(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월15일
(11) 등록번호 10-2265772
(24) 등록일자 2021년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 211/60* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01) *C07D 491/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 211/60 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7034716
(22) 출원일자(국제) 2014년06월05일
심사청구일자 2019년06월04일
(85) 번역문제출일자 2015년12월07일
(65) 공개번호 10-2016-0018524
(43) 공개일자 2016년02월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/040983
(87) 국제공개번호 WO 2014/200786
국제공개일자 2014년12월18일
(30) 우선권주장
61/833,108 2013년06월10일 미국(US)
61/886,759 2013년10월04일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20120053350 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
밀러, 스티븐, 피.
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
리만토, 존
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

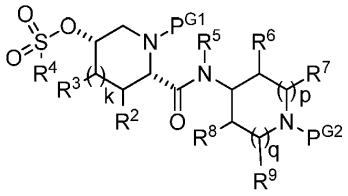
전체 청구항 수 : 총 23 항 심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **tert-부틸 4-((1R,2S,5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조**

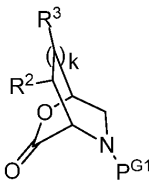
(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 II의 락톤을 3급 아민 염기의 존재 하에 하기 화학식 II-Am의 아자시클로알킬아민과 접촉시킨 후에 하기 화학식 II-Su의 술포닐 할라이드와 접촉시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 III의 N-보호 6-(피페리딘-4-일카르바모일)피페리딘-3-일 술포네이트의 제조 방법에 관한 것이다.

<화학식 III>

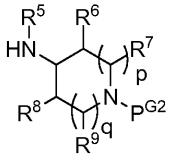


<화학식 II>



(뒷면에 계속)

<화학식 II-Am>



<화학식 II-Su>

R^4-SO_2W

상기 식에서,

P^{G1} 및 P^{G2}는 아민 보호 기이고; k, p 및 q는 0, 1, 또는 2이고, W, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, 및 R^9는 본원에 정의되어 있다. 추가적 실시양태는 β-락타마제 억제제로서 사용하기에 적합한 7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄의 합성으로 이어지는 일련의 공정 단계를 부가한다.

(52) CPC특허분류
C07D 471/08 (2013.01)
C07D 491/08 (2013.01)
Y02P 20/55 (2020.08)

(72) 발명자
중, 융-리
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
야스다, 노부요시
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
리우, 즈지엔
미국 07065-0907 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126

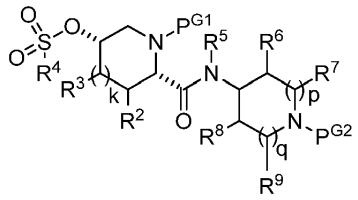
명 세 서

청구범위

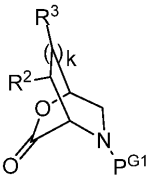
청구항 1

(B) 하기 화학식 II의 락톤을 3급 아민 염기의 존재 하에 하기 화학식 II-Am의 아자시클로알킬아민과 접촉시킨 후에 하기 화학식 II-Su의 술포닐 할라이드와 접촉시켜 하기 화학식 III의 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법.

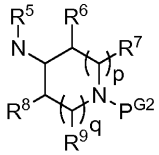
<화학식 III>



<화학식 II>



<화학식 II-Am>



<화학식 II-Su>

R^4-SO_2W

상기 식에서,

P^{G1}은 제1 아민 보호 기이며, 이는 이것이 부착된 아미노 질소와 함께 카르바메이트, 벤질아민, 또는 술폰아미드를 형성하고;

P^{G2}는 (i) 카르바메이트 및 (ii) 벤질아민으로부터 선택된 제2 아민 보호 기이고;

k는 0, 1, 또는 2의 정수이고;

R^2 및 R^3은 다음과 같이 정의되고:

(a) R^2는 H, C_{1-6} 알킬, -O-C_{1-6} 알킬, -O-Si(-C_{1-6} 알킬)$_3$, 또는 -O-Si(-C_{1-6} 알킬)(-페닐)$_2$이고, 각각의 R^3은 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

(b) 대안적으로 그리고 k가 1 또는 2라는 조건에서, R^2 및 R^2에 인접한 R^3은 이들 각각이 부착된 탄소 원자와 함께, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, -O-C_{1-6} 알킬, -O-Si(-C_{1-6} 알킬)$_3$, 또는 -O-Si(-C_{1-6} 알킬)(-페닐)$_2$인 1 내지 3개

의 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-7} 시클로알킬을 형성하고; 임의의 다른 R^3은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^4는,

(1) 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, -O-C_{1-4} 할로알킬, Cl, Br, F, 또는 NO_2인 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐;

(2) C_{1-4} 알킬; 또는

(3) C_{1-4} 할로알킬이고;

R^5는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^6 및 R^8은 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, O-C_{1-3} 알킬, 또는 N(-C_{1-3} 알킬)$_2$이고;

각각의 R^7 및 R^9는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

W는 할로겐이고;

p는 0, 1, 또는 2이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

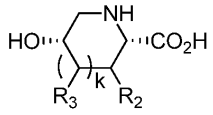
p + q = 0, 1, 2, 또는 3이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

(A) 하기 화학식 I의 화합물을 유기 또는 무기 염기의 존재 하에 P^{G1}-생성제와 접촉시켜 화학식 II의 락톤을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

<화학식 I>

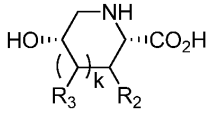


청구항 3

제1항에 있어서,

(A) 하기 화학식 I의 화합물을 수성 염기의 존재 하에 P^{G1}-생성제와 접촉시킨 후에 3급 염기를 첨가하여 화학식 II의 락톤을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

<화학식 I>

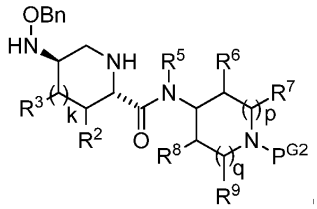


청구항 4

제1항에 있어서,

(C) 화학식 III의 화합물을 염기의 존재 하에 N-4-니트로벤젠술포닐-O-벤질히드록실아민으로 처리한 후에, 티올로 처리하여 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

<화학식 IV>

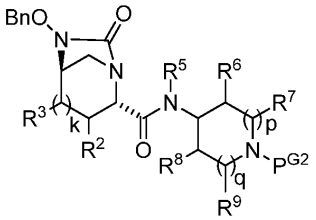


청구항 5

제4항에 있어서,

(D) 화학식 IV의 화합물을 아민 염기의 존재 하에 포스겐, 디포스겐, 트리포스겐, 카르보디이미다졸 또는 할로포르메이트와 접촉시킨 다음에, 수성 매질로 켄칭하여 하기 화학식 V의 화합물을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

<화학식 V>

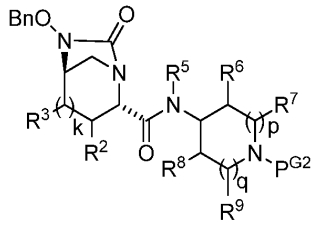


청구항 6

제4항에 있어서,

(D) 화학식 IV의 화합물을 3급 아민의 존재 하에 포스겐, 디포스겐, 또는 트리포스겐과 접촉시킨 다음에, 산의 수용액을 첨가하여 하기 화학식 V의 화합물을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

<화학식 V>

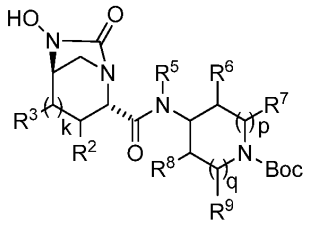


청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

(E) 화학식 V의 화합물을 가수소분해 촉매의 존재 하에 및 Boc-생성제의 존재 하에 수소의 공급원과 접촉시켜 하기 화학식 VI의 화합물을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

<화학식 VI>

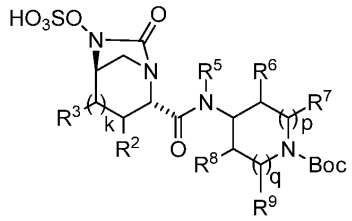


청구항 8

제7항에 있어서,

(F) 화학식 VI의 화합물을 유기 염기의 존재 하에 술페이트화제와 접촉시켜 하기 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

<화학식 VII>

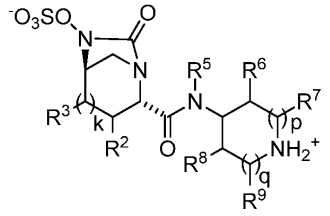


청구항 9

제8항에 있어서,

(G) 화학식 VII의 화합물을 산으로 처리하여 하기 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

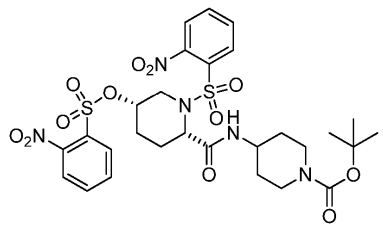
<화학식 VIII>



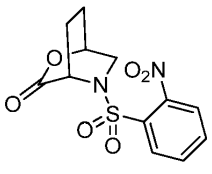
청구항 10

제1항에 있어서, 화학식 III의 화합물이 하기 화합물 3이고,

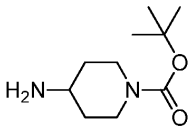
(B) 락톤 2를 4-디메틸아미노피리딘의 존재 하에 아자시클로알킬아민 2-Am과 접촉시킨 후에 술포닐 할라이드 2-Su와 접촉시키는 것을 포함하는 방법.



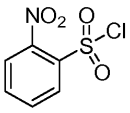
(3)



(2)



(2-Am)

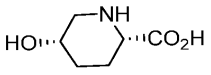


(2-Su)

청구항 11

제10항에 있어서,

(A) 하기 화합물 **1**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 유기 또는 무기 염기의 존재 하에 2-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드와 접촉시켜 락톤 **2**를 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

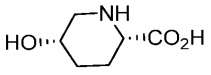


(1)

청구항 12

제10항에 있어서,

(A) 하기 화합물 **1**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수성 염기의 존재 하에 2-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드와 접촉시킨 후에 TEA, DIPEA 또는 디에틸이소프로필아민을 첨가하여 락톤 **2**를 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

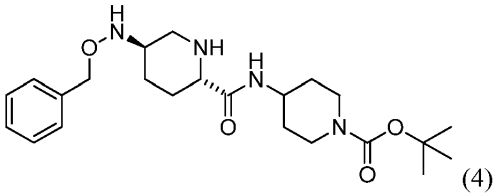


(1)

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서,

(C) 화합물 **3**을 염기의 존재 하에 N-4-니트로벤젠술포닐-O-벤질히드록실아민으로 처리한 후에, 티올로 처리하여 하기 화합물 **4**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

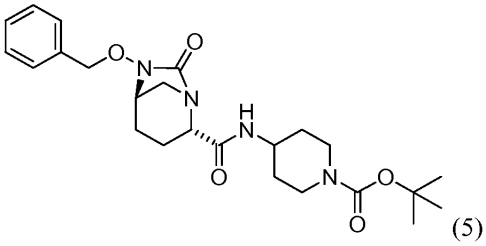


(4)

청구항 14

제13항에 있어서,

(D) 화합물 **4**를 아민 염기의 존재 하에 포스겐, 디포스겐, 트리포스겐, 카르보디이미다졸 또는 할로포르메이트와 접촉시킨 다음에, 수성 매질로 켄칭하여 하기 화합물 **5**를 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

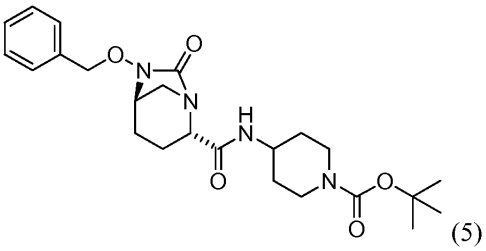


(5)

청구항 15

제13항에 있어서,

(D) 화합물 **4**를 트리-C_{1-4} 알킬아민의 존재 하에 포스겐, 디포스겐, 또는 트리포스겐과 접촉시킨 다음에, 산의 수용액을 첨가하여 하기 화합물 **5**를 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

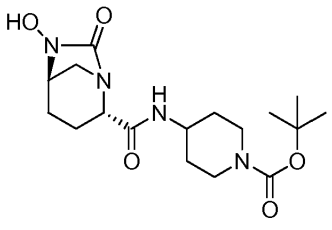


(5)

