



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0116331
(43) 공개일자 2019년10월14일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) C07C 205/19 (2006.01)
C07D 207/452 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
C07D 519/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
C07C 205/19 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7024738</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년01월24일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년08월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2018/014956</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/140435
국제공개일자 2018년08월02일</p> <p>(30) 우선권주장
62/450,270 2017년01월25일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
이뮤노젠 아이엔씨
미국 02451-1477 메사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 830</p> <p>(72) 발명자
제라드, 보두앵
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 다트머스 스트리트 69
실바, 리차드, 에이.
미국 02492 매사추세츠주 니드함 그린데일 애비뉴 587
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 76 항

(54) 발명의 명칭 세포독성 벤조디아제핀 유도체를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은 인돌리노벤조디아제핀 이량체 화합물 및 그것의 합성 전구체를 제조하는 신규한 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07D 207/452 (2013.01)

C07D 519/00 (2013.01)

C07D 519/04 (2013.01)

(72) 발명자

밀러, 마이클, 루이스

미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 메이몬트 드
라이브 4

시즈카, 마나미

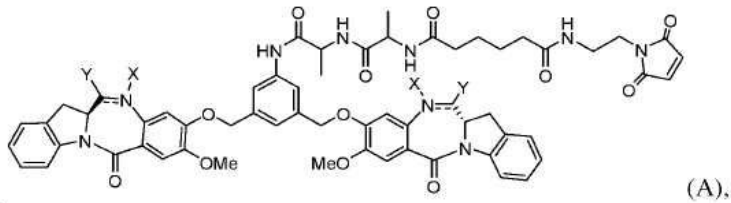
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 페이슨 로드 253

명세서

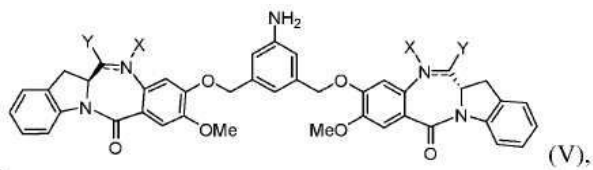
청구범위

청구항 1

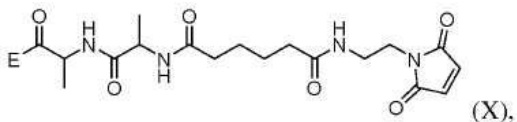
식 (A)의 화합물을 제조하는 방법으로서:



또는 이의 염, 식 (V)의 화합물:



또는 이의 염을, 식 (X)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 방법:



식 중:

N과 C 사이의 각각의 이중선 $\equiv$ 은 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단, 상기 이중선이 이중 결합일 때, X는 부재하고 Y는 -H이고, 그리고 상기 이중선이 단일 결합일 때, X와 Y 둘 모두는 -H이고; 그리고 E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, NN과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 둘 모두는 이중 결합을 나타내는, 방법.

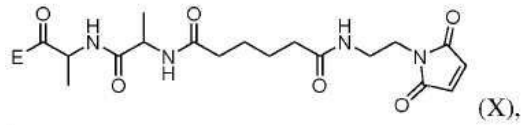
청구항 3

청구항 1에 있어서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 둘 모두는 단일 결합을 나타내는, 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 중 하나는 이중 결합을 나타내고; 그리고 다른 것은 단일 결합을 나타내는, 방법.

2) 식 (V)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X)의 화합물과 반응시키는 단계:



식 중:

N과 C 사이의 각각의 이중선 $\equiv$ 은 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단, 상기 이중선이 이중 결합일 때, X는 부재하고 Y는 -H이고, 그리고 상기 이중선이 단일 결합일 때, X와 Y 둘 모두는 -H이고; 그리고 E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

청구항 7

청구항 6에 있어서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 둘 모두는 이중 결합을 나타내는, 방법.

청구항 8

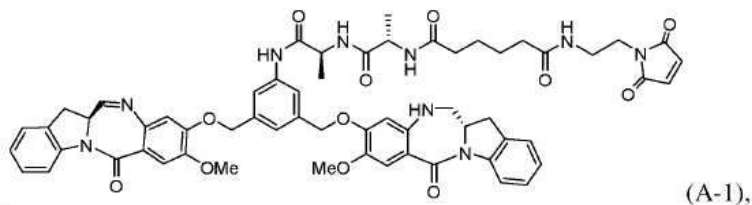
청구항 6에 있어서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 둘 모두는 단일 결합을 나타내는, 방법.

청구항 9

청구항 6에 있어서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 중 하나는 이중 결합을 나타내고; 그리고 다른 것은 단일 결합을 나타내는, 방법.

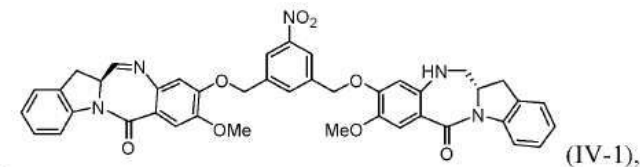
청구항 10

청구항 6에 있어서, 상기 식 (A)의 화합물 또는 이의 염은 식 (A-1):

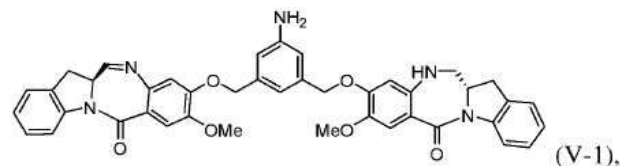


또는 이의 염으로 표시되고, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

1) 식 (IV-1)의 화합물:

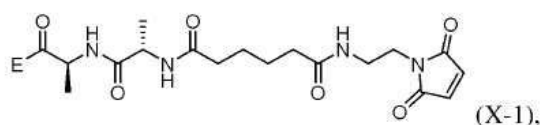


또는 이의 염을, 환원제와 반응시켜 식 (V-1)의 화합물을 형성하는 단계:



또는 이의 염; 및

5) 식 (V-1)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물:



식 중, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

청구항 11

청구항 7 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 1) 중 환원제는 Fe/NH₄Cl, Zn/NH₄Cl, FeSO₄/NH₄OH, 또는 스펀지 니켈인, 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 환원제는 Fe/NH₄Cl인, 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, E는 -OH이고, 그리고 상기 식 (V)의 화합물과 식 (X)의 화합물과의 반응은 활성화제의 존재에서 수행되는, 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 활성화제는 카보디이미드, 우로늄, 활성화 에스테르, 포스포늄, 2-알킬-1-알킬카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2-알콕시-1-알콕시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드, 또는 알킬클로로포르메이트인, 방법.

청구항 15

청구항 13에 있어서, 상기 활성화제는 *N*-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ)인, 방법.

청구항 16

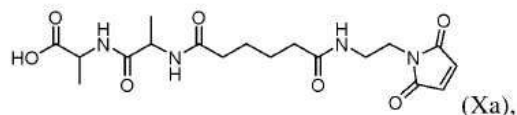
청구항 13에 있어서, 상기 활성화제는 카보디이미드인, 방법.

청구항 17

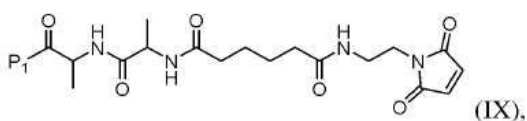
청구항 16에 있어서, 상기 카보디이미드는 디사이클로헥실카보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDC), 또는 디이소프로필카보디이미드 (DIC)인, 방법.

청구항 18

식 (Xa)의 화합물을 제조하는 방법으로서:



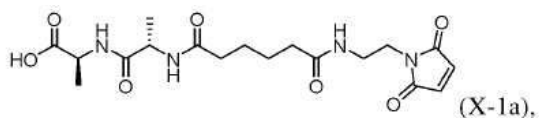
또는 이의 염, 하기를 단계를 포함하는, 방법: 식 (IX)의 화합물:



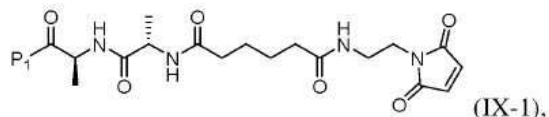
또는 이의 염을, 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, P₁는 카복실산 보호기인 단계.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 식 (Xa)의 화합물 또는 이의 염은 식 (X-1a):



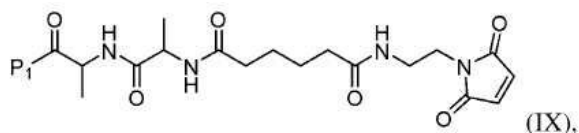
또는 이의 염에 의해 표시되고, 그리고 하기의 단계를 포함하는, 방법: 식 (IX-1)의 화합물:



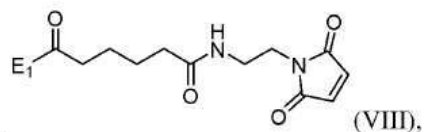
또는 이의 염을, 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, P₁는 카복실산 보호기인 단계.

청구항 20

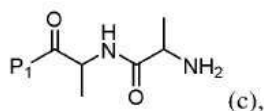
식 (IX)의 화합물을 제조하는 방법으로서:



또는 이의 염, 식 (VIII)의 화합물:



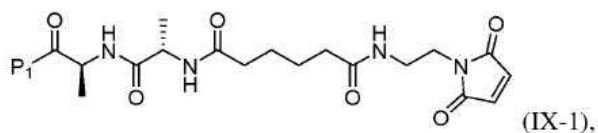
또는 이의 염을, 식 (c)의 화합물:



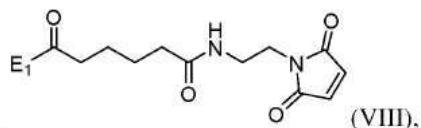
또는 이의 염과 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

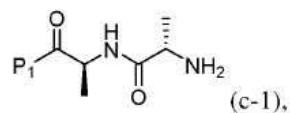
청구항 20에 있어서, 상기 식 (IX)의 화합물 또는 이의 염은 식 (IX-1)에 의해 표시된다:



또는 이의 염으로 표시되고, 그리고 식 (VIII)의 화합물:



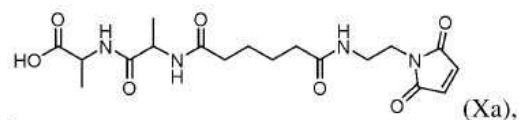
또는 이의 염을, 식 (c-1)의 화합물:



또는 이의 염과 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계를 포함하는, 방법.

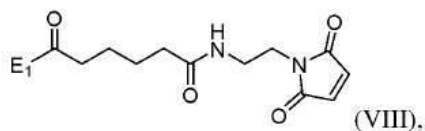
청구항 22

식 (Xa)의 화합물을 제조하는 방법으로서:

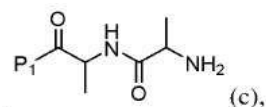


또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

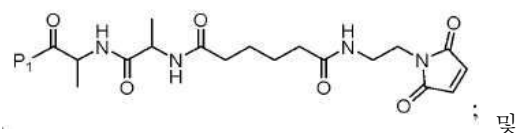
1) 식 (VIII)의 화합물:



또는 이의 염을, 식 (c)의 화합물:



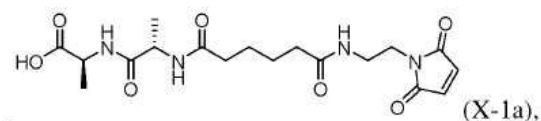
또는 이의 염과 반응시켜, 식 (IX)의 화합물을 형성하는 단계:



2) 식 (IX)의 화합물을 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계.

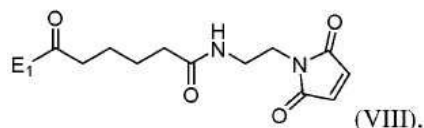
청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 식 (Xa)의 화합물 또는 이의 염은 식 (X-1a):

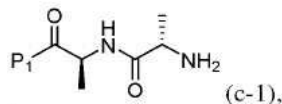


또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

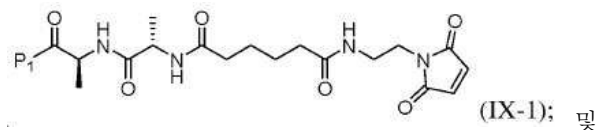
1) 식 (VIII)의 화합물:



또는 이의 염을, 식 (c-1)의 화합물:



또는 이의 염과 반응시켜, 식 (IX-1)의 화합물을 형성하는 단계:



2) 식 (IX-1)의 화합물을 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계.

청구항 24

청구항 18 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, P₁는 -O^tBu; -OMe, -OBn, 또는 -O-실릴인, 방법.

청구항 25

청구항 24에 있어서, P₁는 -O^tBu인, 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 카복실산 탈보호제는 산인, 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 산은 트리플루오로아세트산 (TFA)인, 방법.

청구항 28

청구항 20 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, E₁는 -OH이고, 그리고 상기 식 (VIII)의 화합물과 상기 식 (c)의 화합물과의 반응 또는 상기 식 (VIII-1)의 화합물 및 상기 식 (c-1)의 화합물과의 반응은 활성화제의 존재에서 수행되는, 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드, 카보디이미드, 우로늄, 활성 에스테르, 포스포늄, 2-알킬-1-알킬카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2-알콕시-1-알콕시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 또는 알킬클로로포르메이트인, 방법.

청구항 30

청구항 28에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드인, 방법.

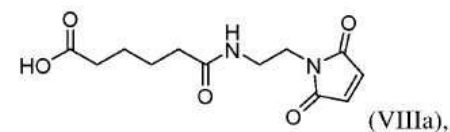
청구항 31

청구항 28에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드인, 방법.

드인, 방법.

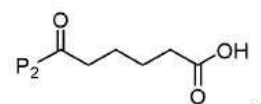
청구항 32

청구항 20 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (VIII)의 화합물은 식 (VIIIa)에 의해 표시되고:

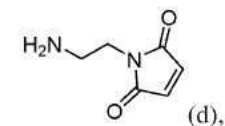


그리고 상기 식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 염은 하기의 단계들을 포함하는 방법에 의해 제조되는, 방법:

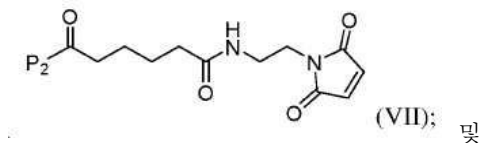
a) 식 (VI)의 화합물:



또는 이의 염을, 식 (d)의 화합물:



또는 이의 염과 반응시켜, 식 (VII)의 화합물을 형성하는 단계:



b) 식 (VII)의 화합물을 카복실산 탈보호제와 반응시켜 식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서, P₂는 카복실산 보호기인, 단계.

청구항 33

청구항 32 에 있어서, P₂는 -O^tBu; -OMe, -OBn 또는 -O-실릴인, 방법.

청구항 34

청구항 32에 있어서, P₂는 -O^tBu인, 방법.

청구항 35

청구항 34 에 있어서, 상기 카복실산 탈보호제는 산인, 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 산은 트리플루오로아세트산 (TFA)인, 방법.

청구항 37

청구항 32 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (VI)의 화합물 및 상기 식 (d)의 화합물과의 반응은 활성화 화제의 존재에서 수행되는, 방법.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리아옥사트리포스포리난

2,4,6-트리옥사이드, 카보디이미드, 우로늄, 활성 에스테르, 포스포늄, 2-알킬-1-알킬카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2-알콕시-1-알콕시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 또는 알킬클로로포르메이트인, 방법.

청구항 39

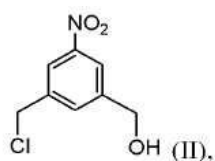
청구항 38에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리안 2,4,6-트리옥사이드인, 방법.

청구항 40

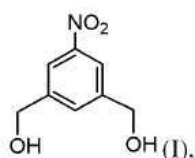
청구항 39에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리안-2,4,6-트리옥사이드인, 방법.

청구항 41

식 (II)의 화합물을 제조하는 방법으로서,



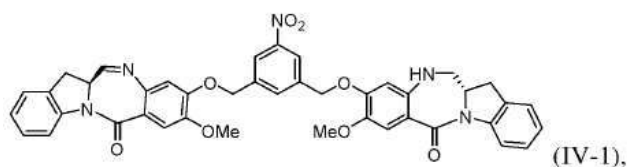
식 (I)의 화합물:



을, 톨루엔에서 염산과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

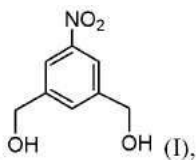
청구항 42

식 (IV-1)의 화합물을 제조하는 방법으로서:

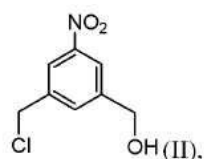


또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

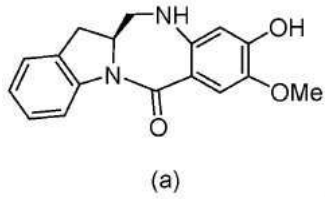
1) 식 (I)의 화합물:



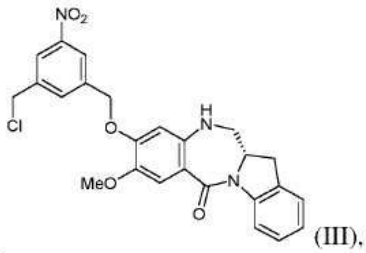
을, 톨루엔에서 염산과 반응시켜 식 (II)의 화합물을 형성하는 단계:



2) 식 (II)의 화합물을 식 (a)의 단량체 화합물,

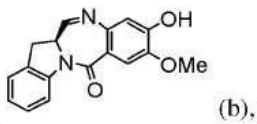


과 반응시켜 식 (III)의 화합물을 형성하는 단계:



또는 이의 염;

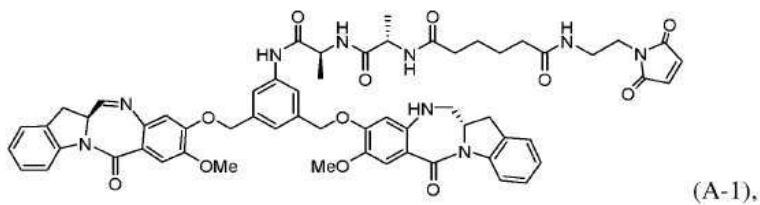
3) 식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 식 (b)의 단량체 화합물:



과 반응시켜 식 (IV)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계.

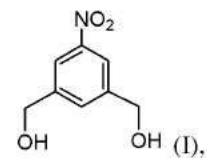
청구항 43

식 (A-1)의 화합물의 제조 방법으로서:

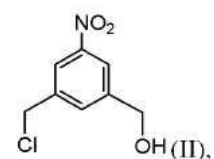


또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

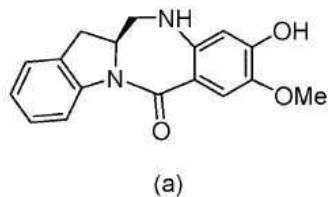
1) 식 (I)의 화합물:



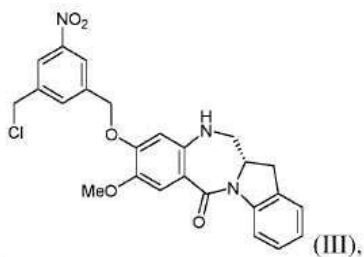
을, 톨루엔에서 염산과 반응시켜 식 (II)의 화합물을 형성하는 단계:



2) 식 (II)의 화합물을 식 (a)의 단량체 화합물,

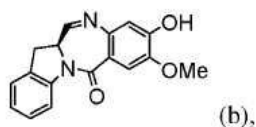


과 반응시켜 식 (III)의 화합물을 형성하는 단계:

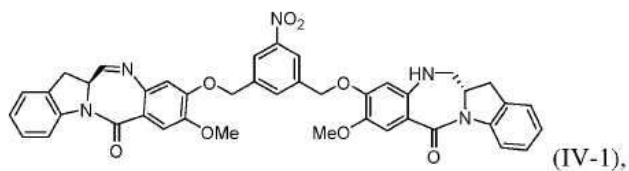


또는 이의 염;

3) 식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 식 (b)의 단량체 화합물:

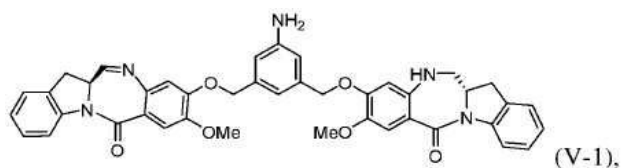


과 반응시켜 식 (IV-1)의 화합물을 형성하는 단계:



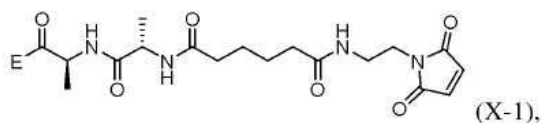
또는 이의 염;

4) 식 (IV)의 화합물 또는 이의 염을 환원제와 반응시켜 식 (V)의 화합물을 형성하는 단계:



또는 이의 염; 및

5) 식 (V-1)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물:



과 반응시켜 식 (A-1)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르인, 단계.

청구항 44

청구항 41, 42 또는 43 중 어느 한 항에 있어서, 물 중 30-38 w/w%의 염산은 상기 식 (I)의 화합물과 반응되는, 방법.

청구항 45

청구항 41 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물과 염산 사이의 반응은 40 °C 내지 105 °C의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 상기 반응은 90 °C 내지 100 °C의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 상기 반응은 95 °C에서 수행되는, 방법.

청구항 48

청구항 41 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (I)의 화합물과 염산 사이의 반응은 5 분 내지 72 시간 동안 수행되는, 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 반응은 1시간 동안 내지 24 시간 동안 수행되는, 방법.

