



등록특허 10-2151082



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년09월03일  
(11) 등록번호 10-2151082  
(24) 등록일자 2020년08월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 213/26* (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01) *C07D 401/06* (2006.01)  
*C07D 405/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 213/26* (2013.01)  
*A61K 31/41* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7025607
- (22) 출원일자(국제) 2015년03월19일  
심사청구일자 2020년02월19일
- (85) 번역문제출일자 2016년09월13일
- (65) 공개번호 10-2016-0138012
- (43) 공개일자 2016년12월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/021491
- (87) 국제공개번호 WO 2015/143172  
국제공개일자 2015년09월24일
- (30) 우선권주장  
61/955,615 2014년03월19일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현  
WO2013110002 A1  
WO2013109998 A1  
WO2011133875 A2  
WO2012177608 A1

(73) 특허권자  
더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카, 애즈 리  
프리젠테드 바이 더 시크리터리, 디파트먼트 오  
브 헬쓰 앤드 휴먼 서비스  
미국 메릴랜드 20852-3804 롤빌 스위트 325 이그  
제큐티브 불러바드 6011  
마이코비아 파마슈티컬즈, 인코포레이티드  
미국, 27703 노스캐롤라이나, 더럼, 스위트 300,  
эм페리 블러바드 4505

(72) 발명자  
혹스트라, 윌리엄, 제이.  
미국, 27707 노스캐롤라이나, 더럼, 트래비소 플  
레이스 7  
에이츠, 크리스토퍼, 웬.  
미국, 27614 노스캘로라이나, 롤리, 더필드 드라  
이브 6201  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
특허법인이지

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 항진균 화합물 제조방법

**(57) 요 약**

본 발명은 항진균제로써 유용한 화합물 1의 제조방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화합물 1 및 이의 치환된 유도체의 새로운 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/4439* (2013.01)

*C07D 401/06* (2013.01)

*C07D 405/06* (2013.01)

(72) 발명자

**벵케, 마크**

미국, 20837 메릴랜드, 풀스빌, 화이츠 페리 로드  
20300

**아리마다노브, 아사프**

미국, 20852 메릴랜드, 노스 베데스다, 아파트  
718, 터커맨 레인 5405

**데이비드, 스콧, 에이.**

미국, 44046 오하이오, 헨츠버그, 헨트 로드 11995

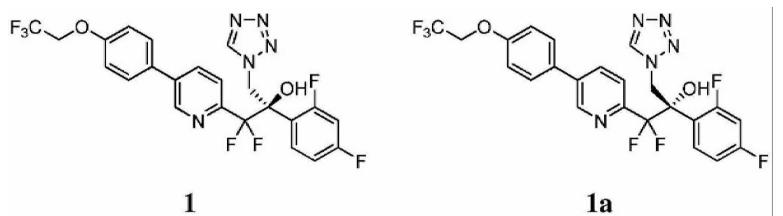
**프라이, 더글라스, 프랭클린**

미국, 오하이오, 유클리드, 130 이. 212 스트리트

## 명세서

## 청구범위

## 청구항 1

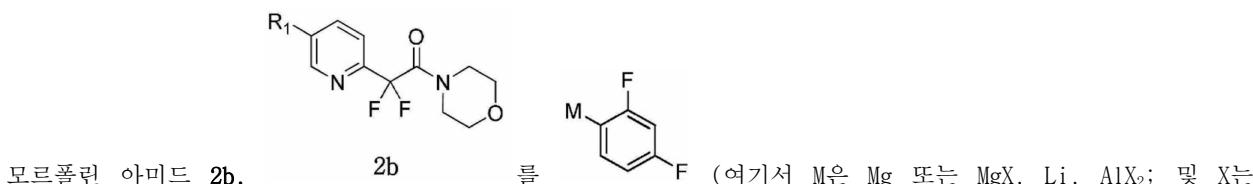


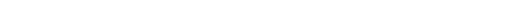
하기 단계를 포함하는 화합물 1 또는 1a.

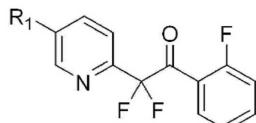
1

1a

### 또는 이의 혼합물의 제조 방법:



모르폴린 아미드 2b, 2b 를  (여기서 M은 Mg 또는 MgX, Li, AlX<sub>2</sub>; 및 X는 할로겐, 알킬, 또는 아릴)와 반응시키는 단계; 및



상기 반응의 생성물 케톤 3,  F 을 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물로 전환하는 단계;

여기서  $R_1$ 는 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ - $O$ -알킬,  $-O(C=O)$ - $O$ , 치환된 알킬,  $-O(C=O)$ - $O$ -아릴,  $-O(C=O)$ - $O$ -치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴임.

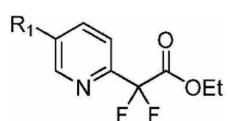
## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

M은 Mg 또는 MgX, 및 X는 할로겐인, 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,



에스테르 2

2

를 모르풀린과 반응시켜 모르풀린 아미드 2b

$$\text{R}_1-\text{C}_6\text{H}_3\text{N}-\text{C}(\text{F}_2)(\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)\text{O}$$

2b

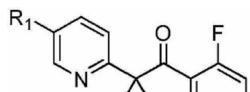
를 수들하

## 는 단계로

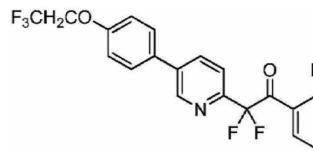
여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)-O$ -알킬,  $-O(C=O)-O$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)-O$ -아릴,  $-O(C=O)-O$ -치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴인 단계;를 더 포함하는 방법.

## 청구항 4

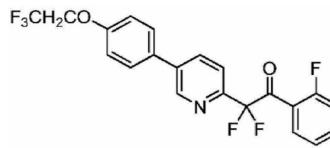
제 1 항에 있어서,



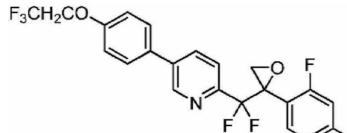
여기서 상기 전환하는 단계는 케톤 3,



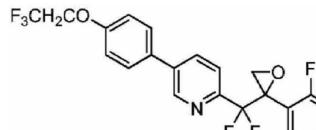
를 제공하는 단계를 포함하고; 및



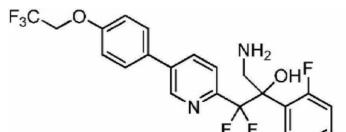
(i) 아릴-페리딘 1-4,



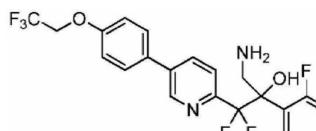
여기서 반응 (i)의 생성물은 에폭시드 5,



(ii) 에폭시드 5,

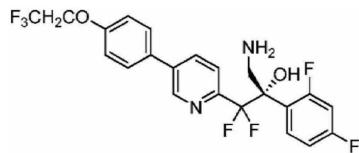
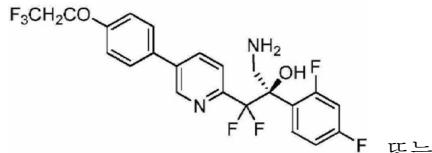


여기서 반응 (ii)의 생성물은 아미노-알콜 ±1-6,

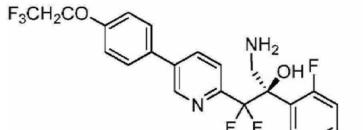


(iii) 아미노-알콜 ±1-6,

여기서 상기 (iii)의 풍부화한 생성물은 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*,



또는 이의 혼합물인, 단계; 및



(iv) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*,



또는 이의 혼합물에 테트라졸을 형성하는 반응을 수행하는 단계로,



여기서 반응 (iv)의 생성물은 화합물 1 또는 1a,

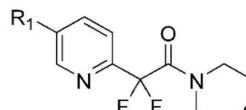


또는 이의 혼합물인, 단계;를 더 포함하고,

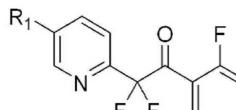
여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)-O$ -알킬,  $-O(C=O)-O$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)-O$ -아릴,  $-O(C=O)-O$ -치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴인, 방법.

## 청구항 5

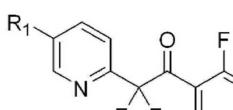
제 1 항에 있어서,



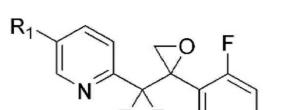
(i) 모르폴린 아미드 2b,



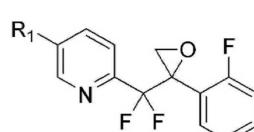
여기서 반응(i)의 생성물은 케톤 3,



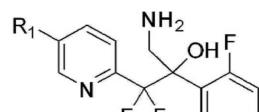
(ii) 케톤 3,



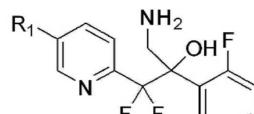
여기서 반응 (ii)의 생성물은 에폭시드 4,



(iii) 에폭시드 4,



여기서 반응 (iii)의 생성물은 아미노-알콜  $\pm$ 4b,

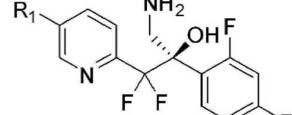


(iv) 아미노-알콜 ±4b,

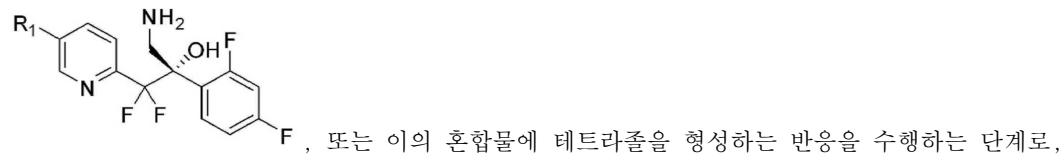
여기서 반응 (iv)의 풍부화한 생성물은 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c,



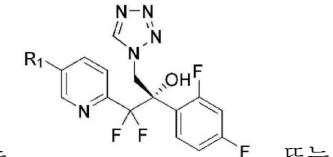
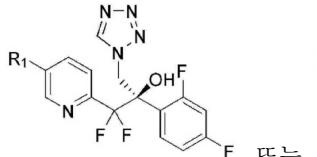
또는 이의 혼합물인, 단계;



(v) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c,

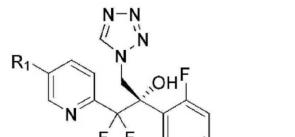
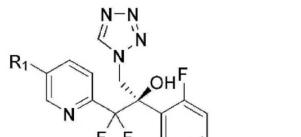


또는 이의 혼합물에 테트라졸을 형성하는 반응을 수행하는 단계로,



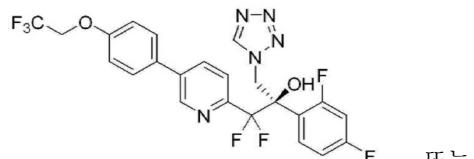
여기서 상기 반응 (v)의 생성물은 테트라졸 6 또는 6a,

이의 혼합물인, 단계; 및

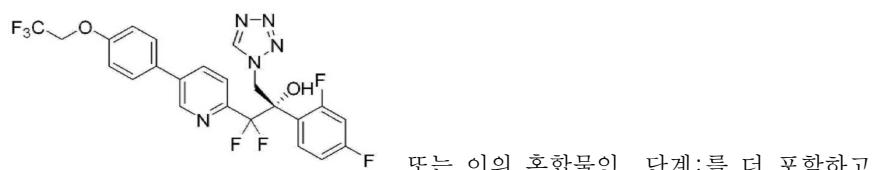


(vi) 테트라졸 6 또는 6a,

반응을 수행하는 단계로,

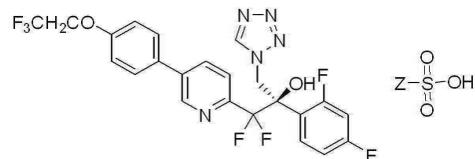


여기서 반응 (vi)의 생성물은 화합물 1 또는 1a,

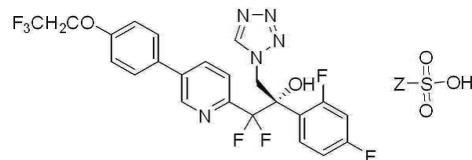


또는 이의 혼합물인, 단계;를 더 포함하고,

여기서 각 R1는 독립적으로 할로, -0(C=0)-알킬, -0(C=0)-치환된 알킬, -0(C=0)-아릴, -0(C=0)-치환된 아릴, -0(C=0)-0-알킬, -0(C=0)-0-치환된 알킬, -0(C=0)-0-아릴, -0(C=0)-0-치환된 아릴, -0(SO2)-알킬, -0(SO2)-치환된 알킬, -0(SO2)-아릴, 또는 -0(SO2)-치환된 아릴인, 방법.

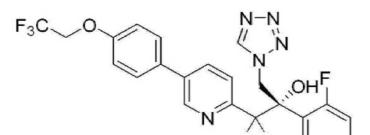
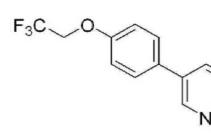


하기 단계를 포함하는 화학식 IX 또는 IXa의 화합물,



, 또는 이의 혼합물의 제조 방법:

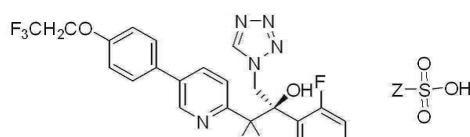
(i) 제5항의 방법에 따라, 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물을 준비하는 단계;



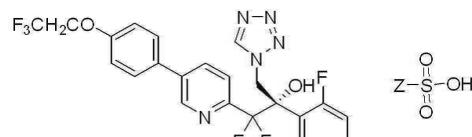
(ii) 화합물 1 또는 1a,

혼합물, 술폰산  $\text{Z}-\text{S}-\text{OH}$ , 및 결정화 용매 또는 결정화 용매 혼합물을 혼합하는 단계;

(iii) 상기 단계 (ii)로부터의 혼합물을 결정화 조용매 또는 결정화 조용매 혼합물로 희석하는 단계; 및



(iv) 화학식 IX 또는 IXa의 화합물,



을 분리하는 단계로,

여기서 각 Z는 독립적으로 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 또는 치환된 알킬인, 단계.

### 청구항 7

제 6 항에 있어서,

Z는 페닐, *p*-톨릴, 메틸, 또는 에틸인, 방법.

### 청구항 8

제 6 항에 있어서,

상기 결정화 용매 또는 결정화 용매 혼합물은 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 에탄올, 메탄올, 또는 아세토니트릴, 또는 이의 혼합물인, 방법.

### 청구항 9

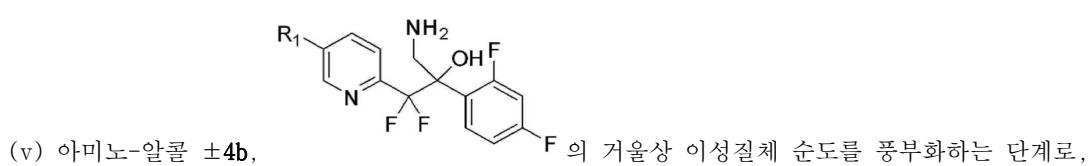
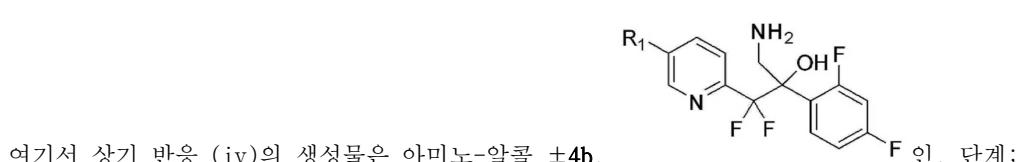
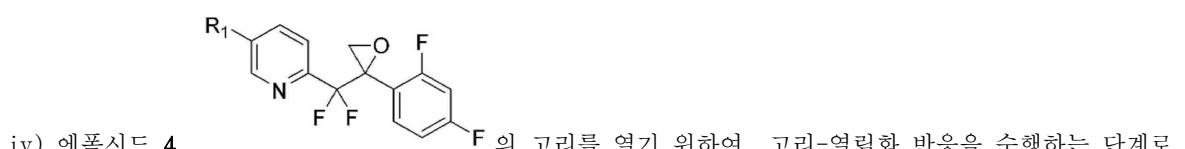
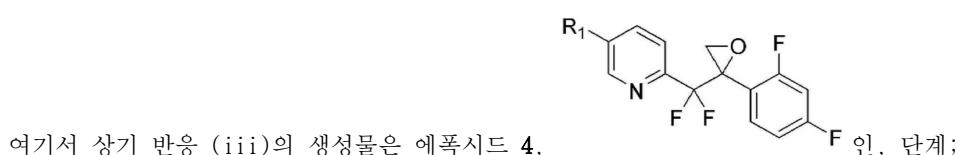
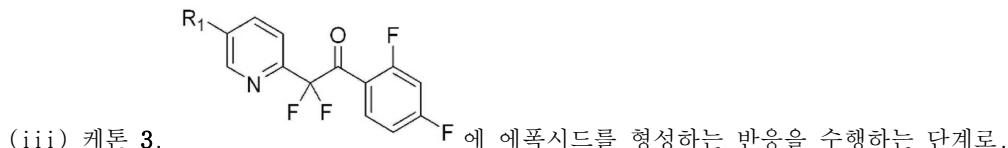
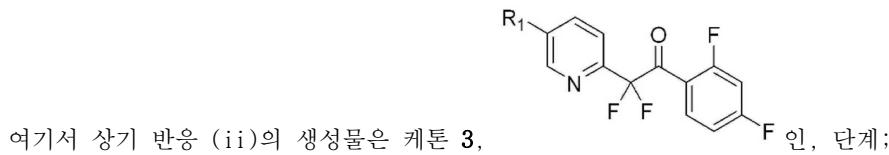
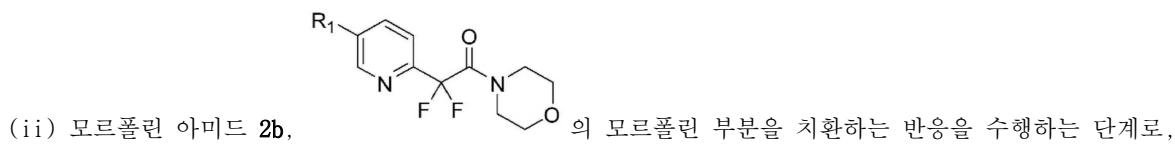
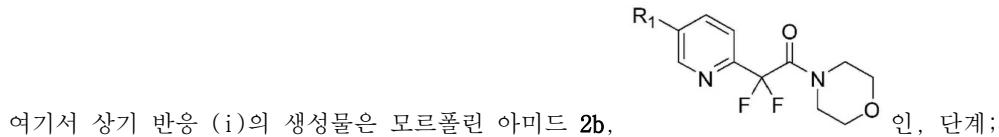
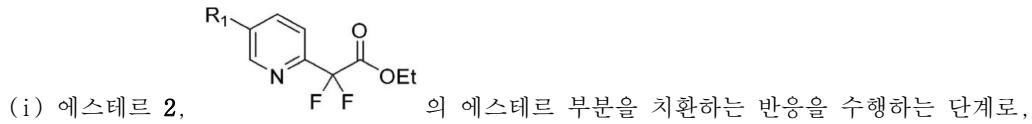
제 6 항에 있어서,

상기 결정화 조용매 또는 결정화 조용매 혼합물은 펜탄, 메틸 *tert*-부틸에테르, 헥산, 헵탄, 또는 툴루엔, 또는

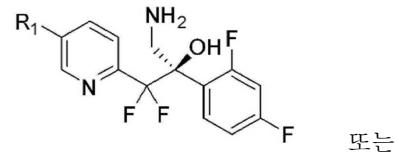
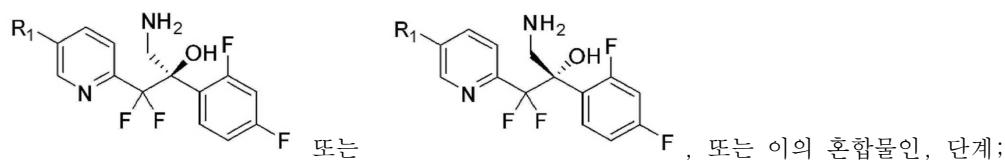
이의 혼합물인, 방법.

### 청구항 10

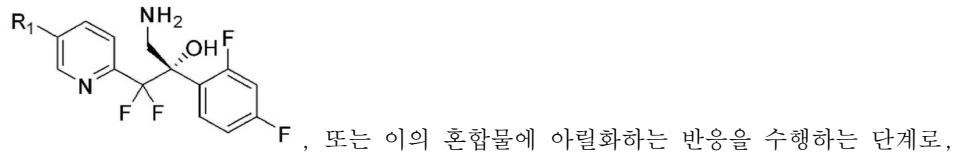
제 1 항에 있어서,



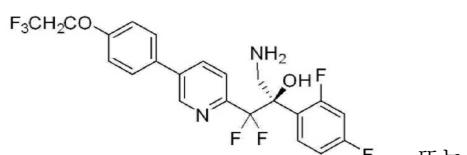
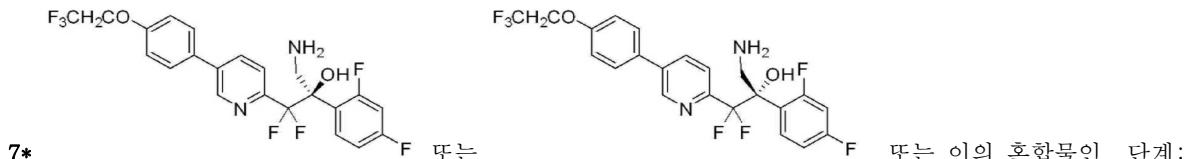
여기서 상기 반응 (v)의 풍부화한 생성물은 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c:



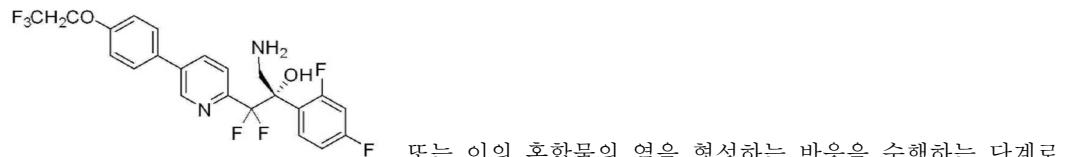
(vi) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 **4b** 또는 **4c**,



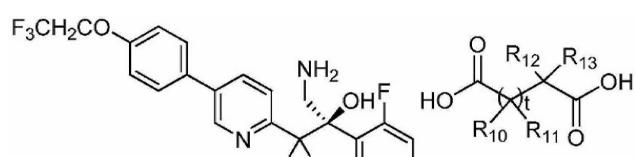
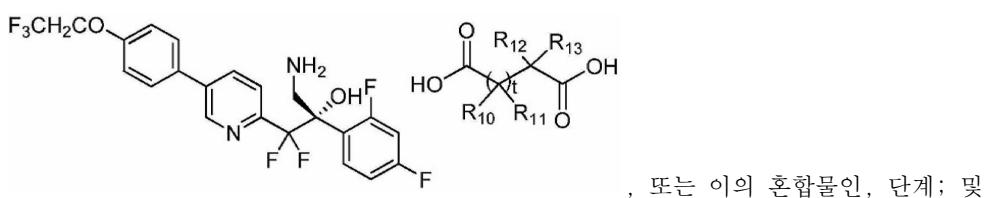
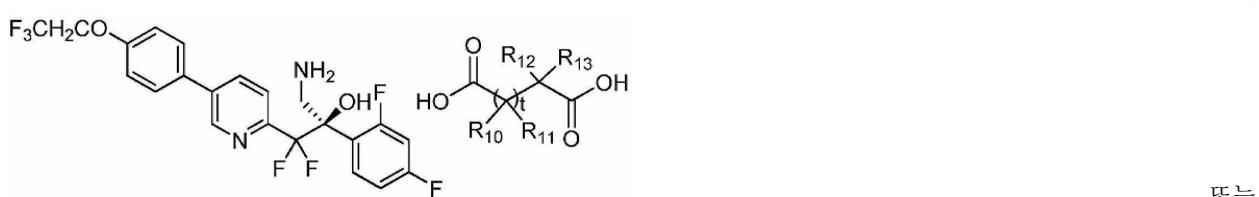
여기서 상기 반응 (vi)의 생성물은 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 **1-6\*** 또는 **1-**



(vii) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 **1-6\*** 또는 **1-7\***,

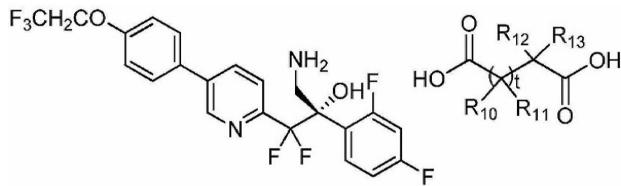


여기서 상기 반응 (vii)의 생성물은 화합물 **XI** 또는 **Xia**,



(viii) **XI** 또는 **Xia**,

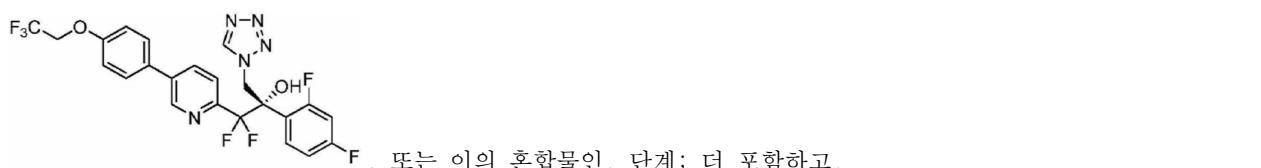
또는



, 또는 이의 혼합물에 테트라졸을 형성하는 반응을 수행하는 단계로,



여기서 반응 (viii)의 생성물은 화합물 1 또는 1a, 또는



, 또는 이의 혼합물인, 단계; 더 포함하고,

여기서 각 R<sub>1</sub>는 독립적으로 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-O-알킬, -O(C=O)-O-치환된 알킬, -O(C=O)-O-아릴, -O(C=O)-O-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴인, 방법.

### 청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 염은 말레산염, 말론산염, 숙신산염, 푸마르산염, 말산염, 타르타르산염, 디벤조일타르타르산염, 디-p-톨루일타르타르산염, 및 만넬산염으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 12

제 10 항에 있어서,

상기 염은 타르타르산염, 디-p-톨루일타르타르산염, 또는 말산염인, 방법.

### 청구항 13

제 10 항에 있어서,

상기 염은 L-타르타르산염 또는 D-말산염인, 방법.

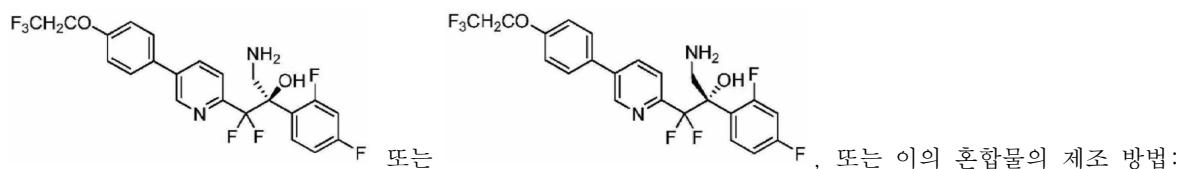
### 청구항 14

제 10 항에 있어서,

상기 염은 L-타르타르산염인, 방법.

### 청구항 15

하기 단계를 포함하는 거울상 이성질체 풍부 아미노-알콜 화합물 1-6\* 또는 1-7\*,



또는 이의 혼합물의 제조 방법:

(i) 에스테르 **2**,

을 모르폴린과 반응시켜, 모르풀린 아미드 **2b**,

생산하는 단계;

(ii) 모르풀린 아미드 **2b**,

의 모르풀린 부분을 치환하여, 케톤 **3**,

을 생산하는 단계,

(iii) 케톤 **3**,

을 트리메틸실록소늄 아이오디드 (TMSI)과 반응시켜, 에폭시드 **4**

를 생산하는 단계;

(iv) 에폭시드 **4**,

를 암모니아와 고리-열립화하여, 아미노-알콜 ±4b,

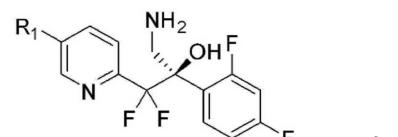
를 생산하는 단계;

(v) 아미노-알콜 ±4b,

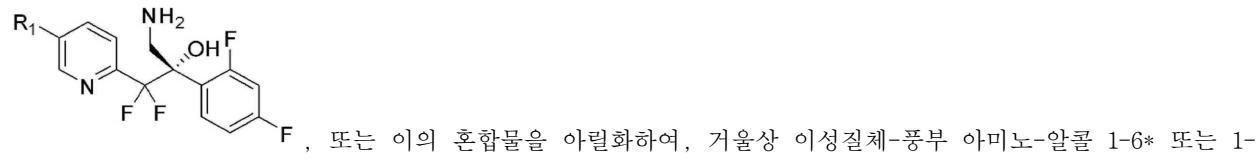
의 거울상 이성질체 순도를 풍부화하여, 거울상 이성질체-풍

부 아미노-알콜 4b 또는 4c:

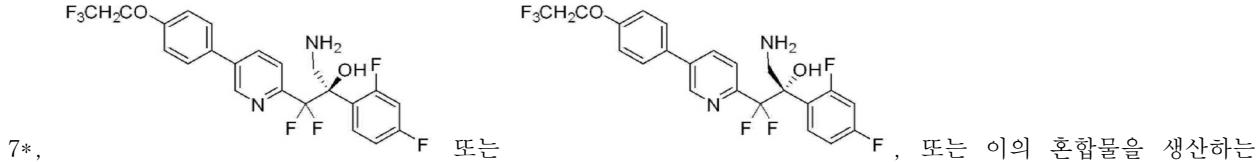
또는 이의 혼합물을 생산하는 단계; 및



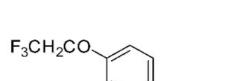
(vi) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c, 또는



, 또는 이의 혼합물을 아릴화하여, 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-



, 또는 이의 혼합물을 생산하는 단계;

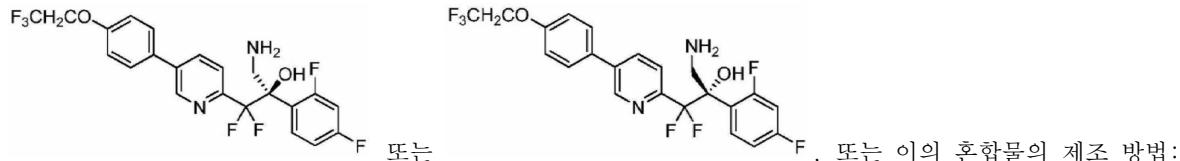


여기서 각 R1은 독립적으로 할로 또는

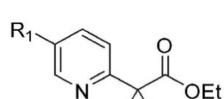
임.