청구항 16

제14항에 있어서,

(E) 화합물 **5**를 Pd 촉매의 존재 하에 수소와 접촉시켜 하기 화합물 **6**을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

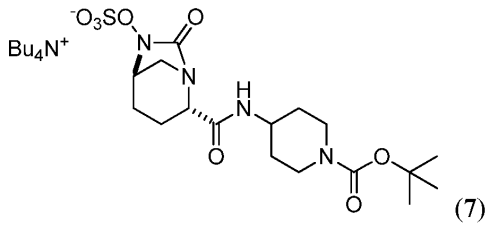


(6)

청구항 17

제16항에 있어서,

(F) 화합물 **6**을 2-피콜린의 존재 하에 피리딘-SO_3 착물, 클로로술폰산 및 DMF-SO_3 착물로 이루어진 군으로부터 선택된 술페이트화제와 접촉시켜 하기 화합물 **7**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

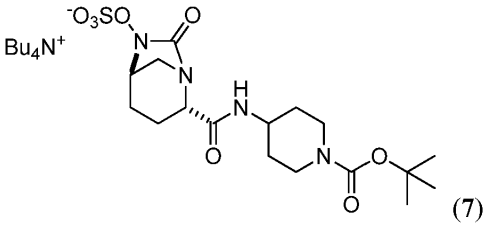


(7)

청구항 18

제16항에 있어서,

(F) 화합물 **6**을 피콜린의 존재 하에 피리딘-SO_3 착물, 클로로술폰산 및 DMF-SO_3 착물로 이루어진 군으로부터 선택된 술페이트화제와 접촉시켜 하기 화합물 **7**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

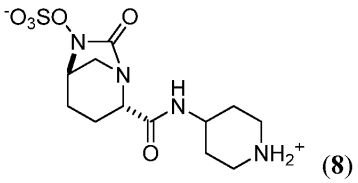


(**7**)

청구항 19

제17항에 있어서,

(G) 화합물 **7**을 산으로 처리하여 하기 화합물 **8**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.



(**8**)

청구항 20

제19항에 있어서, 산이 트리메틸실릴 아이오다이드 (TMSI)인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, TMSI가 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (BSA) 또는 *N,O*-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드 (BSTFA)의 존재하에 있는 것인 방법.

청구항 22

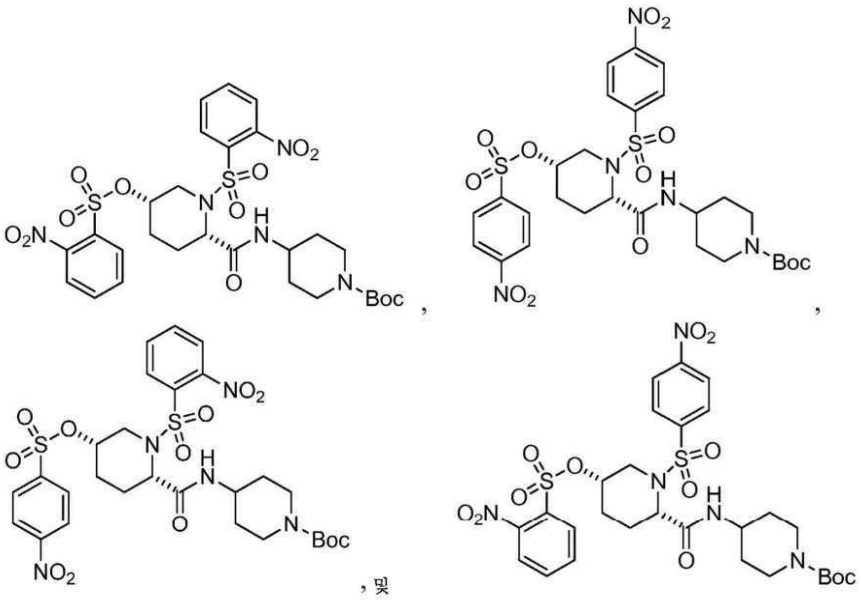
제19항에 있어서, 화합물 8을 반응 혼합물로부터 일수화물로서 직접 결정화하는 것인 방법.

청구항 23

삭제

청구항 24

하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 N-보호 6-(피페리딘-4-일카르바모일)피페리딘-3-일 술포네이트의 제조에 관한 것이다. 이들 술포네이트는 일련의 추가적 공정 단계를 통해 7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드 및 에스테르의 합성으로 이어지는 중간체로서 사용하기에 적합하다. 본 발명은 또한 베타 락타마제 억제제, (2S,5R)-7-옥소-N-피페리딘-4-일-6-(술폭시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드의 제조를 위한 최종 공정 단계에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 특정 7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드는 β-락타마제의 억제제이고, β-락탐 항생제와 함께 사용시, 박테리아 감염의 치료에 효과적일 수 있다. 예를 들어, 7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드, 및 아미드 측쇄를 함유하는 케토술폭소늄 일리드 중간체로부터의 그의 합성 (여기서 상기 일리드 중간체를 Ir, Rh, 또는 Ru 촉매를 사용하여 5-옥소-피페리딘-2-카르복스아미드로 고리화시킨다)을 개시하는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2009/091856을 참조한다. 유사하게, 볼드윈(Baldwin) 등은 로듐 촉매의 존재하에 락톤-유래 β-케토술폭소늄 일리드의 β-옥소니트로겐 헤테로사이클로의 변환을 개시한다. 문헌 [Baldwin et al., 1993, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 18 :1434-1435]을 참조한다. 망기온(Mangion) 등은 술폭소늄 일리드의 이리듐-촉매된 X-H 삽입 (예를 들어, N-H 삽입)을 개시한다. 문헌 [Mangion et al., 2009, *Org. Lett.*, 11:3566-3569] 및 [Mangion et al., 2011, *Org. Lett.* 13:5480-5483]을 참조한다.

[0003] 미국 특허 출원 공개 번호 US2003/0199541은 의약, 특히 항박테리아제로서 유용한 아자비시클릭 화합물의 제조 방법을 개시한다. 국제 특허 출원 공개 번호 WO2008/039420은 β-락타마제 억제제로서 유용한 특정 7-옥소-2,6-디아자비시클로[3.2.0]헵탄-2-카르복스아미드의 제조 방법을 개시한다.

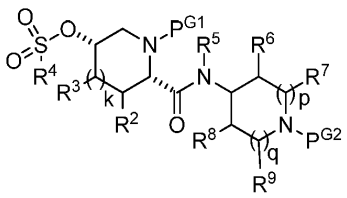
[0004] 국제 특허 출원 공개 번호 WO2010/126820은 N-보호 옥소-아자시클로알킬카르복실산의 알킬 에스테르의 제조를 개시한다. 이들 에스테르는 7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드 및 에스테르의 합성에서 중간체로서 사용될 수 있다.

발명의 내용

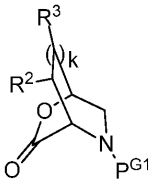
[0005] 본 발명은

[0006] (B) 화학식 II의 락톤을 3급 아민 염기의 존재 하에 화학식 II-Am의 아자시클로알킬아민과 접촉시킨 후에 화학식 II-Su의 술포닐 할라이드와 접촉시켜 화학식 III의 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법을 제공한다:

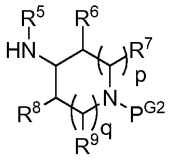
[0007] <화학식 III>

[0008] 

[0009] <화학식 II>

[0010] 

[0011] <화학식 II-Am>

[0012] 

[0013] <화학식 II-Su>

[0014] $R^4\text{-}SO_2W$

[0015] 상기 식에서,

[0016] P^{G1}은 제1 아민 보호 기이며, 이는 이것이 부착된 아미노 질소와 함께 카르바메이트, 벤질아민, 또는 술폰아미드를 형성하고;

[0017] P^{G2}는 (i) 카르바메이트 및 (ii) 벤질아민으로부터 선택된 제2 아민 보호 기이고;

[0018] k는 0, 1, 또는 2의 정수이고;

[0019] R^2 및 R^3은 다음과 같이 정의되고:

[0020] (a) R^2는 H, C_{1-6} 알킬, -O-C_{1-6} 알킬, -O-Si(-C_{1-6} 알킬)$_3$, 또는 -O-Si(-C_{1-6} 알킬)(-페닐)$_2$이고, 각각의 R^3은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0021] (b) 대안적으로 그리고 k가 1 또는 2라는 조건에서, R^2 및 R^2에 인접한 R^3은 이들 각각이 부착된 탄소 원자와 함께, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, -O-C_{1-6} 알킬, -O-Si(-C_{1-6} 알킬)$_3$, 또는 -O-Si(-C_{1-6} 알킬)(-페닐)$_2$인 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-7} 시클로알킬을 형성하고; 임의의 다른 R^3은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0022] R^4는,

[0023] (1) 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, -O-C_{1-4} 할로알킬, Cl, Br, F, 또는 NO_2인 1 내지 3개

의 치환기로 임의로 치환된 페닐;

[0024] (2) C_{1-4} 알킬; 또는

[0025] (3) C_{1-4} 할로알킬이고;

[0026] R^5는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0027] R^6 및 R^8은 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, -O-C_{1-3} 알킬, 또는 -N(-C_{1-3} 알킬)$_2$이고;

[0028] 각각의 R^7 및 R^9는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0029] W는 할로겐이고;

[0030] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0031] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0032] p + q = 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0033] 화합물 III은 일련의 추가적 단계 (이하에 기재)와 조합하여, β-락타마제 억제제 (BLI)로서 사용될 수 있는 7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드 및 2-카르복실산 에스테르의 수렴 합성을 발생시키는 중간체로서 유용하다. 화합물 III의 사용은 또한 그것이 BLI로서 사용하기에 적합한 7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복실산 에스테르로의 보다 직접적인 경로를 제공한다는 점에서 더 많은 융통성을 제공한다. 문헌 [Mangion et al., 2011, *Org Lett* 13:5480-5483]에 기재된 공정과 비교하여 전체 합성 단계의 수는 감소되고 비용 및 공정 매스 강도(Process Mass Intensity)는 저하된다. 문헌 [Mangion et al., 2011, *Org Lett* 13:5480-5483]에서의 공정과 대조적으로 이 공정을 사용하여 다수의 유독하거나, 비싸거나, 취급이 곤란한 시약이 대체된다. 더욱이, 화합물 III의 사용으로 인해 조기 합성 단계에서 필요한 반응 조건에 대해 화학적으로 불안정할 수 있는 아미드 측쇄를 도입할 수 있게 된다. 게다가, Boc 보호 기의 개선된 제거 방법으로 인해 수율이 증가하고 공정 매스 강도를 저하시킬 수 있게 된다.

[0034] 본 발명의 다른 실시양태, 측면 및 특징은 뒤이은 설명, 실시예, 및 첨부된 청구범위에 추가로 기재되거나 이들로부터 분명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명 (대안적으로 "공정 P"로서 지칭됨)은 발명의 개요에서 상기에 제시된 바와 같은 단계 B를 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법을 포함한다. 단계 B는 커플링 시약의 사용 없이, 직접 아민을 이용한 락톤의 친핵성 개환을 포함한다. 단계 B는 비싼 전이 금속 또는 폭발의 원인이 되는 물질, 예컨대 디아조메탄을 필요로 하는 고리화를 수행하는 디아조케톤 또는 케토술폭소늄 일리드의 발생과 같은 대안적인 절차를 사용하지 않도록 한다. 특정 실시양태에서, 단계 B는 또한 높은 수율; 즉, 95% 이상의 수율을 제공할 수 있다. 화학식 III의 화합물은 베타-락타마제 억제제, (2S,5R)-7-옥소-N-피페리딘-4-일-6-(술폭시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드의 합성 방법에서 중간체로서 유용하다. (2S,5R)-7-옥소-N-피페리딘-4-일-6-(술폭시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드의 합성을 위한 전체 공정이 부분적으로 단축되는데, 그 이유는 상기 공정이 상이한 물질로부터 시작하기 때문이다.

[0036] 상이한 보호 기의 선택으로 인해, 다단계 보호/탈보호 및 대량의 부산물의 형성을 피하면서, 높은 수율에서 치환을 시행할 수 있게 된다. 보호 기 및 활성화제의 적당하고 적절한 선택으로 인해 선택적 반응 조건을 사용할 수 있게 되어 치환 동안 부산물을 최소화한다 (단계 C). 이들 새로운 보호 기로 인해, 보호 기 변경(switch)이 더 이상 필요하지 않음에 따라, 시약 및 부산물 형성의 지루한 모니터링 없이 수소화를 시행할 수 있게 된다 (단계 E). 마지막으로, 최종 탈보호 단계를 위한 새로운 일련의 조건은 부산물의 발생을 피하면서, 높은 수율 및 클린 반응을 발생시킨다 (단계 G).