청구항 50

청구항 48에 있어서, 상기 반응은 6 시간 내지 18 시간 동안 수행되는, 방법.

청구항 51

청구항 41 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (II)의 화합물은 결정화에 의해 정제되는, 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 식 (II)의 화합물은 톨루엔에서 결정화되는, 방법.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 상기 식 (II)의 화합물은 톨루엔에서 상기 화합물의 농축된 용액을 냉각시킴으로써 결정화되는, 방법.

청구항 54

청구항 42 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, 단계 2)에서, 상기 식 (II)의 화합물은 알코올 활성화제의 존재에서 상기 식 (a)의 단량체 화합물과 반응되는, 방법.

청구항 55

청구항 54에 있어서, 상기 알코올 활성화제는 트리알킬포스핀, 트리알릴포스핀, 또는 트리헥테로아릴포스핀인, 방법.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 상기 알코올 활성화제는 트리부틸포스핀인, 방법.

청구항 57

청구항 55 또는 56에 있어서, 단계 2)에서 상기 식 (II)의 화합물은 아조디카복실레이트의 존재에서 상기 식 (a)의 단량체 화합물과 반응되는, 방법.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 아조디카복실레이트는 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법: 디에틸 아조디카복실레이트 (DEAD), 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD), 1,1'-(아조디카본일)디피페리딘 (ADDP), 및 디-tert-부틸 아조디카복실레이트 (DTAD).

청구항 59

청구항 57 또는 58에 있어서, 상기 단계 2)의 반응은 하기의 단계들을 포함하는, 방법: i) 상기 알코올 활성화제와 아조디카복실레이트를 혼합하여 알코올 활성화제-아조디카복실레이트 복합체를 형성하는 단계; ii) 상기 식 (II)의 화합물을 상기 알코올 활성화제-아조디카복실레이트 복합체를 반응시켜 상기 식 (II)의 화합물과 상기 알코올 활성화제-아조디카복실레이트 복합체의 혼합물을 형성하는 단계; 및 iii) 상기 단계 ii)의 혼합물을 식 (a)의 단량체 화합물과 반응시키는 단계.

청구항 60

청구항 42 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 단계 3)에서, 상기 식 (III)의 화합물 또는 이의 염은 염기의 존재에서 상기 식 (b)의 단량체 화합물과 반응되는, 방법.

청구항 61

청구항 60 에 있어서, 상기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수소화나트륨, 또는 칼륨 하이드라이드인, 방법.

청구항 62

청구항 61 에 있어서, 상기 염기는 탄산칼륨인, 방법.

청구항 63

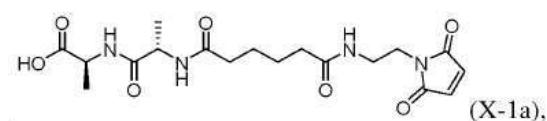
청구항 42 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, 단계 3)에서, 상기 식 (III)의 화합물 또는 이의 염과 상기 식 (b)의 단량체 화합물 사이의 반응은 요오드화칼륨의 존재에서 수행되는, 방법.

청구항 64

청구항 43 내지 63 중 어느 한 항에 있어서, 단계 4)에서에서, 상기 환원제는 Fe/NH₄Cl인, 방법.

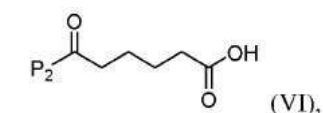
청구항 65

청구항 43 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (X-1)의 화합물은 식 (X-1a)에 의해 표시되고:

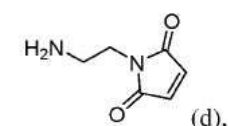


그리고 식 (X-1a)의 화합물 또는 이의 염은 하기의 단계들을 포함하는 방법에 의해 제조되는, 방법:

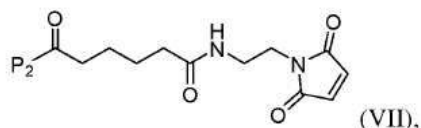
a) 식 (VI)의 화합물:



또는 이의 염을, 식 (d)의 화합물:

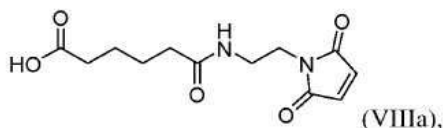


또는 이의 염과 반응시켜, 식 (VII)의 화합물을 형성하는 단계:



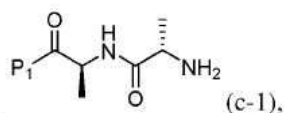
또는 이의 염;

b) 상기 식 (VII)의 화합물 또는 이의 염을 카복실산 탈보호제와 반응시켜 식 (VIIIa)의 화합물을 형성하는 단계:

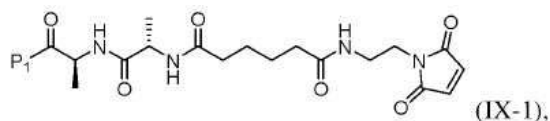


또는 이의 염;

c) 식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 염을 식 (c-1)의 화합물:



또는 이의 염과 반응시켜, 식 (IX-1)의 화합물을 형성하는 단계:



또는 이의 염; 및

d) 식 (IX-1)의 화합물 또는 이의 염을 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, P₁ 및 P₂ 각각은 독립적으로 카복실산 보호기인, 단계.

청구항 66

청구항 65 에 있어서, P₁ 및 P₂ 각각은 독립적으로 -O^tBu, -OMe, -OBn 또는 -O-실릴인, 방법.

청구항 67

청구항 66에 있어서, P₁ 및 P₂ 둘 모두는 -O^tBu인, 방법.

청구항 68

청구항 67에 있어서, 상기 카복실산 탈보호제는 산인, 방법.

청구항 69

청구항 68에 있어서, 상기 산은 트리플루오로아세트산 (TFA)인, 방법.

청구항 70

청구항 65 내지 69 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (VI)의 화합물 또는 이의 염 및 상기 식 (d)의 화합물과의 반응은 활성화제의 존재에서 수행되는, 방법.

청구항 71

청구항 70에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드, 카보디이미드, 우로늄, 활성 에스테르, 포스포늄, 2-알킬-1-알킬카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2-알콕시-1-알콕시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 또는 알킬클로로포르메이트인, 방법.

청구항 72

청구항 71에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드인, 방법.

청구항 73

청구항 72에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드인, 방법.

청구항 74

청구항 65 내지 73 중 어느 한 항에 있어서, 상기 식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 염과 식 (c-1)의 화합물과의 반응은 활성화제의 존재에서 수행된다.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 상기 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드인, 방법.

청구항 76

청구항 74에 있어서, 상기 활성화제 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 하기의 출원일의 이점을 주장한다: U.S. 가출원 번호 62/450,270(2017년 1월 25일 출원), 그 전체 내용은 본 명세서에 참고로 편입되어 있다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 세포독성 인돌리노벤조디아제핀 유도체를 제조하는 신규한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

하나의 이민 작용기 및 하나의 아민 작용기를 갖는 인돌리노벤조디아제핀 이량체의 세포-결합제 콘주게이트는 2개의 이민 작용기를 갖는 이전에 개시된 벤조디아제핀 유도체에 비교하여 *생체내*에서 훨씬 높은 치료 지수 (최대 내성 용량 대 최소 효과적인 용량의 비)를 나타내는 것으로 나타났다. 예를 들어, WO 2012/128868 참고. 하나의 이민 작용기 및 하나의 아민 작용기로 인돌리노벤조디아제핀 이량체를 제조하기 위한 이전에 개시된 방법은 2개의 이민 작용기를 갖는 인돌리노벤조디아제핀 이량체의 부분적인 환원을 포함한다. 부분적인 환원 단계는 일반적으로 완전하게 환원된 부산물 및 미반응된 개시 물질의 형성을 유발시켜, 다루기 힘든 정제 단계를 요하고 저수율을 초래한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006]

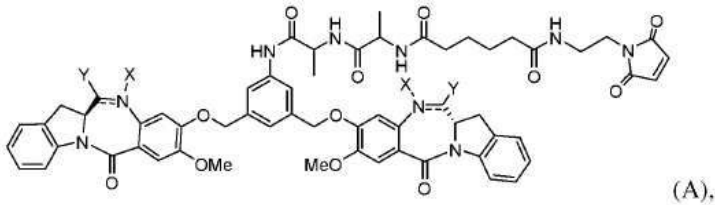
따라서, 보다 효율적이고 대규모 제조 공정에 적합한 인돌리노벤조디아제핀 이량체를 제조하는 개선된 방법에 대한 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

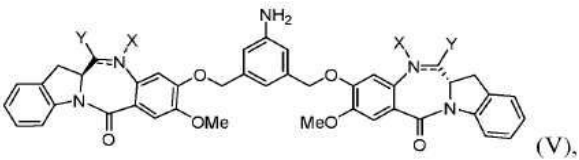
발명의 요약

본 발명은 인돌리노벤조디아제핀 이량체 화합물 및 그것의 합성 전구체를 제조하는 모듈식 합성 방법을 제공한다. 이전에 개시된 방법과 비교하여, 본 발명의 방법은 모듈식 및 더 많은 다용도일뿐만 아니라 대규모 제조 공정에 적합하다.

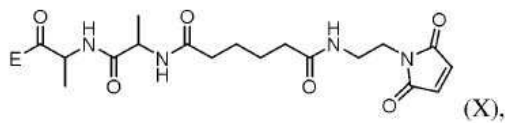
일 구현예에서, 본 발명은 식 (A)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



또는 이의 염, 식 (V)의 화합물:



또는 이의 염을, 식 (X)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 방법:

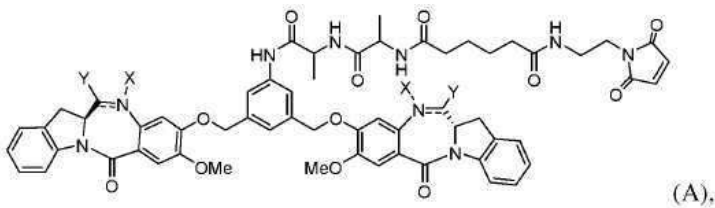


식 중:

N과 C 사이의 각각의 이중선 $\equiv$ 은 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단, 상기 이중선이 이중 결합일 때, X는 부재하고 Y는 -H이고, 그리고 상기 이중선이 단일 결합일 때, X와 Y 둘 모두는 -H이고; 그리고

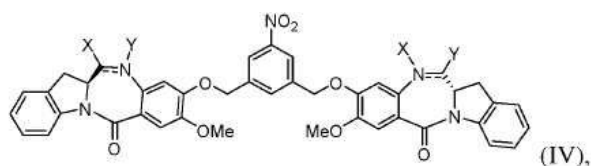
E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 식 (A)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

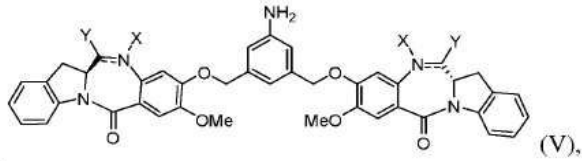


또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

1) 식 (IV)의 화합물:



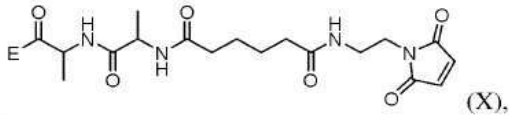
[0023] 또는 이의 염을, 환원제와 반응시켜 식 (V)의 화합물을 형성하는 단계:



[0024]

[0025] 또는 이의 염; 및

[0026] 2) 식 (V)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X)의 화합물과 반응시키는 단계:



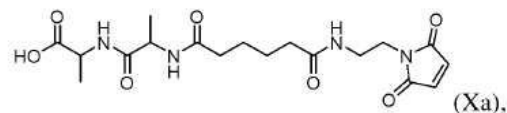
[0027]

[0028] 식 중:

[0029] N과 C 사이의 각각의 이중선 $\equiv$ 은 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단, 상기 이중선이 이중 결합일 때, X는 부재하고 Y는 -H이고, 그리고 상기 이중선이 단일 결합일 때, X와 Y 둘 모두는 -H이고; 그리고

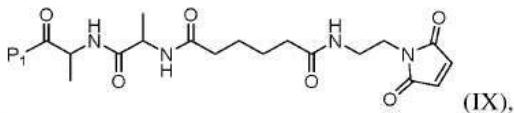
[0030] E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

[0031] 본 발명에서 식 (Xa)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 제공된다:



[0032]

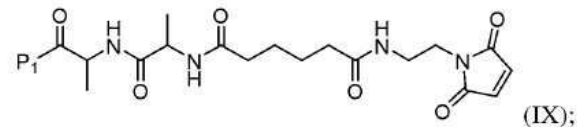
[0033] 또는 이의 염, 하기를 단계를 포함하는, 방법: 식 (IX)의 화합물:



[0034]

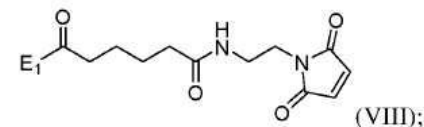
[0035] 또는 이의 염을, 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, P₁는 카복실산 보호기인 단계.

[0036] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 식 (IX)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



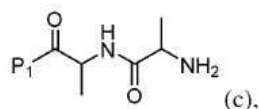
[0037]

[0038] 상기 방법은 하기를 포함한다: 식 (VIII)의 화합물:



[0039]

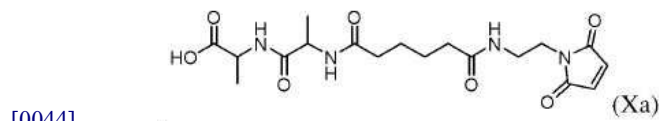
[0040] 또는 이의 염을, 식 (c)의 화합물:



[0041]

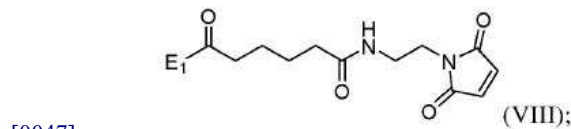
[0042] 또는 이의 염과 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계를 포함하는, 방법.

[0043] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 식 (Xa)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

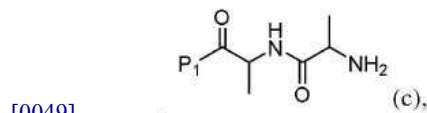


[0045] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

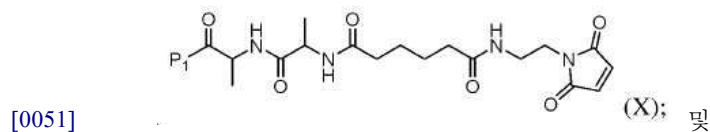
[0046] 1) 식 (VIII)의 화합물:



[0048] 또는 이의 염을, 식 (c)의 화합물:

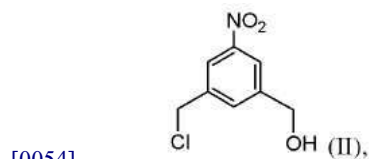


[0050] 또는 이의 염과 반응시켜, 식 (IX)의 화합물을 형성하는 단계:

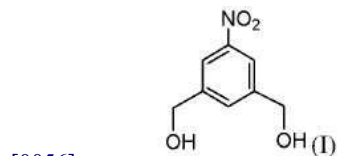


[0052] 2) 식 (IX)의 화합물을 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계.

[0053] 본 발명에서 식 (II)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 제공된다,

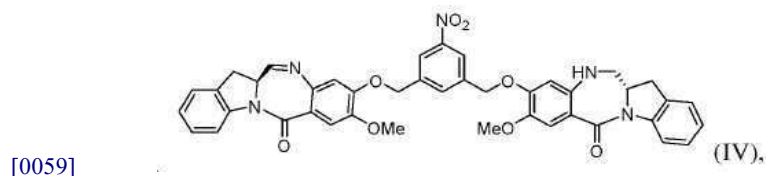


[0055] 식 (I)의 화합물:



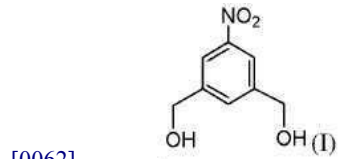
[0057] 을, 톨루엔에서 염산과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0058] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 식 (IV)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:

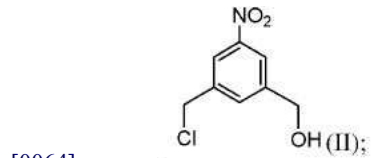


[0060] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

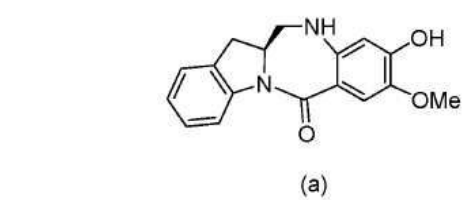
[0061] 1) 식 (I)의 화합물:



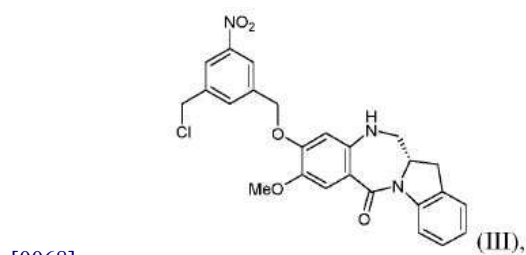
[0063] 을, 톨루엔에서 염산과 반응시켜 식 (II)의 화합물을 형성하는 단계:



[0065] 2) 식 (II)의 화합물을 식 (a)의 단량체 화합물,

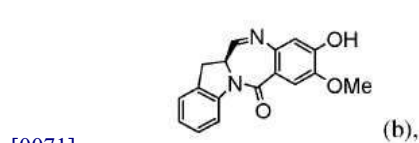


[0067] 과 반응시켜 식 (III)의 화합물을 형성하는 단계:



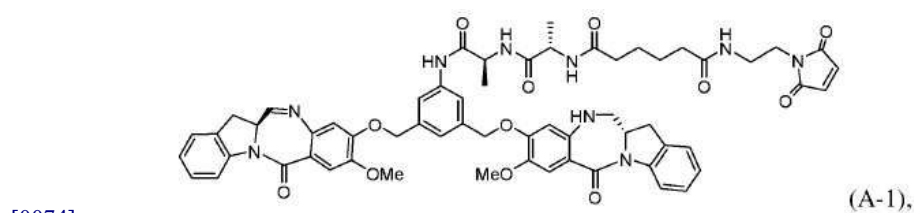
[0069] 또는 이의 염;

[0070] 3) 식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 식 (b)의 단량체 화합물:



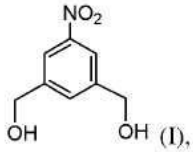
[0072] 과 반응시켜 식 (IV)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계.

[0073] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 식 (A-1)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



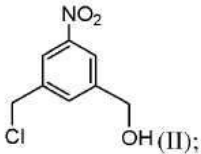
[0075] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

[0076] 1) 식 (I)의 화합물:



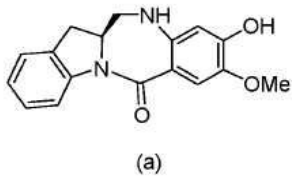
[0077] 을, 톨루엔에서 염산과 반응시켜 식 (II)의 화합물을 형성하는 단계:

[0078]



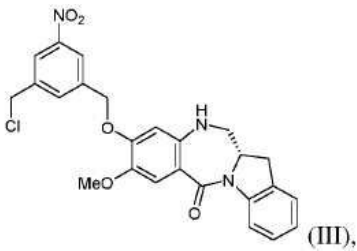
[0079]

[0080] 2) 식 (II)의 화합물을 식 (a)의 단량체 화합물,



[0081]

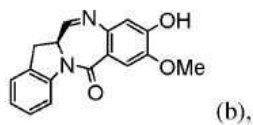
[0082] 과 반응시켜 식 (III)의 화합물을 형성하는 단계:



[0083]

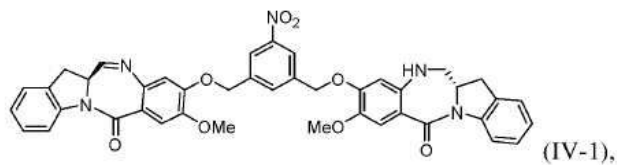
[0084] 또는 이의 염;

[0085] 3) 식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 식 (b)의 단량체 화합물:



[0086]

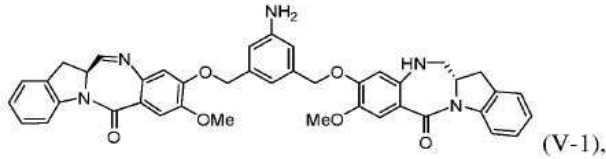
[0087] 과 반응시켜 식 (IV-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0088]

[0089] 또는 이의 염;

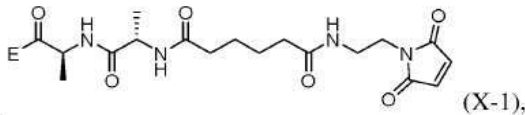
[0090] 4) 식 (IV)의 화합물 또는 이의 염을 환원제와 반응시켜 식 (V-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0091]

[0092] 또는 이의 염; 및

[0093] 5) 식 (V-1)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물:



[0094]

[0095] 과 반응시켜 식 (A-1)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르인, 단계.