### 청구항 16

하기 단계를 포함하는 거울상 이성질체 풍부 아미노-알콜 화합물 1-6\* 또는 1-7\*,



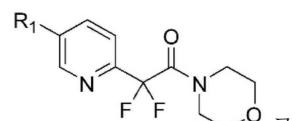
, 또는 이의 혼합물의 제조 방법:



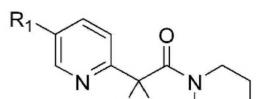
(i) 에스테르 2,

를 모르폴린과 반응시켜, 모르폴린 아미드 2b,

생산하는 단계;



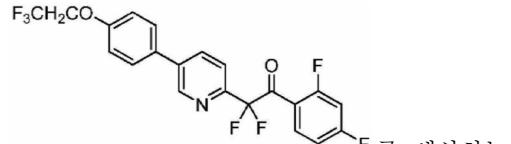
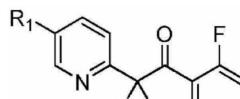
(ii) 모르폴린 아미드 2b,



의 모르폴린 부분을 치환하여, 케톤 3,

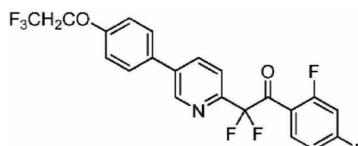


을 생산하는 단계;

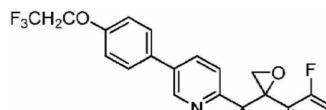


(iii) 케톤 3, 을 아릴화하여, 케톤 1-4

단계;

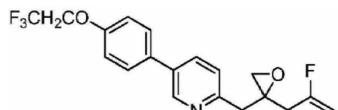


(iii) 케톤 1-4



5, 를 생산하는 단계;

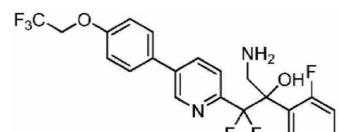
(iv) 에폭시드 5,



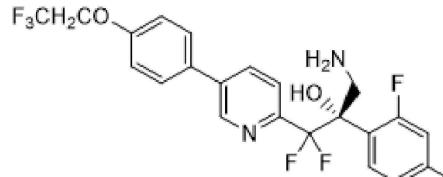
5, 를 암모니아와 고리-열림화하여, 아미노-알콜 ± 1-6,

F<sub>3</sub>C-O- 를 생산하는 단계;

(v) 아미노-알콜 ± 1-6,



체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*,

F<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO- 또는 또는

을 생산하는 단계; 및

여기서 각 R<sub>1</sub>은 독립적으로 할로인.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 출원은 2014년 3월 19일에 출원되어 그 내용의 전체가 본원에 참조로서 포함된 미국 가출원 번호 제 61/955,615호의 우선권의 이익을 주장한다.

[0002]

본 발명은 항진균제로써 유용한 화합물 1의 제조방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화합물 1 및 이의 치환된 유도체의 새로운 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

#### 배경 기술

[0003]

생물은 특이적으로 금속을 유입하고, 금속을 세포 내 저장 부위로 수송하며, 및 궁극적으로 사용되는 위치로 수송하는, 엄격하게 조절된 과정에 의해 발달해왔다. 생물학적 시스템 내에서 아연 및 철과 같은 금속의 가장 중요한 기능 중 하나는 금속효소의 활성을 활성화한다는 것이다. 금속효소는 효소 활성화 부위에 금속 이온이 결합하고, 촉매 과정의 일부분으로서 금속을 사용하는 효소이다. 식별된 모든 효소 중 1/3 이상이 금속효소이다.

[0004]

금속효소의 기능은 효소의 활성화 부위 내의 금속 이온의 존재 여부에 크게 의존한다. 활성화 부위 금속 이온에 결합하고 비활성화하는 물질은 효소의 활성을 급격하게 감소시키는 것으로 잘 알려져 있다. 자연계는 동일한 전략을 적용하여 효소적 활성이 불필요한 기간 동안 특정 금속효소의 활성을 감소시킨다. 예를 들어, TIMP 단백질(메탈로프로테아제의 조직 억제제)은 다양한 기질 메탈로프로테아제(matrix metalloprotease) 효소의 활성화 부위 내의 아연 이온에 결합하여, 효소적 활성을 차단한다. 제약 업체는 치료제를 설계하는데 있어 동일한 전략을 사용해왔다. 예를 들어, 아졸 항진균제 플루코나졸 및 보리코나졸은 타겟 효소 라노스테롤 데메틸라아제의 활성 부위에 존재하는 헴(heme) 철에 결합하여 효소를 불활성화하는 1-(1,2,4-트리아졸)기를 포함한다.

[0005]

임상적으로 안전하고 효과적인 금속효소 억제제를 설계함에 있어서, 특정 표적 및 임상적 적응(clinical indication)에 가장 적절한 금속-결합성기(metal-binding group)를 사용하는 것이 중요하다. 만일 약하게 결합하는 금속-결합성 기가 사용될 경우, 효능이 적합하지 않을 수 있다. 반면에, 매우 강하게 결합하는 금속-결합성 기가 사용될 경우, 표적 효소 바이러스 관련된 금속효소에 대한 선택성이 적합하지 않을 수 있다. 최적의 선택성의 결여는 의도치 않은 비표적 금속효소의 억제로 인한 임상적 독성을 야기시킬 수 있다. 상기 임상적 독성의 일 예는, 현재 사용되고 있는 플루코나졸 및 보리코나졸과 같은 아졸 항진균제에 의한 의도치 않은 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4와 같은 인간 약물 대사 효소(human drug metabolizing enzyme)의 억제이다. 상기 비표적 억제는 주로 현재 사용되는 1-(1,2,4-트리아졸)이 CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4의 활성화 부위 내의 철에 무분별하게 결합됨으로써 야기된다고 믿어진다. 다른 예는, 많은 기질 메탈로프로테나아제 억제제의 임상적 시험에서 관찰되는 관절통증이다. 상기 독성은 비표적 활성화 부위 내의 아연에 무분별하게 결합하는 히드록삼산 기에 의한 비표적 금속효소의 억제와 관련되어 있다고 고려된다.

[0006]

따라서, 효능 및 선택성의 보다 나은 균형을 달성할 수 있는 금속-결합성 기의 연구는 여전히 중요한 목표로 남아있고, 장애, 장애 및 이의 증상을 치료 및 예방에 있어 현재 충족되지 않은 요구를 다루기 위한 치료제 및 치

료방법의 실현에 있어서 중요하다. 유사하게, 실험실 및 궁극적으로, 산업적 규모에서의 이러한 치료제의 제조 방법은 요구된다. 금속계 친핵체 (Zn, Zr, Ce, Ti, Mg, Mn, Li)의 아졸-메틸 치환된 케톤으로의 첨가는 보리코나졸의 합성에 영향을 미치고 있다 (M. Butters, *Org. Process Res. Dev.* 2001, 5, 28-36). 유사하게, 광학 활성 아졸-메틸 에폭시드는 라부코나졸의 합성을 위해 전구체 친전자체로 제조되어 왔다 (A. Tsuruoka, *Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46, 623-630). 그럼에도 불구하고, 향상된 효율성 및 선택성을 갖는 방법의 개발은 요구된다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

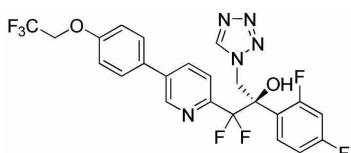
[0007]

본 발명은 1 또는 1a의 제조방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본원의 화합물을 포함할 수 있다.

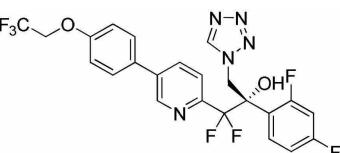
#### 과제의 해결 수단

[0008]

본 발명의 일 측면은 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 복합물 또는 전구약물의 제조방법에 관한 것이다.



(1)



(1a)

[0009]

본 발명의 화합물은 다음의 화합물을 포함하고, 여기서 상기 화합물은 하기 유형 중 하나 이상의 금속과의 화학적 상호작용 및 결합에 의해 적어도 부분적으로 금속효소에 대한 친화력에 의해 식별된다: 시그마 결합, 공유결합, 배위-공유결합, 이온결합, 파이결합, 델타결합 또는 역결합성 상호작용.

[0011]

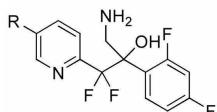
금속-리간드 결합성 상호작용을 평가하는 방법은 참조 문헌 내의 예와 같이, 예를 들어, "Principles of Bioinorganic Chemistry", by Lippard 및 Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions", Basolo 및 Pearson John Wiley & Sons Inc; 2판(1967, 9월); "Biological Inorganic Chemistry", Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008), 본 발명이 속하는 기술분야에 잘 알려져 있다.

[0012]

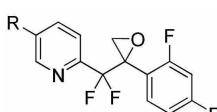
하기의 측면에 있어서, 참조 문헌은 본 발명에 기재된 시약 및 반응 조건을 포함하여 본 발명의 반응식 및 화합물으로 만들어 진다. 다른 측면은, 단일 요소의 실시예(예를 들어, 화합물 또는 전환) 또는 복수 요소의 실시예(예를 들어, 화합물 또는 전환)를 포함하여, 본 발명의 실시예에 기재된 화합물, 시약, 전환 또는 이의 방법(전체 또는 부분)을 포함한다.

[0013]

일 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 II의 화합물을 제공하기 위하여 화학식 I의 화합물을 에폭시드-열림화하는 단계를 포함하는 화학식 II의 화합물의 제조방법을 제공하고,

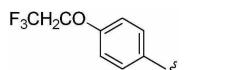


II



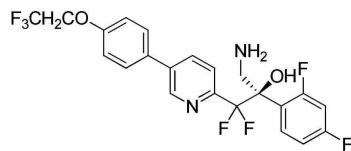
I ;

[0015]

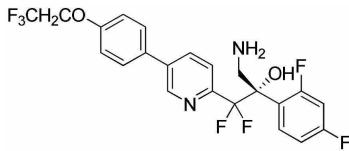


[0016] 여기서 R은 이다.

[0017] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화합물 1-6 또는 1-7, 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 치환된 피리딘 4b 또는 4c, 또는 이의 혼합물을 아릴화하는 단계를 포함하는 아미노-알콜 1-6 또는 1-7, 또는 이의 혼합물의 제조 방법을 제공하고,



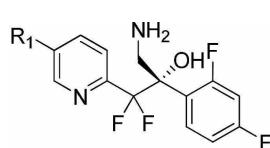
1-6



1-7



4b



또는

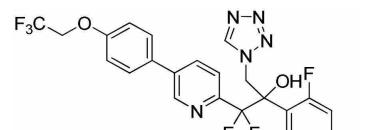
4c

[0019] 여기서 각 R<sub>1</sub>는 독립적으로 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-0-알킬, -O(C=O)-0-치환된 알킬, -O(C=O)-0-아릴, -O(C=O)-0-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이다.

[0021] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은

[0022] (i) 적합한 용매 또는 용매 혼합물에서 거울상 이성질체 화합물 혼합물을 키랄산과 결정화하는 단계, 여기서:

[0023] 상기 적합한 용매 또는 용매 혼합물은 아세토 니트릴, 이소프로판올, 에탄올, 물, 메탄올, 또는 이의 혼합물로부터 선택되고;



[0024] 상기 거울상 이성질체 화합물 혼합물은

포함하고;

[0025] (ii) 거울상 이성질체-풍부 화합물 혼합물을 분리하는 단계;

[0026] (iii) 슬러리화 용매 또는 슬러리화 용매 혼합물에서 상기 거울상 이성질체-풍부 키랄 염 혼합물을 재슬러리화하는 단계; 및

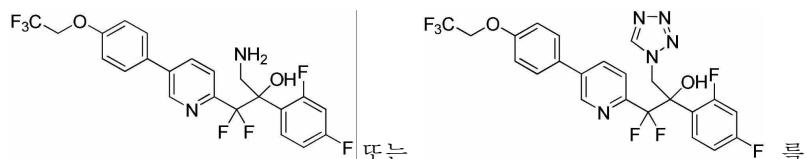
[0027] (iv) 거울상 이성질체-풍부 화합물 혼합물을 제공하기 위하여 상기 거울상 이성질체-풍부 키랄 염 혼합물을 유리-염기화하는 단계

[0028] 를 포함하는 거울상 이성질체 화합물 혼합물의 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 방법을 제공한다.

[0029] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은

[0030] (i) 적합한 용매 또는 용매 혼합물에서 거울상 이성질체 화합물 혼합물을 키랄산과 결정화하는 단계,

[0031] 여기서 상기 적합한 용매 또는 용매 혼합물은 아세토 니트릴, 이소프로판올, 에탄올, 물, 메탄올, 또는 이의 혼합물로부터 선택되고;



[0032] 상기 거울상 이성질체 화합물 혼합물은  
포함하고;

[0033] (ii) 거울상 이성질체-풍부 화합물 혼합물을 분리하는 단계; 및

[0034] (iii) 거울상 이성질체-풍부 화합물 혼합물을 제공하기 위하여 상기 거울상 이성질체-풍부 키랄 염 혼합물을  
유리-염기화하는 단계

[0035] 를 포함하는 거울상 이성질체 화합물 혼합물의 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 방법을 제공한다.

[0036] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 실시예의 키랄산은 타르타르산, 디-벤조일타르타르산, 말산, 캄페산, 캄페술폰  
산, 아스코르브산, 및 디-p-톨루일타르타르산으로 구성된 군으로부터 선택된다.

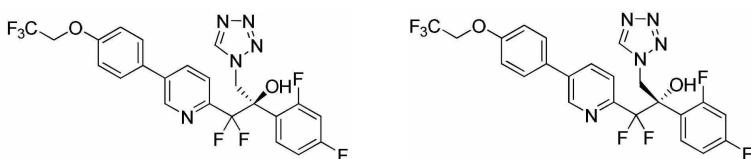
[0037] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 실시예의 적합한 용매 또는 용매 혼합물은 1-프로판올, 1-부탄올, 에틸 아세테  
이트, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 툴루엔, 메틸 *tert*-부틸에테르, 디에틸 에테르, 디클로  
로메탄, 1,4- 디옥산, 1,2- 디메톡시에탄, 이소프로필 아세테이트, 헵탄, 헥산, 시클로헥산, 또는 옥탄, 또는  
이의 혼합물이다.

[0038] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 실시예의 슬러리화 용매 용매 또는 슬러리화 용매 혼합물은 1-프로판올, 1-부탄  
올, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 툴루엔, 메틸 *tert*-부틸에테르, 디에틸  
에테르, 디클로로메탄, 1,4- 디옥산, 1,2- 디메톡시에탄, 이소프로필 아세테이트, 헵탄, 헥산, 시클로헥산, 또는  
옥탄, 또는 이의 혼합물이다.

[0039] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 실시예의 적합한 용매 또는 용매 혼합물은 a) 아세토 니트릴 또는 b) 아세토 니  
트릴 및 이소프로판올의 혼합물이다. 또한, 다른 측면에 있어서, 상기 아세토 니트릴 및 메탄올의 혼합물은 80-  
90% 아세토 니트릴 및 10-20% 이소프로판올을 포함한다.

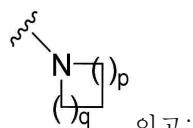
[0040] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 실시예의 슬러리화 용매 또는 슬러리화 용매 혼합물은 a) 아세토 니트릴 또는  
b) 아세토 니트릴 및 이소프로판올의 혼합물이다. 또한, 다른 측면에 있어서, 상기 아세토 니트릴 및 이소프로  
판올의 혼합물은 80-90% 아세토 니트릴 및 10-20% 이소프로판올을 포함한다.

[0041] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 아미드 2c를 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물로 전환하는 단계를 포함하는  
화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,



[0042] 1  
2c ;

[0043] 여기서 R<sub>1</sub>는 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-0-알킬,  
-O(C=O)-0-치환된 알킬, -O(C=O)-0-아릴, -O(C=O)-0-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬,  
-O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이고;



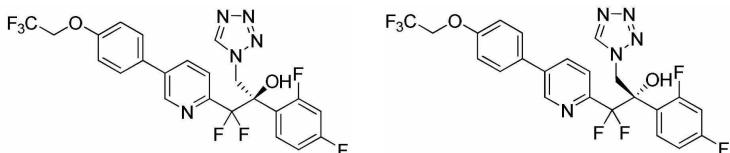
[0045] A는  $\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ ,  $\text{NR}_8\text{R}_9$ , 또는  $\text{R}_8\text{R}_9\text{O}$ 이고;

[0046]  $p$ 는 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0047]  $q$ 는 1, 2, 3, 또는 4이고;

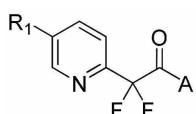
[0048] 각  $R_8$  및  $R_9$ 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이다.

[0049] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 아미드 2c를 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물로 전환하는 단계를 포함하는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,



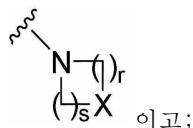
1

1a



2c .

[0052] 여기서  $R_1$ 는 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)O-$ 알킬,  $-O(C=O)O-$ 치환된 알킬,  $-O(C=O)O-$ 아릴,  $-O(C=O)O-$ 치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이고;



[0053] B는  $\text{N}(\text{OMe})\text{Me}$ ,  $\text{NR}_8\text{R}_9$ , 또는  $(\text{---})_s\text{X}$  이고;

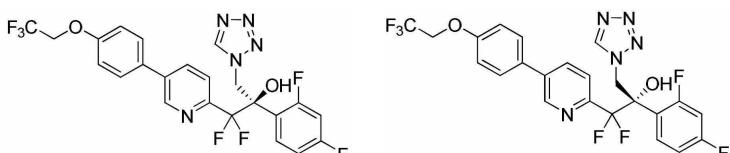
[0054] X는 0, NR<sub>8</sub>, 또는 S이고;

[0055]  $\mathbb{R}$  은 2, 3, 또는 4<sup>o</sup> 고;

[0056]  $s$ 는 2, 3, 또는 4이 고;

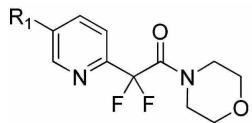
[0057] 각  $R_8$  및  $R_9$ 은 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이다.

[0058] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 모르폴린 아미드 2b를 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물로 전환하는 단계를 포함하는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,



1

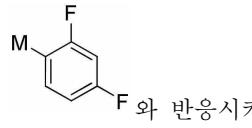
1a



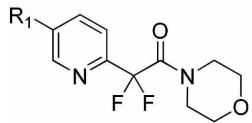
[0060] 2b ;

[0061] 여기서 R<sub>1</sub>는 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-O-알킬, -O(C=O)-O-치환된 알킬, -O(C=O)-O-아릴, -O(C=O)-O-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이다.

[0062] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 모르폴린 아미드 2b를

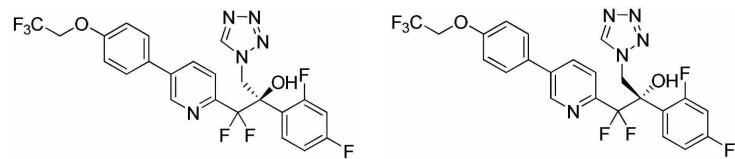


와 반응시키는 단계를 포함하는 방법을 제공하고,



[0063] 2b ;

[0064] 여기서 M은 Mg 또는 MgX; 및 X는 할로겐;



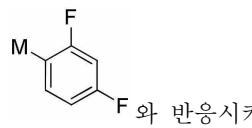
1

1a

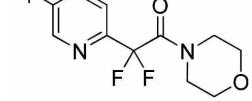
[0065]

[0066] 여기서 R<sub>1</sub>는 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-O-알킬, -O(C=O)-O-치환된 알킬, -O(C=O)-O-아릴, -O(C=O)-O-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이다.

[0067] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 모르풀린 아미드 2b를

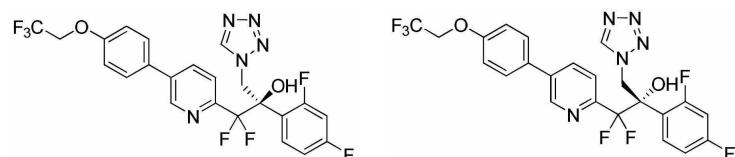


와 반응시키는 단계를 포함하는 방법을 제공하고,



[0068] 2b ;

[0069] 여기서 M은 Mg 또는 MgX, Li, AlX<sub>2</sub>; 및 X는 할로겐, 알킬, 또는 아릴이고;



1

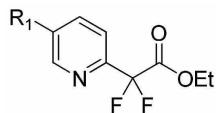
1a

;

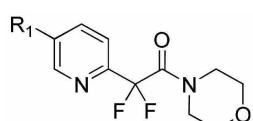
[0070]

[0071] 여기서  $R_1$ 는 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

[0072] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는 모르폴린 아미드 **2b**를 제공하기 위하여 에스테르 **2**를 아미드화하는 단계를 포함할 수 있고,



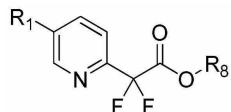
2



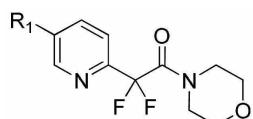
2b ;

[0073] 여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

[0074] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는 모르풀린 아미드 **2b**를 제공하기 위하여 에스테르 **2d**를 아미드화하는 단계를 포함할 수 있고,



2d

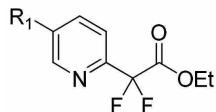


2b ;

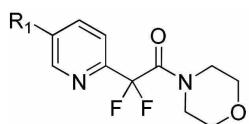
[0075] 여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

[0076]  $R_8$ 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이다.

[0081] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는 모르풀린 아미드 **2b**를 제공하기 위하여 에스테르 **2**와 모르풀린을 반응시키는 단계를 포함할 수 있고,



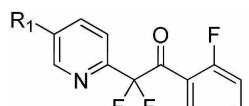
2



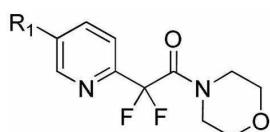
[0083] 2b ;

[0084] 여기서 각 R<sub>1</sub>는 독립적으로 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-O-알킬, -O(C=O)-O-치환된 알킬, -O(C=O)-O-아릴, -O(C=O)-O-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이다.

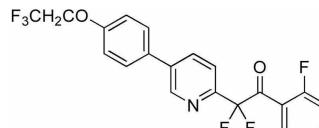
[0085] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는



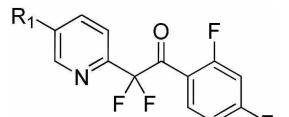
[0086] (i) 케톤 3, , 을 제공하기 위하여 모르폴린 아미드 2b의 모르풀린 부분,



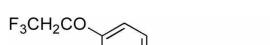
, 을 치환하는 단계;



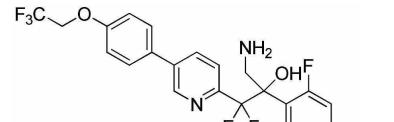
[0087] (ii) 아릴-페리딘 1-4, , 을 제공하기 위하여 케톤 3, 을 아릴화하는 단계;



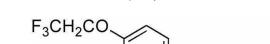
[0088] (iii) 에폭시드 5, , 을 제공하기 위하여 아릴-페리딘 1-4,



; 를 에폭시드화하는 단계;



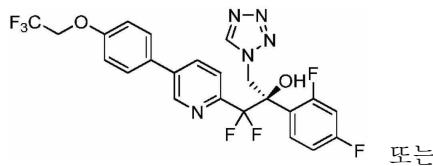
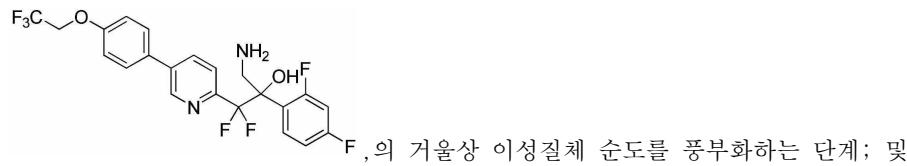
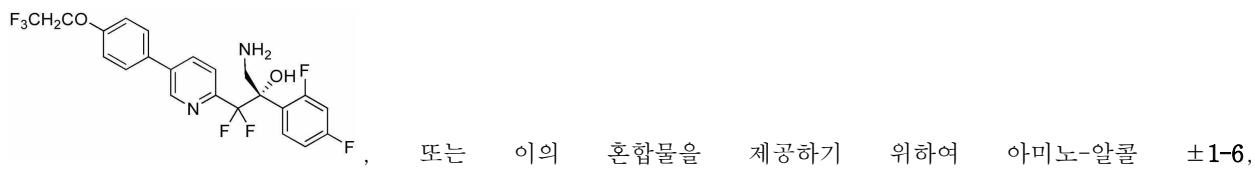
[0089] (iv) 아미노-알콜 ±1-6, , 을 제공하기 위하여 에폭시드



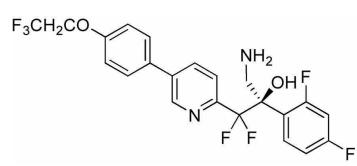
; 를 고리-열립화하는 단계;



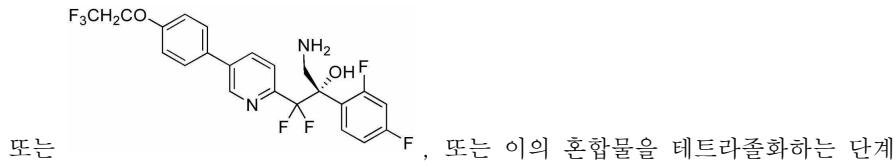
[0090] (v) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*, 또는



[0091] (vi) 화합물 1 또는 1a,



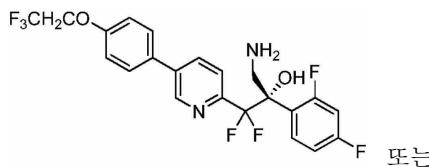
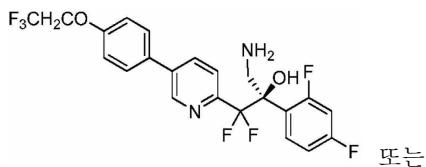
혼합물을 제공하기 위하여 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*,



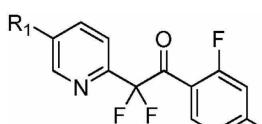
[0092] 를 포함할 수 있고,

[0093] 여기서 각 R<sub>1</sub>은 독립적으로 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-O-알킬, -O(C=O)-O-치환된 알킬, -O(C=O)-O-아릴, -O(C=O)-O-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이다.

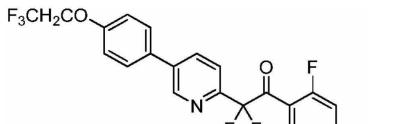
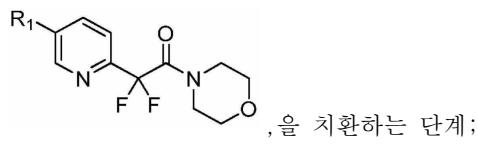
[0094] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화합물 1-6\* 또는 1-7\*,



[0096] 다른 측면에 있어서, 본 발명은

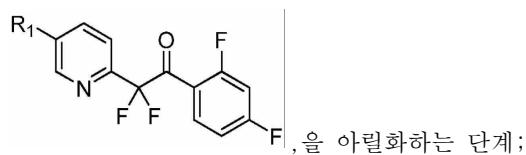


[0097] (i) 케톤 3,

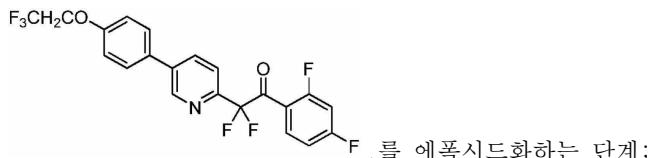


[0098] (ii) 아릴-페리딘 1-4,

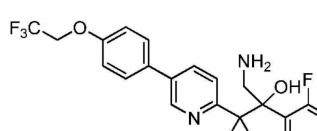
제공하기 위하여 케톤 3,



[0099] (iii) 에폭시드 5,  $\text{F}_3\text{CH}_2\text{CO}-$ 를 아릴화하는 단계; 제공하기 위하여 아릴-피리딘 1-4,

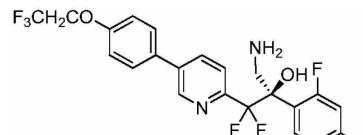


[0100] (iv) 아미노-알콜  $\pm$  1-6,  $\text{F}_3\text{CH}_2\text{CO}-$ 를 에폭시드화하는 단계; 제공하기 위하여 에폭시드 5,



[0101] (v) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*, 제공하기 위하여 아미노-알콜  $\pm$  1-6, 또는

$\text{F}_3\text{CH}_2\text{CO}-$ 를 고리-열립화하는 단계; 및  $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-$ 를 고리-열립화하는 단계; 및



[0102] 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 단계

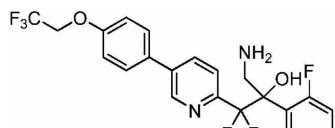
를 포함하는 거울상 이성질체-풍부 아릴-피리딘 1-6\* 또는 1-7\*, 거울상 이성질체-풍부 아미노-알코올 1-6\* 또는 1-7\*,

$\text{F}_3\text{CH}_2\text{CO}-$  또는  $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-$ 를 제공하고

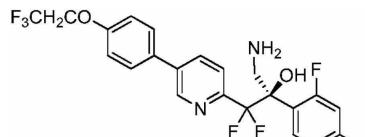
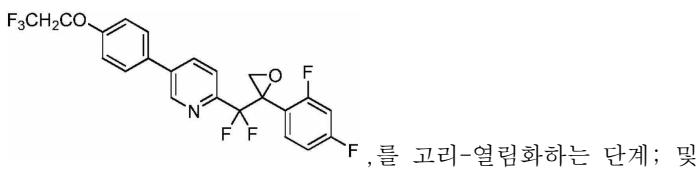
[0103] 여기서 각  $\text{R}_1$ 는 독립적으로 할로,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{알킬}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{치환된 알킬}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{아릴}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{치환된 아릴}$ ,

$-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{알킬}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{치환된 알킬}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{아릴}$ ,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{치환된 아릴}$ ,  $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{알킬}$ ,  $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{치환된 알킬}$ ,  $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{아릴}$ , 또는  $-\text{O}(\text{SO}_2)-\text{치환된 아릴}$ 이다.

