OR)₂이고;

[0063] R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, 벤질, 치환된 벤질, 4-메톡시페닐, 아실, -S(O)₂Ar, tert-부톡시카르보닐, 또는 벤질옥시카르보닐로부터 선택되고;

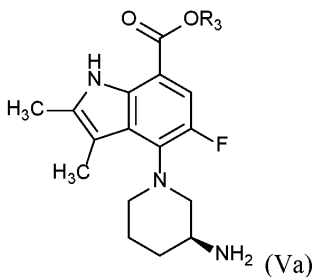
[0064] R₃은 H, C₁₋₈ 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0065] R₄ 및 R₅는 독립적으로 H, 벤질, 4-메톡시벤질, 4-메톡시페닐, 아실, -SO₂R, tert-부톡시카르보닐, 또는 벤질옥시카르보닐로부터 선택되고;

[0066] R₈은 H, C₁₋₃ 알킬, 또는 아릴이고;

[0067] 각각의 R은 독립적으로 C₁₋₃ 알킬 또는 아릴이다.

[0068] 본 발명의 제3 측면은 화학식 (Va)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 염을 제공하며:

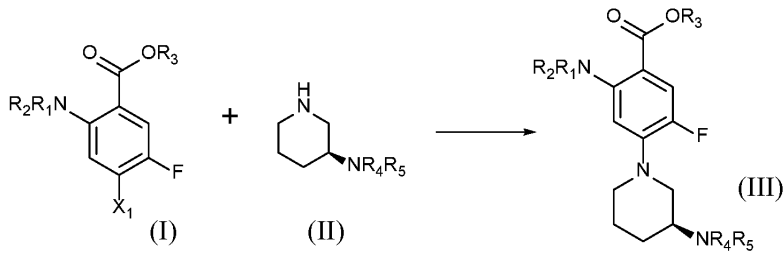


[0069]

[0070] 여기서,

[0071] R₃은 비치환된 또는 1개 이상의 R_a로 치환된 C₁₋₆ 알킬, 비치환된 또는 1개 이상의 R₄로 치환된 벤질, 또는 실릴 이고; 각각의 R_a는 독립적으로 F 또는 Cl이다. 이러한 화합물은 제1 측면 및 제2 측면의 방법에서 중간체로서 유용하다.

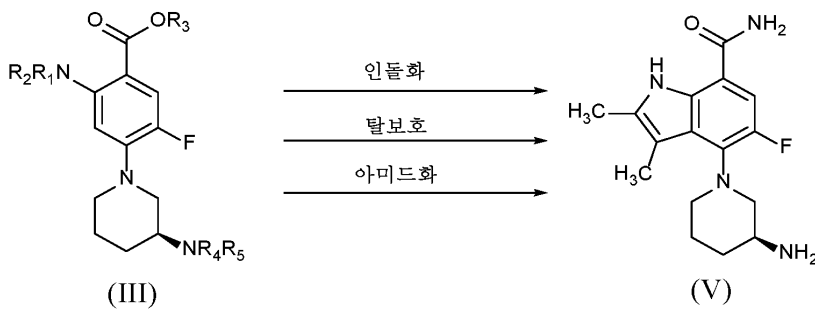
[0072] 본 발명의 제1 측면 및 제2 측면의 방법에서 제1 단계는 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 반응시켜 화학식 (III)의 화합물을 제공하는 단계이다:



[0073]

[0074] 화학식 (III)의 화합물은 다음 합성 단계에서 사용하기 전에 단리 및 정제될 수 있다.

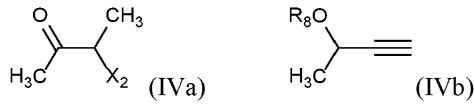
[0075] 본 발명의 제1 측면 및 제2 측면은 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 단계를 포함한다:



[0076]

[0077] 화학식 (III)의 화합물로부터 화학식 (V)의 화합물의 제조는 하기 단계를 포함한다:

[0078] 단계 (b1) - 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여



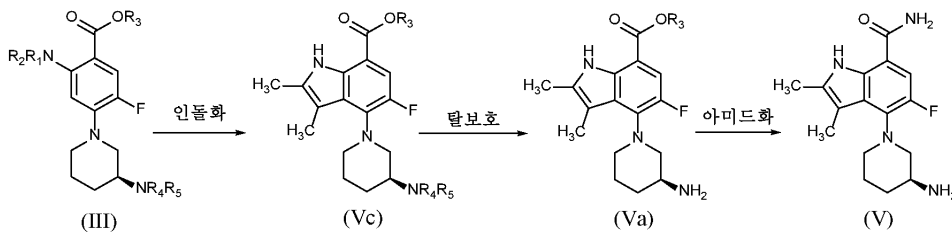
[0079]

[0080] 화학식 (V)의 화합물에 인돌 기를 형성하는 단계;

[0081] 단계 (b2) - 화학식 (III)의 화합물의 피페리딘 고리에 부착된 -NR4R5 아민 기를 탈보호하여 1급 아민 기 (-NH2)를 형성하는 단계; 및

[0082] 단계 (b3) - -OR3 기를 -NH2로 전환시키는 것에 의해 화학식 (V)의 화합물의 인돌 고리를 아미드화하는 단계. 이들 3개의 단계는 임의의 순서로, 연속적으로 또는 공동으로 수행될 수 있다.

[0083] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:

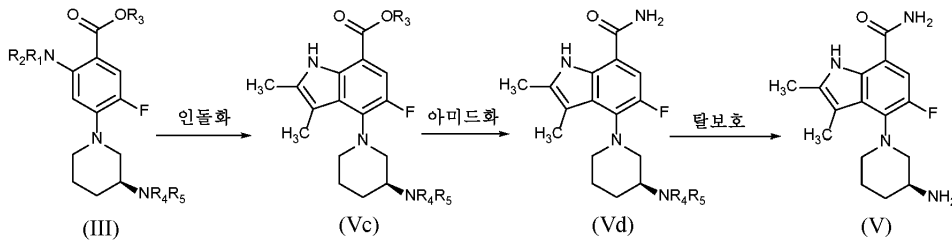


[0084]

[0085] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b1) - 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 화학식 (Vc)의 화합물에 인돌 기를 형성하는 단계; 단계 (b2) - 화학식 (Vc)의 화합물의 피페리딘 고리에 부착된 -NR4R5 아민 기를 탈보호하여 화학식 (Va)의 화합물에 1급 아민

기를 형성하는 단계; 및 단계 (b3) - $-OR_3$ 기를 $-NH_2$ 로 전환시키는 것에 의해 화학식 (Va)의 화합물의 인돌 고리를 아미드화하여 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

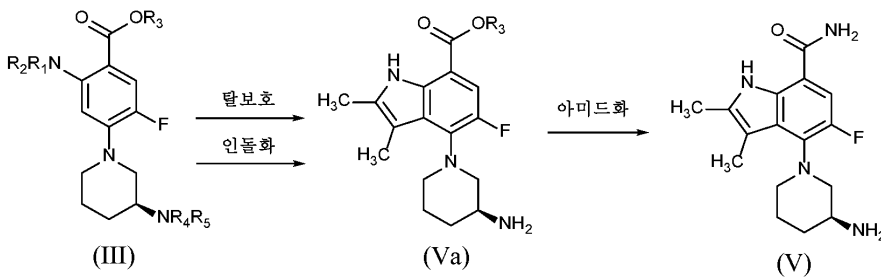
[0086] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:



[0087]

[0088] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b1) - 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 화학식 (Vc)의 화합물에 인돌 기를 형성하는 단계; 단계 (b3) - $-OR_3$ 기를 $-NH_2$ 로 전환시키는 것에 의해 화학식 (Vc)의 화합물의 인돌 고리를 아미드화하여 화학식 (Vd)의 화합물을 제공하는 단계; 및 단계 (b2) - 화학식 (Vd)의 화합물의 피페리디닐 고리에 부착된 $-NR_4R_5$ 아민 기를 탈보호하여 화학식 (V)의 화합물에 1급 아민 기를 형성하는 단계를 포함한다.