[0096] 본 발명은 또한, 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대 식 (VII)의 화합물, (VIII), (VIIIa), (IX), (IX-1), (X), (Xa), (X-1) 또는 (X-1a) 또는 이의 염을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0097] 도면 1-3은 본 발명의 화합물의 양성자 NMR 스펙트럼을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0098] 이제 특정한 본 발명의 구현예들에 대하여 상세히 언급할 것이며, 그것의 예는 첨부하는 구조 및 식에 예시되어 있다. 본 발명은 열거된 구현예와 공조하여 기재될 것이나, 이들 구현예는 본 발명을 이들 구현예로 한정하고자 하는 것이 아니라는 것이 이해될 것이다. 반대로, 본 발명은 청구항에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형, 및 등가물을 포괄하는 것으로 의도된다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 실시에서 사용될 수 있는, 본 명세서에서 기재된 것에 유사하거나 또는 동등한 많은 방법 및 물질을 인식할 것이다.

[0099] 본 명세서에 기재된 임의의 구현예는, 명백하게 부인되거나 또는 부정적이지 않는 한, 본 발명의 하나 이상의 다른 구현예들과 조합될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 구현예의 조합은 다중 종속 청구항을 통해 청구된 이들 특이적 조합에 제한되지 않는다.

[0100] 정의

[0101] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "알킬"은 포화 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 바람직한 구현예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 30개 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄 알킬 그룹에 대해서 C_1-C_{30} 및 분지형 알킬에 대해서 C_3-C_{30}), 및 더 바람직하게는 20개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 더욱 더 바람직하게는, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 10개 이하의 탄소 원자 (즉, 직쇄 알킬기에 대해서 C_1-C_{10} 및 분지형 알킬에 대해서 C_3-C_{10})를 갖는다. 다른 구현예에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 6개 이하의 탄소 원자 (즉, 직쇄 알킬기에 대해서 C_1-C_6 또는 분지쇄 알킬에 대해서 C_3-C_6)를 갖는다. 알킬의 예는, 비제한적으로, 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, $-CH_2CH(CH_3)_2$, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 1-펜틸, 2-펜틸 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 1-헵틸, 1-옥틸, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 나아가, 본 명세서, 실시예 및 청구항에 사용된 용어 "알킬"은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 모두를 포함하는 것으로 의도되고, 그것의 후자는 탄화수소 백본의 1개 이상의 탄소에 대해 수소를 대체하는 치환체를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, (C_x-C_{xx}) 알킬 또는 C_{x-xx} 알킬은 x-xx개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬을 의미한다.

- [0102] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "**아릴**"은 치환된 또는 비치환된 단일-고리 방향족기를 포함하되, 상기 고리의 각각의 원자는 탄소이다. 바람직하게는 상기 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 6-원 고리이다. 아릴 기는, 비제한적으로, 페닐, 페놀, 아닐린, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 용어들 "아릴"은 또한 2개 이상의 고리를 갖는 "폴리사이클릴", "폴리사이클", 및 "다환형" 고리계를 포함하되, 2개 이상의 원자는 2개의 인접하는 고리에 공통적이고, 예를 들어, 고리는 "융합 고리"이되, 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들어, 다른 환형 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 또는 방향족 고리일 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 폴리사이클은 2-3개의 고리를 갖는다. 특정 바람직한 구현예에서, 다환형 고리계는 2개의 환형 고리를 갖는 고리 둘 모두는 방향족이다. 폴리사이클의 각각의 고리는 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 폴리사이클의 각각의 고리는 고리 중 3 내지 10, 바람직하게는 5 내지 7 개의 탄소 원자를 함유한다. 예를 들어, 아릴 기는, 비제한적으로, 페닐 (벤젠), 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 나프틸, 뿐만 아니라 벤조-융합된 탄소환형 모이어티 예컨대 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 아릴은 단일-고리 방향족기이다. 일부 구현예에서, 아릴은 2-고리 방향족기이다. 일부 구현예에서, 아릴은 3-고리 방향족기이다.
- [0103] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "**헤테로아릴**"은 치환된 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 지칭하되, 그것의 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자 (예를 들어, O, N, 또는 S), 바람직하게는 1 내지 4 또는 1 내지 3개의 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 2개 이상의 헤테로원자가 헤테로아릴 고리 내에 존재할 때, 동일 또는 상이할 수 있다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 2개 이상의 환형 고리를 갖는 "폴리사이클릴", "폴리사이클", 및 "다환형" 고리계를 포함하되, 2개 이상의 고리 원자는 2개의 인접하는 고리에 공통적이고, 예를 들어, 고리는 "융합 고리"이되, 고리 중 적어도 하나는 헤테로방향족, 예를 들어, 다른 환형 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐, 아릴, 헤테로방향족, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 다환형 헤테로아릴은 2-3개의 고리를 갖는다. 특정 구현예에서, 바람직한 다환형 헤테로아릴은 2개의 환형 고리를 갖는 고리 둘 모두는 방향족이다. 특정 구현예에서, 폴리사이클의 각각의 고리는 고리 중 3 내지 10 원자, 바람직하게는 고리 중 5 내지 7 원자를 함유한다. 예를 들어, 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 퀴놀린, 피리미딘, 인돌리진, 인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조푸란, 벤조티오펜, 시놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 카바졸, 펜옥사진, 퀴놀린, 퓨린 및 기타 동종의 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 단일-고리 방향족기이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 2-고리 방향족기이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 3-고리 방향족기이다.
- [0104] 헤테로아릴 기는 가능한 경우, 탄소 (탄소-연결) 또는 질소 (질소-연결) 부착될 수 있다. 예로써 그리고 비제한적으로, 탄소 결합된 헤테로아릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6, 푸란, 티오펜, 티오펜, 또는 피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8에서 결합된다.
- [0105] 예로써 그리고 비제한적으로, 질소 결합된 헤테로아릴은 피롤, 이미다졸, 피라졸, 인돌, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌의 위치 2, 및 카바졸, 또는 β -카보린의 위치 9에서 결합된다.
- [0106] 헤테로아릴에 존재하는 헤테로원자는 산화된 형태 예컨대 NO, SO, 및 SO₂를 포함한다.
- [0107] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "**활성화된 에스테르**"는 하이드록실 또는 아민 기에 위해 쉽게 대체된 에스테르기를 지칭한다. 예시적인 활성화된 에스테르는, 비제한적으로 N-하이드록시석신이미드 에스테르, 니트로페닐 (예를 들어, 2 또는 4-니트로페닐) 에스테르, 디니트로페닐 (예를 들어, 2,4-디니트로페닐) 에스테르, 설폰-테트라플루오로페닐 (예를 들어, 4-설폰-2,3,5,6-테트라플루오로페닐) 에스테르, 펜타플루오로페닐 에스테르, 니트로피리딜 (예를 들어, 4-니트로피리딜) 에스테르, 트리플루오로아세테이트, 및 아세테이트를 포함한다.
- [0108] 용어 "**할라이드**"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다. 일 구현예에서, 할라이드는 Cl이다. 일 구현예에서, 할라이드는 Br이다. 일 구현예에서, 할라이드는 I이다. 일 구현예에서, 할라이드는 F이다.
- [0109] 용어 "**화합물**"은 구조 또는 식 또는 이의 임의의 유도체가 본 발명에 개시된 화합물 또는 참고로 편집된 구조 또는 식 또는 이의 임의의 유도체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 용어는 또한 입체이성질체, 기하이성질체, 또는 호변이성질체를 포함한다. 본원에 기재된 본 발명의 특정 양태에서 "입체이성질체", "기하이성질체", "호

변이성질체", "염"의 특이적 인용은 용어 "화합물"이 이들 다른 형태의 인용 없이 사용된 본 발명의 다른 양태에서 이들 형태의 의도된 누락으로 해석되지 않아야 한다.

[0110] 주어진 그룹의 용어 "**전구체**"는 임의의 탈보호, 화학적 변형, 또는 커플링 반응에 의해 그 그룹으로 이어질 수 있는 임의의 그룹을 지칭한다.

[0111] 용어 "**키랄**"은 거울상 파트너의 비-포개짐의 특성을 가지는 분자를 지칭하고, 반면 용어 "**비키랄**"은 그것의 거울상 파트너 상에 포개 수 있는 분자를 지칭한다.

[0112] 용어 "**입체이성질체**"는 동일한 화학적 구성 및 연결성을 가지지만, 단일 결합에 대한 회전에 의해 상호전환될 수 없는 공간에서 그것의 원자의 상이한 배향을 갖는 화합물을 지칭한다.

[0113] "**부분입체이성질체**"는 키랄성의 2개 이상의 중심을 가지고 그 분자가 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예를 들어 용융점, 비점, 스펙트럼 특성, 및 반응성을 갖는다. 부분입체이성질체의 혼합물은 고해상도 분석적 절차 예컨대 결정화, 전기영동 및 크로마토그래피 하에서 분리할 수 있다.

[0114] "**거울상이성질체**"는 서로의 거울상을 포개 수 없는 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다.

[0115] 입체화합물 정의 및 본 명세서에서 사용된 규약은 일반적으로 하기를 따른다: S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심일 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 비제한적으로, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물 예컨대 라세미 혼합물을 포함한, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 본 발명의 일부를 형성한다는 것이 의도된다. 많은 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재하는데, 즉, 이들은 평면-편광의 평면을 회전하는 능력을 가진다. 광학 활성 화합물을 기술함에 있어, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 그것의 키랄 중심(들)에 관한 분자의 절대 배열을 나타내기 위해 사용된다. 접두어 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 본 화합물에 의한 평면-편광의 회전의 부호를 지정하기 위해 이용되며, (-) 또는 l은 본 화합물이 좌측회전성이라는 것을 의미한다. (+) 또는 d가 접두어인 화합물 접두어는 우측회전성이다. 주어진 화학 구조에 대해, 이들 입체이성질체는 동일하지만, 서로 거울상이다. 특이적 입체이성질체는 또한, 거울상이성질체로 칭할 수 있고, 그와 같은 이성질체의 혼합물은 종종 소위 거울상이성질체 혼합물이다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 화학적 반응 또는 과정에서 입체선택 또는 입체특이성이 없는 경우에 생길 수 있는 라세미 혼합물 또는 라세미체를 칭한다. 용어들 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 결여된 2개의 거울상이성질체 종의 등물 혼합물을 지칭한다.

[0116] 용어 "**호변이성질체**" 또는 "**호변이성질체 형태**"는 저에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (로도 알려지다 양성자성 호변이성질체)는 양성자의 이동, 예컨대 케노-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 결합 전자의 일부의 재구성에 의한 상호작용을 포함한다.

[0117] 용어 "**보호기**" 또는 "**보호 모이어티**"는 화합물, 이의 유도체, 또는 그의 콘주게이트에 대한 다른 작용기를 반응시키면서 특정 작용기를 차단 또는 보호하는데 통상적으로 이용된 치환체를 지칭한다.

[0118] "**카복실산 보호기**" 는 화합물에서 카복실산 작용기를 차단 또는 보호하는 카보닐기에 부착된 치환체이다. 그와 같은 기는 당해 분야에서 잘 알려져 있다 (참고 예를 들어, P.Wuts 및 T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 5, J. Wiley & Sons, NJ). 적합한 카복실산 보호기는, 비제한적으로, 알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸 에스테르 또는 tert-부틸 에스테르), 벤질 에스테르, 티오에스테르 (예를 들어, tert-부틸 티오에스테르), 실릴 에스테르 (예를 들어, 트리메틸실릴 에스테르), 9-플루오렌메틸 에스테르, (2-트리메틸실릴)에톡시메틸 에스테르, 2-(트리메틸실릴)에틸 에스테르, 디페닐메틸 에스테르 또는 옥사졸린을 포함한다. 특정 구현예에서, 카복실산 보호기는 메틸 에스테르, tert-부틸 에스테르, 벤질 에스테르 또는 트리메틸실릴 에스테르이다. 특정 구현예에서, 카복실산 보호기는 tert-부틸 에스테르이다.

[0119] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "**카복실산 탈보호제**"는 카복실산 보호기를 절단하여 유리 카복실산을 형성할 수 있는 시약을 지칭한다. 그와 같은 시약은 당해 분야에서 잘 알려져 있다 (참고 예를 들어 P.Wuts 및 T. Greene, 2007, Protective Groups in Organic Synthesis, Chapter 5, J. Wiley & Sons, NJ), 그리고 사용된 카복실산 보호기에 좌우된다. 예를 들어, 카복실산 보호기가 tert-부틸 에스테르일 때, 산으로 절단될 수 있다.

특정 구현예에서, 카복실산 탈보호제는 트리플루오로아세트산이다.

[0120] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "**알코올 활성화화제**"는 하이드록실기의 반응성을 증가시켜 하이드록실기를 더 나은 이탈기로 만드는 시약을 지칭한다. 그와 같은 알코올 활성화화제의 예는 p-톨루엔설포닐 염화물, 티오닐 염화물, 트리플릭산 무수물, 메실 염화물, 메실 무수물, 트리페닐포스핀, 아실 염화물, 4-디메틸아미노피리딘, 및 기타를 포함한다. 특정 구현예에서, 알코올 활성화화제는 티오닐 염화물이다. 특정 구현예에서, 알코올 활성화화제는 트리페닐포스핀이다.

[0121] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 어구 "**염**"은, 본 발명의 화합물의 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염은, 비제한적으로, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 염화물, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레레이트, 탄네이트, 판토텐네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 켄티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트 "메실레이트," 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토네이트)) 염, 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨) 염, 알칼리토 금속 (예를 들어, 마그네슘) 염, 및 암모늄 염을 포함한다. 염은 또 다른 분자 예컨대 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 봉입을 수반할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물에 대한 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 게다가, 염은 그것의 구조에서 1 초과 개의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중 하전된 원자가 염의 일부인 사례는 다중 반대 이온을 가질 수 있다. 그러므로, 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0122] 본 발명의 화합물이 염기이면, 원하는 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 유리 염기의 하기에 의한 처리에 의해 제조될 수 있다: 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄설포산, 인산 및 동종의 것, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글라이콜산, 살리실산, 피라노시딜 산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시 산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 설펜산, 예컨대 p-톨루엔설펜산 또는 에탄설펜산, 등.

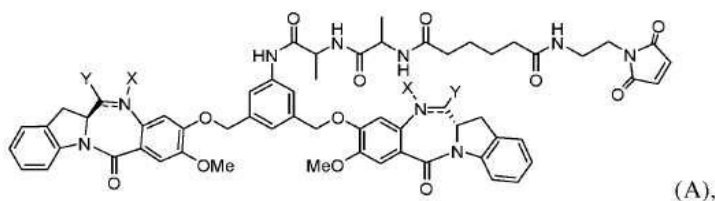
[0123] 본 발명의 화합물이 산이면, 원하는 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 유리 산의, 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민 (일차, 이차 또는 삼차), 알칼리 금속 하이드록사이드 또는 알칼리토 금속 하이드록사이드, 등에 의한 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예는, 비제한적으로, 아미노산, 예컨대 글리신 및 아르기닌, 암모니아, 일차, 이차, 및 3차 아민, 및 환형 아민, 예컨대 피페리딘, 모폴린 및 피페라진으로부터 유래된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 포함한다.

[0124] 특정 구현예에서, 염은 약제학적으로 허용가능한 염이다. 어구 "**약제학적으로 허용가능한**"이란, 서브스틴스 또는 조성물이제형을 포함하는 다른 성분, 및/또는 그것으로 치료되고 있는 포유동물과 화 화학적으로 및/또는 독물학적으로 양립가능해야 함을 나타낸다.

[0125] 본 발명의 방법

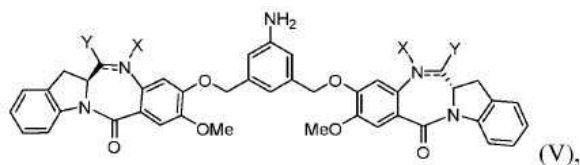
[0126] 본 발명은 인돌리노벤조디아제핀 이량체 화합물 및 전구체를 제조하기 위한 모듈식 합성 방법을 제공한다. 본 발명에 의해 제조된 전구체 화합물, 예컨대 아래에 기재된 식 (V) 또는 (V-1)의 화합물 또는 이의 염은 세포-결합제-인돌리노벤조디아제핀 콘주게이트를 형성하기 위해 세포-결합제와의 공유결합을 위해 다양한 링커를 갖는 인돌리노벤조디아제핀 이량체 화합물을 합성하기 위해 사용될 수 있다

[0127] 제1 구현예에서, 본 발명은 식 (A)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다



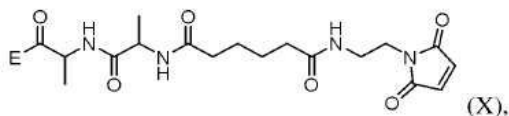
[0128]

[0129] 또는 이의 염, 식 (V)의 화합물:



[0130]

[0131] 또는 이의 염을, 식 (X)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 방법:



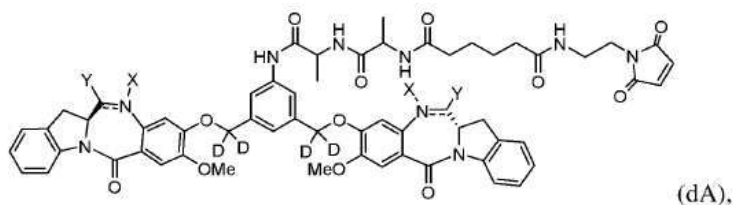
[0132]

[0133] 식 중:

[0134] N과 C 사이의 각각의 이중선 $\equiv$ 은 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단, 상기 이중선이 이중 결합일 때, X는 부재하고 Y는 -H이고, 그리고 상기 이중선이 단일 결합일 때, X와 Y 둘 모두는 -H이고; 그리고

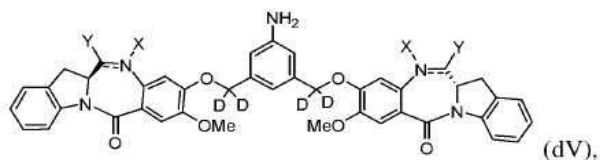
[0135] E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

[0136] 제1 구현예에서 식 (dA)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 포함된다:



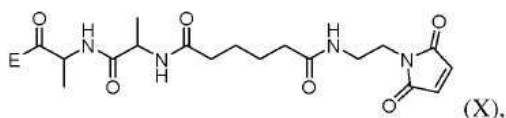
[0137]

[0138] 또는 이의 염, 상기 방법은 하기를 포함한다: 식 (dV)의 화합물:



[0139]

[0140] 또는 이의 염을, 식 (X)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 방법:

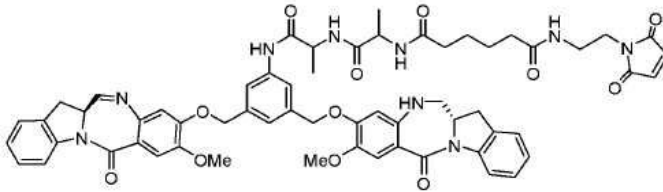


[0141]

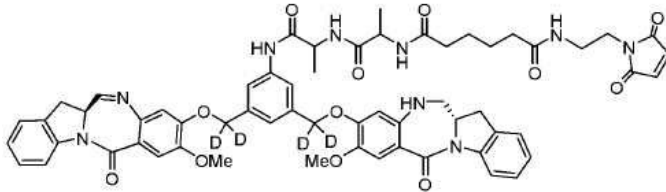
[0142] 식 중, 변수는 식 (A)에 대해 기재된 것과 동일하다.

[0143] 특정 구현예에서, 식 (A) 또는 (dA)의 화합물에 대해, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 둘 모두는 독립적으로 이중 결합을 나타낸다. 특정 구현예에서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 둘 모두는 독립적으로 단일 결합을 나타낸다.

[0144] 특정 구현예에서, 식 (A) 또는 (dA)의 화합물에 대해, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 중 하나는 이중 결합을 나타내고; 그리고 N과 C 사이의 다른 이중선 $\equiv$ 은 단일 결합을 나타내고, 식 (A)의 화합물은 하기 식에 의해 표시된다:

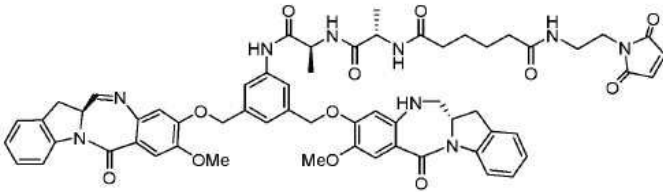


[0145] 식 (A'), 또는 이의 염, 및 식 (dA)의 화합물은 하기 식에 의해 표시된다:



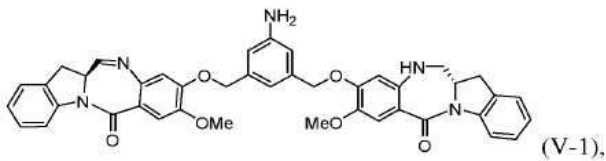
[0146] 식 (dA'), 또는 이의 염.