[0037] 전반적으로, 특정 실시양태에서, 본 발명은 높은 수율 (~42% 전체 수율), 고처리량, 및 낮은 비용을 제공한다. 공정은 또한 현재 경로와 대조적으로 전체 합성에서 몇몇 단계를 제거한다 (구 경로에서의 12개와 대조적으로 신규 발명에서 7개의 개별 단계). 신규 발명은 또한 이리듐-촉매된 반응을 생체 촉매 반응을 통해 수득될 수

있는 중간체로 대체함으로써 개선된 지속가능성을 제공한다.

[0038] 아민 보호 기 P^{G1}은, 단계 B에서, 그것이 부착된 아미노 질소와 조합하여, 카르바메이트 또는 벤질아민 또는 술폰아미드일 수 있다. 적합한 카르바메이트, 벤질아민 및 술폰아미드 보호 기 및 그의 형성 및 절단 방법은 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973] 및 [T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999, and 2nd edition, 1991]에 기재되어 있다. 한 실시양태에서, P^{G1}은 (1) $-C(=O)-O-(CH_2)_{0-1}-CH=CH_2$, (2) $-C(=O)-O-CH_2$-AryB (여기서 AryB는 각각 독립적으로 할로, $-NO_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬인 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐이다), (3) $-C(=O)-O-C_{1-4}$ 알킬, 또는 (4) $-CH_2$-AryC (여기서 AryC는 각각 독립적으로 할로, $-NO_2$, $-C_{1-4}$ 알킬, 또는 $-O-C_{1-4}$ 알킬인 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐이다)이다. 또 다른 실시양태에서, P^{G1}은 t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 알릴옥시카르보닐 (Alloc), 벤질옥시카르보닐 (Cbz), p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, 2,4-디클로로벤질옥시카르보닐, 또는 벤질이다. 또 다른 실시양태에서, P^{G1}은 Boc이다. 또 다른 실시양태에서, P^{G1}은 술포닐 할라이드, 예컨대 메탄술포닐 클로라이드, 클로로메탄술포닐 클로라이드, 디클로로메탄술포닐 클로라이드, 벤젠술포닐 클로라이드, p-트리플루오로메틸벤젠술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드, p-브로모벤젠술포닐 클로라이드, p-플루오로벤젠술포닐 클로라이드, p-메톡시벤젠술포닐 클로라이드, 2-니트로벤젠술포닐 클로라이드, 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드, 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드, 클로로메탄술포닐 클로라이드, p-트리플루오로메틸벤젠술포닐 클로라이드, p-브로모벤젠술포닐 클로라이드, 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드, 클로로메탄술포닐 클로라이드, p-트리플루오로메틸벤젠술포닐 클로라이드 및 p-브로모벤젠술포닐 클로라이드로부터 발생된 술포닐 기이다. 바람직한 술포닐 할라이드는 2-니트로벤젠술포닐 클로라이드이다.

[0039] P^{G2}는 P^{G1} 기가 불안정한 조건 하에 불안정하지 않은 아민 보호 기이다. 환언하면, P^{G2}는 P^{G1}의 제거에 적합한 조건 하에 절단되지 않는 기이다. P^{G2}는, 그것이 부착된 아미노 질소와 조합하여, 적합하게는 알킬 카르바메이트, 아릴 카르바메이트, 비닐 카르바메이트, 알릴 카르바메이트, 아세트아미드 (트리플루오로아세트아미드 포함) 또는 벤질아민이다. 적합한 P^{G2} 기는 Boc, Cbz, Alloc, p-메톡시벤질, 및 벤질을 포함한다. 바람직한 P^{G2}는 Boc이다.

[0040] 화학식 II-Am의 아민은, 예를 들어, 상응하는 케톤의 환원적 아미노화에 의해 또는 상응하는 이민의 수소화물 환원에 의해 제조될 수 있다. 화학식 II-Am의 아민의 제조에 적합한 방법의 추가의 기재는 문헌 [Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition, Wiley-VCH Publishers Inc, 1999, pp 753-879]에서 찾을 수 있다.

[0041] 단계 B는 유기 용매 중에서 수행한다. 적합한 용매는 DCE, THF, DMF, NMP, DMSO, 1,4-디옥산, 디메틸아세트아미드, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 트리플루오로톨루엔, 2-메틸-THF 및 아세토니트릴을 포함한다. 바람직한 용매는 THF 및 아세토니트릴이다.

[0042] 단계 B에서 화학식 II-Am의 아민의 첨가는 2 내지 72시간 또는 10 내지 72시간 동안 약 25℃ 내지 약 100℃의 온도에서 수행할 수 있으며, 전형적으로 8 내지 24시간 또는 15 내지 24시간 동안 약 60℃ 내지 약 85℃의 범위의 온도에서 수행한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 ±5%, ±10%, 또는 ±15%의 편차를 지칭할 수 있다.

[0043] 단계 B에서 화학식 II-Su의 술포닐 할라이드의 첨가는 적합하게는 10분 내지 10시간, 바람직하게는 30분 내지 90분의 과정에 걸쳐 3급 아민 염기의 존재하에 수행할 수 있다.

[0044] 적합한 3급 아민의 부류는 TEA, DIPEA, 4-NMM 및 4-디메틸아미노피리딘을 포함한다. 4-디메틸아미노피리딘은 바람직한 염기이다. 염기는 전형적으로 화합물 III의 당량당 약 1 내지 약 3 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1.1 내지 약 2 당량의 범위 (예를 들어, 약 1.6 당량)의 양으로 사용한다.

[0045] 단계 B에서 사용하기에 적합한 예시적인 술포닐 할라이드는 메탄술포닐 클로라이드, 클로로메탄술포닐 클로라이드, 디클로로메탄술포닐 클로라이드, 벤젠술포닐 클로라이드, p-트리플루오로메틸벤젠술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드, p-브로모벤젠술포닐 클로라이드, p-플루오로벤젠술포닐 클로라이드, p-메톡시벤젠술포

닐 클로라이드, 2-니트로벤젠술포닐 클로라이드, 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드, 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드를 포함한다. 적합한 술포닐 할라이드의 부류는 클로로메탄술포닐 클로라이드, p-트리플루오로메틸벤젠술포닐 클로라이드, p-브로모벤젠술포닐 클로라이드, 및 2,4-디클로로벤젠술포닐 클로라이드로 이루어진다. 적합한 술포닐 할라이드의 또 다른 부류는 클로로메탄술포닐 클로라이드, p-트리플루오로메틸벤젠술포닐 클로라이드, 2-니트로벤젠술포닐 클로라이드 및 p-브로모벤젠술포닐 클로라이드로 이루어진다. 바람직한 술포닐 할라이드는 p-트리플루오로메틸벤젠술포닐 클로라이드이다. 또 다른 바람직한 술포닐 할라이드는 2-니트로벤젠술포닐 클로라이드이다. 술포닐 할라이드는 전형적으로 화합물 III의 당량당 약 1 내지 약 2 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1 내지 약 1.5 당량의 범위 (예를 들어, 약 1.3 당량)의 양으로 사용한다.

[0046] 단계 B에서 화학식 II-Su의 술포닐 할라이드의 첨가는 약 0℃ 내지 약 50℃의 온도에서 수행할 수 있으며, 전형적으로 30분 내지 90분의 과정에 걸쳐 약 10℃ 내지 약 30℃의 범위의 온도에서 수행한다.

[0047] 화합물 III 및 단계 B의 다른 실시양태는 다음을 포함한다:

[0048] (1a) k는 0 또는 1이고;

[0049] (1b) k는 0이고;

[0050] (1c) k는 1이고;

[0051] (2a) R^2는 H, C_{1-4} 알킬, -O-C_{1-4} 알킬, -O-Si(-C_{1-4} 알킬)$_3$, 또는 -O-Si(-C_{1-4} 알킬)(페닐)$_2$이고, 각각의 R^3은 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0052] (2b) R^2는 H, CH_3, $-OCH_3$, -O-트리메틸실릴 (TMS), -O-t-부틸디페닐실릴(TBDPS), -O-t-부틸디메틸실릴 (TBS), 또는 -O-트리이소프로필실릴 (TIPS)이고, 각각의 R^3은 H 또는 CH_3이고;

[0053] (2c) R^2는 H 또는 CH_3이고, 각각의 R^3은 H 또는 CH_3이고;

[0054] (2d) R^2는 H이고, 각각의 R^3은 H이고;

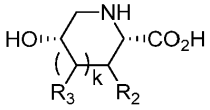
[0055] (2e) k가 1 또는 2라는 조건에서, R^2 및 R^2에 인접한 R^3은 이들 각각이 부착된 탄소 원자와 함께 C_{5-6} 시클로알킬을 형성하고; 임의의 다른 R^3은 H이다.

[0056] 이들 실시양태 (1) 내지 (2) 중 하나 이상을 서로 조합할 수 있고, 여기서 각각의 이러한 조합은 화합물 III 및 단계 B의 별개의 실시양태이다. 환언하면, 군 1 (1a, 1b, 또는 1c)로부터의 임의의 실시양태를 군 2 (2a, 2b, 2c, 2d 또는 2e)로부터의 임의의 실시양태와 조합할 수 있다.

[0057] 공정 P의 실시양태는 바로 상기에 기재된 바와 같은 단계 B를 포함하고 추가로

[0058] (A) 화학식 I의 화합물을 수성 염기의 존재 하에 P^{G1}-생성제와 접촉시킨 후에 3급 염기를 첨가하여 화합물 II를 수득하는 것을 포함한다:

[0059] <화학식 I>

[0060] 

[0061] 한 실시양태에서, 접촉시키는 것은 유기 또는 무기 염기의 존재 하에 실시하여 화합물 II를 수득한다.

[0062] 단계 A는 유기 용매 및 물 중에서 수행한다. 적합한 용매는 아세톤, 톨루엔, 디클로로메탄, DCE, DMF, DMAC, DMSO, THF, 클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 시클로펜틸메틸 에테르, 아세토니트릴, EtOAc, IPAc, MeOAc, 니트로메탄, 트리플루오로메틸벤젠, 메틸 에틸 케톤, DME, 및 2-MeTHF를 포함한다. 바람직한 용매는 아세톤 및 에틸 아세테이트이다.

[0063] 단계 A에서의 반응은 적합하게는 10분 내지 10시간의 과정에 걸쳐 약 0℃ 내지 약 30℃의 범위의 온도에서 수행

할 수 있으며, 전형적으로 30분 내지 60분의 과정에 걸쳐 약 10℃ 내지 약 25℃의 범위의 온도에서 수행한다.

[0064] 적합한 P^{G1}-생성제는 2-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드, 4-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드, 및 $(Boc)_2O$를 포함한다. P^{G1}-생성제는 전형적으로 약 1 당량 내지 약 5 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1.3 내지 약 2 당량의 범위의 양으로 사용한다.

[0065] 적합한 유기 또는 무기 염기는 LiOH, NaOH, KOH, $Cs(OH)_2$, Li_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3, $CsCO_3$, $LiHCO_3$, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, Li_3PO_4, Na_3PO_4, K_3PO_4, Li_2HPO_4, $NaHPO_4$, $KHPO_4$, 디이소프로필아민, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 모르폴린, 4-메틸모르폴린, DABCO, DBU, 피리딘, 루티딘, 콜리딘 등을 포함한다.

[0066] 적합한 수성 염기는 NaOH, KOH, LiOH, K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, 및 Na_3PO_4를 포함한다. 수성 염기는 전형적으로 약 1 당량 내지 약 10 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1.5 내지 약 2.0 당량의 범위의 양으로 사용한다.

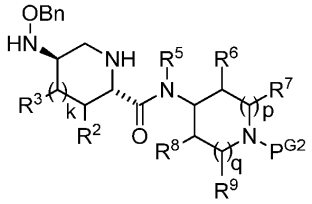
[0067] 적합한 3급 염기는 TEA, DIPEA, 4-NMM 및 디에틸이소프로필아민을 포함한다. 3급 염기는 전형적으로 약 2.0 당량 내지 약 10.0 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 3.0 내지 약 5.0 당량의 범위의 양으로 사용한다.

