



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0144894
(43) 공개일자 2024년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/09 (2006.01) C07D 209/26 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07K 1/107 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 5/0815 (2013.01)
C07D 209/26 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7023022
(22) 출원일자(국제) 2023년02월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/053409
(87) 국제공개번호 WO 2023/152347
국제공개일자 2023년08월17일
(30) 우선권주장
22156480.0 2022년02월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

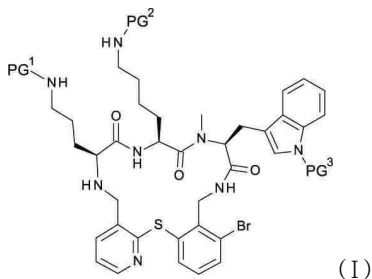
(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
애덤, 진-마이클
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 내
브리쓰, 프리츠
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 거대고리 펩티드를 제조하는 공정

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 신규 공정을 제공한다:



(여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 아미노 보호기임). 본 발명에 따른 공정은 GMP 조건하의 대규모 제조에 특히 적합하다.

(52) CPC특허분류

C07D 401/12 (2013.01)

C07K 1/1077 (2013.01)

(72) 발명자

도트, 파스칼 진 클라우드

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게 내

호프만-에머리, 파비안 록산

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게 내

라르손, 울프 고에란

스웨덴 114 86 스톡홀름 박스 5607 라이스 리서치
인스티튜트스 오브 스웨덴 아베 내

푸엔테너, 쿠르트

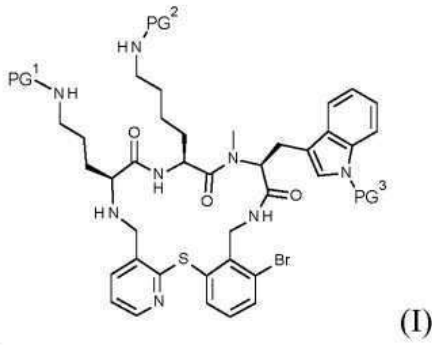
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게 내

명세서

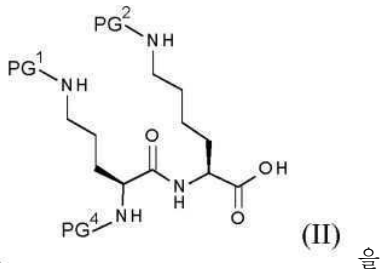
청구범위

청구항 1

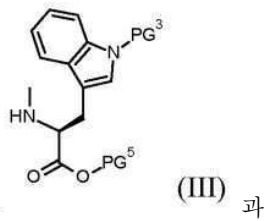
화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,



(a) 화학식 (II)의 카르복실산



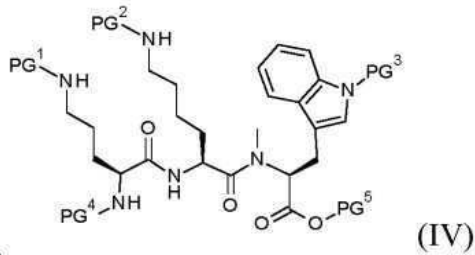
화학식 (III)의 2차 아민



- (i) HOAt 및 DIC,
- (ii) HODhat 및 DIC,
- (iii) HOPO 및 DIC,
- (iv) HOPO 및 DCC, 및
- (v) HOPO 및 EDC

중에서 선택된 시약을 사용하여 반응시켜,

화학식 (IV)의 화합물



(여기서,

PG¹, PG², PG³ 및 PG⁴는 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고,

PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기임)

을 형성하는 단계

를 포함하는 공정.

청구항 2

제1항에 있어서,

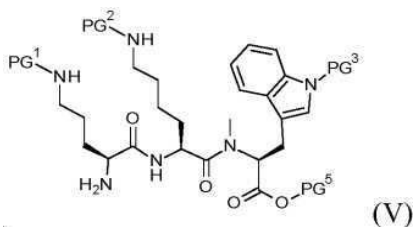
- (i) *tert*-부틸 메틸 에테르, *n*-헵탄 및 디메틸아세트아미드의 혼합물,
- (ii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 이소프로필아세테이트,
- (iii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 *tert*-부틸 메틸 에테르,
- (iv) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 디클로로메탄,
- (v) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 THF,
- (vi) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 2-메틸-THF,
- (vii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 톨루엔, 및
- (viii) 아세토니트릴

중에서 선택된 용매 중에서 수행되는 공정.

청구항 3

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서,

(b1) PG⁴가 Fmoc인 상기 화학식 (IV)의 화합물:



(여기서,

PG¹, PG² 및 PG³은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고,

PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기임)

을 N-아세틸시스테인 및 tAmNH₂ 또는 tBuNH₂와 반응시켜, 화학식 (V)의 화합물을 형성하는 단계, 및

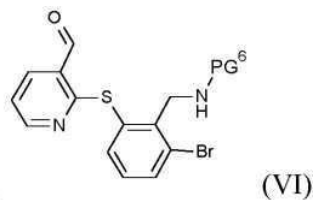
(b2) 상기 (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 염기성 수용액으로 세척하는 단계를 추가로 포함하는 공정.

청구항 4

제3항에 있어서,

(c) 상기 화학식 (V)의 화합물을

화학식 (VI)의 화합물



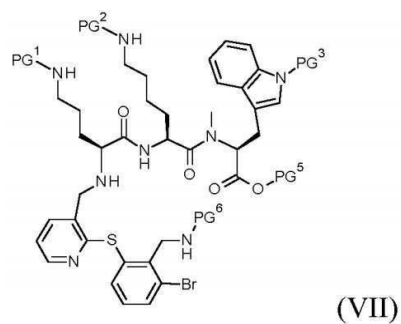
(여기서, PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 선택된 아미노 보호기임)과

(i) NaBH₃CN 및 NaBH(OAc)₃ 중에서 선택된 환원제, 및

(ii) 아세트산 및 프로피온산 중에서 선택된 카르복실산

의 존재하에 반응시켜,

화학식 (VII)의 화합물:



(여기서,

PG¹, PG², PG³ 및 PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고,

PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기임)

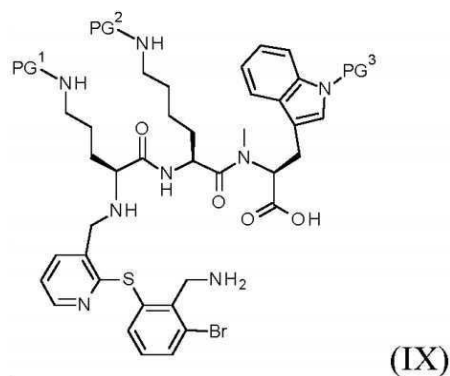
을 형성하는 단계

를 추가로 포함하는 공정.

청구항 5

제4항에 있어서,

(d) PG⁵가 알릴 기인 상기 화학식 (VII)의 화합물을 2차 아민의 존재하에 전이 금속 촉매와 반응시켜, 화학식 (IX)의 화합물:



(여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기임)
을 형성하는 단계
를 추가로 포함하는 공정.

청구항 6

제5항에 있어서,
2차 아민은 Et₂NH이고,
전이 금속 촉매는 (PPh₃)₄Pd인 공정.

청구항 7

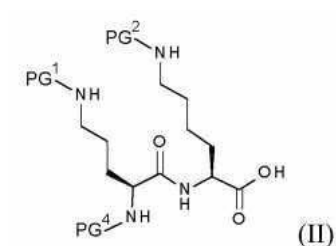
제5항 또는 제6항에 있어서, 단계 (d)는
아세트니트릴 중에서 수행되고,
단계 (d)에서 얻은 반응 혼합물을
(d2) N-아세틸시스테인을 상기 단계 (d)에서 얻은 상기 반응 혼합물에 첨가하고,
(d3) Cy₂NH를 상기 단계 (d2)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하고,
(d4) 상기 단계 (d)로부터 2차 아민을 증류 제거하고,
(d5) 상기 단계 (d4)에서 얻은 반응 혼합물을 여과함
으로써 워크업하는 것을 추가로 포함하는 것인 공정.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
(e) 상기 화학식 (IX)의 화합물을
(i) HOBt 및 EDCI의 혼합물,
(ii) DIC 및 oxyma의 혼합물,
(iii) COMU,
(iv) 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(TCT), 또는
(v) 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드(DMTMM)
와 반응시켜, 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계
를 추가로 포함하는 공정.

청구항 9

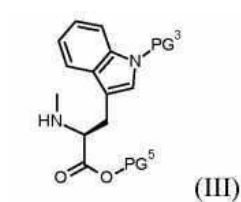
화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염:



여기서, PG¹, PG² 및 PG⁴는 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이다.

청구항 10

화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염:



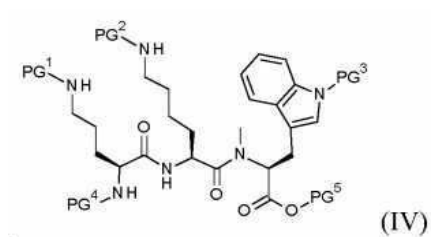
여기서,

PG³은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 선택된 아미노 보호기이고,

PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

청구항 11

화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염:



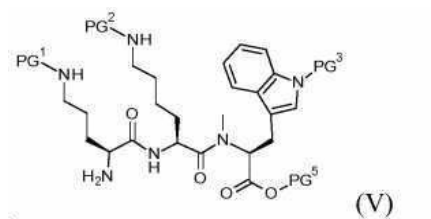
여기서,

PG¹, PG², PG³ 및 PG⁴는 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고,

PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

청구항 12

화학식 (V)의 화합물 또는 이의 염:



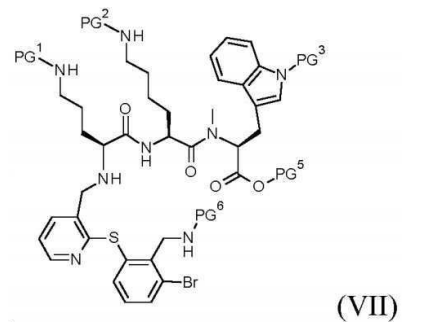
여기서,

PG¹, PG² 및 PG³은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고,

PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

청구항 13

화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 염:



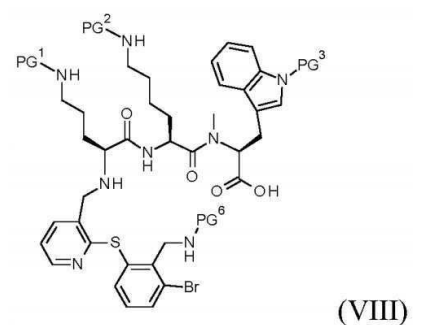
여기서,

PG¹, PG², PG³ 및 PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고,

PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

청구항 14

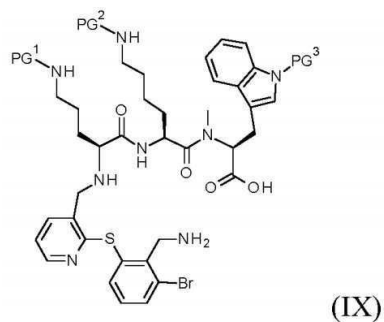
화학식 (VIII)의 화합물 또는 이의 염:



여기서, PG¹, PG², PG³ 및 PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이다.

청구항 15

화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 염:



여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이다.

청구항 16

제1항에 따른 공정 또는 제11항에 따른 화학식 (IV)의 화합물에 있어서,

PG¹, PG² 및 PG³은 BOC이고,

PG⁴는 Fmoc이고,

PG⁵는 알릴인 공정 또는 화합물.

청구항 17

제3항에 따른 공정 또는 제12항에 따른 화학식 (V)의 화합물에 있어서,

PG¹, PG² 및 PG³은 BOC이고,

PG⁵는 알릴인 공정 또는 화합물.

청구항 18

제4항에 따른 공정 또는 제13항에 따른 화학식 (VII)의 화합물에 있어서,

PG¹, PG² 및 PG³은 BOC이고,

PG⁵는 알릴이고,

PG⁶은 Fmoc인 공정 또는 화합물.

청구항 19

제6항에 따른 공정 또는 제14항에 따른 화학식 (VIII)의 화합물에 있어서,

PG¹, PG² 및 PG³은 BOC이고,

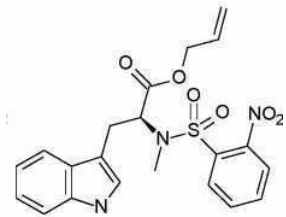
PG⁶은 Fmoc인 공정 또는 화합물.

청구항 20

제7항에 따른 공정 또는 제15항에 따른 화학식 (IX)의 화합물에 있어서,

PG¹, PG² 및 PG³은 BOC인 공정 또는 화합물.

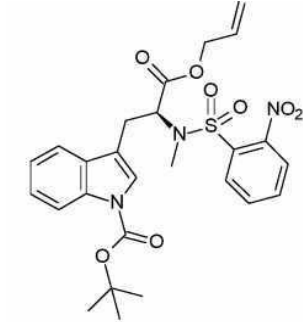
청구항 21



N-NBS-N-Me-Trp-OA11

인 화합물 또는 이의 염.