[0147] 제2 구현예에서, 제1 구현예에서 기재된 방법에 대해, 식 (A)의 화합물 또는 이의 염은 식 (A-1)에 의해 표시된다:



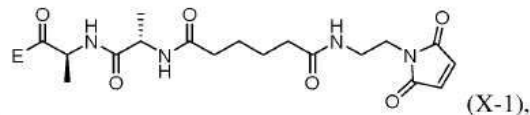
[0148] 식 (A-1),

[0149] 또는 이의 염으로 표시되고, 상기 방법은 식 (V-1)의 화합물:



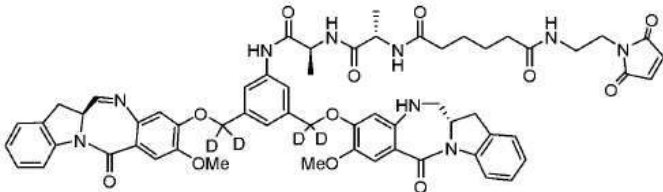
[0150] 식 (V-1),

[0151] 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물과 반응시키는 단계:



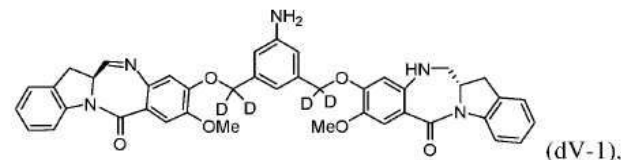
[0152] 식 (X-1),

[0153] 식 중, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다. 또한 제2 구현예에서, 제1 구현예에서 기재된 방법에 대해, 식 (dA)의 화합물 또는 이의 염은 식 (dA-1)에 의해 표시된다:



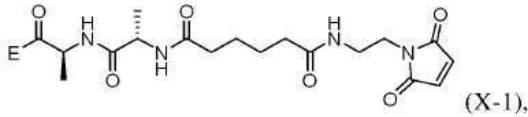
[0154] 식 (dA-1),

[0155] 또는 이의 염, 및 상기 방법은 하기를 포함한다: 식 (dV-1)의 화합물:



[0156] 식 (dV-1),

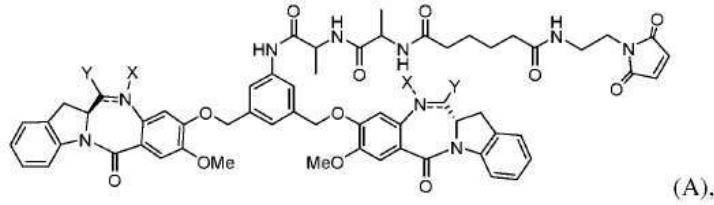
[0157] 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물과 반응시키는 단계:



[0158]

[0159] 식 중, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

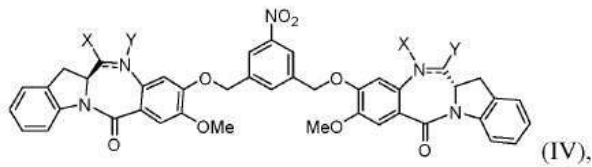
[0160] 제3 구현예에서, 본 발명은 식 (A)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



[0161]

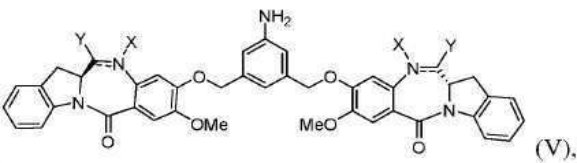
[0162] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

[0163] 1) 식 (IV)의 화합물:



[0164]

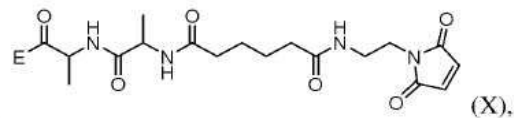
[0165] 또는 이의 염을, 환원제와 반응시켜 식 (V)의 화합물을 형성하는 단계:



[0166]

[0167] 또는 이의 염; 및

[0168] 2) 식 (V)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X)의 화합물과 반응시키는 단계:



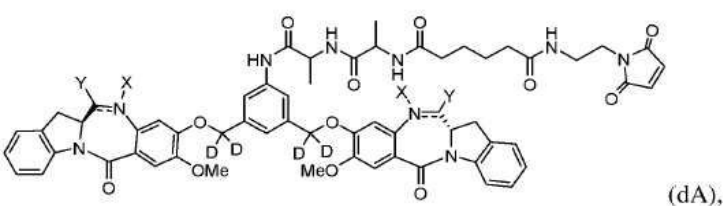
[0169]

[0170] 식 중:

[0171] N과 C 사이의 각각의 이중선 $\equiv$ 은 독립적으로 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고, 단, 상기 이중선이 이중 결합일 때, X는 부재하고 Y는 -H이고, 그리고 상기 이중선이 단일 결합일 때, X와 Y 둘 모두는 -H이고; 그리고

[0172] E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

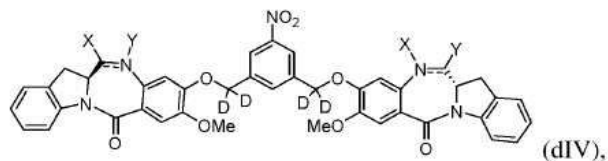
[0173] 제3 구현예에서 식 (dA)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 포함된다:



[0174]

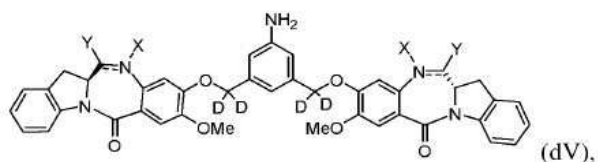
[0175] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

[0176] 1) 식 (dIV)의 화합물:



[0177]

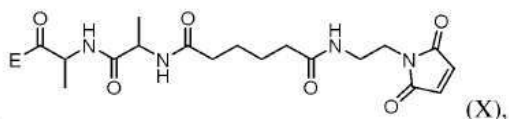
[0178] 또는 이의 염을, 환원제와 반응시켜 식 (dV)의 화합물을 형성하는 단계:



[0179]

[0180] 또는 이의 염; 및

[0181] 2) 식 (dV)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X)의 화합물과 반응시키는 단계:

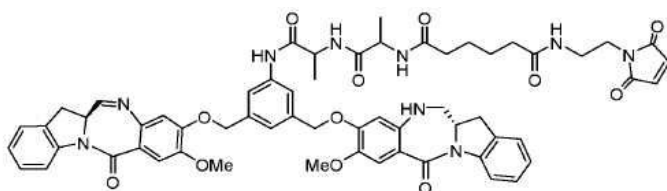


[0182]

[0183] 식 중, 변수는 식 (A)에 대해 기재된 것과 동일하다.

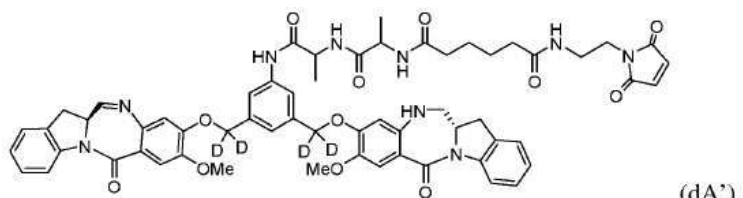
[0184] 특정 구현예에서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 둘 모두는 독립적으로 이중 결합을 나타낸다. 특정 구현예에서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 둘 모두는 독립적으로 단일 결합을 나타낸다.

[0185] 특정 구현예에서, N과 C 사이의 이중선 $\equiv$ 중 하나는 이중 결합을 나타내고; 그리고 N과 C 사이의 다른 이중선 $\equiv$ 은 단일 결합을 나타내고, 식 (A)의 화합물은 하기 식에 의해 표시된다:



[0186]

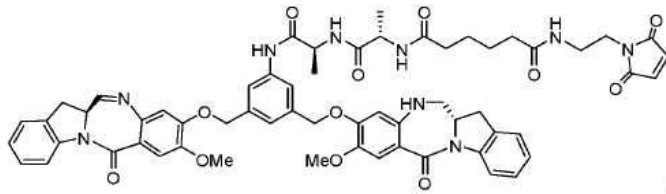
또는 이의 염, 및 식 (dA)의 화합물은 하기 식에 의해 표시된다:



[0187]

또는 이의 염.

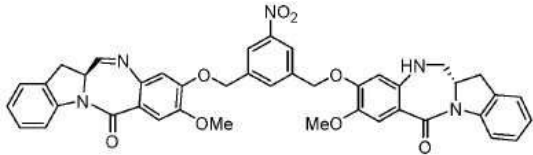
[0188] 제4 구현예에서, 제3 구현예에서 기재된 방법에 대해, 식 (A)의 화합물 또는 이의 염은 식 (A-1)에 의해 표시된다:



(A-1),

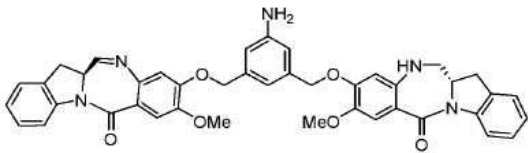
또는 이의 염으로 표시되고, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

1) 식 (IV-1)의 화합물:



(IV-1),

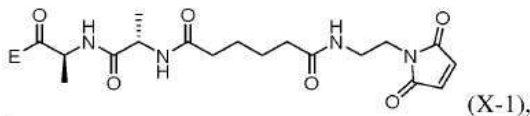
또는 이의 염을, 환원제와 반응시켜 식 (V-1)의 화합물을 형성하는 단계:



(V-1),

또는 이의 염; 및

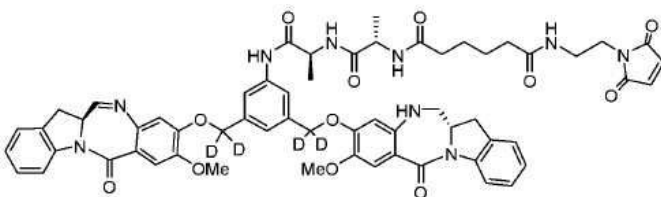
2) 식 (V-1)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물:



(X-1),

식 중, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

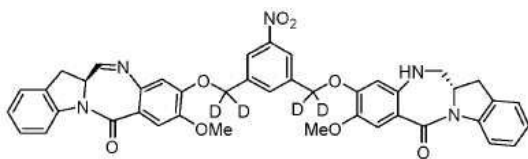
또한 제4 구현예에서, 제3 구현예의 방법에 대해, 식 (dA)의 화합물 또는 이의 염은 식 (dA-1)에 의해 표시된다:



(dA-1),

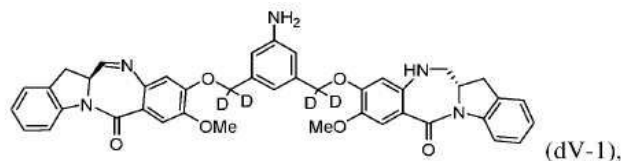
또는 이의 염으로 표시되고, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

1) 식 (dIV-1)의 화합물:



(dIV-1),

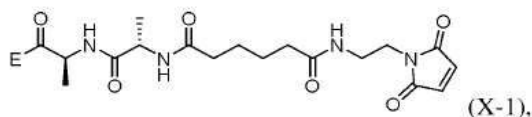
[0204] 또는 이의 염을, 환원제와 반응시켜 식 (dV-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0205]

[0206] 또는 이의 염; 및

[0207] 2) 식 (dV-1)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물과 반응시키는 단계:



[0208]

[0209] 식 중, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르이다.

[0210] 제5 구현예에서, 제3 또는 제4 구현예의 방법에 대해, 니트로 (-NO₂) 기를 아민 (-NH₂)로 전환할 수 있는 임의의 적합한 환원 시약은 단계 1)의 반응에서 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 환원 시약은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 수소 가스, 나트륨 하이드로설파이트, 나트륨 설파이드, 염화제일주석, 티타늄 (II) 염화물, 아연, 철 및 사마륨 아이오다이드이다. 특정 구현예에서, 환원 시약은 Fe/NH₄Cl, Fe/NH₄Cl, Zn/NH₄Cl, FeSO₄/NH₄OH, 또는 스펀지 니켈이다. 특정 구현예에서, 환원제는 Fe/NH₄Cl이다.

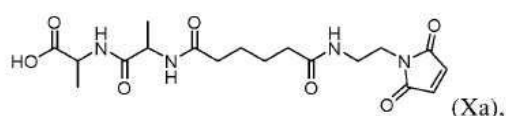
[0211] 특정 구현예에서, 식 (IV), (dIV), (IV-1) 또는 (dIV-1)의 화합물과 환원제 사이의 반응은 물 및 하나 이상의 유기 용매의 혼합물에서 수행된다. 임의의 적합한 유기 용매가 사용될 수 있다. 예시적인 유기 용매는, 비제한적으로, DMF, CH₂Cl₂, 디클로로에탄, THF, 디메틸아세트아미드, 메탄올, 에탄올, 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 유기 용매는 THF 또는 메탄올 또는 이들의 조합이다. 특정 구현예에서, 식 (IV), (dIV), (IV-1) 또는 (dIV-1)의 화합물과 환원제 사이의 반응은 물, THF 및 메탄올의 혼합물에서 수행된다.

[0212] 제6 구현예에서, 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5 구현예 중 임의의 하나의 방법에 대해, E는 -OH이고, 그리고 식 (V)의 화합물과 식 (X)의 화합물 사이의 반응, 식 (dV)의 화합물 및 식 (X)의 화합물 사이의 반응, 식 (V-1) 및 (X-1)의 화합물 사이의 반응, 또는 식 (dV-1) 및 (dX-1)의 화합물 사이의 반응은 활성화제의 존재에서 수행된다.

[0213] 특정 구현예에서, 활성화제는 카보디이미드, 우로늄, 활성화 에스테르, 포스포늄, 2-알킬-1-알킬카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2-알콕시-1-알콕시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리안 2,4,6-트리옥사이드, 또는 알킬클로로포르메이트이다. 특정 구현예에서, 활성화제는 카보디이미드이다. 더 특정 구현예에서, 활성화제는 디사이클로헥실카보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDC), 또는 디이소프로필카보디이미드 (DIC)이다. 또 다른 특정 구현예에서, 활성화제는 N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ)이다.

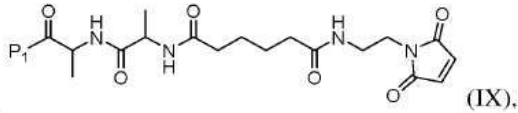
[0214] 특정 구현예에서, 식 (V)의 화합물과 식 (X)의 화합물 사이의 반응, 식 (dV)의 화합물과 식 (X)의 화합물 사이의 반응, 식 (V-1)과 (X-1)의 화합물 또는 식 (dV-1)과 (X-1)의 화합물 사이의 반응은 유기 용매 또는 용매 혼합물에서 수행된다. 본 명세서에 기재된 임의의 적합한 유기 용매가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 유기 용매는 디클로로메탄 또는 메탄올 또는 이들의 혼합물이다.

[0215] 제7 구현예에서, 본 발명은 식 (Xa)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



[0216]

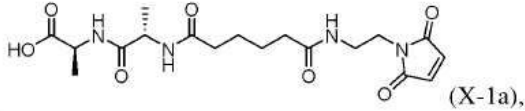
[0217] 또는 이의 염, 하기를 단계를 포함하는, 방법: 식 (IX)의 화합물:



[0218]

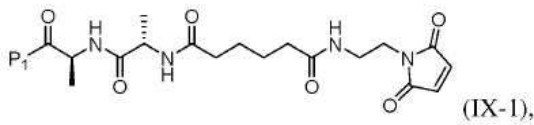
[0219] 또는 이의 염을, 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, P₁는 카복실산 보호기인 단계.

[0220] 제8 구현예에서, 제7 구현예에서 기재된 방법에 대해, 식 (Xa)의 화합물은 식 (X-1a)에 의해 표시된다:



[0221]

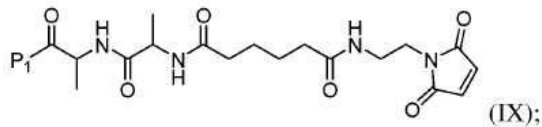
[0222] 또는 이의 염에 의해 표시되고, 그리고 하기의 단계를 포함하는, 방법: 식 (IX-1)의 화합물:



[0223]

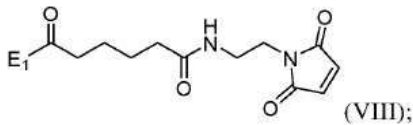
[0224] 또는 이의 염을, 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, P₁는 카복실산 보호기인 단계.

[0225] 제9 구현예에서, 본 발명은 식 (IX)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



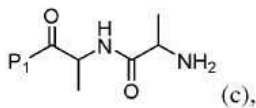
[0226]

[0227] 상기 방법은 하기를 포함한다: 식 (VIII)의 화합물:



[0228]

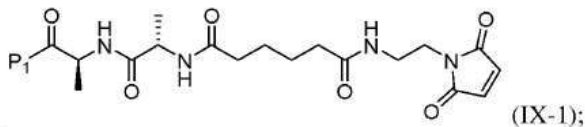
[0229] 또는 이의 염을, 식 (c)의 화합물:



[0230]

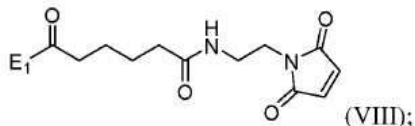
[0231] 또는 이의 염과 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계.

[0232] 제10 구현예에서, 식 (IX)의 화합물 또는 이의 염은 식 (IX-1)에 의해 표시된다:



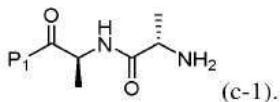
[0233]

[0234] 또는 이의 염으로 표시되고, 그리고 식 (VIII)의 화합물:



[0235]

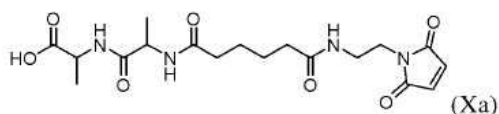
[0236] 또는 이의 염을, 식 (c-1)의 화합물:



[0237]

[0238] 또는 이의 염과 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계를 포함하는, 방법.

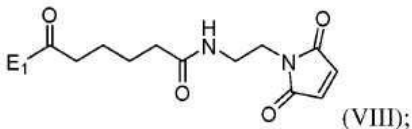
[0239] 제11 구현예에서, 본 발명은 식 (Xa)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



[0240]

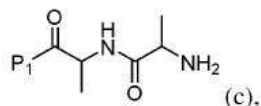
[0241] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

[0242] 1) 식 (VIII)의 화합물:



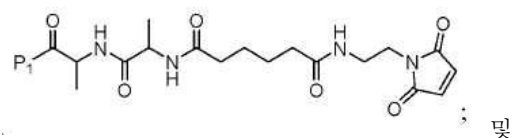
[0243]

[0244] 또는 이의 염을, 식 (c)의 화합물:



[0245]

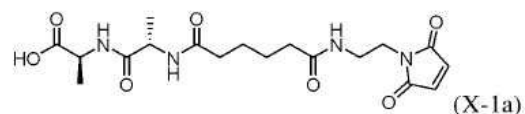
[0246] 또는 이의 염과 반응시켜, 식 (IX)의 화합물을 형성하는 단계:



[0247]

[0248] 2) 식 (IX)의 화합물을 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계.

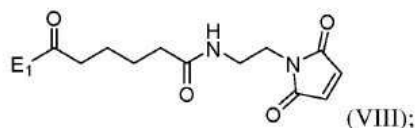
[0249] 제12 구현예에서, 식 (Xa)의 화합물 또는 이의 염은 식 (X-1a)에 의해 표시된다:



[0250]

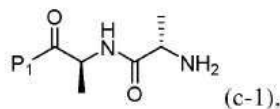
[0251] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

[0252] 1) 식 (VIII)의 화합물:



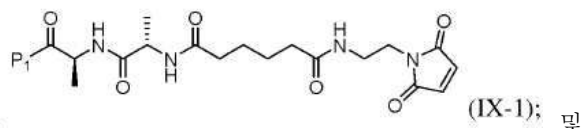
[0253]

[0254] 또는 이의 염을, 식 (c-1)의 화합물:



[0255]

[0256] 또는 이의 염과 반응시켜, 식 (IX-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0257]

[0258] 2) 식 (IX-1)의 화합물을 카복실산 탈보호제과 반응시키는 단계로서, E₁는 -OH, 할라이드 또는 -C(=O)E₁는 활성화된 에스테르이고; 그리고 P₁는 카복실산 보호기인, 단계.

[0259]

특정 구현예에서, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11 또는 제12 구현예의 방법에 대해, P₁으로 표시되는 카복실산 보호기는 당업계에서 알려진 임의의 적합한 카복실산 보호기일 수 있다. 특정 구현예에서, 카복실산 보호기는, 비제한적으로 알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸 에스테르 또는 tert-부틸 에스테르), 벤질 에스테르, 티오에스테르 (예를 들어, tert-부틸 티오에스테르), 실릴 에스테르 (예를 들어, 트리메틸실릴 에스테르), 9-플루오레닐메틸 에스테르, (2-트리메틸실릴)에톡시메틸 에스테르, 2-(트리메틸실릴)에틸 에스테르, 디페닐메틸 에스테르 또는 옥사졸린을 포함한다. 특정 구현예에서, 카복실산 보호기는 메틸 에스테르, tert-부틸 에스테르, 벤질 에스테르 또는 트리메틸실릴 에스테르, 즉, P₁는 -OMe, -O^tBu,

[0260]

-OBn, -O-실릴 (예를 들어, -OSi(Me)₃)이다. 특정 구현예에서, 카복실산 보호기는 tert-부틸 에스테르, 즉, P₁는 -O^tBu이다.

[0261]

카복실산 보호기를 탈보호하기 위해, 임의의 적합한 탈보호제 당업계에서 알려진가 사용될 수 있다. 적합한 탈보호제는 카복실산 보호기의 동일성에 좌우된다. 예를 들어, P₁가 -O^tBu일 때, 보호기는 산, 염기 또는 적합한 환원제에 의한 처리에 의해 제거될 수 있다. 특정 구현예에서, 산은 tert-부틸 에스테르 보호기를 제거하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 산은, 비제한적으로, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 염산, 및 인산을 포함한다. 특정 구현예에서, 트리플루오로아세트산은 탈보호제로서 사용된다.