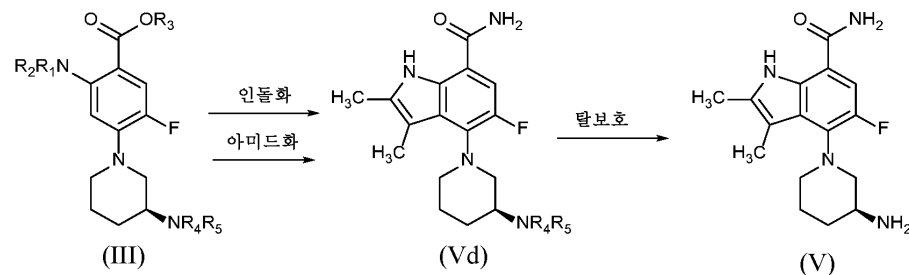
[0089] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:



[0090]

[0091] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b1) 및 단계 (b2) - 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 인돌 기를 형성하고, 피페리디닐 고리에 부착된 $-NR_4R_5$ 아민 기를 탈보호하여 1급 아민 기를 형성하여 화학식 (Va)의 화합물을 제공하는 단계; 및 단계 (b3) - $-OR_3$ 기를 $-NH_2$ 로 전환시키는 것에 의해 화학식 (Va)의 화합물의 인돌 고리를 아미드화하여 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 단계 (b1) 및 단계 (b2)는 공동으로, 또는 공동으로 및 순차적으로 조합으로 수행된다.

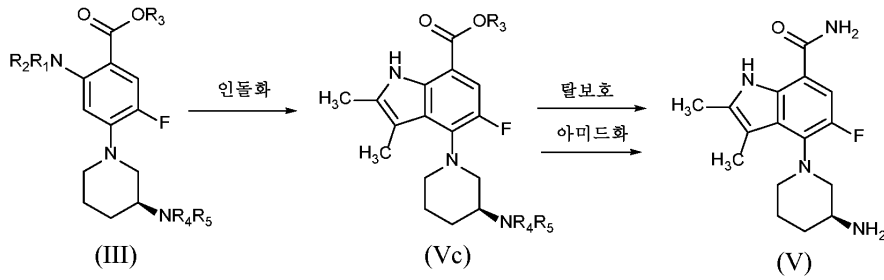
[0092] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:



[0093]

[0094] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b1) 및 단계 (b3) - 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 인돌 기를 형성하고, $-OR_3$ 기를 $-NH_2$ 로 전환시켜 화학식 (Vd)의 화합물을 제공하는 단계; 및 피페리디닐 고리에 부착된 $-NR_4R_5$ 아민 기를 탈보호하여 1급 아민 기를 형성하여 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 단계 (b1) 및 단계 (b3)은 공동으로, 또는 공동으로 및 순차적으로 조합으로 수행된다.

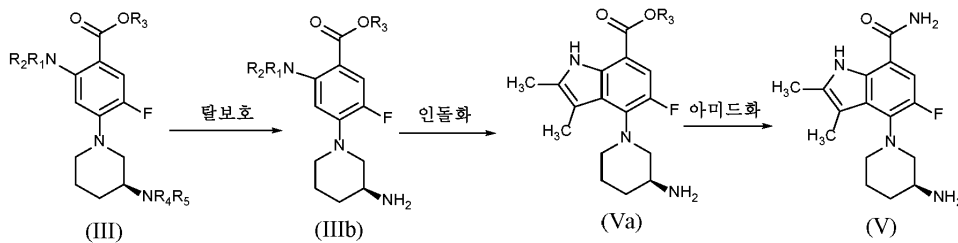
[0095] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:



[0096]

[0097] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b1) - 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 화학식 (Vc)의 화합물에 인돌 기를 형성하는 단계; 및 단계 (b2) 및 단계 (b3) - 피페리딘 고리에 부착된 $-NR_4R_5$ 아민 기를 탈보호하고 $-OR_3$ 기를 $-NH_2$ 로 전환시키는 것에 의해 인돌 고리를 amid화하여 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 단계 (b2) 및 단계 (b3)은 공동으로, 또는 공동으로 및 순차적으로의 조합으로 수행된다.

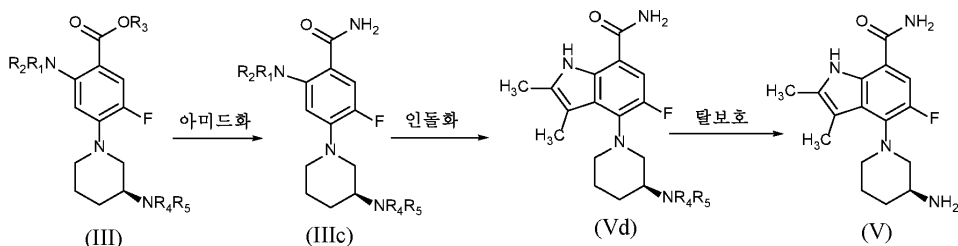
[0098] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:



[0099]

[0100] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b2) - 화학식 (III)의 화합물의 피페리딘 고리에 부착된 $-NR_4R_5$ 아민 기를 탈보호하여 화학식 (IIIb)의 화합물에 1급 아민 기를 형성하는 단계; 단계 (b1) - 화학식 (IIIb)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 화학식 (Va)의 화합물에 인돌 기를 형성하는 단계; 단계 (b3) - $-OR_3$ 기를 $-NH_2$ 로 전환시키는 것에 의해 화학식 (Va)의 화합물의 인돌 고리를 amid화하여 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

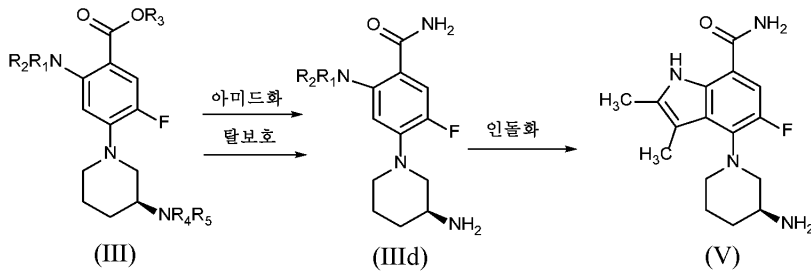
[0101] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:



[0102]

[0103] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b3) - $-OR_3$ 기를 $-NH_2$ 로 전환시키는 것에 의해 화학식 (III)의 화합물의 페닐 고리를 amid화하여 화학식 (IIIc)의 화합물을 제공하는 단계; 단계 (b1) - 화학식 (IIIc)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 화학식 (Vd)의 화합물에 인돌 기를 형성하는 단계; 단계 (b2) - 화학식 (Vd)의 화합물의 피페리딘 고리에 부착된 $-NR_4R_5$ 아민 기를 탈보호하여 화학식 (V)의 화합물에 1급 아민 기를 형성하는 단계를 포함한다.

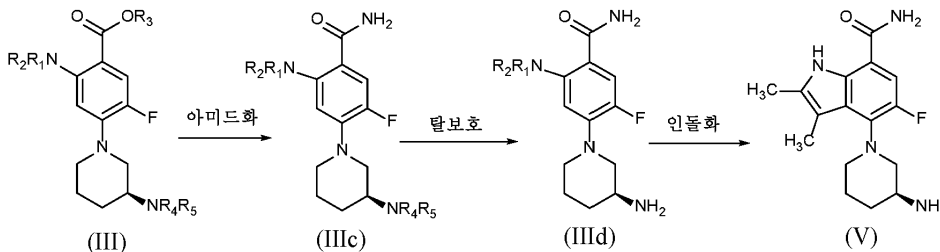
[0104] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:



[0105]

[0106] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b2) 및 단계 (b3) - 피페리딘 고리에 부착된 -NR₄R₅ 아민 기를 탈보호하여 1급 아민 기를 형성하고 -OR₃ 기를 -NH₂로 전환시켜 화학식 (IIIId)의 화합물을 제공하는 단계; 및 화학식 (III d)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 인돌 기를 형성하고 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 단계 (b2) 및 단계 (b3)은 공동으로, 또는 공동으로 및 순차적으로의 조합으로 수행된다.