청구항 22

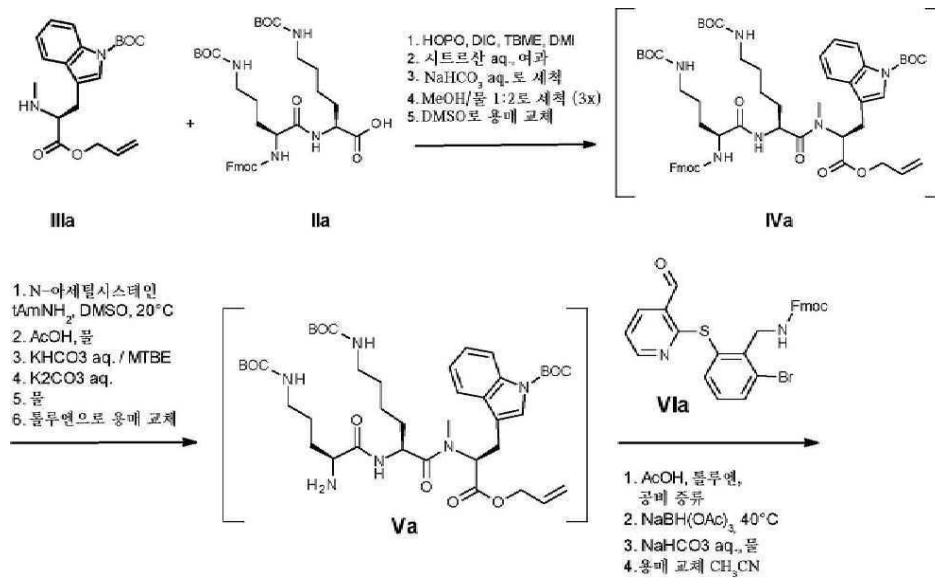


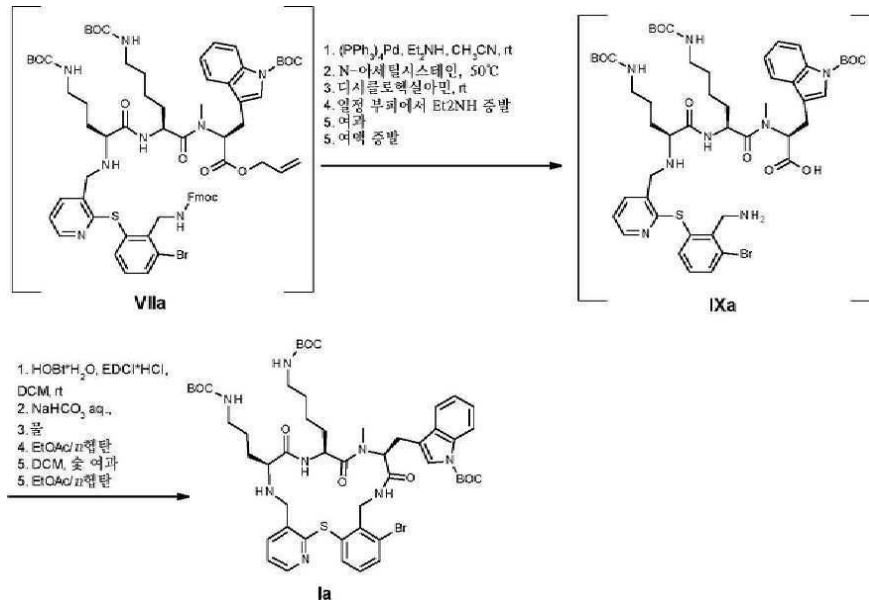
N-NBS-N-Me-Trp(Boc)-OA11

인 화합물 또는 이의 염.

청구항 23

제1항 내지 제8항 및 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

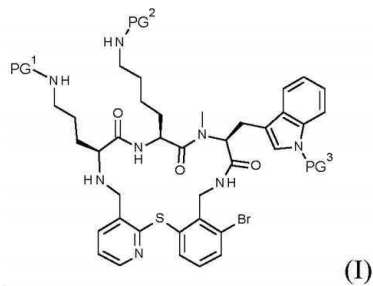




인 공정.

청구항 24

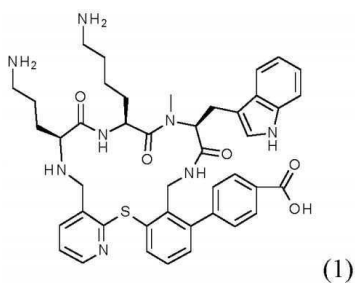
제1항 내지 제8항 및 제16항 내지 제21항 중 어느 한 항의 공정에 따라 제조된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염:



여기서, PG^1 , PG^2 및 PG^3 은 아미노 보호기이다.

청구항 25

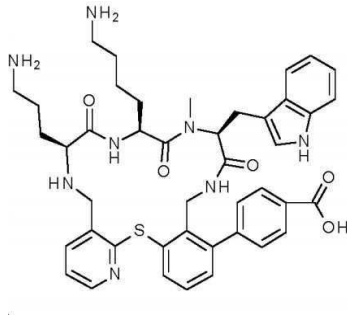
화학식 (1)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,



제1항 내지 제8항 및 제16항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 공정을 포함하는 공정.

청구항 26

화학식 (1)의 화합물 또는 이의 염의 제조에 있어서 제1항 내지 제8항, 제16항 및 제21항 중 어느 한 항에 따른 공정의 용도:



청구항 27

Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물로부터 Fmoc 보호기를 제거하는 방법이며,

- (a) Fmoc 보호된 아민을 포함하는 상기 화합물을 염기와 반응시키는 단계,
- (b) N-아세틸시스테인을 상기 단계 (a)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하는 단계,
- (c) 상기 단계 (a)의 염기가 Cy_2NH 또는 t-아밀아민이 아닌 경우에는 Cy_2NH 및 t-아밀아민 중에서 선택된 염기를 상기 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하는 단계,
- (d) 선택적으로 상기 단계 (a)로부터 염기를 증류 제거하는 단계, 및
- (e) 상기 단계 (b), (c) 또는 (d)에서 얻은 반응 혼합물을 여과하는 단계를 포함하는 공정.

청구항 28

제27항에 있어서, 용매로서의 아세토니트릴 중에서 수행되는 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 단계 (a)에서 사용된 염기는 디에틸아민인 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)에서 Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물에 대해 ≥ 10 당량의 염기가 사용되는 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 단계 (a)-(c)는 실온에서 수행되는 것인 방법.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)에서 사용된 염기는 Cy_2NH 인 방법.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 단계 (a)로부터 염기를 증류 제거하는 단계 (d)
를 포함하는 방법.

청구항 34

제27항 내지 제29항, 제32항 및 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물은 30 °C 내지 환류까지 가열되는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물은 30 °C 내지 70 °C로 가열되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물은 40 °C 내지 60 °C로 가열되는 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물은 50 °C로 가열되는 것인 방법.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Fmoc 보호된 아민을 포함하는 상기 화합물은 적어도 하나의 카르복실산 모이어티를 추가로 포함하는 것인 방법.

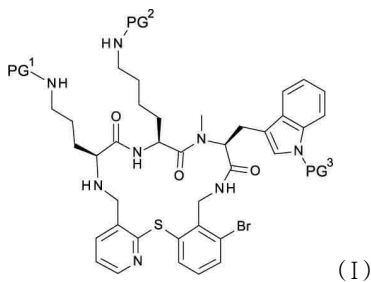
청구항 39

전술한 바와 같은 발명.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 신규 공정에 관한 것이다:

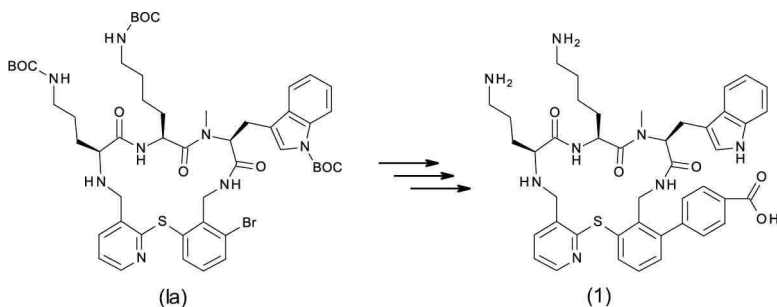


[0002]

[0003] (여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 아미노 보호기임). 본 발명에 따른 공정은 GMP 조건의 대규모 제조에 특히 적합하다.

배경 기술

[0004] 화학식 (Ia)의 화합물은 신규 항생제 1의 합성에서 중요한 전구체이다:



[0005]

[0006] 마케팅 제품의 경우, 의약품을 대량으로 우수 의약품 제조 및 품질관리 기준("GMP")에 따라 생산할 필요가 있다. 따라서, 고수율의 저렴하고 안전하며 재현 가능한 합성이 가장 중요하다.

[0007] W02019206853은 특정 트리펩티드의 고체상 합성에 의존하는, 화학식 (Ia)의 화합물의 실험실 규모 합성을 개시한다. 그러나, 상기 고체상 합성은 낮은 수율, 긴 반응 시간 및 특정 입체중심의 에피머화와 같은 다양한 문제로 인해 화학식 (Ia)의 화합물의 산업적 규모 제조에 적합하지 않은 것으로 밝혀졌다.

[0008] 따라서, 화학식 (Ia)의 화합물의 제조를 위한 새로운 공정에 대한 충족되지 않은 수요가 높다.

발명의 내용

발명의 요약

본 발명은 위에 개략된 문제를 극복하는, 화학식 (I)의 화합물 제조를 위한 용액상 공정을 제공한다. 본 발명은 또한 새로운 공정에서 유용한 특정 중간체를 제공한다. 마지막으로, 본 발명은 Fmoc 보호된 아민의 Fmoc 탈보호를 위한 새로운 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

정의

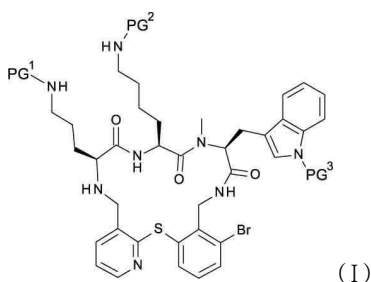
본 발명의 특정 양태, 구현예 또는 실시예와 관련하여 설명된 특성, 정수, 특징, 화합물, 화학적 모이어티 또는 기는, 이들과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 본원에 기재된 임의의 다른 양태, 구현예 또는 실시예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서(임의의 첨부된 청구범위 및 요약서 포함)에 개시된 모든 특성 및/또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는, 이러한 특성 및/또는 단계 중 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 구현예의 임의의 세부사항으로 제한되지 않는다. 본 발명은 본 명세서(임의의 첨부된 청구범위 및 요약서 포함)에 개시된 특성의 임의의 신규의 것, 또는 임의의 신규 조합, 또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정 단계의 임의의 신규의 것, 또는 임의의 신규 조합으로 확장된다.

용어 "보호기"(PG)는 합성 화학에서 통상적으로 관련된 의미에서, 다작용성 화합물의 반응성 부위를 선택적으로 차단하여 화학적 화학 반응이 또 다른 보호되지 않은 반응성 부위에서 선택적으로 수행될 수 있도록 하는 기를 나타낸다. 보호기는 적절한 지점에서 제거될 수 있다. 예시적인 아미노 보호기는 Boc(tert-부톡시카르보닐), 벤질, 4-메톡시벤질, 벤즈하이드릴, Fmoc(플루오레닐메톡시카르보닐), Cbz(벤질옥시카르보닐), Moz(p-메톡시벤질옥시 카르보닐), Troc(2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐), Teoc(2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐), Adoc(아다만톡시카르보닐), 포르밀, 아세틸 및 시클로부톡시카르보닐이다. 추가의 특정 아미노 보호기는 tert-부톡시카르보닐(Boc) 및 플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc)이다. 예시적인 카르복실산 보호기는 알릴 및 9-플루오레닐메틸(Fm)이다. 예시적인 아미노 및 카르복실산 보호기 및 유기 합성에서 이들의 적용은 예를 들어 "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y에 기재되어 있고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

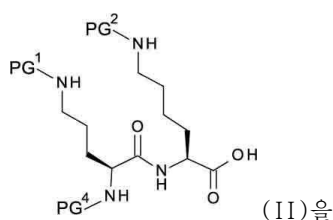
본원에서 사용 시 용어 "염"은 본원에 개시된 화합물을 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 특히 염산과 같은 무기산, 그리고 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸 시스테인 등과 같은 유기산과 반응시켜 형성된 임의의 종류의 염을 지칭한다. 본원에 개시된 화합물이 유리 산성 모이어티를 함유하는 경우, 염은 또한 무기염기 또는 유기염기를 유리 산에 부가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 유기염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리이민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

제조 공정

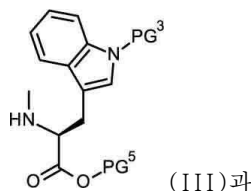
제1 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,



(a) 화학식 (II)의 카르복실산



화학식 (III)의 2차 아민



(i) HOAt 및 DIC;

(ii) HODhat 및 DIC;

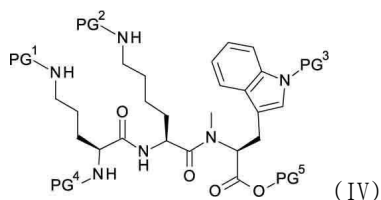
(iii) HOPO 및 DIC;

(iv) HOPO 및 DCC; 및

(v) HOPO 및 EDC;

중에서 선택된 시약을 사용하여 반응시켜,

화학식 (IV)의 화합물



(여기서, PG¹, PG², PG³ 및 PG⁴는 아미노 보호기이고, PG⁵는 카르복실산 보호기임)을 형성하는 단계

를 포함하는 공정을 제공한다.

한 구현예에서, PG¹, PG², PG³ 및 PG⁴는 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고, PG⁵는 알릴 및 9-플루오렌메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

비교예 6에 예시된 바와 같이, 카르복실산(II)과 2차 아민(III)의 커플링은 에피머화되기 매우 쉬운 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 따른 특정 반응 조건은 매우 낮은 수준의 에피머화와 함께 높은 수율을 제공한다.

바람직한 구현예에서, 본 발명은 단계 (a)에서 사용된 혼합물이 HOAt 및 DIC의 혼합물인, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.

특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 단계 (a)에서 사용된 시약이 HOPO 및 DIC의 혼합물인, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.