[0068] 단계 A에서의 3급 아민 염기는 전형적으로 트리-C_{1-4} 알킬아민이다. 적합한 3급 아민의 부류는 TEA, DIPEA, 4-NMM 및 디에틸이소프로필아민을 포함한다. TEA가 바람직한 염기이다. 염기는 전형적으로 화합물 I의 당량당 약 1 내지 약 3 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1.1 내지 약 2 당량의 범위 (예를 들어, 약 1.8 당량)의 양으로 사용한다.

[0069] 공정 P의 실시양태는 바로 상기에 기재된 바와 같은 단계 B 또는 바로 기재된 바와 같은 단계 A 및 B를 포함하고, 추가로

[0070] (C) 화학식 III의 화합물을 염기의 존재 하에 N-4-니트로벤젠술포닐-O-벤질히드록실아민으로 처리한 후에, 친핵성 시약, 예컨대 티올로 처리하여 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 포함한다:

[0071] <화학식 IV>



[0072]

[0073] 단계 C는 유기 용매 중에서 수행한다. 적합한 용매는 DMAC, DMF, NMP, THF, 메탄올 및 DME를 포함한다. 바람직한 용매는 DMAC 및 메탄올이다.

[0074] 단계 C에서의 적합한 염기는 Li t-부톡시드, Na t-부톡시드, K t-부톡시드, 탄산세슘, 탄산나트륨, KHMDS, 및 NaHMDS를 포함한다. 적합한 염기의 부류는 Li t-부톡시드, Na t-부톡시드, K t-부톡시드, 탄산나트륨 및 탄산세슘으로 이루어진다. 바람직한 염기는 K t-부톡시드 및 탄산나트륨이다. 염기는 전형적으로 화학식 III의 화합물의 당량당 약 1 내지 약 2 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1 내지 약 1.5 당량의 범위 (예를 들어, 약 1.2 당량)의 양으로 사용한다.

[0075] N-4-니트로벤젠술포닐-O-벤질히드록실아민은 전형적으로 화합물 III의 당량당 약 1 내지 약 2 당량의 범위로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1 내지 약 1.5 당량의 범위 (예를 들어, 약 1.2 당량)의 양으로 사용한다.

[0076] 단계 C에서의 반응은 적합하게는 약 30℃ 내지 약 90℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있으며, 전형적으로 18 내지 30시간의 과정에 걸쳐 약 45℃ 내지 약 70℃의 범위의 온도에서 수행한다.

[0077] 단계 C에 적합한 티올은 티오페놀 또는 2-메르캅토아세트산을 포함한다. 바람직한 친핵체는 2-메르캅토아세트산이다. 산은 전형적으로 화합물 III의 당량당 약 1 내지 약 10 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적

으로 약 3 내지 약 6 당량의 범위의 양으로 사용한다.

[0078] 단계 C의 다른 실시양태는 IV의 하기 특징을 포함한다:

[0079] (3a) R^5는 H 또는 CH_3이고;

[0080] (3b) R^5는 H이고;

[0081] (4a) R^6은 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0082] (4b) R^6은 H 또는 CH_3이고;

[0083] (4c) R^6은 H이고;

[0084] (5a) p는 1이고 q는 1이고;

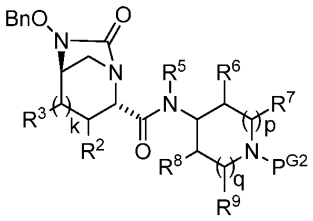
[0085] (5b) p는 1이고 q는 0이다.

[0086] 이들 실시양태 (3) 내지 (5) 중 하나 이상을 서로 및/또는 상기에 기재된 실시양태와 조합할 수 있고, 여기서 각각의 이러한 조합은 단계 C에서 사용된 화합물의 별개의 실시양태이다.

[0087] 공정 P의 또 다른 실시양태는 상기에 기재된 바와 같은 단계 B 내지 C 또는 상기에 기재된 바와 같은 단계 A 내지 C를 포함하고, 추가로

[0088] (D) 화합물 IV를 3급 아민의 존재 하에 포스겐, 디포스겐, 트리포스겐, 또는 포스겐 등가물, 예컨대 카르보디이미다졸, 또는 할로포르메이트와 접촉시킨 다음에, 산의 수용액을 첨가하여 화학식 V의 화합물을 수득하는 것을 포함한다:

[0089] <화학식 V>

[0090] 

[0091] 이 실시양태의 한 측면에서, 접촉시키는 것은 아민 염기의 존재하에 행할 수 있고, 수성 처리를 수행하여 화학식 V의 화합물을 수득한다.

[0092] 단계 D는 유기 용매 중에서 수행한다. 적합한 용매는 DCM 및 아세토니트릴을 포함한다. 바람직한 용매는 DCM 및 아세토니트릴이다.

[0093] 단계 D에서의 적합한 산은 염산, 황산, 트리플루오로아세트산, 및 인산을 포함한다. 바람직한 산은 인산이다. 산은 전형적으로 화합물 IV의 당량당 약 1 내지 약 6 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 3 내지 약 5 당량의 범위 (예를 들어, 약 3.2 당량)의 양으로 사용한다.

[0094] 단계 D에서의 3급 아민은 적합하게는 트리-C_{1-4} 알킬아민이다. 적합한 아민의 부류는 TEA, DIPEA, 및 디에틸이소프로필아민으로 이루어진다. DIPEA가 바람직한 아민이다. 아민은 전형적으로 화합물 IV의 당량당 약 1 내지 약 6 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 3 내지 약 5 당량의 범위 (예를 들어, 약 3.2 당량)의 양으로 사용한다.

[0095] 트리포스겐, 디포스겐, 또는 포스겐 또는 포스겐 등가물, 예컨대 카르보디이미다졸, 또는 할로포르메이트는 전형적으로 단계 D에서 화합물 IV의 당량당 약 0.5 내지 1 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 0.7 내지 약 1 당량의 범위 (예를 들어, 약 0.8 당량)의 양으로 사용한다. 트리포스겐은 디포스겐 및 포스겐에 비해 바람직하다.

[0096] 단계 D에서 화합물 IV를 트리포스겐, 디포스겐, 또는 포스겐 또는 포스겐 등가물, 예컨대 카르보디이미다졸, 또는 할로포르메이트와 접촉시키는 것은 적합하게는 약 -15℃ 내지 약 100℃ 또는 -15℃ 내지 약 40℃의 범위의

온도에서 수행할 수 있으며, 전형적으로 약 -5℃ 내지 약 80℃ 또는 -5℃ 내지 약 25℃의 범위의 온도에서 수행한다. 산을 이용한 또는, 대안적으로 수성 처리를 이용한 후속 첨가 및 반응은, 적합하게는 5 내지 72시간, 전형적으로, 10 내지 30시간의 과정에 걸쳐 약 0℃ 내지 약 40℃ 또는 0℃ 내지 약 25℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있다.

[0097] 후속적으로 화학식 V의 화합물을 국제 특허 출원 번호 WO2010/126820에 기재된 바와 같이 처리하여 베타 락타마제 억제제를 수득할 수 있다.

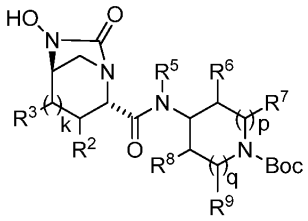
[0098] 따라서, 공정 P의 또 다른 실시양태는 상기에 기재된 바와 같은 단계 B 내지 D 또는 상기에 기재된 바와 같은 단계 A 내지 D를 포함하고, 추가로

[0099] (E) 화학식 V를 가수소분해 촉매의 존재 하에 수소의 공급원과 접촉시켜 화학식 VI의 화합물을 수득하고;

[0100] (F) 화합물 VI을 유기 염기의 존재 하에 술페이트화제와 접촉시켜 화학식 VII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하고;

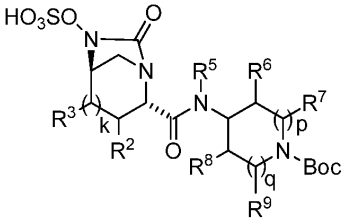
[0101] (G) 화합물 VII을 산으로 처리하여 화학식 VIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 포함한다:

[0102] <화학식 VI>



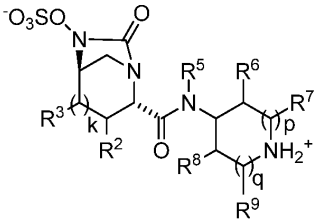
[0103]

[0104] <화학식 VII>



[0105]

[0106] <화학식 VIII>



[0107]

[0108] 단계 E는 유기 용매 중에서 수행한다. 적합한 용매는 에틸 아세테이트, DMAC, NMP, DMF, t-부탄올, 트리에틸아민, 및 THF를 포함한다. 바람직한 용매는 THF이다.

[0109] 단계 E에서의 수소의 공급원은, 임의로는 단계 E에서 사용되는 반응 조건 하에 화학적으로 불활성인 담체 기체와의 혼합물로, 전형적으로 수소 기체이다 (예를 들어, 질소 또는 영족 기체, 예컨대 헬륨 또는 아르곤). 압력은 단계 E에서 중대한 측면은 아니지만, 대기압 및 초대기압(superatmospheric pressure)이 편리한 경향이 있다. 수소 공급원은 대안적으로 수소-전달 분자, 예컨대 암모늄 포르메이트, 시클로헥센, 또는 시클로헥사디엔일 수 있다.

[0110] 수소의 흡수(uptake)는 중대한 공정 파라미터는 아니지만, 적어도 화학량론적 양의 수소 기체 또는 다른 수소 공급원을 전형적으로 사용한다.

[0111] 가수소분해 촉매는 담지 또는 비담지 전이 금속, 또는 전이 금속의 담지 또는 비담지 화합물, 염 또는 착물을 포함한다. 단계 E에서 전형적으로 사용되는 촉매는 담지 또는 비담지 Pd 및 Pt 금속, 또는 담지 또는 비담지 Pd 및 Pt 화합물, 염 또는 착물이다. 적합한 촉매 담지체는 탄소, 실리카, 알루미나, 탄화규소, 플루오르화알루미늄, 및 플루오르화칼슘을 포함한다. 적합한 촉매의 부류는 Pd 블랙 (즉, 미세(fine) 금속 팔라듐 입자), $Pd(OH)_2$, Pd/C (즉, 탄소 담지체상 팔라듐), PtO_2, 및 Pt/C로 이루어진다. Pd/C는 바람직한 가수소분해 촉매이다. 촉매는 전형적으로 화합물 V의 양에 대해 약 5 내지 약 20 wt.%의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 5 내지 약 15 wt.%의 범위 (예를 들어, 약 10 wt.%)의 양으로 사용한다.

[0112] 단계 E에서의 반응은 적합하게는 약 10℃ 내지 약 50℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있으며, 전형적으로 약 15℃ 내지 약 30℃의 범위의 온도에서 수행한다.

[0113] 단계 F에서의 술페이트화제는 적합하게는 삼산화황과 아민의 착물이고, 여기서 아민은 적합하게는, 예를 들어, 아시클릭 아민 (예를 들어, 트리메틸아민, TEA, DIPEA, 디메틸페닐아민 및 디메틸벤질아민), 시클릭 아민 (예를 들어, 1-메틸피롤리딘 및 1-메틸피페리딘) 및 방향족 고리의 부분으로서 하나 이상의 N 원자를 갖는 방향족 아민 (예를 들어, 1-메틸이미다졸, 피리딘, 및 피리미딘)을 포함한 3급 아민이다. 할로술폰산 (예를 들어, 클로로술폰산) 및 SO_3의 3급 아미드 착물 (예를 들어, DMF-SO_3)은 또한 적합한 술페이트화제이다. 적합한 술페이트화제의 부류는 삼산화황과 하기 아민 각각의 착물로 이루어진다: 피리딘, 트리메틸아민, 및 트리에틸아민. 적합한 술페이트화제의 또 다른 부류는 피리딘-SO_3 착물, DMF-SO_3 착물 및 클로로술폰산이다. 술페이트화제는 전형적으로 화합물 VI의 당량당 약 1.5 내지 약 7.0 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 3.0 내지 약 4.5 당량의 범위의 양으로 사용한다.