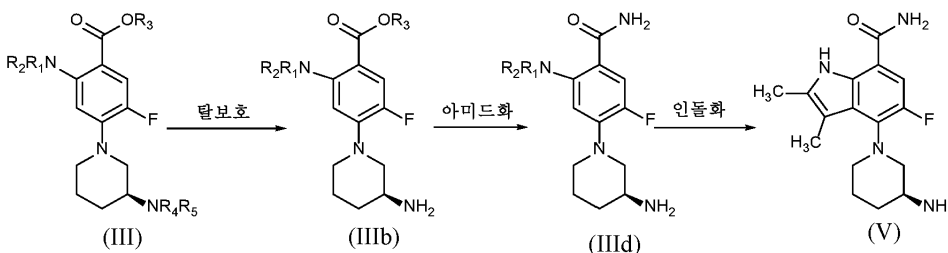
[0107] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:



[0108]

[0109] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b3) - -OR₃ 기를 -NH₂로 전환시키는 것에 의해 화학식 (III)의 화합물의 페닐 고리를 아미드화하여 화학식 (IIIc)의 화합물을 제공하는 단계; 단계 (b2) - 화학식 (IIIc)의 화합물의 피페리딘 고리에 부착된 -NR₄R₅ 아민 기를 탈보호하여 화학식 (IIIId)의 화합물에 1급 아민 기를 형성하는 단계; 및 단계 (b1) - 화학식 (IIIId)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 화학식 (V)의 화합물에 인돌 기를 형성하는 단계를 포함한다.

[0110] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 하기 반응 순서에 따라 제조된다:

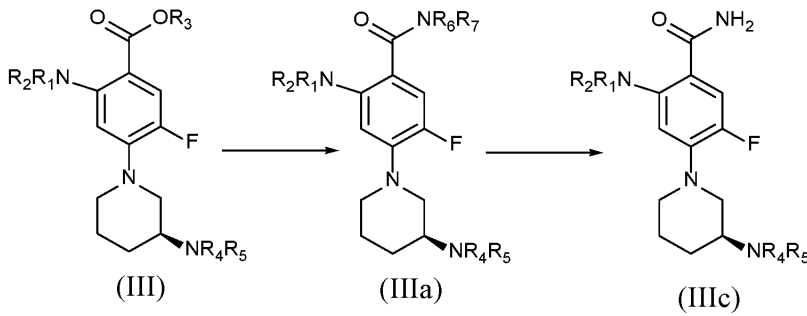


[0111]

[0112] 이러한 실시양태의 단계는 단계 (b2) - 화학식 (III)의 화합물의 피페리딘 고리에 부착된 -NR₄R₅ 아민 기를 탈 보호하여 화학식 (IIIc)의 화합물에 1급 아민 기를 형성하는 단계; 단계 (b3) - -OR₃ 기를 -NH₂로 전환시키는 것에 의해 화학식 (IIIb)의 화합물의 페닐 고리를 아미드화하여 화학식 (IIIId)의 화합물을 제공하는 단계; 및 단계 (b1) - 화학식 (IIIId)의 화합물을 화학식 (IVa)의 화합물 또는 화학식 (IVb)의 화합물과 반응시키는 것에 의해 인돌화하여 화학식 (V)의 화합물에 인돌 기를 형성하는 단계를 포함한다.

[0113] 단계 (b3)에서, -OR₃ 기는 -NH₂로 전환된다. 이러한 단계는 직접적으로 진행될 수 있거나 또는 대안적으로, 1개 이상의 중간체를 통해 진행될 수 있다. 단계 (b3)에 대한 간접적인 방법은 -OR₃ 기를 -NR₆R₇로 전환시킨 다음, -NR₆R₇ 기를 -NH₂로 전환시키는 것을 포함하며, 여기서 R₆ 및 R₇은 개별적으로 H, 벤질, 4-메톡시벤질 4-메톡시페

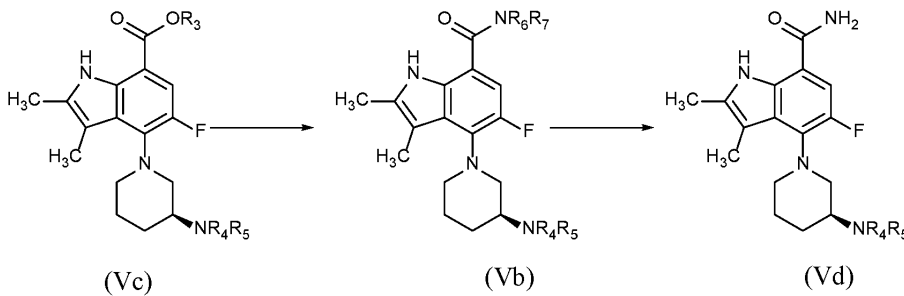
닐, 알릴, 아실, 포르밀, -OH, -OR, tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 및 -S(O)₂R로부터 선택되고, 단 R₆ 및 R₇ 중 적어도 1개는 H가 아니다. (b3)에 대한 간접적인 방법의 예는 하기를 포함한다:



[0114]

[0115]

및



[0116]

[0117]

한 실시양태에서, 화학식 (IVa)의 화합물이 단계 (b1)에서 사용되는 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. X₂가 Cl, Br, I, -OH, 아실옥시 또는 트리알킬실록시인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. X₂가 Cl, Br, I, 또는 -OH인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0118]

한 실시양태에서, 화학식 (IVb)의 화합물이 단계 (b1)에서 사용되는 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. R₈이 H 또는 C₁₋₃ 알킬인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한 R₈이 H 또는 -CH₃인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0119]

한 실시양태에서, 화학식 (IVb)의 화합물이 단계 (b1)에서 사용되고 R₈이 아릴인 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. R₈이 페닐인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0120]

한 실시양태에서, X₁이 할로, -NO₂, -OS(O)₂R이고; R이 C₁₋₃ 알킬인 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. X₁이 할로인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한, X₁이 F, Cl, 또는 Br인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0121]

한 실시양태에서, X₂가 Cl, Br, I, -OH, -OS(O)₂R, 아실옥시, 또는 트리알킬실록시이고; R이 C₁₋₃ 알킬 또는 아릴인 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. X₂가 -OH, Cl, Br, 또는 I인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다. 또한, X₂가 -OH인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0122]

한 실시양태에서, R₂가 H 또는 벤질인 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. R₂가 H인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.

[0123]

한 실시양태에서, R₃이 H 또는 -CH₃인 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. R₃이 -CH₃인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.


[0124]

한 실시양태에서, R₄가 H이고; R₅가 벤질, tert-부톡시카르보닐, 또는 벤질옥시카르보닐인 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. R₄가 H이고; R₅가 tert-부톡시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐인 방법이 이러한 실시양태에 포함된다.