한 구현예에서, 본 발명은 단계 (a)가

(i) *tert*-부틸 메틸 에테르, *n*-헵탄 및 디메틸아세트아미드의 혼합물;

(ii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 이소프로필아세테이트;

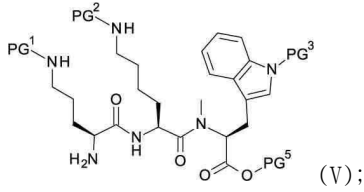
(iii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 *tert*-부틸 메틸 에테르;

(iv) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 디클로로메탄;

(v) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 THF;

- [0043] (vi) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 2-메틸-THF;
- [0044] (vii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 톨루엔; 및
- [0045] (viii) 아세토니트릴
- [0046] 중에서 선택된 용매 중에서 수행되는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0047] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 단계 (a)에서, 사용된 시약이 HOAt 및 DIC의 혼합물이고 용매가 *tert*-부틸 메틸 에테르, *n*-헵탄 및 디메틸아세트아미드의 혼합물인, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0048] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 단계 (a)에서, 사용된 시약이 HOPQ 및 DIC의 혼합물이고, 용매가
- [0049] (i) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 이소프로필아세테이트;
- [0050] (ii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 *tert*-부틸 메틸 에테르;
- [0051] (iii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 디클로로메탄;
- [0052] (iv) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 THF;
- [0053] (v) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 2-메틸-THF; 및
- [0054] (vi) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 톨루엔
- [0055] 중에서 선택되는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0056] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 단계 (a)에서, 사용된 시약이 HOPQ 및 DIC의 혼합물이고, 용매가
- [0057] (i) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 이소프로필아세테이트;
- [0058] (ii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 *tert*-부틸 메틸 에테르;
- [0059] (iii) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 2-메틸-THF; 및
- [0060] (iv) 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논을 포함하거나 포함하지 않는 톨루엔
- [0061] 중에서 선택되는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0062] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 단계 (a)에서, 사용된 시약이 HOPQ 및 DIC의 혼합물이고, 용매가 이소프로필아세테이트 및 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논의 혼합물인, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0063] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 단계 (a)에서, 사용된 시약이 HOPQ 및 DIC의 혼합물이고, 용매가 *tert*-부틸 메틸 에테르 및 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논의 혼합물인, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0064] 한 구현예에서, 본 발명은
- [0065] (b1) PG⁴가 Fmoc인 상기 화학식 (IV)의 화합물을, N-아세틸시스테인 및 tAmNH₂와 반응시켜, 화학식 (V)의 화합물:
- (V);
- [0066]
- [0067] 을 형성하는 단계 및
- [0068] (b2) (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 염기성 수용액으로 세척하는 단계
- [0069] 를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0070] 한 구현예에서, 본 발명은
- [0071] (b1) PG⁴가 Fmoc인 상기 화학식 (IV)의 화합물을 N-아세틸시스테인 및 tAmNH₂ 또는 tBuNH₂와 반응시켜 화학식

(V)의 화합물:



(여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고, PG⁵는 알릴 및 9-플루오렌메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기임)을 형성하는 단계; 및

(b2) (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 염기성 수용액으로 세척하는 단계

를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.

바람직한 구현예에서, 상기 염기성 수용액은 KHCO₃ 및/또는 K₂CO₃의 수용액이다.

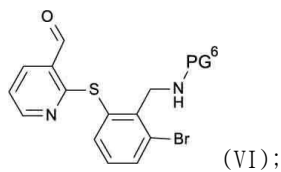
특히 바람직한 구현예에서, 상기 단계 (b2)는

(b2a) (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 KHCO₃의 수용액으로 세척하는 것; 및

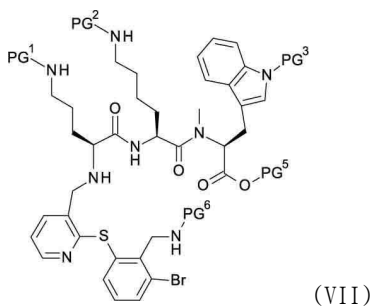
(b2b) (b2a)에서 얻은 반응 혼합물을 K₂CO₃의 수용액으로 세척하는 것으로 구성된다.

한 구현예에서, 본 발명은

(c) 상기 화학식 (V)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물:



(여기서, PG⁶은 아미노 보호기임)과; (i) NaBH₃CN 및 NaBH(OAc)₃ 중에서 선택된 환원제; 및 (ii) 아세트산 및 프로피온산 중에서 선택된 카르복실산의 존재하에 반응시켜; 화학식 (VII)의 화합물:

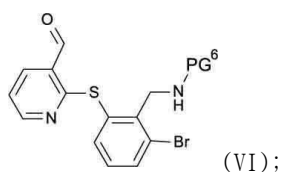


(여기서, PG¹, PG², PG³ 및 PG⁵은 아미노 보호기이고, PG⁶은 카르복실산 보호기임)을 형성하는 단계

를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.

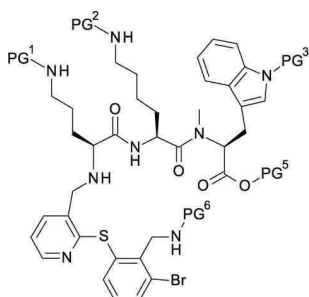
한 구현예에서, 본 발명은

(c) 상기 화학식 (V)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물:



(여기서, PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 선택된 아미노 보호기임)과; (i) NaBH₃CN 및 NaBH(OAc)₃ 중에서

선택된 환원제; 및 (ii) 아세트산 및 프로피온산 중에서 선택된 카르복실산의 존재하에 반응시켜; 화학식 (VI I)의 화합물:



(VII)

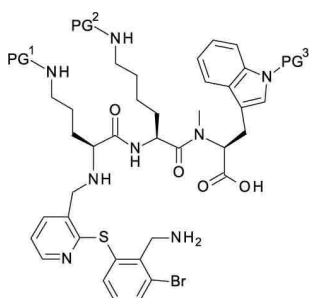
(여기서, PG¹, PG², PG³ 및 PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고, PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기임)을 형성하는 단계

를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.

한 구현예에서, 본 발명은 단계 (c)에서, 상기 환원제가 NaBH(OAc)₃이고 상기 카르복실산이 아세트산인, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.

한 구현예에서, 본 발명은

(d) 상기 화학식 (VII)의 화합물(여기서, PG⁵는 알릴 기임)을, 2차 아민의 존재하에 전이 금속 촉매와 반응시켜, 화학식 (IX)의 화합물:



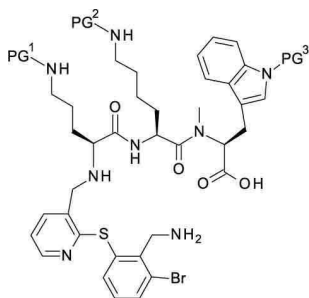
(IX)

(여기서, PG¹, PG², PG³ 및 PG⁶은 아미노 보호기임)을 형성하는 단계

를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.

한 구현예에서, 본 발명은

(d) 상기 화학식 (VII)의 화합물(여기서, PG⁵는 알릴 기임)을, 2차 아민의 존재하에 전이 금속 촉매와 반응시켜, 화학식 (IX)의 화합물:

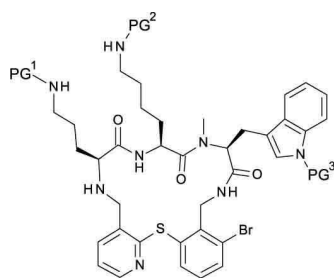


(IX)

(여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기임)을 형성하는 단계

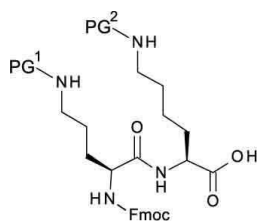
를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.

- [0105] 한 구현예에서, 단계 (d)에서 사용된 상기 전이 금속 촉매는 팔라듐 촉매이다.
- [0106] 바람직한 구현예에서, 단계 (d)에서 사용된 상기 전이 금속 촉매는 팔라듐⁽⁰⁾ 촉매이다.
- [0107] 특히 바람직한 구현예에서, 단계 (d)에서 사용된 상기 전이 금속 촉매는 $(PPh_3)_4Pd$ 이다.
- [0108] 특히 바람직한 구현예에서, 단계 (d)에서 사용된 상기 2차 아민은 Et_2NH 이다.
- [0109] 특히 바람직한 구현예에서, 단계 (d)에서 사용된 상기 2차 아민은 Et_2NH 이고 상기 전이 금속 촉매는 $(PPh_3)_4Pd$ 이다.
- [0110] 한 구현예에서, 본 발명은 단계 (d)가 아세토니트릴 중에서 수행되고, 단계 (d)에서 얻은 반응 혼합물을
- [0111] (d2) N-아세틸시스테인을 단계 (d)에서 얻은 상기 반응 혼합물에 첨가하고;
- [0112] (d3) Cy_2NH 를 단계 (d2)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하고;
- [0113] (d4) 단계 (d)로부터 2차 아민을 증류 제거하고;
- [0114] (d5) (d4)에서 얻은 반응 혼합물을 여과함
- [0115]으로써 워크업하는 것을 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0116] 한 구현예에서, 본 발명은
- [0117] (e) 상기 화학식 (IX)의 화합물을:
- [0118] (i) HOBt 및 EDCI의 혼합물;
- [0119] (ii) DIC 및 oxyma의 혼합물;
- [0120] (iii) COMU와 반응시켜;
- [0121] (iv) 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진(TCT); 또는
- [0122] (v) 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드(DMTMM)와 반응시켜;
- [0123] 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계
- [0124]를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0125] 한 구현예에서, 본 발명은
- [0126] (e) 상기 화학식 (IX)의 화합물을:
- [0127] (i) HOBt 및 EDCI의 혼합물; 또는
- [0128] (ii) DIC 및 oxyma의 혼합물; 또는
- [0129] (iii) COMU와 반응시켜;
- [0130] 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계
- [0131]를 추가로 포함하는, 본원에 개시된 바와 같은 제조 공정을 제공한다.
- [0132] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,



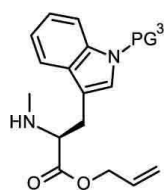
(I)

[0134] (a) 화학식 (IIb)의 카르복실산



[0135] (IIb)을

[0136] (여기서, PG¹ 및 PG²는 아미노 보호기임), 화학식 (IIIb)의 2차 아민



[0137] (IIIb)과

[0138] (여기서, PG³은 아미노 보호기임),

[0139] (i) HOAt 및 DIC; 또는

[0140] (ii) HODhat 및 DIC; 또는

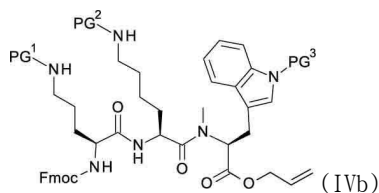
[0141] (iii) HOPO 및 DIC; 또는

[0142] (iv) HOPO 및 DCC; 또는

[0143] (v) HOPO 및 EDC;

[0144] 중에서 선택된 시약을 사용하여 반응시켜,

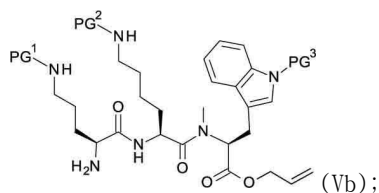
[0145] 화학식 (IVb)의 화합물



[0146] (IVb)

[0147] 을 형성하는 단계

[0148] (b1) 상기 화학식 (IVb)의 화합물을, N-아세틸시스테인 및 tAmNH₂와 반응시켜, 화학식 (Vb)의 화합물:

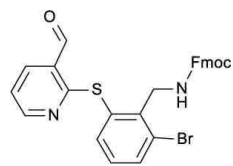


[0149] (Vb);

[0150] 을 형성하는 단계

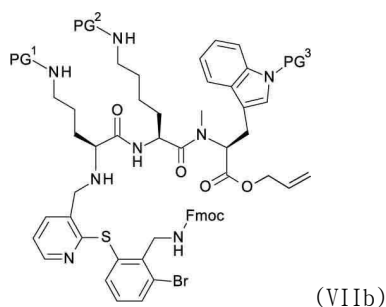
[0151] (b2) (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 염기성 수용액으로 세척하는 단계

[0152] (c) 상기 화학식 (Vb)의 화합물을 화학식 (VIa)의 화합물과:



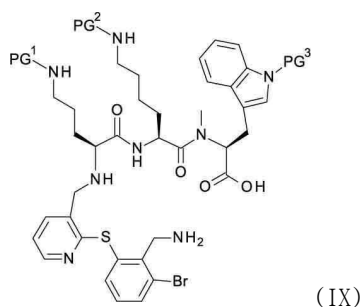
[0153] (VIa);

[0154] (i) NaBH_3CN 및 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 중에서 선택된 환원제; 및 (ii) 아세트산 및 프로피온산 중에서 선택된 카르복실산의 존재하에 반응시켜; 화학식 (VIIb)의 화합물:



[0155] 을 형성하는 단계

[0157] (d) 상기 화학식 (VIIb)의 화합물을 2차 아민의 존재하에 전이 금속 촉매와 반응시켜, 화학식 (IX)의 화합물:



[0159] 을 형성하고 이어서 (d)에서 얻은 반응 혼합물을

[0160] (d2) N-아세틸시스테인을 단계 (d)에서 얻은 상기 반응 혼합물에 첨가하고;

[0161] (d3) Cy_2NH 를 단계 (d2)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하고;

[0162] (d4) 단계 (d)로부터 2차 아민을 증류 제거하고;

[0163] (d5) 단계 (d4)에서 얻은 반응 혼합물을 여과함

[0164] 으로서 워크업하는 단계; 및

[0165] (e) 상기 화학식 (IX)의 화합물을:

[0166] (i) HOBt 및 EDCI의 혼합물; 또는

[0167] (ii) DIC 및 oxyma의 혼합물; 또는

[0168] (iii) COMU와 반응시켜;

[0169] 화학식 (I)의 화합물을 형성하는 단계

[0170] 를 포함하는 공정을 제공한다.

