(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월29일
(11) 등록번호 10-2670017
(24) 등록일자 2024년05월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7002741
(22) 출원일자(국제) 2020년06월25일
심사청구일자 2022년02월22일
(85) 번역문제출일자 2022년01월25일
(65) 공개번호 10-2022-0038357
(43) 공개일자 2022년03월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/039501
(87) 국제공개번호 WO 2020/264081
국제공개일자 2020년12월30일
(30) 우선권주장
62/868,662 2019년06월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2016141092 A1
Oriental journal of chemistry, vol.33, no.3, pp.1555-1562
Nature communications, 10, article number:2963(2019), pp.1-8

(73) 특허권자
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
악토우디아나키스, 에반겔로스
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
암브로시, 안드레아
미국 94607 캘리포니아주 오클랜드 우드 스트리트 1405
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

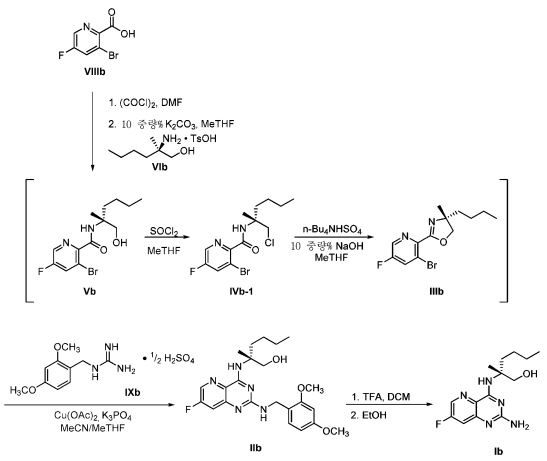
전체 청구항 수 : 총 30 항 심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 **톨-유사 수용체 조절제 화합물의 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 (7?)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올 또는 이의 염 및 관련된 중요 중간체의 제조 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07D 213/81 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
(72) 발명자
아셀린, 실비 엠.
미국 80023 콜로라도주 브룸필드 프로스펙트 레인 16573
바흐라흐, 플로렌스 제이.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
바달로브, 파벨 알.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
친, 그레고리 에프.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
라트로프, 스테픈 피.
미국 60044 일리노이주 레이크 블러프 파크 레인 321
류, 윌라드
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
마크만, 리차드 엘.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
메리트, 제프리 이.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
메토보, 사무엘 이.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
미쉬, 마이클 알.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
프리쳇, 뷰 피.
미국 94131 캘리포니아주 샌 프란시스코 체너리 스트리트 484
편, 형-정
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
레겐스, 크리스토퍼 에스.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
비에이라, 티아고
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
왕, 샹홍
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
바인스타인, 아담 비.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
웬더스키, 토드 에이.
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드 내
정, 제화
캐나다 브이5에이치 0씨3 브리티시 컬럼비아주 버너비 실버 애비뉴 6333

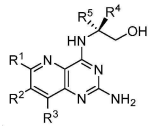
명 세 서

청구범위

청구항 1

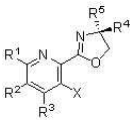
화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법으로서,

[화학식 I]

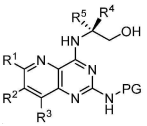


a) 화학식 III의 화합물, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 III]


,

[화학식 II]


;

및

b) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 탈보호제, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

상기 식에서,

R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

R^4는 수소 또는 메틸이고;

R^5는 C_{3-6} 알킬이고;

X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs이고;

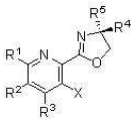
PG는 아미노 보호기인, 방법.

청구항 2

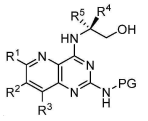
제1항에 있어서,

a) 상기 화학식 III의 화합물, 상기 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 상기 이의 염, 제1 전이금속 촉매, 상기 제1 염기, 및 상기 제1 용매를 포함하는 상기 제1 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 III]


,

[화학식 II]


;

및

b) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 상기 탈보호제, 및 상기 제2 용매를 포함하는 상기 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

상기 식에서,

R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

R^4는 수소 또는 메틸이고;

R^5는 C_{3-6} 알킬이고;

X는 Cl, Br, I, 또는 OTs이고;

PG는 아미노 보호기인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물의 염은 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 또는 아세테이트 염인, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, PG는 2,4-다이메톡시벤질인, 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 제1 전이금속 촉매는 구리 금속, 산화구리, 구리(I) 염, 구리(II) 염, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 제1 전이금속 촉매는 요오드화구리(I), 브롬화구리(I), 염화구리(I), 구리(I) 아세테이트, 탄산구리(I), 질산구리(I), 황산구리(I), 인산구리(I), 구리(I) 3-메틸살리실레이트, 구리(I) 티오펜-2-카르복실레이트, 산화구리(I), 요오드화구리(II), 브롬화구리(II), 염화구리(II), 구리(II) 아세테이트, 탄산구리(II), 질산구리(II), 황산구리(II), 피로인산구리(II), 인산구리(II), 구리(II) 타르트레이트, 산화구리(II), 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 제1 전이금속 촉매는 구리(II) 아세테이트를 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 염기는 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산나트륨, 삼염기성 인산칼륨, 포타슘 아세테이트, 포타슘 트라이메틸아세테이트, 테트라부틸포스포늄 말로네이트, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-다이아자바이사이클로

[4.3.0]논-5-엔, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 제1 염기는 삼염기성 인산칼륨을 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 반응 혼합물은 제1 리간드를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 제1 리간드는 아미노산, 폴리피리딜 리간드, 또는 3차 아민인, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 제1 리간드는 아르기닌, 히스티딘, 라이신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 셀레노시스테인, 글리신, 프롤린, 알라닌, 발린, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, α-(메틸아미노)아이소부티르산, (4-메틸-1-피페라지닐)아세트산, *N*-아세틸-시스테인, 2,2'-바이피리딘, 1,10-페난트롤린, 4,4'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 6,6'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 4,4'-다이-*tert*-부틸-2,2-바이피리딘, 2,2'-바이피리딘-4,4'-다이카르복실산, *N,N,N′,N′*-테트라메틸에틸렌다이아민, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 제1 리간드는 시스테인을 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 탈보호제는 산인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 산은 트라이플루오로아세트산, 트라이클로로아세트산, 아세트산, 포름산, 염산, 황산, 인산, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 산은 트라이플루오로아세트산을 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 탈보호제는 수소 공급원이고, 상기 제2 반응 혼합물은 제2 전이금속 촉매를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 수소 공급원은 포름산암모늄, 포름산, 수소 가스, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 제2 전이금속 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금인, 방법.

청구항 20

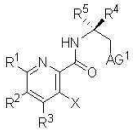
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 탈보호제는 삼브롬화붕소, 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노-1,4-벤조퀴논, 질산제2세륨암모늄, 또는 트라이플루오로메탄설폰산과 1,3-다이메톡시벤젠의 조합인, 방법.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 a) 전에 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

a1) 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염, 제2 염기, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 III의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 IV]



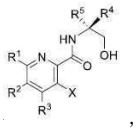
(상기 식에서, AG^1은 Cl, Br, OSO_3H, OSO_3^-, OMs, OTs, 또는 OTf임).

청구항 22

제21항에 있어서, 단계 a1) 전에 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

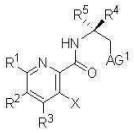
a2) 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 제1 활성화제, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 IV의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 V]



,

[화학식 IV]



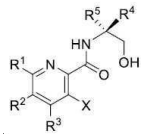
.

청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 a) 전에 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

a1-2) 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 하나 이상의 환화제(cyclizing agent), 및 제5 용매를 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 III의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 V]



.

청구항 24

제22항에 있어서, 단계 a2) 또는 단계 a1-2) 전에 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

a3) 화학식 VII의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염, 제3 염기, 및 제6 용매를 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 V의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 VII]



,

[화학식 VI]

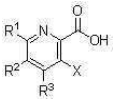

.

청구항 25

제24항에 있어서, 단계 a3) 전에 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

a4) 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 염, 제2 염소화제, 촉진제, 및 제7 용매를 포함하는 제7 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 VII의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 VIII]

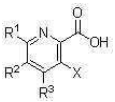

.

청구항 26

제22항에 있어서, 단계 a2) 또는 단계 a1-2) 전에 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

a3-1) 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염, 제2 활성화제, 제4 염기, 및 제8 용매를 포함하는 제8 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 V의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 VIII]


,

[화학식 VI]


.

청구항 27

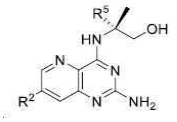
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 단계를 추가로 포함하는, 방법:

c) 상기 화학식 I의 화합물의 염, 제5 염기, 및 제9 용매를 포함하는 제9 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 상기 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계.

청구항 28

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염인, 방법:

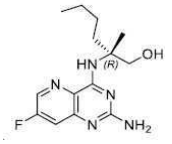
[화학식 Ia]


.

청구항 29

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염인, 방법:

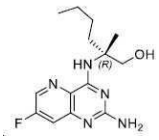
[화학식 Ib]


.

청구항 30

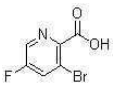
화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법으로서,

[화학식 Ib]



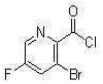
a4) 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염, 염화옥살릴, *N,N*-다이메틸포름아미드, 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제7 반응 혼합물을 형성하여 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 VIIIb]



,

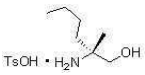
[화학식 VIIb]



;

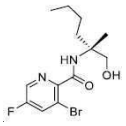
a3) 상기 화학식 VIIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 화학식 VIb의 화합물, 탄산칼륨 수용액, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 물을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 VIb]



,

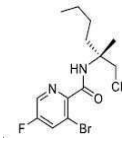
[화학식 Vb]



;

a2) 상기 화학식 Vb의 화합물 또는 상기 이의 염, 염화티오닐, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IVb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

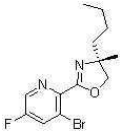
[화학식 IVb-1]



;

a1) 상기 화학식 IVb-1의 화합물 또는 상기 이의 염, 수산화나트륨 수용액, 테트라-n-부틸암모늄 하이드로겐설페이트, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

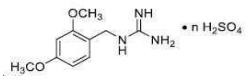
[화학식 IIIb]



;

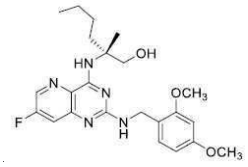
a) 상기 화학식 IIIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 화학식 IXa의 화합물(여기서, n은 0 내지 1임), 구리(II) 아세테이트, 삼염기성 인산칼륨, 시스테인, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 아세토니트릴을 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 IXa]



,

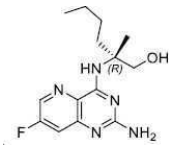
[화학식 IIb]



;

b) 상기 화학식 IIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 트라이플루오로아세트산, 및 다이클로로메탄을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염을 제조하는 단계:

[화학식 Ib]



; 및

c) 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염, 수산화나트륨, 에탄올, 및 물을 포함하는 제9 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 상기 화학식 Ib의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

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

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 6월 28일자로 출원된 미국 가출원 제62/868,662호에 대한 우선권을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 전체적으로 본 명세서에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 톨-유사 수용체(TLR) 패밀리는 병원체 인식 및 선천성 면역의 활성화에서 본질적인 역할을 한다. 톨-유사 수용체 8(TLR-8)은 주로 골수 면역 세포에 의해 발현되고, 이 수용체의 활성화는 광범위한 면역학적 반응을 자극한다. TLR-8의 효능제는 골수 수지상 세포, 단핵구, 단핵구-유래 수지상 세포 및 쿠퍼(Kupffer) 세포를 활성화하여, 전염증성 사이토카인 및 케모카인, 예컨대 인터류킨-18(IL-18), 인터류킨12(IL-12), 종양 괴사 인자-알파(TNF-a), 및 인터페론-감마(IFN-γ)의 생성을 유도한다. 이러한 효능제는 또한 $CD8^+$ 세포, 주요 조직적합성 복합체 분자(MAIT, NK 세포), 및 케모카인 수용체와 같은 보조자극 분자의 증가된 발현을 촉진한다.

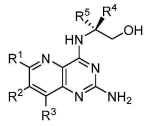
[0004] 종합적으로, 이러한 선천성 및 적응성 면역 반응의 활성화는 면역 반응을 유도하고, 자가면역, 염증, 알러지, 천식, 이식편 거부, 이식편 대 숙주 질병(GvHD), 감염, 암, 및 면역결핍을 수반하는 다양한 질환에서 치료적 이익을 제공한다. 예를 들어, B형 간염과 관련하여, 전문적 항원 제시 세포(pAPC) 및 다른 간내 면역 세포 상에서의 TLR8의 활성화는 IL-12 및 전염증성 사이토카인의 유도와 관련되며, 이는 HBV-특이적 T 세포 반응을 증강시키고, 간내 NK 세포를 활성화시키고, 항바이러스 면역의 재구성을 유도할 것으로 예상된다. 예를 들어, 문헌[Wille-Reece, U. *et al.*, *J Exp Med* 203, 1249-1258 (2006)]; 문헌[Peng, G. *et al.*, *Science* 309, 1380-1384 (2005)]; 문헌[Jo, J. *et al.*, *PLoS Pathogens* 10, e1004210 (2014)] 및 문헌[Watashi, K. *et al.*, *J Biol Chem* 288, 317 15-3 1727 (2013)]을 참조한다.

[0005] 매우 다양한 질병을 치료할 잠재성을 고려하면, 탈표적 경향(off target liability)에 대한 감소된 잠재성을 갖는 TLR-8의 강력하고 선택적인 조절제가 특히 바람직하다. 톨-유사 수용체 조절제 화합물, 예컨대 다이아미노 피리도[3,2-d] 피리미딘 화합물 및 이의 제조 방법이 국제 특허 출원 공개 WO 2016/141092호에 개시되어 있다. 그러나, 다이아미노 피리도[3,2-d] 피리미딘 화합물의 제조 방법에 대한 필요성이 여전히 남아 있다.