- [0125] 한 실시양태에서, R₁이 H이고; R₂가 H이고; R₃이 -CH₃이고; R₄가 H이고; R₅가 tert-부톡시카르보닐이고; X₁이 F이고; 및 X₂가 -OH인 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다.
- [0126] 한 실시양태에서, R₁이 H이고; R₂가 H이고; R₄가 H이고; R₅가 H인 화학식 (III)의 화합물이 제공되는 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. 이러한 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 산 염으로서 제공될 수 있다. 화학식 (III)의 화합물의 적합한 산 염은 HCl, HBr, H₂SO₄, 타르타르산, 푸마르산, 및 붕산으로부터 형성된 염을 포함한다.
- [0127] 한 실시양태에서, R₄가 H이고; R₅가 H인 화학식 (Vc)의 화합물이 제공되는 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. 이러한 실시양태에서, 화학식 (Vc)의 화합물은 산 염으로서 제공될 수 있다. 화학식 (Vc)의 화합물의 적합한 산 염은 디페닐인산 및 염산으로부터 형성된 염을 포함한다.
- [0128] 한 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물이 산 염으로서 제공되는 제1 측면 또는 제2 측면의 방법이 제공된다. HCl로부터 형성된 산 염으로서 제공된 화학식 (V)의 화합물이 이러한 실시양태에 포함된다.
- [0129] 단계 (a): 화학식 (III)의 화합물을 제조하는 방법
- [0130] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물을 반응시킴으로써 화학식 (III)의 화합물을 제조하기 위해 다양한 합성 조건을 사용할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물 사이의 반응은, 예를 들어 유기 염기 예컨대 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 디시클로헥실메틸아민, 2,6-루티딘, 디메틸아미노피리딘, 디아자비스클로옥탄, 및 1-메틸이미다졸, 무기 염기, 예컨대 이염기성 인산칼륨, 아세트산칼슘, 탄산칼슘, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 아세트산리튬, 탄산리튬, 아세트산마그네슘, 탄산마그네슘, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 및 인산칼륨을 포함한, 다양한 합성 아주반트의 존재 하에 수행될 수 있다. 다른 합성 아주반트는 4-디메틸아미노피리딘 및 디아자비스클로옥탄과 같은 친핵성 촉매; 및 적절한 리간드의 존재 또는 부재 하의 Pd, Ni, 또는 Cu와 같은 전이 금속 촉매를 포함한다.
- [0131] 화학식 (III)의 화합물을 제공하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물 사이의 반응은 다양한 용매 또는 그의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매의 예는 극성 비양성자성 용매 예컨대 디메틸 포름아미드, 디메틸 술폭시드, 디메틸아세트아미드, 술폴란, 테트라메틸우레아, 및 N-메틸피롤리디논; 에테르성 용매 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸 테트라히드로푸란, 시클로펜텐 메틸 에테르, 디옥산, 아니솔, 및 디에톡시메탄; 할로젠화 용매 예컨대 클로로벤젠, 트리플루오로톨루엔, 및 1,2-디클로로벤젠; 에스테르 용매 예컨대 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 및 부틸 아세테이트; 알콜성 용매 예컨대 tert-아밀 알콜 및 1-프로판올; 및 다른 용매 예컨대 아세토니트릴, 톨루엔, 및 시클로헥사논; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 용매는 극성 비양성자성 용매 예컨대 디메틸 포름아미드, 디메틸 술폭시드, 디메틸아세트아미드, 술폴란, 테트라메틸우레아, 및 N-메틸피롤리디논; 에테르성 용매 예컨대 테트라히드로푸란, 2-메틸 테트라히드로푸란, 시클로펜텐 메틸 에테르, 디옥산, 아니솔, 및 디에톡시메탄; 및 알콜성 용매 예컨대 tert-아밀 알콜 및 1-프로판올을 포함한다. 보다 바람직한 용매는 극성 비양성자성 용매 예컨대 디메틸 포름아미드, 디메틸 술폭시드, 디메틸아세트아미드, 술폴란, 테트라메틸우레아, 및 N-메틸피롤리디논을 포함한다.
- [0132] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (II)의 화합물 사이의 반응에 적합한 반응 온도는 약 40°C 내지 약 140°C의 범위, 바람직하게는 약 60°C 내지 약 120°C의 범위, 및 보다 바람직하게는 약 90°C 내지 약 110°C의 범위의 온도를 포함한다.
- [0133] 화학식 (III)의 화합물은 관련 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 분리 및/또는 정제될 수 있다. 적합한 방법은 크로마토그래피, 결정화, 여과, 및 증류를 포함한다.
- [0134] 단계 (b): 화학식 (V)의 화합물을 제조하는 방법
- [0135] 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 방법은 인돌화 (단계 (b1)), 피페리딘 -NR₄R₅ 아민기 탈보호 (단계 (b2)); 및 -OR₃ 기의 -NH₂로의 전환에 의한 아미드화 (단계 (b3))를 포함한 3개의 단계를 포함한다. 이들 3개의 단계는 임의의 순서로, 연속적으로 또는 공동으로 수행될 수 있다.
- [0136] 각각의 이들 3개의 반응에 다양한 합성 조건이 사용될 수 있다.
- [0137] 단계 (b1)의 인돌화 반응은 예를 들어 디페닐인산, 디벤질인산, 디페닐포스핀산, 염산, 브로민화수소산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 황산, 인산, 트리클로로아

세트산, 주석(II) 클로라이드, 주석(II) 트리플레이트, 이테르븀 트리플레이트, 알루미늄 트리플레이트, 비스무트 트리플레이트, 지르코늄 클로라이드, 염화티타늄, 스칸듐 트리플레이트 및 철(III) 트리플레이트를 포함한, 다양한 합성 아주반트의 존재 하에 수행될 수 있다.

- [0138] 단계 (b1)의 반응은 다양한 용매 또는 그의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매의 예는 에테르성 용매 예컨대 메틸-테트라히드로푸란 (Me-THF), 테트라히드로푸란 (THF), 디옥산, 디글림 및 아니솔; 탄화수소 용매 예컨대 톨루엔; 할로겐화 용매 예컨대 트리플루오로톨루엔 및 클로로벤젠; 알콜성 용매 예컨대 이소프로판올; 에스테르 용매 예컨대 이소프로필 아세테이트 및 부틸 아세테이트; 및 다른 용매 예컨대 아세트산 또는 아세트오닐리드; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 용매는 에테르성 용매 예컨대 Me-THF, THF, 디옥산, 디글림 및 아니솔; 및 탄화수소 용매 예컨대 톨루엔을 포함한다. 보다 바람직한 용매는 탄화수소 용매 예컨대 톨루엔을 포함한다.
- [0139] 단계 (b1) 반응에 적합한 반응 온도는 약 40°C 내지 약 100°C의 범위, 바람직하게는 약 50°C 내지 약 90°C의 범위, 및 보다 바람직하게는 약 60°C 내지 약 80°C의 범위의 온도를 포함한다.
- [0140] 단계 (b2)의 탈보호 반응은 예를 들어 디페닐인산, 디벤질인산, 디페닐포스핀산, 염산, 브로민화수소산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 황산, 인산, 트리클로로아세트산, 주석(II) 클로라이드, 주석(II) 트리플레이트, 이테르븀 트리플레이트, 알루미늄 트리플레이트, 비스무트 트리플레이트, 지르코늄 클로라이드, 염화티타늄, 스칸듐 트리플레이트 및 철(III) 트리플레이트를 포함한, 다양한 합성 아주반트의 존재 하에 수행될 수 있다.
- [0141] 단계 (b2)의 반응은 다양한 용매 또는 그의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매의 예는 에테르성 용매 예컨대 Me-THF, THF, 디옥산, 디글림 및 아니솔; 탄화수소 용매 예컨대 톨루엔; 할로겐화 용매 예컨대 트리플루오로톨루엔 및 클로로벤젠; 알콜성 용매 예컨대 이소프로판올; 에스테르 용매 예컨대 이소프로필 아세테이트 및 부틸 아세테이트; 및 다른 용매 예컨대 아세트산 또는 아세트오닐리드; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 용매는 에테르성 용매 예컨대 Me-THF, THF, 디옥산, 디글림 및 아니솔; 및 탄화수소 용매 예컨대 톨루엔을 포함한다. 보다 바람직한 용매는 탄화수소 용매 예컨대 톨루엔을 포함한다.
- [0142] 단계 (b2) 반응에 적합한 반응 온도는 약 40°C 내지 약 100°C의 범위, 바람직하게는 약 50°C 내지 약 90°C의 범위, 및 보다 바람직하게는 약 60°C 내지 약 80°C의 범위의 온도를 포함한다.
- [0143] 단계 (b3)의 amid화 반응은, 예를 들어 소듐 포름아미드 또는 1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔을 포함한, 다양한 합성 아주반트의 존재 하에 수행될 수 있다. 단계 (b3)의 반응은 다양한 용매 또는 그의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매의 예는 THF 및 Me-THF와 같은 에테르성 용매; 디메틸포름아미드와 같은 극성 비양성자성 용매; 메탄올과 같은 알콜성 용매; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0144] 화학식 (I)의 화합물과 화학식 (II)의 화합물 사이의 단계 (b3) 반응에 적합한 반응 온도는 약 0°C 내지 약 100°C의 범위, 바람직하게는 약 10°C 내지 약 90°C의 범위, 및 보다 바람직하게는 약 20°C 내지 약 80°C의 범위의 온도를 포함한다.
- [0145] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다는 것이 이해되어야 한다.
- [0146] 정의
- [0147] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽음으로써 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 보다 용이하게 이해될 수 있다. 명확성을 위해 상기에 기재되고 하기에 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특색은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성을 위해 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특색은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적인 것으로 의도되고 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0148] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나, 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