[0171] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화학식 (IVb)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,

[0172] (a) 본원에 기재된 화학식 (IIb)의 카르복실산을 본원에 기재된 화학식 (IIIb)의 아민과

[0173] (i) HOAt 및 DIC;

[0174] (ii) HODhat 및 DIC;

[0175] (iii) HOPO 및 DIC;

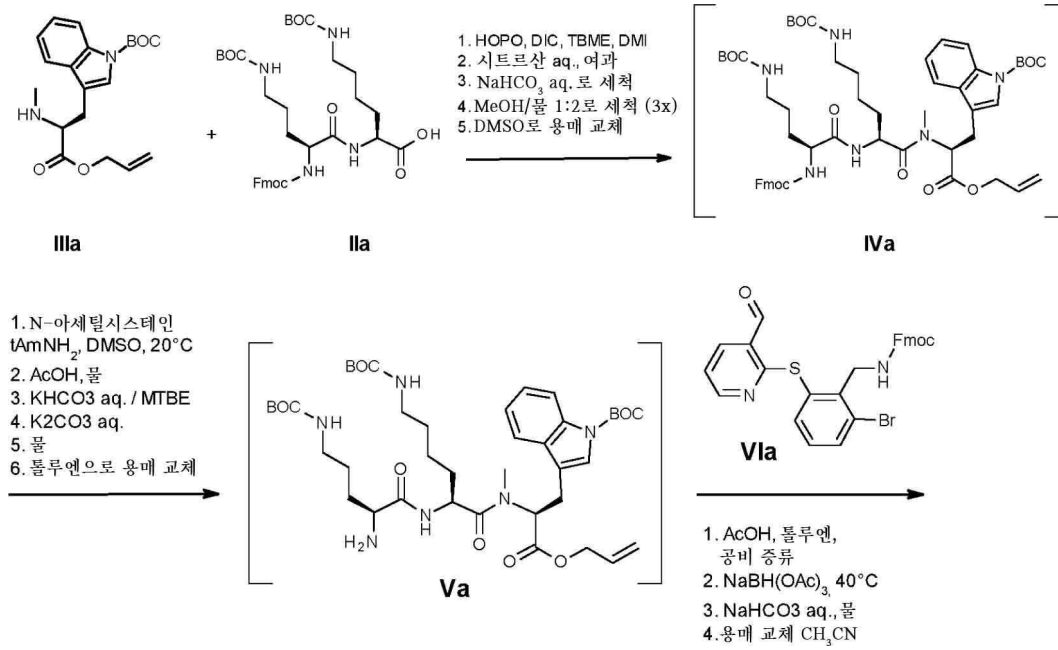
[0176] (iv) HOPO 및 DCC; 및

[0177] (v) HOPO 및 EDC;

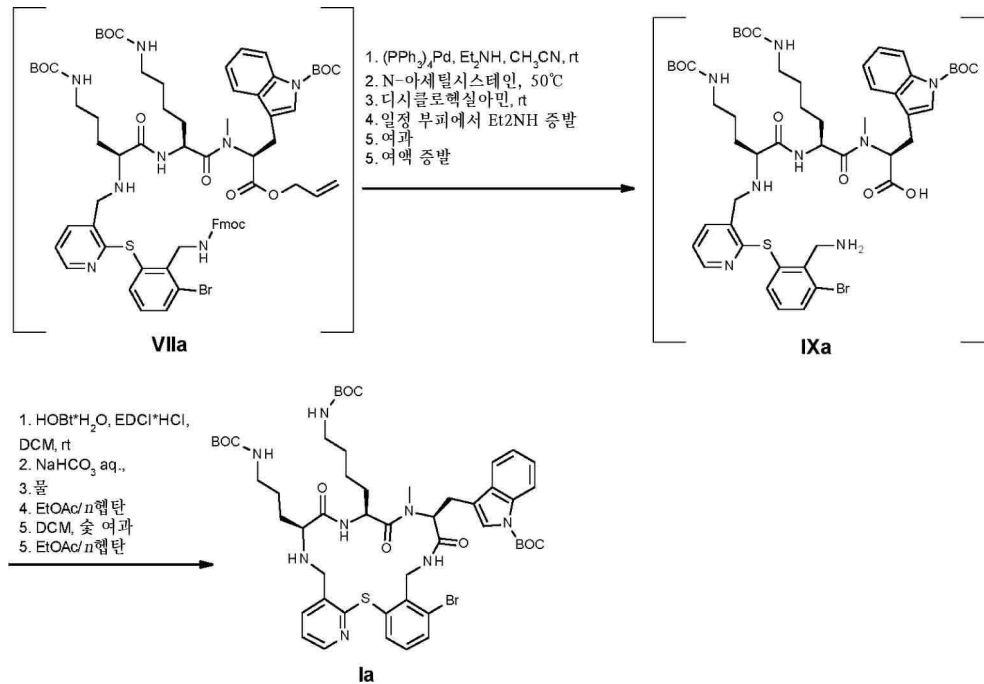
- [0178] 중에서 선택된 시약을 사용하여 반응시켜,
- [0179] 상기 화학식 (IVb)의 화합물을 형성하는 단계
- [0180] 를 포함하는 공정을 제공한다.
- [0181] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화학식 (Vb)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,
- [0182] (a) 본원에 기재된 화학식 (IIb)의 카르복실산을 본원에 기재된 화학식 (IIIb)의 아민과
- [0183] (i) HOAt 및 DIC;
- [0184] (ii) HODhat 및 DIC;
- [0185] (iii) HOPO 및 DIC;
- [0186] (iv) HOPO 및 DCC; 및
- [0187] (v) HOPO 및 EDC;
- [0188] 중에서 선택된 시약을 사용하여 반응시켜,
- [0189] 본원에 기재된 화학식 (IVb)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0190] (b1) 상기 화학식 (IVb)의 화합물을, N-아세틸시스테인 및 tAmNH₂와 반응시켜, 상기 화학식 (Vb)의 화합물을 형성하는 단계; 및
- [0191] (b2) (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 염기성 수용액으로 세척하는 단계
- [0192] 를 포함하는 공정을 제공한다.
- [0193] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화학식 (VIIb)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,
- [0194] (a) 본원에 기재된 화학식 (IIb)의 카르복실산을 본원에 기재된 화학식 (IIIb)의 아민과
- [0195] (i) HOAt 및 DIC;
- [0196] (ii) HODhat 및 DIC;
- [0197] (iii) HOPO 및 DIC;
- [0198] (iv) HOPO 및 DCC; 및
- [0199] (v) HOPO 및 EDC;
- [0200] 중에서 선택된 시약을 사용하여 반응시켜,
- [0201] 본원에 기재된 화학식 (IVb)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0202] (b1) 상기 화학식 (IVb)의 화합물을, N-아세틸시스테인 및 tAmNH₂와 반응시켜, 상기 화학식 (Vb)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0203] (b2) (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 염기성 수용액으로 세척하는 단계; 및
- [0204] (c) 상기 화학식 (Vb)의 화합물을 본원에 기재된 화학식 (VIa)의 화합물과 (i) NaBH₃CN 및 NaBH(OAc)₃ 중에서 선택된 환원제; 및 (ii) 아세트산 및 프로피온산 중에서 선택된 카르복실산의 존재하에 반응시켜; 상기 화학식 (VIIb)의 화합물을 형성하는 단계
- [0205] 를 포함하는 공정을 제공한다.
- [0206] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며, 다음 단계를 포함하는 공정을 제공한다:
- [0207] (a) 본원에 기재된 화학식 (IIb)의 카르복실산을 본원에 기재된 화학식 (IIIb)의 아민과
- [0208] (i) HOAt 및 DIC;

- [0209] (ii) HODhat 및 DIC;
- [0210] (iii) HOPO 및 DIC;
- [0211] (iv) HOPO 및 DCC; 및
- [0212] (v) HOPO 및 EDC;
- [0213] 중에서 선택된 시약을 사용하여 반응시켜,
- [0214] 본원에 기재된 화학식 (IVb)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0215] (b1) 상기 화학식 (IVb)의 화합물을, N-아세틸시스테인 및 tAmNH₂와 반응시켜, 상기 화학식 (Vb)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0216] (b2) (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 염기성 수용액으로 세척하는 단계;
- [0217] (c) 상기 화학식 (Vb)의 화합물을 본원에 기재된 화학식 (VIa)의 화합물과 (i) NaBH₃CN 및 NaBH(OAc)₃ 중에서 선택된 환원제; 및 (ii) 아세트산 및 프로피온산 중에서 선택된 카르복실산의 존재하에 반응시켜; 상기 화학식 (VIIb)의 화합물을 형성하는 단계; 및
- [0218] (d) 상기 화학식 (VIIb)의 화합물을 2차 아민의 존재하에 전이 금속 촉매와 반응시켜, 상기 화학식 (IX)의 화합물을 형성하는 단계.
- [0219] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,
- [0220] (a) 본원에 기재된 화학식 (IIb)의 카르복실산을 본원에 기재된 화학식 (IIIb)의 아민과
- [0221] (i) HOAt 및 DIC;
- [0222] (ii) HODhat 및 DIC;
- [0223] (iii) HOPO 및 DIC;
- [0224] (iv) HOPO 및 DCC; 및
- [0225] (v) HOPO 및 EDC;
- [0226] 중에서 선택된 시약을 사용하여 반응시켜,
- [0227] 본원에 기재된 화학식 (IVb)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0228] (b1) 상기 화학식 (IVb)의 화합물을, N-아세틸시스테인 및 tAmNH₂와 반응시켜, 상기 화학식 (Vb)의 화합물을 형성하는 단계;
- [0229] (b2) (b1)에서 얻은 반응 혼합물을 염기성 수용액으로 세척하는 단계;
- [0230] (c) 상기 화학식 (Vb)의 화합물을 본원에 기재된 화학식 (VIa)의 화합물과 (i) NaBH₃CN 및 NaBH(OAc)₃ 중에서 선택된 환원제; 및 (ii) 아세트산 및 프로피온산 중에서 선택된 카르복실산의 존재하에 반응시켜; 상기 화학식 (VIIb)의 화합물을 형성하는 단계; 및
- [0231] (d) 상기 화학식 (VIIb)의 화합물을 2차 아민의 존재하에 전이 금속 촉매와 반응시켜, 상기 화학식 (IX)의 화합물을 형성하고; 이어서
- [0232] (d2) N-아세틸시스테인을 단계 (d)에서 얻은 상기 반응 혼합물에 첨가하고;
- [0233] (d3) Cy₂NH를 단계 (d2)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하고;
- [0234] (d4) 단계 (d)로부터 2차 아민을 증류 제거하고;
- [0235] (d5) 단계 (d4)에서 얻은 반응 혼합물을 여과함
- [0236] 으으로써 단계 (d)에서 얻은 반응 혼합물을 워크업하는 단계
- [0237] 를 포함하는 공정을 제공한다.

[0238] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 다음과 같은, 화학식 (Ia)의 화합물을 제조하는 공정을 제공한다:

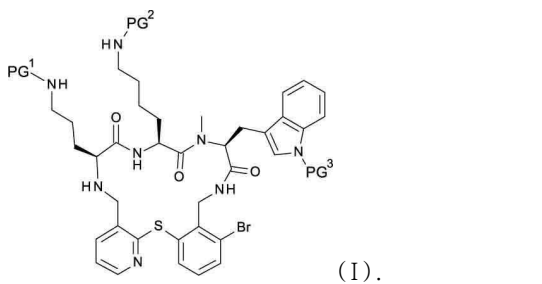


[0239]



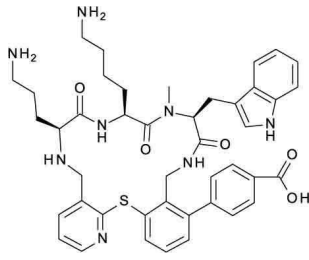
[0240]

[0241] 한 양태에서, 본 발명은 본 발명의 공정에 따라 제조된 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다



[0242]

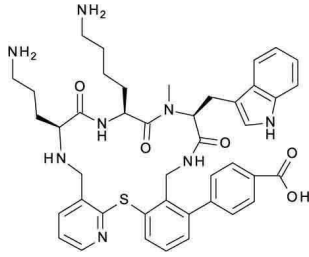
[0243] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 공정이며,



(1)

본원에 기재된 임의의 공정을 포함하는 공정을 제공한다.

한 양태에서, 본 발명은 화학식 (1)의 화합물



(1)

또는 이의 염의 제조에서 본원에 기재된 임의의 공정의 용도를 제공한다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서, PG¹은 BOC이다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서, PG²는 BOC이다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서, PG³은 BOC이다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서, PG⁴는 Fmoc이다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서, PG⁵는 알릴이다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서, PG⁶은 Fmoc이다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서:

PG¹은 BOC이고;

PG²는 BOC이고;

PG⁴는 Fmoc이다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서:

PG³은 BOC이고;

PG⁵는 알릴이다.

한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서:

PG¹은 BOC이고;

PG²는 BOC이고;

PG³은 BOC이고;

PG⁴는 Fmoc이고;

[0267] PG⁵는 알릴이다.

[0268] 한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서:

[0269] PG¹은 BOC이고;

[0270] PG²는 BOC이고;

[0271] PG³은 BOC이고;

[0272] PG⁵는 알릴이다.

[0273] 한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서:

[0274] PG¹은 BOC이고;

[0275] PG²는 BOC이고;

[0276] PG³은 BOC이고;

[0277] PG⁵는 알릴이고;

[0278] PG⁶은 Fmoc이다.

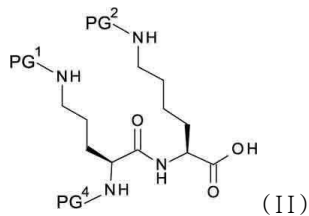
[0279] 한 구현예에서, 본원에 개시된 공정 및 화합물에서:

[0280] PG¹은 BOC이고;

[0281] PG²는 BOC이고;

[0282] PG³은 BOC이다.

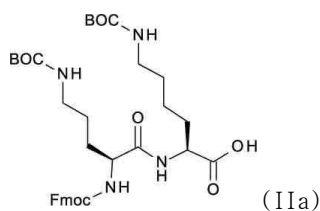
[0283] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물



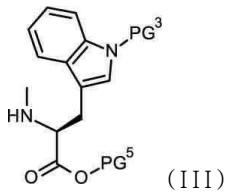
[0285] 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG¹, PG² 및 PG⁴는 아미노 보호기이다.

[0286] 한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG¹, PG² 및 PG⁴는 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이다.

[0287] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, 상기 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIa)의 화합물이다



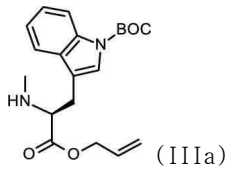
[0289] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (III)의 화합물



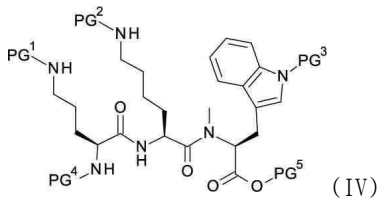
또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG^3 은 아미노 보호기이고 PG^5 는 카르복실산 보호기이다.

한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG^3 은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 선택된 아미노 보호기이고, PG^5 는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, 상기 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (IIIa)의 화합물이다



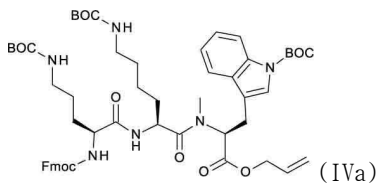
한 양태에서, 본 발명은 화학식 (IV)의 화합물



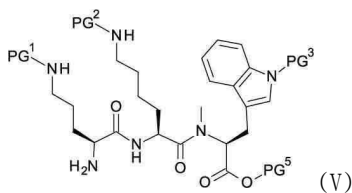
또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG^1 , PG^2 , PG^3 및 PG^4 는 아미노 보호기이고, PG^5 는 카르복실산 보호기이다.

한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG^1 , PG^2 , PG^3 및 PG^4 는 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고, PG^5 는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, 상기 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물이다



한 양태에서, 본 발명은 화학식 (V)의 화합물



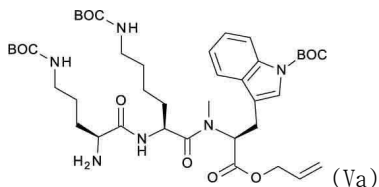
또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG^1 , PG^2 및 PG^3 은 아미노 보호기이고, PG^5 는 카르복실산 보호기이다.