발명의 내용

[0006] 일 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

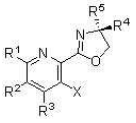
[0007] [화학식 I]

[0008] 

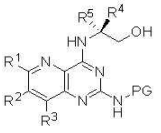
[0009] 상기 방법은

[0010] a) 화학식 III의 화합물 또는 이의 염, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0011] [화학식 III]

[0012] ,

[0013] [화학식 II]

[0014] ;

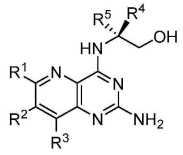
[0015] 및

[0016] b) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 탈보호제, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0017] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs이고; PG는 아미노 보호기이다.

[0018] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

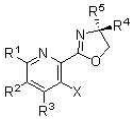
[0019] [화학식 I]

[0020] 

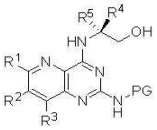
[0021] 상기 방법은

[0022] a) 화학식 III의 화합물 또는 이의 염, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 전이금속 촉매, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0023] [화학식 III]

[0024]  ,

[0025] [화학식 II]

[0026]  ;

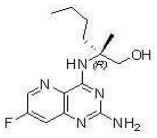
[0027] 및

[0028] b) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 탈보호제, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0029] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; X는 Cl, Br, I, 또는 OTs이고; PG는 아미노 보호기이다.

[0030] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

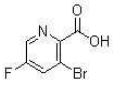
[0031] [화학식 Ib]

[0032] 

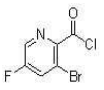
[0033] 상기 방법은

[0034] a4) 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염, 염화옥살릴, *N*,*N*-다이메틸포름아미드, 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제7 반응 혼합물을 형성하여 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0035] [화학식 VIIIb]

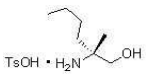
[0036]  ,

[0037] [화학식 VIIb]

[0038]  ;

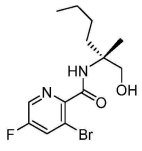
[0039] a3) 상기 화학식 VIIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 화학식 VIb의 화합물, 탄산칼륨 수용액, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 물을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0040] [화학식 VIb]

[0041] 

,

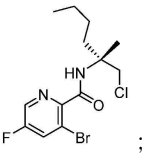
[0042] [화학식 Vb]

[0043] 

;

[0044] a2) 상기 화학식 Vb의 화합물 또는 상기 이의 염, 염화티오닐, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

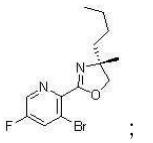
[0045] [화학식 IVb-1]

[0046] 

;

[0047] a1) 상기 화학식 IVb-1의 화합물 또는 상기 이의 염, 수산화나트륨 수용액, 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드로겐설페이트, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

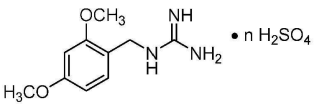
[0048] [화학식 IIIb]

[0049] 

;

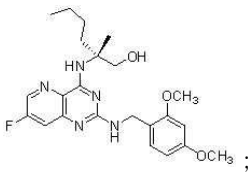
[0050] a) 상기 화학식 IIIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 화학식 IXa의 화합물(여기서, n은 0 내지 1임), 구리(II) 아세테이트, 삼염기성 인산칼륨, 시스테인, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 아세토니트릴을 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0051] [화학식 IXa]

[0052] 

,

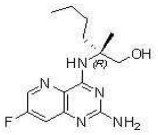
[0053] [화학식 IIb]

[0054] 

;

[0055] b) 상기 화학식 IIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 트라이플루오로아세트산, 및 다이클로로메탄을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염을 제조하는 단계:

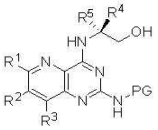
[0056] [화학식 Ib]

[0057]  ; 및

[0058] c) 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염, 수산화나트륨, 에탄올, 및 물을 포함하는 제9 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 상기 화학식 Ib의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

[0059] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

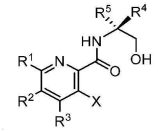
[0060] [화학식 II]

[0061] 

[0062] 상기 방법은

[0063] a) 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 전이금속 촉매, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하며:

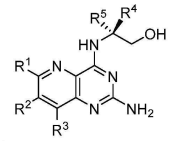
[0064] [화학식 V]

[0065] ,

[0066] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있고; PG는 아미노 보호기일 수 있다.

[0067] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

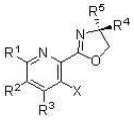
[0068] [화학식 I]

[0069] 

[0070] 상기 방법은

[0071] a) 화학식 III의 화합물, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계를 포함하며:

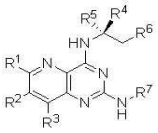
[0072] [화학식 III]

[0073] ,

[0074] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있다.

[0075] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[0076] [화학식 XVIII]

[0077] 

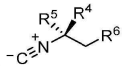
[0078] 상기 방법은

[0079] a) 화학식 XV의 화합물, 화학식 XVI-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 R^7-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 전이금속 촉매, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 XVIII의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계를 포함하며:

[0080] [화학식 XV]

[0081] ,

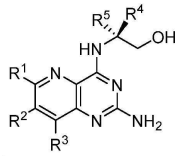
[0082] [화학식 XVI-1]

[0083] ,

[0084] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{1-6} 알킬이고; R^6은 수소, OH, 또는 O-PG1이고; R^7은 수소 또는 PG이고; X 및 X^1은 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, 또는 OTs이고; PG는 아미노 보호기이고; PG1은 하이드록시 보호기이다.

[0085] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

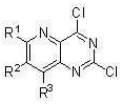
[0086] [화학식 I]

[0087] 

[0088] 상기 방법은

[0089] a) 화학식 XI의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 X의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

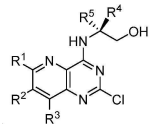
[0090] [화학식 XI]

[0091] ,

[0092] [화학식 VI]

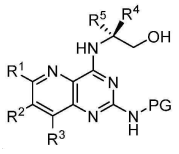
[0093] ,

[0094] [화학식 X]

[0095]  ;

[0096] b) 상기 화학식 IX의 화합물 또는 상기 이의 염, PG-NH_2의 화합물 또는 이의 염, 제2 염기, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0097] [화학식 II]

[0098]  ;

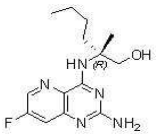
[0099] 및

[0100] b) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 탈보호제, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0101] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; PG는 아미노 보호기이다.

[0102] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

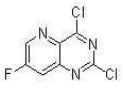
[0103] [화학식 Ib]

[0104] 

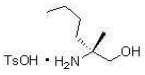
[0105] 상기 방법은

[0106] a) 화학식 XIb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VIb의 화합물, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 아이소프로필 아세테이트를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 Xb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

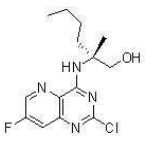
[0107] [화학식 XIb]

[0108]  ,

[0109] [화학식 VIb]

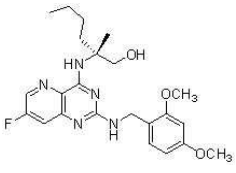
[0110]  ,

[0111] [화학식 Xb]

[0112]  ;

[0113] b) 상기 화학식 Xb의 화합물 또는 상기 이의 염, 2,4-다이메톡시벤질아민, 탄산칼륨, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 아이소프로필 아세테이트를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

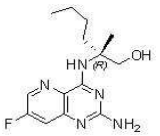
[0114] [화학식 IIb]

[0115]  ;

[0116] 및

[0117] c) 상기 화학식 IIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 트라이플루오로아세트산, 및 다이클로로메탄을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염을 제조하는 단계:

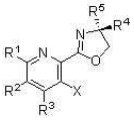
[0118] [화학식 Ib]

[0119]  ; 및

[0120] d) 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염, 수산화나트륨, 에탄올, 및 물을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 염-유리 형태의 상기 화학식 Ib의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

[0121] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0122] [화학식 III]

[0123] 

[0124] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs이다.

[0125] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

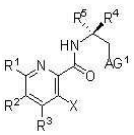
[0126] [화학식 III]

[0127] 

[0128] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; X는 Cl, Br, I, 또는 OTs이다.

[0129] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0130] [화학식 IV]

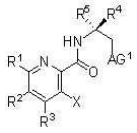
[0131] 

[0132] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs이고; AG^1은 Cl, Br, OSO_3H, OSO_3^-, OMs,

OTs, 또는 OTf임).

[0133] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

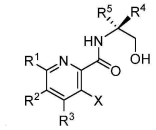
[0134] [화학식 IV]

[0135] 

[0136] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs이고; AG^1은 Cl, Br, OMs, OTs, 또는 OTf임).

[0137] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

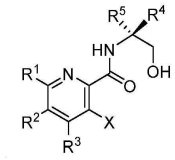
[0138] [화학식 V]

[0139] 

[0140] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs임), 단, 상기 화학식 V의 화합물은 3-브로모-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드, 3-브로모-N-(1-하이드록시-3,3-다이메틸부탄-2-일)피콜린아미드, 3-브로모-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 3-브로모-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드, 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 3,4,5-트라이클로로-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드, 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-4,4-다이메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 또는 3,4,5-트라이클로로-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드가 아님.

[0141] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

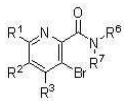
[0142] [화학식 V]

[0143] 

[0144] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^4는 수소 또는 메틸이고; R^5는 C_{3-6} 알킬이고; X는 Cl, Br, I, 또는 OTs임), 단, 상기 화학식 V의 화합물은 3-브로모-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드, 3-브로모-N-(1-하이드록시-3,3-다이메틸부탄-2-일)피콜린아미드, 3-브로모-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 3-브로모-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드, 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 3,4,5-트라이클로로-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드, 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-4,4-다이메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 또는 3,4,5-트라이클로로-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드가 아님.

[0145] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XII의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0146] [화학식 XII]

[0147] 

[0148] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고; R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이거나, 또는 R^6과 R^7은 결합하여, 선택적으로 O 및 S로부터 선택되는 추가의 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 *N*-연결된 헤테로사이클로알킬을 형성하되, 단, R^1, R^2, 및 R^3 중 적어도 하나는 F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시임).

도면의 간단한 설명

[0149] 도 1은 (*R*)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸(IIIb)과 보호된 구아니딘 화합물의 전이금속 매개 커플링 반응을 통해 (*R*)-2-((2-((3,4-다이메틸벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(IIb)을 얻고, 이어서 이것을 탈보호하여 (*R*)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(Ib)을 형성함으로써 수행되는 화학식 Ib의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 2는, 2,4-다이클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘(XIb)의 2개의 순차적인 친핵성 방향족 치환 반응을 통해 (*R*)-2-((2-((3,4-다이메틸벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(IIb)을 얻고, 이어서 이것을 탈보호하여 (*R*)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(Ib)을 형성함으로써 수행되는 화학식 Ib의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 3a는 축합, 알킬화/가수분해, 염 형성, 효소적 분할, BOC 보호, 환원, 및 탈보호/TsOH 염 형성의 단계들을 통한 화학식 VIb의 화합물의 제조를 나타낸다. 도 3b는 아이소프로필 (R)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트를 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다.

도 4는 축합환화, 친핵성 부가, 환원, 및 가수소분해/TsOH 염 형성의 단계들을 통한 화학식 VIb의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 5a는 할로겐 교환, 시안화, 및 가수분해의 단계들을 통한 화학식 VIIIb의 화합물의 제조를 나타낸다. 도 5b는 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다.

도 6은 아미드화, 브롬화, 및 가수분해의 단계들을 통한 화학식 VIIIb의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 7a는 시안화, 이산화탄소에 의한 환화, 및 염소화의 단계들을 통한 화학식 XIb의 화합물의 제조를 나타낸다. 도 7b는 산화 및 트라이포스겐에 의한 환화의 단계들을 통해 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올을 제조하기 위한 대안적인 방법을 나타낸다.

도 8은 화학식 IIb의 화합물로부터 설폰화, 이온-교환, 및 환화의 단계들을 통한 IIIb의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 9는 3,5-다이플루오로피콜린산(VIIIb-1)으로부터 (*R*)-2-(3-플루오로-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸(IIIb-1)과 보호된 구아니딘 화합물의 커플링 반응을 통한 화학식 IIb의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 10은 (R)-3-브로모-5-플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드(Vb)와 보호된 구아니딘 화합물의 전이금속 매개 커플링 반응을 통한 화학식 IIb의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 11은 (*R*)-2-(3-플루오로-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸(IIIb-1)과 구아니딘 염의 직접 커플링 반응을 통한 화학식 Ib의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 12는 2-브로모-3,5-다이플루오로피리딘, (*R*)-2-아이소시아노-2-메틸헥산-1-올, 및 구아니딘 염의 축합 반응을 통한 화학식 Ib의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 13은 헥산-2-온으로부터 2-아미노-2-메틸헥산니트릴을 통한 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제

조를 나타낸다.

도 14는 친핵성 부가, Bz 보호, 환원, 및 탈보호/TsOH 염 형성의 단계들을 통한 화학식 VIb의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 15는 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산산의 염의 환원 및 TsOH 염 형성의 단계들을 통한 화학식 VIb의 화합물의 제조를 나타낸다.

도 16은 (*2S,4R*)-3-벤조일-4-메틸-2-페닐옥사졸리딘-5-온으로부터 알킬화 및 가수분해의 단계들을 통한 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드의 제조를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0150] **I. 총론**

[0151] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 특히 (*R*)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올의 제조 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, 및 X의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 화학식 III, IV, V, 및 XI의 화합물을 제공한다.