[0114] 유기 염기는 적합하게는 피리딘 또는 3급 아민, 예컨대 2-피콜린, 2,6-루티딘, 개개의 트리메틸피리딘, 또는 2종 이상의 트리메틸피리딘의 혼합물이다. 적합한 염기의 부류는 피콜린 (예를 들어, 2-피콜린), 2,6-루티딘 및 2,4,6-트리메틸피리딘으로 이루어진다. 바람직한 실시양태에서, 염기는 2-피콜린 또는 피리딘이다. 염기는 전형적으로 화합물 VI의 당량당 약 1 내지 약 3 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1.7 내지 약 2.2 당량의 범위의 양으로 사용한다.

[0115] 단계 F는 유기 용매 중에서 수행한다. 적합한 용매는 디클로로메탄, 아세토니트릴, THF, DMF 또는 피리딘을 포함한다. 바람직한 용매는 THF이다.

[0116] 단계 F에서의 반응은 적합하게는 약 0℃ 내지 약 40℃의 범위의 온도에서 수행할 수 있으며, 전형적으로 약 10℃ 내지 약 28℃의 범위의 온도에서 수행한다.

[0117] 단계 G에서의 산 처리는 Boc 보호 기를 제거한다. 산은 적합하게는 무기 산, 루이스 산, 또는 유기 산이다. 적합한 무기 산은 할로겐화수소 (기체로서 또는 수용액으로, HCl, HBr, 및 HF), 황산, 테트라플루오로붕산 및 질산을 포함한다. 적합한 유기산은 카르복실산, 알킬술폰산 및 아릴술폰산을 포함한다. 예시적인 유기산은 트리플루오로아세트산 (TFA), 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산, 및 트리플루오로메탄술폰산을 포함한다. 적합한 루이스 산은 $BF_3 \cdot Et_2O$, $SnCl_4$, $ZnBr_2$, Me_3SiI, Me_3SiCl, Me_3SiBr, Me_3SiOTf, 및 $AlCl_3$을 포함한다. 적합한 산의 부류는 Me_3SiOTf, TFA, 및 테트라플루오로붕산으로 이루어진다. 산은 전형적으로 화합물 V의 당량당 약 1.0 내지 약 2.0 당량의 범위의 양으로 사용하며, 보다 전형적으로 약 1.2 내지 약 1.5 당량의 범위의 양으로 사용한다. 처리는 적합하게는 약 -10℃ 내지 약 25℃의 범위의 온도에서 수행하며, 전형적으로 약 0℃ 내지 약 10℃의 범위의 온도에서 수행한다. 단계 G에서 Boc 보호 기의 제거를 위한 바람직한 산은, 임의로 실릴화제, 예컨대 N,O-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (BSA) 또는 *N,O*-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드 (TFBSA)의 존재 하에, 트리메틸실릴 아이오다이드 (TMSI)이다. 반응은 0.2 당량 내지 1.5 당량 또는 0.9 당량 내지 1.5 당량의 범위에 이르는 TMSI를 이용하여 완전 전환을 달성할 수 있다. TMSI의 바람직한 양은 0.2-1.4 당량 또는 1.2-1.4 당량이며 이는 1시간 이상 동안 반응에 첨가된다. 이 반응에 바람직한 용매는 약 6 부피 내지 12 부피로 MeCN 및 DCM을 포함한다. 처리는 적합하게는 -20℃ 내지 실온의 범위의 온도에서 수행하며, 전형적으로 -10 내지 25℃ 또는 0-5℃의 범위의 온도에서 수행하여 TMS 카르바메이트 중간체를 처음에 형성시킨다.

[0118] 중간체를 물 및 여러가지의 알콜 (예를 들어, 1급 알콜, 예컨대 MeOH, EtOH, n-PrOH, 2급 알콜, 예컨대 iPA, 및 3급 알콜, 예컨대 tert-BuOH)을 첨가하여 켄칭하였다. H_2O는 결정질 고체로서 직접 일수화물을 제공하는 반응을 켄칭하는 바람직한 시약이다. 반응 혼합물의 pH는 임의로, 일수화물 생성물의 단리 전에 유기 용매, 예컨대

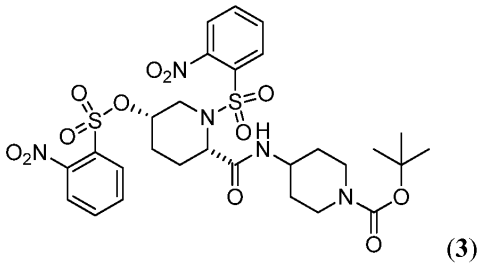
트리에틸아민, 휘니그 염기, 디이소프로필아민 및 디에틸이소프로필아민, 테트라-n-부틸암모늄 아세테이트, 테트라-n-부틸암모늄 히드록사이드, 아세트산, 프로피온산, 포름산에 가용성인 유기 염기 또는 산을 첨가함으로써 중성으로 조정한다. 켄칭에 사용되는 H_2O의 양은 반응 프로파일에 최소한의 영향을 미치지만, 많은 양의 H_2O를 사용한 경우 많은 모액 손실이 관찰되었다. H_2O의 최적 양은 3-6 당량이다.

[0119] TMSI가 사용되는 경우, 일수화물로서의 조 생성물을 반응 후에 여과에 이어서, 수성 MeCN 세척액을 이용하여 직접 단리하여, 회백색 고체를 수득할 수 있다. 조 생성물을, 필요한 경우, MeCN/H_2O/1-부탄올 시스템으로부터 재결정화할 수 있다.

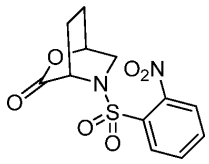
[0120] 화학식 VIII에 의해 포함되는 화합물은 β-락타마제의 억제를 나타낼 수 있어 β-락탐 항생제 (예를 들어, 이미페넴, 세프타지딤 및 피페라실린)와 조합하여 β-락타마제 억제제로서 사용되어 β-락타마제의 존재로 인해 β-락탐 항생제에 통상 내성인 미생물에 기인 박테리아 감염을 치료할 수 있다. 특히 관심 있는 것은 $R^2 = R^3 = H$이고 k = 1인 화학식 VIII의 화합물이다.

[0121] 공정 P의 하위-실시양태는

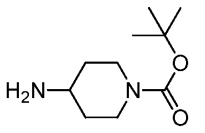
[0122] (B) 락톤 **2**를 4-디메틸아미노피리딘의 존재 하에 아자시클로알킬아민 **2-Am**과 접촉시킨 후에 술포닐 할라이드 **2-Su**와 접촉시키는 것을 포함하는, 화합물 **3**의 제조 방법이다:

[0123] 

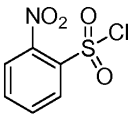
(3)

[0124] 

(2)

[0125] 

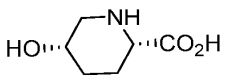
(2-Am)

[0126] 

(2-Su)

[0127] 공정 P의 또 다른 하위-실시양태는 바로 상기에 기재된 바와 같은 단계 B를 포함하고 추가로

[0128] (A) 화합물 **1**을 수성 염기의 존재 하에 2-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드와 접촉시킨 후에 TEA, DIPEA 또는 디에틸이소프로필아민을 첨가하여 화합물 **2**를 수득하는 것을 포함한다:

[0129] 

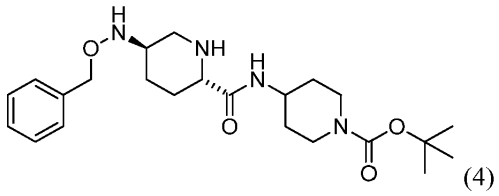
(1)

[0130] 한 실시양태에서, 접촉시키는 것은 유기 또는 무기 염기의 존재 하에 실시하여 화합물 2를 수득한다.

[0131] 공정 P의 실시양태는 바로 상기에 기재된 바와 같은 단계 B 또는 바로 기재된 바와 같은 단계 A 및 B를 포함하

고, 추가로

[0132] (C) 화합물 **3**을 염기의 존재 하에 N-4-니트로벤젠술포닐-O-벤질히드록실아민으로 처리한 후에, 친핵성 시약, 예컨대 티올로 처리하여 화합물 **4**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 포함한다:

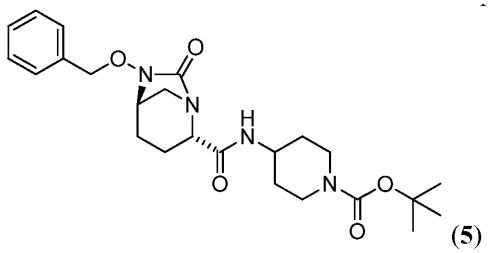


(4)

[0133]

[0134] 공정 P의 또 다른 실시양태는 상기에 기재된 바와 같은 단계 B 내지 C 또는 상기에 기재된 바와 같은 단계 A 내지 C를 포함하고, 추가로

[0135] (D) 화합물 **4**를 트리-C_{1-4} 알킬아민의 존재 하에 포스겐, 디포스겐 또는 트리포스겐, 또는 포스겐 등가물, 예컨대 카르보디이미다졸, 또는 할로포르메이트와 접촉시킨 다음에, 산의 수용액을 첨가하여 화합물 **5**를 수득하는 것을 포함한다:



(5)

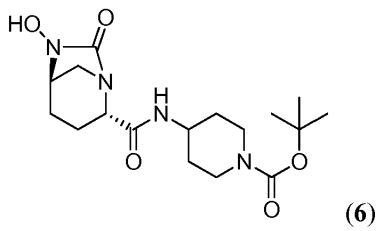
[0136]

[0137] 공정 P의 또 다른 실시양태는 상기에 기재된 바와 같은 단계 B 내지 D 또는 상기에 기재된 바와 같은 단계 A 내지 D를 포함하고, 추가로

[0138] (E) 화합물 **5**를 Pd 촉매 및 임의로 디-t-부틸카르보네이트 및 Boc-ON으로 이루어진 군으로부터 선택된 Boc-생성제의 존재 하에 수소와 접촉시켜 화합물 **6**을 수득하고;

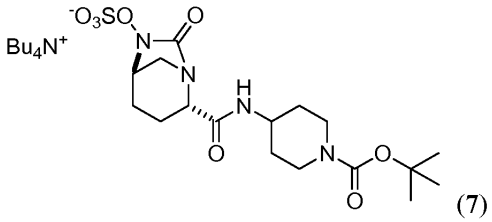
[0139] (F) 화합물 **6**을 2-피콜린의 존재 하에 피리딘-SO_3 착물, 클로로술폰산 및 DMF-SO_3 착물로 이루어진 군으로부터 선택된 술페이트화제와 접촉시켜 화합물 **7**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하고;

[0140] (G) 화합물 **7**을 산으로 처리하여 화합물 **8**, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 수득하는 것을 포함한다:



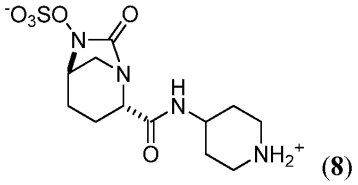
(6)

[0141]



(7)

[0142]

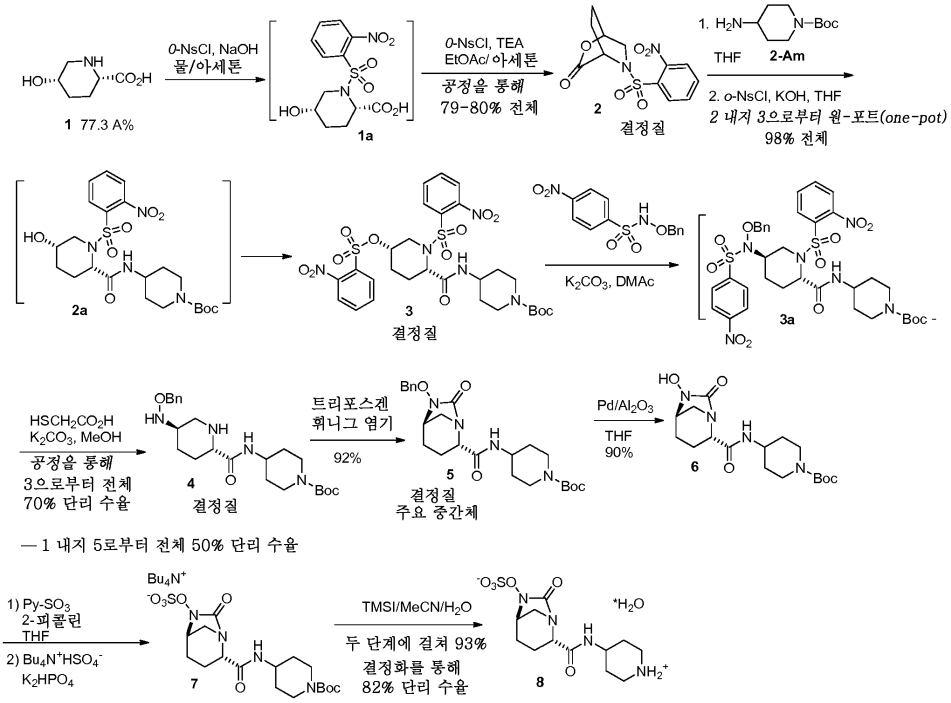


(8)

[0143]

[0144] 대안적인 실시양태에서, 단계 (F)는 2-피콜린 대신에 피리딘의 존재 하에 수행한다.