한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG^1 , PG^2 및 PG^3 은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고, PG^5 는 알릴 및 9-플루

오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

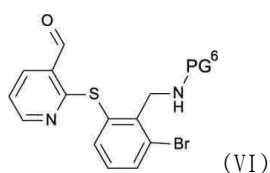
[0305] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물의 헤미포스페이트 염을 제공한다.

[0306] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, 상기 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (Va)의 화합물이다



[0307] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (Va)의 화합물의 헤미포스페이트 염을 제공한다.

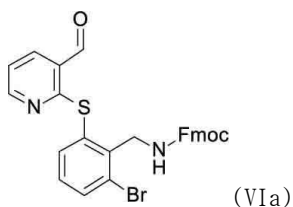
[0309] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (VI)의 화합물



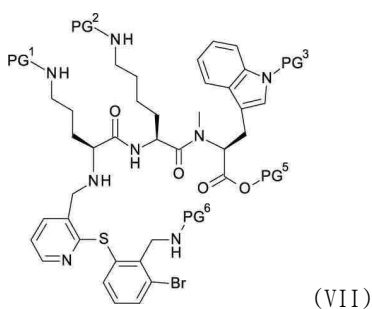
[0310] 또는 이의 염을 제공한다.

[0311] 한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 선택된 아미노 보호기이다.

[0313] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, 상기 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VIa)의 화합물이다



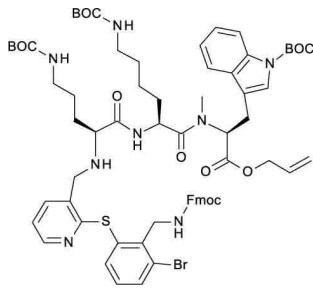
[0314] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (VII)의 화합물



[0316] 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG¹, PG², PG³ 및 PG⁶은 아미노 보호기이고, PG⁵는 카르복실산 보호기이다.

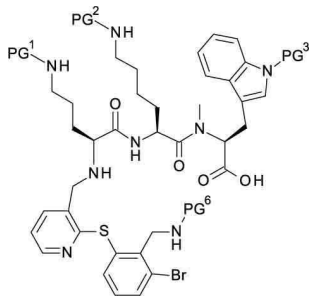
[0318] 한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG¹, PG², PG³ 및 PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이고, PG⁵는 알릴 및 9-플루오레닐메틸 중에서 선택된 카르복실산 보호기이다.

[0319] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, 상기 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (VIIa)의 화합물이다



[0320] (VIIa)

[0321] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (VIII)의 화합물

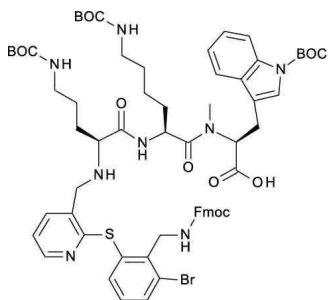


[0322] (VIII)

[0323] 또는 이의 염을 제공하고, PG¹, PG² 및 PG³ 및 PG⁶은 아미노 보호기이다.

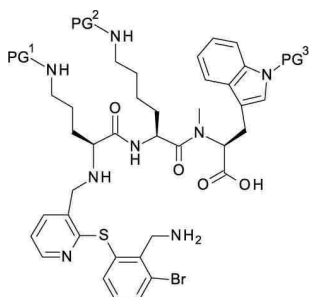
[0324] 한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (VIII)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG¹, PG² 및 PG³ 및 PG⁶은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이다.

[0325] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (VIII)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, 상기 화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (VIIIa)의 화합물이다



[0326] (VIIIa)

[0327] 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (IX)의 화합물

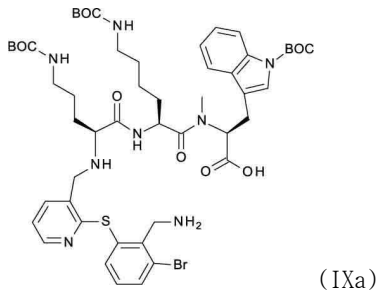


[0328] (IX)

[0329] 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 아미노 보호기이다.

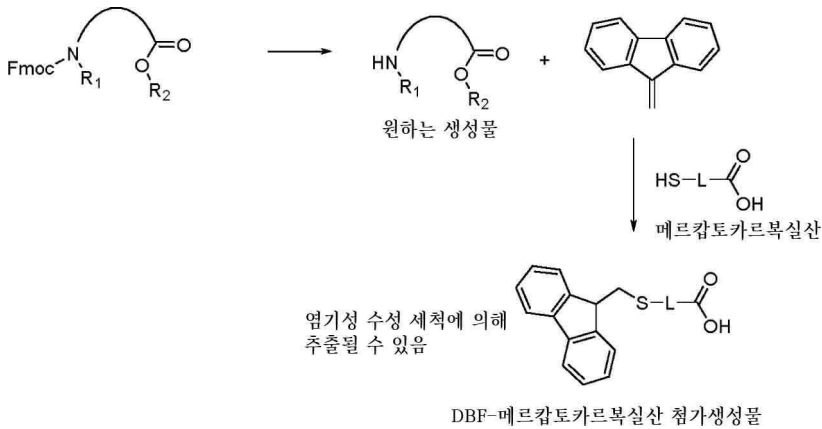
[0330] 한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, PG¹, PG² 및 PG³은 BOC, Adoc, Moz 및 Fmoc 중에서 독립적으로 선택된 아미노 보호기이다.

[0331] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (IX)의 화합물 또는 이의 염을 제공하고, 여기서, 상기 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (IXa)의 화합물이다



Fmoc 탈보호를 위한 신규 방법

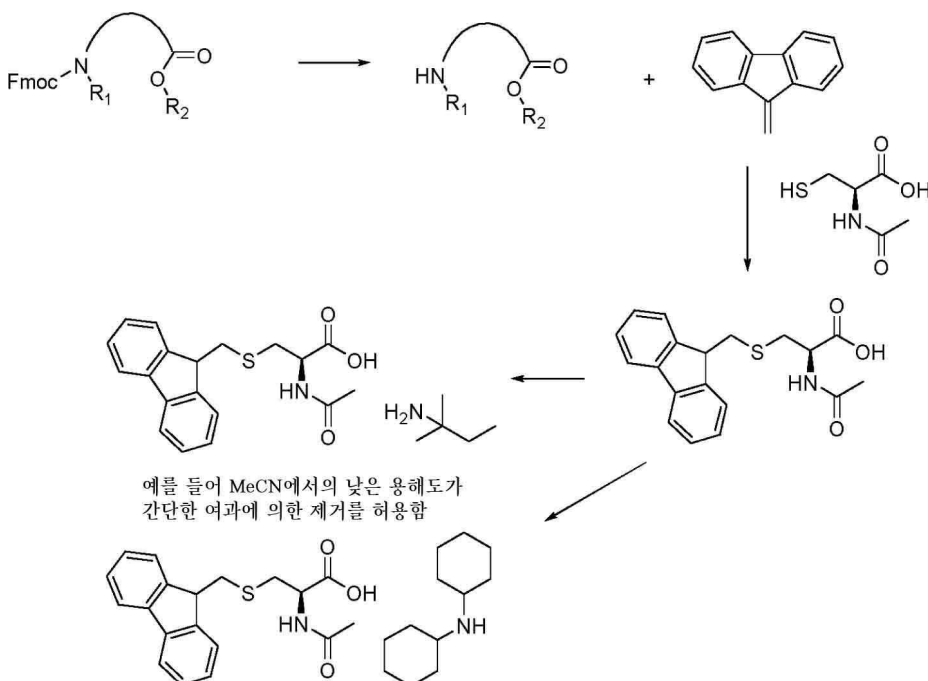
US9334302는 메르캅토카르복실산을 디벤조플렌(DBF) Fmoc 탈보호 부산물에 첨가하고 이어서, 염기성 수성 세척에 의해 첨가생성물을 제거하는 것을 포함하는, 아민으로부터 Fmoc 보호기를 제거하는 방법을 개시한다:



이 공정은 예를 들어 원하는 생성물이 산성 작용기(R₂=H)를 함유하는 경우, 이것이 DBF-메르캅토카르복실산 첨가생성물과 함께 수성상에 들어가게 될 것이므로 적용 불가능할 수 있다. 또한, 염기성 수성 추출을 수행하는 것이 산업적 규모로 수행할 때 불편할 수 있다.

따라서 본 발명은 새로운 Fmoc 탈보호 방법을 제공하며, 이로써 상기 부산물이 염기성 수용액을 사용하여 세척하기보다는 간단한 여과에 의해 제거된다.

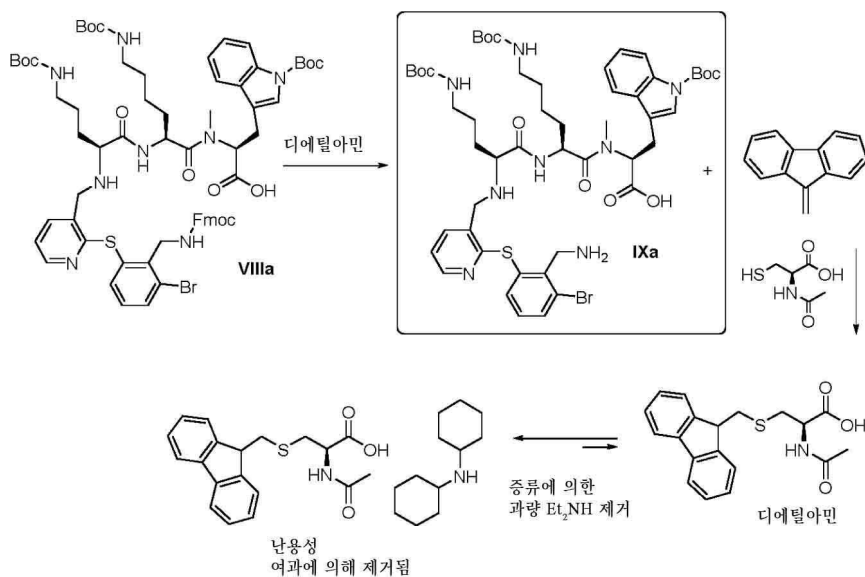
놀랍게도 t-아밀아민과 디시클로헥실아민이 DBF-N-아세틸시스테인 첨가생성물과 함께 염을 형성할 수 있으며 이러한 염은 MeCN과 같은 선택된 유기 용매에서 난용성을 나타냄이 밝혀졌다:



[0340] 더욱 상세하게는, Fmoc 보호기는 Fmoc 보호된 아민을 디에틸아민, 디시클로헥실아민 또는 t-아밀아민과 같은 염기와 반응시킴으로써 제거된다. 이 반응에서 형성된 디벤조플렌 부산물은 이후 N-아세틸시스테인과 첨가생성물을 형성함으로써 포획된다. Fmoc 보호기의 제거에 사용된 염기가 디시클로헥실아민 또는 t-아밀아민 이외의 염기인 경우, 첨가생성물은 후속하여 디시클로헥실아민 또는 t-아밀아민과 반응한다. 이로 인해 불용성 염이 형성되고, 이는 반응 혼합물로부터 침전되어 편리하게 여과 제거될 수 있다.

[0341] Fmoc 탈보호를 수행하기 위해 사용된 염기가 디시클로헥실아민 또는 t-아밀아민 이외의 아민, 예를 들어 디에틸아민인 경우, 이는 반응 혼합물로부터 침전되지 않는, N-아세틸시스테인 DBF 첨가생성물과의 염을 형성할 수도 있다. 따라서 그러한 염기의 존재는 여과에 의한 첨가생성물 염의 원하는 제거를 방해할 수 있다. 따라서 증류에 의해 과량의 이러한 아민 시약을 제거하여, 첨가생성물 디시클로헥실아민 또는 t-아밀아민 염을 향해 평형을 유도하여, 상응하는 디시클로헥실아민 또는 t-아밀아민 염의 침전을 최대화하는 것이 바람직할 수 있다.

[0342] 실시예 10, 11 및 13은 본 발명에 따른 새로운 Fmoc 탈보호 방법의 적용 가능성 및 효율성을 입증한다. 이 방법은 다음 반응식에 의해 추가로 설명된다:



[0343]

[0344] 실제로, 이 특정한 경우에, 생성물 IXa는 임의의 DBF-메르캅토카르복실산 첨가생성물 부산물을 제거하기 위한 단순한 염기성 수성 세척을 배제할 카르복실산 작용기를 포함한다.

[0345] 한 양태에서, 본 발명은 다음 단계를 포함하는, Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물로부터 Fmoc 보호기를 제거하는 방법을 제공한다:

- [0346] (a) Fmoc 보호된 아민을 포함하는 상기 화합물을 염기와 반응시키는 단계;
- [0347] (b) N-아세틸시스테인을 단계 (a)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하는 단계;
- [0348] (c) 단계 (a)의 염기가 Cy₂NH 또는 t-아밀아민이 아닌 경우, Cy₂NH 및 t-아밀아민 중에서 선택된 염기를 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하는 단계;
- [0349] (d) 선택적으로 단계 (a)로부터 염기를 증류 제거하고;
- [0350] (e) 단계 (b), (c) 또는 (d)에서 얻은 반응 혼합물을 여과하는 단계.