[0152] **II. 정의**

[0153] 본 명세서에 사용되는 약어는 화학 및 생물학 분야 내에서의 그들의 통상적인 의미를 갖는다.

[0154] "알킬"은 지시된 탄소 원자의 수(즉, C_{1-6}은 1 내지 6개의 탄소를 의미함)를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 지방족 라디칼을 지칭한다. 알킬은 임의의 탄소수, 예컨대 C_{1-2}, C_{1-3}, C_{1-4}, C_{1-5}, C_{1-6}, C_{1-7}, C_{1-8}, C_{1-9}, C_{1-10}, C_{2-3}, C_{2-4}, C_{2-5}, C_{2-6}, C_{3-4}, C_{3-5}, C_{3-6}, C_{4-5}, C_{4-6} 및 C_{5-6}을 포함할 수 있다. 예를 들어, C_{1-6} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0155] "알콕시"는 알킬 기를 부착점에 연결하는 산소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭한다: 알킬-O-. 알콕시 기는 임의의 적합한 탄소 원자수, 예컨대 C_1-C_6을 가질 수 있다. 알콕시 기는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 아이소-프로폭시, 부톡시, 2-부톡시, 아이소-부톡시, *sec*-부톡시, *tert*-부톡시, 펜톡시, 헥속시 등을 포함한다.

[0156] "사이클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 고리 원자 또는 지시된 원자수를 함유하는 포화 또는 부분 불포화, 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 또는 가교된 폴리사이클릭 고리 집합체를 지칭한다. 사이클로알킬은 임의의 탄소수, 예컨대 C_{3-6}, C_{4-6}, C_{5-6}, C_{3-8}, C_{4-8}, C_{5-8}, C_{6-8}, C_{3-9}, C_{3-10}, C_{3-11}, 및 C_{3-12}를 포함할 수 있다. 포화 모노사이클릭 사이클로알킬 고리에는, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로옥틸이 포함된다. 포화 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 사이클로알킬 고리에는, 예를 들어 노르보르난, [2.2.2]바이사이클로옥탄, 데카하이드로나프탈렌 및 아다만탄이 포함된다. 사이클로알킬 기는 또한 부분 불포화되며, 고리 내에 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 가질 수 있다. 부분 불포화된 대표적인 사이클로알킬 기에는 사이클로부텐, 사이클로펜텐, 사이클로헥센, 사이클로헥사다이엔(1,3- 및 1,4-이성질체), 사이클로헵텐, 사이클로헵타다이엔, 사이클로옥텐, 사이클로옥타다이엔(1,3-, 1,4- 및 1,5-이성질체), 노르보르넨, 및 노르보르나다이엔이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 사이클로알킬이 포화 모노사이클릭 C_3-C_8 사이클로알킬인 경우, 예시적인 기에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 사이클로알킬이 포화 모노사이클릭 C_{3-6} 사이클로알킬인 경우, 예시적인 기에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0157] "*N*-연결 헤테로사이클로알킬" 또는 "질소-연결 헤테로사이클로알킬"은 고리 상의 *N*-위치를 통해 연결된 헤테로사이클로알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, *N*-연결 아지리디닐은 아지리딘-1-일이고, *N*-연결 아제티디닐은 아제티딘-1-일이고, *N*-연결 피롤리디닐은 피롤리딘-1-일이고, *N*-연결 피페리디닐은 피페리딘-1-일이고, *N*-연결 피라졸리디닐은 피라졸리딘-1-일 또는 피라졸리딘-2-일이고, *N*-연결 이미다졸리디닐은 이미다졸리딘-1-일 또는 이미다졸리딘-3-일일 수 있고, *N*-연결 피페라지닐은 피페라진-1-일 또는 피페라진-4-일이고, *N*-연결 옥사졸리디닐은 옥사졸리딘-3-일이고, *N*-연결 아이소옥사졸리디닐은 아이소옥사졸리딘-2-일이고, *N*-연결 티아졸리디닐은 티아졸리딘-3-일이고, *N*-연결 아이소티아졸리디닐은 아이소티아졸리딘-2-일이고, *N*-연결 모르폴리닐은 4-모르폴리닐이다.

[0158] "OMs"는 메탄설포네이트를 지칭하고; "OTs"는 p-톨루엔설포네이트를 지칭하고; "OTf"는 트라이플루오로메탄설포네이트를 지칭한다.

[0159] "반응 혼합물을 형성하는"은 적어도 2개의 상이한 화학종을 접촉시켜 이들이 함께 혼합되게 하고 반응되게 하여, 초기 반응물질(reactant)들 중 하나를 개질시키거나 제3의 별개의 화학종, 즉, 생성물을 형성할 수 있게 하는 과정을 지칭한다. 그러나, 얻어진 반응 생성물은 첨가된 시약들 사이의 반응으로부터, 또는 반응 혼합물 중에서 생성될 수 있는, 첨가된 시약들 중 하나 이상으로부터 유래되는 중간체로부터 직접 생성될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0160] "산"은 브뢴스테드-로우리 정의 하에서 양성자(H^+)를 공여할 수 있는 화합물, 또는 루이스 정의 하에서 전자쌍 수용체인 화합물을 지칭한다. 본 발명에 유용한 산은 본 명세서에 정의된 바와 같은 알칸산 또는 카르복실산(포름산, 아세트산, 시트르산, 락트산, 옥살산 등), 플루오르화 카르복실산(트라이플루오로아세트산), 설폰산 및 광산(mineral acid)을 포함하지만 이로 한정되지 않는 브뢴스테드-로우리 산이다. 광산은 무기산, 예컨대 할로겐화수소(불화수소산, 염산, 브롬화수소산 등), 할로겐 옥소산(차아염소산, 과염소산 등)뿐만 아니라 황산, 질산, 인산, 크롬산 및 붕산이다. 설폰산은 특히 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 트라이플루오로메탄설폰산을 포함한다.

[0161] "루이스 산"은 공여체 화합물로부터의 전자쌍을 수용할 수 있는 화합물 또는 이온종을 지칭한다. 본 발명에 유용한 루이스 산은 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트, 염화리튬, 염화아연, 사염화티타늄, 사염화규소, 염화알루미늄, 요오드화사마륨(II), 염화세륨(III), 및 염화란탄(III) 염화리튬 착물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0162] "염기"는, 물을 탈양성자화하여 수산화물 이온을 생성하는 작용기를 지칭한다. 본 발명에 유용한 염기는 유기 염기 및 무기 염기를 포함한다. 예시적인 유기 염기는 본 명세서에 정의된 바와 같은 아민, 카르복실레이트, 알칼리 알콕사이드, 금속 아미드, 및 알킬 또는 알케닐-금속 화합물을 포함한다. 예시적인 무기 염기는 본 명세서에 정의된 바와 같은 알칼리 중탄산염, 알칼리 탄산염, 삼염기성 알칼리 인산염, 이염기성 알칼리 인산염, 알칼리 수산화물, 및 알칼리 수소화물을 포함한다. 염기로서 본 발명에 유용한 아민은 본 명세서에 정의된 바와 같은 3차 아민, 방향족 아민 염기, 및 아미딘계 화합물을 포함한다.

[0163] "3차 아민"은 화학식 $N(R)_3$를 갖는 화합물을 지칭하며, 여기서 R 기는 특히 알킬, 아릴, 헤테로알킬, 헤테로아릴일 수 있거나, 또는 2개의 R 기는 함께 *N*-연결 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 이들 R 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 3차 아민의 비제한적인 예에는 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, *N*-메틸모르폴린, 다이메틸아닐린, 다이에틸아닐린, 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌, 퀴누클리딘, 및 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥탄(DABCO)이 포함된다.

[0164] "방향족 아민 염기"는 *N*-함유 5원 내지 10원 헤테로아릴 화합물 또는 화학식 $N(R)_3$를 갖는 3차 아민(여기서, 적어도 하나의 R 기는 아릴 또는 헤테로아릴임)을 지칭한다. 본 출원에 유용한 방향족 아민 염기는 피리딘, 루티딘(예를 들어, 2,6-루티딘, 3,5-루티딘, 및 2,3-루티딘), 콜리딘(예를 들어, 2,3,4-콜리딘, 2,3,5-콜리딘, 2,3,6-콜리딘, 2,4,5-콜리딘, 2,4,6-콜리딘, 및 3,4,5-콜리딘), 4-다이메틸아미노피리딘, 이미다졸, 다이메틸아닐린, 및 다이에틸아닐린을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0165] 본 명세서에서 "아미딘계 화합물"은 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 및 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN)을 포함하지만 이로 한정되지 않는 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다.

[0166] "카르복실레이트"는 알칼리 금속 양이온 또는 포스포늄 및 카르복실레이트 음이온($RC(O)O^-$)(여기서, R 기는 알킬 또는 아릴일 수 있음)으로 구성된 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 카르복실레이트는 리튬 아세테이트($LiOC(O)CH_3$), 소듐 아세테이트($NaOC(O)CH_3$), 포타슘 아세테이트($KOC(O)CH_3$), 세슘 아세테이트($CsOC(O)CH_3$), 포타슘 트라이메틸아세테이트($KOC(O)C(CH_3)_3$), 및 테트라부틸포스포늄 말로네이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0167] "알칼리 중탄산염"은 알칼리 금속 양이온 및 탄산수소염 음이온(HCO_3^-)으로 구성된 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 알칼리 탄산염은 중탄산리튬($LiHCO_3$), 중탄산나트륨($NaHCO_3$), 중탄산칼륨($KHCO_3$), 및 중탄산세슘($CsHCO_3$)을 포함한다.

[0168] "알칼리 탄산염"은 알칼리 금속 양이온 및 탄산염 음이온(CO_3^{2-})으로 구성된 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 알칼리 탄산염은 탄산리튬(Li_2CO_3), 탄산나트륨(Na_2CO_3), 탄산칼륨(K_2CO_3), 및 탄산세슘(Cs_2CO_3)을 포함한다.

[0169] "삼염기성 알칼리 인산염"은 알칼리 금속 양이온 및 인산염 음이온(PO_4^{3-})으로 구성된 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 삼염기성 알칼리 인산염은 삼염기성 인산나트륨(Na_3PO_4) 및 삼염기성 인산칼륨(K_3PO_4)을 포함한다.

[0170] "이염기성 알칼리 인산염"은 알칼리 금속 양이온 및 인산수소염 음이온(HPO_4^{2-})으로 구성된 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 이염기성 알칼리 인산염은 이염기성 인산나트륨(Na_2HPO_4) 및 이염기성 인산칼륨(K_2HPO_4)을 포함한다.

[0171] "알칼리 수산화물"은 알칼리 금속 양이온 및 수산화물 음이온(OH^-)으로 구성된 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 알칼리 수산화물은 수산화리튬(LiOH), 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼륨(KOH), 및 수산화세슘(CsOH)을 포함한다.

[0172] "알칼리 알콕사이드"는 알칼리 금속 양이온 및 알콕사이드 음이온(RO^-)(여기서, R은 C_{1-4} 알킬임)으로 구성된 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 알칼리 알콕사이드는 소듐 아이소프로폭사이드, 소듐 메톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 포타슘 *tert*-부톡사이드, 및 포타슘 아이소프로폭사이드를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0173] "금속 아미드"는 형태 $-NR_2$의 아미드 리간드(여기서, R은 알킬, 사이클로알킬, 또는 실릴임)와 함께 금속 중심으로 구성된 배위 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 금속 아미드는 리튬 다이아이소프로필아미드, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드, 포타슘 비스(트라이메틸실릴)-아미드, 리튬 2,2,6,6,-테트라메틸피페리다이드, 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐마그네슘 클로라이드, 비스(2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐)마그네슘, 및 다이-*n*-부틸리튬(2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐)마그네세이트)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0174] "알킬- 및 알케닐금속 화합물"은 알킬 또는 알케닐에 결합된 금속 중심으로 구성된 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 알킬- 및 알케닐금속 화합물은 *n*-부틸리튬, 아이소프로필마그네슘 클로라이드, 트라이-*n*-부틸리튬 마그네세이트, 다이-*n*-부틸마그네슘, 다이-sec-부틸마그네슘, 및 에틸 *n*-부틸마그네슘을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0175] "알칼리 수소화물"은 알칼리 금속 양이온 및 수소화물 음이온(H^-)으로 구성된 화학적 화합물들의 부류를 지칭한다. 본 발명에 유용한 알칼리 수소화물은 수소화리튬, 수소화나트륨 및 수소화칼륨을 포함한다.

[0176] "보호기"는, 작용기가 특정 반응 조건 세트에 비반응성이 되게 하지만, 이어서 나중의 합성 단계에서 제거가능하여 작용기를 그의 원래 상태로 회복되게 하는 화합물을 지칭한다. 그러한 보호기는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 2006]에 개시된 화합물을 포함하며, 이는 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0177] "아미노 보호기"는 아미노 기를 보호하는 데 사용되는 보호기를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, "아미노"는 $-NH_2$를 지칭한다. 예시적인 아미노 보호기는 카르보벤질옥시(Cbz) 기, p-메톡시벤질 카르보닐(Moz 또는 MeOZ) 기, *tert*-부틸옥시카르보닐(BOC) 기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 기, 아세틸(Ac) 기, 벤조일(Bz) 기, 벤질(Bn) 기, 카르바메이트 기, p-메톡시벤질(PMB), 3,4-다이메톡시벤질(DMB), p-메톡시페닐(PMP), 토실(Ts) 기, Troc(트라이클로로에틸 클로로포르메이트) 기, 및 다른 설폰아미드(노실(Nosyl) 및 Nps) 기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0178] "탈보호제"는 상기 정의된 바와 같은 보호기를 제거하여 작용기가 그의 원래 상태로 회복되도록 하는 하나 이상의 화학물질 또는 작용제(agent)를 지칭한다.