[0145] **예시적인 반응식**



[0146]

[0147] 화합물 VIII을 야기하는 공정 P에서의 단계 A 내지 G에 대해 상기에 기재된 용매, 작용제, 촉매, 반응 양, 반응 온도 등은, 하위-실시양태에서 이들 변수 중 하나 이상에 대해 분명한 제한이 있는 경우를 제외하고, 화합물 8을 야기하는 선행 하위-실시양태에서 제시된 단계 A 내지 G에 적용가능하다.

[0148] 공정 P 및 그의 실시양태 및 하위-실시양태에 대하여 상기에 기재된 용매, 작용제, 촉매, 반응 양, 반응 온도 등은 단지 공정의 범주를 설명하고자 하는 것이지 제한하고자 하는 것이 아니라는 점을 이해하여야 한다. 예를 들어, 단계 A 내지 G 중 어느 한 단계에서 사용되는 용매는 관심 단계에서 사용되는 반응 조건 하에 액상이고, 화학적으로 불활성이고, 반응물 및 임의의 시약을 용해, 현탁, 및/또는 분산시켜 반응물 및 시약을 접촉시키고 반응을 진행시키게 할 임의의 유기 물질일 수 있다. 공정 단계에서 사용되는 염기, 촉매, 및 다른 시약의 선택에 유사한 고려사항이 적용된다. 더욱이, 단계 각각은 목적 생성물을 형성하는 반응이 감지가능하게 진행될 수 있는 임의의 온도에서 수행할 수 있다. 소정의 단계에서의 반응물, 촉매 및 시약은 목적 생성물의 일부 이상을 형성시키는 임의의 양으로 사용될 수 있다. 물론, 출발 물질의 높은 전환 (예를 들어, 약 60% 이상, 바람직하게는 그 초과)은 목적 생성물의 높은 수율 (예를 들어, 약 50% 이상, 바람직하게는 그 초과)과 조합하여 전형적으로 각각의 단계에서의 목표이고, 생성물의 비교적 양호한 전환 및 수율을 제공할 수 있는 용매, 작용제,

촉매, 반응 양, 온도 등의 선택이 바람직하고, 최적의 전환 및 수율을 제공할 수 있는 선택이 보다 바람직하다. 공정 P 및 그의 실시양태 및 하위-실시양태에 대하여 상기에 기재된 특정의 용매, 작용제, 촉매, 반응 양, 반응 온도 등은 양호한 내지 최적의 전환 및 수율을 제공할 수 있다.

[0149] 상기에 기재된 공정 단계를 위한 반응 시간은 (i) 출발 기질 및 다른 시약의 선택 및 상대 비율, (ii) 용매의 선택, (iii) 반응 온도의 선택, 및 (iv) 목적하는 전환 수준과 같은 인자에 따라 달라진다. 반응은 전형적으로 100% 또는 거의 100% 전환 (예를 들어, 99.5%, 99.0%, 98.0%, 97.0% 또는 95%)을 달성하기에 충분한 시간 동안 수행한다.

[0150] 본원에 제시된 임의의 반응 단계의 진행 후에 TLC, HPLC, IR, NMR 또는 GC와 같은 분석 기법을 사용하여 반응물의 소멸 및/또는 목적 생성물의 출현을 모니터링할 수 있다.

[0151] 분명히 달리 설명되지 않는 한, 본원에 언급된 모든 범위는 포괄적이며; 즉, 범위는 범위의 상한치 및 하한치뿐만 아니라 그 사이에 있는 모든 값을 포함한다. 예를 들어, "1 내지 3개의 치환기"로 임의로 치환된 바와 같이 기재된 페닐 고리는 그의 측면으로서, 1 내지 3개의 치환기, 2 내지 3개의 치환기, 3개의 치환기, 1 내지 2개의 치환기, 2개의 치환기, 및 1개의 치환기로 치환된 고리를 포함시키고자 한다. 또 다른 예로서, 본원에 기재된 온도 범위, 당량의 범위 등은 범위의 상한치 및 하한치 및 그 사이에 연속체 중 임의의 값을 포함한다.

[0152] 용어 "알킬"은 특정된 범위의 다수의 탄소 원자를 갖는 1가의 직쇄 또는 분지쇄, 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{1-6} 알킬" (또는 "C_1-C_6 알킬")은 헥실 및 펜틸 알킬 이성질체뿐만 아니라 n-, 이소, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소-프로필, 에틸 및 메틸 중 어느 하나를 지칭한다. 또 다른 예로서, "C_{1-4} 알킬"은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다. 또 다른 예로서, "C_{1-3} 알킬"은 n-프로필, 이소프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다.

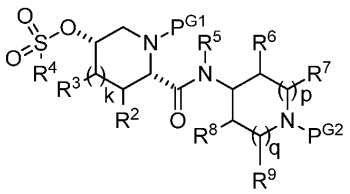
[0153] 용어 "분지된 알킬"은 특정된 범위의 직쇄 알킬 기가 배제되는 것을 제외하고 상기에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 본원에 정의된 바와 같이, 분지된 알킬은 알킬이 2급 또는 3급 탄소를 통해 화합물의 나머지에 부착되어 있는 알킬 기를 포함하며; 예를 들어, 이소프로필은 분지된 알킬 기이다.

[0154] 용어 "할로겐" (또는 "할로")은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘 (대안적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 및 아이오도로서 지칭된)을 지칭한다.

[0155] 용어 "할로알킬"은 수소 원자 중 하나 이상이 할로겐 (즉, F, Cl, Br 및/또는 I)으로 대체된 상기에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{1-4} 할로알킬" (또는 "C_1-C_4 할로알킬")은 하나 이상의 할로겐 치환기로 상기에 정의된 바와 같은 C_1 내지 C_4 선형 또는 분지된 알킬 기를 지칭한다. 용어 "플루오로알킬"은 할로겐 치환기가 플루오로로 제한되는 것을 제외하고 유사한 의미를 갖는다. 적합한 플루오로알킬은 시리즈 $(CH_2)_{0-4}CF_3$ (즉, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로-n-프로필 등)를 포함한다.

[0156] 본 발명은 또한 화학식 III의 화합물에 관한 것이다:

[0157] <화학식 III>



[0158]

[0159] 상기 식에서,

[0160] P^{G1}은 제1 아민 보호 기이며, 이는 이것이 부착된 아미노 질소와 함께 카르바메이트, 벤질아민, 또는 술폰아미드를 형성하고;

[0161] P^{G2}는 (i) 카르바메이트 및 (ii) 벤질아민으로부터 선택된 제2 아민 보호 기이고;

[0162] k는 0, 1, 또는 2의 정수이고;

[0163] R^2 및 R^3은 다음과 같이 정의되고:

[0164] (a) R^2는 H, C_{1-6} 알킬, -O-C_{1-6} 알킬, -O-Si(-C_{1-6} 알킬)$_3$, 또는 -O-Si(-C_{1-6} 알킬)(-페닐)$_2$이고, 각각의 R^3은 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나;

[0165] (b) 대안적으로 그리고 k가 1 또는 2라는 조건에서, R^2 및 R^2에 인접한 R^3은 이들 각각이 부착된 탄소 원자와 함께, 각각 독립적으로 C_{1-6} 알킬, -O-C_{1-6} 알킬, -O-Si(-C_{1-6} 알킬)$_3$, 또는 -O-Si(-C_{1-6} 알킬)(-페닐)$_2$인 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{5-7} 시클로알킬을 형성하고; 임의의 다른 R^3은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0166] R^4는,

[0167] (1) 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, -O-C_{1-4} 할로알킬, Cl, Br, F, 또는 NO_2인 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐;

[0168] (2) C_{1-4} 알킬; 또는

[0169] (3) C_{1-4} 할로알킬이고;

[0170] R^5는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0171] R^6 및 R^8은 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, -O-C_{1-3} 알킬, 또는 -N(-C_{1-3} 알킬)$_2$이고;

[0172] 각각의 R^7 및 R^9는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

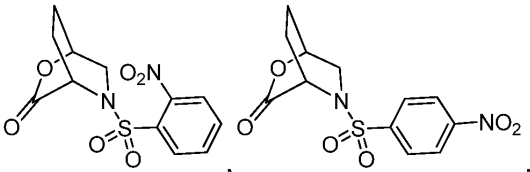
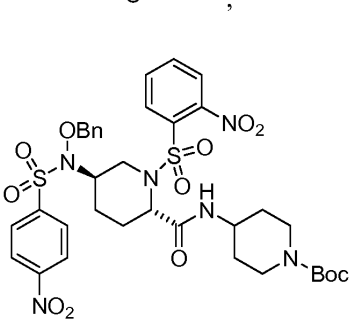
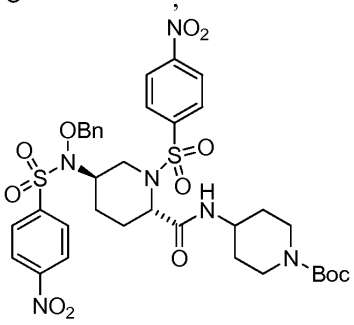
[0173] W는 할로겐이고;

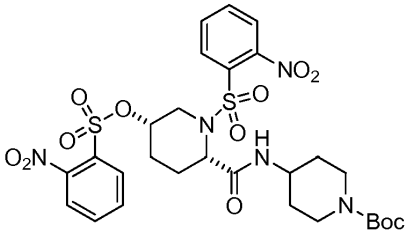
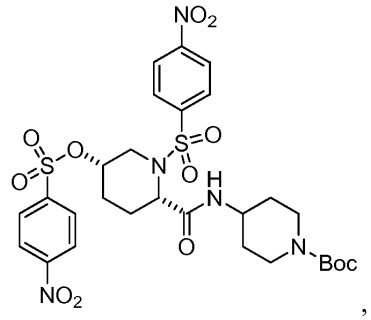
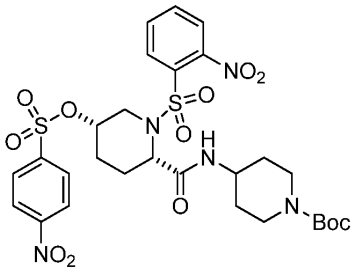
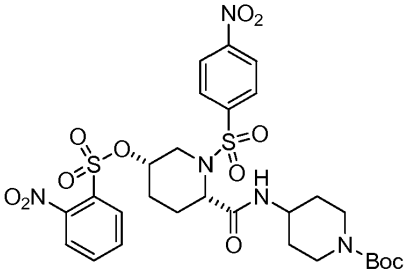
[0174] p는 0, 1, 또는 2이고;

[0175] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0176] p + q = 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0177] 본 발명은 추가로 다음을 포함하는 화합물에 관한 것이다:

[0178] , , , ,

[0179] , , ,및 

[0180] 본원에 사용된 약어는 다음을 포함한다:

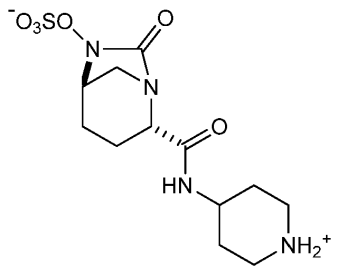
Alloc	알릴옥시카르보닐
BLI	베타-락타마제 억제제
Bn	벤질
Boc	t-부틸옥시카르보닐
Boc-ON	2-(tert-부톡시카르보닐옥시아미노)-2-페닐 아세토니트릴
Boc-OSN	N-(tert-부톡시카르보닐옥시)숙신이미드;
Boc_2O	디-t-부틸 카르보네이트
Bu_4NHSO_4	부틸 암모늄 수소 술페이트
Cbz	카르보벤족시 (대안으로, 벤질옥시카르보닐)
DCE	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIPEA	디이소프로필에틸아민 (또는 휘니그 염기)
DMAC 또는 DMAc	N,N-디메틸아세트아미드
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
Et	에틸
EtOAc	에틸 아세테이트
GC	기체 크로마토그래피
HMDS	헥사메틸디실라지드
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IPAc, iPrOAc	이소프로필 아세테이트
IR	적외선
Me	메틸
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
4-NMM	4-메틸모르폴린
NMP	N-메틸 피롤리디논
NMR	핵 자기 공명
Ns	니트로벤젠술포닐
o-NsCl	2-니트로벤젠술포닐 클로라이드
PG	보호 기
TBDPS	O-t-부틸디페닐실릴
TBAOAc	테트라-n-부틸암모늄 아세테이트
TBS	O-t-부틸디메틸실릴
t-Bu	tert-부틸
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TIPS	O-트리이소프로필실릴
TLC	박층 크로마토그래피
TMS	O-메틸실릴
TMSI	트리메틸실릴 아이오다이드
TMSOTMS	헥사메틸디실록산

[0181]

[0182] 하기 실시예는 본 발명 및 그의 실시를 단지 설명하는 역할을 한다. 실시예는 본 발명의 범주 또는 취지에 대한 제한으로서 해석되지 않아야 한다.