[0351] 단계 (a) 및 (b)는 순차적으로 수행될 필요는 없지만, 동시에, 즉 "원팟(one-pot)" 방식으로 수행될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 한 구현예에서, 본 발명은

- [0352] (a) Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물을 염기 및 N-아세틸시스테인을 포함하는 시약 혼합물과 반응시키는 단계;
- [0353] (b) 단계 (a)의 염기가 Cy₂NH 또는 t-아밀아민이 아닌 경우, Cy₂NH 및 t-아밀아민 중에서 선택된 염기를 단계 (a)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하는 단계;

- [0354] (c) 선택적으로 단계 (a)로부터 염기를 증류 제거하고;
- [0355] (d) 단계 (a), (b) 또는 (c)에서 얻은 반응 혼합물을 여과하는 단계를 포함하는, Fmoc 보호기 제거 방법을 제공한다.
- [0356] 바람직한 구현예에서, 방법은 용매로서 아세트ونی트릴 중에서 수행된다.
- [0357] 바람직한 구현예에서, 단계 (a)에서 사용된 염기는 디에틸아민이다.
- [0358] 바람직한 구현예에서, 단계 (c)에서 사용된 염기는 Cy_2NH 이다.
- [0359] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 Fmoc 보호기를 제거하는 방법은 단계 (a)로부터 염기를 증류 제거하는, 단계 (d)를 포함한다.
- [0360] 한 구현예에서, 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물은 30 °C 내지 환류까지 가열된다.
- [0361] 한 구현예에서, 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물은 30 °C 내지 70 °C로 가열된다.
- [0362] 바람직한 구현예에서, 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물은 40 °C 내지 60 °C로 가열된다.
- [0363] 특히 바람직한 구현예에서, 단계 (b)에서 얻은 반응 혼합물은 50 °C로 가열된다.
- [0364] 놀랍게도 ≥ 10 당량의 염기가 본 발명에 따른 방법의 단계 (a)에서 사용되는 경우, Fmoc 탈보호가 실온에서 원활하게 진행된다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 방법의 단계 (a)에서 Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물에 대해 ≥ 10 당량의 염기가 사용된다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 방법의 단계 (a)-(c)는 실온에서 수행된다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 방법의 단계 (a)에서 Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물에 대해 ≥ 10 당량의 염기가 사용되고, 본 발명에 따른 방법의 단계 (a)-(c)는 실온에서 수행된다.
- [0365] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 Fmoc 보호기를 제거하는 방법은
- [0366] (a) 아세트ونی트릴에서 Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물을 Et_2NH 과 반응시키는 단계;
- [0367] (b) N-아세틸시스테인을 (a)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하는 단계;
- [0368] (c) Cy_2NH 를 (b)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하는 단계;
- [0369] (d) Et_2NH 를 증류 제거하고;
- [0370] (e) (d)에서 얻은 반응 혼합물을 여과하는 단계
- [0371] 를 포함한다.
- [0372] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 Fmoc 보호기를 제거하는 방법은
- [0373] (a) 아세트ونی트릴에서 Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물을 Cy_2NH 및 t-아밀아민 중에서 선택된 염기와 반응시키는 단계;
- [0374] (b) N-아세틸시스테인을 (a)에서 얻은 반응 혼합물에 첨가하는 단계; 및
- [0375] (c) (b)에서 얻은 반응 혼합물을 여과하는 단계
- [0376] 를 포함한다.
- [0377] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 Fmoc 보호기를 제거하는 방법은
- [0378] (a) 아세트ونی트릴에서 Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물을 N-아세틸시스테인 및 Cy_2NH 및 t-아밀아민 중에서 선택된 염기를 포함하는 시약 혼합물과 반응시키는 단계; 및
- [0379] (b) (a)에서 얻은 반응 혼합물을 여과하는 단계
- [0380] 를 포함한다.
- [0381] 한 구현예에서, 단계 (a)에서 사용된 시약 혼합물은 DBF-N-아세틸시스테인 첨가생성물 Cy_2NH 또는 t-아밀아민

염의 중결정을 추가로 포함한다.

[0382] 위에서 언급한 바와 같이, US9334302에 기재된 염기성 수성 세척은, 예를 들어 원하는 생성물이 산성 작용기를 함유하는 경우, 이것이 DBF-메르캅토카르복실산 첨가생성물 부산물과 함께 수성상으로 세척될 것이므로 적용 불가능할 수 있다. 따라서, 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 방법에 사용되는 Fmoc 보호된 아민을 포함하는 화합물은 적어도 한 개의 카르복실산 모이어티, 바람직하게는 한 개 내지 세 개의 카르복실산 모이어티, 가장 바람직하게는 한 개의 카르복실산 모이어티를 추가로 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0383] 실시예

[0384] 본 발명은 다음 실시예를 참조하여 더욱 완전히 이해될 것이다. 그러나 청구범위가 실시예의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0385] 다음 약어가 본문에서 사용된다:

[0386] All = 알릴; Boc = *tert*-부톡시카르보닐; BOP-Cl = 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포닉 클로라이드; COMU = (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴린-카르베늄 헥사플루오로포스페이트; Cy₂NH: 디시클로헥실아민; DBF = 디벤조플렌; DCM = 디클로로메탄; DIPEA = 디이소프로필에틸아민; DIC = N,N'-디이소프로필카르보디이미드; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DMF = N,N-디메틸포름아미드; DMSO = 디메틸설폭사이드; DMTMM = 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드; EDCI = 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염; Fmoc = 플루오레닐메톡시카르보닐; HATU = 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트; HOAt = 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸; HOBt = 1-히드록시벤조트리아졸; HODhat = 3-히드록시피리도[3,2-d][1,2,3]트리아진-4(3H)-온; HOPO = 2-히드록시피리딘-N-옥사이드; IPC = 공정 중 제어; KFT = 칼 피셔 적정; NMM = N-메틸모르폴린; Oxyrna = 에틸 시아노히드록시이미노아세테이트; PyBrop = 브로모-트리스-피콜리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트; Su = 석신이미드; T = 온도; T3P = 프로필포스포산 무수물; TBTU = N,N,N',N'-테트라메틸-O-(벤조트리아졸-1-일)우라늄 테트라플루오로보레이트; THF = 테트라히드로푸란; TOTt = S-(1-옥시도-2-피리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸티우로늄 테트라플루오로보레이트.

[0387] 분석 방법

[0388] (IVa) 및 이의 에피머의 분리를 위한 HPLC 방법 A

고정상	카이랄 선택기가 있는 실리카, 3 μm (예를 들어 Chiral Technologies CHIRALPAK® IE-3)
이동상	MeOH 중 5.0 % v/v 물
구배	등용매
검출	UV, 205 nm

[0389]

[0390] (Va) 및 이의 에피머의 분리를 위한 HPLC 방법 B

고정상	카이랄 선택기가 있는 실리카, 3 μm (예를 들어 Chiral Technologies CHIRALPAK® IE-3)
이동상 A	헵탄
이동상 B	에탄올 + 0.2% v/v 디에틸아민
구배	80 % 이동상 A, 20 % 이동상 B, 등용매
검출	UV, 230 nm

[0391]

[0392] (Ia) 및 이의 에피머의 분리를 위한 HPLC 방법 C

고정상	카이랄 선택기가 있는 실리카, 3 μ m (예를 들어 Chiral Technologies CHIRALPAK® IC-3)
이동상 A	헵탄
이동상 B	에탄올
구배	85 % 이동상 A, 15 % 이동상 B, 등용매
검출	UV, 230 nm

[0393]

[0394] 비교예 6의 IPC 방법

고정상	Symmetry Shield RP8 4.6x50mm
이동상 A	물/MeCN 95:5, 0.1% vol/vol 포름산
이동상 B	MeCN/물 95:5
구배	8.6 분 내에 0-100 % B
검출	UV, 265 nm

[0395]

[0396] 비교예 6의 에피머 검출 방법

고정상	Zorbax RX-Sil, 250 x 4.6mm
이동상 A	n-헵탄
이동상 B	2-프로판올
구배	3 분 내에 95-93% A, 7 분 동안 유지, 0.5 분 내에 93-40% A, 4.5 분 동안 유지
검출	UV, 264 nm

[0397]

[0398] 실시예 1

[0399] Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH(IIa)의 제조

[0400] 단계 1: Fmoc-Orn(Boc)-OSu

[0401] Fmoc-Orn(Boc)-OH(50.0 g, 0.11 mol), N-히드록시석신이미드(13.9 g, 0.12 mol) 및 THF(200 mL)를 반응 용기에 채웠다. THF(50 mL) 중 디시클로헥실카르보디이미드(26.1 g, 0.13 mol)의 용액을 20 °C에서 2 시간 이내에 첨가했다. 반응 혼합물을 추가 21 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 THF(30 mL)로 두 번 세척했다. 여액을 40-45 °C에서 125 mL로 농축했다. EtOAc(150 mL)를 첨가하고 혼합물을 40-45 °C에서 165 mL로 농축했다. 이소프로필 알코올(500 mL)을 실온에서 1 시간 이내에 첨가했다. 현탁액을 실온에서 10 시간 동안 교반했다. 고체를 여과하고, 이소프로필알코올(50 mL)로 두 번 세척하고 40 °C에서 8 시간 동안 건조하여 Fmoc-Orn(Boc)-OSu를 백색 고체로 얻었다. 전형적으로, 85%의 수율을 얻었다.

[0402] 단계 2: Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH (IIa)

[0403] H-Lys(Boc)-OH(66.0 g, 0.27 mol) 및 THF(960 mL)를 반응 용기에 채웠다. 비스(트리메틸실릴)아세트아미드(79.3 g, 0.39 mol)를 20 °C에서 1 시간에 걸쳐 첨가했다. 혼합물을 40-45 °C에서 2 시간 동안 교반하고 (고체가 완전해 용해되어야 함) 20-25 °C로 냉각했다 (= 용액 A). 또 다른 반응 용기에서, Fmoc-Orn(Boc)-OSu(120 g, 0.22 mol)를 THF(480 mL)에 용해하고 (약 30 분) 용액을 14-16 °C로 냉각했다. 내부 온도를 최대 15 °C로 유지하면서 용액 A를 1-2 시간 이내에 첨가했다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 추가로 교반했다. 반응 혼합물을 물(1200 mL)에 첨가하고 2 시간에 걸쳐 5-10 °C로 냉각하고 혼합물을 5-10 °C에서 30 분 동안 추가로 교반했다.

에틸 아세테이트(600 mL)를 첨가했다. 온도를 5-10 °C로 유지하면서 15% 수성 HCl(10-11 g)을 첨가하여 pH를 2-3으로 조정했다. 상을 분리했다. 유기층을 NaCl 수용액 1.6%(600 g)으로 다섯 번 세척했다. 에틸 아세테이트(600 mL)를 첨가하고 혼합물을 780-820 g으로 농축했다. 이 작업을 에틸 아세테이트(480 mL)를 첨가하여 네 번 반복했다. 최종 첨가 후, 혼합물을 960-1000g으로 농축했다. 현탁액을 40 °C로 가열했다. *n*헵탄(1500 mL)을 1 시간에 걸쳐 첨가했다. 현탁액을 1 시간 동안 추가로 교반하고, 25 °C로 냉각하고 이 온도에서 3 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, *n*헵탄(300 mL)으로 세 번 세척하고 45 °C에서 건조하여 **IIa**를 백색 고체로 얻었다. 전형적으로, 수율은 약 90%였다.

[0404] LCMS: 705.35 (M+Na⁺)

[0405] **실시예 2**

[0406] *N*-Me-Trp(Boc)-OAlI 옥살레이트(**IIIa**)의 제조

[0407] 단계 1: *N*-NBS-Trp-OAlI

[0408] H-N-Trp-OAlI 염산염(105.0 g, 374.0 mmol), 2-니트로벤젠 설포닐클로라이드(83.7 g, 377.8 mmol) 및 에틸 아세테이트(1050mL)를 반응 용기에 채우고 혼합물을 0-5 °C로 냉각했다. 물(315 mL)을 30 분에 걸쳐 채웠다. 그다음 온도를 5 °C 미만으로 유지하고 pH = 8-9로 유지하면서 수성 KOH 15%(338.0 g)를 4 시간에 걸쳐 채웠다. 반응 혼합물을 추가 5 시간 동안 0-5 °C에서 교반하고 pH를 수성 HCl 15%를 사용하여 5-6으로 조정했다. 혼합물을 실온으로 만들고 상을 분리했다. 유기층을 물(260 mL)로 세척했다. 2상 혼합물을 셀라이트로 폴리시 여과했다. 상을 분리하고 유기상을 감압하에 약 300 g으로 농축했다. 에틸 아세테이트(540 mL)를 첨가하고 용액을 감압하에 약 300 g으로 농축했다. 칼 피서 적정을 수행했고 수분 수준은 0.05% w/w여야 했다. 전형적으로 수율은 약 98%였다.

[0409] 단계 2: *N*-NBS-*N*-Me-Trp-OAlI

[0410] *N*-NBS-Trp-OAlI(600 g, 279.4 mmol), 탄산 칼륨(57.9 g, 418.9 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(9.01 g, 27.1 mmol)의 20% 용액을 반응 용기에 채웠다. 메틸 아이오다이드(47.6 g, 335.4 mmol)를 실온에서 30 분 이내에 첨가했다. 반응 혼합물을 30-35 °C에서 15 시간 동안 교반한 다음, 0-5 °C로 냉각했다. 물(480 mL)을 1 시간에 걸쳐 첨가하고 2상 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 상을 분리하고 유기층을 수성 NaCl 5%(240 mL)로 두 번 세척했다. 유기층을 감압하에 200-230 g으로 농축했다. 에틸 아세테이트(300 mL)를 첨가하고 용액을 200-230 g으로 농축했다. 이 작업을 한 번 더 반복했다. 칼 피서 적정을 수행했고 수분 수준은 0.05% w/w여야 했다. 미세 여과를 수행하여 염을 제거했다. 전형적으로 수율은 약 97-98%였고 분석은 22.5 - 23.0% w/w였다.

[0411] 단계 3: *N*-NBS-*N*-Me-Trp(Boc)-OAlI

[0412] 에틸 아세테이트(529 g, 272.0 mmol) 중 22.8% w/w의 *N*-NBS-*N*-Me-Trp-OAlI, 에틸 아세테이트(200 mL) 및 DMAP(6.65 g, 54.4 mmol)를 반응 용기에 채웠다. 반응 혼합물을 27 °C로 가열하고 에틸 아세테이트(64.5 mL)에 용해된 디-*tert*-부틸 디카르보네이트(71.2 g, 326.2 mmol)를 1.5 시간에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 추가 2 시간 동안 27 °C에서 교반한 다음, 70 °C로 가열하고 2 시간에 걸쳐 30 °C로 냉각했다. 반응 혼합물을 감압하에 40-45 °C에서 약 305 g으로 농축하고 실온으로 냉각했다. 메탄올(845 mL)을 1 시간 이내에 채우고 혼합물을 3 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, 메탄올(100 mL)로 세 번 세척하고 감압하에 45 °C에서 6 시간 동안 건조하여 133 g(90%)의 *N*-NBS-*N*-Me-Trp(Boc)-OAlI를 밝은 황색 오일로 얻었다. 정제: 얻은 황색 오일을 70 °C에서 에틸 아세테이트(789 mL)에 용해하고 2 시간 내에 30 °C로 냉각했다. 혼합물을 감압하에 40 °C에서 약 277 g으로 농축하고 얻은 현탁액을 20-25 °C로 냉각했다. 메탄올(931 mL)을 1 시간 이내에 첨가하고 현탁액을 3 시간 동안 추가로 교반했다. 침전물을 여과하고, 메탄올(67 mL)로 세 번 세척하고 감압하에 45 °C에서 6 시간 동안 건조하여 127.7 g(96%)의 *N*-NBS-*N*-Me-Trp(Boc)-OAlI를 밝은 황색 고체로 얻었다.