- [0149] 본원에 사용된, 어구 "화합물 및/또는 그의 염"은 적어도 1종의 화합물, 화합물의 적어도 1종의 염, 또는 그의 조합을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염은 화학식 (I)의 화합물; 화학식 (I)의 2종의 화합물; 화학식 (I)의 화합물의 염; 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 1종 이상의 염; 및 화학식 (I)의 화합물의 2종 이상의 염을 포함한다.
- [0150] 달리 나타내지 않는 한, 미충족 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.
- [0151] 본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원, 및/또는 특허 출원 공개에 제시된 정의보다 우선한다.
- [0152] 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의는 하기에 열거된다. 이들 정의는 개별적으로 또는 보다 큰 군의 일부로서 본 명세서 전반에 걸쳐 이들이 사용된 바와 같은 (달리 구체적 경우로 제한되지 않는 한) 용어에 적용된다.
- [0153] 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.
- [0154] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,
- [0155] 
- [0156] 는 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.
- [0157] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸, 및 4-메틸펜틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C₁₋₃ 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.
- [0158] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 고리(들)를 함유하는 분자로부터 방향족 고리(들)에 결합된 1개의 수소를 제거함으로써 유도된 원자단을 지칭한다. 2개 이상의 고리를 갖는 헤테로아릴 기는 오직 방향족 고리만을 포함해야 한다. 아릴 기의 대표적인 예는 페닐 및 나프틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 아릴 고리는 비치환될 수 있거나, 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예시적인 치환기는 F, Cl, Br, I, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, -NO₂, -NH₂, 및 -O(C₁₋₃ 알킬)을 포함한다.
- [0159] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭한다. 페닐 고리는 비치환될 수 있거나, 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 F, Cl, Br, I, -OH, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, -NO₂, -NH₂, 및 -O(C₁₋₃ 알킬)을 포함한 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.
- [0160] 화학식 (I), (II), (III), (Vc), 및 (V)의 화합물은 산 염을 형성할 수 있고, 이는 또한 본 발명의 범주 내이다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 그의 1종 이상의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산을 사용하여 형성된 산성 염을 나타낸다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성, 생리학상 허용되는) 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이, 예를 들어, 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있고, 따라서 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 화학식 (I), (II), (III), (Vc), 또는 (V)의 화합물의 염은, 예를 들어 화학식 (I), (II), (III), (Vc), 또는 (V)의 화합물을 매질, 예컨대 염을 침전시키는 것 또는 수성 매질 중에서 일정량, 예컨대 등가량의 산과 반응시키고, 이어서 동결건조시킴으로써 형성될 수 있다.
- [0161] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산에 의해 형성되는 것), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프

로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산에 의해 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소에 의해 형성됨), 히드로아이오다이드, 말레에이트 (말레산에 의해 형성됨), 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 메탄술포네이트 (메탄술포산에 의해 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 피술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트 (예컨대 황산에 의해 형성된 것), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것), 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0162] 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V) 및 (VII)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 화합물을 고체로서 제공하기 위해 동결건조가 사용될 수 있다.

[0163] 추가로, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VII)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 또는 (VII)의 화합물과, 유기이든지 무기이든지 간에 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물, 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0164] 또한, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VII)의 화합물을 그의 제조에 후속하여 단리하고 정제하여, 중량 기준으로 99% 이상의 양의 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VII)의 화합물 ("실질적으로 순수")을 함유하는 조성물을 수득할 수 있으며, 이는 이어서 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VII)의 이러한 "실질적으로 순수한" 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0165] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제료의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.

[0166] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 메틸 (-CH₃)은 중수소화 메틸 기 예컨대 -CD₃을 또한 포함한다.

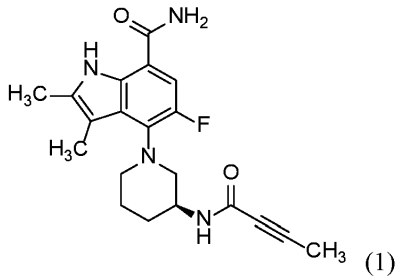
[0167] 실시예

[0168] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 규정된다. 실시예는 단지 예시로서 주어진 것으로 이해되어야 한다. 상기 논의 및 실시예로부터, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 본질적인 특징을 확인할 수 있고, 그의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서, 다양한 용도 및 조건에 본 발명을 적합화하기 위해 다양한 변화 및 변형을 만들 수 있다. 그 결과, 본 발명은 하기 본원에 제시된 예시적인 예에 의해 제한되지 않고, 오히려 본원에 첨부된 청구범위에 의해 규정된다.

[0169]	약어	
	anhyd.	무수
	aq.	수성
	Bn	벤질
	Boc	tert-부톡시카르보닐
	DMF	디메틸포름아미드
	DMSO	디메틸설폭시드
	DPPOH	디페닐 포스페이트
	Et	에틸
[0170]		
	Et ₃ N	트리에틸 아민
	EtOH	에탄올
	H 또는 H ₂	수소
	h, hr 또는 hrs	시간
	IPA	이소프로필 알콜
	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
	IPAc	이소프로필 아세테이트
	LC	액체 크로마토그래피
	LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광분석법
	M	몰
	mM	밀리몰
	Me	메틸
	MeOH	메탄올
	MeTHF	메틸 테트라히드로푸란
	MHz	메가헤르츠
	min.	분
	mins	분
	MS	질량 분광측정법
	MTBE	메틸 테트라부틸 에테르
	NaOMe	소듐 메톡시드
	nM	나노몰
	Ph	페닐
	Ret Time 또는 Rt	체류 시간
	sat.	포화
	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
	TBD	1,3,4,6,7,8-헥사히드로-2H-피리미도[1,2-a]피리미딘
	t-BuOH	3급 부탄올
	TBTU	O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
[0171]	THF	테트라히드로푸란

[0172] 실시예 1

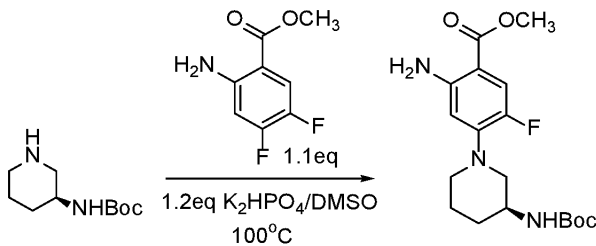
[0173] (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드



[0174]

[0175] 단계 1

[0176] 메틸 (S)-2-아미노-4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조에이트의 제조



[0177]

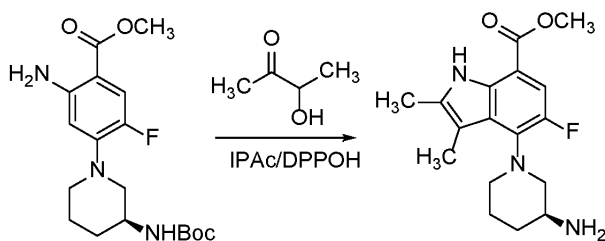
[0178] 250 mL 켈글라스 반응기에 메틸 2-아미노-4,5-디플루오로-벤조에이트 (11.21 g, 59.90 mmol), tert-부틸 N-[(3S)-3-피페리딜]카르바메이트 (10 g, 49.930 mmol), 인산칼륨, 이염기성 (10.44 g, 59.94 mmol), 및 디메틸 술폭시드 (100 mL, 1400 mmol)를 채웠다. 생성된 얇은 슬러리를 95 내지 100°C로 가열하고, 이 온도에서 25시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50°C로 냉각시켰다. 메탄올 (100 mL)을 첨가하고, 이어서 물 (50 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 30분 동안 숙성시켜 농후한 백색 슬러리를 수득하였다. 추가의 물 (150 mL)을 상기 혼합물에 천천히 채우고, 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 1시간 내에 20°C로 냉각시키고, 이 온도에서 4시간 동안 숙성시켰다. 슬러리를 여과하였다. 습윤 케이크를 물 중 25% MeOH (30 mL), 물 (100 mL)로 세척하고, 진공 하에 60°C에서 24시간 동안 건조시켰다. 메틸 (S)-2-아미노-4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노) 피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조에이트를 백색 고체 (7 g, 수율: 72.5%)로서 수득하였다.