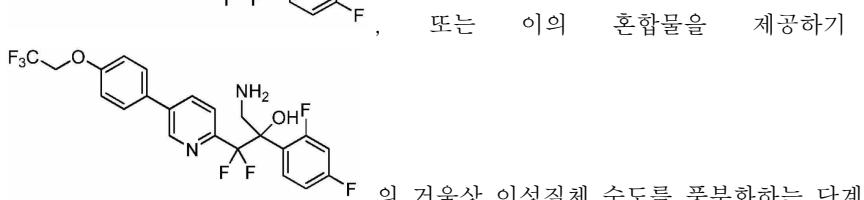
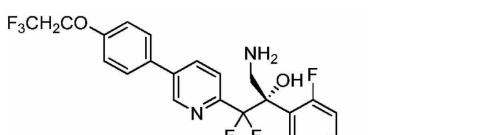
[0104] 다른 측면에 있어서, 본 발명은



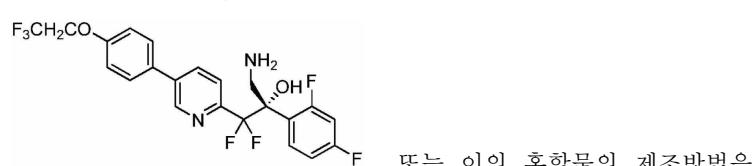
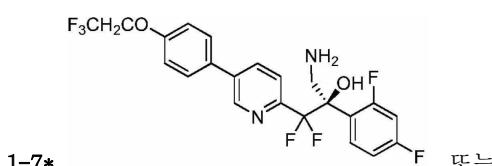
[0105] (i) 아미노-알콜  $\pm 1\text{-}6$ , 제공하기 위하여 에폭시드 5,



[0106] (ii) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*, 또는

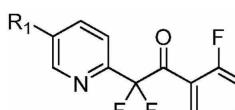


[0107] 를 포함하는 거울상 이성질체-풍부 아릴-페리딘 1-6\* 또는 1-7\*, 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는

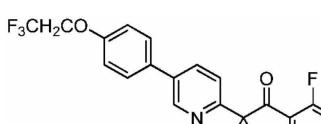
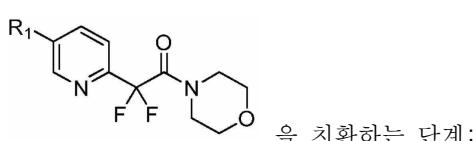


[0108] 여기서 각  $R_1$ 은 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

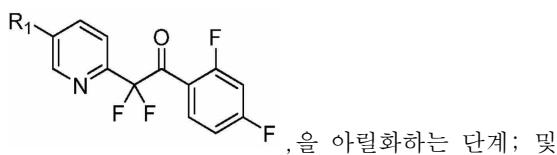
[0109] 다른 측면에 있어서, 본 발명은



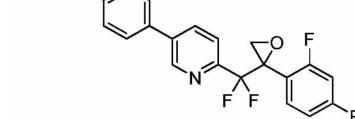
[0110] (i) 케톤 3, 제공하기 위하여 모르풀린 아미드 2b의 모르풀린 부분,



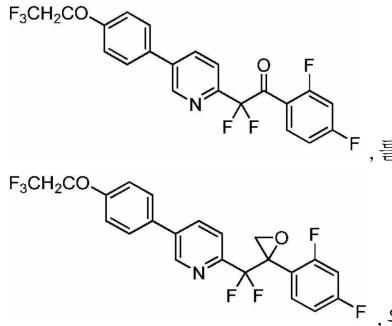
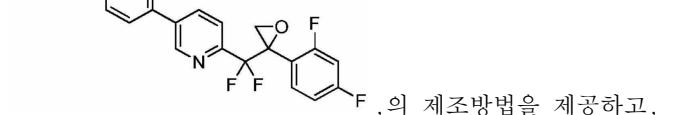
[0111] (ii) 아릴-페리딘 1-4, 제공하기 위하여 케톤 3,



, 을 아릴화하는 단계; 및

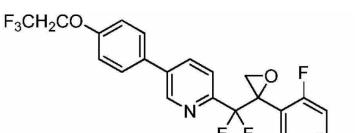


[0112] (iii) 에폭시드 5,  , 를 제공하기 위하여 아릴-페리딘 1-4,

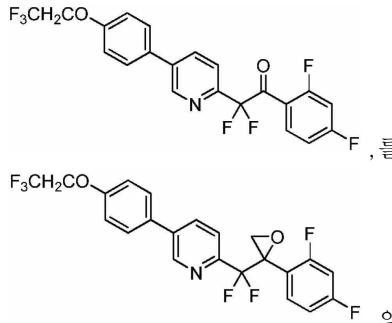
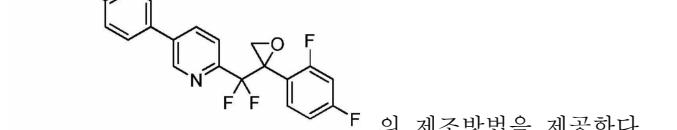
 , 를 에폭시드화하는 단계를 포함하는 에폭시드 5,  , 의 제조방법을 제공하고,

[0113] 여기서 각 R1은 독립적으로 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-0-알킬, -O(C=O)-0-치환된 알킬, -O(C=O)-0-아릴, -O(C=O)-0-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이다.

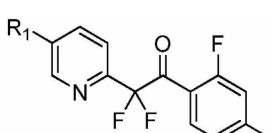
[0114] 다른 측면에 있어서, 본 발명은

 , 를 제공하기 위하여 아릴-페리딘 1-4,

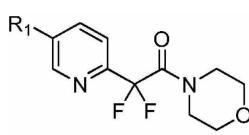
[0115] (i) 에폭시드 5,

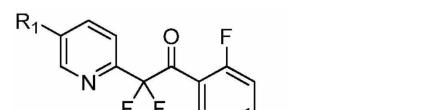
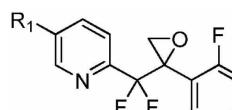
 , 를 에폭시드화하는 단계를 포함하는 에폭시드 5,  , 의 제조방법을 제공한다.

[0116] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는

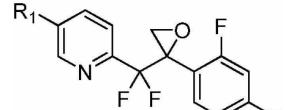
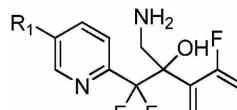


[0117] (i) 케톤 3,  , 을 제공하기 위하여 모르폴린 아미드 2b의 모르폴린 부분,

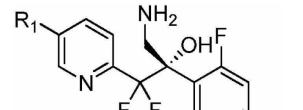
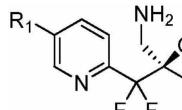
 , 을 치환하는 단계;



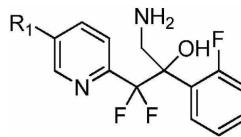
[0118] (ii) 에폭시드 4, 를 제공하기 위하여 케톤 3, 을 에폭시드화하는 단계;



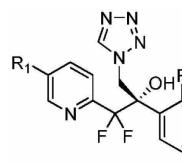
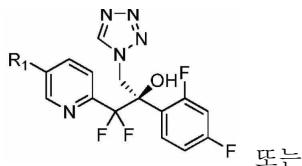
[0119] (iii) 아미노-알콜 ±4b, 를 제공하기 위하여 에폭시드 4, 를 고리-열립화하는 단계;



[0120] (iv) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c, 또는 ,



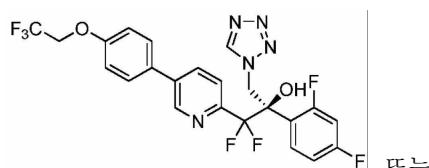
또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜 ±4b, 의 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 단계;



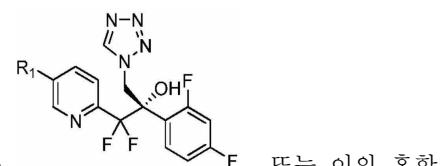
[0121] (v) 테트라졸 6 또는 6a, 또는 , 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여



여 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c, 또는 이의 혼합물을 테트라졸화하는 단계; 및



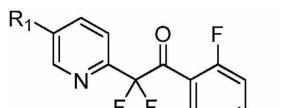
[0122] (vi) 화합물 1 또는 1a, 또는 , 또는 이의 혼



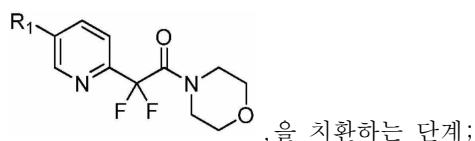
합물을 제공하기 위하여 테트라졸 6 또는 6a, 또는 , 또는 이의 혼합물을 아릴화하는 단계를 포함할 수 있고,

[0123] 여기서 각 R<sub>1</sub>는 독립적으로 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-O-알킬, -O(C=O)-O-치환된 알킬, -O(C=O)-O-아릴, -O(C=O)-O-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이다.

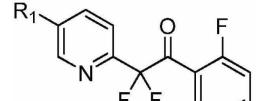
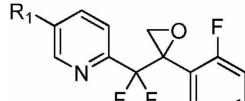
[0124] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는



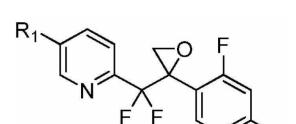
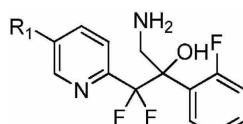
[0125] (i) 케톤 3, 을 제공하기 위하여 모르폴린 아미드 2b의 모르폴린 부분,



, 을 치환하는 단계;

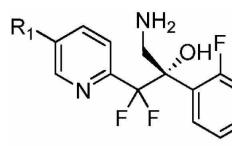
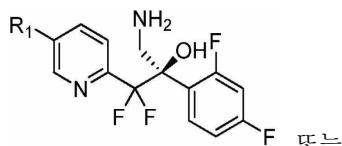


[0126] (ii) 에폭시드 4, 을 제공하기 위하여 케톤 3, 을 에폭시드 화하는 단계;

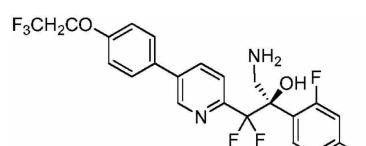
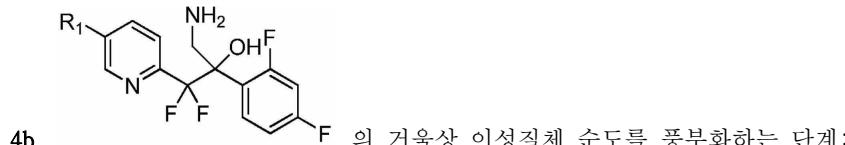


[0127] (iii) 아미노-알콜 ±4b, 를 제공하기 위하여 에폭시드 4, 를 고리-열립화하는 단계;

[0128] (iv) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c:



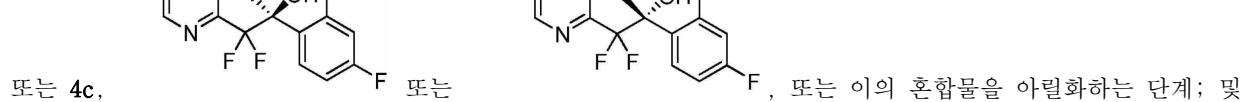
[0129] 또는 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜 ±



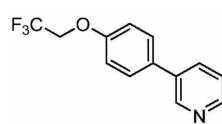
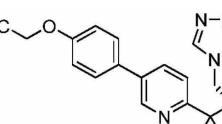
[0130] (v) 거울상 이성질체-풍부 아릴-피리딘 1-6\* 또는 1-7\*, 또는



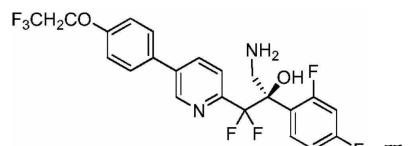
또는 4b, 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b



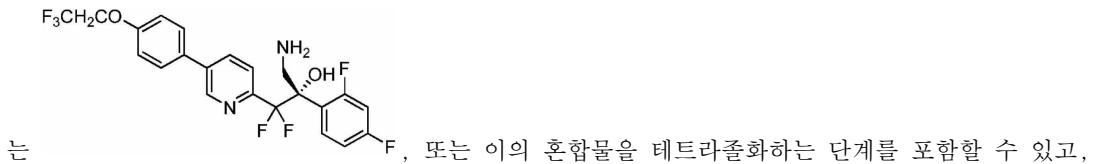
또는 4c, 또는 이의 혼합물을 아릴화하는 단계; 및



[0131] (vi) 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼

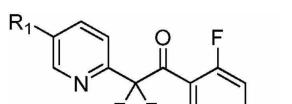


합물을 제공하기 위하여 거울상 이성질체-풍부 아릴-파리딘 1-6\* 또는 1-7\*,

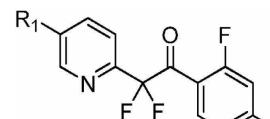
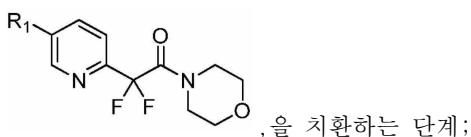


[0132] 여기서 각 R<sub>1</sub>는 독립적으로 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -O(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -O(C=O)-0-알킬, -O(C=O)-0-치환된 알킬, -O(C=O)-0-아릴, -O(C=O)-0-치환된 아릴, -O(SO<sub>2</sub>)-알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 알킬, -O(SO<sub>2</sub>)-아릴, 또는 -O(SO<sub>2</sub>)-치환된 아릴이다.

[0133] 다른 측면에 있어서, 본 발명은



[0134] (i) 케톤 3, 을 제공하기 위하여 모르폴린 아미드 2b의 모르폴린 부분,



[0135] (ii) 에폭시드 4, 을 제공하기 위하여 케톤 3, 화하는 단계;

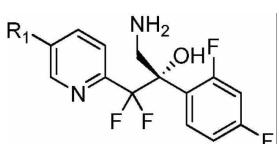


[0136] (iii) 아미노-알콜 ±4b, 을 제공하기 위하여 에폭시드 4, 를 고리-열림화하는 단계;



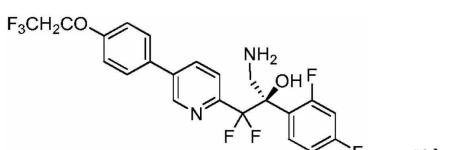
[0137] (iv) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c:

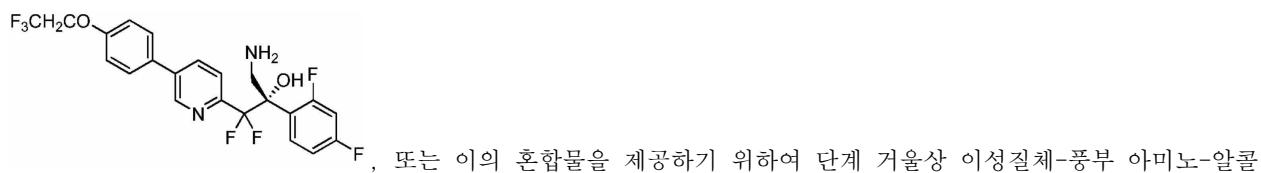


 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜 ±4b, 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 단계; 및



[0138] (v) 거울상 이성질체-풍부 아릴-파리딘 1-6\* 또는 1-7\*,

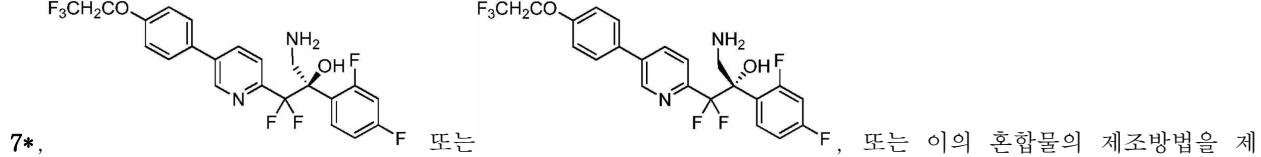




포함하는 거울상 이성질체-풍부 아릴-페리딘 1-6\* 또는 1-7\*, 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-


 $\text{F}_3\text{CH}_2\text{CO}-\text{CH}_2-$


 $\text{F}_3\text{CH}_2\text{CO}-\text{CH}_2-$

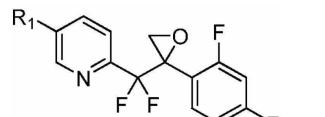
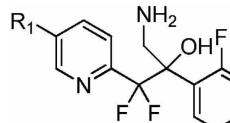


공하고,

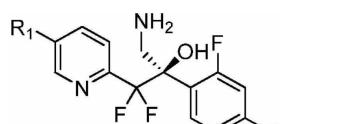
여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)-O$ -알킬,  $-O(C=O)-O$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)-O$ -아릴,  $-O(C=O)-O$ -치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

[0140]

다른 측면에 있어서, 본 발명은



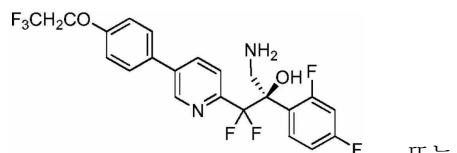
(i) 아미노-알콜  $\pm$  4b, 고리-열립화하는 단계;



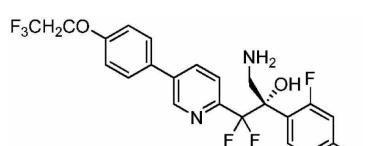
(ii) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c:



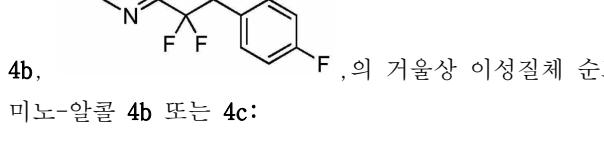
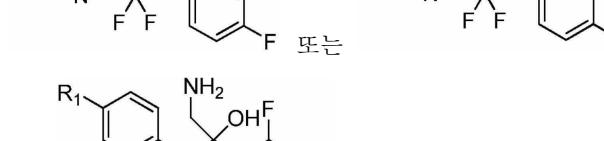
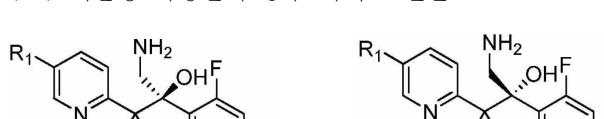
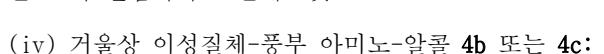
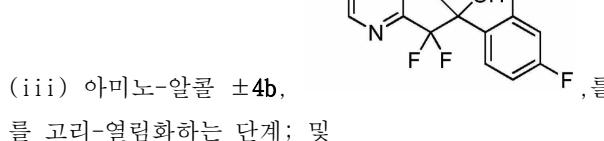
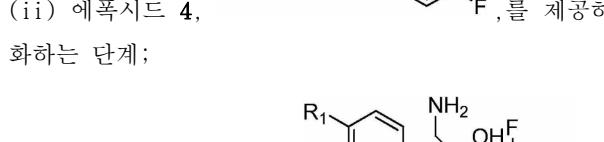
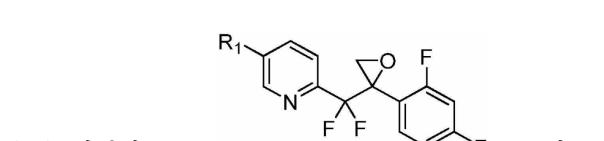
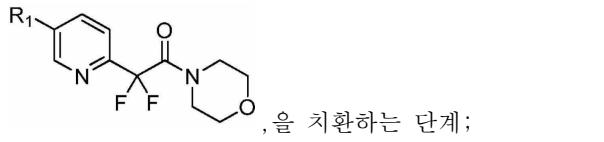
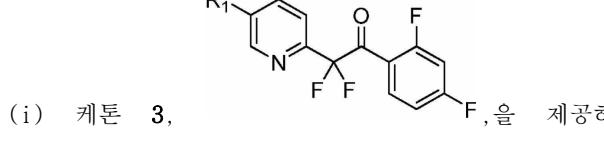
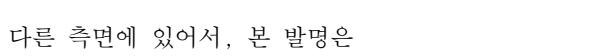
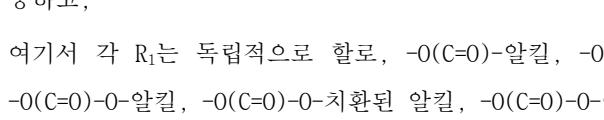
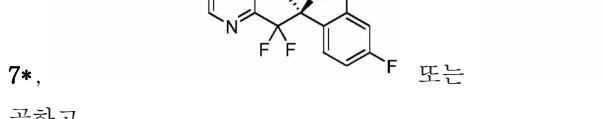
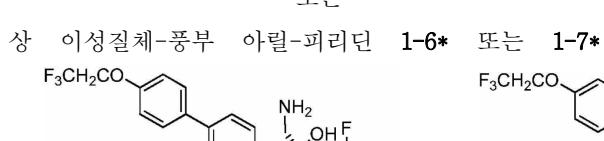
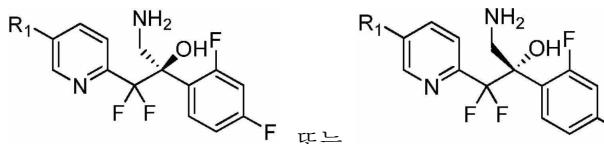
또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜 **4b**, 풍부화하는 단계;

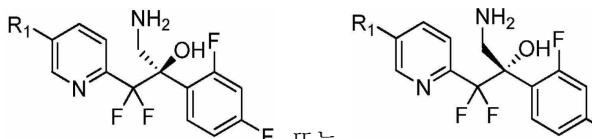


(iii) 거울상 이성질체-풀보아릴-페리데인 1-6\* 또는 1-7\*. F F F 또는



그는 이의 혼합물을 세공하기 위하여 거울장 이성설체-궁무 아미노-달을 4b

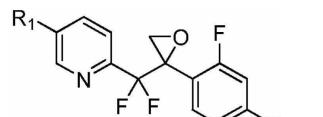




[0152] 또는 이의 혼합물을 제공하고,

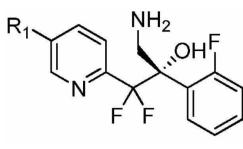
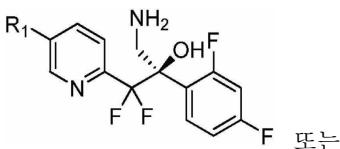
[0153] 여기서 각 R1는 독립적으로 할로, -0(C=0)-알킬, -0(C=0)-치환된 알킬, -0(C=0)-아릴, -0(C=0)-0-알킬, -0(C=0)-0-치환된 알킬, -0(C=0)-0-아릴, -0(C=0)-0-치환된 아릴, -0(SO2)-알킬, -0(SO2)-치환된 알킬, -0(SO2)-아릴, 또는 -0(SO2)-치환된 아릴이다.

[0154] 다른 측면에 있어서, 본 발명은

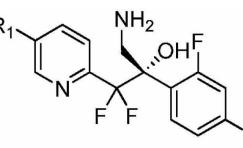
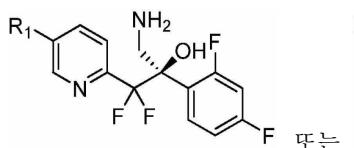


[0155] (i) 아미노-알콜 ±4b, 를 제공하기 위하여 에폭시드 4, 고리-열림화하는 단계; 및

[0156] (ii) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c:



[0157] 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜 ±4b, 의 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 단계를 포함하는 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c:

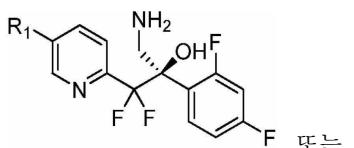


[0158] 또는 이의 혼합물을 제공하고,

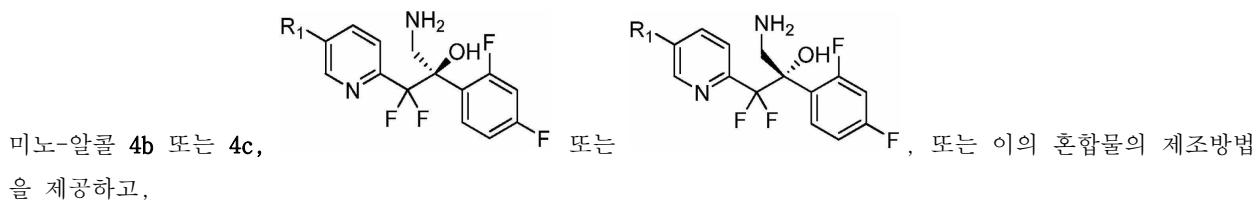
[0159] 여기서 각 R1는 독립적으로 할로, -0(C=0)-알킬, -0(C=0)-치환된 알킬, -0(C=0)-아릴, -0(C=0)-0-알킬, -0(C=0)-0-치환된 알킬, -0(C=0)-0-아릴, -0(C=0)-0-치환된 아릴, -0(SO2)-알킬, -0(SO2)-치환된 알킬, -0(SO2)-아릴, 또는 -0(SO2)-치환된 아릴이다.

[0160] 다른 측면에 있어서, 본 발명은

[0161] (i) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c:

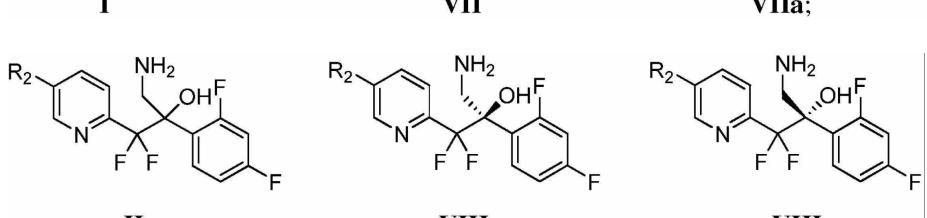
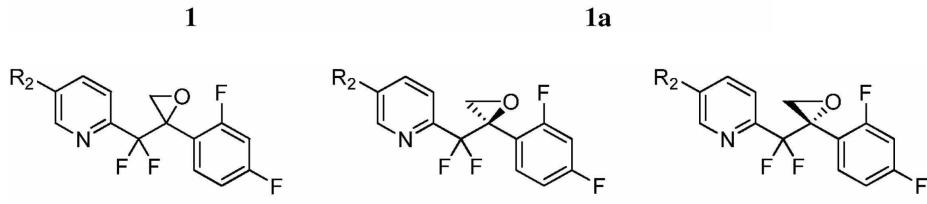
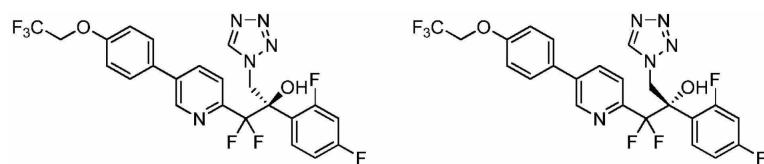


[0162] 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜 ±4b, 의 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 단계를 포함하는 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b,

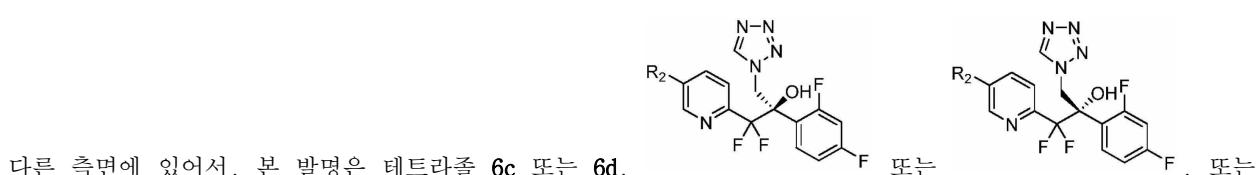


[0163] 여기서 각  $R_1$ 은 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

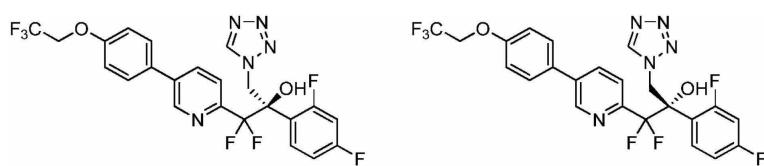
[0164] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 II, VIII 또는 VIIa의 화합물을 제공하기 위하여 화학식 I, VII 또는 VIIa의 화합물의 에폭시드-열림화하는 단계를 포함하는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,



[0167] 여기서 각  $R_2$ 는 독립적으로  $F_3CH_2CO-C_6H_4-$ , 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.



[0169] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 테트라졸 6c 또는 6d, 이의 혼합물을 제공하기 위하여 치환된-피리딘 4d 또는 4e, 또는 이의 혼합물을 테트라졸화하는 단계를 포함하는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,





[0171] 4d

4e

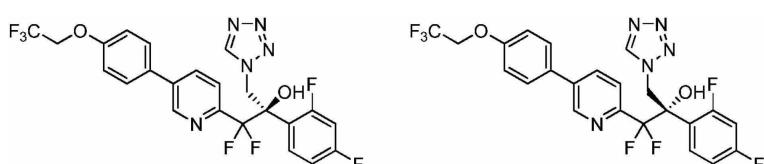
[0172] 여기서 각  $R_2$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.



또는

[0173] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 아미노 아릴-피리딘 1-6\* 또는 1-7\*,

$F_3CH_2CO$ - 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜 4b 또는 4c,  $R_1$ - 또는  $R_1$ - 또는 이의 혼합물을 아릴화하는 단계를 포함하는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,

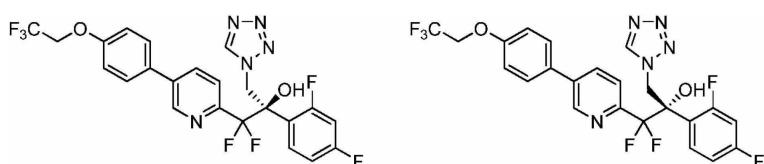


1

1a

[0174] 여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

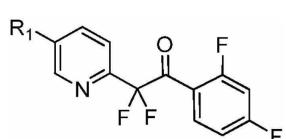
[0175] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 15의 화합물을 화합물 1 또는 1a로 전환하는 단계를 포함하는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,



1

1a

;

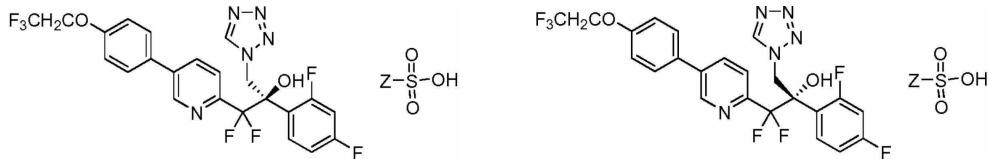


[0178] 15;

[0179] 15;

[0180] 여기서  $R_1$ 는 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

[0181] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 IX 또는 IXa의 화합물, 또는 이의 혼합물을 제공하고,



IX

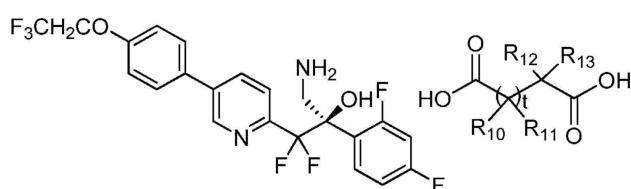
또는

IXa

;

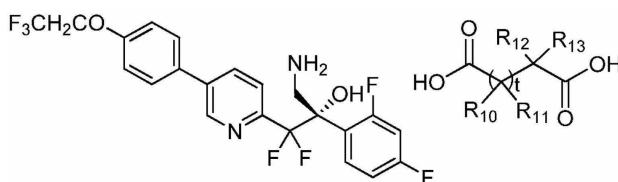
[0183] 여기서 각 Z는 독립적으로 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 또는 치환된 알킬이다.

[0184] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화학식 XI 또는 XIa의 화합물, 또는 이의 혼합물을 제공하고,



XI

또는



XIa

[0186] 각  $R_{10}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고;

[0187] 각  $R_{11}$ 는 독립적으로 H, OH, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는  $OC(O)R_{14}$ 이고;

[0188] 각  $R_{12}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고;

[0189] 각  $R_{13}$ 는 독립적으로 H, OH, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는  $OC(O)R_{14}$ 이고;

[0190] 각  $R_{14}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고;

[0191] 각 t는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다.