[0179] "금속"은, 금속이고 중성일 수 있는 주기율표의 원소, 또는 중성 금속 원소에 대해 존재하는 것보다 원자가 껍질에 더 많거나 더 적은 전자를 가진 결과로서 음으로 또는 양으로 하전될 수 있는, 금속인 주기율표의 원소를 지칭한다. 본 발명에 유용한 금속은 알칼리 금속 및 전이금속을 포함한다. 본 발명에서 알칼리 금속은 알칼리 금속 양이온을 포함한다. 본 발명에 유용한 알칼리 금속 양이온은 Li^{+}, Na^{+}, K^{+}, 및 Cs^{+}를 포함한다. 본 발명에 유용한 전이금속은 Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg 및 Ac를 포함한다. 본 발명에 유용한 전이금속은 전이금속 양이온, 예를 들어 Cd^{2+}, Co^{2+}, Co^{+}, Cr^{2+}, Cr^{+}, Cu^{+}(즉, Cu(I)), Cu^{2+}(즉, Cu(II)), Fe^{2+}, Fe^{+}, Mn^{2+}, Mn^{+}, Ni^{2+}, Ni^{+}, Pd^{2+}(즉, Pd(II)), 및 Zn^{2+}를 포함한다.

[0180] "촉매"는, 활성화 에너지를 감소시킴으로써 화학 반응의 속도를 증가시키지만 반응에 의해 변하지 않은 채로 남아 있는 물질을 지칭한다. 촉매는 균일한 것 또는 불균일한 것으로 분류될 수 있다. 균일 촉매는 분자가 반응물질 분자와 동일한 상에 분산되는 것이다. 불균일 촉매는 분자가 반응물질 - 이는 전형적으로 고체 촉매의 표면 상에 흡착되는 가스 또는 액체임 - 과 동일한 상에 있지 않다. 본 발명에 유용한 촉매는 균일 촉매 및 불균일 촉매 둘 모두이다.

[0181] "전이금속 촉매"는 중성이거나 양으로 하전될 수 있는 상기 정의된 바와 같은 전이금속으로 구성된 화합물을 지칭한다.

[0182] "리간드"는 중심 금속 원자에 결합하여 배위 착물을 형성하는 분자(작용기)를 지칭한다. 금속과의 결합은 일반적으로 리간드의 전자쌍들 중 하나 이상의 형식상의 공여(formal donation)를 수반한다. 금속-리간드 결합의 성질은 공유 결합부터 이온 결합까지의 범위일 수 있다. 더욱이, 금속-리간드 결합 차수는 1 내지 3의 범위일 수 있다. 일반적으로, 리간드는 전자 공여체로서 여겨지고, 금속은 전자 수용체로서 여겨진다. 본 발명에서 예시적인 리간드는 상기에 정의된 바와 같은 3차 아민이고, 본 명세서에 정의된 바와 같은 폴리피리딜 리간드, 및 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미노산이다.

[0183] "폴리피리딜 리간드"는 적어도 2개의 피리딘 모이어티를 함유하는 화합물들의 부류를 지칭하는 것으로서, 이들 피리딘 모이어티는 결합에 의해 연결되거나(예를 들어, 2,2'-바이피리딘 화합물), 또는 14개의 고리 원자를 함유하는 융합된 트라이사이클릭 방향족 고리 집합체의 일부이다(예를 들어, 1,10-페난트롤린 화합물). 예시적인 폴리피리딜 리간드는 2,2'-바이피리딘, 1,10-페난트롤린, 4,4'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 6,6'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 4,4'-다이-*tert*-부틸-2,2-바이피리딘, 및 2,2'-바이피리딘-4,4'-다이카르복실산을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0184] "아미노산"은 천연 발생 및 합성 아미노산뿐만 아니라, 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체를 지칭한다. 천연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 인코딩되는 것들뿐만 아니라, 이후에 변형되는 아미노산, 예를 들어 하이드록시프롤린, γ-카르복시글루타메이트, 및 O-포스포세린이다.

[0185] "상이동제" 또는 "상이동 촉매(PTC)"는 반응이 일어나는 동안에 하나의 상으로부터 다른 상으로의 반응물질의 이동을 용이하게 하는 촉매를 지칭한다. 상이동 촉매작용은 불균일 촉매작용의 특별한 형태이다. 이온성 반응물질은 종종 수성 상 중에는 가용성이지만 상이동 촉매의 부재 하에서는 유기 상 중에 불용성이다. 촉매는 염을 유기 상 중으로 가용화하기 위한 세제(detergent)와 같이 기능한다. PTC 공정을 사용함으로써, 더 신속한 반응을 달성할 수 있고/있거나, 더 높은 전환율 또는 수율을 얻을 수 있고/있거나, 더 적은 부산물을 만들어낼 수 있고/있거나, 하나의 상 중에 모든 반응물질을 용해시킬 고가의 또는 위험한 용매에 대한 필요성을 없앨 수 있고/있거나, 고가의 원료에 대한 필요성을 없앨 수 있고/있거나, 쓰레기 문제를 최소화할 수 있다. PTC는 친수성 반응물질 및 소수성 반응물질을 갖는 시스템으로 제한되지 않는다. PTC는 때때로 액체/고체 및 액체/기체 반응에 사용된다. 이 이름이 암시하는 바와 같이, 반응물질들 중 하나 이상은 두 반응물질 모두를 함유하는 제2 상 중으로 수송된다. 음이온성 반응물질에 대한 상이동 촉매는 종종 본 명세서에 정의된 바와 같은 4차 암모늄 염이다.

[0186] "4차 암모늄 염"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 4차 암모늄 양이온의 염을 지칭한다. 쿼트(quat)로도 알려진 4차 암모늄 양이온은 화학식 NR_4^{+}를 갖는 양으로 하전된 화합물을 지칭하며, 여기서 R 기는 알킬, 아릴, 또는 이들의 조합일 수 있다. 암모늄 이온(NH_4^{+}) 및 1차, 2차, 또는 3차 암모늄 양이온과 달리, 4차 암모늄 양이온은 이의 용액의 pH와 독립적으로, 영구적으로 하전된다.

[0187] "활성화제"는 분자 내의 덜 반응성인 작용기를 더 반응성인 작용기로 전환시킬 있는 시약을 지칭하는데, 이는 특정 화학 반응을 겪는 성향을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 활성화제는 화학식 V의 화합물 내의 -OH 기를 반응성 작용기(예를 들어, -Cl, -OMs, -OTs, 또는 -OTf)로 전환시킨다. 일부 실시 형태에서, 활성화제는 -C(O)OH 기(예를 들어, 화학식 VIII의 화합물)를 활성화시키고, 이어서 아민과 반응하여 아미드(예를 들어, 화학식 V의 화합물)를 형성하는 당업계에 알려진 펩티드 커플링제이다. 반응성 작용기의 추가의 비제한적인 예에는 OSO_3H 및 $-OSO_3^-$가 포함된다.

[0188] "염소화제"는 클로로 기, -Cl을 화합물에 부가할 수 있는 시약을 지칭한다. 대표적인 염소화제는 옥시염화인, 염화티오닐, 염화옥살릴 및 염화황을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0189] "브롬화제"는 브로모 기, -Br을 화합물에 부가할 수 있는 시약을 지칭한다. 대표적인 브롬화제는 브롬, *N*-브로모석신이미드, 트라이페닐포스핀 다이브로마이드, 테트라부틸암모늄 트라이브로마이드, 트라이메틸페닐암모늄 트라이브로마이드, *N*-브로모아세트아미드, 피리디늄 트라이브로마이드, 다이브로모다이메틸하이단토인, 트라이브로모아이소시아누르산, *N*-브로모사카린, 및 1,2-다이브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0190] "설폰화제"는 설포네이트 기, $-OSO_3^-$를 화합물에 부가할 수 있는 시약을 지칭한다. 대표적인 설폰화제는 삼산화황, 삼산화황 복합체(예를 들어, 다이옥산, 피리딘, 폴리비닐피리딘, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 다이메틸아닐린, 티옥산, 비스(2-클로로에틸)에테르, 2-메틸피리딘, 퀴놀린, *N,N'*-다이메틸포름아미드, 트라이-*n*-프로필아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*-알킬모르폴린(메틸, 에틸, *n*-부틸), 펜타메틸구아니딘, 4'-메틸아세트아닐리드, *N,N'*-다이에틸-4-톨루엔설폰아미드, 테트라메틸우레아, 테트라메틸아디프아미드, *N,N'*-다이메틸우레탄, 포르밀모르폴라이드, *N,N'*-다이메틸벤즈아미드, 다이메틸시안아미드, *n*-프로필피페리딘, *n*-아이소아밀피페리딘, *N*-벤질피페리딘, 트라이메틸포스핀 옥사이드, 테트라하이드로푸란, 다이에틸설파이드, 안트라퀴논, 벤즈안트론, 벤조나프톤, 또는 2,6-다이메틸-γ-피론), 클로로설폰산, 및 이산화황을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0191] "촉진제"는 화학 반응(예를 들어, 화학식 VIII의 산으로부터 화학식 VII의 아실 클로라이드의 형성)에서 반응물질(예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 염소화제)에 첨가되어 그의 성능을 개선하기 위한 물질을 지칭한다. 그 자체만으로 촉진제는 반응에서 촉매 효과를 거의 또는 전혀 갖지 않는다.

[0192] "환화제(cyclization agent)" 또는 "환화제들"은 당업계에 알려진 반응을 통해 환화 반응(예를 들어, 화학식 V의 화합물로부터의 4,5-다이하이드로옥사졸 형성)을 촉진할 수 있는 하나 이상의 시약(조합으로 사용될 때)을 지칭한다.

[0193] "용매"는 용질을 용해시킬 수 있는 물질, 예컨대 액체를 지칭한다. 용매는 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성일 수 있다. 극성 용매는 전형적으로 약 5 초과의 유전 상수 또는 약 1.0 초과의 쌍극자 모멘트를 가지며, 비극성 용매는 약 5 미만의 유전 상수 또는 약 1.0 미만의 쌍극자 모멘트를 갖는다. 양성자성 용매는 제거에 이용가능한 양성자를 갖는 것을, 예컨대 하이드록시 또는 카르복시 기를 갖는 것을 특징으로 한다. 비양성자성 용매는 그러한 기가 결여되어 있다. 대표적인 극성 양성자성 용매는 알코올(메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소프로판올 등), 산(포름산, 아세트산 등) 및 물을 포함한다. 대표적인 극성 비양성자성 용매는 다이클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란, 다이에틸 에테르, 1,4-다이옥산, 아세톤, 에틸 아세테이트, 다이메틸포름아미드, 아세토니트릴 및 다이메틸 설폭사이드를 포함한다. 대표적인 비극성 용매는 알칸(펜탄, 헥산 등), 사이클로알칸(사이클로펜탄, 사이클로헥산 등), 벤젠, 및 톨루엔을 포함한다. 다른 용매가 본 발명에 유용하다.

[0194] 용매는 또한 그들의 화학적 구조에 기초하여 그룹화될 수 있으며, 예를 들어 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산 등), 케톤(예를 들어, 아세톤, 메틸 아이소부틸 케톤 등), 에스테르(에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소부틸 아세테이트 등), 방향족 용매(예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄 등), 탄화수소(*n*-헵탄, 헥산, 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산 등), 알코올(메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소프로판올 등), 또는 산(예를 들어, 포름산, 아세트산 등)으로 그룹화될 수 있다.

[0195] "염"은 본 발명의 방법에 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 본 발명에 유용한 염은 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 및 아세테이트 염을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 헤미설페이트 염은 2개의 염기성 기들 중 하나만이 황산과의 염을 형성하는 화합물을 지칭한다.

카르보네이트 염은 하이드로겐카르보네이트(또는 바이카르보네이트) 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예시적인 예는 광산(염산, 브롬화수소산, 인산 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 4차 암모늄(메틸 요오다이드, 에틸 요오다이드 등) 염이다. 약제학적으로 허용되는 염은 무독성인 것으로 이해된다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염에 대한 추가의 정보는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985]에서 찾아볼 수 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0196] **III. 화합물의 제조 방법**

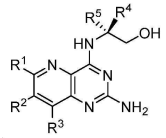
[0197] 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제조하는 몇 가지 방법을 포함한다.

[0198] **A. 화학식 III으로부터 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법**

[0199] **1. 화학식 III으로부터의 화학식 I의 제조**

[0200] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

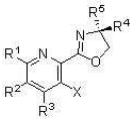
[0201] [화학식 I]

[0202] 

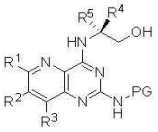
[0203] 상기 방법은

[0204] a) 화학식 III의 화합물 또는 이의 염, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0205] [화학식 III]

[0206] ,

[0207] [화학식 II]

[0208] ;

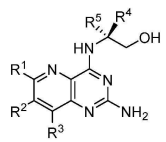
[0209] 및

[0210] b) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 탈보호제, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0211] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있고; PG는 아미노 보호기일 수 있다.

[0212] 일 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

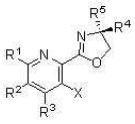
[0213] [화학식 I]

[0214] 

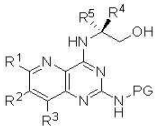
[0215] 상기 방법은

[0216] a) 화학식 III의 화합물 또는 이의 염, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 전이금속 촉매, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0217] [화학식 III]

[0218] ,

[0219] [화학식 II]

[0220] ;

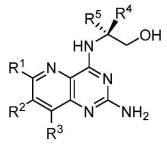
[0221] 및

[0222] b) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 탈보호제, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0223] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있고; PG는 아미노 보호기일 수 있다.