[0179] ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₃) δ 7.34 (d, J=14.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.83-3.71 (s, 3H), 3.68-3.57 (m., 1H), 3.50 -3.40 (m 1H), 3.39 -3.31 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.64 (t, J=10.0 Hz, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (m, 1H).

[0180] LC-MS [M+H] 368.

[0181] 단계 2

[0182] 메틸 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트의 제조



[0183]

[0184] 반응기에 메틸 (S)-2-아미노-4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노) 피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조에이트 (5.0 g), DPPPOH (디페닐 포스페이트, 6.81 g, 2 당량) 및 3-히드록시부타논 (1.2 당량, 1.44 g)을 채우고, 이어서 이소프로필 아세테이트 (100 mL, 20 mL/g)를 첨가하였다. 혼합물을 70 내지 75°C로 가온되도록 하여 황색 용액을 수득하였다. 용액을 70 내지 75°C에서 30시간 동안 교반하여 고리화를 완결시켰다. 물 (2 mL)을 첨가하고,

혼합물을 70℃에서 24시간에 걸쳐 숙성시켜 Boc 기를 제거하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음에, 수성 20% K₃PO₄ 용액 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (50 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 진공 (200 Torr) 하에 ~50 mL로 농축시켰다. 생성된 슬러리를 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 헵탄 (100 mL)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 20시간 동안 교반하고, 이어서 여과하였다. 케이크를 헵탄 (50 mL)으로 세척하였다. 메틸 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트, DPPOH 염을 담황색 고체로서 수득하였다. 습윤-케이크를 반응기에 첨가하였다. 이소프로필 아세테이트 (100 mL)를 첨가하고, 이어서 수성 K₃PO₄ 용액 (물 50 mL 중 4 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 ~절반-시간 동안 교반하여, 2상 투명한 용액 (pH >10, 수성에 대한 것)을 수득하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (50 mL)로 세척한 다음, 진공 하에 15 mL의 부피로 농축시켰다. 생성된 슬러리를 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 헵탄 (75 mL)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 숙성시킨 다음, 부피 ~50 mL로 농축시켰다. 슬러리를 여과하였다. 케이크를 헵탄 20 mL로 세척하고, 진공 하에 50℃에서 24시간 동안 건조시켰다. 메틸 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트를 담황색 고체 (2.76 g, 수율: 69%)로서 수득하였다.

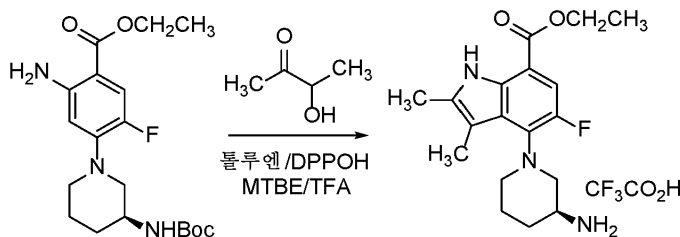
[0185] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 7.33 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (br. m., 1H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.84 (br. m., 1H), 2.70 (br. m., 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.87 (br. m., 1H), 1.67 (br. m., 3H).

[0186] LC-MS: M+H= 320.

[0187] 대안적 제조

[0188] 단계 2

[0189] 에틸 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트 트리플루오로아세트산 염의 제조



[0190]

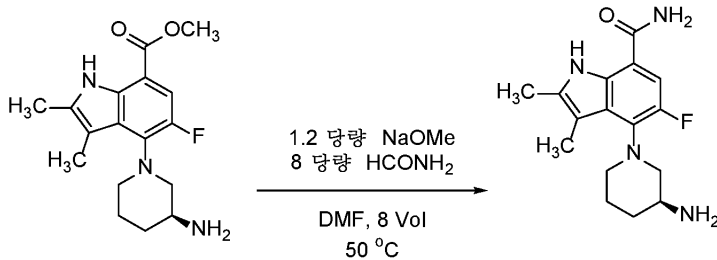
[0191] 반응기에 에틸 (S)-2-아미노-4-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노) 피페리딘-1-일)-5-플루오로벤조에이트 (1.0 g, 한계 시약), DPPOH (디페닐 포스페이트, 1.97 g, 3.0 당량) 및 3-히드록시부타논 (1.4 당량, 0.32 g)을 채우고, 이어서 톨루엔 (20 mL, 20 mL/g)을 첨가하였다. 혼합물을 80-90℃로 가온되도록 하여 황색 용액을 수득하였다. 용액을 80-90℃에서 10시간 동안 교반하여 고리화를 완결시켰다. 물 (0.4 mL, 0.4 ml/g)을 첨가하고, 혼합물을 80-90℃에서 8시간 동안 숙성시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 다음에, 수성 20% K₃PO₄ 용액 (15 mL, 15 mL/g)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 톨루엔 (7.5 mL, 7.5 mL/g)으로 세척하였다. 합한 유기 층에 물 (10 mL, 10 mL/g)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하였다. 유기 층에 물 (10 mL, 10 mL/g)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하였다. 유기 층을 진공 (100 Torr) 하에 8 mL (8 ml/g)로 농축시켰다. 농축시킨 후, 반응 혼합물을 20-25℃로 냉각시키고, MTBE (20 mL, 20 mL/g)를 첨가하였다. 트리플루오로아세트산 (1.2 당량, 0.36 g)을 천천히 첨가하여, 온도를 20-25℃에서 유지시켜 염을 생성하였다. 생성된 슬러리를 4시간 동안 숙성시킨 다음, 여과하였다. 여과된 고체를 MTBE (8 mL, 8 mL/g)로 세척하고, 케이크를 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트 트리플루오로아세트산 염을 백색 내지 황갈색 결정질 물질 (85% 수율, 1.0 g)로서 수득하였다.