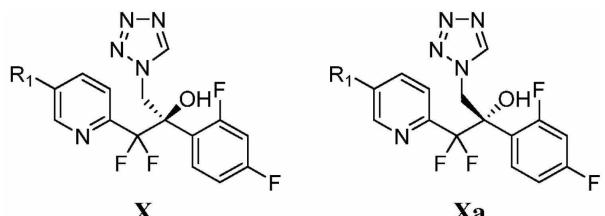
[0192] 다른 측면에 있어서,  $R_{10}$ 는 H 및 t는 1이다.

[0193] 다른 측면에 있어서,  $R_{12}$ 는 H 및 t는 1이다.

[0194] 다른 측면에 있어서,  $R_{10}$ 는 H,  $R_{12}$ 는 H, 및 t는 1이다.

[0195] 다른 측면에 있어서,  $R_{10}$ 는 H,  $R_{12}$ 는 H, 및 t는 1이다.

- [0196] 다른 측면에 있어서,  $R_{11}$ 는 OH 또는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴) 및  $t$ 는 1이다.
- [0197] 다른 측면에 있어서,  $R_{13}$ 는 OH 또는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴) 및  $t$ 는 1이다.
- [0198] 다른 측면에 있어서,  $R_{11}$ 는 OH 또는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴),  $R_{13}$ 는 OH 또는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴), 및  $t$ 는 1이다.
- [0199] 다른 측면에 있어서,  $R_{10}$ 는 H,  $R_{11}$ 는 OH 또는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴),  $R_{12}$ 는 H,  $R_{13}$ 는 H, OH, 또는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴), 및  $t$ 는 1이다.
- [0200] 다른 측면에 있어서,  $R_{10}$ 는 H,  $R_{11}$ 는 OH 또는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴),  $R_{12}$ 는 H,  $R_{13}$ 는 OH 또는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴), 및  $t$ 는 1이다.
- [0201] 다른 측면에 있어서,  $R_{10}$ 는 H,  $R_{11}$ 는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴),  $R_{12}$ 는 H,  $R_{13}$ 는  $OC(O)R_{14}$  (바람직하게는,  $OC(O)-p$ -톨릴), 및  $t$ 는 1이다.
- [0202] 다른 측면에 있어서,  $R_{10}$ 는 H,  $R_{11}$ 은  $OC(O)R_{14}$ ,  $R_{12}$ 는 H,  $R_{13}$ 은  $OC(O)R_{14}$ , 각  $R_{14}$ 는 독립적으로 선택적으로 치환된 아릴알킬, 및  $t$ 는 1이다. 다른 측면에 있어서, 각  $R_{14}$ 는  $p$ -톨릴이다.
- [0203] 다른 측면에 있어서,  $R_{11}$ 는 OH,  $R_{13}$ 는 H, 및  $t$ 는 1이다.
- [0204] 다른 측면에 있어서,  $R_{10}$ 는 H,  $R_{11}$ 는 OH,  $R_{12}$ 는 H,  $R_{13}$ 는 H, 및  $t$ 는 1이다.
- [0205] 다른 측면에 있어서, 본 발명은
- 
- [0206] (i) 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물, 술폰산  $Z-S(O)OH$ , 및 결정화 용매 또는 결정화 조용매 혼합물을 혼합하는 단계;
- [0207] (ii) 상기 단계 (i)로부터의 혼합물을 결정화 조용매 또는 결정화 조용매 혼합물로 회석하는 단계; 및
- [0208] (iii) 화학식 IX 또는 IXa의 화합물, 또는 이의 혼합물을 분리하는 단계;
- [0209] 를 포함하는 화학식 IX 또는 IXa의 화합물, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,
- IX**
- [0210] 또는
- IXa**
- [0211] 여기서 각 Z는 독립적으로 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 또는 치환된 알킬이다.
- [0212] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화합물 X 또는 Xa, 또는 이의 혼합물을 제공하고,



[0214]

**X****Xa**

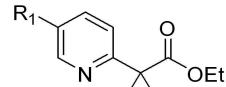
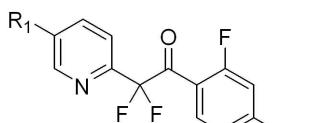
;

[0215]

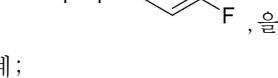
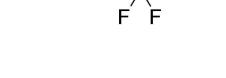
여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

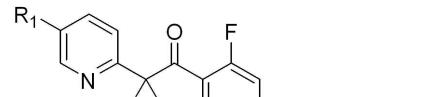
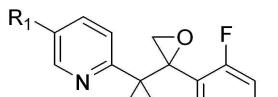
[0216]

다른 측면에 있어서, 본 발명은

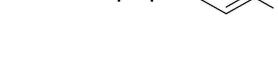


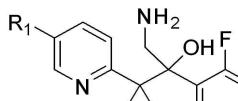
[0217]

(i) 케톤 3, , 을 제공하기 위하여 에스테르 2, , 의 에스테르 부분을 치환하는 단계;

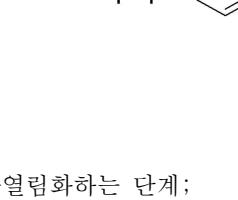
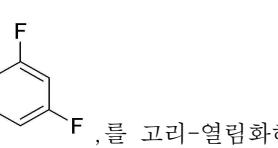


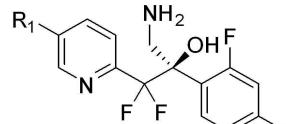
[0218]

(ii) 에폭시드 4, , 를 제공하기 위하여 케톤 3, , 을 에폭시드화하는 단계;

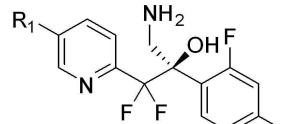
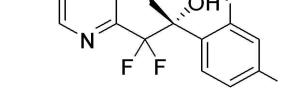


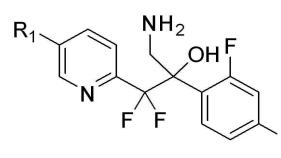
[0219]

(iii) 아미노-알콜  $\pm 4b$ , , 를 제공하기 위하여 에폭시드 4, , 를 고리-열림화하는 단계;

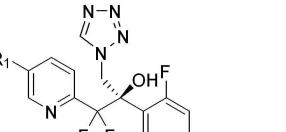
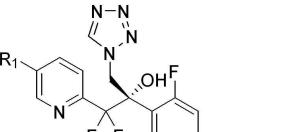


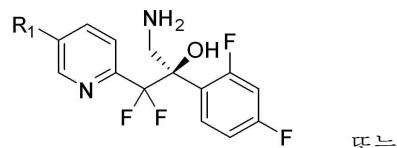
[0220]

(iv) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c, , 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜  $\pm 4b$ , , 또는

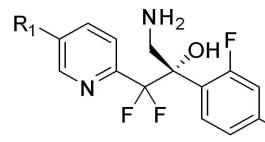
,의 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 단계;

[0221]

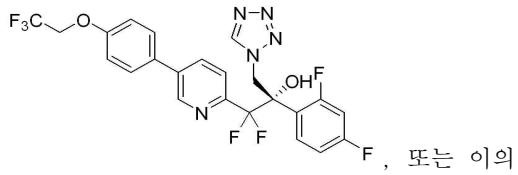
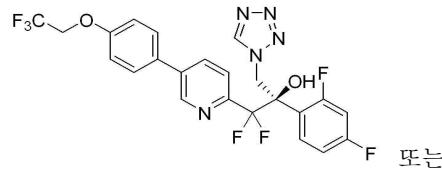
(v) 테트라졸 6 또는 6a, , 또는 , 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여



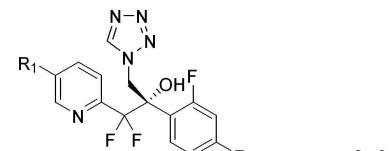
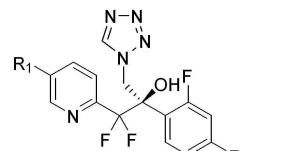
여기 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 **4b** 또는 **4c** 또는



, 또는 이의 혼합물을 테트라졸화하는 단계; 및

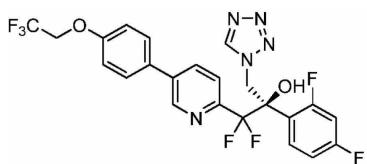


[0222] (vi) 화합물 **1** 또는 **1a**,

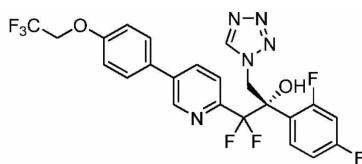


혼합물을 제공하기 위하여 테트라졸 **6** 또는 **6a**, 또는 혼합물을 아릴화하는 단계

[0223] 를 포함하는 화합물 **1** 또는 **1a**, 또는 이의 혼합물을 제조하는 방법을 제공하고,



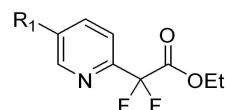
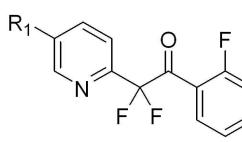
**1**



**1a**

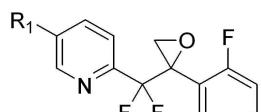
[0225] 여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)-O$ -알킬,  $-O(C=O)-O$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)-O$ -아릴,  $-O(C=O)-O$ -치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

[0226] 다른 측면에 있어서, 본 발명은

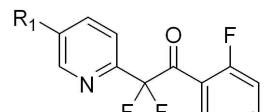


[0227] (i) 케톤 **3**, 을 제공하기 위하여 에스테르 **2**,

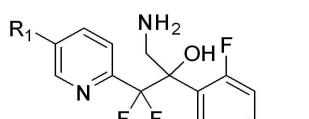
분을 치환하는 단계;

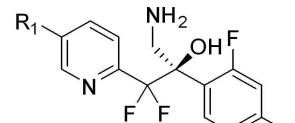
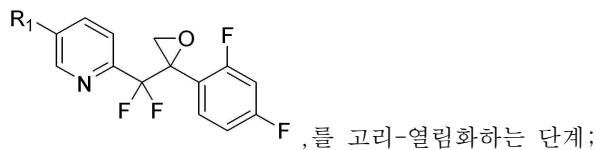


[0228] (ii) 에폭시드 **4**, 를 제공하기 위하여 케톤 **3**, 드화하는 단계;

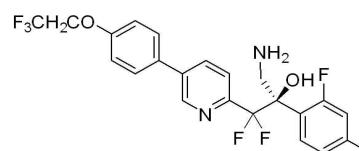
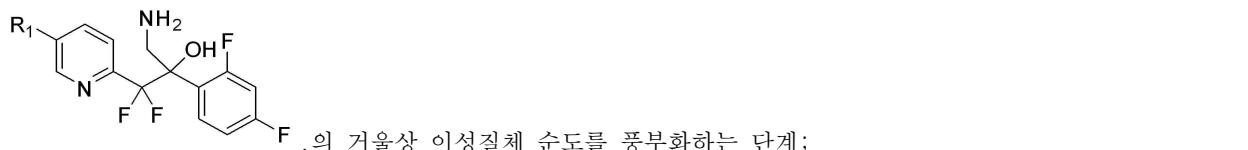
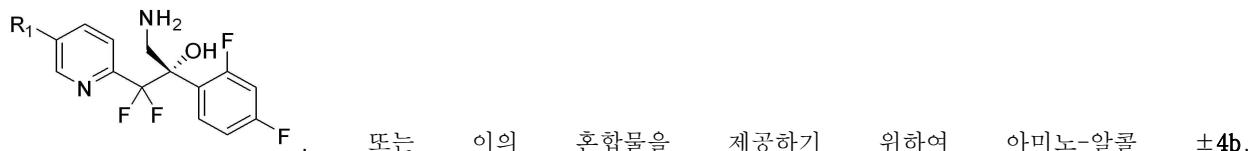


[0229] (iii) 아미노-알콜  $\pm$ **4b**, 를 제공하기 위하여 에폭시드 **4**,

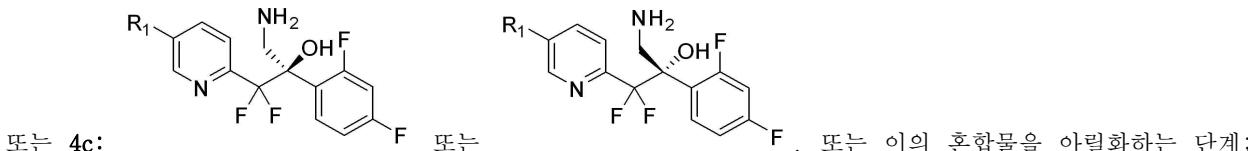
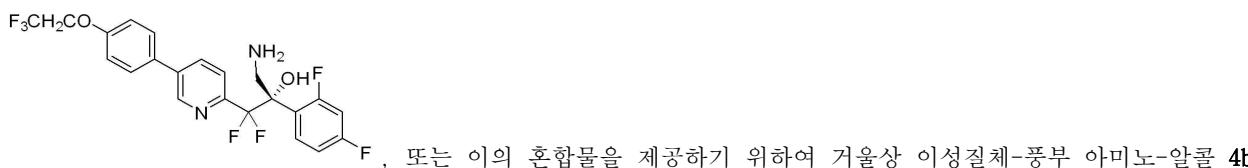




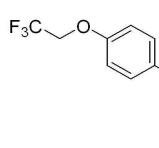
[0230] (iv) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 **4b** 또는 **4c**: 또는



[0231] (v) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 **1-6\*** 또는 **1-7\***, 또는

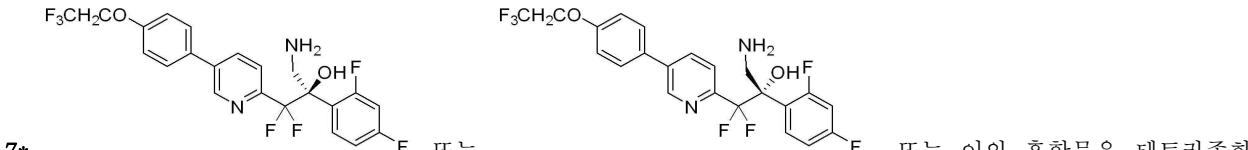


및



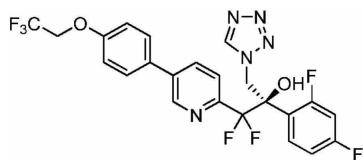
[0232] (vi) 화합물 **1** 또는 **1a**, 또는

의 혼합물을 제공하기 위하여 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 **1-6\*** 또는 **1-**

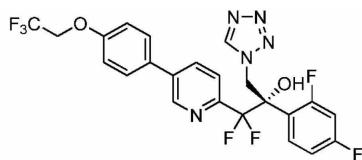


[0233]

를 포함하는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,



1



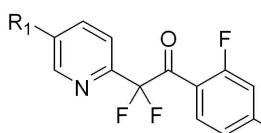
1a

[0234]

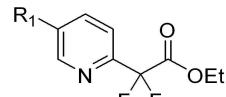
여기서 각  $R_1$ 은 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)-O$ -알킬,  $-O(C=O)-O$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)-O$ -아릴,  $-O(C=O)-O$ -치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이다.

[0236]

다른 측면에 있어서, 본 발명은

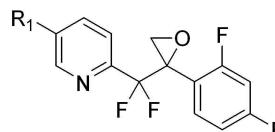


(i) 케톤 3, ,을 제공하기 위하여 에스테르 2,

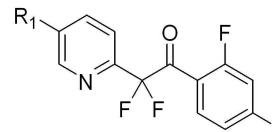


,의 에스테르 부

분을 치환하는 단계;

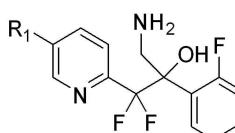


(ii) 에폭시드 4, ,을 제공하기 위하여 케톤 3,



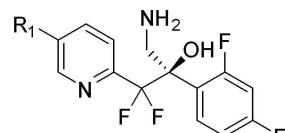
,을 에폭시

드화하는 단계;



(iii) 아미노-알콜  $\pm 4b$ , ,를 제공하기 위하여 에폭시드 4,

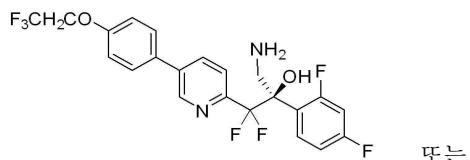
,을 고리-열림화하는 단계;



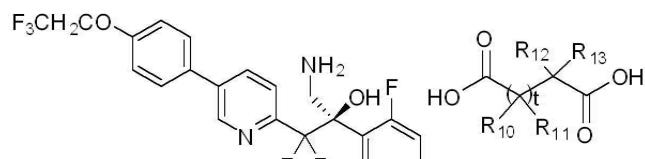
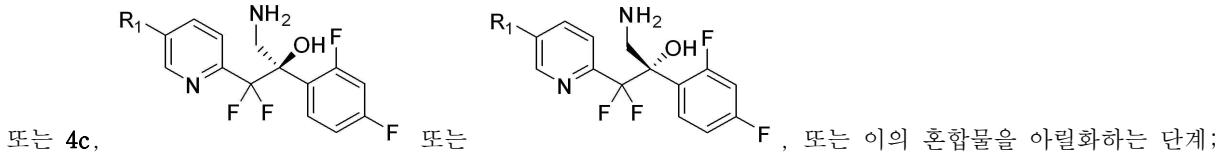
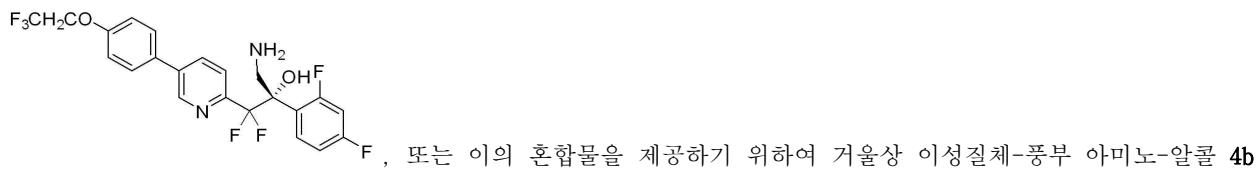
(iv) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c, 또는

, 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 아미노-알콜  $\pm 4b$ ,

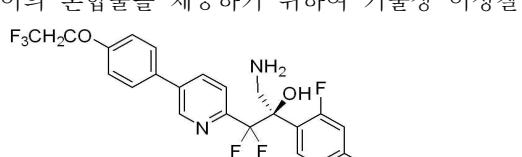
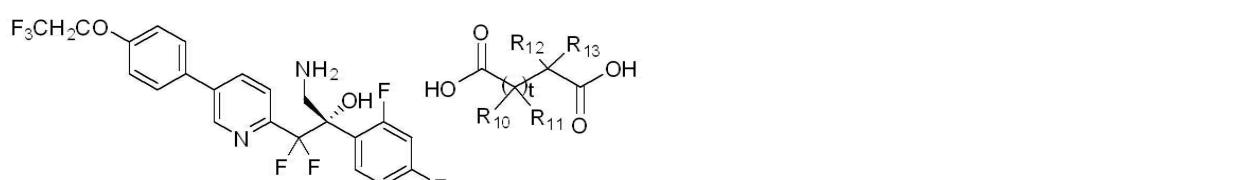
,의 거울상 이성질체 순도를 풍부화하는 단계;



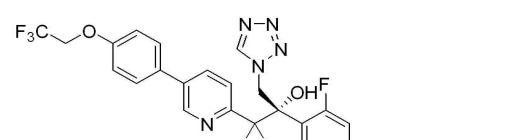
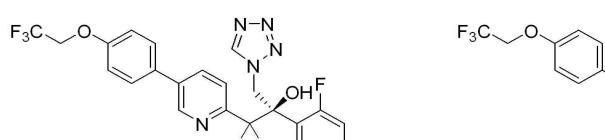
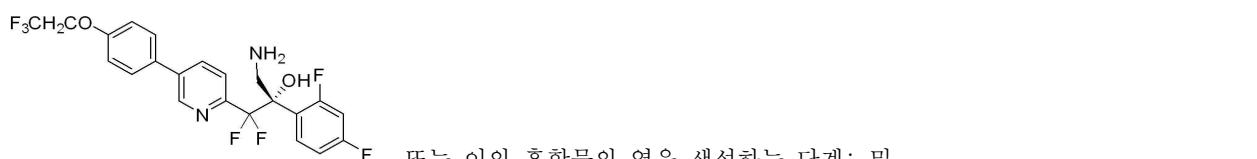
[0241] (v) 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*, 또는



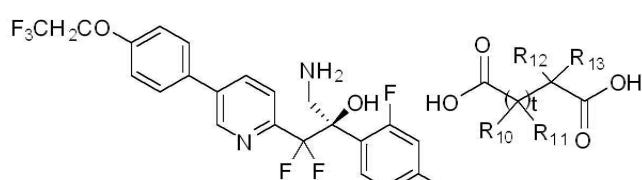
[0242] (vi) XI 또는 Xia, 또는



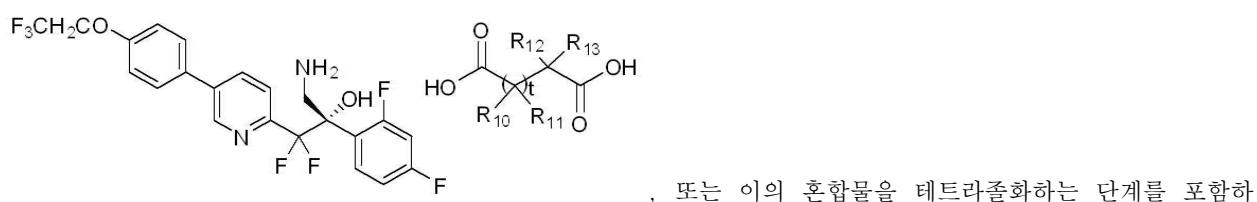
체-풍부 아미노-알콜 1-6\* 또는 1-7\*, 또는



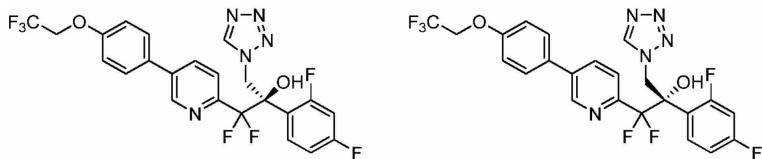
[0243] (vii) 화합물 1 또는 1a, 또는



혼합물을 제공하기 위하여 XI 또는 Xia, 또는



는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,



[0244]

1

1a

[0245]

여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)$ -0-알킬,  $-O(C=O)$ -0-치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -0-아릴,  $-O(C=O)$ -0-치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이고;

[0246]

각  $R_{10}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고;

[0247]

각  $R_{11}$ 는 독립적으로 H, OH, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는  $OC(O)R_{14}$ 이고;

[0248]

각  $R_{12}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고;

[0249]

각  $R_{13}$ 는 독립적으로 H, OH, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는  $OC(O)R_{14}$ 이고;

[0250]

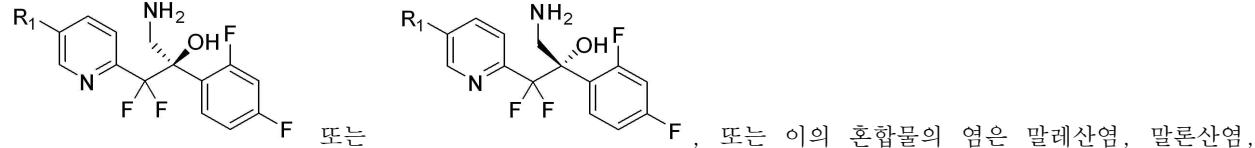
각  $R_{14}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고;

[0251]

각  $t$ 는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0252]

다른 측면에 있어서, 단계 (vi)로부터의 상기 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 4b 또는 4c,



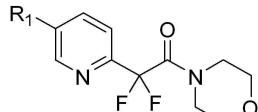
숙신산염, 푸마르산염, 말산염, 타르타르산염, 디벤조일타르타르산 염, 디-p-톨루일타르타르산염, 및 만델산염으로 구성된 군으로부터 선택된다. 또 다른 측면에 있어서, 상기 염은 타르타르산염, 디-p-톨루일타르타르산염, 또는 말산염이다.

[0253]

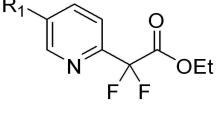
다른 측면에 있어서, 상기 염은 L-타르타르산염, D-디-p-톨루일타르타르산염, 또는 D-말산염이다 (바람직하게는, L-타르타르산염 또는 D-디-p-톨루일타르타르산염이다).

[0254]

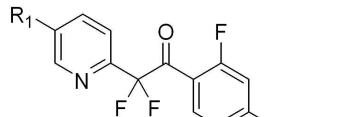
다른 측면에 있어서, 본 발명은



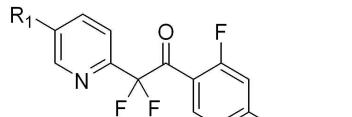
[0255]

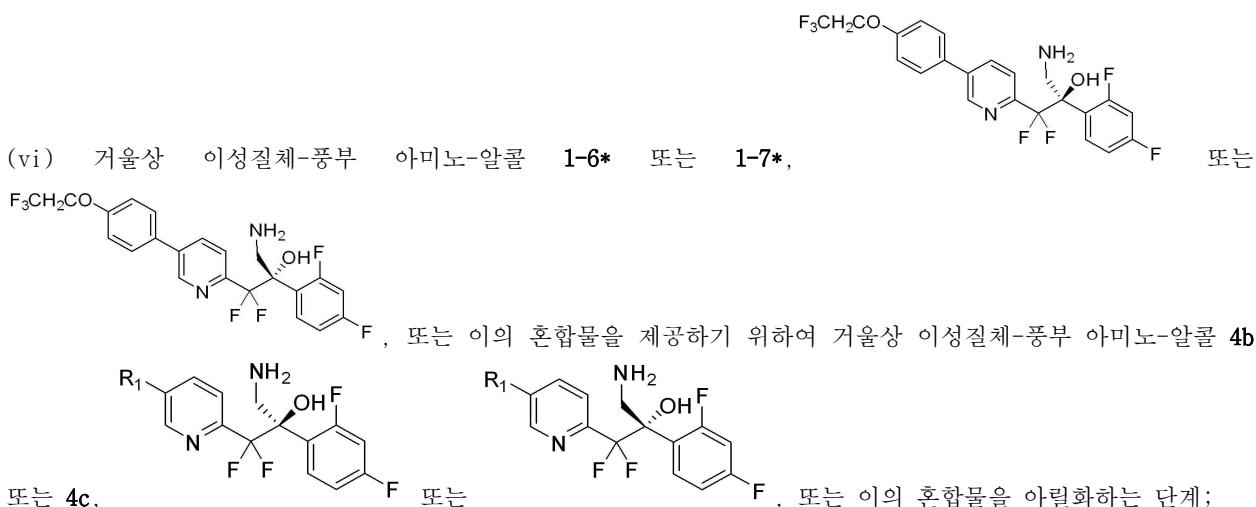
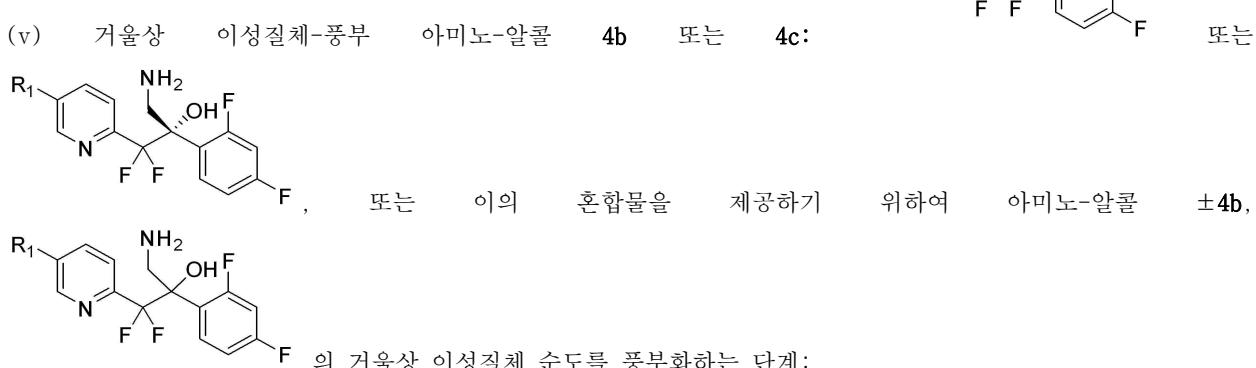
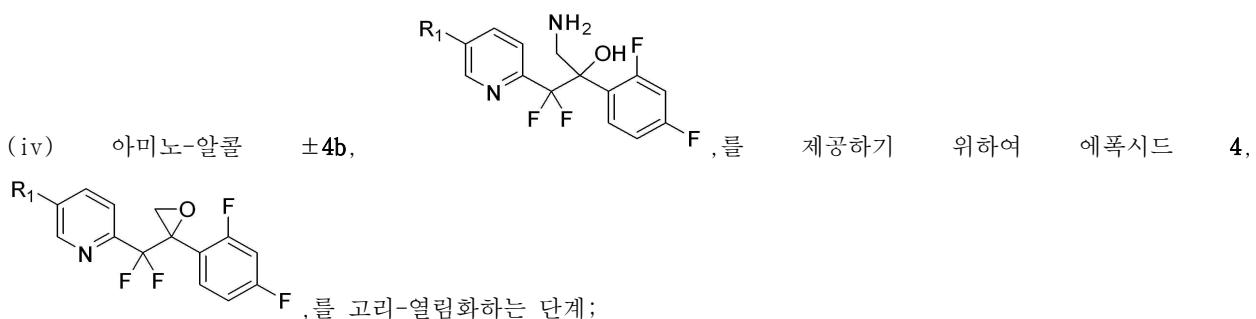
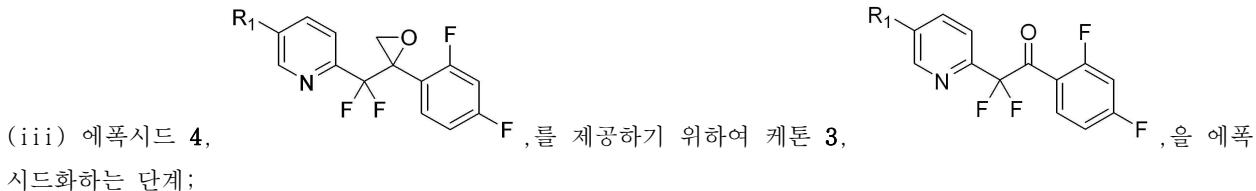
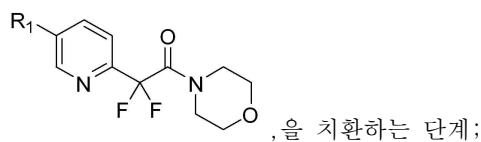
(i) 모르폴린 아미드 2b, 를 제공하기 위하여 에스테르 2, 의 에

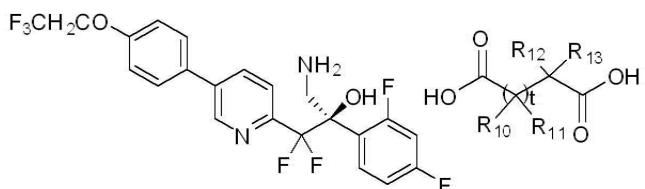
스테르 부분을 치환하는 단계;



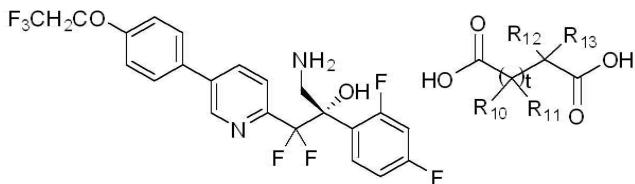
[0256]

(ii) 케톤 3, 을 제공하기 위하여 모르폴린 아미드 2b의 모르폴린 부분,

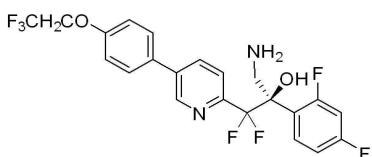




[0261] (vii) XI 또는 Xia,  또는



, 또는 이의 혼합물을 제공하기 위하여 거울상 이성질



## 체-풍부

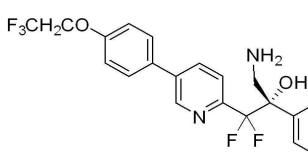
### 아미노-알콜

1-6\*

또는

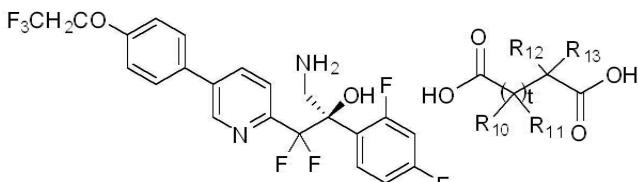
1-7\*.