[0224] 일 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

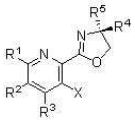
[0225] [화학식 I]

[0226] 

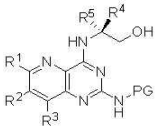
[0227] 상기 방법은

[0228] a) 화학식 III의 화합물 또는 이의 염, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 전이금속 촉매, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0229] [화학식 III]

[0230] ,

[0231] [화학식 II]

[0232] ;

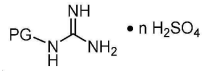
[0233] 및

[0234] b) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 탈보호제, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0235] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있고; PG는 아미노 보호기일 수 있다.

[0236] 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 이의 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 또는 아세테이트 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 화학식 IX의 화합물일 수 있다:

[0237] [화학식 IX]

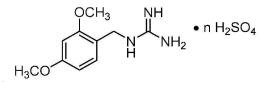
[0238] 

[0239] (상기 식에서, n은 0 내지 1일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음), 설페이트 염(여기서, n은 1일 수 있음), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음)일 수 있다.

[0240] PG는 아미노 보호기일 수 있다. 적합한 아미노 보호기는 카르보벤질옥시(Cbz) 기, p-메톡시벤질 카르보닐(Moz 또는 MeOZ) 기, *tert*-부틸옥시카르보닐(BOC) 기, 2-트라이메틸실릴에톡시메틸(SEM) 기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 기, 아세틸(Ac) 기, 벤조일(Bz) 기, 벤질(Bn) 기, 카르바메이트 기, p-메톡시벤질(PMB) 기, 2,4-다이메톡시벤질 기(DMB), 1-(2,4-다이메톡시페닐)에틸, 3,4-다이메톡시벤질(DMPB) 기, p-메톡시페닐(PMP) 기, 토실(Ts) 기, Troc(트라이클로로에틸 클로로포르메이트) 기, 및 다른 설폰아미드(노실 및 Nps) 기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, PG는 2,4-다이메톡시벤질일 수 있다.

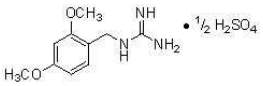
[0241] 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 화학식 IXa의 화합물일 수 있다:

[0242] [화학식 IXa]

[0243] 

[0244] (상기 식에서, n은 0 내지 1일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음), 설페이트 염(여기서, n은 1일 수 있음), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 화학식 IXb를 갖는 헤미설페이트 염일 수 있다:

[0245] [화학식 IXb]

[0246] 
.

[0247] 제1 전이금속 촉매는 하나 이상의 전이금속 또는 전이금속 양이온을 포함하는 화합물일 수 있다. 적합한 전이금속은 Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg 및 Ac를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 전이금속 양이온은 Cd^{2+}, Co^{2+}, Co^{+}, Cr^{2+}, Cr^{+}, Cu^{+}(즉, Cu(I)), Cu^{2+}(즉, Cu(II)), Fe^{2+}, Fe^{+}, Mn^{2+}, Mn^{+}, Ni^{2+}, Ni^{+}, Pd^{2+}(즉, Pd(II)), 및 Zn^{2+}를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리 금속, 산화구리, 구리(I) 염, 구리(II) 염, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리(I) 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리(II) 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 요오드화구리(I), 브롬화구리(I), 염화구리(I), 구리(I) 아세테이트, 탄산구리(I), 질산구리(I), 황산구

리(I), 인산구리(I), 구리(I) 3-메틸살리실레이트, 구리(I) 티오펜-2-카르복실레이트, 산화구리(I), 요오드화구리(II), 브롬화구리(II), 염화구리(II), 구리(II) 아세테이트, 탄산구리(II), 질산구리(II), 황산구리(II), 피로인산구리(II), 인산구리(II), 구리(II) 타르트레이트, 산화구리(II), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 요오드화구리(II), 브롬화구리(II), 염화구리(II), 구리(II) 아세테이트, 탄산구리(II), 질산구리(II), 황산구리(II), 피로인산구리(II), 인산구리(II), 구리(II) 타르트레이트, 산화구리(II), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리(II) 아세테이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리(II) 아세테이트일 수 있다.

[0248] 제1 염기는 알칼리 탄산염, 알칼리 중탄산염, 삼염기성 알칼리 인산염, 카르복실레이트, 아미딘계 화합물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 적합한 알칼리 탄산염은 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산세슘을 포함한다. 적합한 알칼리 중탄산염은 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼륨을 포함한다. 적합한 삼염기성 알칼리 인산염은 삼염기성 인산나트륨 및 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 적합한 카르복실레이트는 리튬 아세테이트, 소듐 아세테이트, 포타슘 아세테이트, 세슘 아세테이트, 포타슘 트라이메틸아세테이트, 및 테트라부틸포스포늄 말로네이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 아미딘계 화합물은 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 및 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산나트륨, 삼염기성 인산칼륨, 포타슘 아세테이트, 포타슘 트라이메틸아세테이트, 테트라부틸포스포늄 말로네이트, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 삼염기성 인산칼륨일 수 있다.

[0249] 제1 용매는 임의의 적합한 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리디논, 다이메틸설폭사이드, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 아이소프로판올, 2-메틸부탄-2-올, 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소부틸 케톤, 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 자일렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아세토니트릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아세토니트릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아세토니트릴일 수 있다.

[0250] 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 제1 리간드를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 아미노산, 폴리피리딜 리간드, 또는 3차 아민일 수 있다. 적합한 아미노산은 천연 발생 및 합성 아미노산뿐만 아니라, 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체를 포함한다. 적합한 폴리피리딜 리간드는 2,2'-바이피리딘, 1,10-페난트롤린, 4,4'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 6,6'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 4,4'-다이-*tert*-부틸-2,2-바이피리딘, 2,2'-바이피리딘-4,4'-다이카르복실산 및 2,2':6'2"-터피리딘을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 3차 아민은 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, *N*-메틸모르폴린, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥탄, 및 *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌다이아민을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 아르기닌, 히스티딘, 라이신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 셀레노시스테인, 글리신, 프롤린, 알라닌, 발린, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, α-(메틸아미노)아이소부티르산, (4-메틸-1-피페라지닐)아세트산, *N*-아세틸-시스테인, 2,2'-바이피리딘, 1,10-페난트롤린, 4,4'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 6,6'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 4,4'-다이-*tert*-부틸-2,2-바이피리딘, 2,2'-바이피리딘-4,4'-다이카르복실산, *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌다이아민, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 시스테인, 셀레노시스테인, *N*-아세틸-시스테인, 또는 호모시스테인을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 시스테인을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 L-시스테인을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 시스테인, 셀레노시스테인, *N*-아세틸-시스테인, 또는 호모시스테인일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 시스테인일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 L-시스테인일 수 있다.

[0251] 일반적으로, 제1 반응(즉, 단계 a))은 주위 온도 내지 승온에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 반응 혼합물은 30℃ 내지 110℃의 온도에 있을 수 있거나, 가열 환류될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 40℃ 내지 100℃, 50℃ 내지 100℃, 50℃ 내지 90℃, 60℃ 내지 90℃, 70℃ 내지 90℃, 또는 약 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 55℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다. 일부 실

시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

[0252] 일단 제1 반응이 완료되면, 제1 전이금속 촉매는 제2 리간드, 예를 들어 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA) 또는 EDTA 이나트륨 염에 의해 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응의 완료 시에, 제1 전이금속 촉매는 제2 리간드를 사용하여 제1 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 리간드는 에틸렌다이아민테트라아세트산 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응의 완료 시에, 제1 전이금속 촉매는 에틸렌다이아민테트라아세트산 또는 이의 염을 사용하여 제1 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응의 완료 시에, Cu(II)는 에틸렌다이아민테트라아세트산 이나트륨 염을 사용하여 제1 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다.

[0253] 화학식 II의 화합물은 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 탈보호되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공할 수 있다. PG가 2,4-다이메톡시벤질인 경우, 화학식 II의 화합물은 다양한 방법에 의해, 예를 들어 산성, 환원성(가수소분해), 또는 산화성 조건 하에서 탈보호되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공할 수 있다.

[0254] 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 트라이플루오로아세트산, 트라이클로로아세트산, 아세트산, 포름산, 염산, 황산, 인산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 트라이플루오로아세트산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 트라이플루오로아세트산일 수 있다.

[0255] 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 수소 공급원일 수 있고, 제2 반응 혼합물은 제2 전이금속 촉매를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산암모늄, 포름산, 수소 가스, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 수소 가스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산암모늄을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 전이금속 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 전이금속 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 전이금속 촉매는 탄소 상의 팔라듐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 전이금속 촉매는 산화백금을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 수소 가스일 수 있고, 제2 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산암모늄을 포함하고, 제2 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산을 포함하고, 제2 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산을 포함하고, 제2 용매는 포름산을 포함한다.

[0256] 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 수소 가스일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산암모늄일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 전이금속 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 전이금속 촉매는 탄소 상의 팔라듐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 전이금속 촉매는 산화백금일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산암모늄일 수 있고, 제2 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산일 수 있고, 제2 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산일 수 있고, 제2 용매는 포름산일 수 있다.

[0257] 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 삼브롬화붕소, 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노-1,4-벤조퀴논, 질산제2세륨암모늄, 또는 트라이플루오로메탄설폰산과 1,3-다이메톡시벤젠의 조합일 수 있다.

[0258] 제2 용매는 임의의 적합한 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소부틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 톨루엔, 벤젠, 자일렌, 트라이플루오로톨루엔, 아니솔, 다이메틸설폭사이드, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 물, 포름산, 아세트산, 트라이클로로아세트산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 포름산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 다이클로로메탄을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 포름산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 다이클로로메탄일 수 있다.

[0259] 일반적으로, 제2 반응(즉, 단계 b))은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -10℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 -10℃ 내지 80℃, 0℃ 내지 50℃, 10℃ 내지 50℃, 20℃ 내지 50℃, 또는 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 20℃ 내지 40

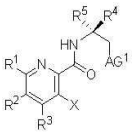
℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 약 30℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 약 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 다이클로로메탄을 포함하고, 제2 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 다이클로로메탄을 포함할 수 있고, 제2 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

[0260] **2. 화학식 IV로부터의 화학식 III의 제조**

[0261] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0262] a1) 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염, 제2 염기, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 III의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다:

[0263] [화학식 IV]

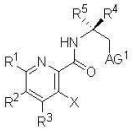
[0264] 

[0265] (상기 식에서, AG^1은 Cl, Br, OSO_3H, OSO_3^-, OMs, OTs, 또는 OTf임).

[0266] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0267] a1) 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염, 제2 염기, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 III의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다:

[0268] [화학식 IV]

[0269] 

[0270] (상기 식에서, AG^1은 Cl, Br, OMs, OTs, 또는 OTf임).

[0271] 제2 염기는 3차 아민, 방향족 아민 염기, 알칼리 탄산염, 알칼리 중탄산염, 삼염기성 알칼리 인산염, 알칼리 수산화물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 적합한 3차 아민은 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, 및 *N*-메틸모르폴린을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 방향족 아민 염기는 피리딘, 루티딘(예를 들어, 2,6-루티딘, 3,5-루티딘, 및 2,3-루티딘), 콜리딘(예를 들어, 2,3,4-콜리딘, 2,3,5-콜리딘, 2,3,6-콜리딘, 2,4,5-콜리딘, 2,4,6-콜리딘, 및 3,4,5-콜리딘), 및 4-다이메틸아미노피리딘을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 알칼리 탄산염은 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산세슘을 포함한다. 적합한 알칼리 중탄산염은 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼륨을 포함한다. 적합한 삼염기성 알칼리 인산염은 삼염기성 인산나트륨 및 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 적합한 알칼리 수산화물은 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 및 수산화세슘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, *N*-메틸모르폴린, 피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 이들의 조합일 수 있다. 제2 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 수산화나트륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 수산화나트륨의 수용액일 수 있다.

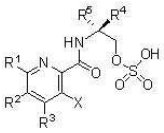
[0272] 제3 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0273] 제3 반응(즉, 단계 a1))은 상이동제와 함께 또는 이것 없이 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 상이동제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상이동제는 4차 암모늄 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 4차 암모늄 염은 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드로겐설페이트, 테트라-*n*-부틸암모늄 브로마이드, 테트라

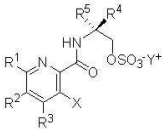
-*n*-부틸암모늄 클로라이드, 벤질트라이부틸암모늄 브로마이드, 벤질트라이에틸암모늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 또는 도데실에틸다이메틸암모늄 브로마이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 4차 암모늄 염은 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드로겐설페이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 4차 암모늄 염은 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드로겐설페이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상이동제는 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드로겐설페이트일 수 있다.

[0274] 일반적으로, 제3 반응(즉, 단계 a1))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제3 반응 혼합물은 0℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 0℃ 내지 80℃, 10℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 50℃, 15℃ 내지 50℃, 20℃ 내지 50℃, 또는 약 35℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 15℃ 내지 50℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 약 35℃의 온도에 있을 수 있다.

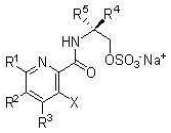
[0275] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

[0276] .

[0277] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

[0278] 

[0279] (상기 식에서, Y^+는 금속 이온 M^+ 또는 암모늄 염 HA^+임). 임의의 적합한 금속 이온 M^+가 사용될 수 있으며, 이에는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 또는 세슘이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 임의의 적합한 암모늄 염 HA^+가 사용될 수 있으며, 이에는 트라이메틸암모늄, 트라이에틸암모늄, 또는 다이사이클로헥실암모늄이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, Y^+는 나트륨이다. 일부 실시 형태에서, Y^+는 $HNMe_3^+$이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

[0280] .