[0262]

특정 구현예에서, 탈보호 반응은 임의의 적합한 유기 용매(들)에서 수행될 수 있다. 예시적인 유기 용매는, 비제한적으로, DMF, CH₂Cl₂, 디클로로에탄, THF, 디메틸아세트아미드, 메탄올, 에탄올, 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 탈보호 반응은 디클로로메탄에서 수행된다.

[0263]

특정 구현예에서, 제9, 제10, 제11 또는 제12 구현예의 방법에대해, E₁는 -OH 및 식 (VIII)의 화합물과 식 (c)의 화합물 또는 식 (c-1)의 화합물 사이의 반응은 활성화제의 존재에서 수행된다.

[0264]

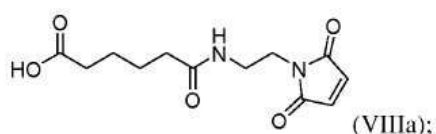
특정 구현예에서, 활성화제는 카보디이미드, 우로늄, 활성 에스테르, 포스포늄, 2-알킬-1-알킬카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2-알콕시-1-알콕시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드, 또는 알킬클로로포르메이트이다. 특정 구현예에서, 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드이다. 더 특정 구현예에서, 활성화제는 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드이다. 특정 구현예에서, 식 (VIII)의 화합물과 식 (c)의 화합물 또는 식 (c-1)의 화합물 사이의 반응은 염기의 존재에서 수행된다. 특정 구현예에서, 상기 염기는

비-친핵성 염기이다. 예시적인 비-친핵성 염기는, 비제한적으로, 트리에틸아민, 이미다졸, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 디메틸포름아미드, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU), 또는 테트라메틸피페리딘을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 염기는 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이다. 또 다른 특정 구현예에서, 상기 염기는 디이소프로필에틸아민이다.

[0265] 특정 구현예에서, 식 (VIII)의 화합물과 식 (c)의 화합물 또는 식 (c-1)의 화합물 사이의 반응은 상기에 기재된 활성화제 및 상기에 기재된 염기의 존재에서 수행된다. 특정 구현예에서, 상기 반응은 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드 및 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민의 존재에서 수행된다. 특정 구현예에서, 상기 반응은 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드 및 디이소프로필에틸아민의 존재에서 수행된다.

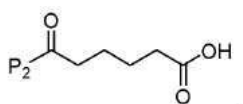
[0266] 임의의 적합한 유기 용매는 식 (VIII)의 화합물과 식 (c)의 화합물 또는 식 (c-1)의 화합물 사이의 반응을 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 반응은 디클로로메탄에서 수행된다.

[0267] 제13 구현예에서, 제9, 제10, 제11, 또는 제12 구현예에서 기재된 방법에 대해, 식 (VIII)의 화합물은 식 (VIIIa)에 의해 표시된다:

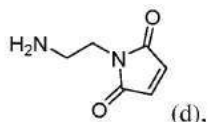


[0268] 그리고 상기 식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 염은 하기의 단계들을 포함하는 방법에 의해 제조되는, 방법:

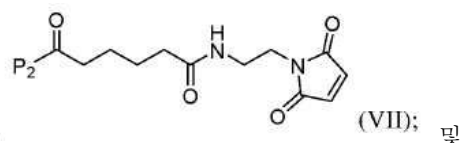
[0269] a) 식 (VI)의 화합물:



[0271] 또는 이의 염을, 식 (d)의 화합물:



[0273] 또는 이의 염과 반응시켜, 식 (VII)의 화합물을 형성하는 단계:



[0275] b) 식 (VII)의 화합물을 카복실산 탈보호제와 반응시켜 식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서, P₂는 카복실산 보호기인, 단계.

[0276] 임의의 적합한 카복실산 보호기가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 카복실산 보호기는, 비제한적으로 알킬 에스테르 (예를 들어, 메틸 에스테르 또는 tert-부틸 에스테르), 벤질 에스테르, 티오에스테르 (예를 들어, tert-부틸 티오에스테르), 실릴 에스테르 (예를 들어, 트리메틸실릴 에스테르), 9-플루오레닐메틸 에스테르, (2-트리메틸실릴)에톡시메틸 에스테르, 2-(트리메틸실릴)에틸 에스테르, 디페닐메틸 에스테르 또는 옥사졸린을 포함한다. 특정 구현예에서, 카복실산 보호기는 메틸 에스테르, tert-부틸 에스테르, 벤질 에스테르 또는 트리메틸실릴 에스테르, 즉, P₂는 -OMe, -O^tBu, -OBn, -O-실릴 (예를 들어, -OSi(Me)₃)이다. 특정 구현예에서, 카복실산 보호기는 tert-부틸 에스테르, 즉, P₂는 -O^tBu이다.

[0277] 카복실산 보호기를 탈보호하기 위해, 당업계에서 알려진 임의의 적합한 카복실 탈보호제가 사용될 수 있다. 적

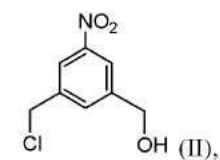
합한 탈보호제는 카복실산 보호기의 동일성에 좌우된다. 예를 들어, when P₂는 -O^tBu, 보호기는 산, 염기 또는 적합한 환원제에 의한 처리에 의해 제거될 수 있다. 특정 구현예에서, 산은 tert-부틸 에스테르 보호기를 제거하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 산은, 비제한적으로, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 염산, 및 인산을 포함한다. 특정 구현예에서, 트리플루오로아세트산은 카복실산 탈보호제로서 사용된다.

[0279] 특정 구현예에서, 탈보호 반응은 임의의 적합한 유기 용매(들)에서 수행될 수 있다. 예시적인 유기 용매는, 비제한적으로, DMF, CH₂Cl₂, 디클로로에탄, THF, 디메틸아세트아미드, 메탄올, 에탄올, 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 탈보호 반응은 디클로로메탄에서 수행된다.

[0280] 특정 구현예에서, 식 (VI)의 화합물과 식 (d)의 화합물 사이의 반응은 활성화제의 존재에서 수행된다. 본 명세서에 기재된 임의의 적합한 활성화제가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드이다. 더 특정 구현예에서, 활성화제는 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드이다.

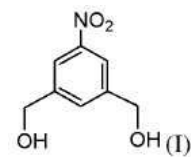
[0281] 임의의 적합한 유기 용매는 식 (VI)의 화합물과 식 (d)의 화합물 사이의 반응을 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 반응은 디클로로메탄에서 수행된다.

[0282] 제14 구현예에서, 본 발명은 식 (II)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



[0283]

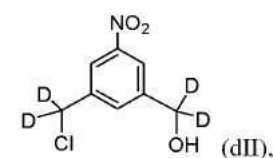
[0284] 식 (I)의 화합물:



[0285]

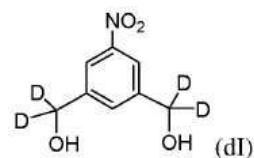
[0286] 을, 톨루엔에서 염산과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0287] 제14 구현예에서 식 (dII)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 포함된다:



[0288]

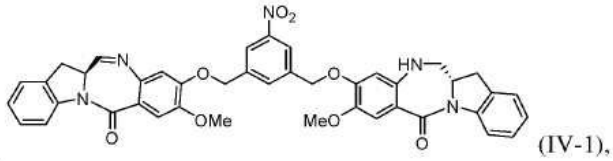
[0289] 상기 방법은 하기를 포함한다: 식 (dI)의 화합물:



[0290]

[0291] 을, 톨루엔에서 염산과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법.

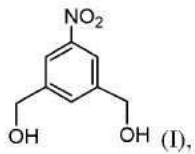
[0292] 제15 구현예에서, 본 발명은 식 (IV-1)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다 :



[0293]

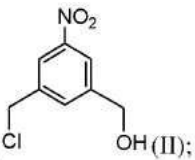
[0294] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

[0295] 1) 식 (I)의 화합물:



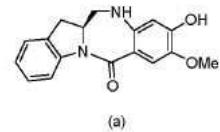
[0296]

[0297] 을, 톨루엔에서 염산과 반응시켜 식 (II)의 화합물을 형성하는 단계:



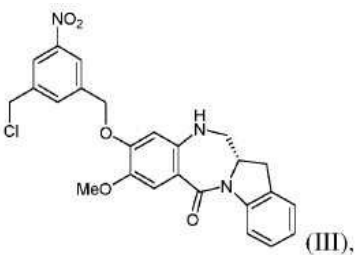
[0298]

[0299] 2) 식 (II)의 화합물을 식 (a)의 단량체 화합물,



[0300]

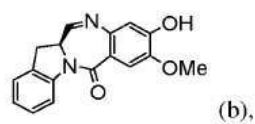
[0301] 과 반응시켜 식 (III)의 화합물을 형성하는 단계:



[0302]

[0303] 또는 이의 염;

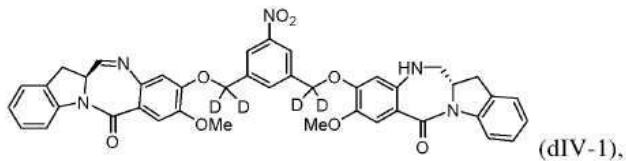
[0304] 3) 식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 식 (b)의 단량체 화합물:



[0305]

[0306] 과 반응시켜 식 (IV-1)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계.

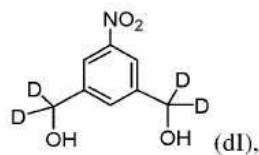
[0307] 제15 구현예에서 식 (dIV-1)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 포함된다:



[0308]

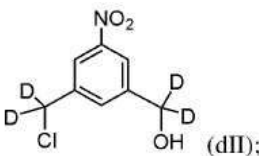
[0309] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

[0310] 1) 식 (dI)의 화합물:



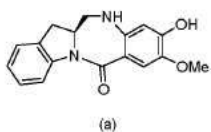
[0311]

[0312] 을, 톨루엔에서 염산과 반응시켜 식 (dII)의 화합물을 형성하는 단계:



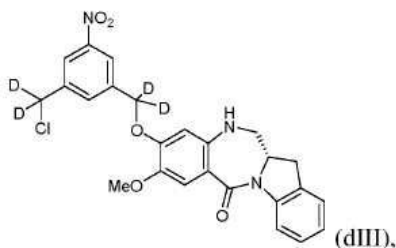
[0313]

[0314] 2) 식 (dII)의 화합물을 식 (a)의 단량체 화합물,



[0315]

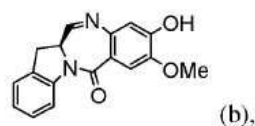
[0316] 과 반응시켜 식 (dIII)의 화합물을 형성하는 단계:



[0317]

[0318] 또는 이의 염;

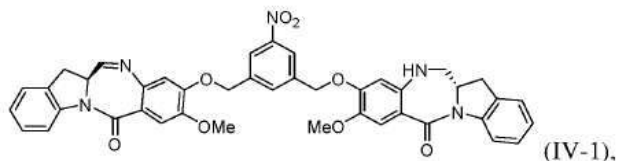
[0319] 3) 식 (dIII)의 화합물 또는 이의 염을 식 (b)의 단량체 화합물:



[0320]

[0321] 과 반응시켜 식 (dIV-1)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계.

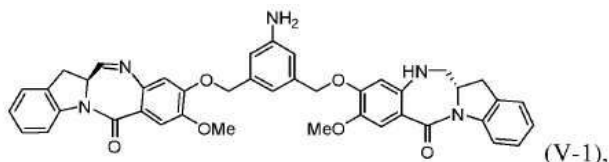
[0336] 과 반응시켜 식 (IV-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0337]

[0338] 또는 이의 염;

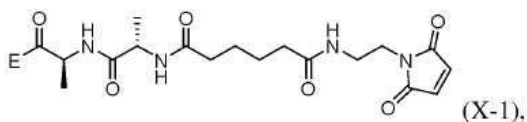
[0339] 4) 식 (IV-1)의 화합물 또는 이의 염을 환원제와 반응시켜 식 (V-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0340]

[0341] 또는 이의 염; 및

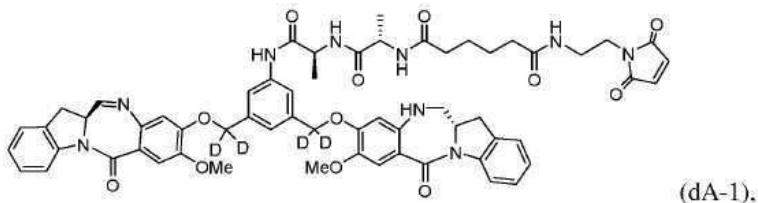
[0342] 5) 식 (V-1)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물:



[0343]

[0344] 과 반응시켜 식 (A-1)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르인, 단계.

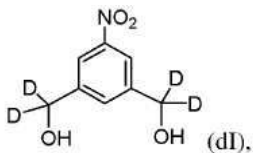
[0345] 제16 구현예에서 식 (dA-1)의 화합물을 제조하는 방법이 또한 포함된다:



[0346]

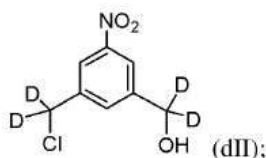
[0347] 또는 이의 염, 하기의 단계들을 포함하는, 방법:

[0348] 1) 식 (dI)의 화합물:



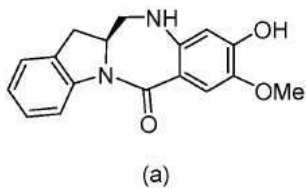
[0349]

[0350] 을, 톨루엔에서 염산과 반응시켜 식 (dII)의 화합물을 형성하는 단계:



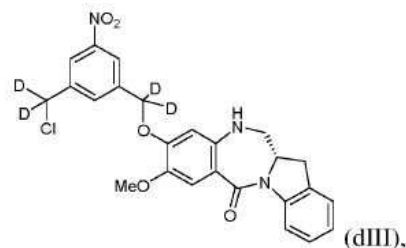
[0351]

[0352] 2) 식 (dII)의 화합물을 식 (a)의 단량체 화합물,



[0353]

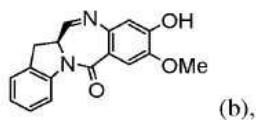
[0354] 과 반응시켜 식 (dIII)의 화합물을 형성하는 단계:



[0355]

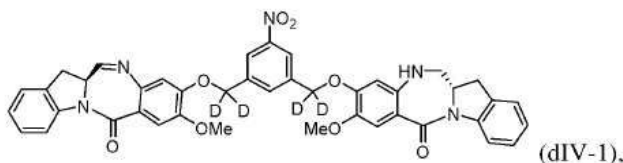
[0356] 또는 이의 염;

[0357] 3) 식 (dIII)의 화합물 또는 이의 염을 식 (b)의 단량체 화합물:



[0358]

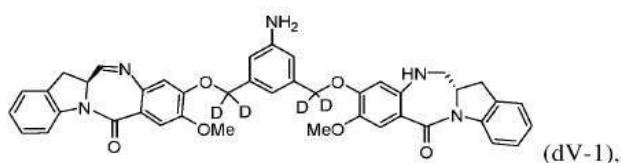
[0359] 과 반응시켜 식 (dIV-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0360]

[0361] 또는 이의 염;

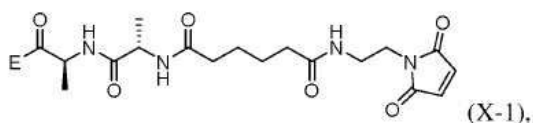
[0362] 4) 식 (dIV-1)의 화합물 또는 이의 염을 환원제와 반응시켜 식 (dV-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0363]

[0364] 또는 이의 염; 및

[0365] 5) 식 (dV-1)의 화합물 또는 이의 염을, 식 (X-1)의 화합물과 반응시키는 단계:



[0366]

[0367] 과 반응시켜 식 (dA-1)의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계로서, E는 -OH, 할라이드이거나 또는 -C(=O)E는 활성화된 에스테르인, 단계.

[0368] 제17 구현예에서, 제14, 제15 또는 제16 구현예의 방법에 대해, 식 (I) 또는 (dI)의 화합물은 농축 염산과 반응

되어 식 (II) 또는 (dII)의 화합물 각각을 형성한다. 예를 들어, 30-38 w/w%의 염산이 사용될 수 있다.

[0369] 특정 구현예에서, 식 (I) 또는 (dI)의 화합물과 염산 사이의 반응은 30 °C 내지 110 °C, 40 °C 내지 105 °C, 50 °C 내지 100 °C, 60 °C 내지 100 °C, 70 °C 내지 100 °C, 80 °C 내지 100 °C 또는 90 °C 내지 100 °C의 온도에서 수행된다. 특정 구현예에서, 상기 반응은 95 °C에서 수행된다.

[0370] 식 (I) 또는 (dI)의 화합물과 염산 사이의 반응은, 상기 반응이 실질적으로 완료될 때까지 수행될 수 있다. 예를 들어, 반응은 5 분 내지 1 주, 5 분 내지 72 시간, 1 시간 내지 48 시간, 1 시간 내지 12 시간, 6 시간 내지 18 시간, 또는 1 시간 내지 6 시간 동안 수행될 수 있다.

[0371] 특정 구현예에서, 식 (I) 또는 (dI)의 화합물과 염산과의 반응으로부터 수득된 식 (II) 또는 (dII)의 화합물이 정제된다. 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 정제될 수 있다. 특정 구현예에서, 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 결정화에 의해 정제된다. 특정 구현예에서, 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 톨루엔에서 결정화된다. 예를 들어, 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 화합물을 뜨거운 톨루엔에 용해시키고 이어서 화합물이 용액으로부터 결정화될 때까지 냉각시킴으로써 결정화된다.

[0372] 제18 구현예에서, 제15, 제16 또는 제17 구현예의 방법에 대해, 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 알코올 활성화제의 존재에서 식 (a)의 단량체 화합물과 반응된다. 임의의 적합한 알코올 활성화제가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 알코올 활성화제는 트리알킬포스핀, 트리아릴포스핀, 또는 트리헥테로아릴포스핀이다. 특정 구현예에서, 알코올 활성화제는 트리메틸포스핀, 트리부틸포스핀, 트리(o-톨릴)포스핀, 트리(m-톨릴)포스핀, 트리(p-톨릴)포스핀, 트리(2-피리딜)포스핀, 트리(3-피리딜)포스핀, 트리(4-피리딜)포스핀, 또는 [4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-헵타데카플루오로데실)페닐] 디페닐포스핀이다. 또 다른 구현예에서, 알코올 활성화제는 포스핀-유사 시약, 예컨대 (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴, (시아노메틸렌)트리부틸포스포란 (CMBP), 또는 (시아노메틸렌)트리메틸포스포란 (CMMP)일 수 있다. 더 특정 구현예에서, 알코올 활성화제는 트리페닐포스핀이다. 또 다른 더 많은 특정 구현예에서, 알코올은 트리부틸포스핀이다. 일 구현예에서, 알코올 활성화제는 폴리머-결합된 또는 폴리머-지지된, 예컨대 폴리머-결합된 또는 폴리머-지지된 트리알킬 포스핀, 트리아릴포스핀 (예를 들어, 트리페닐포스핀), 또는 트리헥테로아릴포스핀일 수 있다.

[0373] 특정 구현예에서, 제18 구현예의 방법에 대해, 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 아조디카복실레이트의 존재에서 식 (a)의 단량체 화합물과 반응된다. 일 구현예에서, 아조디카복실레이트는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 디에틸 아조디카복실레이트 (DEAD), 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD), 1,1'-(아조디카본일) 디피페리딘 (ADDP), 디-tert-부틸 아조디카복실레이트 (DTAD), 1,6-디메틸-1,5,7-헥사하이드로-1,4,6,7-테트라조신-2,5-디온 (DHTD), 디-(4-클로로벤질)아조디카복실레이트 (DCAD), 아조디카복실산 디모폴라이드, N,N,N',N'-테트라메틸아조디카복사미드 (TMAD), N,N,N',N'-테트라이소프로필아조디카복사미드 (TIPA), 4,4'-아조디리딘, 비스 (2,2,2-트리클로로에틸) 아조디카복실레이트, o-(tert-부틸디메틸실릴)-N-토실하이드록시아민, 디-(4-클로로벤질)아조디카복실레이트, 환형 1,6-디메틸-1,5,7-헥사하이드로-1,4,6,7-테트라조신-2,5-디온 (DHTD), 디메틸 아세틸렌디카복실레이트 (DMAD), 디-2-메톡시에틸 아조디카복실레이트, 디-(4-클로로벤질)아조디카복실레이트 및 비스(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-트리데카플루오로노닐) 아조디카복실레이트이다. 더 구체적으로, 아조디카복실레이트는 DIAD이다. 일 구현예에서, 아조디카복실레이트는 폴리머-결합된 또는 폴리머 지지된, 예컨대 폴리머-지지된 알킬아조디카복실레이트 (예를 들어 폴리머-결합된 DEAD, DIAD, DTAD 또는 AAPP)이다.

[0374] 특정 구현예에서, 제18 구현예의 방법에 대해, 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 트리부틸포스핀 또는 트리페닐포스핀 및 아조디카복실레이트의 존재에서 식 (a)의 단량체 화합물과 반응된다. 일 구현예에서, 아조디카복실레이트는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 디에틸 아조디카복실레이트 (DEAD), 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD), 1,1'-(아조디카본일)디피페리딘 (ADDP), 및 디-tert-부틸 아조디카복실레이트 (DTAD). 더 구체적으로, 아조디카복실레이트는 DIAD이다. 더 특정 구현예에서, 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 트리부틸포스핀 및 DIAD의 존재에서 식 (a)의 단량체 화합물과 반응된다.