또는



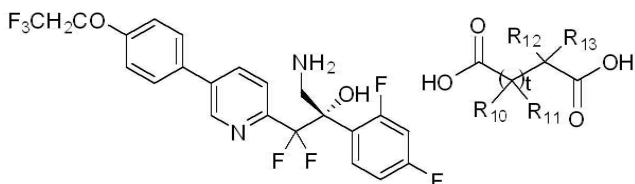
Chemical structure of a compound with a trifluoromethyl group, a phenyl ring, a pyridine ring, and a 1,2,4-trifluorobutyl group attached to a 1,2,4-triazole ring.

(viii) 화합물 1 또는 1a,



의 혼합물을 제공하기 위하여 XI 또는 Xia,

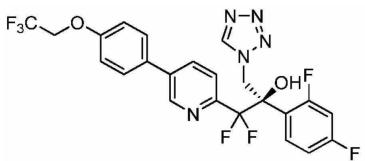
또는



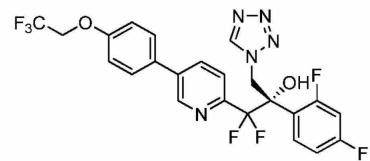
, 또는 이의 혼합물을 테트라졸화하는 단계

[0263]

를 포함하는 화합물 1 또는 1a, 또는 이의 혼합물의 제조방법을 제공하고,



1



1a

[0264]

여기서 각  $R_1$ 는 독립적으로 할로,  $-O(C=O)$ -알킬,  $-O(C=O)$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)$ -아릴,  $-O(C=O)$ -치환된 아릴,  $-O(C=O)-O$ -알킬,  $-O(C=O)-O$ -치환된 알킬,  $-O(C=O)-O$ -아릴,  $-O(C=O)-O$ -치환된 아릴,  $-O(SO_2)$ -알킬,  $-O(SO_2)$ -치환된 알킬,  $-O(SO_2)$ -아릴, 또는  $-O(SO_2)$ -치환된 아릴이고;

[0266]

각  $R_{10}$ 는 독립적으로  $H_1$  선택적으로 치환되어 알킬, 선택적으로 치환되어 아릴, 선택적으로 치환되어 헤테로아릴, 선택

적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고;

[0267] 각  $R_{11}$ 는 독립적으로 H, OH, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는  $OC(O)R_{14}$ 이고;

[0268] 각  $R_{12}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴알킬이고;

[0269] 각  $R_{13}$ 는 독립적으로 H, OH, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는  $OC(O)R_{14}$ 이고;

[0270] 각  $R_{14}$ 는 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 헤�테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤�테로아릴알킬이고;

[0271] 각 t는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다.

[0272] 다른 측면에 있어서, 단계 (vii)로부터의 상기 거울상 이성질체-풍부 아미노-알콜 **4b** 또는 **4c**,



숙신산염, 푸마르산염, 말산염, 타르타르산염, 디벤조일타르타르산 염, 디-p-톨루일타르타르산염, 및 만델산염으로 구성된 군으로부터 선택된다. 또 다른 측면에 있어서, 상기 염은 타르타르산염, 디-p-톨루일타르타르산염, 또는 말산염이다. 다른 측면에 있어서, 상기 염은 L-타르타르산염, D-디-p-톨루일타르타르산염, 또는 D-말산염이다 (바람직하게는, L-타르타르산염 또는 D-디-p-톨루일타르타르산염이다).

[0273] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예로부터의 Z는 페닐, p-톨릴, 메틸, 또는 에틸이다.

[0274] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예로부터의 결정화 용매 또는 결정화 용매 혼합물은 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 에탄올, 메탄올, 또는 아세토 니트릴, 또는 이의 혼합물이다.

[0275] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예로부터의 결정화 조용매 또는 결정화 조용매 혼합물은 펜탄, 메틸 t-부틸에테르, 헥산, 헵탄, 또는 톨루엔, 또는 이의 혼합물이다.

[0276] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는 거울상 이성질체-풍부화 단계(들)를 원하는 정도의 거울상 이성질체-풍부를 얻을 때까지 반복될 수 있다.

[0277] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예의 Y는 메실레이트 또는 토실레이트일 수 있다.

[0278] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는 모르폴린-아미드 **2b**를 아미드 **2c**와 치환하는 단계를 포함할 수 있다.

[0279] 다른 측면에 있어서, 본 발명의 임의의 실시예는 에틸 에스테르 **2**를 에스테르 **2d**와 치환하는 단계를 포함할 수 있다.

[0280] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 화학식의 화합물을 제공하고, 여기서 상기 화합물은 라노스테롤 데메틸라아제 (CYP51)를 억제한다 (또는 억제하는 것으로 확인된다).

[0281] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 임의의 화학식의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 운반체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0282] 다른 측면에 있어서, 본 발명은, 금속효소 활성을 조절하기에 충분한 양으로 및 조건하에서 본원의 임의의 화학식의 화합물을 대상에게 접촉시키는 단계를 포함하는 대상의 금속효소 활성을 조절하는 방법을 제공한다.

[0283] 일 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 임의의 화학식의 화합물 또는 약학적 조성물의 유효량을 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 금속효소-관련 장애 또는 질병을 가지거나 이에 걸리기 쉬운 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0284] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 금속효소-관련 장애 또는 질병에 대한 치료를 필요로 하는 대상에게 본원의 임

의의 화학식의 화합물 또는 약학적 조성물의 유효량을 투여하여 상기 대상이 장애가 치료되는 것을 포함하는, 금속효소-관련 장애 또는 질병을 가지거나 이에 걸리기 쉬운 대상을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서, 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질병에 대한 치료를 필요로 하는 것으로 확인되었다.

[0285] 다른 측면에 있어서, 본 발명은 금속효소-관련 장애 또는 질병에 대한 치료를 필요로 하는 대상에게 본원의 임의의 화학식의 화합물 또는 약학적 조성물의 유효량을 투여하여 상기 대상의 금속효소 활성이 조절되는(예를 들어, 감소되는, 억제되는) 것을 포함하는, 금속효소-관련 장애 또는 질병을 가지거나 이에 걸리기 쉬운 대상을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서, 상기 대상은 금속효소-관련 장애 또는 질병에 대한 치료를 필요로 하는 것으로 확인되었다. 다른 측면에 있어서, 상기 화합물은 본원에서 비형질 세포 중 우선적으로 표적 암세포를 의미한다.

### 발명의 효과

[0286] 본 발명은 항진균제로써 유용한 화합물 1의 제조방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 화합물 1 및 이의 치환된 유도체의 새로운 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0287] 정의

[0288] 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 겹칠 수 없는 성질을 가지고 있는 분자를 의미하며, 반면에 용어 "비카이랄"은 분자의 거울상 파트너와 겹칠 수 있는 분자를 의미한다.

[0289] 용어 "부분입체이성질체"는 2개 이상의 비대칭 중심을 가지고, 서로의 분자는 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 의미한다.

[0290] 용어 "거울상이성질체"는 화합물의 서로의 거울상이 겹치지 않는 두 입체이성질체를 의미한다. 두 거울상이성질체의 등몰(equimolar) 혼합물은 "라세미 혼합물" 또는 "라세미체"라 부른다.

[0291] 용어 "이성질체" 또는 "입체이성질체"는 동일한 화학구조를 가지고 있으나, 공간 상에 원자 또는 기(group)의 배열이 상이한 화합물을 의미한다.

[0292] 용어 "전구약물"은 인비보(in vivo)에서 대사될 수 있는 부분을 가진 화합물을 포함한다. 일반적으로, 전구약물은 에스테르라제(esterase) 또는 다른 기작에 의해 능동형 약물(active drug)로 대사될 수 있다. 전구약물 및 이의 용도의 예는 본 발명이 속하는 기술분야에 널리 알려져 있다(예를 들어, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). 전구약물은 화합물의 최종 분리 및 정제동안 인 시투(in situ)에서 제조될 수 있으며, 또는 정제된 화합물의 유리산 형태 또는 히드록실이 적합한 에스테르화제(esterifying agent)와 개별적으로 반응함으로써 제조될 수 있다. 히드록실기는 카복실산의 처리를 통해 에스테르로 전환될 수 있다. 전구약물 부분의 예는 치환된 및 비치환된, 분기된 또는 분기되지 않은 저급 알킬 에스테르 부분을 포함하며(예를 들어, 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르, 디-저급 알킬-아미노 저급-알킬 에스테르(예를 들어, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급 알킬 에스테르(예를 들어, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급 알킬 에스타(예를 들어, 피바로일옥시메틸 에스테르), 아릴 에스테르(페닐 에스테르), 아릴-저급 알킬 에스테르(예를 들어, 벤질 에스테르), 치환된(예를 들어, 메틸, 할로, 또는 메톡시 치환기로) 아릴 및 아릴-저급알킬 에스테르, 아미드, 저급-알킬 아미드, 디-저급 알킬 아미드, 및 히드록시 아미드를 포함한다. 바람직한 전구약물 부분은 프로피온산 에스테르 및 아실 에스테르다. 또한, 인 비보(in vivo)의 다른 기작을 통해 활성 형태로 전환되는 전구약물이 포함된다. 일 측면에 있어서, 본 발명의 화합물은 상기 식의 임의의 전구약물이다.

[0293] 용어 "대상"은 영장류(예를 들어, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 생쥐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 포유동물과 같은 동물을 의미한다. 특정 실시예에 있어서, 대상은 인간이다.

[0294] 청구항을 포함한 본 발명에서 사용되는 "단수"는 "단수 또는 복수"를 의미한다. 따라서, 예를 들어, "시료"는 문맥에서 명백하게 정의하고 있지 않은 경우(예를 들어, 복수의 시료), 복수의 시료를 포함한다.

[0295] 명세서 및 청구항에 걸쳐, 용어 "포함", "포함하다" 및 "포함하는"은 문맥상 달리 요구되는 경우를 제외하고는, 비제한적인 의미로 사용되었다.

[0296] 본 발명에서 사용되는, 수치를 언급할 때 용어 "약"은 특정 양으로부터 몇몇 실시예에서는 ± 20%, 몇몇 실시

예에서는 ± 10%, 몇몇 실시예에서는 ± 5%, 몇몇 실시예에서는 ± 1%. 몇몇 실시예에서는 ± 0.1%의 변동을 포함하며, 변동은 개시된 방법을 수행하거나 개시된 조성물에 적용되기에 적당한 정도이다. 본 발명에서 사용되는 용어 "억제제"는 금속효소를 억제하는 활성을 나타내는 분자를 의미한다. 여기서, "억제하다"는 억제제가 존재하지 않을 때의 금속효소의 활성과 비교하여 금속효소의 활성을 감소하는 것이다. 몇몇 실시예에 있어서, 용어 "억제하다"는 금속효소의 활성을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 감소시키는 것을 의미한다. 다른 실시예에 있어서, "억제하다"는 금속효소의 활성을 약 5% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 75%, 또는 약 75% 내지 100% 감소시키는 것을 의미한다. 어떤 실시예에 있어서, "억제하다"는 금속효소의 활성을 약 95% 내지 100%, 예를 들어, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 감소시키는 것을 의미한다. 상기 감소는 본 발명이 속하는 기술분야에서 널리 알려져 있는 다양한 기술을 이용하여 측정될 수 있다. 개별적인 활성을 측정하기 위한 특정 검정은 하기에 기재되어 있다.

[0297] 또한, 본 발명의 화합물은 각각의 기하구조를 가지고 있는 올레핀을 포함한다: "Z"는 "시스" (동일면) 형태로서 언급되는 것을 의미하는 반면, "E"는 "트랜스" (반대면) 형태로서 언급되는 것을 의미한다. 카이랄 중심의 명명법에 대하여, 용어 "d" 및 "l" (또는 + 및 -) 형태는 IUPAC 규칙에 의해 정의된다. 부분입체이성질체, 라세미체, 에피머 및 거울상이성질체, 용어의 사용에 대하여, 제제의 입체화학을 기재하기 위해 일반적인 문맥 내에서 사용될 것이다.

[0298] 본원에서 사용되는, 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 직선-사슬 또는 분기된 탄화수소기를 의미한다. 용어 "저급 알킬"은 C1-C6 알킬 사슬을 의미한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 및 n-펜틸을 포함한다. 알킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0299] 용어 "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 직선 사슬 또는 분기된 사슬일 수 있는 불포화된 탄화수소 사슬을 의미한다. 알케닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0300] 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중결합을 포함하는 직선 사슬 또는 분기된 사슬일 수 있는 불포화된 탄화수소 사슬을 의미한다. 알키닐기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0301] 알케닐기 및 알키닐기의 sp<sup>2</sup> 또는 sp 탄소는 각각 선택적으로 알케닐 또는 알키닐기의 부착점일 수 있다.

[0302] 용어 "알콕시"는 -OR 라디칼을 의미한다.

[0303] 발명에서 사용되는, 용어 "할로겐", "hal" 또는 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

[0304] 용어 "할로알콕시"는 하나 또는 그 이상의 치환기에 의해 치환된 -O-알킬 라디칼을 의미한다. 할로알콕시기의 예는 트리플루오로메톡시, 및 2,2,2-트리플루오로에톡시를 포함한다.

[0305] 용어 "시클로알킬"은 적어도 하나 이상의 포화된 고리 또는 적어도 하나 이상의 비방향족성 고리를 포함하는 탄화수소 3-8 원자 모노시클릭 또는 7-14 원자 바이시클릭 고리계를 의미하며, 여기서 비방향족성 고리는 약간의 불포화도를 가질 수 있다. 시클로알킬기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 시클로알킬기의 각 고리의, 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 시클로알킬기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로부틸, 시클로헵틸, 시클로펜테닐, 시클로펜타다이에닐, 시클로헥세닐 및 시클로헥사다이에닐 등을 포함한다.

[0306] 용어 "아릴"은 탄화수소 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 방향족성 고리계를 의미한다. 아릴기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 아릴기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 아릴기의 예는 페닐, 나프틸, 안트라세닐(anthracenyl), 플로레닐(fluorenyl), 인데닐(indenyl) 및 아줄레닐(azulenyl) 등을 포함한다.

[0307] 용어 "헤테로아릴"은 모노시클릭인 경우 1-4 고리 헤테로원자, 바이시클릭인 경우 1-6 헤테로원자, 또는 트리시클릭인 경우 1-9 헤테로원자를 포함하는 방향족성 5-8 원자 모노시클릭, 8-12 원자 바이시클릭 또는 11-14 원자 트리시클릭 고리계를 의미하며, 상기 헤테로원자는 0, N 또는 S로부터 선택되며, 남아있는 고리 원자는 탄소이다(달리 표시되어 있지 않은 경우 적당한 수소 원자와 함께). 헤테로아릴기는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 헤테로아릴기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 예는 피리딜(pyridyl), 푸라닐(furanyl), 티에닐(thienyl), 피롤릴

(pyrrolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 옥사다이아졸릴(oxadiazolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 이속사졸릴(isoxazolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 피라졸(pyrazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피리미디닐(피리미딘yl), 피라지닐(pyrazinyl), 트리아지닐(triazinyl), 이소퀴놀리닐(isoquinolinyl) 및 인다졸릴(indazolyl) 등을 포함한다.

[0308] 용어 "질소-포함 헤테로아릴"은 모노시클릭인 경우 1-4 고리 질소 헤테로원자, 바이시클릭인 경우 1-6 고리 질소 헤테로원자, 또는 트리시클릭인 경우 1-9 고리 질소 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴기를 의미한다.

[0309] 용어 "헤테로시클로알킬"은 모노시클릭인 경우 1-3 헤테로 원자, 바이시클릭인 경우 1-6 헤테로원자, 또는 트리시클릭인 경우 1-9 헤테로원자를 포함하는 비방향족성 3-8 원자 모노시클릭, 7-12 원자 바이시클릭, 또는 10-14 원자 트리시클릭 고리계를 의미하며, 상기 헤테로 원자는 O, N, S, B, P 또는 Si로부터 선택되며, 여기서, 비방향족성 고리계는 완전히 포화되어 있다. 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에 있어서, 헤테로시클로알킬기의 각 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 대표적인 헤테로시클로알킬기는 피페리디닐(piperidinyl), 피페라지닐(piperazinyl), 테트라하이드로페라닐(tetrahydropyranyl), 모르포리닐(morpholinyl), 티오모르포리닐(thiomorpholinyl), 1,3-다이옥소레인(1,3-dioxolane), 테트라하이드로푸라닐(tetrahydrofuranyl), 테트라하이드로티에닐(tetrahydrothienyl) 및 티에닐 등을 포함한다.

[0310] 용어 "알킬아미노"는 하나 또는 2개의 알킬기로 더 치환된 아미노 치환기를 의미한다. 용어 "아미노알킬"은 하나 이상의 아미노기로 더 치환된 알킬 치환기를 의미한다. 용어 "히드록시알킬" 또는 "히드록실알킬"은 하나 이상의 히드록실기로 더 치환된 알킬기를 의미한다. 알킬아미노, 아미노알킬, 머캅토알킬, 히드록시알킬, 머캅토알콕시, 술포닐알킬, 술포닐아릴, 알킬카보닐, 및 알킬카보닐알킬은 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0311] 본원에서 사용되는 산 및 염기는 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려진 바와 같다. 산 촉매는 자연계 내의 임의의 무기(예를 들어, 염산, 황산, 질산, 삼염화알루미늄) 또는 유기(예를 들어, 캠퍼솔폰산, p-톨루엔솔폰산, 아세트산, 삼플루오르화 이테르븀) 산성 화학물질일 수 있다. 산은 화학반응을 촉진하기 위해 촉매적 또는 화학량론적으로 사용된다. 염기는 자연계 내의 임의의 무기(예를 들어, 중탄산 나트륨, 수산화칼륨) 또는 유기(예를 들어, 트리에틸아민, 피리딘) 염기 화학물질일 수 있다. 염기는 화학반응을 촉진하기 위해 촉매적 또는 화학량론적으로 사용된다.

[0312] 알킬화제(alkylating agent)는 쟁점이 되는 작용기의 알킬화에 영향을 줄 수 있는 임의의 작용제이다 (예를 들어, 알코올의 산소 원자, 아미노기의 질소 원자). 본원에 인용된 참조문헌 내의 것을 포함하는 알킬화제는 기술분야에서 알려져 있으며, 알킬할라이드(예를 들어, 메틸아이오다이드, 벤질브로마이드 또는 클로라이드), 알킬설페이트(예를 들어, 메틸설페이트), 또는 기술분야에서 알려진 다른 알킬기-이탈기 조합을 포함한다. 본원에 인용된 참조문헌 내의 것을 포함하는 이탈기는 반응과정(예를 들어, 제거반응, 치환반응)동안 분자로부터 떨어질 수 있는 안정한 임의의 화학종이며, 기술분야에서 알려져 있고, 할라이드(예를 들어, I-, Cl-, Br-, F-), 히드록시, 알콕시(예를 들어, -OMe, -O-t-Bu), 아실옥시 음이온(예를 들어, -OAc, -OC(O)CF<sub>3</sub>), 설포네이트(예를 들어, 메실, 토실), 아세트아마이드(예를 들어, -NHC(O)Me), 카바메이트(예를 들어, N(Me)C(O)Ot-Bu), 포스포네이트(예를 들어, -OP(O)(OEt)<sub>2</sub>), 룰 또는 알코올(양성자화 조건) 등을 포함한다.

[0313] 어떤 실시예에 있어서, (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬과 같은) 임의의 기(group)의 치환기는 상기 기(group)의 임의의 원자에 있을 수 있으며, 여기서 치환될 수 있는 (예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬과 같은) 임의의 기는 각 수소 원자를 대신함으로써 하나 이상의 (동일 또는 상이 할 수 있는) 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 적합한 치환기의 예는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로겐, 할로알킬, 시아노, 나이트로, 알콕시, 아릴록시, 히드록실, 히드록실알킬, 옥소(즉, 카보닐), 카복실, 포밀, 알킬카보닐, 알킬카보닐알킬, 알콕시카보닐, 알킬카보닐옥시, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시카보닐, 티오, 머캅토, 머캅토알킬, 아릴술포닐, 아미노, 아미노알킬, 디알킬아미노, 알킬카보닐아미노, 알킬아미노카보닐, 알콕시카보닐아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 알킬카보닐, 또는 아릴아미노-치환된 아릴; 아릴알킬아미노, 아르알킬아미노, 아르알킬아미노카보닐, 아미도, 알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, 디알킬아미노술포닐, 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, 이미노, 카바미도, 카바밀, 티오우레이도(thioureido), 티오시아나토(thiocyanato), 술포아미도, 술포닐알킬, 술포닐아릴, 머캅토알콕시, N-히드록시아미디닐 또는 N'-아릴, N''-히

드록시아미디닐을 포함하나, 반드시 이에 제한되지는 않는다.

[0314] 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야에서 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 경쟁적인 부산물을 최소화하기에 필요한 반응 조건을 최적화하는 방법은, 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려져 있다. 반응 최적화 및 규모 확대는 적합하게 고속 병렬 합성 장치(high-speed parallel synthesis equipment) 및 컴퓨터-조절 미세반응기 (computer-controlled microreactor)를 사용할 수 있다(예를 들어, Design And Optimization in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Janisch, K et al, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 406; 및 본원에 참조된 문헌) 추가적인 반응절차 및 프로토콜은 통상 이용되는 구조-검색 데이터베이스 소프트웨어, 예를 들어 SciFinder<sup>®</sup> (Chemical Abstracts Service (CAS<sup>®</sup>) division of the American Chemical Society) 및 CrossFire Beilstein<sup>®</sup> (Elsevier MDL), 또는 Google<sup>®</sup> 같은 인터넷 검색 엔진을 사용한 적당한 키워드 검색, 또는 미국 특허청 및 상표청 문헌 데이터베이스와 같은 키워드 데이터베이스를 이용하여 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정될 수 있다.

[0315] 또한, 본원의 화합물은 결합(예를 들어, 탄소-탄소 결합)을 포함할 수 있으며, 여기서 결합 회전은 특정 결합에 관하여 제한(예를 들어, 고리 또는 이중결합의 존재로 인한 제한)되어 있다. 또한, 모든 cis/trans 및 E/Z 이성질체는 본 발명 내에서 명백히 포함되어 있다. 또한, 본원의 화합물은 복수의 토토머화 형태로 표현될 수 있으며, 이러한 경우, 본 발명은 비록 하나의 토토머화 형태로 표현됐을지라도, 본원에 기재된 모든 토토머화 형태를 명백히 포함한다. 본원의 화합물의 모든 이성질체 형태는 본 발명에 명백하게 포함되어 있다. 본원에 기재된 화합물의 모든 결정 형태 및 동소체는 본 발명에 명백하게 포함되어 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 포함하는 추출물 및 분획도 포함된다. 용어 이성질체는 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 위치이성질체, 구조이성질체, 회전이성질체 및 토토머 등을 포함한다. 하나 이상의 입체 중심(stereogenic center)를 포함하는 화합물(예를 들어, 카이랄 화합물)을 위해, 본 발명의 방법은 거울상이성질체 과량 화합물, 라세미체, 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 수행될 수 있다.

[0316] 바람직한 거울상이성질체적으로 풍부한 화합물은 50% 이상의 거울상이성질체 풍부, 더 바람직하게는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 이상의 거울상이성질체 풍부를 가지는 화합물이다. 바람직한 실시예에 있어서, 본 발명의 카이랄 화합물의 오직 하나의 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 세포 또는 대상에게 투여된다.

#### 약학적 조성물

[0318] 일 측면에 있어서, 본 발명은 본원의 임의의 화학식의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0319] 다른 실시예에 있어서, 본 발명은 추가적인 치료제를 더 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 실시예에 있어서, 추가적인 치료제는 항암제, 항진균제, 심혈관성 치료제, 소염제, 화학치료제, 항혈관생성제, 세포독성치료제, 항증식제, 대사성 질환 치료제, 안과 질환 치료제, 중추신경계(CNS) 질환 치료제, 비뇨기 질환 치료제 또는 위장질환 치료제이다.

[0320] 일 측면에 있어서, 본 발명은 암, 고형종양, 심혈관계 질환, 염증성 질환, 감염성 질환을 포함하는 금속효소-매개된 질환 또는 장애를 가지거나 이에 걸리기 쉬운 대상에게 화합물을 투여하기 위한 설명서와 함께 1회 복용량의 형태로 본원의 임의의 화학식의 화합물의 유효량을 포함하는 키트를 제공한다. 다른 실시예에 있어서 상기 질병, 장애 또는 이의 증상은 대사성 질환, 안과 질환, 중추신경계(CNS) 질환, 비뇨기 질환 또는 위장질환이다.

[0321] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 운반체"는 여기에 기재된 화합물 상에 존재하는 특정 치환기에 따라 상대적으로 비독성인 산 또는 염과 함께 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성인 작용기를 포함할 경우, 염기-부가 염(base addition salt)은 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 바람직한 염기를 순수하게 또는 적당한 비활성 용매 내에서 접촉함으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염기-부가 염의 예는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 암모늄염, 유기아미노염, 마그네슘염, 또는 이와 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기인 작용기를 포함할 경우, 산-부가 염(acid addition salt)은 상기 화합물의 중성 형태와 충분한 양의 바람직한 산을 순수하게 또는 적당한 비활성 용매 내에서 접촉함으로써 얻어질 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 산-부가 염의 예는 염산, 브롬산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드산, 또는 아인산(phosphorous acid) 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염을 포함하며, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산(suberic), 푸마르산, 젖산, 만델산(mandelic), 프탈산,

벤젠술폰산, p-톨릴술폰산(p-tolylsulfonic), 시트르산, 타르타르산 또는 메탄술폰산 등과 같이 상대적으로 비독성인 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 알기닌염(arginate) 등과 같은 아미노산의 염, 글루쿠론산(glucuronic acid) 또는 갈락투론산(galacturonic acid) 등과 같은 유기산의 염을 포함한다(예를 들어, Bergeet al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19 참고). 본 발명의 임의의 특이적인 화합물은 화합물이 염기- 또는 산-부가 염으로 전환될 수 있도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 포함하고 있다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 운반체는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있다.

[0322] 화합물의 중성 형태는 상기 염을 염기 또는 산에 접촉하고, 공지의 방법으로 모화합물(parent compound)을 분리 함으로써 생성될 수 있다. 화합물의 모형태(parent form)은 극성 용매에 대한 용해도와 같은 특정 물리적 성질이 다양한 염의 형태와 다르지만, 상기 염은 본 발명의 목적을 위해 화합물의 모형태와 동등할 수 있다.

[0323] 염 형태 이외에도, 본 발명은 전구약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리학적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 수행할 수 있는 화합물이다. 또한, 전구약물은 엑스 비보(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 따라 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적당한 효소 또는 화학적 작용제와 함께 경피성 저장포 패치(transdermal patch reservoir)로 사용될 때 본 발명의 화합물로 느리게 전환될 수 있다.

[0324] 본 발명의 임의의 화합물은 수화된 형태를 포함하는 용매화 형태뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화형태와 동등하며, 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명의 임의의 화합물은 복수의 결정 또는 비결정 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도에 있어서 동등하며, 본 발명의 범위에 포함된다.

[0325] 또한, 본 발명은 본원에 기재된 유효량의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 운반체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 실시예에 있어서, 화합물은 약제학적으로-허용가능한 제제, 예를 들어, 약제학적으로-허용 가능한 제제가 대상에게 투여된 후 적어도 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 1주, 2주, 3주, 또는 4주동안 대상에게 화합물의 지속적인 전달을 제공하는 약제학적으로-허용가능한 제제를 사용하여 대상에게 투여될 수 있다.

[0326] 본 발명의 약제학적 조성물 내 활성 구성요소 투여의 실제 투여량 및 투여시간은 특정 환자, 조성물 및 투여방법에 따라 환자에게 독성 (또는 받아들이기 어려울 정도의 독성) 없이 바람직한 약제학적 반응을 일으키기 위해 효과적인 활성 구성요소의 양을 얻기 위하여 다양화될 수 있다.

[0327] 용도에 있어서, 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물은 정맥내, 근육내, 피하, 또는 뇌혈관내 주사 또는 경구 투여 또는 국부 적용을 통해 약제학적 운반체로 이를 필요로 하는 대상에게 약제학적 유효량으로 투여된다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은 단독 또는 다른 2차 치료제와 함께 투여될 수 있다. "와 함께"는 동시에, 거의 동시에 또는 순차적으로를 의미한다. 일 실시예에 있어서, 본 발명의 화합물은 급성으로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 약 1일 내지 약 1주동안과 같이 단기간의 치료를 위해 투여될 수 있다. 다른 실시예에 있어서, 본 발명의 화합물은 만성 장애를 개선하기 위해 예를 들어, 치료되는 증상에 따라 약 1주 내지 몇 달과 같이 장기간 동안 투여될 수 있다.

[0328] 본원에서 사용되는 "약제학적 유효량"은 안전한 의학적 판단의 범위 내에서 증상을 상당히 양성적으로 개선하기에 충분히 높으며, 심각한 부작용을 회피하기에 충분히 낮은(합리적인 이익/위험 비율) 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 나이, 치료되는 환자의 신체 상태, 잠재 질병의 심각성, 치료 기간, 병행되는 치료의 특성 및 적용되는 특정 화합물 등 달성하기 위한 특정 목표에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 유아 또는 신생아에게 투여되는 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 안전한 의학적 판단에 따라 적당히 감소될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물의 약제학적 유효량은 바람직한 효과를 제공하기 위한 최소량이 될 수 있다.