[0413] 단계 4: *N*-Me-Trp(Boc)-OAlI 옥살레이트(**IIIa**)

[0414] *N*-NBS-*N*-Me-Trp(Boc)-OAlI(171 g, 314.6 mmol) 및 DMF(684 mL)를 반응 용기에 채우고 시스템을 비활성화시키고 -5 °C로 냉각했다. 티오펜놀레이트(65.0 g, 491.8 mmol)를 -5 - 0 °C에서 30 분에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 -5 °C에서 4 시간 동안 교반했다. *Tert*-부틸 메틸 에테르(1.03 L)를 첨가하고, 이어서 -5 - 0 °C에서 물(1.28 L)을 첨가했다 (전형적으로 30-60 분). 그다음 반응 혼합물을 20 °C로 만들고 2 시간 동안 교반했다. 층을 분리했다. 유기층을 물(513 mL)로 세 번 세척하고 감압하에 < 35 °C에서 264 g으로 농축했다. 아세톤(850 mL)을 첨가했다. 용액을 폴리시 여과했다. 용액을 7 °C로 냉각하고 아세톤(342 mL) 중 옥살산 이수화물(39.2 g,

310.9 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 7 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, 아세톤(375 mL)으로 세 번 세척하고 감압하에 35 °C에서 3 시간 동안 건조하여 130 g(92%)의 N-Me-Trp(Boc)-OAlI를 황색을 띠는 고체로 얻었다.

[0415] LCMS: 359.19 ($M+H^+$)

[0416] 실시예 3

[0417] *tert*-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-[[[(2S)-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(IVa)의 제조

[0418] H-N-Me-Trp(Boc)-OAlI 옥살레이트(IIIa 옥살레이트, 150 g, 334.5 mmol) 및 *tert*-부틸 메틸 에테르(1.1 kg)를 반응기에 채우고 물(1.95 kg)을 첨가하고 이어서 수성 NaOH 28%(119.5 kg)를 5 분 이내에 첨가했다 (약간의 가스 발생). 2상 시스템을 실온에서 60 분 동안 교반하고 상을 분리했다. 유기상을 물(750 g)로 세척하고, 감압하에 증발시키고 고진공하에 건조했다. 잔류물을 *n*-헵탄(513 g)에 용해하고 용액을 완전히 증발시켰다. 잔류물을 *n*-헵탄(257 g)에 용해하고 얻은 용액을 따로 보관해 두었다 (용액 A). Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH(IIa, 228.5 g, 334.6 mmol) 및 *tert*-부틸 메틸 에테르(1.1 kg)를 반응기에 채웠다. HOAt(22.75 g, 167.2 mmol)를 첨가하고 갈매기를 *tert*-부틸 메틸 에테르(50 g)로 행구었다. 디메틸아세트아미드(155 g)를 첨가하고 첨가 갈매기를 *tert*-부틸 메틸 에테르(100 g)로 행구었다. 혼합물을 0 - 5 °C로 냉각하고 디이소프로필카르보디이미드(44.5 g, 352.6 mmol)를 10 분 이내에 첨가했다. 첨가 갈매기를 *tert*-부틸 메틸 에테르(200 g)로 행구었다. 반응 혼합물을 -2 - 2 °C에서 120 분 동안 교반했다. 용액 A를 30 분에 걸쳐 첨가하고 첨가 라인을 *n*-헵탄(68 g)으로 행구었다. 교반을 40 분 동안 계속했다 반응 혼합물을 180-240 분 내에 실온으로 가온하고 15 시간 동안 추가로 교반했다. 시트르산(103 g) 및 물(1.95 kg)의 용액을 T < 25 °C에서 30 분 내에 첨가했다. 적하 갈매기를 물(200 g)로 행구었다. 추출 혼합물을 90 분 동안 교반하고, 유리 필터를 통해 여과하고 반응기를 *n*-헵탄(298 g)으로 행구고 필터 케이크를 *tert*-부틸 메틸 에테르(340 g) 및 *n*-헵탄(157 g)의 혼합물로 세척했다. 2상 여액을 추가 10 분 동안 교반한 다음, 상을 분리했다. 유기층을 NaHCO₃(56.5 g) 및 물(1.25 kg)의 용액으로 세척하고, 메탄올(871 g) 및 물(1.1 kg)의 혼합물로 세 번 세척했다. 유기층을 감압하에 약 900 mL의 부피로 농축했다 (용액은 더욱 점성이 된다). DMSO(2.43 kg)를 첨가하고 용액을 <40°C에서 고진공하에 60-120 분 동안 건조했다. 수율은 100%로 간주되었고 용액을 다음 단계에서 그대로 취했다 (약 12.3% w/w 용액). 카이랄 순도 (방법 A; % a/a): LLL: 97.2%; LLD: n.d.; LDL: 2.80%; DLL: n.d.

[0419] 실시예 4

[0420] *tert*-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-[[[(2S)-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(IVa)의 제조

[0421] H-N-Me-Trp(Boc)-OAlI 옥살레이트(IIIa 옥살레이트, 80 g, 178.4 mmol) 및 *tert*-부틸 메틸 에테르(587 g)를 반응기에 채우고 물(1.04 kg)을 첨가하고 이어서 수성 NaOH 30%(59.5 g)를 5 분 이내에 첨가했다 (약간의 가스 발생). 2상 시스템을 실온에서 60 분 동안 교반하고 상을 분리했다. 유기상을 물(400 g)로 세척하고, 감압하에 증발시키고 고진공하에 건조했다. 잔류물을 헵탄(275 g)에 용해하고 감압하에 완전히 증발시켜 H-N-Me-Trp(Boc)OAlI(IIIa, 64.6 g, 100%)을 황색 오일로 얻었다.

[0422] 반응 용기를 Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH(IIa, 20.5 g, 30.0 mmol), 2-히드록시피리딘-N-옥사이드("HOPO", 1.67 g, 15 mmol) 및 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논("DMI", 64.9 g)으로 채웠다. 용해가 완료된 후, *tert*-부틸 메틸 에테르(40 g) 중 H-N-Me-Trp(Boc)-OAlI(IIIa, 11.1 g, 30.9 mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 *tert*-부틸 메틸 에테르(91 g)로 희석했다. *tert*-부틸 메틸 에테르(11.0 g) 중 디이소프로필카르보디이미드("DIC", 4.17 g, 33 mmol)의 용액을 20 분에 걸쳐 첨가했다. 적하 갈매기를 *tert*-부틸 메틸 에테르(10.0 g)로 행구고 교반을 실온에서 22 시간 동안 계속했다. *n*-헵탄(47.0 g)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 물(220 g) 중 시트르산(11.53 g, 60 mmol)의 용액을 10 분 이내에 첨가했다. 혼합물을 1 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과했다. 필터 케이크를 *tert*-부틸 메틸 에테르(57 g) 및 *n*-헵탄(18 g)의 혼합물로 세척했다. 여액의 상을 분리했다. 유기층을 물(220 g) 중 시트르산(11.5 g, 60 mmol)의 용액으로 세척하고, 물(47.5 g) 중 중탄산 나트륨(2.5 g)의 용액으로 세척하고 메탄올(79 g) 및 물(100 g)의 혼합물로 세 번 세척했다. 유기상을 감압하에 농축하고 고진공하에 건조하여 IVa(29.3 g, 95.6%)를 오일로 얻었다. 카이랄 순도 (방법 A; % a/a): LLL: 98.8%; LLD: n.d.;

LDL: 1.2%; DLL: n.d.

[0423] **실시예 5**

[0424] *tert*-부틸 3-[(2*S*)-3-알릴옥시-2-[[[(2*S*)-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-[[[(2*S*)-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-(9*H*-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(**IVa**)의 대안적 제조

[0425] H-N-Me-Trp(Boc)-OAl1 옥살레이트(**IIIa 옥살레이트**, 150 g, 334.5 mmol) 및 *tert*-부틸 메틸 에테르(1.1 kg)를 반응기에 채우고 물(1.95 kg)을 첨가하고 이어서 수성 NaOH 28%(119.5 g)를 5 분 이내에 첨가했다 (약간의 가스 발생). 2상 시스템을 실온에서 60 분 동안 교반하고 상을 분리했다. 유기상을 물(750 g)로 세척하고, 감압하에 증발시키고 고진공하에 건조했다. 잔류물을 헵탄(513 g)에 용해하고 감압하에 완전히 증발시켰다. 잔류물을 헵탄(356 g)에 용해했다 (= 용액 A).

[0426] 반응 용기를 Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH(**IIa**, 228.0 g, 334.5 mmol), 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸(22.8 g, 167.1 mmol), 디메틸아세트아미드(155 g) 및 *tert*-부틸-메틸 에테르(1.25 kg)로 채웠다. 0 °C로 냉각된 얻은 현탁액에 디이소프로필카르보디이미드(44.5g, 352.6 mmol) 및 *tert*-부틸 메틸 에테르(200 g)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 용액 A를 30 분 이내에 첨가했다 첨가 끝때기를 n헵탄(68 g)으로 행 구었다. 반응 혼합물을 40 분 동안 교반한 다음, 3.5 시간 이내에 22 °C로 가온하고, 16 시간 동안 이 온도에서 교반했다. 물(2.15 kg) 중 시트르산(103 g, 536 mmol)의 용액을 30 분 내에 첨가했다. 반응 혼합물을 90 분 동안 교반하고, 헵탄(297 g)으로 희석하고 여과했다. 침전물을 *tert*-부틸 메틸 에테르(340 g) 및 헵탄(157 g)의 혼합물로 세척했다. 여액의 상을 분리했다. 유기층을 물(1.25 kg) 중 중탄산 나트륨(56.5 g)의 용액으로 3 회 세척하고 메탄올(871 g) 및 물(1.1 kg)의 혼합물로 세척했다. 유기상을 감압하에 약 900 mL의 부피로 농축하고, DMSO(2.43 kg)로 희석하고 고진공하에 건조하여 **IVa**를 DMSO 중 12.3%wt 용액으로 얻었다. 카이랄 순도 (방법 A; % a/a): LLL: 97.2%; LLD: n.d.; LDL: 2.8%; DLL: n.d.

[0427] **비교예 6**

[0428] 표 1은 아민 **IIIa**와 카르복실산 **IIa**의 커플링에 대한 반응 조건의 스크리닝을 보여준다 (또한 상기 실시예 4 및 5 참조).

[0429] 표 1

실험 번호	시약 (1.5 eq)	염기 (3 eq)	용매 (20 상대 부피)	반응 조건	최종 IPC, 면적% 생성물	LLL/LLD 에피머 비율
1	HATU	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0 °C, 20 상대 부피	65.2	56.9/43.1
2	TBTU	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0 °C, 20 상대 부피	45.3	52.7/47.3
3	T3P	NMM	EtOAc/DCM	실온, 10 상대 부피	93.0	56.3/43.7
4	T3P	NMM	EtOAc/DCM	0 °C, 20 상대 부피	75.9	59.5/40.5

[0430]

5	T3P	피리딘	EtOAc/DCM	0 ℃, 20 상대 부피	69.9	61.0/39.0
6	HATU	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	64.8	57.1/42.9
7	TBTU	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	41.8	52.3/43.7
8	EDCI/HOBt	-	DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	59.2	57.1/42.9
9	EDCI/HOAt	-	DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	90.3	87.0/13.0
10	DIC/HOBt	-	DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	72.5	83.6/16.4
11	DIC/HOAt	-	DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	88.2	97.7/2.3
12	EDCI/Oxyma		DCM	0 ℃ 10 분-실온, 20 상대 부피	40.4	71.3/28.7
13	PyBroP	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	매우 적은 생성물이 형성됨	
14	TOTT	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	76.9	69.9/30.1
15	DMTMM	NMM	DCM/DMF 3/1	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	54.9	63.4/36.6
16	BOP-C1	NMM	DCM/DMF 3/1	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	29.5	54.3/45.7

[0431]

17	DIC/HODhat		DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	77.7	98.9/1.1
18	DIC/HOSu	-	DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	매우 적은 생성물이 형성됨	
19	DIC/Oxyma	-	DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	77.1	78.2/21.8
20	DIC/2- 히드록시피리 딘	-	DCM/DMF	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	51.9	57/43
21	DIC/HOBt	피리딘	DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	65.6	87.3/16.6
22	DIC/HOBt	피리딘	DMF	0 ℃ 10분-실온, 20 상대 부피	29.7	48.5/51.5 (간접 피크)
23	COMU	DIPEA	DMF	0 ℃ 10분-실온, 20 상대 부피	80.0	58.3/41.7
24	DIC/6-C1-HOBt	-	DCM	0 ℃ 1시간-실온, 20 상대 부피	72.9	91.2/8.8

[0432]

[0433]

실시예 7

[0434]

tert-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-아미노-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(Va)

[0435]

실시예 5의 DMSO 중 *tert*-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-[[[(2S)-5-

(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트의 용액(IVa, 2.43 kg, 334.2 mmol)을 반응기에 채웠다. N-아세틸-시스테인(71.0 g, 435.1 mmol, 1.3 eq.)을 첨가하고 첨가 끝때기를 DMSO(100 g)으로 행구었다. *tert*-아밀아민(75.8 g, 869.0 mmol, 2.6 eq.)을 첨가하고(약간 발열) 첨가 끝때기를 DMSO(85 g)로 행구었다. 반응 혼합물을 19-21℃에서 90 분 동안 교반하고 T=< 22 ℃(발열)을 유지하면서 물(680 g) 중 아세트산(52.18 g, 869.0 mmol, 2.6 eq.)의 용액을 적가했다. 온도를 =< 25 ℃로 유지하며 쿨링된 반응 혼합물을 물(2.91 kg) 및 *tert*-부틸 메틸 에테르(2.0 kg) 중 KHC₃(87.0 g, 869.0 mmol, 2.6 eq.)의 용액에 첨가했다. 30 분 교반 후, 상을 분리했다. 유기층을 물(2.84 kg) 중 K₂CO₃(92.4 g, 668.5 mmol, 2.0 eq.)의 용액 및 물(1.7 kg)로 세척했다. 유기상을 감압하에 870 mL의 부피로 농축했다. 톨루엔(865 g)을 첨가하고 용액을 870 mL로 농축하고 톨루엔(216.2 g)으로 희석했다. 용액(31.86% w/w)의 분석을 기준으로 한 수율은 93.6%였다. 카이랄 순도 (방법 B; % a/a): LLL: 97.42%; LLD: n.d.; LDL: 2.58%; DLL: n.d.