[0375] 특정 구현예에서, 알코올 활성화제 및 아조디카복실레이트는 함께 혼합되어 알코올 활성화제-아조디카복실레이트 복합체를 형성한다. 식 (II) 또는 (dII)의 화합물은 복합체와 먼저 혼합될 후, 식 (a)의 단량체 화합물과 접촉한다.

[0376] 특정 구현예에서, 상기에 기재된 제18 구현예의 반응은 유기 용매(들)에서 수행될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 임의의 적합한 유기 용매(들)가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 유기 용매는 THF이다.

[0377] 제19 구현예에서, 제15, 제16, 제17, 또는 제18 구현예의 방법에 대해, 상기 방법의 단계 3)에서, 식 (III) 또는 (dIII)의 화합물 또는 이의 염은 염기의 존재에서 상기 식 (b)의 단량체 화합물과 반응된다. 특정 구현예에서, 상기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수소화나트륨, 또는 칼륨 하이드라이드이다. 바람직하게는, 상기 염기는 탄산칼륨이다.

[0378] 특정 구현예에서, 식 (III) 또는 (dIII)의 화합물 또는 이의 염과 식 (b)의 단량체 화합물 사이의 반응은 요오드화칼륨을 추가로 포함한다.

[0379] 특정 구현예에서, 식 (III) 또는 (dIII)의 화합물 또는 이의 염과 식 (b)의 단량체 화합물 사이의 반응은 탄산칼륨 및 요오드화칼륨의 존재에서 수행된다.

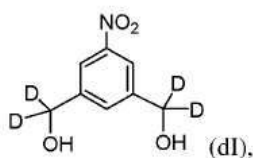
[0380] 임의의 적합한 유기 용매는 제20 구현예의 방법을 위해 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 용매는 극성 비양성자성 용매이다. 예시적인 용매는, 비제한적으로, 디메틸포름아미드 (DMF), CH_2Cl_2 , 디클로로에탄, THF, 디메틸아세트아미드, 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드는 용매로서 사용된다.

[0381] 제20 구현예에서, 제15, 제16, 제17, 제18, 또는 제19 구현예의 방법에 대해, 단계 4)의 반응에서, 환원 시약은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 수소 가스, 나트륨 하이드로설파이드, 나트륨 설파이드, 염화제일주석, 티타늄 (II) 염화물, 아연, 철 및 사마륨 아이오다이드. 특정 구현예에서, 환원 시약은 $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$, $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$, $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$, $\text{FeSO}_4/\text{NH}_4\text{OH}$, 또는 스펀지 니켈이다. 특정 구현예에서, 환원제는 $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 이다.

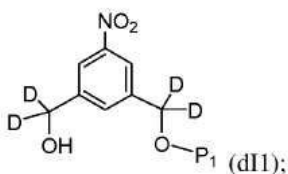
[0382] 특정 구현예에서, 식 (IV-1) 또는 (dIV-1)의 화합물과 환원제 사이의 반응은 물 및 하나 이상의 유기 용매의 혼합물에서 수행된다. 임의의 적합한 유기 용매가 사용될 수 있다. 예시적인 유기 용매는, 비제한적으로, DMF, CH_2Cl_2 , 디클로로에탄, THF, 디메틸아세트아미드, 메탄올, 에탄올, 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 유기 용매는 THF 또는 메탄올 또는 이들의 조합이다. 특정 구현예에서, 식 (IV-1) 또는 (dIV-1)의 화합물과 환원제 사이의 반응은 물, THF 및 메탄올의 혼합물에서 수행된다.

[0383] 일부 구현예에서, 상기에 기재된 방법에 대해, 식 (dIII)의 화합물은 하기의 단계들을 포함하는 대안적인 방법에 의해 제조될 수 있다:

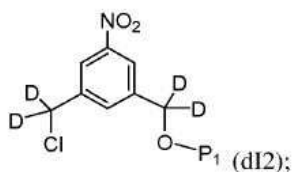
[0384] a) 하기에 의해 알코올 보호기를 식 (dI)의 화합물의 일차 알코올 중 하나 상에 도입하는 단계:



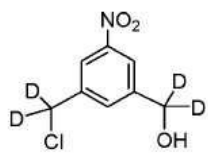
[0385] 식 (dI)의 화합물을 알코올 보호제와 반응시켜 식 (dI1)의 화합물을 형성함:



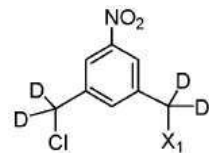
[0387] b) 식 (dI1)의 화합물을 염소화제와 반응시켜 식 (dI2)의 화합물을 형성하는 단계:



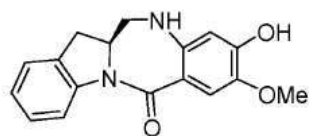
[0389] c) 식 (dI2)의 화합물을 알코올 탈보호제와 반응시켜 식 (dI3)의 화합물을 형성하는 단계:



(dI3); 및



(dI4); 및



(a)

와 반응시켜 식 (dIII)의 화합물을 형성하는 단계로서, P_1 는 알코올 보호기이고, 그리고 X_1 는 설포네이트 에스테르인, 단계.

일 구현예에서, P_1 는 실릴 보호기이다. 예시적인 실릴 보호기는, 비제한적으로 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 트리메틸실릴, 트라이소프로필실릴, 트리벤질실릴, 트리페닐실릴, 2-노르보르닐 디메틸실릴, *tert*-부틸디메틸실릴, *tert*-부틸디페닐실릴, 2-트리메틸에틸실릴 (TEOC), 또는 [2-(트리메틸실릴) 에톡시]메틸을 포함한다. 일 구현예에서, P_1 는 실릴 보호기는 트리에틸실릴, 트라이소프로필실릴, 또는 *tert*-부틸디메틸실릴이다. 또 다른 구현예에서, P_1 는 *tert*-부틸디메틸실릴이다.

일 구현예에서, 실릴 보호기는 염기의 존재에서 식 (dI)의 화합물을 $R-Cl$, $R-Br$, $R-I$ 또는 $R-OSO_2CF_3$ 과 반응시킴으로써 도입되고, R 은 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 트리메틸실릴, 트라이소프로필실릴, 트리벤질실릴, 트리페닐실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *tert*-부틸디메틸실릴, 또는 *tert*-부틸디페닐실릴이다. 일 구현예에서, 상기 염기는 비-친핵성 염기, 예컨대 이미다졸, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 2,6-루티딘, 1,8-디아자바이사이클로헥텐-7-엔, 또는 테트라메틸피페리딘이다.

일 구현예에서, 염소화 시약은 탄소 테트라염화물, 메탄설포닐 염화물, 설푸릴 염화물, 티오닐 염화물, 시아누르산 염화물, *N*-클로로석신이미드, 인(V) 옥시클로라이드, 오염화인, 및 삼염화인으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 염소화 시약은 메탄설포닐 염화물이다.

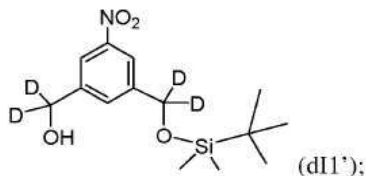
일 구현예에서, 알코올 탈보호 시약은 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드, 트리스(디메틸아미노)설포늄 디플루오로트리메틸실릴케이트, 불소화수소 또는 이의 용매화물, 불소화수소 피리딘, 실리콘 테트라플루오라이드, 헥사플루오로구산, 세슘 플루오라이드, 염산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 피리딘 *p*-톨루엔설포네이트, *p*-톨루엔설포닉산 (*p*-TsOH), 포름산, 과요오드산이다. 일 구현예에서, 알코올 탈보호 시약은 불소화수소 피리딘이다.

일 구현예에서, X_1 는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 또는 트리플레이트이다. 또 다른 구현예에서, X_1 는 메실레이트이다.

일 구현예에서, 설포화 시약은 메탄설포닐 무수물, 메탄설포닐 염화물, *p*-톨루엔설포닐 염화물, 4-브로모벤젠설포닐 염화물, 또는 트리플루오로메탄설포닐 무수물이다. 일 구현예에서, 설포화 시약은 메탄설포닐 무수물이다.

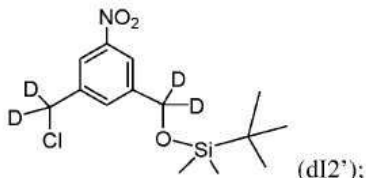
일 구현예에서, 식 (dIII)의 화합물을 제조하는 대안적인 방법은 하기의 단계들을 포함한다:

[0404] a) 식 (dI)의 화합물을 tert-부틸클로로디메틸실란과 반응시켜 식 (dI1')의 화합물을 형성하는 단계



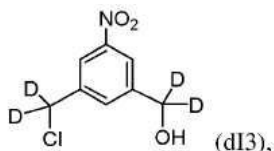
[0405]

[0406] b) 식 (dI1')의 화합물을 메탄설포닐 염화물과 반응시켜 식 (dI2')의 화합물을 형성하는 단계:



[0407]

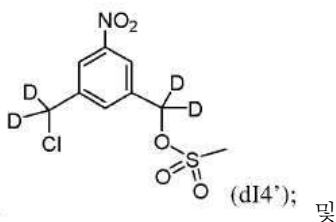
[0408] c) 식 (dI2')의 화합물을 알코올 탈보호제와 반응시켜 식 (dI3)의 화합물을 형성하는 단계:



[0409]

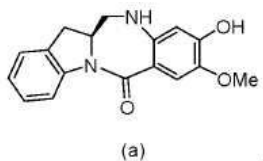
[0410] 식 중, 상기 알코올 탈보호제는 HF-피리딘이고;

[0411] d) 식 (dI3)의 화합물을 메탄설포닉산 무수물 또는 메탄설포닐 염화물과 반응시켜 식 (dI4')의 화합물을 형성하는 단계:



[0412]

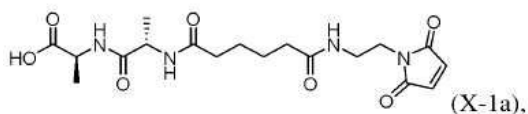
[0413] e) (dI4')의 화합물을 식 (a)의 단량체 화합물과,



[0414]

[0415] 염기 (예를 들어, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨)의 존재에서 반응시켜 식 (dIII)의 화합물을 형성하는 단계.

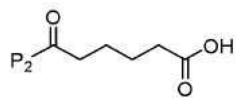
[0416] 제21 구현예에서, 제16, 제17, 제18, 제19, 또는 제20 구현예의 방법에 대해, 식 (X-1)의 화합물은 식 (X-1a)에 의해 표시된다:



[0417]

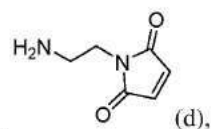
[0418] 그리고 식 (X-1a)의 화합물 또는 이의 염은 하기의 단계들을 포함하는 방법에 의해 제조되는, 방법:

[0419] a) 식 (VI)의 화합물:



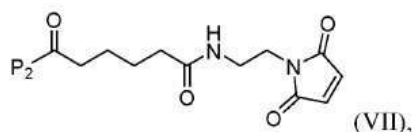
[0420]

[0421] 또는 이의 염을, 식 (d)의 화합물:



[0422]

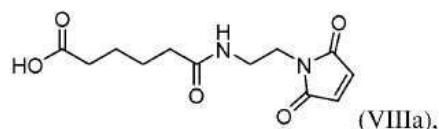
[0423] 또는 이의 염과 반응시켜, 식 (VII)의 화합물을 형성하는 단계:



[0424]

[0425] 또는 이의 염;

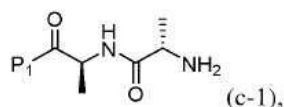
[0426] b) 상기 식 (VII)의 화합물 또는 이의 염을 카복실산 탈보호제와 반응시켜 식 (VIIIa)의 화합물을 형성하는 단계:



[0427]

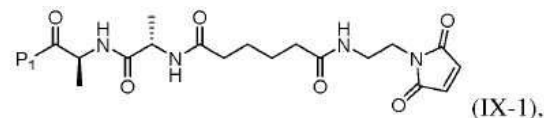
[0428] 또는 이의 염;

[0429] c) 식 (VIIIa)의 화합물 또는 이의 염을 식 (c-1)의 화합물:



[0430]

[0431] 또는 이의 염과 반응시켜, 식 (IX-1)의 화합물을 형성하는 단계:



[0432]

[0433] 또는 이의 염; 및

[0434] d) 식 (IX-1)의 화합물 또는 이의 염을 카복실산 탈보호제와 반응시키는 단계로서, P₁ 및 P₂ 각각은 독립적으로 카복실산 보호기인, 단계.

[0435] 특정 구현예에서, 제22 구현예의 방법에 대해, P₁ 및 P₂ 각각은 독립적으로 본 명세서에 기재된 적합한 카복실산 보호기이다. 특정 구현예에서, P₁ 및 P₂ 각각은 독립적으로 -OMe, -O^tBu, -OBn, -O-실릴 (예를 들어, -OSi(Me)₃)이다. 특정 구현예에서, P₁ 및 P₂ 둘 모두는 -O^tBu이다.

[0436] 카복실산 보호기를 탈보호하기 위해, 당업계에서 알려진 임의의 적합한 카복실 탈보호제가 사용될 수 있다. 적합한 탈보호제는 카복실산 보호기의 동일성에 좌우된다. 예를 들어, P₁ 및 P₂ -O^tBu일 때, 보호기는 산, 염기 또는 적합한 환원제에 의한 처리에 의해 제거될 수 있다. 특정 구현예에서, 산은 tert-부틸 에스테르 보호기를 제

거하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 산은, 비제한적으로, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 염산, 및 인산을 포함한다. 특정 구현예에서, 트리플루오로아세트산은 카복실산 탈보호제로서 사용된다.

[0437] 특정 구현예에서, 탈보호 반응은 임의의 적합한 유기 용매(들)에서 수행될 수 있다. 예시적인 유기 용매는, 비제한적으로, DMF, CH_2Cl_2 , 디클로로에탄, THF, 디메틸아세트아미드, 메탄올, 에탄올, 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 탈보호 반응은 디클로로메탄에서 수행된다.

[0438] 특정 구현예에서, 제22 구현예의 방법에 대해, 식 (VI)의 화합물과 식 (d)의 화합물 사이의 반응 및 식 (VIII a)의 화합물과 식 (c-1)의 화합물 사이의 반응은 활성화제의 존재에서 수행된다. 특정 구현예에서, 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드, 카보디이미드, 우로늄, 활성 에스테르, 포스포늄, 2-알킬-1-알킬카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 2-알콕시-1-알콕시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린, 및 알킬클로로포르메이트로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 활성화제는 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드이다. 특정 구현예에서, 활성화제는 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드이다.

[0439] 임의의 적합한 유기 용매는 식 (VI)의 화합물과 식 (d)의 화합물 사이의 반응 또는 식 (VIIIa)의 화합물과 식 (c-1)의 화합물 사이의 반응을 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 반응은 디클로로메탄에서 수행된다.

[0440] 본 발명의 화합물

[0441] 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 식 (A)의 화합물, (dA), (A'), (dA'), (A-1), (dA-1), (II), (dII), (III), (dIII), (IV), (dIV), (IV-1), (dIV-1), (V), (dV), (V-1), (dV-1), (VI), (VI-1), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IX-1), (X), (X-1), (Xa), 또는 (X-1a) 또는 이의 염 이 본 발명에서 또한 제공된다.

[0442] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 식 (VII), (VIII), (VIIIa), (IX-1), (X-1) 또는 (X-1a) 또는 이의 염 에 의해 표시된다.

[0443] 특정 구현예에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예컨대 식 (A)의 화합물, (A'), (A-1), (II), (III), (IV), (IV-1), (V), (V-1), (VI), (VI-1), (VII), (VIII), (VIIIa), (IX), (IX-1), (X), (X-1), (Xa), 또는 (X-1a) 또는 이의 염은, 동위원소로 표지되거나 방사선-표지된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 방사선-표지된 화합물은 방사선-이미지형성에서, 시험관내 검정에서 또는 생체내 검정에서 유용할 수 있다. "동위원소로 표지된" 또는 "방사선-라벨링된" 화합물은 본 명세서에 개시된 화합물과 동일하지만, 사실, 하나 이상의 원자는 자연 (즉, 자연 발생)에서 전형적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량을 갖는 원자에 의해 대체 또는 치환된다. 동위원소로서 특이적으로 표지되지 않는 본 개시내용의 화합물 중 임의의 원자는 그것의 천연 동위원소 존재도에서 주어진 원소를 나타내기 위한 것이다. 예를 들어, H는 99.985%의 천연 존재비를 갖는 프로튬 (^1H) 및 0.015%의 존재비를 갖는 중수소 (^2H)을 나타낸다. 화합물에서 편입될 수 있는 적합한 방사선택종은, 비제한적으로, ^2H (또한 중수소에 대해서 D로 표기됨), ^3H (또한 삼중수소에 대해 T로 표기됨), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , 또는 ^{131}I 을 포함한다. 일부 구현예에서, 방사선택종은 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{82}Br 또는 ^{125}I 이다. 일부 구현예에서, 방사선택종은 ^3H 또는 ^{125}I 이다. 천연 동위원소 존재도는 사용된 시약을 기반으로 한 합성 화합물에서 변할 수 있지만, 자연적으로 풍부한 안정한 수소 동위원소 예컨대 중수소의 농도는 식 (dA), (dA'), (dA-1), (dII), (dIII), (dIV), (dIV-1), (dV), 및 (dV-1)의 화합물에서 안정한 동위원소의 농도에 비해 무시할만하다. 따라서, 식 (dA), (dA'), (dA-1), (dII), (dIII), (dIV), (dIV-1), (dV), 및 (dV-1)의 화합물의 특정 위치가, 중수소 원자를 함유할 때, 그 위치에서의 중수소의 농도는 실질적으로 0.015%인 중수소의 천연 존재비 초과이다. 일부 구현예에서, 중수소 원자를 함유하는 위치는 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 중수소 강화 또는 중수소 편입 또는 중수소 농도를 갖는다. 용어 "중수소 강화"는 프로튬 대신에 본 개시내용의 주어진 위치에서 중수소의 편입의 백분율을 지칭한다. 방사선-동위원소를 유기 화합물에 편입시키기 위한 합성 방법은 본 발명의 화합물에 적용가능하고 당해 기술에 공지되어 있다. 삼중수소를 표적 분자에 편입시키기 위한 합성 방법의 예는 삼중수소 가스에 의한 촉매 환원, 나트륨 보로하이드라이드에 의한 환원 또는 리튬 수소화알루미늄에 의한 환원 또는 삼중수소 가스 노출 라벨링이다. ^{125}I 를 표적 분자에 편입하기 위한 합성 방법의 예는 샌드마

이서이고유사한 반응, 또는 ^{125}I 과의 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드 교환이다.