[0192] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.16-7.88 (m, 2H), 7.37 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.18-3.01 (m, 3H), 2.96 (br s, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.30 (s, 1H), 2.12 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 1.78 (br s, 2H), 1.45-1.31 (m, 4H), 1.10 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 165.1, 165.1, 158.4,

158.1, 135.4, 134.7, 134.6, 132.2, 128.8, 128.2, 126.9, 126.8, 118.7, 115.7, 110.6, 110.3, 108.7, 108.6, 106.6, 106.5, 83.5, 79.8, 60.5, 54.9, 51.7, 48.7, 47.2, 28.4, 26.8, 23.6, 14.2, 11.1, 10.2

[0193] 단계 3A

[0194] (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드의 제조



[0195]

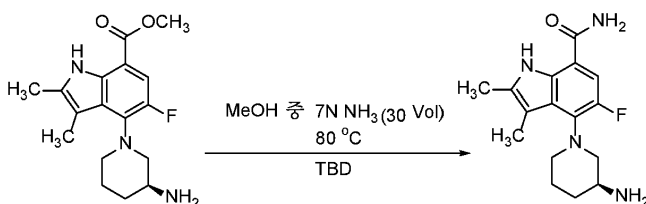
[0196] 40 mL 바이알에 메틸 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트 (1.5 g, 4.70 mmol)를 채우고, 이어서 N,N-디메틸포름아미드 (12.0 mL, 8.0 mL/g)를 첨가하였다. 바이알을 N₂로 퍼징하였다. 포름아미드 (1.49 mL, 37.6 mmol)를 첨가하고, 이어서 메탄올 중 소듐 메톡시 용액 (35 wt%, 1.29 mL, 3.76 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 50°C에서 8시간에 걸쳐 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응물을 물 (12.0 mL, 8.0 mL/g)로 켄칭하였다. 2-메틸테트라히드로푸란 (30 mL, 20 mL/g)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 격렬히 진탕시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 2-메틸테트라히드로푸란 (15 mL, 10 mL/g)으로 2회 더 추출하였다. 이어서, 유기 추출물을 염수 및 물 (각각 15 mL, 10 mL/g)로 세척하였다. 유기 층을 증발시켰다. 고체를 진공 하에 60°C에서 건조시켜 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드를 황색 고체 (1.04 g, 69% 수율)로서 수득하였다.

[0197] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.40 (d, J=14.0 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 2H), 2.82 (br. s., 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 3H), 2.30 (br. s., 3H), 1.88 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 2H), 1.45 (br. s., 2H), 1.05 (br. s., 1H).

[0198] LCMS [M+H] 305.24.

[0199] 단계 3B

[0200] (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드의 대안적 제조



[0201]

[0202] 100 mL 하스텔로이 고압 이지맥스(Hastelloy high pressure EasyMax) 반응기에 메틸 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트 (1.5 g, 4.70 mmol)를 채우고, 이어서 메탄올 중 7 N 암모니아 용액 (45.0 mL, 30.0 mL/g)을 첨가하고, 이어서 1,3,4,6,7,8-헥사히드로-2H-피리미도[1,2-a]피리미딘 (1.33 g, 9.39 mmol)을 첨가하였다. 반응기를 밀봉하고, N₂로 3회 퍼징하였다. 이어서, 반응기를 80°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용기 내용물을 N₂로 3회 퍼징하였다. 휘발성 물질을 ~6 mL (4 mL/g)로 농축시키고, 물 (24 mL, 16 mL/g)을 첨가하였다. 황색 침전물을 수집하고, 여과하였다. 침전물을 메탄올/물 혼합물 (20:80 v/v, 6 mL, 4 mL/g)에 이어서 물 (18 mL, 12 mL/g)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 60°C에서 건조시켜 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드를 황색 결정질 물질 (0.93 g, 62% 수율)로서 수득하였다.

[0203] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.40 (d, J=14.0 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 2H), 2.82 (br. s., 1H), 2.68 (br. s., 1H), 2.34 (br. s.,

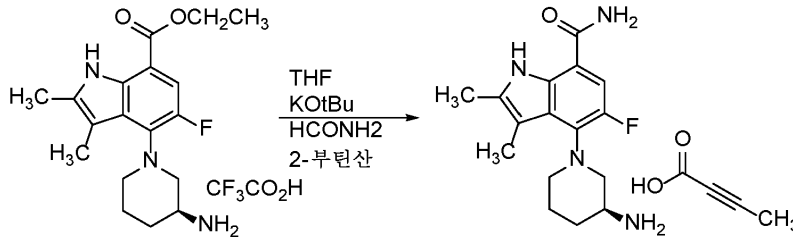
3H), 2.30 (br. s., 3H), 1.88 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 2H), 1.45 (br. s., 2H), 1.05 (br. s., 1H).

[0204] LCMS [M+H] 305.24.

[0205] 대안적 제조:

[0206] 단계 3C

[0207] (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드 2-부틴산 염의 제조



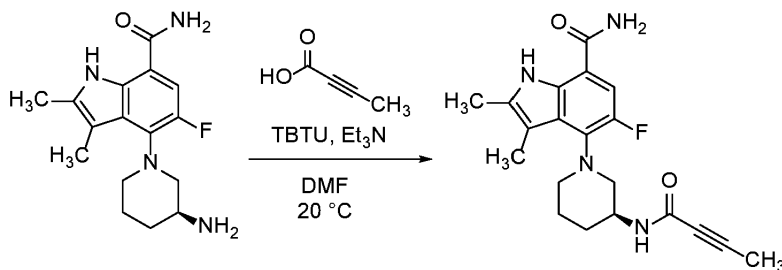
[0208]

[0209] 에틸 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복실레이트 트리플루오로아세트산 염 (1.0 g, 한계 시약) 및 포름아미드 (5 mL, 5 mL/g)를 질소 불활성화된 반응기에 첨가하였다. 온도를 20-25°C에서 유지시켰다. 반응기에 THF 중 20 wt% 칼륨 t-부톡사이드의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 정치되도록 하였다. 반응 혼합물에 Me-THF (15 mL, 15 mL/g) 및 12.5 wt% 수성 NaCl (5 mL, 5 mL/g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 5 wt% 수성 NaCl (1 mL, 1 mL/g) 및 0.25 N 수성 NaOH (4 mL, 4 mL/g)를 첨가한 다음, 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 5 wt% 수성 NaCl (5 mL, 5 mL/g)을 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 유기 상을 분리하였다. 풍부한 유기 상을 100 mtorr의 압력에서 Me-THF에 의해 건조 증류시켜 5 mL Me-THF 부피에서 KF를 1.5-4wt% 범위로 수득하였다. Me-THF (10 mL, 10 mL/g) 및 EtOH (4 mL, 4 mL/g)를 첨가하여 부피를 15 mL Me-THF로 조정하였다. 다음에, 2-부틴산 (1.0 당량, 0.19 g)을 첨가하고, 혼합물을 10시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하였다. 케이크를 Me-THF (10 mL, 10 mL/g)로 세척하고, 진공 하에 75°C에서 건조시켜 (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드 2-부틴산 염 (0.7 g, 80% 수율)을 백색 결정질 분말로 수득하였다.

[0210] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.68 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.50-7.32 (m, 2H), 3.32 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 3.21 (br t, J=10.5 Hz, 1H), 3.13-2.89 (m, 3H), 2.32 (d, J=5.1 Hz, 5H), 2.11 (br d, J=10.9 Hz, 1H), 1.81-1.67 (m, 4H), 1.55-1.28 (m, 1H).

[0211] 단계 4A

[0212] (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드의 제조



[0213]

[0214] 반응기-1에 N,N-디메틸포름아미드 (DMF, 12.77 kg, 13.5 L)를 채웠다. 반응기-1을 N₂로 불활성으로 퍼징하였다. (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복사미드 (3.0 kg, 1.0 당량)를 채우고, 이어서 2-부틴산 (0.854 kg, 1.04 당량)을 채웠다. 반응기-1을 DMF (1.42 kg, 1.5 L)로 헹구었다. 혼합물을 N₂로 20분 동안 폭기하였다. 트리에틸아민 (2.99 kg, 3.0 당량)을 채우고, 이어서 DMF 헹군 액 (1.42 kg, 1.5 L)을 채웠다. TBTU (O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트, 3.256 kg, 1.04 당량)를 채우고, 이어서 DMF 헹군 액 (1.42 kg, 1.5 L)을 채웠다. 반응 혼합물을 20