[0436] 실시예 8

[0437] *tert*-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-아미노-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(Va)의 대안적 제조

[0438] 반응 용기를 실온에서 Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-N(Me)-Trp(Boc)-OAlI(IVa, 177.2 g, 173.2 mmol) 및 1093 mL DMSO의 용액으로 채웠다. N-아세틸-시스테인(36.7 g, 1.3 eq.)을 첨가하고 끝때기를 DMSO(100 mL)로 행구었다. 고체가 완전히 용해될 때까지 반응 혼합물을 교반했다. DMSO(47 mL) 중 *tert*-부틸아민(32.9 g, 2.6 eq.)의 용액을 온도를 18-22 ℃로 유지하면서 30-60 분에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 18 - 22 ℃에서 90 분 동안 교반했다. *tert*-부틸 메틸 에테르(1400 mL)를 첨가했다. 혼합물을 10-15 ℃로 냉각했다. 온도를 20 ℃ 미만으로 유지하면서 물(354 mL) 중 아세트산(27.1 g, 2.6 eq.)의 용액을 적가했다. 쿨링된 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고 온도를 20 ℃ 미만으로 유지하면서 물(1220 mL) 중 중탄산 칼륨(38.0 g, 2.2 eq.)의 용액을 첨가했다. 30 분 교반 후, 상을 분리했다. 유기층을 물(1452 mL) 중 탄산 칼륨(47.6 g, 2.0 eq.)의 용액으로 세척한 다음, 물(708 mL)로 세척했다. 유기층을 MgSO₄(104 g)로 건조했다. 고체를 여과하고 *tert*-부틸 메틸 에테르(138 mL)로 세척했다. 여액을 약 2.0 부피로 농축했다. 잔류물을 *tert*-부틸 메틸 에테르(416 mL)로 희석하고 *n*-헵탄(416 mL)을 첨가했다 (= 용액 A). 용액을 0-5 ℃로 냉각했다. *tert*-부틸 메틸 에테르(138.5 mL) 중 인산(85%, 8.45 g, 0.43 eq.)의 용액을 5-10 ℃에서 제조하고 0-5 ℃로 냉각했다. 온도를 0-5 ℃로 유지하면서 (약 1-1.5 시간) 인산 용액을 용액 A에 첨가했다. 현탁액을 0-5 ℃에서 추가 두 시간 동안 교반했다. 차가운 *n*-헵탄(3050 mL)을 천천히 첨가하고 교반을 0-5 ℃에서 1 시간 동안 계속했다. 침전물을 여과하고, 차가운 *n*-헵탄(277 mL)으로 세척하고 감압하에 25 ℃에서 건조하여 Orn(Boc)-Lys(Boc)-N(Me)-Trp(Boc)-OAlI 헤미포스페이트(Va)를 황색을 띠는 고체(112.0 g, 두 단계에 걸쳐 76.2%)로 얻었다.

[0439] 실시예 9

[0440] *tert*-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[3-브로모-2-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)메틸]페닐]설파닐-3-피리딜]메틸아미노]-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(VIIa)

[0441] 톨루엔(447.3 g, 656.3g 용액)에 용해된 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-아미노-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-케토-프로필]인돌-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르(Va, 209 g, 260.9 mmol, 1.0 eq.)를 반응 용기에 채우고 용액을 톨루엔(1.11 kg, 1.28 L.)으로 희석하여 황색 투명 용액을 얻었다. N-[2-브로모-6-[(3-포르밀-2-피리딜)티오]벤질]카르바산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르(142.32 g, 260.9 mmol, 1 eq.)를 실온에서 첨가하고 첨가 끝때기를 톨루엔(144.52 mL)으로 행구었다. 이는 밝은 황색 현탁액을 제공했다. 아세트산(34.47 g, 574.05 mmol, 2.2 eq.)을 실온에서 첨가하고 끝때기를 톨루엔(24.12 mL)으로 행구었다. Ti =45-50℃ 및 100-150 mbar에서, 836 mL 톨루엔을 약 2 시간에 걸쳐 증류 제거했다 (공비 물 제거). 45 ℃ 부근에서 현탁액이 용액으로 변한다. 아세트산(15.67 g, 260.9 mmol, 1.0 eq.)을 실온에서 첨가하고, 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(110.6 g, 521.86 mmol, 2.0 eq.)를 첨가했다. 첨가 끝때기를 톨루엔(836 mL)으로 행구었다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 중탄산 나트륨(131.52 g, 1565.58 mmol, 6 eq) 및 물(1.92 L)의 용액에

15 분에 걸쳐 첨가했다. 첨가 동안, 가스 발생 및 발포가 관찰되었다. 추출 혼합물을 50℃로 가열하고 40 분 동안 교반한 다음(가스 발생 및 발포; pH = 7), 교반하지 않고 실온에서 하룻밤 동안 유지했다. 층을 분리했다. 유기층을 물(1.28 L)로 세척했다. 유기상을 감압하에 농축하고 고진공하에 40 ℃에서 4 시간 동안 건조하여 표제 화합물 VIIa(371 g)를 황색 폼으로 얻었다. 수율은 다음 단계에 대해 100%로 간주되었다.

[0442] **실시예 10**

[0443] (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(아미노메틸)-3-브로모-페닐]설파닐-3-피리딜]메틸아미노]-5-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-(1-tert-부톡시카르보닐인돌-3-일)프로판산(IXa)

[0444] 아세트니트릴(1.1 L) 중 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[3-브로모-2-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)메틸]페닐]티오]-3-피리딜]메틸아미노]-5-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-케토-프로필]인돌-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(VIIa, 347.15 g, 0.261 mol,)를 반응 용기에 채웠다. 디에틸아민(95.42 g, 1.3 mol, 5.0 eq.)을 실온에서 첨가하고 첨가 끝때기를 아세트니트릴(28 mL)로 행구었다. 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)(1.51 g, 0.001 mol, 0.005 eq.)을 실온에서 첨가하고(약간 발열) 첨가 끝때기를 아세트니트릴(68 mL)로 행구었다. 반응 혼합물을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. N-아세틸-시스테인(51.1 g, 0.313 mol, 1.2 eq.)을 첨가하고, 첨가 끝때기를 아세트니트릴(435.1 mL)로 행구하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2.5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 추가로 교반했다. 디시클로헥실아민(61.51 g, 0.339 mol, 1.3 eq.)을 첨가하고 첨가 끝때기를 아세트니트릴(28 mL)로 행구었다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반했다 (약 10 분 후 용액이 현탁액으로 변한다). Ti 최대 35 ℃ / 180-160 mbar 및 일정 부피 아세트니트릴(2.26 L)에서, 공비 증류에 의해 디에틸아민을 제거했다. 반응 혼합물을 여과하고, 반응기 및 필터 케이크를 아세트니트릴(1.1 L)로 세척했다. 여액을 감압하에 40℃에서 증발시키고 잔류물을 고진공하에 2 시간 동안 건조했다.

[0445] **실시예 11**

[0446] (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(아미노메틸)-3-브로모-페닐]설파닐-3-피리딜]메틸아미노]-5-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-(1-tert-부톡시카르보닐인돌-3-일)프로판산(IXa)의 대안적 제조

[0447] 미정제 tert-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[3-브로모-2-[(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)메틸]페닐]설파닐-3-피리딜]메틸아미노]-5-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(VIIa, 43.6 g, 31.2 mmol)를 아세트니트릴(211.6 g)에 용해했다. 용액을 감압하에 100-110 mL의 부피로 농축하고 아세트니트릴(218.0 g)로 희석했다. 디에틸아민(22.8 g, 10.0 eq.)을 첨가하고 첨가 끝때기를 아세트니트릴(4.2 g)로 행구었다. 팔라듐 테트라키스(트리페닐포스핀)(180.4 mg, 0.005 eq.)를 첨가하고 끝때기를 아세트니트릴(2.1 g)로 행구었다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. N-아세틸-시스테인(6.1 g, 1.2 eq.)을 첨가했다. 끝때기를 아세트니트릴(4.2 g)로 행구하고 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 디시클로헥실아민(7.4 g, 1.3 eq.)을 첨가하고 이송 라인을 아세트니트릴(4.2 g)로 행구었다. 반응 혼합물을 아세트니트릴(218.0 g)을 첨가하면서 일정한 부피로 45 ℃에서 감압하에 증류시켰다. 형성된 현탁액을 실온으로 냉각하고 1 시간 동안 실온에서 교반하고, 3 시간에 걸쳐 0 ℃로 냉각하고 0℃에서 10 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, 차가운 아세트니트릴(54.5 g)로 세척하고 여액을 감압하에 증발시키고 고진공하에 건조했다. 잔류물을 그대로 사용하고 다음 단계에서 100% 수율로 가정했다.

[0448] **실시예 12**

[0449] tert-부틸 3-[[[(11S, 14S, 17S)-22-브로모-14-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)부틸]-11-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로필]-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타아자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사a-1(25),3,5,7,21,23-헥사엔-17-일]메틸]인돌-1-카르복실레이트(Ia)

[0450] 1-히드록시벤조트리아졸 수화물(79.92 g, 0.522 mol, 4.0 eq.), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염(100.05 g, 0.522 mol, 4.0 eq.) 및 디클로로메탄(1.07 L)을 실온에서 반응기에 채웠다 (흡열 Ti 13 ℃). 현탁액은 서서히 용액을 형성했다. 디클로로메탄(695 mL) 중 (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(아미노메틸)-3-브로모-페닐]티오]-3-피리딜]메틸아미노]-5-(tert-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(tert-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-(1-tert-부톡시카르보닐인돌-3-일)프로피온산(IXa, 139.36 g,

0.130 mol.)의 용액을 실온에서 4 시간 내에 첨가했다. 첨가 끝때기를 디클로로메탄(92.8 mL)으로 행구었다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 30 분 동안 교반했다. 물(670.0 mL) 중 중탄산 나트륨(48.95 g, 0.583 mol, 4.47 eq.)의 용액을 30 분 이내에 첨가했고 (가스 발생) 교반을 30 내지 40 분 동안 계속했다. 상을 분리했다. 유기층을 물(670.0 mL) 중 중탄산 나트륨(48.95 g, 0.583 mol, 4.47 eq.)의 용액으로 두 번 세척한 다음, 물(670.0 mL)로 세척했다. 유기상을 25-35 °C/700-600 mbar에서 479 mL의 부피로 농축했다. 증류 중에 결정이 침전되기 시작했다. 일정 부피 및 48-52 °C/600-300 mbar에서 용매를 에틸 아세테이트(1.1 L)로 교체했다. 얻은 미세 현탁액을 실온으로 30 분 이내에 냉각하고 추가 한 시간 동안 실온에서 교반했다. n-헵탄(349.15 mL)을 60 분 이내에 첨가하고 현탁액을 하룻밤 동안 실온에서 교반했다. 침전물을 여과하고 필터 케이크를 에틸 아세테이트(157.3 mL) 및 n-헵탄(157.3 mL)의 혼합물로 세척했다. 분말을 50 °C에서 고진공하에 건조하여 표제 화합물 **Ia**(92.8 g, 67.7%)를 베이지색 분말로 얻었다. *카이랄 순도 (방법 C; % a/a):* 0.02% DLL; 99.18% LLL; 0.52% LDL; 0.29% LLD.

[0451] 이 생성물을 추가로 정제했다: 얻은 화합물 **Ia**(90.63g)를 실온에서 디클로로메탄(406 mL)에 용해하고 숯 패드에 서 여과했다. 필터를 디클로로메탄(362 mL)으로 세척했다. 여액을 감압하에 447 mL의 부피로 농축했다. 에틸 아세테이트(555 mL)를 첨가하고 용매를 일정 부피(1002 mL)에서 감압하에 32 - 65 °C의 내부 온도에서 에틸 아세테이트(1590 mL)로 교환했다. 에틸 아세테이트(394 mL)를 감압하에 60-65°C에서 증류했다. 주황갈색 현탁액을 실온(0.15K/분)으로 천천히 냉각하고 16 시간 동안 숙성시켰다. n-헵탄(203 mL)을 45 분 이내에 첨가하고 현탁액을 두 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트(270 mL) 및 n-헵탄(89 mL)의 혼합물로 세척하고 (두 번으로, 느린 여과) 고진공하에 60 °C에서 건조하여 **Ia**(62.26 g, 61%)를 백색 분말로 얻었다. *카이랄 순도 (방법 C; % a/a):* 100%

[0452] **실시예 13**

[0453] *tert*-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-아미노-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(**Va**)

[0454] MeCN(210 mL) 중 *tert*-부틸 3-[(2S)-3-알릴옥시-2-[[[(2S)-6-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-[[[(2S)-5-(*tert*-부톡시카르보닐아미노)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)펜타노일]아미노]헥사노일]-메틸-아미노]-3-옥소-프로필]인돌-1-카르복실레이트(**IVa**, 19.5 g, 19.1 mmol, 1 eq.)의 용액을 반응기에 채웠다. *tert*-아밀아민(5.32 g, 61 mmol, 3.2 eq.) 및 MeCN(15 mL) 중 N-아세틸-시스테인(4.04 g, 24.8 mmol, 1.3 eq.) 및 (DBF-N-아세틸시스테인 첨가생성물 t아밀아민 염의) 중자 결정의 현탁액을 채웠다. 첨가 끝때기를 MeCN(15 mL)을 사용하여 반응기 내로 세척했다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 (IPC: 대부분 탈보호됨) 그다음 7 시간 동안 50°C에서 교반했다 (완전한 탈보호 및 대부분 N-아세틸-시스테인-DBF 첨가생성물). 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 여과하여 대부분의 N-아세틸-시스테인-DBF 첨가생성물을 제거했다. 필터 케이크를 MeCN(100 mL)으로 세척했다. 여액을 감압하에(50°C 300-60 mbar) 농축했다. 잔류물을 Me-THF(250 mL)에 재용해하고 물(225 g) 중 K₂CO₃(25 g)의 용액 및 물(200 mL) 중 NaCl(28 g)의 용액으로 순차적으로 두 번 세척했다. 용액을 감압하에 농축 건조하여 (50°C, 350-15 mbar) 생성물(오일로서 14.8g)을 97% 미정제 수율(230 nm에서 LC에 의해 85a%)로 얻었다.