- [0444] 본 명세서 및 뒤따르는 실시예에서 인용된 모든 참조문헌은 그것의 전체가 참고로 명시적으로 편입되어 있다.
- [0445] 실시예
- [0446] 본 발명은 이제 비-제한적인 예에 대한 언급에 의해 설명될 것이다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 백분율, 비, 부 등은 중량에 의한 것이다. 모든 시약을 Aldrich Chemical Co., New Jersey, 또는 다른 상업적 공급원으로부터 구매했다. 핵자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼을 Bruker 400 MHz 기기 상에서 획득했다. 질량 스펙트럼을 Bruker Daltonics Esquire 3000 기기상에서 획득하고 LCMS을 하기를 갖는 Agilent 1260 무한대 LC 상에서 획득했다: 전기분무 이온화를 사용하는 Agilent 6120 단일 사중극자 MS (칼럼: Agilent Poroshell 120 C18, 3.0 x 50 mm, 2.7 m, 8 min 방법: 유량 0.75 mL/min, 용매 A: 0.1% 포름산을 가지고 있는 물, 용매 B: MeCN, 7분에 걸쳐 5% 내지 98%의 MeCN 및 1분 동안 98% MeCN) 및 UPLC을 하기를 갖는 Waters, Acquity 시스템 상에서 획득했다: 단일 사중극자 MS ZsprayTM (칼럼: Acquity BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 m, 방법: 2.5 min, 유량 0.8 mL/min, 용매 A: 물, 용매 B: MeCN, 2.0분에 걸쳐 5 내지 95%의 MeCN 및 5분 동안 95% MeCN).
- [0447] 하기 용매, 시약, 보호기, 모이어티 및 다른 명칭은 괄호에서 그것의 약어에 의해 언급될 수 있다:
- [0448] Me = 메틸; Et = 에틸; Pr = 프로필; *i*-Pr = 이소프로필; Bu = 부틸; *t*-Bu = tert-부틸; Ph = 페닐, 및 Ac = 아세틸
- [0449] Ala = 알라닌
- [0450] aq = 수성
- [0451] Bn = 벤질
- [0452] DCM 또는 CH_2Cl_2 = 디클로로메탄
- [0453] DIEA 또는 DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민
- [0454] DMA = N,N-디메틸아세트아미드
- [0455] EEDQ = N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린
- [0456] EtOAc = 에틸아세테이트
- [0457] g = 그램
- [0458] h = 시간
- [0459] LC = 액체 크로마토그래피
- [0460] LCMS = 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법
- [0461] min = 분
- [0462] mg = 밀리그램
- [0463] mL = 밀리리터
- [0464] mmol = 밀리몰
- [0465] Me = 메틸
- [0466] MeOH = 메탄올
- [0467] MS = 질량 분광분석법
- [0468] MTBE = 메틸 *tert*-부틸 에테르
- [0469] NMR = 핵자기 공명 분광법
- [0470] RT 또는 *rt* = 실온 (주위, 약 25 °C)

[0471] sat 또는 sat'd = 포화된

[0472] T3P = 2,4,6-트리알킬-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드

[0473] TFA = 트리플루오로아세트산

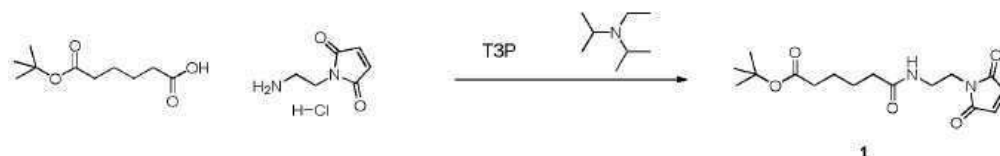
[0474] THF = 테트라하이드로푸란

[0475] TLC = 박층 크로마토그래피

[0476] UPLC = 초고성능 액체 크로마토그래피

[0477] 실시예 1. (S)-tert-부틸 2-((S)-2-(6-((2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산-아미도)프로판아미도)프로파노에이트 (화합물 1)의 합성

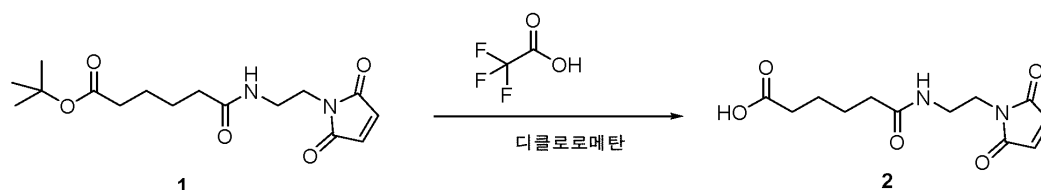
[0478] 단계 1. tert-부틸 6-((2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)에틸)아미노)-6-옥소헥사노에이트의 합성:



[0479]

[0480] 디클로로메탄 (DCM) (5 ml, 17 vol) 중 1-(2-아미노에틸)-1H-피롤-2,5-디온 하이드로클로라이드 (0.288g, 1.632 mmol)의 용액에 DIPEA (0.777 ml, 4.45 mmol), 이어서 DCM (5 mL, 17vol) 중 6-(tert-부톡시)-6-옥소헥산산 (0.300 g, 1.483 mmol)을 용액을 첨가했다. 반응을 rt에서 교반되도록 하고 그 다음 충전된 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥사이드 (T3P) (1.781 mL, 2.225 mmol)을 반응에 충전했다. 반응을 개시 물질의 소비 (2 h)까지 rt에서 교반했다. 반응을 물(10 mL, 34 vol)로 켄칭하고, 층을 분리하고 수성층을 DCM (10 mL, 34 vol)로 1회 추출했다. 조합된 유기층을 sat'd NaHCO₃ (10 mL, 34 vol), 염수 (10 mL, 34 vol)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과했다. 여과물을 진공 하에서 농축하고 수득한 밝은 갈색 오일을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 내지 100% EtOAc, 20분 내에)로 정제했다. 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 진공 하에서 농축하고 24시간 동안 진공 배치로 건조하여 원하는 생성물, 화합물 1 (0.409 g, 88.5% 수율)을 얻었다. 목표치 M/Z= 324.38, 실측치 M+1= 325.4. 화합물 1에 대한 양성자 NMR은 도 1에서 도시된다.

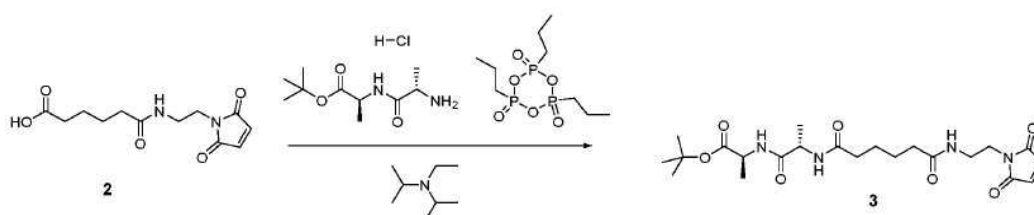
[0481] 단계 2. 6-((2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산산의 합성



[0482]

[0483] 화합물 1 (0.400g, 1.233 mmol)을, DCM/TFA (1 / 1 용액 8.0 mL, 20 vol)의 혼합물에 rt에서 용해시키고 60분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 톨루엔 (2 x 5.0 mL, 2 x 12.5 vol)로 동시-증발시켜 화합물 2을 백색 고체로서 얻었고 추가 정제없이 사용했다 (0.331g, 100% 수율). 화합물 2에 대한 양성자 NMR은 도 2에서 도시된다.

[0484] 단계 3. (S)-tert-부틸 2-((S)-2-(6-((2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산-아미도)프로판아미도)프로파노에이트의 합성

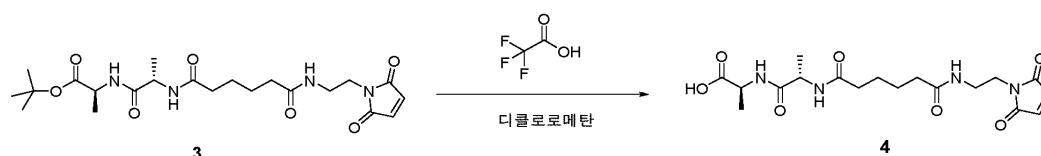


[0485]

[0486] 화합물 **2** (0.331 g, 1.233mmol)을 DCM (5.0 mL, 15 vol)에 용해시켰다. 혼합물에 DIPEA (0.3 mL) 이어서 T3P (1.233 ml, 1.603 mmol)을 충전했다. DIPEA (0.3 mL) 중 tert-부틸 L-알라닐-1-알라니네이트 하이드로클로라이드 (312 mg, 1.233 mmol)의 용액을 그 다음 첨가했다. 반응을 rt에서 2시간 동안 교반한 후, 물 (5.0 mL, 15 vol)로 쉼분했다. 층을 분리하고 수성층을 DCM (5.0 mL, 15 vol)로 1회 추출했다. 조합된 유기층을 sat'd NaHCO₃ (5.0 mL, 15 vol) 및 염수 (5.0 mL, 15 vol)로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축하여 원하는 생성물 (화합물 **3**)을 백색/겔상 생성물로서 얻었다.

[0487] 조 생성물을 뜨거운 DCM (3.5 mL, 10 vol)로 재결정화하고, 이어서 MTBE (1.0 mL, 3 vol)을 적가했다. 백색 겔상 생성물을 형성하고 여과시켜 원하는 생성물, 화합물 **3**을 얻었다. 목표치 M/Z= 466.24, 실측치 M+1 = 467.6. 화합물 **3**에 대한 양성자 NMR은 도 3에서 도시된다.

[0488] 단계 4. (S)-2-((S)-2-(6-((2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)에틸)아미노)-6-옥소헥산-아미도)프로판아미도)프로판산의 합성

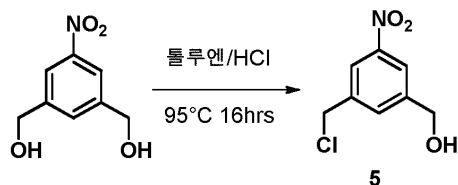


[0489]

[0490] 화합물 **3**을, DCM (4 mL)에 용해시켰다. TFA (2 mL)을 첨가하고 반응을 교반된 실온에서 2시간 동안 교반하고 그 후 반응을 진공 하에서 농축하여 맑은 황색 오일을 얻었다. 오일을 톨루엔 (3 x 5.0 mL, 3 x 15 vol)로 동시-증발시켰다.

[0491] 오일을 그 다음 뜨거운 DCM (3.5 mL, 10 vol)로 분쇄하고 MBTE (1.0 mL, 3 vol)을 첨가하여 백색/황색 고체를 원하는 생성물로서 전달했다. 고체를 진공 하에서 건조시켜 화합물 **4** (0.350 g, 69.2% 수율)을 얻었다, 목표치 M/Z = 410.18, 실측치 M+1= 411.5.

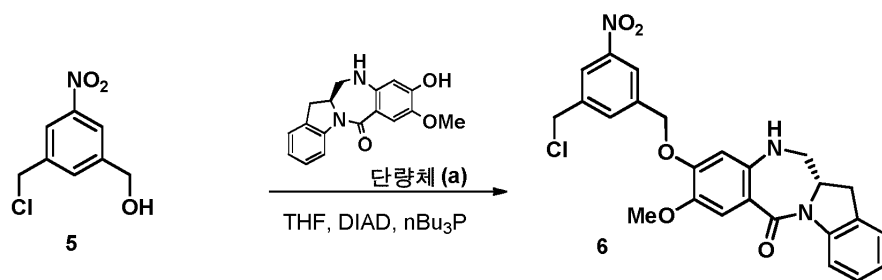
[0492] 실시예 2. (3-(클로로메틸)-5-니트로페닐)메탄올, 화합물 5의 합성



[0493]

[0494] 자석 교반, 온도 조절용 J-Kem, 블랭킷 질소, 및 콘덴서가 구비된 250 mL 둥근바닥 플라스크에서 (5-니트로-1,3-페닐렌)디메탄올 (5.0 g, 27.3 mmol)을 충전했다. 톨루엔 (90.0 mL, 18vol)을 첨가하고 수득한 현탁액을 실온에서 교반했다. 반응에 농축된 염산 (37%, 10.0 mL, 2 vol)을 충전하고 반응을 교반된 실온에서 10분 동안 교반했다. 그 다음 반응을 95 °C로 가열했다. 45 °C로 가열시, 반응은 밝은 오렌지 색조로 맑게 되었다. 반응을 95 °C에서 밤새 가열했다. 95 °C에서 밤새 교반한 후, 반응을 실온으로 냉각시켰다. 반응을 바닥에서 작은 수층을 갖는 2상으로 관측되었다 (~5.0 mL). 반응을 250 mL 분별 깔때기로 이송하고 물 (2 x 50 mL, 2 x 10 vol) 이어서 포화 중탄산나트륨 (1 x 50 mL, 1 x 10 vol)로 세정했다. 최종 세정물의 pH는 pH 스트립에 의해 6.0으로 결정되었다. 유기상을 유지하고 진공 하에서 절반 용적 (~50 mL, 10 vol)으로 농축되었고, 이로써, 약간 흐린 용액을 얻었다. 용액을 얼음/물 배스에서 교반하면, 침전물이 생겼다. 용액을 2 ° C에서 3시간 동안 결정화되도록 했다. 백색 고체를 진공 하에서 여과 제거하고 40 °C에서 24시간까지 진공 하에서 건조시켜 화합물 **5**(3.67 g, 66.0% 수율)을 얻었다. 목표치 M/Z 201.02, 실측치 M-1+ 2Na 246.00. UPLC 체류 시간: 1.38 min.

[0495] 실시예 3. (S)-9-((3-(클로로메틸)-5-니트로벤질)옥시)-8-메톡시-11,12,12a,13-테트라하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-6-온, 화합물 6의 합성



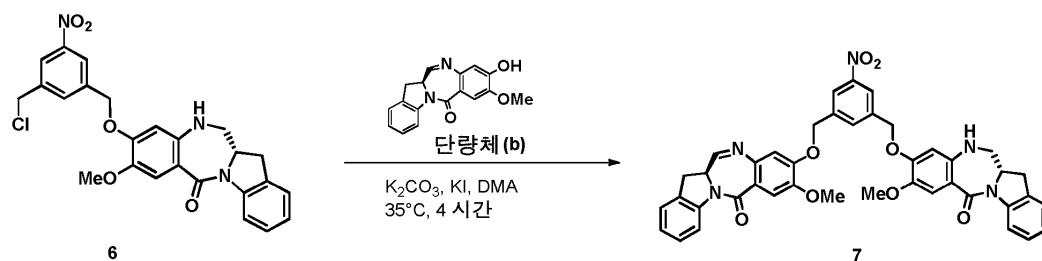
[0496]

[0497]

J-Kem, 자석 교반, 질소 오버레이, 및 냉각욕이 구비된 250 mL 둥근바닥 플라스크에서 **단량체 (a)** (1.0 g, 3.375 mmol) 및 THF (20 mL, 20vol)을 충전하고 수득한 용액을 19.5 °C (실온 (RT))에서 교반했다. 용액은 일부 불용해된 미립자로 약간 흐려졌다. 화합물 **5** (0.82g, 4.05mmol)을 용액에 첨가하고 수득한 혼합물을 rt에서 교반했다. 상기 혼합물에 트리-n-부틸포스핀 (0.843 mL, 3.375mmol)을 첨가하고 빙수조에서 5 °C로 냉각시켰다. 반응은 여전히 흐렸다. 디이소프로필 아조디카복실레이트, DIAD (0.664 mL, 3.375mmol)을, 발열이 조절되는 방식으로 반응에 느리게 적가했다. 반응 혼합물은 밝은 오렌지색으로 변했다 (반응이 짙은 오렌지색/흑색으로 변하면, 첨가 속도가 너무 빠르다는 것에 주목한다). 전체 첨가시, 반응은 밝은 오렌지색으로 변했다. 냉각을 제거하고 반응을 RT로 가온시키고 밤새 교반했다. 추가의 트리-n-부틸포스핀 (0.169 mL, 0.675mmol)을 반응에 첨가하고 빙수조에서 5 °C로 냉각시키고 이 시점에서 반응 용액은 여전히 흐렸다. DIAD (0.133mL, 0.675mmol)을, 발열이 조절되는 방식으로 반응에 적가하고반응은 밝은 오렌지색으로 변했다 (반응이 짙은 오렌지색/흑색으로 변하면, 첨가 속도가 너무 빠르다는 것에 주목한다). 전체 첨가시, 반응은 밝은 오렌지색으로 변한다. 냉각을 제거하고 반응을 1시간 동안 RT로 가온시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하고 그 다음 디클로로메탄 (50 mL, 50 vol)에서 재-용해시켰다. 수득한 디클로로메탄 용액을 물 (2 x 25 mL, 2 x 25 vol)로 세정했다. 유기상을 유지하고 탄산칼륨 지지된 실리카겔 (1.0 g)와 함께 슬러리화하여 미반응된 **단량체 (a)**를 제거했다. 실리카겔을 진공 하에서 부크너 깔때기를 사용하는 여과로 제거하고 수득한 여과물을 5.0 mL (5 vol)로 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (0- 55% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 **6** (1.0 g, 61.7% 수율)을 얻었다, 목표치 M/Z 479.12, 실측치 M+1 480.4. UPLC 체류 시간: 1.88 min.

[0498]

실시예 4. (S)-8-메톡시-9-((3-(((S)-8-메톡시-6-옥소-11,12,12a,13-테트라하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-9-일)옥시)메틸)-5-니트로벤질)옥시)-12a,13-디하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-6-온, 화합물 **7**의 합성

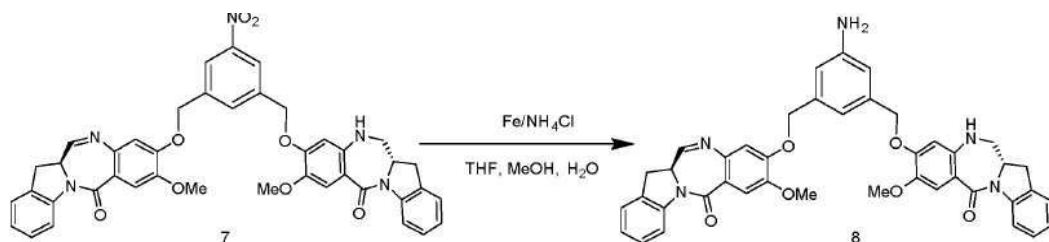


[0499]

[0500]

J-Kem, 자석 교반, 질소 오버레이, 및 가열 맨틀이 구비된 250 mL 플라스크에서 화합물 **6** (1.0g, 2.08mmol)을 충전했다. 건조 DMA (20mL, 20 vol)을 첨가하고 수득한 혼합물을 rt에서 교반하여, 밝은 갈색 용액을 얻었다. **단량체 (b)** (0.644 g, 2.19 mmol)을 첨가하고 수득한 혼합물을 rt에서 교반했다. KI (0.173 g, 1.04 mmol), 그 다음 이어서 K₂CO₃ (0.576g, 4.17 mmol)을 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 rt에서 교반하고 그 다음 35 °C에서 4 시간 동안 가열했다. 반응을 실온으로 냉각시키고 물 (20 mL, 20 vol)을 첨가하여 반응을 켜고 생성물을 침전시켰다. 물의 첨가시, 반응은 발열이다 (20 °C 내지 40 °C). 수득한 혼합물을 여과하고 고체를 물 (50 mL, 50 vol)로 세정했다. 고체를 유지하고 디클로로메탄 (40 mL, 40 vol)에 용해시키고 분별 깔때기로 이송했다. 유기상을 염수 (2 x 20 mL, 2 x 20 vol) 이어서 물 (2 x 20 mL, 2 x 20 vol)로 세정했다. 유기상을 유지하고 10 mL (10 vol)로 농축하고 그 다음 MTBE (40 mL, 40 vol)을 느리게 첨가하여, 용액 중 밝은 오렌지 고체가 형성되었다. 용액을 얼음/물 배스에서 냉각시키고 1시간 동안 교반했다. 고체를 진공 하에서 여과하고 24시간 동안 진공 하에서 건조시켜 화합물 **7** (1.6 g)을 얻었다. 목표치 M/Z 737.25, 실측치 M+1 738.6. UPLC 체류 시간: 5.89 min.

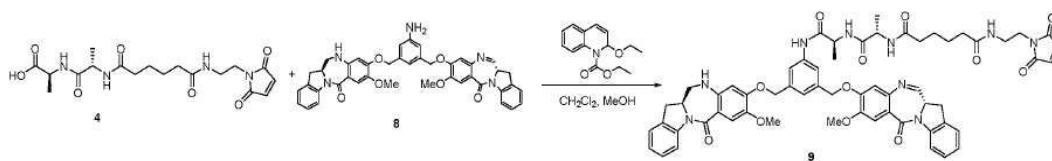
실시예 5



화합물 **7** (2.38g, 3.22 mmol)을 무수 THF (30 mL, 12 vol), 무수 MeOH (4 mL) 및 물 (2.0 mL)에 용해시켰다. 암모늄 염화물 (1.82 g, 10 eq, 32.3 mmol) 및 철 분말 (1.02 g, 16.1 mmol)을 첨가했다. 혼합물을, UPLC를 통한 반응 완료를 모니터링하면서 60 °C에서 3시간 동안 교반했다.

반응 혼합물을 rt으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고 DCM (60 mL, 25 vol)로 린스했다. 수득한 용액을 회전식 증발기 상에서 농축 건조시키고 그 다음 DCM (50 mL, 20 vol)에 용해시키고 분별 깔때기로 이송했다. 염수 (50 mL, 20 vol)를 첨가하고, 층을 분리하고 유기층을 물 (2 X 25 mL, 2 x 10 vol)로 세정했다. 유기층을 농축 건조시켰다 (약간 발포된 진한 오렌지색 시럽). 조 생성물을 DCM (10 mL, 4 vol)에 용해시키고 교반 MTBE (50 mL, 20 vol)에 느리게 적가했다. 수득한 백색 슬러리를 빙수조에서 2.5 °C로 냉각시키고 1시간 동안 교반했다. 1 시간 후, 고체를 진공 하에서 여과하고 MTBE (2 x 25 mL, 2 x 10 vol)로 세정했다. 고체를 진공 하에서 건조시켜 화합물 **8** (1.6 g, 70% 수율, UPLC에 의한 80.66% 순도)를 얻었다.

실시예 6. N1-(2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-파이롤-1-일)에틸)-N6-((S)-1-(((S)-1-((3-(((S)-8-메톡시-6-옥소-11,12,12a,13-테트라하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-9-일)옥시)메틸)-5-(((S)-8-메톡시-6-옥소-12a,13-디하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-9-일)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아디프아미드, 화합물 **9**의 합성

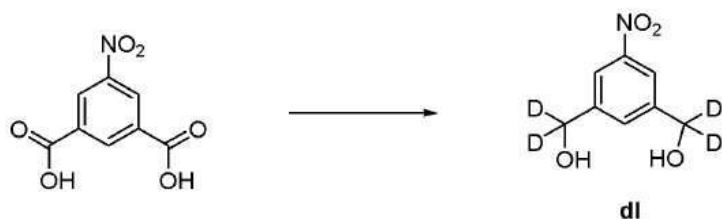


50 mL 등근바닥 플라스크에 화합물 **4** (0.0319 g, 0.078 mmol), 이어서 DCM (3.0 mL, 100 vol)을 충전했다. EEDQ를 그 다음 반응에 충전하고 수득한 혼합물을 교반된 5분 동안 교반했다. 메탄올 (0.20 mL, 10 vol)을 반응에 충전하여 맑은 용액을 생성했다. 반응 용액에 DCM (1.0 mL, 30 vol) 중 화합물 **8** (50 mg, 0.071 mmol)의 용액을 충전하고 반응을 rt에서 교반하고 6시간 동안 교반했다.