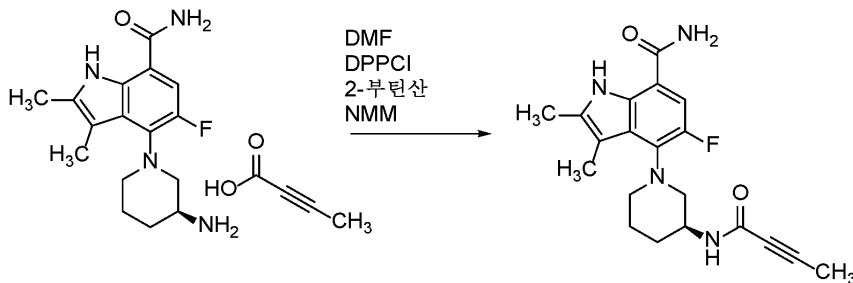
℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. MeTHF (46.44 kg, 60 L)를 배치에 채웠다. 반응물을 20℃에서 LiCl (20 wt%, 26.76 kg, 24 L)로 켄칭하였다. 하부 수성 층을 폐기물로 배출하였다. 유기 층을 2N HCl 용액 (24.48 kg, 24 L), 10 wt% 중탄산나트륨 용액 (25.44 kg, 24 L) 및 탈이온수 (24.0 kg, 24 L)로 세척하였다. THF (26.61 kg, 30 L)를 반응기-1에 채웠다. MeTHF/THF 중의 풍부한 유기 스트림을 폴리쉬 여과하였다. 스트림을 75-100 Torr에서 15 L까지 증류시켰다. THF를 공급하면서 (39.92 kg, 45 L) 15 L에서 일정한 부피 증류를 수행하였다. 스트림을 60℃로 1시간 동안 가열하고, 50℃로 냉각시켰다. MTBE (33.30 kg, 45 L)를 2시간에 걸쳐 천천히 채웠다. 슬러리를 50℃에서 4시간 동안 숙성시키고, 2시간에 걸쳐 20℃로 냉각시키고, 20℃에서 >2시간 동안 숙성시켰다. 제1 드립 슬러리를 여과하고, MTBE (8.88 kg, 12 L)로 2회 행구었다. 습윤 케이크를 진공 하에 60 내지 70℃에서 25 mbar에서 밤새 (>15시간) 건조시켰다. 반응기-1을 IPA로 완전히 세정하였다. 건조 케이크를 반응기-1에 채우고, 이어서 IPA (47.10 kg, 60 L)를 채웠다. 배치를 60℃로 가열하여 완전한 용해를 달성하고, 40℃로 냉각시켰다. 풍부한 유기물 (24 L)을 결정화를 위해 반응기-2로 옮겼다. 증류 공급물로서 반응기-1로부터의 나머지 풍부한 유기물을 사용하여 24 L 일정한 부피 및 100 mbar에서 스트림을 증류시켰다. 증류 완결 후, 배치를 60℃로 가열하고, 60℃에서 2시간 동안 숙성시키고, 2시간에 걸쳐 20℃로 냉각시키고, 2시간에 걸쳐 20℃에서 숙성시켰다. 슬러리를 여과하였다. IPA (1.18 kg)를 사용하여 반응기를 행구고, 케이크를 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 70℃ 및 25 mbar에서 >15시간 동안 건조시켰다. 건조 케이크 (2.196 kg, 63.2% 수율)를 희백색 결정질 고체로서 배출하였다.

[0215] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.78 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.70 (m, 2H); ¹³C NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 168.2, 153.2, 151.9, 134.4, 133.2, 132.1, 126.5, 112.3, 108.4, 106.0, 82.3, 75.7, 56.9, 51.9, 46.3, 29.7, 24.4, 11.1, 10.2, 3.0;

[0216] LC-MS: M+H= 371.2.

[0217] 단계 4B

[0218] (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드의 대안적 제조



[0219]

[0220] 반응기-1에 N,N-디메틸포름아미드 (DMF 4.5 mL, 4.5 mL/g)를 채웠다. 반응기-1을 N₂로 불활성으로 피징하였다. (S)-4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드 2-부틴산 염 (1.0 g, 한계 시약)을 채우고, 이어서 2-부틴산 (0.065g, 0.3 당량)을 채웠다. 혼합물을 N₂로 20분 동안 불활성화시켰다. N-메틸모르폴린 (0.78 g, 3.0 당량)을 채웠다. 다음에, 반응 온도를 20-25℃로 유지시키면서 디페닐포스핀산 클로라이드 (0.79 g, 1.3 당량)를 0.5시간에 걸쳐 채웠다. 반응 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. Me-THF (14 mL, 14 mL/g)를 반응 혼합물에 채웠다. 반응물을 20℃에서 수성 NaCl (12.5 wt%, 6 mL, 6 mL/g)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 하부 수성 층을 폐기물로 배출하였다. 수성 NaCl (12.5 wt%, 6 mL, 6 mL/g)을 20℃에서 유기 층에 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하고, 하부 수성 층을 폐기물로 배출하였다. 탈이온수 (6 mL, 6 mL/g)를 유기 층에 채우고, 0.5시간 동안 교반하고, 하부 수성 층을 폐기물로 배출하였다. THF (8 mL, 8 mL/g)를 반응기-1에 채우고, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 Me-THF 및 물을 제거하고, THF 4 L/kg 중에 재구성하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고 1시간 동안 교반하였고; 온도를 50℃로 감소시키고 MTBE (12 mL, 12 mL/g)를 첨가하였다. 온도를 50℃로 유지시키면서 혼합물을 4시간 동안 숙성시키고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하고, MTBE (6.5 mL, 6.5 mL/g)로 세척하였다. 조 고체를 70℃에서 진공 하에 12시간 동안 건조시켰다.

[0221] 조 (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드를 반응기-2에

채우고, 이어서 THF (12 mL, 12 mL/g)를 채웠다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 폴리쉬 여과하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 THF를 제거하고, EtOH (7 mL, 7 mL/g) 중에 재구성하였다. (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드 시드 (0.01 g, 0.01 g/g)를 첨가하고, 혼합물을 60°C로 가열하고, 2시간 동안 숙성시켰다. n-헵탄 (21 mL, 21 mL/g)을 4시간에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 추가로 2시간 동안 숙성시키고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 슬러리를 여과하고, n-헵탄 (6 mL, 6 mL/g)으로 세척하고, 진공 하에 70°C에서 12시간 동안 건조시켰다. 건조 케이크 (0.68 g, 71% 수율)를 회백색 결정질 고체로서 배출하였다.

[0222] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.62 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.78 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 168.2, 153.2, 151.9, 134.4, 133.2, 132.1, 126.5, 112.3, 108.4, 106.0, 82.3, 75.7, 56.9, 51.9, 46.3, 29.7, 24.4, 11.1, 10.2, 3.0;

[0223] LC-MS: M+H= 371.2.

[0224] 출원인은 유의한 이점을 제공하는, (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드의 제조를 위한 신규 합성 방법을 발견하였다.

[0225] 신규 합성 방법은 WO 2016/065226에 개시된 방법보다 더 적은 합성 단계 (4 vs 8)를 사용한다.

[0226] 추가적으로, 본 발명의 방법은 (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드를 전체 수율 22% (단계 1: 73%, 단계 2: 69%, 단계 3: 69%, 단계 4: 63%)로 제공하였다. 비교상, WO 2016/065226의 방법에 따라 (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드를 제조하였고, 이는 (S)-4-(3-(부트-2-인아미도)피페리딘-1-일)-5-플루오로-2,3-디메틸-1H-인돌-7-카르복스아미드를 2.9% 수율의 전체 수율 (단계 1: 91%, 단계 2: 71%, 단계 3: 35%, 단계 4: 88%, 단계 5: 80%, 단계 6: 29%, 단계 7: 99%, 단계 8: 63%)로 제공하였다.

[0227] 또한, 본 발명의 방법은 어떠한 전이 금속-촉매화 단계, 어떠한 유전자독성 중간체를 포함하지 않고, 대규모 제조에 적합할 수 있다. 비교상, WO 2016/065226에 개시된 방법은 방법 단계 (8)에서 납 (Pb)을 사용하였고, 방법 단계 8에서 잠재적으로 유전자독성인 히드라진 중간체를 포함하였다.

[0228] 본 발명의 방법은, WO 2016/065226에 개시된 방법의 경우 대략 12개월의 추정 제조 사이클 시간 대비, 대략 6개월의 추정 제조 사이클 시간을 갖는다.