[0329] 본 발명의 확실한 실용적인 이점은 정맥내, 근육내, 피하, 경구 또는 뇌혈관내 주사 경로 또는 크림 또는 젤과 같이 국부 적용에 의한 용이한 방법으로 투여될 수 있는 화합물이다. 투여 경로에 따라, 본 발명의 화합물을 포함하는 활성 구성요소는 화합물을 불활성화시킬 수 있는 효소, 산 및 다른 자연적인 상태의 작용으로부터 화합물을 보호하기 위해 코팅되는 것이 요구될 수 있다. 비경구 투여와 달리 본 발명의 화합물의 투여를 위해, 화합물은 불활성화로부터 보호하기 위한 물질로 코팅되거나 또는 물질과 함께 투여될 수 있다.

[0330] 화합물은 경구 또는 복강내로 투여될 수 있다. 또한, 분산제는 예를 들어, 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물 및 오일 내에서 제조될 수 있다.

[0331] 약제학적 운반체로서 제공될 수 있는 물질의 몇몇 예는 락토오스, 글루코스, 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전

분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 및 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말 트래거캔스(tragacanth); 맥아; 젤라틴; 탈크(talc); 스테아르산(stearic acid); 스테아르산 마그네슘; 황산칼슘; 땅콩 오일, 면실유, 참기름, 올리보 오일, 옥수수 오일 및 카카오나무 오일과 같은 식물성 오일; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 한천; 알긴산(alginic acid); 발열성물질제거수; 등장성 식염수; 및 인산염 완충용액; 탈지유 분말; 및 예를 들어, 비타민 C, 에스트로겐 및 에키네이셔(Echinacea)와 같은 약제학적 제제에 사용되는 호환 가능한 비독성 물질이다. 또한, 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate)과 착색제, 착향제, 윤활제, 부형제, 정제화제, 안정화제, 항산화제 및 방부제와 같은 습윤제 및 윤활제도 존재할 수 있다. 또한, 본원의 약제학적 조성물 내에 예를 들어, 크레마포어(cremaphore) 및  $\beta$ -시클로텍스트린과 같은 가용화제가 사용될 수 있다. 본 발명의 목적에서 개시된 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물(또는 이의 전구약물)은 기존의 혼합, 용해, 입화(granulating), 당제-제조 가루화, 유화, 캡슐화, 포괄 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0332] 조성물은 기존의 방법으로 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 조제용 물질로의 공정을 촉진하기 위해 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 운반체, 희석제, 첨가제 또는 보조제를 사용하여 제형화될 수 있다.

[0333] 본 발명의 목적에서 개시된 약제학적 조성물은 예를 들어, 국부, 안구, 경구, 구강, 전신, 비음, 주사, 경피, 직장 및 질 등을 포함하는 사실상 임의의 방법의 투여에도 적합한 형태 또는 흡입 또는 공기주입을 통한 투여에 적합한 형태를 가질 수 있다.

[0334] 국부 투여를 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 용액, 젤, 연고, 크림 및 혼탁액 등으로서 제조될 수 있다.

[0335] 전신성 제제는 예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 척추강내 또는 복강내 주사와 같은 투여와 경피, 경점막, 경구, 또는 폐 투여를 위해 설계된 것을 포함한다.

[0336] 유용한 주사 가능한 제제는 수용성 또는 오일 비히클 내의 활성 화합물의 멸균 혼탁액, 용액 또는 유화제(emulsion)을 포함한다. 또한, 조성물은 혼탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 포함할 수 있다. 주사를 위한 제제는 1회 투여량의 형태(예를 들어, 앰플 또는 다회투여량 용기)로 제조될 수 있으며, 추가적인 방부제를 포함할 수 있다.

[0337] 또한, 주사 가능한 제제는 멸균 발열성물질제거수, 완충액, 및 텍스트로스 용액 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 적합한 비히클과 사용하기 전에 재구성되기 위한 분말 형태로 제공될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물은 동결건조와 같은 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려진 임의의 기술에 의해 건조, 및 사용 전 재구성될 수 있다.

[0338] 경점막 투여를 위해, 제제에 장벽을 침투하기에 적당한 침투제가 사용된다. 상기 침투제는 본 발명이 속하는 기술분야에서 알려져 있다.

[0339] 경구 투여를 위해, 약제학적 조성물은 결합제(예를 들어, 전호화분 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 필러(예를 들어, 락토오스, 미정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 탈크 또는 실리카); 정제분해물질(예를 들어, 감자 전분 또는 글리코산전분나트륨); 또는 습윤제(예를 들어, 로릴황산나트륨)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 기존의 방법으로 제조된 예를 들어, 로젠지, 정제 또는 캡슐 형태를 가질 수 있다. 정제는 본 발명이 속하는 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해 예를 들어, 당 또는 장용성 제피(enteric coating)로 코팅될 수 있다.

[0340] 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어, 엘릭시르(elixir), 용액, 시럽 또는 혼탁액의 형태를 가질 수 있으며, 또는 사용하기 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과의 구성을 위한 건조된 생성물로서 제공될 수 있다. 상기 액체 제제는 혼탁화제(예를 들어, 소비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 경화 식용 유지); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수용성 비히클(예를 들어, 아몬드 오일, 유상 에스테르, 에틸 알코올 또는 분별된 식물성 오일); 및 방부제(예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르빈산)와 같은 약제학적으로 허용 가능한 첨가제와 함께 기존의 방법으로 제조될 수 있다. 또한, 제제는 적당한 완충액 염, 방부제, 착향제, 착색제 및 감미제를 포함할 수 있다.

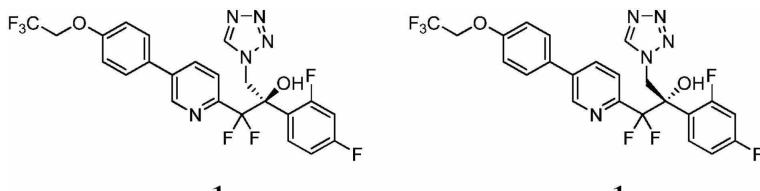
[0341] 경구 투여를 위한 제제는 잘 알려진 바와 같이 활성 화합물 또는 전구약물의 조절된 방출을 제공하기 위해 적합하게 제형화될 수 있다.

[0342] 구강 투여를 위해, 조성물은 기존의 방법으로 제형화된 정제 또는 로렌지 형태를 가질 수 있다.

- [0343] 직장 및 질 경로 투여를 위해, 활성 화합물(들)은 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드와 같은 기존의 죄약 베이스를 포함하는 (정체 관장을 위한) 용액, 죄약, 또는 연고로서 제형화될 수 있다.
- [0344] 비음 투여 또는 흡입 또는 공기주입에 의한 투여를 위해, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 적합한 압축가스, 예를 들어 디클로로디플루오르메테인, 트리클로로플루오르메테인, 디클로로테트라플루오르에테인, 플루오르탄소, 또는 다른 적합한 기체를 사용하는 가압된 용기 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 형태로 용이하게 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸에 관하여, 투여량은 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 공기주입기(예를 들어, 젤라틴을 포함하는 캡슐 및 카트리지)로의 사용을 위한 캡슐 또는 카트리지는 화합물 및 락토오스 또는 전분과 같은 적당한 분말 베이스의 분말 혼합물을 포함하여 제형화될 수 있다.
- [0345] 통상적으로 사용가능한 비음 스프레이 장치를 사용하는 비음 투여에 적합한 수용성 혼탁액 제제의 특정 예는 하기의 구성요소를 포함한다: 활성 화합물 또는 전구약물 (0.5-20 mg/ml); 벤잘코늄 클로라이드 (0.1-0.2 mg/mL); 폴리소르베이트 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 mg/ml); 카복시메틸 셀룰로스 나트륨 또는 미정질 셀룰로스 (1-15mg/ml); 페닐에탄올 (1-4 mg/ml); 및 텍스트로스 (20-50 mg/ml). 최종 혼탁액의 pH는 약 pH 5 내지 pH 7의 범위에서 조절될 수 있으며, 전형적으로 약 pH 5.5이다.
- [0346] 장기 투여를 위한, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 피하주입(implantation) 또는 근육내 주사 처방용 데포제(depot preparation)로서 제형화될 수 있다. 활성 구성요소는 적합한 고분자 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일내의 유화제와 같은) 또는 이온교환 수지, 또는 예를 들어, 난용성 염과 같은 난용성 유도체와 함께 제조될 수 있다. 또한, 부착성 디스크 또는 패치로 제조되어 피부로 흡수되기 위한 활성 화합물(들)이 천천히 방출되는 경피 전달계가 사용될 수 있다. 이를 위해, 투과증진제는 활성 화합물(들)의 경피 침투를 촉진하기 위해 사용될 수 있다. 적당한 경피 패치의 예가 하기의 문헌에 기재되어 있다: U.S. 특허 제 5,407,713; U.S. Patent No. 5,352,456; U.S. 특허 제 5,332,213; U.S. 특허 제 5,336,168; U.S. 특허 제 5,290,561; U.S. 특허 제 5,254,346; U.S. 특허 제 5,164,189; U.S. 특허 제 5,163,899; U.S. 특허 제 5,088,977; U.S. 특허 제 5,087,240; U.S. 특허 제 5,008,110; 및 U.S. 특허 제 4,921,475, 각각은 이의 전체로서 참조 문헌에 의해 본원에 포함된다.
- [0347] 또한, 다른 약제학적 전달계가 적용될 수 있다. 리포좀 및 유화제는 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)을 전달하기 위해 사용될 수 있는 전달 비히클의 예로 잘 알려져 있다. 또한, 디메틸실록사이드(DMSO)와 같은 특정 유기 용매가 적용될 수 있다.
- [0348] 약제학적 조성물은 원하는 경우 활성 화합물(들)을 포함하는 1회 이상의 단위 투여 형태를 포함할 수 있는 팩 또는 배출 장치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 팩은 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 포일을 포함할 수 있다. 팩 또는 배출 장치는 투여를 위한 설명서를 포함할 수 있다.
- [0349] 본 발명의 목적에서 개시된 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들), 또는 이의 조성물은 일반적으로 의도된 결과를 달성하기 위해 효과적인 양, 예를 들어 치료되는 특정 질환을 치료 또는 예방하기 위해 효과적인 양으로 사용될 수 있다. 화합물(들)은 치료 효과를 달성하기 위해 치료적으로 또는 예방 효과를 달성하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 치료 효과는 기저질병의 완치 또는 개선 및/또는 기저질병과 관련된 하나 이상의 증상의 완치 또는 개선되어 환자가 여전히 기저질병으로 괴로워할지라도 감정 또는 상태의 개선을 나타내는 것을 의미한다. 예를 들어, 알레르기를 앓고 있는 환자로의 화합물의 투여는 기저 알레르기 반응을 완치시키거나 개선할 뿐만 아니라, 환자가 알레르겐에 노출되었을 때 따르는 알레르기와 관련된 증상의 심각성 또는 지속성이 감소되는 치료 효과를 제공한다. 다른 예에 있어서, 천식에 있어서 치료적 효과는 천식이 발병되었을 때 따르는 호흡의 개선, 또는 천식의 빈도 또는 심각성의 감소를 포함한다. 또한, 치료적 효과는 개선을 인지하였는지 여부와 무관하게, 질환의 진행을 방지하거나 늦추는 것을 포함한다.
- [0350] 예방을 위한 투여에 있어서, 화합물은 상기 기재된 질병 중 하나의 발병 위험이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 질병의 발병 위험이 있는 환자는 적당한 의학 전문가 또는 군에 의해 정의되는 위험 환자군에 속하는 환자가 가지고 있는 특성을 가지고 있는 환자가 될 수 있다. 또한, 위험이 있는 환자는 일반적으로 또는 일상적으로 본 발병에 따른 금속효소 억제제의 투여에 의해 치료될 수 있는 기저질병의 발병 환경에 있는 환자일 수 있다. 다시 말해, 위험 환자는 일반적으로 또는 일상적으로 질병 또는 질병을 유발하는 질환에 노출되거나 제한된 시간 동안 급성적으로 노출될 수 있는 사람이다. 또한, 예방을 위한 투여는 기저질병으로 진단된 환자의 증상의 발병을 피하기 위해 적용될 수 있다.

- [0351] 투여되는 화합물의 양은 예를 들어, 치료되는 특정 지표, 투여 경로, 원하는 효과가 예방 또는 치료인지 여부, 치료되는 지표의 심각성 및 환자의 나이 및 체중, 및 특정 활성 화합물의 생체이용가능성 등을 포함하는 다양한 요인에 의존할 수 있다. 유효 투여량의 결정은 통상의 기술자의 능력으로 이해될 수 있다.
- [0352] 유효 투여량은 인 비트로 검정으로부터 최초에 측정될 수 있다. 예를 들어, 동물에 사용하기 위한 최초 투여량은 실시예 부분에서 기재된 인 비트로 균류 MIC 또는 최소살진균농도 MFC 및 다른 인 비트로 검정과 같은 인 비트로 검정으로 측정된 특정 화합물의 IC50 또는 그 이상이 되도록 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위해 제형화될 수 있다. 특정 화합물의 생체이용가능성을 고려한 상기 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하기 위한 계산된 투여량은 통상의 기술자의 능력으로 이해될 수 있다. Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, 12th edition, McGraw-Hill Professional, 및 참고문헌으로서 본원에 포함된 문현을 참조.
- [0353] 또한, 최초 투여량은 동물 모델과 같은 인 비보 데이터로부터 측정될 수 있다. 상기에 기재된 다양한 질환을 치료 또는 예방하기 위한 화합물의 효능을 검사하기 위해 사용되는 동물 모델은 기술분야에서 잘 알려져있다.
- [0354] 투여량은 일반적으로 약 0.0001 또는 0.001 또는 0.01 mg/kg/day 내지 약 100 mg/kg/day일 수 있으며, 무엇보다도 생체이용가능성, 투여경로 및 상기에 언급한 다양한 요인에 따라 많아지거나 적어질 수 있다. 유효량 및 투여간격은 치료 또는 예방 효과를 유지하기에 충분한 화합물(들)의 혈장 수치를 제공하기 위해 개개인마다 조절될 수 있다. 국소적 국부 투여와 같은 국소 투여 또는 선택적 흡수에 있어서, 활성 화합물(들)의 유효 국소농도는 혈장 농도와 관련이 없을 수도 있다. 통상의 기술자들은 과도한 실험 없이 유효 국소량을 최적화할 수 있다.
- [0355] 화합물(들)은 무엇보다도 치료되는 정도 및 처방하는 의사의 판단에 따라 하루에 1회, 하루에 몇 회 또는 하루에 수 회 투여될 수 있다.
- [0356] 바람직하게는 화합물(들)은 상당한 독성을 야기시키지 않으면서 치료 또는 예방 효과를 제공할 수 있다. 화합물(들)의 독성은 표준 약제학적 공정을 사용하여 결정될 수 있다. 독성 및 치료(또는 예방) 효과의 투여량 비율은 치료 지수(index)이다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물(들)이 바람직하다.
- [0357] 본원의 임의의 변수의 정의 내의 화학적 작용기 목록의 설명은 정의를 임의의 단일의 작용기 또는 기재된 작용기의 조합으로서의 변수의 정의를 포함한다. 본원의 변수에 대한 실시예의 설명은 임의의 단일의 실시예 또는 서로 다른 실시예의 조합 또는 이의 부분으로서의 실시예를 포함한다. 본원의 실시예의 설명은 임의의 단일의 실시예 또는 서로 다른 실시예 또는 이의 부분의 조합으로서의 실시예를 포함한다.
- [0358] 본 발명의 다른 목적은 금속효소-매개된 장애 또는 질병의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 본원의 화학식의 화합물)의 용도이다. 본 발명의 다른 목적은 농업 또는 농지 환경에서 금속효소-매개된 장애 또는 질병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 본원의 화학식의 화합물)의 용도이다.
- [0359] 농업적 적용
- [0360] 본원의 화합물 및 조성물은 식물(예를 들어, 씨앗, 묘목, 풀, 잡초, 곡물)과 본원의 화합물이 접촉하는 것을 포함하는 식물 상의 미생물의 금속효소 활성을 조절하는 방법으로 사용될 수 있다. 본원의 화합물 및 조성물은 대상 식물, 밭 또는 다른 농업적 영역으로 화합물 또는 조성물을 투여(예를 들어, 접촉, 적용, 분사, 분무, 살포)함으로써 식물, 밭 또는 다른 농업적 영역을 치료하기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 제초제, 농약, 성장 조절제, 등). 투여는 밭에 전 또는 밭에 후에 이루어질 수 있다. 투여는 치료 또는 예방 용도로서 이루어질 수 있다.
- [0361] 실시예
- [0362] 본 발명은 특정 실시예를 사용하여 증명될 것이나, 반드시 이에 한정되지는 않는다.
- [0363] 일반적인 실험 절차
- [0364] 본 명세서 내 반응식의 구조의 변수의 정의는 본 명세서에 나타낸 화학식의 해당하는 위치에 상응한다.

[0365]

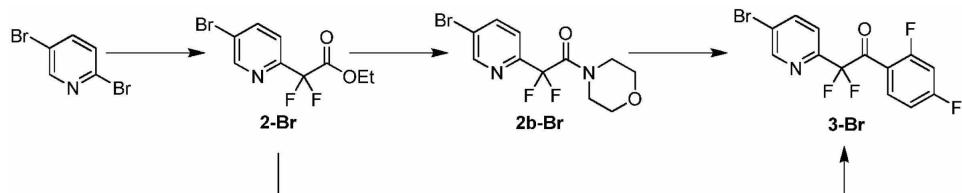
1 또는 1a의 합성

[0366]

[0367]

거울상 이성질체(enantiopure) 화합물 1 또는 1a를 제조하는 방법이 개시되었다. 1 또는 1a의 합성은 하기(반응식 1-4)에 나타낸 실시예의 합성을 사용하여 이루어질 수 있다. 케톤 3-Br 전구체의 제조는 에스테르 2-Br를 제공하기 위하여 2,5-디브로모-피리딘과 에틸 2-브로모-디플루오르아세테이트의 반응을 시작하는 것으로 수행되었다. 상기 에스테르는 모르폴린 아미드 2b-Br를 제공하기 위하여, 모르폴린과 반응될 수 있고, 뒤이어 케톤 3-Br를 제공하기 위하여 아릴화될 수 있다. 대안적으로, 케톤 3-Br은 반응식 1에 나타낸 대로 에스테르 2-Br로부터 직접적으로 얻어질 수 있다.

[0368]

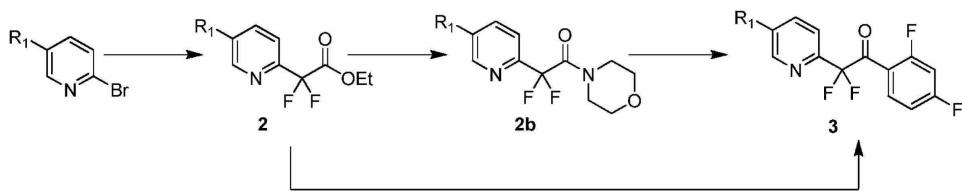
반응식 1. 케톤 3-Br의 합성

[0369]

[0370]

케톤 3은 종래에 알려진 합성의 변형에 따라 제조될 수 있고 본 명세서에 인용된 참조문헌(반응식 2)에 포함되는 해당하는 치환된 2-브로모-피리딘으로부터 시작하는 반응식 1에 설명된 바와 같이 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0371]

반응식 2. 케톤 3의 합성

R1 = 할로, -O(C=O)-알킬, -O(C=O)-치환된 알킬, -(C=O)-아릴, -O(C=O)-치환된 아릴, -(C=O)-O-알킬, -(C=O)-O-치환된 알킬, -O(C=O)-O-아릴, -O(C=O)-O-치환된 아릴, -O(SO2)-알킬, -O(SO2)-치환된 알킬, -O(SO2)-아릴, -O(SO2)-치환된 아릴

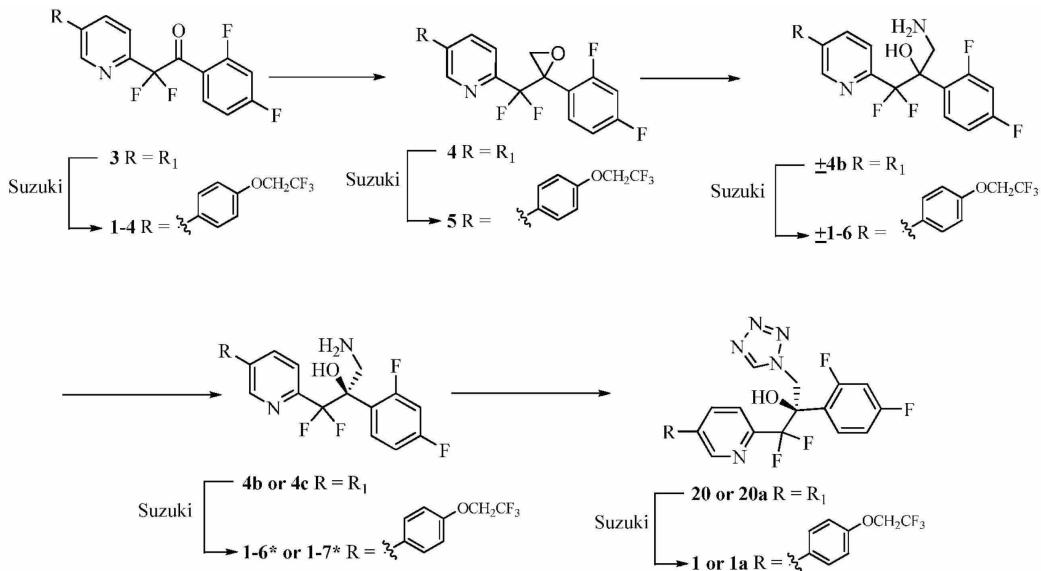
[0372]

[0373]

대안적으로, 화합물 1 (또는 1a, 1의 거울상 이성질체, 또는 이의 혼합물)은 아미노-알코올  $\pm$ 4b 또는  $\pm$ 1-6을 사용하는 반응식 3에 따라서 제조될 수 있다. 에폭시드 4 및 5는 적합한 용매(예를 들어, DMSO 또는 THF) 또는 용매의 혼합물에서 염기(예를 들어, 포타슘 t-부톡사이드)의 존재 하에서 케톤 3 및 1-4와 트리메틸실록소늄 아이오디드 (TMSI)를 반응시켜 제조될 수 있다. 또한, 반응식 3에 나타낸 대로, 피리딘 화합물 3, 4,  $\pm$ 4b, 4b, 또는 6은은 변형 금속 촉매(예를 들어, (dppf)PdCl2; dppf = 1,1'-(디페닐포스피노)페로센) 및 염기(예를 들어, KHCO3, K2CO3, Cs2CO3, 또는 Na2CO3 등)의 존재 하에서 적합한 용매 체계(예를 들어, 유기-수용성 용매 혼합물)에서 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란 (또는 알킬 보로네이트 또는 보론산 등)과의 교차 결합(cross-coupling)에 의해 해당하는 4-CF3CH2O-Ph 유사물(예를 들어, 1-4, 5,  $\pm$ 1-6, 1-6\*, 또는 1 또는 해당 거울상 이성질체, 또는 이의 혼합물)로 전환될 수 있다. 에폭시드 4 및 5는 적합한 용매(예를 들어, MeOH, EtOH, 또는 물) 내의 암모니아를 사용하여 암모니아-매개된 에폭시드 열림을 통해 아미노-알코올  $\pm$ 4b 및  $\pm$ 1-6로 전환될 수 있다. 라세미체 아미노-알코올  $\pm$ 4b 및  $\pm$ 1-6은 화합물 4b (또는 4c, 4b의 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물) 또는 1-6\* (또는 1-7\*, 1-6\*의 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물)을 제공하기 위하여 적합한 용매(예를 들어, 아세토니트릴, 이소프로판올, EtOH, 또는 이의 혼합물 또는, 이 중 하나와 물 또는 MeOH과의 혼합물; 바람직하게 아세토니트릴 또는 아세토니트릴과 MeOH 또는 이소프로판올의

혼합물, 예를 들어 90:10, 85:15, 또는 80:20 혼합물)에서 키랄산(예를 들어, 타르타르산, 디-벤조일타르타르산, 또는 디-*p*-톨루일타르타르산 등)에 노출시켜 거울상 이성질체-풍부화가 될 수 있다. 아세트산 내 트리메틸옥소포르메이트 및 소디움 아세테이트의 존재 하에서 TMS-아지드로 후속 처리하여 화합물 6 (또는 6a, 6의 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물) 또는 1 (또는 1a, 1의 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물)이 수득될 수 있었다(US 4,426,531).

[0374] 반응식 3. TMSI 에폭시화 반응을 통한 1 또는 1a의 합성



R1 = 할로,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -알킬,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -치환된 알킬,  $-(\text{C}=\text{O})$ -아릴,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})$ -치환된 아릴,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -알킬,  $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -치환된 알킬,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -아릴,  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$ -치환된 아릴,  $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -알킬,  $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -치환된 알킬,  $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -아릴,  $-\text{O}(\text{SO}_2)$ -치환된 아릴.

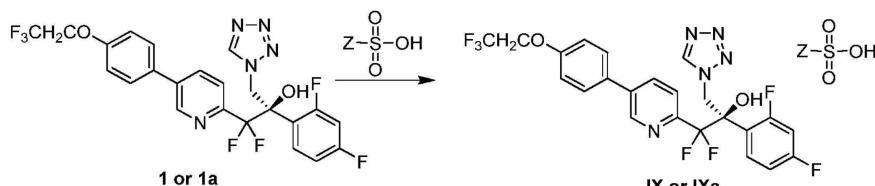
[0375]

[0376] 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 제조된 화합물 1 (또는 1a, 1의 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물)은 반응식 4에 나타낸 대로, 화학식 IX (또는 IXa, IX의 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물)의 술폰염으로 전환될 수 있다. 이는 a) 화합물 1 (또는 1a, 1의 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물), 결정화 용매 또는 결정화 용매 혼

합물 (예를 들어, EtOAc, *i*PrOAc, EtOH, MeOH, 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물), 및 술폰산 ( $\text{Z}-\text{S}(=\text{O})-\text{OH}$ ) (예를 들어, Z = Ph, *p*-tolyl, Me, or Et)을 결합하는 단계, b) 적절한 결정화 조용매 또는 결정화 조용매 혼합물(예를 들어, 펜탄, 메틸, *t*-부틸에테르, 헥센, 헵탄, 또는 톨루엔, 또는 이의 혼합물)로 혼합물을 회석하는 단계, 및 c) 화학식 IX (또는 IXa, IX의 거울상 이성질체 또는 이의 혼합물)의 술폰염을 얻기 위하여 혼합물을 여과하는 단계에 의해 이루어질 수 있다.

[0377]

반응식 4. 화합물 1 또는 1a의 술폰산염의 합성



[0378]

[0379] 다음은 하기에 기재된 실시예 및 중간체의 순도를 HPLC로 측정하는데 사용된 HPLC 방법을 설명한다:

[0380]

컬럼: Waters XBridge Shield RP18, 4.6 x 150 mm, 3.5 v m

[0381]

이동상: A = 0.05% TFA/H<sub>2</sub>O, B = 0.05% TFA/ACN

[0382]

오토샘플러 플러쉬: 1:1 ACN/H<sub>2</sub>O

[0383] 희석제: 1:1 ACN/H<sub>2</sub>O

[0384] 흐름 속도: 1.0 ml/min

[0385] 온도: 45 °C

[0386] 검출기: UV 275 nm

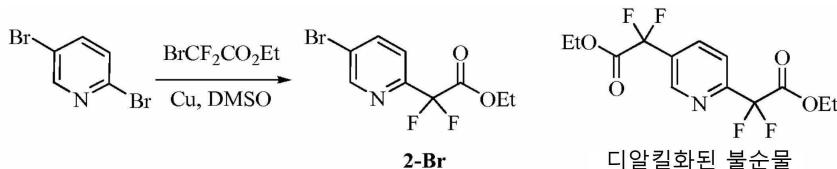
## 펌프 파라미터:

단계	세그먼트 시간	A	B	커브
0	0.5	80.0	20.0	0
1	15.0	60.0	40.0	1
2	10.0	15.0	85.0	1
3	5.0	0.0	100.0	1
4	2.0	0.0	100.0	0
5	8.0	80.0	20.0	0

[0387]

### 실시예 1

[0389] 에틸 2-(5-브로모페리딘-2-일)-2,2-디플루오르아세테이트(2-Br)의 제조



[0390]

[0391] 깨끗한 멀티-넥 동근 바닥 플라스크에서 구리 파우더 (274.7 g, 2.05 eq)가 20-35° C에서 디메틸 셀록사이드 (3.5 L, 7 vol)에 혼탁화 되었다. 에틸브로모디플루오르아세테이트(449 g, 1.05 eq)는 20-25°C에서 반응 혼합물에 서서히 첨가되었고, 1-2시간 동안 교반되었다. 2,5-디브로모페리딘(500 g, 1 eq)이 반응 혼합물에 첨가되었고, 온도는 35-40°C로 상승되었다. 반응 혼합물은 상기 온도에서 18-24시간 동안 유지되었고, GC에 의해 반응과정이 관찰되었다.

[0392] 반응 완료 후에, 에틸아세테이트(7 L, 14 vol)는 반응 혼합물에 첨가되었고, 20-35°C에서 60-90분 동안 계속 교반되었다. 반응 혼합물은 셀라이트 베드(100 g; 0.2 배 w/w 셀라이트 및 1L; 2 vol 에틸아세테이트)를 통해 여과되었다. 반응기는 에틸아세테이트(6 L, 12 vol)로 세척되었고, 세척한 용매는 셀라이트 베드로 여과되었다. 상기 셀라이트 베드는 마지막으로 에틸아세테이트(1 L, 2 vol)로 세척되었고, 모든 여과액(mother liquor)은 혼합되었다. 혼합된 에틸아세테이트 용액은 8-10°C로 냉각되었고, 15°C 미만에서 버퍼 용액(5 L, 10 vol)으로 세척되었다(참조: 버퍼 용액의 첨가는 자연적으로 발열성이었다. 반응 혼합물의 온도를 15°C 미만으로 유지하기 위하여 버퍼의 첨가 시 조절이 요구되었다). 에틸아세테이트 층은 버퍼 용액으로 수용액층이 무색으로 유지될 때 까지(7.5 L; 3 x 5 vol) 다시 세척되었다. 유기층은 10 % w/w 수용성 소디움 클로라이드 및 버퍼 용액 (2.5 L; 5 vol) 1:1 용액으로 세척되었다. 유기층은 건조 반응기로 이동되었고, 에틸아세테이트는 감압 하에 중류되어 크루드 2-Br가 수득되었다.

[0393] 크루드 2-Br은 고진공 분별증류법에 의해 정제되었고, 93% 이상의 2-Br 순도를 갖는(2% 이하 디알킬화되고 0.5% 미만의 출발물질을 갖는) 증류된 분획이 수집되어 2-Br이 수득되었다.