완료 후, 반응을 2.0 mL (63 vol)로 농축시켰다. MTBE (4.0 mL, 125vol)을 반응에 첨가하고 백색 침전물이 형성되었다. 수득한 현탁액을 교반된 10분 동안 rt에서 교반했다. 고체를 여과 제거하여 백색 황색 고체를 얻었고, 이것을 실리카겔 크로마토그래피 (100% DCM 내지 90/10 DCM/MeOH)로 정제하여 화합물 **9** (0.037g, 47.6% 수율)을 얻었다. UPLC 체류 시간: 5.04 min.

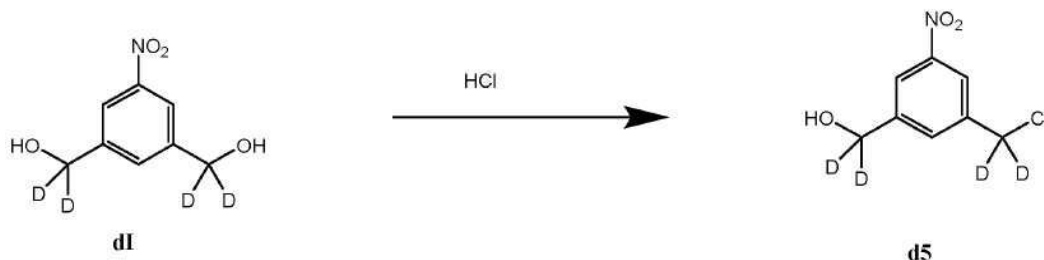
실시예 7. 중수소화된 화합물 **8**의 합성

단계 1: 보란-d₃-THF 복합 용액에 의한 환원

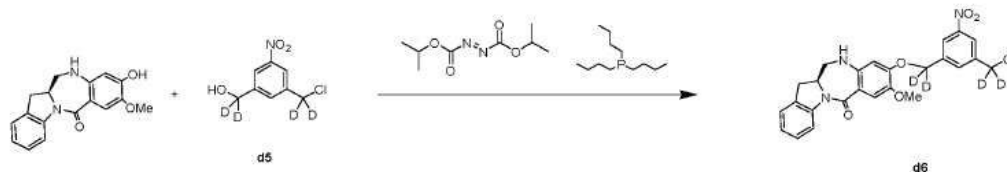


테트라하이드로푸란 (8mL) 중 5-니트로이소프탈산 (0.8 g, 3.79 mmol)의 용액에 보란-d₃-THF 복합 용액 (15.16

ml, 15.16 mmol) (1M 용액, Aldrich, 97.5% D)을 0 °C에서 적가했다. 반응을 실온으로 느리게 가온시키고 개시 물질의 소비가 완료될 때까지 48시간 동안 교반했다. 메탄올 (8ml)의 적가 후, 혼합물을 여과하고 증발시켰다. 건조 여과물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 포화 중탄산나트륨, 물, 및 염수로 세정했다. 유기물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 박리하여 화합물 **d1** (0.65g, y=92%)을 얻었다. 물질을 추가 정제없이 있는 그대로 사용했다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.46 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.04 (s, 2H)



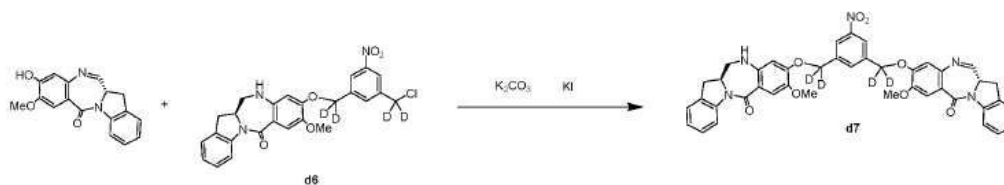
단계 2: (5-니트로-1,3-페닐렌)비스(메탄-d2-올) (0.176 g, 0.938 mmol) (화합물 **d1**)을 톨루엔 (3.13 ml)에 현탁시켰다. 농축된 염산 (0.353 ml, 3.94 mmol)을 주위 온도에서 적가했다. 그 다음 반응을 환류에서 교반했다 (95 °C). 18 시간 후, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 톨루엔과 함께 분별 깔때기로 이송하고 물 (1x15 mL) 및 수성 중탄산나트륨 (1x15 mL)로 세정했다. 유기층을 농축 건조시켜서 (3-(클로로메틸-d2)-5-니트로페닐)메탄-d2-올 (0.16g, y = 77% 수율) (화합물 **d5**)을 황백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.54 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H). LCMS: 2.5min 방법에 1.34min.



단계 3: 무수 테트라하이드로푸란 (2953 μl) (BHT로 안정화됨) 중 (S)-9-하이드록시-8-메톡시-11,12,12a,13-테트라하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-6-온 (140 mg, 0.472 mmol) 및 (3-(클로로메틸-d2)-5-니트로페닐)메탄-d2-올 (121 mg, 0.591 mmol) (화합물 **d5**)의 용액에 트리-n-부틸포스핀 (174 μl, 0.661 mmol)을 질소 하에서 실온에서 첨가했다. 혼합물을 빙욕에서 0 °C로 냉각시켰다. 10분 동안 교반한 후, 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카복실레이트 (139 μl, 0.661 mmol)을 적가했다. 혼합물을 0 °C 내지 실온에서 1 시간에 걸쳐 교반하고, 탈이온수 (2mL)을 첨가하고 30분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 그 다음 디클로로메탄으로 희석하고 물 (2x 15mL)로 세정했다. 유기층을 건조시키고 무수 황산마그네슘, 여과하고 농축했다.

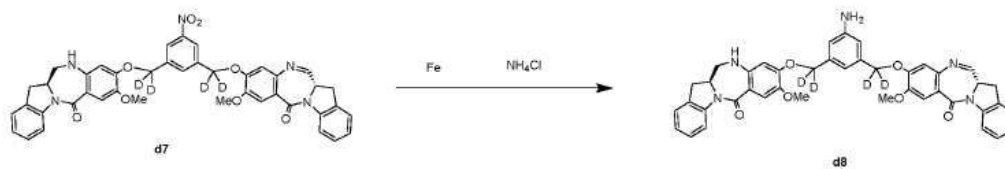
조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/디클로로메탄)로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 농축시켜 황색 오일을 얻었고, 이것을 에틸 아세테이트/tert-부틸메틸에테르에서 재결정화했다. 수득한 고체를 여과하고 tert-부틸메틸에테르로 세정하여 (S)-9-((3-(클로로메틸-d2)-5-니트로페닐)메톡시-d2)-8-메톡시-11,12,12a,13-테트라하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-6-온 (57mg, y= 40% 수율) (화합물 **d6**)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.90 (dd, J= 4.2 Hz, 17 Hz, 1H), 3.28 (dd, J= 9.6, 12.8Hz, 1H), 3.48 (dd, J= 10.2, 17Hz, 1H), 3.57 (dd, J= 6, 12.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 6.37 (d, J = 5.6Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.32 (s, 2H)

[0518] LCMS: 2.5min 방법에서 1.84min MS (m/z), 실측치 484.4 (M+1)⁺



[0519]

[0520] **단계 4:** 요오드화칼륨 (15.44 mg, 0.093 mmol) 및 무수 탄산칼륨 (51.4 mg, 0.372 mmol)을 질소 하에서 주위 온도에서 무수 DMA (1860 μ l) 중 (S)-9-((3-(클로로메틸-d2)-5-니트로페닐)메톡시-d2)-8-메톡시-11,12,12a,13-테트라하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-6-온 (90 mg, 0.186 mmol) (화합물 **d6**) 및 (S)-9-하이드록시-8-메톡시-12a,13-디하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-6-온 단량체 (57.5 mg, 0.195 mmol)의 혼합물에 첨가했다. 4.5시간 동안 35 C에서 연속적 교반 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 수득한 고체를 여과했다. 고체를 디클로로메탄에서 재-용해시키고, 물 (1x10mL)로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 농축했다. 조 물질을 THF/ACN/DI 수 (3:2:1)에서 재-용해시키고 RP-HPLC (Kromasil C18, 아세토니트릴/탈이온수)로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기 추출물을 진공에서 농축하여 (S)-8-메톡시-9-((3-(((S)-8-메톡시-6-옥소-11,12,12a,13-테트라하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-9-일)옥시)메틸-d2)-5-니트로페닐)메톡시-d2)-12a,13-디하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-6-온 (57mg, y= 41% 수율) (화합물 **d7**)을 얻었다. LCMS: 2.5min 방법에 1.86min MS (m/z), 실측치 742.4(M+1)⁺



[0521]

[0522] **단계 5:** (S)-8-메톡시-9-((3-(((S)-8-메톡시-6-옥소-11,12,12a,13-테트라하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-9-일)옥시)메틸-d2)-5-니트로페닐)메톡시-d2)-12a,13-디하이드로-6H-벤조[5,6][1,4]디아제피노[1,2-a]인돌-6-온 (57 mg, 0.077 mmol) (화합물 **d7**)을 무수 테트라하이드로푸란 (1025 μ l), 무수 메탄올 (342 μ l) 및 탈이온수에 현탁시켰다. 암모늄 염화물 (41.1 mg, 0.768 mmol) 및 철 (21.46 mg, 0.384 mmol)을 첨가하고 혼합물을 교반된 2시간 동안 65 C에서 질소 하에서 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 20% 메탄올/디클로로메탄으로 희석하고 여과했다. 여과물을 농축 여과하고 실리카겔 크로마토그래피 (메탄올/디클로로메탄)로 정제했다. 원하는 생성물을 함유하는 분획을 조합하고 증발시켜 화합물 **d8** (44mg, y = 80% 수율)을 밝은 황색 고체로서 얻었다.

[0523] LCMS: 2.5min 방법에 1.62min MS (m/z), 실측치 712.4(M+1)⁺

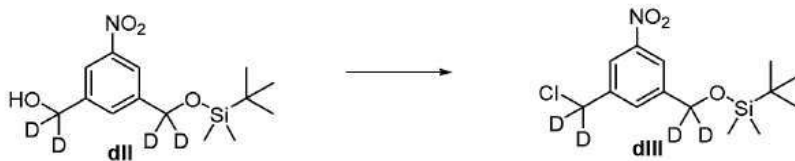
[0524] 대안적으로, d7의 화합물은 아래와 같이 제조될 수 있다:



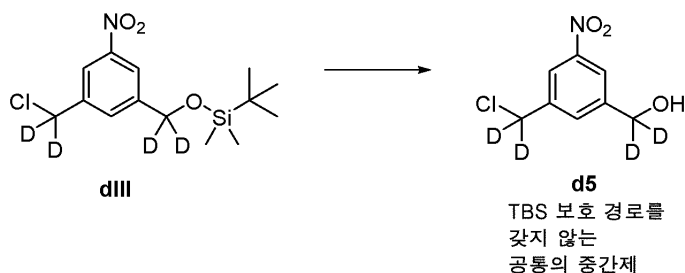
[0525]

[0526] 무수 디클로로메탄 (30ml) 중 화합물 **dI** (0.8g, 4.27mmol)의 용액에 0 °C에서 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.509 ml, 8.55 mmol), 이어서 무수 N,N-디메틸포름아미드 (5ml) 중 tert-부틸클로로디메틸실란 (0.709 g, 4.70 mmol)을 용액을 첨가했다. 반응을 0 °C에서 교반하고 TLC (디클로로메탄/메탄올:9/1)로 모니터링하여 개시 물질, 모노 및 비스-보호된 생성물의 혼합물을 얻었다. 1시간 후, 반응을 포화 암모늄 염화물로 킨칭하고, 그 다음 수용액을 디클로로메탄 (2 X 20 ml)로 추출했다. 조합된 유기층을 물 (2 X 50 ml), 염수로 세정하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 박리하여 조 황색 오일을 얻었다. 물질을 그 다음 디클로로메탄/메탄올

에서 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물, 화합물 **dII** (0.54g, y=42%)을 분리했다.



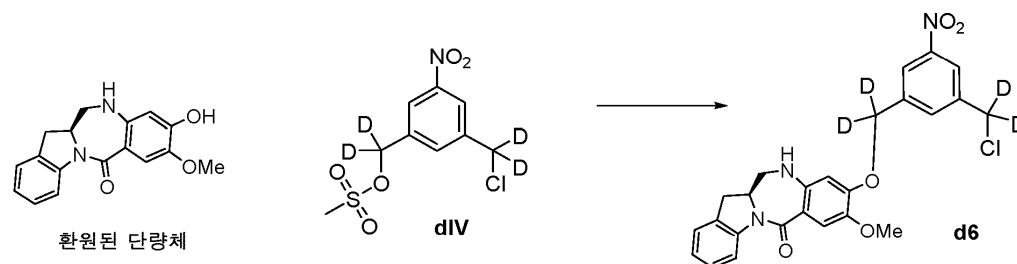
화합물 **dII** (0.55 g, 1.825 mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드 (10 ml)에 용해시키고 피리딘 (0.515 ml, 6.39 mmol)을 첨가했다. 반응을 0° C로 냉각시키고, 그 다음 메탄설포닐 염화물 (0.282 ml, 3.65 mmol)을 적가하고, 반응을 개시 물질의 완료시까지 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 먼저 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하고, 그 다음 에틸 아세테이트를 첨가하고 층을 분리했다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 X 50 ml)로 추출했다. 조합된 유기층을 물, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과했다. 용매를 제거하고 조 화합물 **dIII** (0.6g, y=103%)을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용했다. UPLC =2.27 min (2.5 min 방법).



무수 테트라하이드로푸란 (11.5 ml) 중 화합물 **dIII** (0.6 g, 1.876 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.638 ml, 9.38 mmol), 이어서 HF-피리딘 (0.797 ml, 5.63 mmol)을 첨가하고 반응을 개시 물질의 완료시까지 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하고 그 다음 에틸 아세테이트를 첨가하고 층을 분리했다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 X 10 ml)로 추출하고 조합된 유기층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하여 화합물 **d5** 을 얻었고, 이것을 정제 없이 이송했다 (0.4g, y=104%). UPLC =1.36 min (2.5 min 방법). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.54 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)



화합물 **d5** (400 mg, 1.945 mmol)을 무수 디클로로메탄 (12.5ml)에 용해시키고 0° C로 냉각시켰다. N,N-디이소프로필에틸아민 (1019 μl, 5.84 mmol), 이어서 디클로로메탄 중 메탄설포닉산 무수물 (439 mg, 2.52 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응을 개시 물질의 완료시까지 대략 1시간 동안 교반했다. 반응을 냉수로 켄칭하고, 층을 분리하고 수성층을 DCM (3x20 ml)로 추출했다. 조합된 유기층을 물, 포화 중탄산나트륨, 염수로 세정하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 여과했다. 과잉의 용매를 진공에서 제거하고 조 물질을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. UPLC =1.55 min (2.5 min 방법).

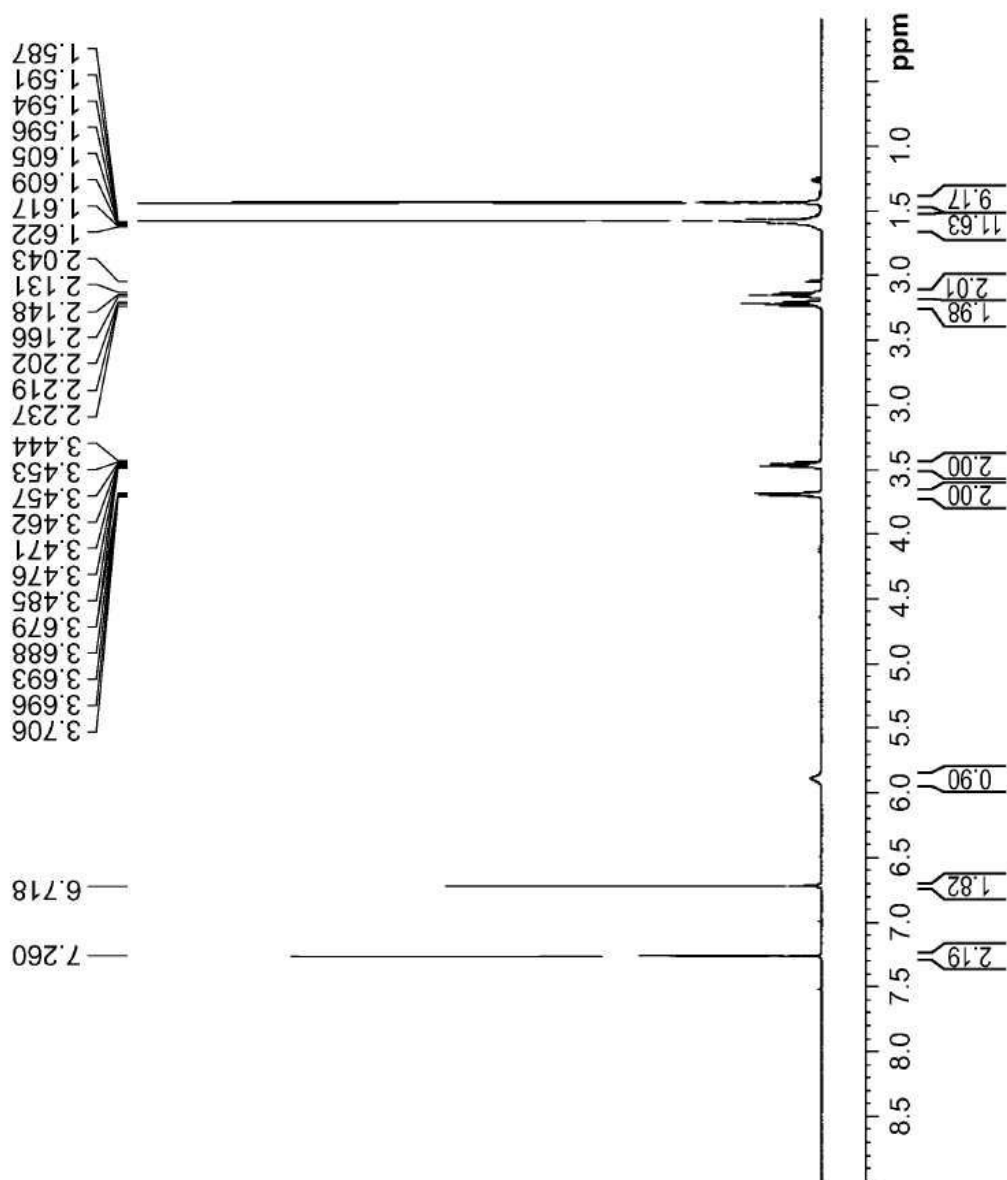


[0534]

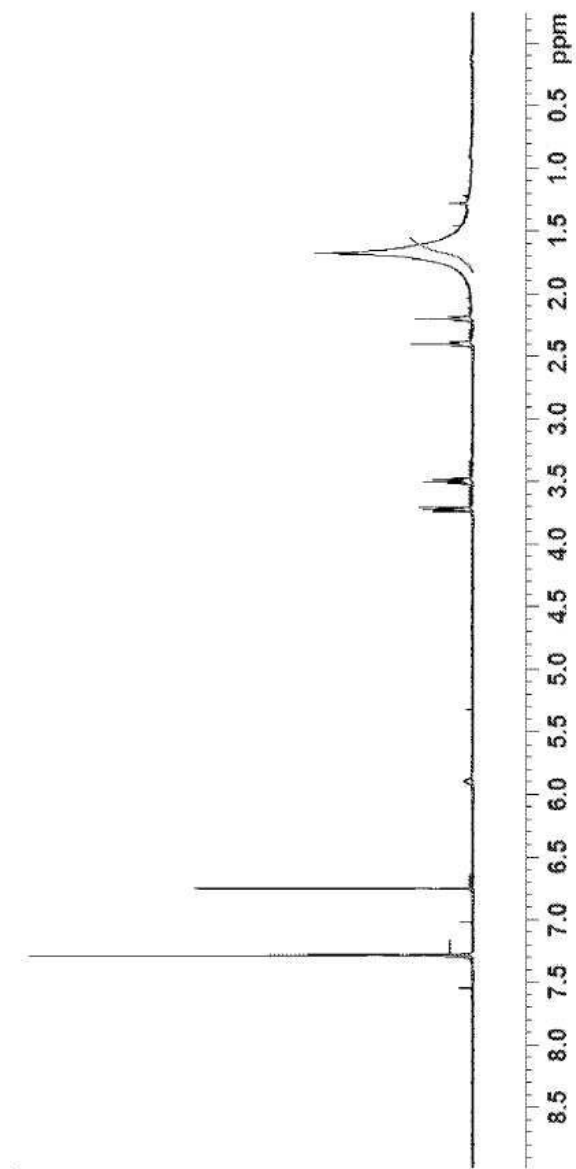
무수 N,N-디메틸아세트아미드 (18.5 ml) 중 화합물 **dIV** (560mg, 1.974 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (818 mg, 5.92 mmol), 이어서 무수 N,N-디메틸아세트아미드 (15ml) 중 **환원된 단량체** (614 mg, 2.072 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응을 교반된 실온에서 7시간 동안 교반했다. 완료 시, 반응을 물로 킨칭하고 혼합물을 교반된 10분 동안 교반했다. 고체를 여과하고 그 다음 디클로로메탄/메탄올 (9/1)에 용해시키고 염수로 세정했다. 유기층을 분리하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 박리했다. 조 물질을, 헥산/에틸 아세테이트로 사용하는 실리콘 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **d6** (177mg, y=18%)을 얻었다. MS (m/z):484.4 (M + 1)⁺. UPLC =1.86 min (2.5 min 방법).

도면

도면1



도면2



도면3