[0281] 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, *N,N*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리디논, 다이메틸설폭사이드, 2-메틸테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 자일렌, 벤조니트릴, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 메탄올, 에탄올, *n*-부탄올, 1-헥산올, 2-프로판올, 2-메틸-2-부탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 2-메틸-2-부탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 2-메틸-2-부탄올일 수 있다.

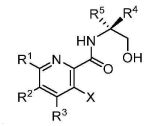
[0282] 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 첨가제를 추가로 포함한다. 적합한 첨가제는 염화티오닐, 염화옥살릴, 옥시염화인(V), 오염화인(V), 메탄설포닐 클로라이드, 파라-톨루엔설폰산, 메탄설폰산 무수물, 트라이플루오로메탄설폰산 무수물, 물, 아세트산 무수물, 4-다이메틸아미노 피리딘, 또는 테트라-부틸암모늄 염(예를 들어, 하이드로겐 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 또는 요오다이드 염)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 첨가제는 부재한다.

[0283] **3. 화학식 V로부터의 화학식 IV의 제조**

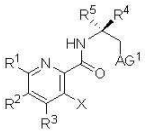
[0284] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a1) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0285] a2) 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 제1 활성화제, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 IV의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0286] [화학식 V]

[0287] ,

[0288] [화학식 IV]

[0289] .

[0290] 일부 실시 형태에서, AG^1은 Cl일 수 있고; 제1 활성화제는 제1 염소화제일 수 있다. 제1 염소화제는 화학식 V의 -OH 기를 상응하는 -Cl 기로 전환시킬 수 있는 임의의 적합한 염소화제일 수 있다(즉, AG^1은 화학식 IV에서 Cl일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화옥살릴, 염화티오닐, 옥시염화인, 오염화인, 또는 클로로설폰산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화옥살릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화티오닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화옥살릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화티오닐이다.

[0291] 일부 실시 형태에서, AG^1은 Br일 수 있고; 제1 활성화제는 브롬화제일 수 있다. 브롬화제는 화학식 V의 -OH 기를 상응하는 -Br 기로 전환시킬 수 있는 임의의 적합한 브롬화제일 수 있다(즉, AG^1은 화학식 IV에서 Br일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 브롬화제는 트라이페닐포스핀 다이브로마이드 또는 트라이브로모아이소시아누르산일 수 있다.

[0292] 일부 실시 형태에서, AG^1은 OMs, OTs, 또는 OTf일 수 있고; 제1 활성화제는 메탄설포닐 클로라이드, 메탄설폰산 무수물, 파라-톨루엔설포닐 클로라이드, 파라-톨루엔설폰산, 파라-톨루엔설폰산 무수물, 또는 트라이플루오로메탄설폰산 무수물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, AG^1은 OMs일 수 있고; 제1 활성화제는 메탄설포닐 클로라이드 또는 메탄설폰산 무수물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, AG^1은 OMs일 수 있고; 제1 활성화제는 메탄설포닐 클로라이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, AG^1은 OTs일 수 있고; 제1 활성화제는 파라-톨루엔설포닐 클로라이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, AG^1은 OTf일 수 있고; 제1 활성화제는 트라이플루오로메탄설폰산 무수물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, AG^1은 OTs일 수 있고; 제1 활성화제는 파라-톨루엔설포닐 클로라이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, AG^1은 OTf일 수 있고; 제1 활성화제는 트라이플루오로메탄설폰산 무수물일 수 있다.

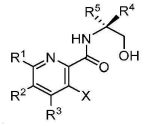
[0293] 제4 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0294] 일반적으로, 제1 활성화제가 제1 염소화제일 수 있는 경우, 제4 반응(즉, 단계 a2))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제4 반응 혼합물은 0℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 0℃ 내지 80℃, 10℃ 내지 80℃, 20℃ 내지 70℃, 30℃ 내지 60℃, 40℃ 내지 60℃, 15℃ 내지 50℃, 또는 약 50℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 15℃ 내지 50℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 약 50℃의 온도에 있을 수 있다.

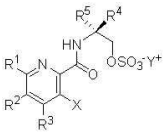
[0295] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a1) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0296] a2) 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 제1 활성화제, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IV-2의 화합물을 형성하는 단계:

[0297] [화학식 V]

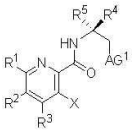
[0298]  ,

[0299] [화학식 IV-2]

[0300]  ; 및

[0301] 상기 화학식 IV-2의 화합물 또는 상기 이의 염을 상기 제4 용매 중에서 이온-교환 시약으로 처리하여 상기 화학식 IV의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0302] [화학식 IV]

[0303] 

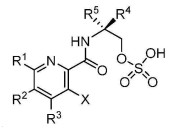
[0304] (상기 식에서, AG^1은 OSO_3H 또는 OSO_3^-임).

[0305] 일부 실시 형태에서, AG^1은 OSO_3H 또는 OSO_3^-일 수 있고; 제1 활성화제는 설폰화제일 수 있다. 설폰화제는 화학식 V의 -OH 기를 상응하는 $-OSO_3H$ 또는 OSO_3^-로 전환시킬 수 있는 임의의 적합한 설폰화제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 설폰화제는 삼산화황, 클로로술폰산, 이산화황, 또는 삼산화황 복합체일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 삼산화황 복합체는 삼산화황이 삼산화황, 삼산화황 복합체(예를 들어, 다이옥산, 피리딘, 폴리비닐피리딘, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, 다이메틸아닐린, 티옥산, 비스(2-클로로에틸)에테르, 2-메틸피리딘, 퀴놀린, *N,N'*-다이메틸포름아미드, 트라이-*n*-프로필아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*-알킬모르폴린(메틸, 에틸, *n*-부틸), 펜타메틸구아니딘, 4'-메틸아세트아닐리드, *N,N'*-다이에틸-4-톨루엔설폰아미드, 테트라메틸우레아, 테트라메틸아디프아미드, *N,N'*-다이메틸우레탄, 포르밀모르폴라이드, *N,N'*-다이메틸벤즈아미드, 다이메틸시안아미드, *n*-프로필피페리딘, *n*-아이소아밀피페리딘, *N*-벤질피페리딘, 트라이메틸포스핀 옥사이드, 테트라하이드로푸란, 다이에틸설파이드, 안트라퀴논, 벤즈안트론, 벤조나프톤, 또는 2,6-다이메틸-γ-피론과 복합체화된 것일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 설폰화제는 삼산화황 트라이메틸아민 복합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 설폰화제는 삼산화황 트라이메틸아민 복합체일 수 있다.

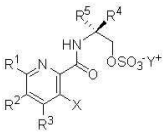
[0306] 화학식 IV-2의 화합물의 일부 실시 형태에서, Y^+는 is 수소, 피리디늄, 트라이메틸암모늄, 트라이에틸암모늄, 메틸피리디늄, 퀴놀리늄, 트라이-*n*-프로필암모늄, 트라이-*n*-부틸암모늄, 메틸, 에틸, 또는 *n*-부틸로 선택적으로 치환된 모르폴리늄, 펜타메틸구아니디늄, *N,N'*-다이메틸에틸렌다이암모늄, 다이메틸시안아미드, 또는 벤질피페리디늄이다. 화학식 IV-2의 일부 실시 형태에서, Y^+는 트라이메틸암모늄이다.

[0307] 일부 실시 형태에서, 이온-교환 시약은 이온-교환 수지(예를 들어, 이온 교환제 I, II, III, IV, 또는 V; Amberlite® IR-120, 예를 들어 H^+ 형태, Na^+ 형태, IRA-67, IRA-402, IRA-410, 15; 및 Dowex®, 예를 들어 50 WX 4, 50W-XZ8, 1-X8); 광산(예를 들어, 염산 또는 브롬화수소산); 카르복실레이트(예를 들어, 다이소듐 세바케이트, 소듐 헥사노에이트, 소듐 2-에틸헥사노에이트, 칼슘 2-에틸헥사노에이트, 또는 포타슘 2-에틸헥사노에이트); 수산화물 또는 알콕사이드(예를 들어, 리튬 *tert*-부톡사이드, 소듐 *tert*-펜톡사이드, 포타슘 *tert*-펜톡사이드, 포타슘 *tert*-부톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 수산화세슘); 아민(예를 들어, 다이사이클로헥실아민, 또는 *N*-메틸사이클로헥실아민); 또는 기타(예를 들어, 테트라플루오로붕산나트륨, 이염기성 인산칼륨, 황산칼슘, 또는 페로시안산)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이온-교환 시약은 소듐 2-에틸헥사노에이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이온-교환 시약은 소듐 2-에틸헥사노에이트일 수 있다.

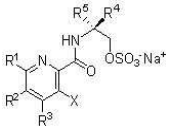
[0308] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식을 갖는 산 형태이다:

[0309] .

[0310] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식을 갖는 염 형태이다:

[0311] 

[0312] (상기 식에서, Y^+는 금속 이온 M^+ 또는 암모늄 염 HA^+임). 임의의 적합한 금속 이온 M^+가 사용될 수 있으며, 이는, 예를 들어 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 또는 세슘이지만 이로 한정되지 않는다. 임의의 적합한 암모늄 염 HA^+가 사용될 수 있으며, 이는, 예컨대 트라이메틸암모늄, 트라이에틸암모늄, 또는 다이사이클로헥실암모늄이지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, Y^+는 나트륨이다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 하기 화학식을 갖는다:

[0313] .

[0314] 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, *N,N*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리디논, 다이메틸설폭사이드, 2-메틸테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 아이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소부틸 아세테이트, 아세톤, 메틸 아이소부틸 케톤, 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 자일렌, 벤조니트릴, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 아세토니트릴, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 아세토니트릴 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 아세토니트릴, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 아세토니트릴 및 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

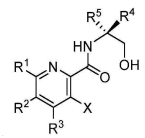
[0315] 일반적으로, 제4 반응(즉, 단계 a2)의 설폰화 단계 및 이온-교환 단계는 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 설폰화 반응 혼합물은 0℃ 내지 100℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 설폰화 반응 혼합물은 20℃ 내지 100℃, 30℃ 내지 100℃, 40℃ 내지 100℃, 40℃ 내지 100℃, 50℃ 내지 100℃, 60℃ 내지 100℃, 60℃ 내지 90℃, 또는 60℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 설폰화 반응 혼합물은 60℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 예를 들어, 이온-교환 반응 혼합물은 0℃ 내지 50℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이온-교환 반응 혼합물은 10℃ 내지 40℃, 15℃ 내지 40℃, 15℃ 내지 30℃, 또는 약 20℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이온-교환 반응 혼합물은 약 20℃의 온도에 있을 수 있다.

[0316] **4. 화학식 V로부터의 화학식 III의 제조**

[0317] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0318] a1-2) 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 하나 이상의 환화제, 및 제5 용매를 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 III의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0319] [화학식 V]

[0320] .

[0321] 하나 이상의 환화제는 환화를 통해 화학식 V의 화합물로부터 4,5-다이하이드로옥사졸 모이어티를 형성할 수 있는 임의의 적합한 시약일 수 있다. 하나 이상의 환화제는 트라이페닐포스핀, 예를 들어, 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노-*p*-벤조퀴논(DDQ)/트라이페닐포스핀, 다이에틸 아조다이카르복실레이트(DEAD)/트라이페닐포스핀, 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트(DIAD)/트라이페닐포스핀, 또는 사브롬화탄소/트라이페닐포스핀과 조합된 시약일 수 있다. 하나 이상의 환화제는 단독으로 사용되는 탈수 시약, 예를 들어 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설포닐)-카르바메이트(버게스(Burgess) 시약으로도 알려짐)일 수 있다. 하나 이상의 환화제는 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(DAST)일 수 있는데, 이는 환화를 매개하여 4,5-다이하이드로옥사졸 모이어티를 형성한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 환화제는 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노-*p*-벤조퀴논과 트라이페닐포스핀의 조합, 다이에틸 아조다이카르복실레이트와 트라이페닐포스핀의 조합, 다이아이소프로필 아조다이카르복실레이트와 트라이페닐포스핀의 조합, 사브롬화탄소와 트라이페닐포스핀의 조합, 메틸 *N*-(트라이에틸암모니오설포닐)-카르바메이트, 또는 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드이다.

[0322] 제5 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0323] **5. 화학식 VII 및 화학식 VI으로부터의 화학식 V의 제조**

[0324] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a2) 또는 단계 a1-2) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0325] a3) 화학식 VII의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염, 제3 염기, 및 제6 용매를 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 V의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0326] [화학식 VII]

[0327] 

,

[0328] [화학식 VI]

[0329] 

.

[0330] 화학식 VI의 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 이의 토실레이트 염일 수 있다.

[0331] 제3 염기는 3차 아민, 방향족 아민 염기, 알칼리 탄산염, 알칼리 중탄산염, 삼염기성 알칼리 인산염, 알칼리 수산화물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 적합한 3차 아민은 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, 및 *N*-메틸모르폴린을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 방향족 아민 염기는 피리딘, 루티딘(예를 들어, 2,6-루티딘, 3,5-루티딘, 및 2,3-루티딘), 콜리딘(예를 들어, 2,3,4-콜리딘, 2,3,5-콜리딘, 2,3,6-콜리딘, 2,4,5-콜리딘, 2,4,6-콜리딘, 및 3,4,5-콜리딘), 및 4-다이메틸아미노피리딘을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 알칼리 탄산염은 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산세슘을 포함한다. 적합한 알칼리 중탄산염은 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼륨을 포함한다. 적합한 삼염기성 알칼리 인산염은 삼염기성 인산나트륨 및 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 적합한 알칼리 수산화물은 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 및 수산화세슘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, *N*-메틸모르폴린, 피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 탄산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 탄산칼륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 탄산칼륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 탄산칼륨의 수용액일 수 있다.

[0332] 제6 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 물을 추가로 포함한다. 그러한 실시 형태들에서, 제6 반응(즉, 단계 a3))은 2상(biphasic) 반응일 수 있

다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 물일 수 있다.