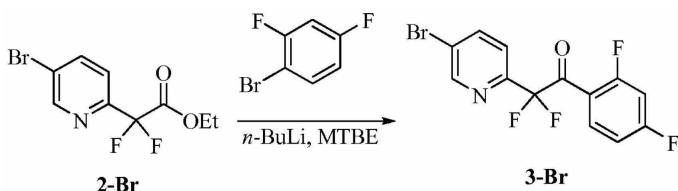
[0394] **중류 후 수율:** GC에 의한 93% 초과의 순도를 가진 47.7%(옅은 노란색 용액). 다른 10% 수율은 불순물이 있는 부분의 재증류로 얻어졌고, 그 결과로 전체 수율은 ~55-60%이었다.

[0395] <sup>1</sup>H NMR: TMS에 대한 δ 값 (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): 8.85 (1H, *d*, 1.6 Hz), 8.34 (1H, *dd*, *J* = 2.0 Hz, 6.8 Hz), 7.83 (1H, *d*, *J* = 6.8 Hz), 4.33 (2H, *q*, *J* = 6.0 Hz), 1.22 (3H, *t*, *J* = 6.0 Hz). <sup>13</sup>C NMR: 162.22 (*t*, -C=O), 150.40 (Ar-C-), 149.35 (*t*, Ar-C), 140.52 (Ar-C), 123.01 (Ar-C), 122.07 (Ar-C), 111.80 (*t*, -CF<sub>3</sub>), 63.23 (-OCH<sub>2</sub>-), 13.45 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 실시예 2

[0397] 2-(5-브로모페리딘-2-일)-1-(2,4-디플루오르페닐)-2,2-디플루오르에탄온 (3-Br)의 제조

[0398]



[0399]

[0400] 1-브로모-2,4-디플루오르벤젠(268.7 g; 1.3 eq)은 20-35°C에서 메틸- tert-부틸 에테르(MTBE, 3.78 L, 12.6 vol)에 용해되었고, 반응 혼합물은 아세톤/드라이 아이스 수조를 사용하여 -70 내지 -65°C로 냉각되었다. n-부틸 리튬(689 mL, 1.3 eq; 2.5 M)은 -65°C 미만으로 반응 온도를 유지하면서 반응 혼합물로 첨가되었다(참조: 반응 혼합물의 온도를 -65°C 미만으로 유지하기 위해서 반응 혼합물로의 n-부틸 리튬의 첨가 시 조절이 요구된다). 반응 혼합물을 상기 온도에서 30-45분 동안 유지한 후, MTBE (900 mL, 3 vol) 내에 용해된 **2-Br** (300 g, 1 eq)은 -65°C 미만의 반응 혼합물로 첨가되었다. 반응 혼합물은 60-90분 동안 상기 온도에서 계속 교반되었고, GC에 의해 반응 과정이 관찰되었다.

[0401] 반응물은  $-65^{\circ}\text{C}$  미만에서 20 % w/w 암모늄 클로라이드 용액 (750 mL, 2.5 vol)을 서서히 첨가함에 의해 원칭되었다. 반응 혼합물은 점차적으로  $20\text{--}35^{\circ}\text{C}$ 로 승온되었고, 20 % w/w 암모늄 클로라이드 용액 (750 mL, 2.5 vol)이 추가로 첨가되었다. 수용액총은 분리되었고, 유기총은 10 % w/w 소디움 바이카보네이트 용액 (600 mL, 2 vol)으로 세척되었고, 뒤이어 5 % 소디움 클로라이드(600 mL, 2 vol)으로 세척되었다. 유기총은 소디움 설페이트(60 g; 0.2 times w/w)로 건조되었고, 여과되었으며, 소디움 설페이트는 MTBE(300 mL, 1 vol)로 세척되었다. 세척액과 함께 유기총은 감압 하에 리시버(receiver)에 용매가 더 이상 수집되지 않을 때까지  $45^{\circ}\text{C}$ 미만에서 증류되었다. 증류 온도는  $55\text{--}60^{\circ}\text{C}$ 로 증가되고, 진공 하에서 3-4시간 동안 유지되고,  $20\text{--}35^{\circ}\text{C}$ 에서 냉각되어 옅은 노란색 액체의 3-Br 275 g (73.6 % 수율, 72.71 % HPLC 순도)이 수득되었다.

[0402]  $^1\text{H}$  NMR: TMS의 대한  $\delta$  값 (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz): 8.63 (1H, d, 1.6 Hz, Ar-H), 8.07 – 8.01 (2H, m, 2 x Ar-H), 7.72 (1H, d,  $J$  = 6.8 Hz, Ar-H), 7.07 – 6.82 (1H, m, Ar-H), 6.81 – 6.80 (1H, m, Ar-H).  $^{13}\text{C}$  NMR: 185.60 (t,  $-C=O$ ), 166.42 (dd, Ar-C-), 162.24 (dd, Ar-C), 150.80 (Ar-C), 150.35 (Ar-C), 140.02 (Ar-C), 133.82 (Ar-C), 123.06 (Ar-C), 1122.33 (Ar-C), 118.44 (Ar-C), 114.07 ( $-CF_2-$ ), 122.07 (Ar-C), 105.09 (Ar-C).

### [0403] B. 2b-Br 를 통한 2-단계 방법



[0404]

[0405] 2-Br (147.0 g)은 n-헵탄(1.21 L)에 용해되었고, 오버헤드 교반기, 열전대(thermocouple), 냉각기 및 추가 짤때기가 구비된 5-L 반응기로 첨가되었다. 모르폴린(202 mL)이 첨가되었다. 용액은 60°C로 가열되었고, 밤새(overnight) 교반되었다. 반응은 HPLC 분석에 의해 완료되었다(0.2% 2-Br; 94.7% 2b-Br). 반응물은 상온으로 냉각되었고, MTBE 1.21L가 첨가되었다. 용액은 ~4°C로 냉각되었고, 내부 온도를 <15°C로 유지하기 위해 30% 시트르산(563 mL)을 서서히 첨가하여 퀸칭되었다. 1시간 동안 교반 후, 층은 분리되었다(Aq. pH=5). 유기층은 30% 시트르산 (322 mL) 및 9% NaHCO<sub>3</sub> (322 mL, 분리 후 aq. pH 7+)으로 세척되었다. 상기 유기층은 회전 증발기에서 454g으로 농축되었다(참조 1: 몇몇의 침전은 즉시 시작되었고, 농축이 진행되면서 증가되었다). 상온에서 교반 후, 혼탁액은 여과되고, 생성물 케이크는 n-헵탄 (200 mL)로 세척되었다. 고체는 진공오븐에서 상온으로 건조되어 129.2g(77%) 고밀도 파우더가 수득되었다. 순도는 HPLC 분석에 의해 96.5%이었다.

[0406] 오버헤드 교반기, 열전대, 냉각기 및 추가 깔때기가 구비된 1-L 플라스크에 마그네슘 터닝(14.65 g), THF (580 mL) 및 1-브로모-2,4-디플루오르벤젠 (30.2 g, 0.39 당량)이 첨가되었다. 혼합물은 반응이 개시되고 반응온도가 44°C로 자가-가열될 때까지 교반되었다. 남은 1-브로보-2,4-디플루오르벤젠 (86.1 g, 1.11 당량)이 약 30분에 걸쳐 35-40°C의 내부온도에서 첨가될 때, 온도는 냉각 수조로 조절되었다. 반응물은 상온으로 점차 냉각되면서 2시간 동안 교반되었다. 짙은 노란색 용액은 12°C로 더 냉각되었다.

[0407]

그리나르 형성 동안, 오버헤드 교반기, 열전대 및 추가 깔때기가 구비된 자켓 2-L 플라스크는 모르풀린 아미드 **2b-Br** (129.0 g) 및 THF (645 mL)로 충전되었다. 혼합물은 고체가 용해될 때까지 상온에서 교반되었고, 그 다음 용액은 -8.7°C로 냉각되었다. 그리나르 용액은 추가 깔때기를 통해 약 30분에 걸쳐 -5 내지 0°C에서 첨가되었다. 반응 혼합물은 0°C에서 1시간 동안 교반되고 HPLC에 의해 종료되었다. 반응 혼합물은 -5°C로 냉각되었고, 1시간에 걸쳐 ≤10°C에서 2N HCl을 서서히 첨가하여 퀸칭되었다. 반응 혼합물은 0.5시간 동안 교반되었고, 층은 분리되었다. 수용액층은 MTBE (280 mL)로 추출되었다. 혼합된 유기층은 9% NaHCO<sub>3</sub> (263 g) 및 20% NaCl (258 mL)로 세척되었다. 혼합된 유기층 및 THF 세척액은 중류 플라스크로 모든 용액을 이동하기 위하여 회전 증발기에서 농축되었다. 추가의 THF (100 mL) 및 툴루엔 (3 x 100 mL)은 생성물로부터 잔류 물(water)을 제거하기 위해 첨가되었고, 중류되었다. 진공 하에서 건조된 후, 잔여물은 짙은 갈색 왁스 고체 159.8g이었다(>i 론). 순도는 HPLC 분석에 의해 거의 93%이었다.

[0408]

그리나르 형성/ 결합 반응 2:

[0409]

마그네슘 (0.022 kg, 0.903 mol), 1-브로모-2,4-디플루오르벤젠 (0.027kg, 0.14 mol) 및 테트라하이드로퓨란 (THF) (1.4 L)는 질소 주입/배출, 0.25 드롭핑(dropping) 깔때기, 온도 센서기 및 환류 냉각기가 구비된 2 L 반응기에 충전되었다. ca,40분 동안 22°C에서 교반한 후, 반응이 개시되고 35°C에 도달 할 수 있었다. 냉각하고 35-40°C에서 0.5 시간 이상 1-브로모-2,4-디플루오르벤젠 (0.153 kg, 0.79 mol)이 더 추가되었다. 첨가의 완료 후 반응물은 그리나르 시약 용액으로 20-25°C로 1시간 이상 냉각하기 전에 35-40°C에서 1시간 동안 더 교반되었다. 1시간 냉각 시간 동안, **2b-Br** (0.2 kg, 0.62 mol) 및 THF (0.8 L)는 질소 주입/배출, 0.5 L 드롭핑 (dropping) 깔때기, 온도 센서기 및 환류 냉각기가 구비된 5 L 반응기에 충전되었고 -5 내지 0°C로 냉각하기 전에 용액을 제공하기 위하여 15-20°C에서 교반되었다.

[0410]

그리나르 시약은 -3 내지 2°C에서 50분 이상 THF 내 모르풀린 아미드 용액에 첨가되었고 용액은 거의 0°C에서 1시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물의 샘플은 GC 분석을 위해 제출되었다. 1 mL 샘플은 2M 염산 용액 (5 mL)로 퀸칭되었고 MTBE (2 mL)로 추출되었다. 유기층은 분석을 위해 제출되었고, 잔류하는 모르풀린 아미드는 0.76%로 나타났다.

[0411]

반응은 10°C 미만에서 0.7시간 동안 2M의 하이드로클로릭 애시드(1L)를 첨가하여 퀸칭되고 0.5시간 추가로 교반되었다. 교반은 종료되었고 상(phase)이 분리되었다. 하부의 수용액층은 제거되었고 tert-부틸메틸 에테르 (MTBE)(0.4L)로 추출되었다. 혼합된 유기층은 포화된 소듐 하이드로진 카보네이트 용액(0.4L) 및 포화된 소듐 클로라이드 용액(0.4L)로 세척되었다. Karl Fischer(KF) 분석에 의해 물 함량이 0.1% 미만이 될 때까지, 용매는 50°C 미만, 진공하에서 증발되었고 툴루엔(0.2L) 부분(portions)과 함께 공-증류되었다.

[0412]

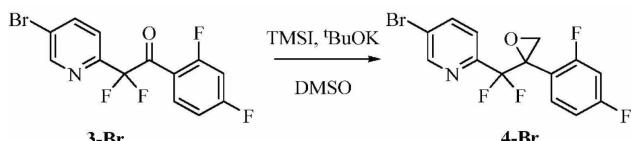
툴루엔(0.37L) 및 n-헵탄(0.37L)은 SilicaFlash P60(40-63 micron)(0.11kg)과 함께 잔류물(residue)에 첨가되었고, 반응물은 1시간 동안 20-25°C에서 교반되었다. 반응물은 여과되었고 툴루엔/n-헵탄(1:1)(2L)로 세척되었다. 용매는 50°C 미만에서 증발되었고, 용매는 THF로 교체되어 대략 36wt%의 **3-Br** 용액을 제공하였다. 증발 전 툴루엔/n-헵탄 용액 샘플의 그라비메트릭 분석(Gravimetric analysis)은 0.21kg(98.5%)의 질량 수율을 나타내었다. 이 물질의 GC 분석은 95.34%였고, 93.9%의 함유된 수율을 제공하였다. 증발된 샘플의 GC(AUC) 분석은 94.5%였고, HPLC(AUC)은 97.1%였다.

[0413]

실시예 3

[0414]

5-브로모-2-((2-(2,4-디플루오르페닐)옥시란-2-일)디플루오르메틸)파리딘 (**4-Br**)의 제조



[0415]

트리메틸 설록소늄 아이오디드(TMSI, 37.93 g; 1.2 eq)는 20 - 35°C에서 디메틸 설록사이드(300 mL, 5 vol) 및 테트라하이드로퓨란(500 mL, 10 vol)의 혼합물로 첨가되었다(옅은 노란색 혼탁액이 관찰됨). THF (172.5 mL, 1.2 eq) 내 포타슘 tert-부톡사이드 용액은 반응 혼합물로 첨가되었고, 60-90분 동안 20-35°C로 교반되어 투명한 용액이 되었다. 반응 혼합물은 0 - 5°C로 냉각되었고, 테트라하이드로퓨란(150 mL, 3 vol) 내 **3-Br** (50 g, 1 eq) 용액은 반응 혼합물 온도를 15°C 미만으로 유지하도록 첨가되었다. 반응 과정은 GC에 의해 관찰되었다. 반응물은 반응 혼합물의 pH가 3 미만이 되도록 0 - 15°C에서 1M 염산 (500 mL, 10 vol)의 첨가에 의해

くん정되었다. 반응 혼합물은 상기 온도에서 10-15분간 유지되었고, 용액의 pH를 7 초과로 만들기 위하여 10% 소디움 바이카보네이트 용액 (300 mL, 6 vol)이 첨가되었다. 반응 혼합물을 10 - 15°C에서 약 15분간 유지한 후, 반응 혼합물을 MTBE(770 mL, 13.5 vol)로 희석되고 20 - 30°C로 되었다. 유기층은 분리되었고, 물 (100 mL, 2 vol)로 두 번 세척되었고, 뒤이어 10 % 소디움 클로라이드 (200 mL, 4 vol)로 세척되었다. 유기층은 무수 소디움 설페이트(12.5g, 0.25 w/w)로 건조되었고, 여과되었고, 소디움 설페이트는 MTBE (100mL, 2 vol)로 세척되었다. 여과물 및 세척된 용매는 함께 수집되고, 용매는 감압 하에서 45°C에서 증류되어 35g(88% 수율, GC에 의한 순도 >60%)의 크루드 **4-Br**이 수득되었다.

[0417]

크루드 **4-Br**은 MTBE에 용해되었고, 실리카 젤로 흡수되었고, 이동상으로 햅탄 내 5-10% 에틸아세테이트를 사용한 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제되었다. **4-Br**을 함유하는 분획은 함께 수집되고, 용매는 비교적 순수한 **4-Br**을 얻기 위하여 증류되었다. 상기 **4-Br**은 상온에서 햅탄 용액(4 vol) 내 5% 에틸 아세테이트에서 슬러리화로 더 정제되었다. 상기 순수한 **4-Br** 화합물은 감압 하에서 40°C 미만에서 건조되어 옅은 갈색 고체의 15 g (37% 수율, >95%) **4-Br**이 수득되었다.

[0418]

<sup>1</sup>H NMR: TMS에 대한 δ 값 (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): 8.82 (1H, d, J = 1.6 Hz, Ar-H), 8.21 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, Ar-H), 7.50 (1H, d, J = 6.8 Hz, Ar-H), 7.43 - 7.38 (1H, m, Ar-H), 7.27 - 7.23 (1H, m, Ar-H), 7.11 - 7.07 (1H, m, Ar-H), 3.39 (1H, d, J = 3.6 Hz, -OCH<sub>2</sub>H<sub>8</sub>-), 3.14 (1H, d, J = 2.0 Hz, -OCH<sub>2</sub>H<sub>8</sub>-). <sup>13</sup>C NMR: 163.87 - 159.78 (dd, 2 x Ar-C-), 150.19 (Ar-C), 149.45 (t, Ar-C), 140.14 (Ar-C), 132.80 (Ar-C), 123.18 (Ar-C), 122.50 (Ar-C), 117.41 (t, -CF<sub>2</sub>-), 116.71 (Ar-C), 111.58 (Ar-C), 104.04 (t, Ar-C), 57.03 (-C-O-CH<sub>2</sub>-), 49.57 (-CH<sub>2</sub>-O-).

[0419]

두번째 실시예

[0420]

질소 주입/배출, 온도 센서기 및 드롭핑(dropping) 깔때기가 구비된 5 L 반응기는 질소 하에 포타슘 tert-부톡시드 (0.061 kg, 0.54 mol; 1.05 eq.), 트리메틸술록소늄 아이오디드 (0.125 kg, 0.566 mol; 1.1 eq.), THF (1.56 L) 및 디메틸술록시드(DMSO) (1.03 L)로 충전되었다. 0°C로 냉각되기 전에 혼합물은 거의 20°C에서 1시간 동안 교반되었다(ca. 0.25 시간 후 결과 용액). THF 내 **3-Br** 용액 (용액 0.53 kg 내 0.18 kg, 0.515 mol 함유된; GC 분석에 의해 용액 33.6%)은 0-2°C에서 1시간 이상 첨가되었고 이 온도에서 1시간 동안 더 교반되었다. 반응 혼합물의 샘플은 GC 분석을 위해 제출되었고, 처음 물질의 전환이 >99.5%로 나타났다.

[0421]

반응물은 0-5°C에서 1M 염산 용액 (0.29 L)를 첨가하는 것으로くん정되었다. 0.5시간동안 더 계속 교반하였다. 교반을 중단하고 상은 분리되었다. 낮은 수용성층은 MTBE (0.58 L)로 추출되었고 결합된 유기상은 10% 수용성 소디움 싸이오술페이트 용액 (0.33 kg), 포화 소디움 하이드로겐 카보네이트 용액(0.58 L), 및 포화 소디움 클로라이드 용액 (0.58 L)으로 세척되었다.

[0422]

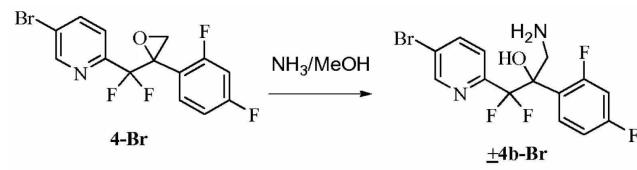
용액의 그라비메트릭 분석은 **4-Br**의 양적 수율을 나타내었다. GC (AUC)분석은 89.1%고 HPLC (AUC)는 81.5%이다. 용매는 진공 하에 50°C 미만에서 증발되었고 용매는 1.4 kg을 첨가하여 메탄올로 교환되었다. 다음 반응에서 사용되는 고체 잔여물 (0.189 kg)을 수득하기 위하여 진공하에 50°C 미만에서 더 증발하였다.

[0423]

실시예 4

[0424]

3-아미노-1-(5-브로모피리딘-2-일)-2-(2,4-디플루오르페닐)-1,1-디플루오르프로판-2-올(±**4b-Br**)의 제조



[0425]

**4-Br** (200g, 1 eq)은 10-20°C에서 오토크레이브 내의 메탄올성 암모니아(8.0 L; 40 vol; 암모니아 용량: 15 - 20 % w/v)에 첨가되었다. 반응 혼합물은 60 - 65°C로 점차적으로 가열되었고, 3 - 4 kg/cm<sup>2</sup>에서 10-12시간 동안 봉인된 조건 하에서 유지되었다. 반응 과정은 GC로 관찰되었다. 반응 완료 후, 반응 혼합물은 20 - 30°C로 냉각되었고, 점차적으로 압력이 해제되었다. 용매는 감압 하에서 50°C에서 증류되었고, 얻어진 크루드는 메탄올(2 x 600 mL, 6 vol)과 공비 혼합된 후, 이소프로판올(600 mL, 2 vol)과 공비 혼합되어 203 g (96.98 % 수율, HPLC

에 의한 순도: 94.04 %)의 ±4b-Br이 수득되었다.

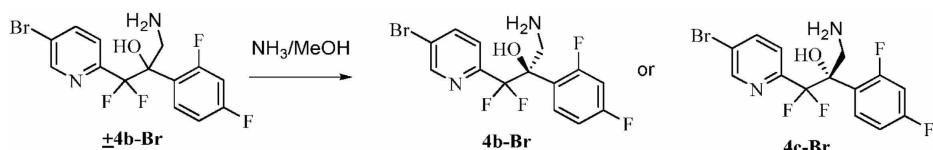
[0427] 두번째 실시예

[0428] 4-Br의 고체 (0.18 kg, 0.493mol) 및 메탄올 (1.4 kg)은 질소 주입/배출, 온도 센서기 및 냉각기가 구비된 5 L 반응기로 충전되었다. 농축된 암모니아 용액 (1.62 kg)은 20-25°C에서 첨가되었고 반응은 서서히 45-50°C로 가열되었다(아모니아 가스 배출). 반응 혼합물은 가열기간 동안 용액을 주었다. 상기 용액은 18 시간 동안 더 가열되었고, 다음 처음 물질의 전환을 나타내는 HPLC 분석을 위한 샘플이 제출되었다.

[0429] 반응 혼합물은 거의 5 volume 및 MTBE (1.3 L)가 첨가로 농축되었다. 20% 수용성 포타슘 카보네이트 (0.14 kg)은 첨가되었고 (용액 Ph 11.5-12) 및 상은 분리되었다. 윗 유기층은 포화 소다음 클로라이드 용액 (0.29 L)로 세척되었다. MTBE 요액 (1.09 kg)의 그라비메트릭(Gravimetric) 분석은 ±4b-Br을 함유하는 점성이 있는 오일의 0.186 kg을 수득한다. 오일의 HPLC (AUC)분석은 79.5%였고 HPLC(w/w) 분석은 82.3%였다.

[0430] 실시예 5

[0431] 3-아미노-1-(5-브로모파리딘-2-일)-2-(2,4-디플루오르페닐)-1,1-디플루오르프로판-2-올 (4b-Br 또는 2c-Br)의 제



[0432]

[0433] 아미노 알코올 ±4b-Br (150 g, 1 eq)은 이소프로판올/아세토니트릴 혼합물 (1.5L, 8:2 ratio, 10 vol)에 용해되었다. 디-p-톨루일-L-타르타르산 (L-DPTTA) (84.05 g, 0.55 eq)은 20 - 30°C에서 반응기 내로 첨가되었다. 반응 혼합물은 1시간 동안 45 - 50°C로 가열되었다(참조: 상기 반응 혼합물은 투명하게 된 후, 불균일하게 됨). 반응 혼합물은 점차적으로 20 - 30°C로 냉각되었고, 16-18 시간 동안 교반되었다. 분할(resolution) 과정은 키랄 HPLC 분석에 의해 관찰되었다.

[0434] 분할의 완료 후, 반응 혼합물은 점차적으로 20 - 35°C로 냉각되었다. 상기 반응 혼합물은 여과되고, 여과된 고체는 아세토니트릴과 이소프로판올의 혼합물(8:2 혼합물, 300 mL, 2 vol)로 세척되고, 건조되어 75g의 L-DPTTA 염 (95.37 % ee)이 수득되었다. 얻어진 L-DPTTA 염은 이소프로판올/아세토니트릴(8:2 혼합물; 750 mL, 5 vol) 내에 상기 염을 45-50°C에서 24-48시간 동안 혼탁화하여 키랄적으로 풍부하게 되었다. 키랄의 풍부함은 키랄 HPLC에 의해 관찰되었다; 용액은 점차 20 - 25°C로 냉각되고, 여과되고, 이소 프로판올/아세토니트릴 혼합물 (8:2 혼합물; 1 vol)로 세척되었다. 정제 과정은 반복되었고, 여과 후, 결과의 염은 키랄 순도가 90% ee 초과하였다. 여과된 화합물은 감압 하에서 35 - 40°C에서 건조되어 미색 고체 97.12% ee인 62 g의 거울상 이성질체-풍부한 L-DPPTA 염이 수득되었다.

[0435] 상기 거울상 이성질체-풍부한 L-DPPTA 염(50 g, 1 eq)은 메탄올(150 mL, 3 vol)에 20 - 30°C에서 용해되었고, 포타슘 카보네이트 용액 (18.05 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 150 mL water)은 교반 되는 동안 20 - 30°C에서 서서히 첨가되었다. 반응 혼합물은 상기 온도에서 2-3시간 동안 유지되었다(용액의 pH는 9로 유지됨). 물(600 mL, 12 vol)은 추가 깔때기를 통해 반응 혼합물로 첨가되었고, 반응 혼합물은 2-3시간 동안 20 - 30°C에서 교반되었다. 고체는 여과 되고; 물에 세척되고(150 mL, 3 vol), 진공 하에 40 - 45°C에서 건조되어 미색 고체로 화학적 순도 99.54%, 99.28% ee인 26.5g의 아미노 알코올 4b-Br 또는 4c-Br이 수득되었다(키랄 아미노 알코올의 물 함유량은 0.10 % w/w 미만임).

[0436] <sup>1</sup>H NMR: TMS에 대한 δ 값(DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz, Ar-H), 8.16 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, Ar-H), 7.49 - 7.43 (1H, m, Ar-H), 7.40 (1H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.16 - 7.11 (1H, m, Ar-H), 7.11 - 6.99 (1H, m, Ar-H), 3.39 - 3.36 (1H, m, -OCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 3.25 - 3.22 (1H, m, -OCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-). <sup>13</sup>C NMR: 163.87 - 158.52 (dd, 2 x Ar-C-), 150.88 (Ar-C), 149.16 (Ar-C), 139.21 (Ar-C), 132.39 (Ar-C), 124.49 (Ar-C), 122.17 (Ar-C), 121.87 (d, Ar-C), 119.91 (t, -CF<sub>2</sub>-), 110.68 (Ar-C), 103.97 (t, Ar-C), 77.41 (t, -C-OH), 44.17 (-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>).

[0437]

두번째 실시예

[0438]

디-p-톨루일-L-타르타르산 (0.069 kg, 0.178 ml; 0.3 eq.)은 질소하에 질소 주입/배출이 구비된 5 L로 충전되었다. IPA 내 **4b-Br** 용액(1.718 kg; 0.225 kg, 0.59 mol이 함유된; 1 eq.)이 첨가되었고, 뒤이어 아세토니트릴 (0.35kg)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 거의 20°C에서 교반되었고 상기 용액이 결과가 되었다. 상기 용액은 50-55°C로(목표 52°C) 가열되었고 이 온도에서 4시간 동안 교반되었고, 이 시간 동안 침전물이 결과로 나왔다. 반응물의 키랄 HPLC 샘플 처리 과정은 고온 여과되었고 IPA/아세토니트릴 (4:1)로 세척하였다. 이는 키랄 순도 >99%를 나타냈다.

[0439]

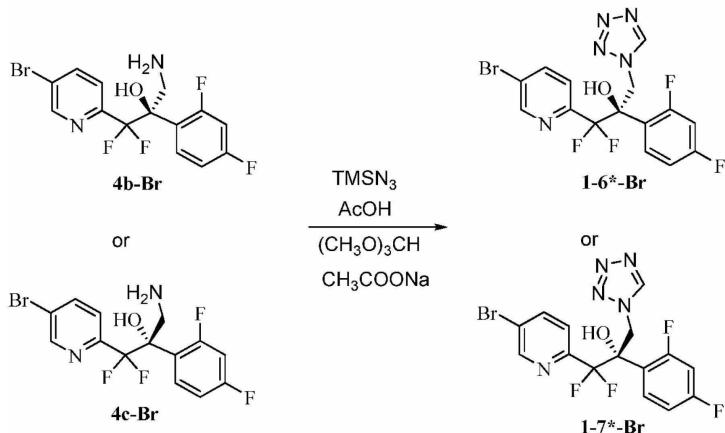
반응물은 16시간 이상 20-25°C에서 냉각할 수 있었고 교반되었다. 두번째 샘플은 키랄 HPLC로 제출되었고, 99.5%였다. 반응 혼합물은 IPA/아세토니트릴 (4:1) (0.84 L)로 여과되고 세척되었다. 그 결과의 고체는 백색 고체로 **4b-Br** 헤미 L-DTTA 염(0.113 kg)을 제공하기 위하여 전공 하에 50°C에서 건조되었다. 질량 수율은 33.2%였고, 원하는 이성질체는 66.35%이다. 키랄 HPLC는 99.6%였고, 아키랄 HPLC는 99.7%였다.

[0440]

실시예 6

[0441]

1-(5-브로모피리딘-2-일)-2-(2,4-디플루오르페닐)-1,1-디플루오르-3-(1H-테트라졸-1-일)프로판-2-올 (1-6\*-Br 또는 1-7\*-Br)의 제조



[0442]

[0443]

**4b-Br** 또는 **4c-Br** (20.0 g, 1 eq.)은 35°C에서 아세트산 (50 mL, 2.5 vol)에 첨가되었고, 뒤이어 무수 소디움아세테이트 (4.32 g, 1 eq), 트리메틸오소포르메이트(15.08 g, 2.7 eq)가 첨가되었다. 반응 혼합물은 상기 온도에서 15-20분 동안 교반되었고, 트리메틸실일 아지드 (12.74 g, 2.1 eq)가 반응 혼합물로 첨가되었다(냉수는 증발에 의한 반응 혼합물로부터의 트리메틸실리 아지드의 손실을 최소화하기 위해 냉각기를 통해 순환되었다). 반응 혼합물은 70 - 75°C로 가열되었고, 동일한 온도에서 2-3시간 동안 유지되었다. 반응 과정은 HPLC에 의해 관찰되었다. 반응이 완료되는 대로, 반응 혼합물은 25 - 35°C로 냉각되었고, 물(200 mL, 10 vol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 에틸아세테이트(400 mL, 20 vol)로 추출되었고, 수용액층은 에틸아세테이트(100 mL, 5 vol)로 다시 추출되었다. 혼합된 유기층은 10% 포타슘 카보네이트 용액(3 x 200 mL; 3 x 10 vol)으로 세척되었고, 뒤이어 10% NaCl 세척되었다 (1 x 200 mL, 10 vol). 유기층은 감압 하에서 45°C 미만에서 증류되었다. 얻어진 크루드는 헵탄 (3 x 200 mL)과 공비 혼합되어 옅은 갈색고체(낮은 용점 고체)로 21.5g(94 % 수율, 99.26 5 순도)의 테트라졸 **1-6\*** 또는 **1-7\*** 화합물이 수득되었다.