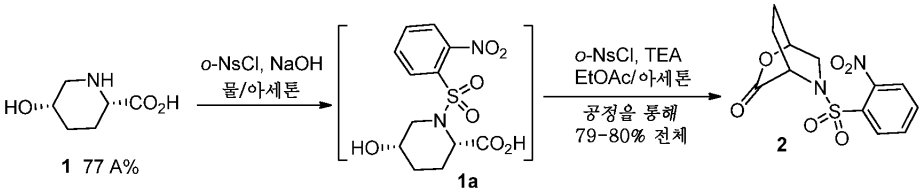
[0183] 실시예 1

[0184] (2S,5R)-7-옥소-N-피페리딘-4-일-6-(술포옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드



[0185]

[0186] 단계 A: (1*S*,4*S*)-5-((2-니트로페닐)술포닐)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-온 (**2**)의 제조



[0187]

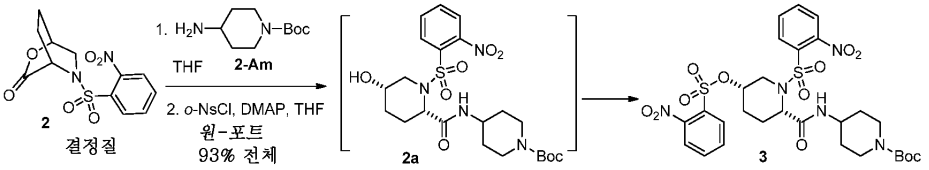
[0188] 적하 깔대기, 질소 유입구 및 교반기가 장착된 반응기 (R-1)에 (2S,5S)-5-히드록시피페리딘-2-카르복실산 (77.3 wt%) (50.0 g, 344 mmol), 및 물 (150 mL)을 채웠다. 교반을 시작하고, 10 N NaOH (~ 46.5 mL)를 첨가함으로써 pH를 10-11로 조정하고 반응기를 아세톤 (50.0 mL)으로 채웠다.

[0189] 교반기 및 질소 유입구가 장착된 별개의 반응기 (R-2)에 2-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (97%) (106.0 g, 478 mmol) 및 아세톤 (80 mL)을 채웠다. 10 N NaOH를 동시에 첨가함으로써 용액의 pH를 10-11로 유지하면서 R-2의 내용물을 23-30℃에서 R-1로 옮겼다. 15 내지 30분 후에, 12 N HCl을 첨가함으로써 pH를 약 6으로 조정하였다. 용액을 EtOAc (500 mL)로 채우고 12 N HCl을 첨가함으로써 pH를 3.0으로 조정하였다. 층을 분리하고 수성 층을 EtOAc (150 mL x 2)로 역-추출하였다.

[0190] 별개의 반응기 (R-3)에 조합된 유기 층, 2-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (73.0 g, 329 mmol), 및 트리에틸아민 (130 mL) 중 생성물 **1a**를 채웠다. R-3에서의 배치(batch)를 30분 동안 20-28℃에서 교반하였다. 용액을 물 (100 mL)로 채우고, 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (150 mL x 2)로 역 추출하였다. 합해진 EtOAc 층을 10% $NaHCO_3$ (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 150 mL로 농축한 직후에 결정질 슬러리가 형성되었다. 농축 용액을 2-3시간 동안 13-18℃에서 교반한 후에 결정질 고체를 여과하였다. 생성된 습윤 케이크를 EtOAc (60 mL)로 세척한 다음에 25-30℃에서 진공 오븐 하에 건조시켜 **2** (65.6 g, 79% 수율)를 수득하였다 (m.p. 126.0-126.7℃).

[0191] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.02 (m, 1 H), 7.80-7.71 (m, 2 H), 7.66 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 4.55 (dd, *J* = 3.8, 2.7 Hz, 1 H), 3.78 (dt, *J* = 11.2, 3.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 11.2, 1.1 Hz, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.11 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ: 168.4, 148.3, 134.4, 132.1, 131.0, 130.7, 124.2, 73.5, 51.4, 48.0, 25.1, 23.2

[0192] 단계 B: tert-부틸 4-((2*S*,5*S*)-1-((2-니트로페닐)술포닐)-5-(((2-니트로페닐)술포닐)옥시)피페리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (**3**)의 제조



[0193]

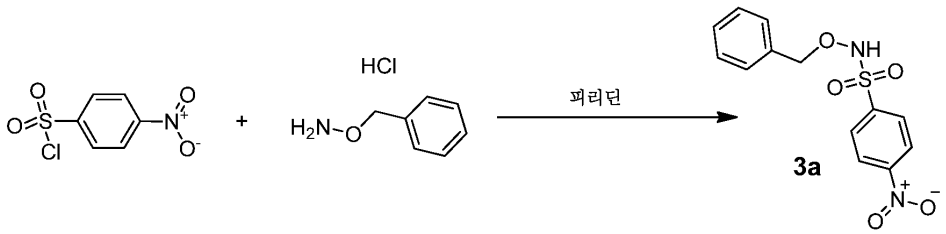
[0194] 반응기 (R-1)에 락톤 **2** (65.5 g, 210 mmol), THF (131 mL) 및 *tert*-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (44.5 g, 222 mmol)를 채웠다. 교반된 용액을 ~18 hr 동안 환류 하에 가열하였다 (전형적인 온도 72℃). 반응물을 25-35℃로 냉각한 다음에 THF (325 mL) 및 4-디메틸아미노피리딘 (40.1 g, 328 mmol)으로 채운 후에 30분 동안 교반하였다.

[0195] 별개의 반응기 (R-2)에 2-니트로벤젠-1-술포닐 클로라이드 (60.9 g, 275 mmol) 및 THF (200 mL)를 채웠다. 20 내지 30℃의 배치 온도를 유지하면서 R-2의 내용물을 45 내지 75분의 과정에 걸쳐 R-1에 첨가하였다. R-1에서의 배치를 20 내지 30℃의 온도에서 2 내지 4시간 동안 교반하였다.

[0196] 별개의 반응기 (R-3)에 물 (600 mL) 및 메탄올 (600 mL)을 채웠다. 20 내지 30℃의 온도를 유지하면서 R-3의 내용물을 교반하면서 45 내지 75분의 과정에 걸쳐 주 배치에 채웠다. 배치를 5 내지 -5℃로 냉각한 다음에, 4시간 이상 동안 5 내지 -5℃에서 교반하였다. 고체를 여과한 다음에 메탄올 (130 mL x 2)로 2회 세척하였다. 습윤 케이크를 40 내지 50℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 **3** (144.0 g, 98% 수율)을 수득하였다 (m.p. 131.8-133.1℃).

[0197] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.14 (m, 2 H), 7.83-7.74 (m, 6 H), 6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 4.43 (s, 1H), 4.11 (dd, , *J* = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.10 (dd, *J* = 13.7, 11.0 Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ: 166.9, 154.6, 148.2, 147.6, 135.2, 134.8, 132.6, 132.5, 131.9, 131.6, 131.4, 129.7, 124.9, 124.7, 79.8, 76.5, 55.0, 47.1, 46.0, 31.8, 31.5, 28.4, 27.3, 24.4.

[0198] *N*-4-니트로벤젠술포닐-O-벤질히드록실아민의 제조

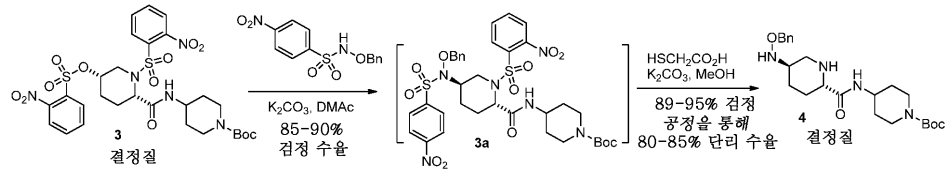
[0199] 

[0200] 반응기 (R-1)에 O-벤질히드록실아민 히드로클로라이드 (61.0 g, 382 mmol) 및 피리딘 (400 mL)을 채웠다. 용액을 5 내지 -5℃로 냉각하였다.

[0201] 별개의 반응기 (R-2)에 4-니트로벤젠술포닐 클로라이드 (89.0 g, 402 mmol) 및 피리딘 (200 mL)을 채웠다. R-2의 내용물을 -5 내지 -5℃의 온도 범위를 유지하는 속도로 R-1에 옮겼다. R-1에서의 배치를 15 내지 45분 동안 5 내지 -5℃에서 교반한 다음에 45 내지 75분 동안 20 내지 30℃로 가온하였다. 그 다음에 물 (250 mL)을 20 내지 30℃를 유지하는 속도로 첨가한 다음에 5 내지 15분 교반하였다. 고체를 여과하고 습윤 케이크를 물 (100 mL x 3)로 세척하였다. 습윤 케이크를 50℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 *N*-4-니트로벤젠술포닐-O-벤질히드록실아민 (113.3 g, 96% 수율)을 수득하였다 (m.p. 128.4-130.0℃).

[0202] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.36 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 5.02 (s, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ: 151.0, 142.5, 134.9, 130.2, 129.7, 129.3, 128.9, 124.5, 80.2.

[0203] 단계 C. tert-부틸 4-((2S,5R)-5-((벤질옥시)아미노)피페리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (**4**)의 제조

[0204] 

[0205] 반응기 (R-1)에 tert-부틸 4-((2R,5R)-1-((2-니트로페닐)술포닐)-5-(((2-니트로페닐)술포닐)옥시)피페리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (**3**) (110 g, 158 mmol), *N*-4-니트로벤젠술포닐-O-벤질히드록실아민 (58 g, 188 mmol), 탄산칼륨 (25.9 g, 187 mmol) 및 디메틸아세트아미드 (440 mL)를 채웠다. 교반된 용액을 24 - 32시간 동안 60 내지 70℃로 가열하였다. 배치를 20 내지 30℃로 냉각하고 톨루엔 (660 mL)으로 채웠다. 배치를 1 N 수산화나트륨 (3x220 mL)으로 추출한 다음에 물 (220 mL)로 세척하였다.

[0206] 톨루엔 용액을 약 1/3 부피로 ~50℃에서 공비혼합적으로 증류하였다. 용액을 45-55℃에서 MeOH로 용매-변경하고, 237 mL로 조정하였다.

[0207] 배치를 20-25℃로 냉각하고, 10℃에서 티오글리콜산 (57.9 g, 629 mmol)으로 채운 다음에, K_2CO_3 무수물 (172.0 g, 1225 mmol)로 채웠다. 배치를 0.5 h 동안 10-15℃에서 교반하고, 20-25℃로 가온하고, 10-15 h 동안 20-25℃에서 교반하고, 3-6 h 동안 48-53℃에서 가열하였다.