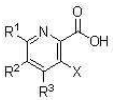
[0333] 일반적으로, 제6 반응(즉, 단계 a3))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제4 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 50℃, 10℃ 내지 40℃, 20℃ 내지 40℃, 20℃ 내지 30℃, 또는 약 20℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 약 20℃의 온도에 있을 수 있다.

[0334] **6. 화학식 VIII으로부터의 화학식 VII의 제조**

[0335] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a3) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0336] a4) 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 염, 제2 염소화제, 촉진제, 및 제7 용매를 포함하는 제7 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 VII의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0337] [화학식 VIII]

[0338] 
.

[0339] 제2 염소화제는 화학식 VIII의 -C(O)OH 기를 화학식 VII의 -C(O)Cl 기로 전환시킬 수 있는 임의의 적합한 염소화제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화옥살릴, 염화티오닐, 옥시염화인, 오염화인, 또는 (클로로메틸렌)다이메틸이미늄 클로라이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화옥살릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화티오닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화옥살릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화티오닐일 수 있다.

[0340] 일부 실시 형태에서, 촉진제는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, 또는 다이클로로메틸렌-다이메틸이미늄 클로라이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 촉진제는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 촉진제는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드일 수 있다.

[0341] 제7 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 용매는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제7 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

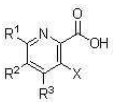
[0342] 일반적으로, 제7 반응(즉, 단계 a4))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제7 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 50℃, 10℃ 내지 40℃, 20℃ 내지 40℃, 20℃ 내지 30℃, 또는 약 20℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 반응 혼합물은 약 20℃의 온도에 있을 수 있다.

[0343] **7. 화학식 VIII 및 화학식 VI으로부터의 화학식 V의 제조**

[0344] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a2) 또는 단계 a1-2) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0345] a3-1) 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염, 제2 활성화제, 제4 염기, 및 제8 용매를 포함하는 제8 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 V의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0346] [화학식 VIII]

[0347] 
,

[0348] [화학식 VI]

[0349] .

[0350] 화학식 VI의 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 이의 토실레이트 염일 수 있다.

[0351] 제2 활성화제는 산 기(예를 들어, 화학식 III의 산 기)를 활성화시킴으로써, 아민(예를 들어, 화학식 VI의 화합물)과 반응하여 아미드 결합(예를 들어, 화학식 V의 아미드 기)을 형성할 수 있는 임의의 펩티드 커플링 시약일 수 있다. 펩티드 커플링 시약은 아이소부틸 클로로포르메이트, 1,1'-카르보닐다이이미다졸 (CDI), 다이사이클로헥실카르보다이이미드(DCC), 다이아이소프로필카르보다이이미드(DIC), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카르보다이이미드(EDCI), *O*-(벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), *O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 하이드록시벤조트라이아졸(HOBt), 및 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸(HOAt)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 활성화제는 아이소부틸 클로로포르메이트 또는 1,1'-카르보닐다이이미다졸일 수 있다.

[0352] 제4 염기는 3차 아민, 방향족 아민 염기, 또는 이들의 조합일 수 있다. 적합한 3차 아민은 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, 및 *N*-메틸모르폴린을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 방향족 아민 염기는 피리딘, 루티딘(예를 들어, 2,6-루티딘, 3,5-루티딘, 및 2,3-루티딘), 콜리딘(예를 들어, 2,3,4-콜리딘, 2,3,5-콜리딘, 2,3,6-콜리딘, 2,4,5-콜리딘, 2,4,6-콜리딘, 및 3,4,5-콜리딘), 및 4-다이메틸아미노피리딘을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제4 염기는 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, *N*-메틸모르폴린, 피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 염기는 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 염기는 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민일 수 있다.

[0353] 제8 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리디논, 다이메틸 설폭사이드, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드 및 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0354] 중성 형태의 화학식 I의 화합물은 화학식 I의 화합물의 염을 염기와 접촉시킴으로써 생성될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 c) 상기 화학식 I의 화합물의 염, 제5 염기, 및 제9 용매를 포함하는 제9 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 상기 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.

[0355] 제5 염기는 알칼리 탄산염 또는 알칼리 수산화물일 수 있다. 적합한 알칼리 탄산염은 탄산나트륨 및 탄산칼륨을 포함한다. 적합한 알칼리 수산화물은 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제5 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 염기는 수산화나트륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제5 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 염기는 수산화나트륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제5 염기는 수산화나트륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 염기는 수산화나트륨의 수용액일 수 있다.

[0356] 제9 용매는 임의의 적합한 알코올 용매, 에스테르 용매, 및/또는 물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 i) 에탄올 및 물 또는 ii) 에틸 아세테이트 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 에탄올 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 에틸 아세테이트 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 i) 에탄올 및 물 또는 ii) 에틸 아세테이트 및 물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 에탄올 및 물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 에틸 아세테이트 및 물일 수 있다.

[0357] 제9 용매가 에스테르 용매(예를 들어, 에틸 아세테이트 또는 아이소프로필 아세테이트)를 포함하는 경우, 반응

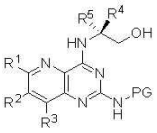
의 완료 시에, 분배 후의 반응 혼합물은 중탄산나트륨의 수용액으로 추가로 처리될 수 있다.

[0358] 일반적으로, 제9 반응(즉, 단계 c))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제9 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 50℃, 또는 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 반응 혼합물은 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 반응 혼합물은 약 20℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 반응 혼합물은 약 40℃의 온도에 있을 수 있다.

[0359] **8. 화학식 III으로부터의 화학식 II의 제조**

[0360] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

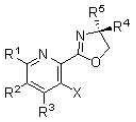
[0361] [화학식 II]

[0362]  ;

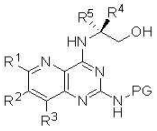
[0363] 상기 방법은

[0364] a) 화학식 III의 화합물 또는 이의 염, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하며:

[0365] [화학식 III]

[0366]  ,

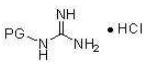
[0367] [화학식 II]

[0368]  ,

[0369] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F일 수 있고; PG는 아미노 보호기일 수 있다.

[0370] 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 이의 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 또는 아세테이트 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 화학식 IXc의 화합물일 수 있다:

[0371] [화학식 IXc]

[0372]  .

[0373] 일부 실시 형태에서, PG는 아미노 보호기일 수 있다. 적합한 아미노 보호기는 *tert*-부틸옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐, 벤질옥실카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 2,2,5,7,8-펜타메틸-크로만-6-설포닐 클로라이드, 파라-톨루엔설포닐, 4-메톡시-2,3,6-트라이메틸벤젠설포닐, 2,4-다이메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 또는 2-클로로벤질을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, PG는 2,4-다이메톡시벤질일 수 있다.

[0374] 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 제1 염기를 추가로 포함한다. 제1 염기는 탄산염(예를 들어,

탄산세슘, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산루비듐, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산스트론튬, 탄산바륨, 탄산니켈, 탄산아연, 탄산은, 또는 탄산암모늄), 금속 산화물(예를 들어, 산화마그네슘), 수산화물(예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘, 수산화바륨, 수산화암모늄, 또는 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드록사이드), 알콕사이드(예를 들어, 리튬 페녹사이드), 실란올레이트(예를 들어, 포타슘 트라이메틸실란올레이트, 소듐 트라이메틸실란올레이트, 리튬 실란올레이트, 또는 소듐 다이메틸페닐실란올레이트), 인산염(예를 들어 삼염기성 인산칼륨, 삼염기성 인산칼슘, 삼염기성 인산마그네슘, 삼염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 또는 이염기성 인산칼륨), 수소화물(예를 들어, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨), 아민(예를 들어, *N,N*-다이아이소프로필에틸 아민, 트라이에틸아민, *N,N,N′,N′*-테트라메틸에틸렌다이아민, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 1,8-다이아자[5.4.0] 운데크-7-엔, 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔 피리딘, 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 4-메틸모르폴린, 2-*tert*-부틸-1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 1,3,4,6,7,8-헥사하이드로-1-메틸-2*H*-피리미도[1,2-*a*]피리미딘, 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌, 또는 *N,N,N′N′*-테트라메틸-1,8-나프탈렌다이아민), 아미드(예를 들어, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드, 소듐 비스(트라이메틸실릴)아미드, 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아미드, 리튬 다이아이소프로필 아미드, 소듐 다이아이소프로필 아미드, 또는 리튬 다이사이클로헥실아미드), 알킬금속(예를 들어, *n*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬, 메틸리튬, 페닐리튬, 리튬 나프탈레나이드, 또는 소듐 나프탈레나이드), 알콕사이드(예를 들어, 마그네슘 *tert*-부톡사이드, 포타슘 *tert*-부톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 소듐 *tert*-펜톡사이드, 또는 포타슘 *tert*-펜톡사이드), 포스포란(예를 들어, *tert*-부틸이미노-트라이(피롤리디노)포스포렌, 2-*tert*-부틸이미노-트라이(피롤리디노)포스포렌, 또는 2-*tert*-부틸이미노-2-다이에틸아미노-1,3-다이메틸퍼하이드로-1,3,2-다이아자포렌), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산세슘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산세슘일 수 있다.

[0375] 제1 용매는 임의의 적합한 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성 용매일 수 있다. 제1 용매는 극성 비양성자성 용매(예를 들어, *N,N′*-다이메틸포름아미드, *N,N′*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리디논, 다이메틸설폭사이드, 설폴란, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 니트로메탄, 또는 니트로에탄), 에테르(테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 다이부틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, *n*-부탄올, 2-부탄올, *tert*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 또는 헥사플루오로-2-프로판올), 케톤(예를 들어, 메틸 아이소부틸 케톤, 또는 메틸 에틸 케톤), 에스테르(예를 들어, 아이소프로필 아세테이트, 또는 *n*-부틸아세테이트), 염소화 용매(예를 들어, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 또는 트라이플루오로톨루엔), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 아니솔), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

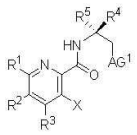
[0376] 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 첨가제를 추가로 포함한다. 첨가제는 4-다이메틸아미노피리딘, 4-피페리디노피리딘, 4-피롤리디노피리딘, 이미다졸, *N*-메틸이미다졸, 또는 9-아자줄롤리딘일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 첨가제는 부재한다.

[0377] 일반적으로, 제1 반응(즉, 단계 a))은 주위 온도 내지 승온에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 반응 혼합물은 30℃ 내지 150℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 40℃ 내지 100℃, 40℃ 내지 90℃, 40℃ 내지 80℃, 또는 약 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 40℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 약 80℃의 온도에 있을 수 있다.

[0378] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0379] a1) 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염, 제2 염기, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 III의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다:

[0380] [화학식 IV]

[0381] 

[0382] (상기 식에서, X는 F이고; AG^1은 Cl임).

[0383] 제2 염기는 비양성자성 아민(예를 들어, 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*′-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, 또는 *N*-메틸모르폴린), 방향족 아민(예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 또는 콜리딘), 무기 염기(예를 들어, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 또는 인산칼륨)일 수 있다. 제2 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 수산화나트륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 수산화나트륨의 수용액일 수 있다.

[0384] 제3 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 또는 비극성 용매일 수 있다. 제3 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 1,4-다이옥산), 할로겐화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 또는 1,2-다이클로로에탄), 방향족 용매(벤젠, 톨루엔, 또는 자일렌), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 물일 수 있다.

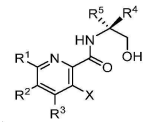
[0385] 제3 반응(즉, 단계 a1))은 상이동제와 함께 또는 이것 없이 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 상이동제를 추가로 포함한다. 상이동제는 암모늄 염(예를 들어, 테트라-*n*-부틸암모늄 바이설페이트, 테트라-*n*-부틸암모늄 클로라이드, 테트라-*n*-부틸암모늄 브로마이드, 벤잘코늄 클로라이드, 또는 도데실에틸다이메틸암모늄 브로마이드)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 상이동제는 테트라-*n*-부틸암모늄 바이설페이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상이동제는 테트라-*n*-부틸암모늄 바이설페이트일 수 있다.

[0386] 일반적으로, 제3 반응(즉, 단계 a1))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제3 반응 혼합물은 20℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 20℃ 내지 70℃, 20℃ 내지 60℃, 20℃ 내지 50℃, 또는 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다.

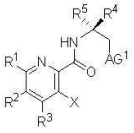
[0387] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a1) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0388] a2) 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 제1 활성화제, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 IV의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0389] [화학식 V]

[0390] 
,

[0391] [화학식 IV]

[0392] 

[0393] (상기 식에서, X는 F이고; AG^1은 Cl임).

[0394] 일부 실시 형태에서, 제1 활성화제는 제1 염소화제일 수 있다. 제1 염소화제는 화학식 V의 -OH 기를 상응하는 -Cl 기로 전환시킬 수 있는 임의의 적합한 염소화제일 수 있다(즉, AG^1은 화학식 IV에서 Cl일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화티오닐, 염화옥살릴, 옥시염화인(V), 오염화인(V), 메탄설포닐 클로라이드, 파라-톨루엔설폰산, 메탄설폰산 무수물, 트라이플루오로메탄설폰산 무수물, 또는 클로로설폰산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화옥살릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화티오닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화옥살릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염소화제는 염화티오닐일 수 있다.

[0395] 제4 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 제4 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 1,4-다이옥산), 할로겐화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 또는 1,2-다이클로로에탄), 방향족 용매(예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 또는 자일렌), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을

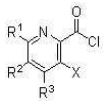
포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0396] 일반적으로, 제4 반응(즉, 단계 a2))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제4 반응 혼합물은 0℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 20℃ 내지 80℃, 30℃ 내지 80℃, 40℃ 내지 80℃, 50℃ 내지 80℃, 또는 50℃ 내지 70℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 50℃ 내지 70℃의 온도에 있을 수 있다.