[0444]

<sup>1</sup>H NMR: TMS에 대한 δ 값 (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz NMR 기기): 9.13 (1H, Ar-H), 8.74 (1H, Ar-H), 8.22 - 8.20 (1H, m, Ar-H), 7.44 (1H, d, J = 7.2 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, Ar-H), 7.23 - 7.17 (1H, m, Ar-H), 6.92 - 6.88 (1H, Ar-H), 5.61 (1H, d, J = 11.2 Hz, -OCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-), 5.08 (1H, d, J = 5.6 Hz, -OCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-). <sup>13</sup>C NMR: 163.67 - 161.59 (dd, Ar-C-), 160.60 - 158.50 (dd, Ar-C-), 149.65 (Ar-C), 144.99 (Ar-C), 139.75 (Ar-C), 131.65 (Ar-C), 124.26 (Ar-C), 122.32 (d, Ar-C), 119.16 (t, -CF<sub>2</sub>-), 118.70 (d, Ar-C), 111.05 (d, Ar-C) 104.29 (t, Ar-C), 76.79 (t, -C-OH), 59.72 (Ar-C), 50.23 (-OCH<sub>2</sub>N-).

[0445]

실시예 7

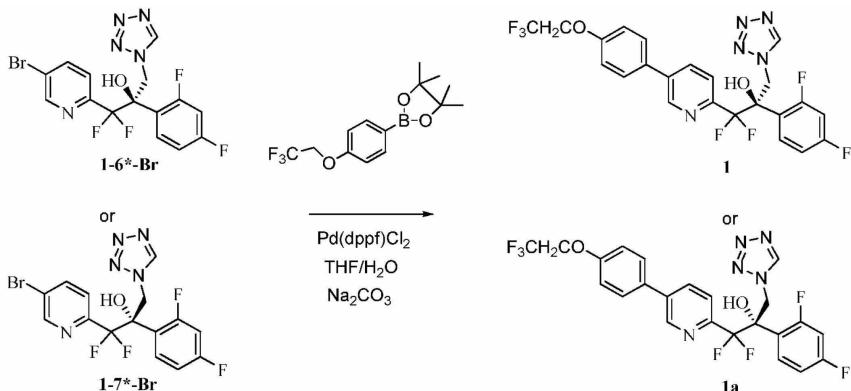
[0446]

2-(2,4-디플루오르페닐)-1,1-디플루오르-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)페리딘

-2-일)프로판-2-올 (1 또는 1a)의 제조

[0447]

A. 1-6\*-Br 또는 1-7\*-Br 1을 통한 1 또는 1a의 제조



[0448]

4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란의 합성

[0449]

포타슘 카보네이트 (59.7 g, 2.2 eq.)는 불활성 분위기 하에서 20 - 35°C에서 DMF (190 mL, 3.8 Vol.), 4-브로모 폐놀 (37.4g, 1.1 eq.) 및 2,2,2-트리플루오르에틸 토실레이트 (50.0 g, 1.0 eq.)의 슬러리에 첨가되었다. 반응 혼합물은 115 - 120°C로 가열되고, 상기 온도에서 15-18시간 동안 유지되었다. 반응 과정은 GC에 의해 관찰되었다. 반응 혼합물은 20 - 35°C로 냉각되었고, 톨루엔 (200 mL, 4.0 vol.) 및 물 (365 mL, 7. 3 vol.)은 같은 온도에서 첨가되었고, 10-15분 동안 교반되었고, 충이 분리되었다. 수용액층은 톨루엔 (200 mL, 4.0 vol.)으로 추출되었다. 유기층은 혼합되고, 2M 소디움 하이드록사이드 용액 (175 mL, 3.5 vol.)으로 세척되고, 뒤이어 20% 소디움 클로라이드 용액 (175 mL, 3.5 vol.)으로 세척되었다. 유기층은 무수 소디움 설페이트로 건조되고 여과되었다. 톨루엔층은 깨끗한 반응기로 이동되고, 아르곤 가스가 적어도 1시간 동안 주입되었다. 비스(피나콜라토)디보란 (47 g, 1.1 eq.), 포타슘 아세테이트 (49.6 g, 3.0 eq.) 및 1,4-디옥산 (430 mL, 10 vol.)은 20 - 35°C에서 첨가되고, 반응 혼합물로 아르곤 가스가 적어도 1시간 동안 주입되었다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6.88 g, 0.05eq)은 반응 혼합물로 첨가되고, 아르곤은 10-15분 동안 계속 주입되었다. 반응 혼합물 온도는 70 - 75°C로 증가되었고, 15-35시간 동안 아르곤 분위기 하에서 동일한 온도에서 유지되었고, GC에 의해 반응 과정이 관찰되었다. 반응 혼합물은 20 - 35°C로 냉각되고, 셀라이트 패드를 통해 여과되고, 에틸 아세테이트(86 mL, 2 vol.)로 세척되었다. 여과물은 물(430 mL, 10 vol.)로 세척되었다. 수용액층은 에틸 아세테이트 (258 mL, 6 vol.)로 추출되고, 혼합된 유기층은 10% 소디움 클로라이드 용액(215 mL, 5 vol.)로 세척되었다. 유기층은 무수 소디움 설페이트 (43g, 1 time w/w)로 건조되고, 여과되고, 45°C 미만에서 감압 하에서 농축되어 크루드 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란(65 g; GC에 의한 순도 85.18%, 71 % 수율)이 수득되었다. 크루드 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란 (65 g, 1 eq.)은 10% 에틸아세테이트- n-헵탄(455 mL, 7 vol.)에 용해되었고, 20 - 35°C에서 30-50분 동안 교반되었다. 용액은 셀라이트 베드를 통해 여과되었고, n-헵탄(195mL, 3 vol.) 내의 10% 에틸아세테이트로 세척되었다. 여과물 및 세척한 용매는 함께 혼합되고, 진공 하에서 45°C 미만에서 농축되어 걸쭉한 시럽(45.5 g; 70 % recovery)의 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란이 수득되었다. 상기 시럽은 3 % 에틸아세테이트-n-헵탄 (4 vol.)에 용해되었고, 100 - 200 M 실리카 젤에 흡수되었고(2회), 3 % 에틸 아세테이트/n-헵탄을 사용하여 실리카 (4회)를 통해 용출되었다. 생성물이 풍부한 분획은 함께 수집되었고, 진공 하에서 농축되었다. 컬럼 정제된 분획(> 85 % 순도)은 중류를 위한 장치가 구비된 등근 바닥 플라스크로 이동되었다. 화합물은 고압 하에서 180°C 미만에서 중류되었고, 다중 분획으로 수집되었다. 분획의 순도는 GC에 의해 분석되었다(단일 최대 불순물이 < 1.0 %이면서 순도는 > 98 % 이어야만 한다.). 보다 덜 순수한 분획 (> 85 % 및 < 98 % 순수 분획)은 함께 수집되고, 중류는 반복으로 수행되어 옅은 노란색 액체로 19g (32% 수율) 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란이 수득되었다.

[0451]

<sup>1</sup>H NMR: TMS에 대한 δ 값 (DMSO-d<sup>6</sup>; 400 MHz): 7.64 (2H, d, 6.8 Hz), 7.06 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.79 (2H, q, J = 6.8 Hz), 1.28 (12H, s).

[0452]

<sup>13</sup>C NMR: 159.46 (Ar-C-O-), 136.24 (2 x Ar-C-), 127.77 - 120.9 (q, -CF<sub>3</sub>), 122.0 (Ar-C-B), 114.22 (2 x Ar-C-), 64.75 (q, J = 27.5 Hz).

[0453] 2-(2,4-디플루오르페닐)-1,1-디플루오르-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)페리딘-2-일)프로판-2-올 (1 또는 1a)의 합성

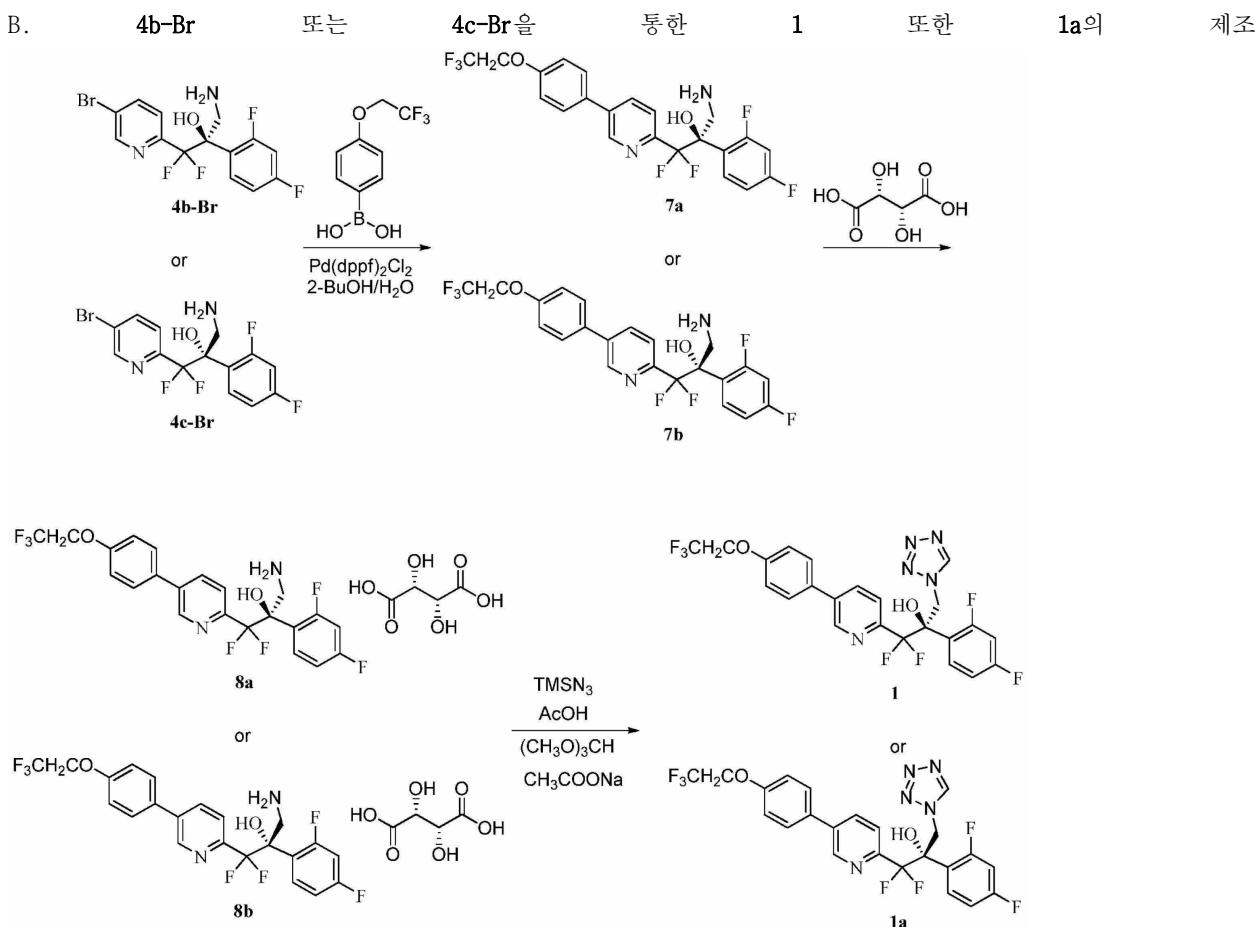
[0454] 1-6\*-Br 또는 1-7\*-Br (14 g, 0.03 mol, 1 eq)은 25 - 35°C에서 테트라하이드로퓨란 (168 mL, 12 vol)으로 첨가되었고, 용액은 40 - 45°C로 가열되었다. 반응 혼합물은 이 온도에서 아르곤 주입 하에서 20-30분 동안 유지되었다. 소디움 카보네이트(8.59 g, 0.08 mol, 2.5 eq) 및 물 (21 mL, 1.5 vol)은 반응 혼합물로 첨가되고, 아르곤 주입은 추가로 20-30분 동안 계속되었다. 테트라퓨란 (42 mL, 3 vol)에 용해된 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)-1,3,2-디옥사보로란 (10.76 g, 1.1 eq)은 반응 혼합물로 첨가되었고, 아르곤 주입은 20-30 분 동안 계속되었다. Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2.65 g, 0.1 eq)은 아르곤 주입 하에서 반응 혼합물로 첨가되었고, 20-30분 동안 교반되었다(짙은 빨간색으로 반응혼합물이 변했다). 반응 혼합물은 65 - 70°C로 가열되었고, 3-4 시간 동안 상기 온도에서 유지되었다. 반응 과정은 HPLC로 관찰되었다. 반응 혼합물은 40 - 45°C로 냉각되었고, 용매는 감압 하에 증류되었다. 툴루엔 (350 mL, 25 vol.)은 반응 혼합물로 첨가되었고, 10-15분 동안 교반되었고, 뒤이어 물(140 mL, 10 vol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 하이플로 (Hyflo, 42 g, 3회)를 통해 여과되었고, 층이 분리되었고, 유기층은 물(70 mL, 5 vol) 및 20 % w/w 소디움 클로라이드 용액 (140 mL, 10 vol)으로 세척되었다. 유기층은 차콜 (5.6 g, 0.4 배, 중립 차콜)로 처리되었고, 하이플로를 통해 여과되었다. (1S)-10-캄퍼 술폰산 (7.2 g, 1 eq.)은 툴루엔층에 첨가되었고, 혼합물은 2-3시간 동안 70 - 75°C로 가열되었다. 반응 혼합물은 점차적으로 25 - 35°C로 냉각되었고, 1-2시간 동안 교반되었다. 고체는 여과되고, 툴루엔 (2 x 5 vol.)으로 세척되고, 45°C 미만에서 진공 하에 건조되어 18.0g의 미색고체가 수득되었다. 고체(13.5 g, 1 eq.)는 툴루엔(135 mL, 10 vol)에서 혼탁화되고, 25 - 35°C에서 NaOH 용액 (1.48 vol, 1.1 eq)을 첨가하여 중화되고, 20-30분 동안 교반되었다. 물 (67.5 mL, 5 vol)이 반응 혼합물에 첨가되고, 10-15분 동안 교반되고, 층이 분리되었다. 유기층은 CSA의 잔여물을 제거하기 위하여 물 (67.5 mL, 5 vol)로 세척되었다. 툴루엔은 45°C 미만에서 감압 하에 제거되었다. 툴루엔의 잔여물은 에탄올(3 x 10 vol)과의 공비 혼합으로 제거된 후, 밝은 갈색 고체인 크루드 1 또는 1a (7.5 g, 80% 수율)이 수득되었다.

[0455] 크루드 1 또는 1a (5 g)는 20 - 35°C에서 에탄올(90 mL, 18 vol.)에 용해되었고, 40 - 45°C로 가열되었다. 물 (14 vol)은 40 - 45°C에서 용액에 첨가되었고, 용액은 30-45분 동안 상기 온도에서 유지되었고, 점차적으로 20 - 35°C 냉각되었다. 생성된 혼탁액은 20 - 35°C에서 16-18 시간 동안 계속 교반되었고, 추가의 물(4 vol.)이 첨가되었고, 3-4시간 동안 계속 교반되었다. 고체는 여과되어 4.0 g (80% 회수)의 미색 고체인 1 또는 1a (HPLC 순도 >98%)가 수득되었다.

[0456] <sup>1</sup>H NMR: TMS에 대한 δ 값 (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): 9.15 (1H, s, Ar-H), 8.93 (1H, d, J = 0.8 Hz, Ar-H), .8.22 - 8.20 (1H, m, Ar-H), 7.80 (2H, d, J = 6.8 Hz, Ar-H), 7.52 (1H, d, J = 6.8 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, d, J = 3.2 Hz, Ar-H), 7.27 - 7.21 (1H, m, Ar-H), 7.23 - 7.21 (2H, d, J = 6.8 Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d, J = 6.8 Hz, Ar-H), 6.93 - 6.89 (1H, m, Ar-H), 5.68 (1H, J = 12 Hz, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 5.12 (2H, d, J = 11.6 Hz, -CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 4.85 (2H, q, J = 7.6 Hz).

[0457] <sup>13</sup>C NMR: 163.93 - 158.33 (m, 2 x Ar-C), 157.56 (Ar-C), 149.32 (t, Ar-C), 146.40 (Ar-C), 145.02 (Ar-C), 136.20 (Ar-C), 134.26 (2 x Ar-C), 131.88 - 131.74 (m, Ar-C), 129.72 (Ar-C), 128.47 (2 x Ar-C), 123.97 (q, -CF<sub>2</sub>-), 122.41 (Ar-C), 119.30 (-CF<sub>3</sub>), 118.99 (Ar-C), 115.65 (2 x Ar-C), 110.99 (d, Ar-C), 104.22 (t, Ar-C), 77.41 - 76.80 (m, Ar-C), 64.72 (q, -OCH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), 50.54 (-CH<sub>2</sub>-N-).

[0458]



[0459]

3-아미노-2(2,4-디플루오르페닐)-1,1-디플루오르-1-(5-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)페리딘-2-일)프로판-2-올(8a 또는 8b)의 합성

[0460]

포타슘 카보네이트 (30.4 g) 및 물 (53.3 g)은 오버헤드 교반기, 열전대, 및 질소/진공 주입 밸브가 구비된 1-L 플라스크에 충전되었고, 용해될 때까지 교반되었다. 보론산 (19.37 g) 및 2-BuOH (147.1 g)은 첨가되었고, 교반되어 투명한 혼합물이 형성되었다. 플라스크는 3회 진공 처리되고, 다시 질소로 채워졌다.  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (0.30 g)이 첨가되고, 교반되어 밝은 주황색 용액이 형성되었다. 플라스크는 4회 진공 처리되고, 다시 질소로 채워졌다. 혼합물은 85°C로 가열되고, 밤새 교반되고, HPLC 분석에 의해 종료되었다. 반응 혼합물은 60°C로 냉각되었고, 증이 생기도록 방치되었다. 수용액은 분리되었다. 유기층은 30-40°C에서 5% NaCl 용액 (5 x 100 ml)으로 세척되었다. 유기층은 여과되고, 깨끗한 플라스크로 이동되고, 2-BuOH로 세척되었다. KF 분석에 의한 혼합된 용액은 309.7 g이고, 물 양은 13.6 wt%이었다. 용액은 2-BuOH (189 g) 및 물(10 g)로 회석되었다. 이론적으로 용액은 생성물 34.8 g, 2-BuOH 522 ml (15 volumes), 및 물 52.2 ml (1.5 volumes)을 함유하였다. L-타르타르 산 (13.25 g)은 첨가되었고, 혼합물은 70-75°C의 온도로 가열되었다. 가열되는 동안, 걸쭉한 혼탁액이 형성되었다. 70-72°C에서 약 15분 후, 혼탁액은 유동화 되고, 쉽게 교반되었다. 혼탁액은 10°C/hour의 속도로 25°C로 냉각되었고, 25°C에서 약 10시간 동안 교반되었다. 생성물은 진공 필터 상에서 수집되고, 10:1 (v/v) 2-BuOH/물 (50 ml) 및 2-부탄올 (40 ml)로 세척되었다. 염은 질소가 주입된 60°C인 진공 오븐에서 2일 동안 건조되었다. 보송보송한, 회백색 고체로 40.08 g의 8a 또는 8b가 수득되었다. KF 분석에 의한 물 양은 0.13 wt%이었다. 수율은 HPLC순도 99.48%인 87.3%이었다.

[0461]

2-(2,4-디플루오르페닐)-1,1-디플루오르-3-(1H-테트라졸-1-일)-1-(5-(4-(2,2,2-트리플루오르에톡시)페닐)페리딘-2-일)프로판-2-올(1 또는 1a)의 합성

[0462]

350 ml 압력 보틀은 아세트산 (73ml), 8a 또는 8b (34.8 g), 소다음 아세테이트 (4.58 g) 및 트리메틸오소포르메이트 (16.0 g)로 충전되었다. 혼합물은 균일한 혼탁액을 얻을 때까지 18분 동안 상온에서 교반되었다. 아지도 트리메틸실란 (8.88 g)은 첨가되었고, 보틀은 봉인되었다. 상기 보틀은 오일 수조에 담궈졌고, 교반되었다. 상기 오일 수조는 처음에 52°C였고, 62-64°C로 1/2 시간에 걸쳐 승온되었다. 혼탁액은 62-64°C에서 밤새 교반되었다. 20.5 시간 후, 혼탁액은 상온으로 냉각되었고, 표본이 되었다. 반응은 HPLC 분석에 의해 완료되었다. 상기

반응물은 동일한 원료 물질 및 일반적인 과정(총 3.0 g 추가적 출발물질)을 사용한 3개의 다른 반응과 혼합되었다. 혼합된 반응물은 에틸아세테이트(370 ml) 및 물 (368 ml)로 희석되었고, 상온에서 약 1/2시간 동안 교반되었다. 층은 분리되었다. 유기층은 10%  $K_2CO_3$  용액 (370 ml / 397 g) 및 20% NaCl 용액 (370 ml / 424 g)으로 세척되었다. 유기층(319 g)은 농축되고, 에탄올(202g)로 희석되고, 여과되고, 에탄올(83g)로 세척되었다. 혼합된 여과물은 74 g의 엠버 용액으로 농축되었다.

[0463] 에탄올(74 g 용액, 이론적으로 31.9 g **1 또는 1a**을 함유하는) 내 크루드 **1 또는 1a** 용액은 오버헤드 교반기, 열전대 및 추가 깔때기가 구비된 2-L 플라스크로 이동되었다. 에탄올 (335 g)은 **1 또는 1a** 용액을 완전히 이동하도록 첨가되었다. 용액은 명목상 50°C로 가열되었고, 물(392 g)은 12분에 걸쳐 첨가되었다. 생성된 헤이지 용액은 **1 또는 1a** 결정과 함께 씨딩되고, 50°C에서 교반되었다. 약 1/2 시간 후, 반응물은 40°C로 냉각되고, 약 1/2 시간에 걸쳐 냉각되고, 그 시간 동안 결정화가 시작되었다. 몇몇의 짙은 색의 두툼한(chunky) 고체는 주현탁액으로부터 분리되었다. 결정화 혼합물의 pH는 41% KOH (1.7 g)를 사용하여 4.5 내지 6으로 조절되었다. 약 1시간 후, 적절한 현탁액이 형성되었다. 추가의 물 (191 g)은 1/2시간에 걸쳐 서서히 첨가되었다. 현탁액은 50°C로 가열되고, 상온으로 5 °C/min의 속도로 냉각되었다. 밤새 교반된 후, 현탁액은 물 수조에서 16°C로 냉각되었고, 1시간 후 여과되었다. 젖은 케이크는 55:45 (v/v) 물/에탄올 (2 x 50 ml)로 세척되고, 밤새 진공 필터 깔때기에서 공기-건조되었다. 40°C에서 질소가 주입되는 진공 오븐에서의 추가의 건조는 추가의 무게 손실을 일으키지 않았다. 30.2 g의 미색의 미세 파우더와 몇몇의 짙은 입상 물질이 수득되었다. HPLC 분석에 의하면 더 짙은 물질과 더 옅은 물질의 화학적 순도에 있어서의 차이는 없었다. 순도는 99.4%이었다. KF 분석에 의한 물 양은 2.16 wt%이었다. 잔류 에탄올은  $^1H$  NMR 분석으로 측정되어 1.7 wt%이었다. 29.0 g이 수득되었고, 테트라졸 형성 및 결정화를 위한 전체 수율은 91.0%이었다. DSC 분석에 의한 융점은 65°C이었다.

#### C. 4b-Br 또는 4c-Br을 통한 **1** 또는 **1a**의 대안적인 제조

[0465] 질소 주입/배출이 구비된 5L 반응기는 질소 하에서 4b-Br 헤미(hemi) L-DTTA 염(0.145 kg, 0.253 mol) 및 MTBE (0.725 L)로 충전되었다. 현탁액은 교반되었고, 물(0.945 kg) 내의 포타슘 카보네이트 용액(0.105 kg, 0.759 mol; 3 eq.)이 첨가되었다. 반응물은 0.25시간 동안 교반되었고, 이 시간 동안 용액이 되었다. 교반은 중지되었고, 상온 분리되었다. 낮은 수용액층 (PH 10)은 제거되었고, MTBE (0.725L)로 추출되었다. 혼합된 유기층은 진공 하에서 <50°C에서 증발되어 오일(0.105kg)이 수득되었다. 2-부탄올 (0.276 kg)은 잔류 MTBE를 제거하기 위하여 첨가되었고, 증류되었다. 2-부탄올 (0.39 kg)은 첨가되었다. 4b-Br (-) 용액의 무게(0.502 kg)는 이론적인 유리 염기 (0.096 kg) 및 2-부탄올 (0.406 kg)을 함유하는 것으로 추정되었다.

[0466] 물 (0.184 kg) 내의 포타슘 카보네이트 (0.104 kg, 0.759 mol; 3 eq.) 용액이 제조되어 반응기로 4-(플루오르 에톡시)페닐 보론산 (0.067 kg, 0.304 mol; 1.2 eq.)와 함께 충전되었다. 2-부탄올 내의 4b-Br (-) 용액은 첨가되고, 뒤이어 2-부탄올 (0.364 kg)이 더 충전되었다. 투명한 용액에 0.5 시간 동안 질소가 주입되고, 0.5 시간 이상 동안 질소가 계속 주입된 후,  $Pd(dppf)Cl_2$  촉매(1.03 g, 0.5 mol%)가 첨가되었다. 반응물은 85°C로 가열되었고, 18시간 동안 유지되었고, 이때 HPLC IPC 분석은 출발물질의 소모를 나타내었다.

[0467] 반응 혼합물은 60°C로 냉각되고, 낮은 수용액상은 분리되었다(염은 낮은 온도에서 침전되었다.). 유기상은 30-40°C에서 5% 소디움 클로라이드 용액(5 x 0.334kg)으로 세척되고, 작은 계면 층은 마지막 수용액 세척으로 제거되었다. 유기상은 유기 섬유 필터를 통해 여과되었고, 2-부탄올 (0.065 L)를 통해 세척되었다. KF 분석에 의한 총 용액 무게 (0.921 kg)는 15.7% 이었고(0.145 kg이 함유된), 이론적 스즈키(Suzuki) 유리 염기 7a(0.120 kg) 및 2-부탄올 (0.656 kg)로 추측되었다. 2- 부탄올 (0.793 kg) 및 물 (0.036 kg)은 더 첨가되었다. 이론적인 반응 조성물은 0.120 kg의 생성물, 15 부피의 2-부탄올 및 1.5 부피의 물이었다.

[0468] L-타르타르 산(0.046 kg, 0.304 mol; 1.2 eq.)은 첨가되고 반응물은 70-75°C로 가열되었다. 가열하는 동안 현탁액이 결죽해지나, 이 온도일 때는 끓어졌다. 1시간 가열 후, 10°C/h의 속도로 20-25°C로 냉각되고, 약 16시간 동안 교반되었다. 생성물은 여과에 의해 분리되고, 10:1(v/v) 2-부탄올/물 (0.17 L) 및 2-부탄올 (0.14 L)로 세척되었다. 고체는 미색/회색 고체로 8a 타르트레이트 (0.132 kg, 83%)를 제공하기 위하여 60°C에서 진공 하에 건조되었다. KF 분석에 의한 물 양은 2.75%이었고, HPLC는 99.5%이었다.

[0469] 냉각기, 온도센서기 및 질소 주입/방출기가 구비된 1L 반응기는 질소 하에서 8a 타르트레이트 (0.13 kg, 0.208 mol), 소디움 아세테이트 (0.017kg, 0.208 mol) 및 아세트산 (0.273 L)으로 충전되었다. 트리메틸오소포르메이트 (0.132 kg, 1.248 mol; 6 eq.)는 첨가되고, 현탁액은 20-25°C에서 1.25시간 동안 교반되었다. 아지도트리메틸실란 (0.033 kg, 0.287 mol; 1.4 eq.)은 첨가되고, 현탁액은 60-65°C로 가열되고, 이 온도에서 16시간 동안

유지되었다. HPLC IPC분석을 위해 취해진 샘플은 0.2%의 출발물질 및 2.9%의 포름아미드 불순물을 나타내었다.

[0470] 냉각기, 온도센서기 및 질소 주입/방출기가 구비된 1L 반응기는 질소 하에서 8a 타르트레이트 (0.13 kg, 0.208 mol), 소디움 아세테이트 (0.017kg, 0.208 mol) 및 아세트산 (0.273 L)으로 충전되었다. 트리메틸오소포르메이트 (0.132 kg, 1.248 mol; 6 eq.)는 첨가되고, 혼탁액은 20-25°C에서 1.25시간 동안 교반되었다. 아지도트리메틸실란 (0.033 kg, 0.287 mol; 1.4 eq.)은 첨가되고, 혼탁액은 60-65°C로 가열되고, 이 온도에서 16시간 동안 유지되었다. HPLC IPC분석을 위해 취해진 샘플은 0.2%의 출발물질 및 2.9%의 포름아미드 불순물을 나타내었다.

[0471] 유기상 및 실라메트스 타이올 팔라듐 스캐벤저(SiliaMetS Thiol palladium scavenger) (9.2 g)는 질소 하에서 2 L 반응기에 충전되었다. 반응물은 50-55°C로 가열되었고, 이 온도에서 16시간 동안 유지된 후, 20-25°C로 냉각되었다. 스캐벤저는 0.7 마이크론 필터를 통한 여과로 제거되었고, 에틸아세테이트로 세척되었고, 여과물/세척한 용매는 진공 하에서 <50°C에서 증발되어 100 mL가 되었다. 에탄올 (100%, 755g)은 첨가되고, 용액은 377g 이 남을 때까지 더 증발되었다(ca. 440 mL). 용액 (이론적 조성물 109g의 1 및 267 g의 에탄올)은 에탄올(1.031 kg)로 더 희석되고, 5 L 반응기로 이동되었다. 용액은 50°C로 가열되고, 정제된 물 (1.34 kg)은 45-50°C에서 0.25시간에 걸쳐 첨가되어 헤이지 용액이 제공되었다. 이는 0.5 시간 동안 교반되고, 40% 포타슘 카보네이트 용액으로 pH 6이 되도록 조정되었다(한 방울). 교반은 40-42°C에서 1시간 더 지속되었고, 두 번째의 정제된 물 (0.65 kg)이 상기 온도에서 0.5시간에 걸쳐 첨가되었다. 온도는 50°C로 승온되었고, 승온된 온도에서 0.5 시간 동안 유지된 후, 10°C/hr의 속도로 20°C로 냉각되었다. 고체는 여과에 의해 분리, 에탄올/물 (45:55) (2 x 0.17 L)로 세척, 및 진공 하에서 45-50°C에서 건조되어 미색 고체의 1X-하이드레이트(0.0937 kg, 85.3%)가 수득되었다. HPLC(AUC) 분석은 99.62%이었고, 0.27%의 포름아미드 및 0.11% RRT 0.98이었다.

#### 참조문헌의 포함

[0473] 본원에서 인용되는 모든 참조문헌(참고문헌, 발행된 특허, 공개된 특허 출원서, 및 공동출원 특허 출원서 포함)의 내용은 명백히 참조로서 그 전체가 본원에 포함된다.

#### 등가물

[0475] 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본원에 기재된 본 발명의 특정 실시예의 다양한 등가물들을 인식할 수 있고, 일반적인 실험만을 이용하여 확인될 수 있을 것이다. 상기 등가물들은 하기 특허청구범위에 의해 포함되도록 의도된다.