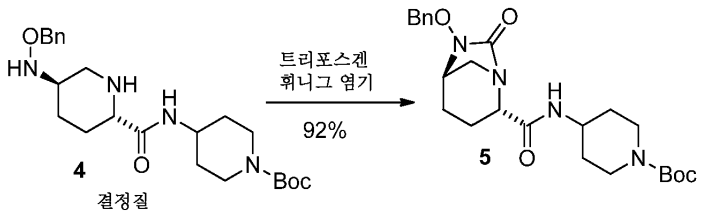
[0208] 배치를 약 40℃에서 10 wt% 염화나트륨 (1.10 L) 및 톨루엔 (880 mL)으로 채웠다. 층을 분리하고 수성 층을 톨루엔 (3 x440 mL)으로 역-추출하였다. 합해진 유기 층을 10% $NaHCO_3$ (2 x220 mL)로 세척하였다. 배치를 40-50

℃에서 165 mL로 농축한 다음에, 35-40℃로 냉각하였다. 배치를 시드(seed) (50 mg)로 채우고 35-40℃에서 1 h 동안 교반하였다. 배치를 1 h에 걸쳐 35-40℃에서 헵탄 (110 mL)으로 채운 다음에, 1 h에 걸쳐 15-20℃로 서서히 냉각하였다. 배치를 3 h 동안 교반하고 고체를 여과하였다. 습윤 케이크를 톨루엔/헵탄 (137.5 mL)으로 세척한 다음에 3-8 h 동안 30℃에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 **4**를 수득하였다. (47.3 g, **3**으로부터 70% 전체 수율), m.p. 117.5-118.0℃.

^{1}H NMR (CDCl$_3$, 500 MHz) δ: 7.37-7.29 (m, 5 H), 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 5.36 (brs, 1 H), 4.67 (s, 2 H), 4.00 (m, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 3.28 (ddd, *J* = 11.8, 4.0, 1.7 Hz, 1 H), 3.12 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.86 (m, 2 H), 2.46 (dd, *J* = 11.8, 9.5 Hz, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.93-1.83 (m, 3 H), 1.58 (brs, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.41 (m, 1 H), 1.35-1.23 (m, 3 H); ^{13}C NMR (CDCl$_3$, 125 MHz) δ: 172.8, 154.7, 137.7, 128.4 (4 C), 127.9, 79.6, 76.9, 59.8, 57.0, 49.2, 46.1, 42.8 (br, 2 C), 32.0 (2 C), 28.4 (3 C), 28.3, 27.2.

[0209]

[0210] 단계 D: tert-부틸 4-((1R,2S,5R)-6-(벤질옥시)-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (**5**)의 제조



[0211]

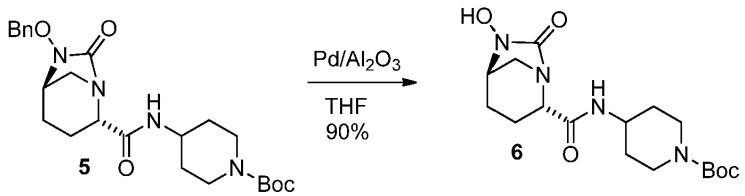
[0212] 반응기 (R-1)에 tert-부틸 4-((2S,5R)-5-((벤질옥시)아미노)피페리딘-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (**4**) (46.3 g, 107 mmol), 디클로로메탄 (463 mL), 및 휘니그 염기 (58.0 mL)를 채웠다. 배치를 -18℃로 냉각한 다음에 < -8℃에서 4회 분량의 트리포스겐 (25.1 g 총; 85 mmol)으로 채웠다. 배치를 0.5 h 동안 -5 내지 0℃에서 교반한 다음에 -5 내지 0℃에서 11.4 wt% 수성 H_3PO_4 (347 g, 3541 mmol)로 채웠다. 배치를 15-20 h 동안 20-25℃에서 교반한 다음에 상 절단하였다(phase cut). 수성 층을 디클로로메탄 (138 mL)으로 역-추출하였다. 합해진 유기 층을 10% $NaHCO_3$ (115 mL), 이어서 물 (115 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 대기압에서 ~80 mL로 농축한 다음에, 0.5 h에 걸쳐 35-45℃에서 MTBE (347 mL)로 채운 다음에, 35-45℃에서 231 mL로 2회 농축하여 슬러리를 형성시켰다.

[0213] 슬러리를 2 h에 걸쳐 35-45℃에서 헵탄 (139 mL)으로 채운 다음에, 1 h에 걸쳐 15-20℃로 서서히 냉각하였다. 배치를 6-8 h 동안 15-20℃에서 교반하였다. 고체를 여과하고 습윤 케이크를 MTBE/헵탄 (1.4 : 1, 185 mL)으로 세척한 다음에 5-10시간 동안 25-30℃에서 진공 하에 건조시켜 **5** (43.7 g, 92% 수율)를 수득하였다 (m.p. 161.3-161.8℃).

^{1}H NMR (CDCl$_3$, 500 MHz) δ: 7.45-7.32 (m, 5 H), 6.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 5.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 4.90 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 4.02 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 2.99 (dt, *J* = 11.7, 1.1 Hz, 1 H), 2.86 (m, 2 H), 2.64 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 2.37 (dd, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 1 H), 2.04-1.82 (m, 4 H), 1.58 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.30 (m, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl$_3$, 125 MHz) δ: 168.3, 167.5, 154.7, 135.6, 129.2 (2 C), 128.8, 128.6 (2 C), 79.7, 78.3, 60.4, 57.8, 47.5, 46.8, 42.5 (br, 2 C), 32.0, 31.7, 28.4 (3 C), 20.8, 17.2.

[0214]

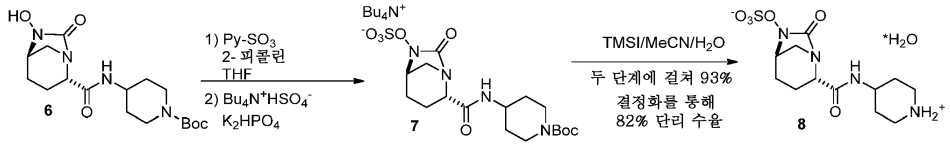
[0215] <u>단계 E: tert-부틸 4-((2S,5R)-6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조</u>



[0216]

[0217] *tert*-부틸 4-((2S,5R)-6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (9.2 g, 20.1 mmol)를 유리 병에 채우고, 고체를 THF (150 mL)에 용해시켰다. 그 다음에 용액을 Pd/Al_2O_3 (10 wt%, 1.5 g)과 함께 수소화 반응기에 채웠다. 반응을 수소로 3회 퍼징한 다음에 50 psi의 수소압으로 설정하였다. 반응 온도를 25℃로 조정하고 반응물을 22시간 동안 교반하였다. 반응이 HPLC 분석에 의해 측정된 바와 같이 완료된 후에, 용액을 솔카-플록(SOLKA-FLOC)® (인터내셔날 파이버 코포레이션(Interational Fiber Corporation), 뉴욕주 노스토나완다)을 통해 여과하여 촉매를 제거하고 여과 케이크를 THF로 세척하였다. 그 다음에 여액 및 세척액을 진공 증류에 의해 iPrOAc로 최종 부피 40 mL까지 용매-변경하였다. 생성된 iPrOAc 슬러리를 1시간 동안 실온에서 에이징하였다. 그 다음에 고체를 여과하고 iPrOAc (20 mL)로 세척하고 40℃에서 진공 및 N_2 하에 건조시켜 표제 생성물 (6.62 g., 17.97 mmol, 90% 단리 수율)을 수득하였다. 스펙트럼 데이터는 참조 화합물과 일치하였다.

[0218] (2S,5R)-7-옥소-N-피페리딘-4-일-6-(술포옥시)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미드의 제조



[0219]

[0220] *tert*-부틸 4-((2S,5R)-6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-2-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (20 g, 54.3 mmol), THF (200 mL), 2-피콜린 (10.9 mL, 309 mmol) 및 피리딘-SO_3 착물 (30.2 g, 190 mmol)을 질소 하에 플라스크에 채웠다. 불균질 혼합물을 밤새 (~15 h) 교반하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각한 다음에 DCM (200 mL)을 첨가하였다. 0.5 M K_2HPO_4 (168 mL, 84 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 그 다음에 Bu_4NHSO_4 (19.4 g, 57 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 2상 혼합물을 30분 동안 교반하고, 상 절단하고 수층을 40 ml의 DCM으로 역 추출하였다. 합해진 DCM 용액을 물 (120 ml)로 세척하고, 상 절단하고 유기 용액을 3 충전 부피(bed volume)의 MeCN (총 1.0 L)을 이용하여 진공 증류에 의해 MeCN (320 ml)으로 용매-변경하고 다음 단계에서 있는 그대로 사용하였다. MeCN 용액 중 Bu_4N^+ $^-OSO_3$ 염 **7**의 용액을 추정 수율 100% (37.5 g, 54.3 mmol)로 사용하였다. 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각하고, TMSI (10.26 ml, 70.7 mmol)를 0℃ 내지 5℃에서 30분에 걸쳐 적하 깔대기를 통해 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1-2 h 동안 교반한 다음에 H_2O:MeCN (1:1, 6 ml)으로 켄칭하여 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 실온으로 가온하고 12 h 동안 교반하고 그 시간 후에 상청액의 pH는 약 3.0이었다. 테트라부틸암모늄 아세테이트 (13.6 ml, 13.59 mmol)를 30분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 슬러리를 1 h 동안 교반하고 상청액의 pH는 약 4.0이었다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 60 mL의 수성 MeCN으로 세척하여 19.5 g의 조 생성물 8을 화합물 **6**으로부터 93% 단리 수율로 수득하였다.

[0221] 이 단계에서, 모든 부산물 (TMS-카르보네이트의 가수분해 생성물 포함) 및 불순물은 유기 상에서 가용성이었다.

[0222] 생성물을 실온에서 140 ml의 MeCN:H_2O (1:2)로 역 용해시켰다. 안티솔벤트로서 1-부탄올 (390 ml)을 용액에 서서히 첨가하여 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 밤새 교반하였다. 백색 결정질 고체를 여과하고 3:1 IPA:물 (40 ml)로 세척하고 실온에서 진공 및 질소 하에 건조시켜 표제 생성물을 결정질 수화물의 형태로 수득하였다. (수율 = 16.3 g, 82%). 스펙트럼 데이터는 참조 화합물과 일치하였다.

[0223] (2*S*,5*R*)-7-옥소-2-(피페리딘-1-이움-4-일카르바모일)-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일 술페이트 (1)의 제조.

[0224] *tert*-부틸 4-({[(2*S*,5*R*)-6-히드록시-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥트-2-일]카르보닐}아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 **16** (0.54 g, 1.5 mmol), THF (5.4 mL), 2-피콜린 (0.29 mL, 2.9 mmol) 및 피리딘-SO_3 착물 (0.70 g, 4.4 mmol)을 질소 하에 바이알에 채웠다. 불균질 혼합물을 밤새 (~15 hr) 교반하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각한 다음에 디클로로메탄 (5.4 mL)을 첨가하였다. 0.5 M K_2HPO_4 (4.5 mL, 2.3 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 그 다음에 Bu_4NHSO_4 (0.53 g, 1.54 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 2상 혼합물을 30분 동안 교반하고, 상 절단하고 수층을 1 ml의 DCM으로 역 추출하였다. 합해진 DCM 용액을 물 (2.0 mL)로 세척하고, 상 절단하고 유기 용액을 3 충전 부피의 MeCN을 이용하여 진공 증류에 의해 MeCN (3.2 mL)으로

용매-변경하였다. 생성물을 다음 단계에서 있는 그대로 (1000 ppm 미만의 수분 함량) 사용하였다.

[0225] MeCN 용액 중 $Bu_4N^+SO_4^{--}$ 염 **8**의 용액을 추정 수율 100% (1.0 g, 1.47 mmol)로 사용하였다. 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각하고, *N,O*-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드 (BSTFA) (0.41 g, 1.59 mmol)를 반응물에 첨가하고 10분 동안 교반하였다. TMSI (0.06 g, 0.27 mmol)를 0℃ 내지 5℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2 hr 동안 교반한 다음에 H_2O (0.07 g, 4.1 mmol) 및 아세트산 (0.08 g, 1.5 mmol)으로 켄칭하여 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 실온으로 가온하고 12 hr 동안 교반하였다. 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 MeCN/물 (94:6, 1 mL X 4)로 세척하여 결정질 생성물 **1** (0.38 g)을 75% 수율로 수득하였다.

[0226] *N,O*-비스(트리메틸실릴)아세트아미드 (BSA) (0.32 g, 1.59 mmol)를 적용한 경우, 완전 전환을 달성하기 위해 반응은 24 hr을 필요로 하였다.

[0227] 전술한 명세서는 본 발명의 원리를, 설명을 목적으로 제공되는 예로 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구범위의 범주 내에 포함되는 통상의 변화, 조정 및/또는 수정 모두를 포함한다.