[0397] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a2) 또는 단계 a1-2) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0398] a3) 화학식 VII의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염, 제3 염기, 및 제6 용매를 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 V의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0399] [화학식 VII]

[0400] 

,

[0401] [화학식 VI]

[0402] 

[0403] (상기 식에서, X는 F임).

[0404] 화학식 VI의 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 이의 토실레이트 염일 수 있다.

[0405] 제3 염기는 3차 아민(예를 들어, 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, 또는 *N*-메틸모르폴린), 방향족 아민(예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 또는 콜리딘), 또는 무기 염기(예를 들어, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 또는 삼염기성 인산칼륨)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 탄산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 탄산칼륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 탄산칼륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 탄산칼륨의 수용액일 수 있다.

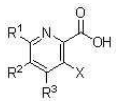
[0406] 제6 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 물을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태들에서, 제6 반응(즉, 단계 a3))은 2상 반응일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸에테르, 또는 1,4-다이옥산), 할로겐화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 또는 1,2-다이클로로에탄), 방향족 용매(예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 또는 자일렌), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 물일 수 있다.

[0407] 일반적으로, 제6 반응(즉, 단계 a3))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제6 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 50℃, 10℃ 내지 40℃, 20℃ 내지 40℃, 20℃ 내지 30℃, 또는 약 20℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 반응 혼합물은 약 20℃의 온도에 있을 수 있다.

[0408] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 단계 a3) 전에 하기 단계를 추가로 포함한다:

[0409] a4) 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 염, 제2 염소화제, 촉진제, 및 제7 용매를 포함하는 제7 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 VII의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계:

[0410] [화학식 VIII]

[0411] 

[0412] (상기 식에서, X는 F임).

[0413] 제2 염소화제는 화학식 VIII의 -C(O)OH 기를 화학식 VII의 -C(O)Cl 기로 전환시킬 수 있는 임의의 적합한 염소화제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화옥살릴, 염화티오닐, 옥시염화인(V), 오염화인(V), (클로로메틸렌)다이메틸이미늄 클로라이드, 1,1'-카르보닐다이이미다졸, 또는 아이소부틸 클로로포르메이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화옥살릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화티오닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화옥살릴일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염소화제는 염화티오닐일 수 있다.

[0414] 일부 실시 형태에서, 촉진제는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드 또는 다이클로로메틸렌-다이메틸이미늄 클로라이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 촉진제는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 촉진제는 *N*,*N*-다이메틸포름아미드일 수 있다.

[0415] 제7 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 1,4-다이옥산), 할로겐화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 또는 1,2-다이클로로에탄), 방향족 용매(예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 또는 자일렌), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제7 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0416] 일반적으로, 제7 반응(즉, 단계 a4))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제7 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 50℃, 10℃ 내지 40℃, 20℃ 내지 40℃, 20℃ 내지 30℃, 또는 약 20℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 반응 혼합물은 약 20℃의 온도에 있을 수 있다.

[0417] 화학식 II의 화합물은 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 탈보호되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공할 수 있다. 일부 실시 형태에서, PG가 2,4-다이메톡시벤질인 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 화학식 II의 화합물은 다양한 방법에 의해, 예를 들어 산성, 환원성(가수소분해), 또는 산화성 조건 하에서 탈보호되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공할 수 있다.

[0418] **9. 화학식 I, II, III, IV, V, VII, 및 VIII의 실시 형태**

[0419] 화학식 I, II, III, IV, V, VII, 및 VIII 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있다. C_{1-3} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 아이소프로필일 수 있다. C_{1-3} 알콕시는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, VII, 및 VIII 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, VII, 및 VIII 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, VII, 및 VIII 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^2는 F일 수 있고, R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다.

[0420] 화학식 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 수소일 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있다.

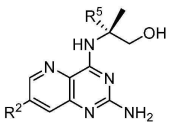
[0421] 화학식 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[0422] 화학식 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 화학식 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[0423] 화학식 III, IV, V, VII, 및 VIII, X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, X는 F, Br, I, 또는 OTs일 수 있다. 화학식 III, IV, V, VII, 및 VIII 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, X는 Br일 수 있다. 화학식 III, IV, V, VII, 및 VIII 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, X는 F일 수 있다.

[0424] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

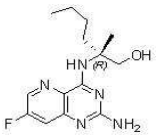
[0425] [화학식 Ia]

[0426] 

[0427] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

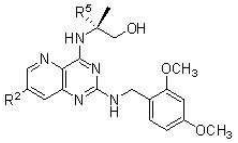
[0428] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0429] [화학식 Ib]

[0430] .

[0431] 일부 실시 형태에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 IIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

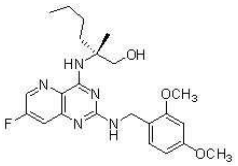
[0432] [화학식 IIa]

[0433] 

[0434] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

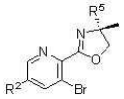
[0435] 일부 실시 형태에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0436] [화학식 IIb]

[0437] .

[0438] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0439] [화학식 IIIa]

[0440] 

[0441] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0442] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIa-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

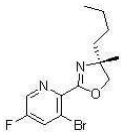
[0443] [화학식 IIIa-1]

[0444] 

[0445] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

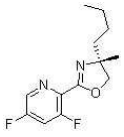
[0446] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0447] [화학식 IIIb]

[0448]  .

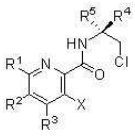
[0449] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0450] [화학식 IIIb-1]

[0451]  .

[0452] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IV-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

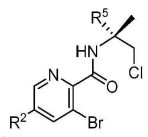
[0453] [화학식 IV-1]

[0454] 

[0455] (상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 X는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0456] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV-1의 화합물은 화학식 IVa-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

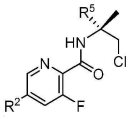
[0457] [화학식 IVa-1]

[0458] 

[0459] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0460] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV-1의 화합물은 화학식 IVa-2의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

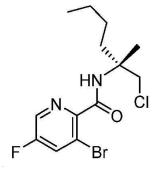
[0461] [화학식 IVa-2]

[0462] 

[0463] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

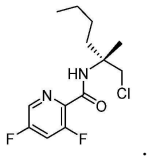
[0464] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV-1의 화합물은 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0465] [화학식 IVb-1]

[0466] .

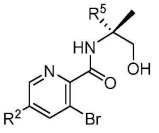
[0467] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV-1의 화합물은 화학식 IVb-2의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0468] [화학식 IVb-2]

[0469] .

[0470] 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Va의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

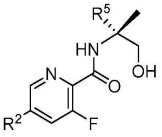
[0471] [화학식 Va]

[0472] 

[0473] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0474] 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Va-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

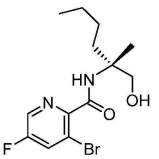
[0475] [화학식 Va-1]

[0476] 

[0477] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

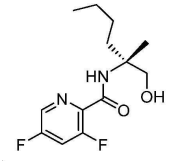
[0478] 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0479] [화학식 Vb]

[0480] .

[0481] 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Vb-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0482] [화학식 Vb-1]

[0483] 

.

[0484] 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

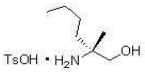
[0485] [화학식 VIa]

[0486] 

[0487] (상기 식에서, R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0488] 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VIb의 화합물일 수 있다:

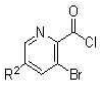
[0489] [화학식 VIb]

[0490] 

.

[0491] 일부 실시 형태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

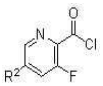
[0492] [화학식 VIIa]

[0493] 

[0494] (상기 식에서, R^2는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0495] 일부 실시 형태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIIa-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

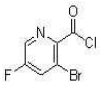
[0496] [화학식 VIIa-1]

[0497] 

[0498] (상기 식에서, R^2는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0499] 일부 실시 형태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

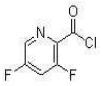
[0500] [화학식 VIIb]

[0501] 

.

[0502] 일부 실시 형태에서, 화학식 VII의 화합물은 화학식 VIIb-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

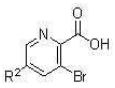
[0503] [화학식 VIIb-1]

[0504] 

.

[0505] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIII의 화합물은 화학식 VIIIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

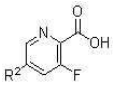
[0506] [화학식 VIIIa]

[0507] 

[0508] (상기 식에서, R^2는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0509] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIII의 화합물은 화학식 VIIIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

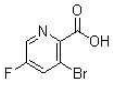
[0510] [화학식 VIIIa-1]

[0511] 

[0512] (상기 식에서, R^2는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

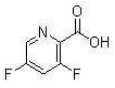
[0513] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIII의 화합물은 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0514] [화학식 VIIIb]

[0515]  .

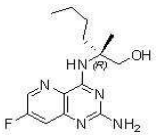
[0516] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIII의 화합물은 화학식 VIIIb-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0517] [화학식 VIIIb-1]

[0518]  .

[0519] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

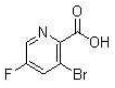
[0520] [화학식 Ib]

[0521] 

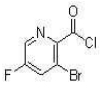
[0522] 상기 방법은

[0523] a4) 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염, 염화옥살릴, *N*,*N*-다이메틸포름아미드, 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제7 반응 혼합물을 형성하여 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0524] [화학식 VIIIb]

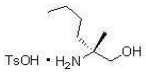
[0525]  ,

[0526] [화학식 VIIb]

[0527]  ;

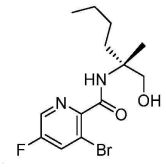
[0528] a3) 상기 화학식 VIIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 화학식 VIb의 화합물, 탄산칼륨 수용액, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 물을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0529] [화학식 VIb]

[0530] 

,

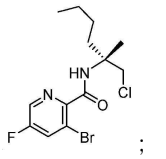
[0531] [화학식 Vb]

[0532] 

;

[0533] a2) 상기 화학식 Vb의 화합물 또는 상기 이의 염, 염화티오닐, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

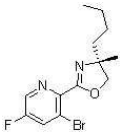
[0534] [화학식 IVb-1]

[0535] 

;

[0536] a1) 상기 화학식 IVb-1의 화합물 또는 상기 이의 염, 수산화나트륨 수용액, 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드로겐설페이트, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

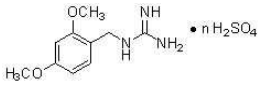
[0537] [화학식 IIIb]

[0538] 

;

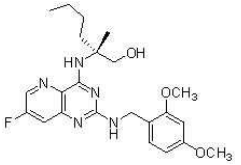
[0539] a) 상기 화학식 IIIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 화학식 IXa의 화합물(여기서, n은 0 내지 1임), 구리(II) 아세테이트, 삼염기성 인산칼륨, 시스테인, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 아세토니트릴을 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0540] [화학식 IXa]

[0541] 

,

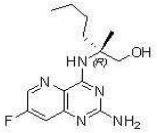
[0542] [화학식 IIb]

[0543] 

;

[0544] b) 상기 화학식 IIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 트라이플루오로아세트산, 및 다이클로로메탄을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염을 제조하는 단계:

[0545] [화학식 Ib]

[0546] 

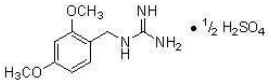
; 및

[0547] c) 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염, 수산화나트륨, 에탄올, 및 물을 포함하는 제9 반응

혼합물을 형성하여 중성 형태의 상기 화학식 Ib의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

[0548] 일부 실시 형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 화학식 IXb의 화합물일 수 있다:

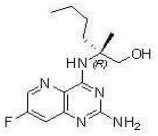
[0549] [화학식 IXb]

[0550] 

.

[0551] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

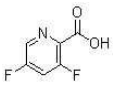
[0552] [화학식 Ib]

[0553] 

[0554] 상기 방법은

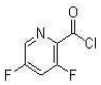
[0555] a4) 화학식 VIIIb-1의 화합물 또는 이의 염, 염화옥살릴, *N*,*N*-다이메틸포름아미드, 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제7 반응 혼합물을 형성하여 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0556] [화학식 VIIIb-1]

[0557] 

,

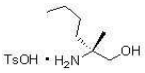
[0558] [화학식 VIIb-1]

[0559] 

;

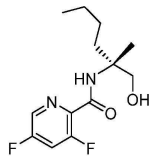
[0560] a3) 상기 화학식 VIIb-1의 화합물 또는 상기 이의 염, 화학식 VIb의 화합물, 탄산칼륨 수용액, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 물을 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 화학식 Vb-1의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0561] [화학식 VIb]

[0562] 

,

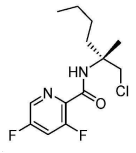
[0563] [화학식 Vb-1]

[0564] 

;

[0565] a2) 상기 화학식 Vb-1의 화합물 또는 상기 이의 염, 염화티오닐, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IVb-2의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0566] [화학식 IVb-2]

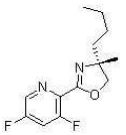
[0567] 

;

[0568] a1) 상기 화학식 IVb-2의 화합물 또는 상기 이의 염, 수산화나트륨 수용액, 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드로겐설

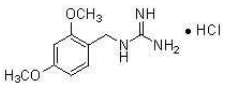
페이트, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0569] [화학식 IIIb-1]

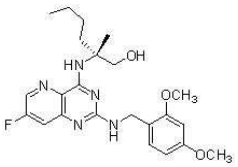
[0570]  ;

[0571] a) 상기 화학식 IIIb-1의 화합물 또는 상기 이의 염, 화학식 IXc의 화합물, 탄산세슘, 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0572] [화학식 IXc]

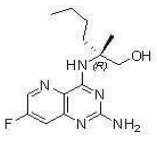
[0573]  ,

[0574] [화학식 IIb]

[0575]  ;

[0576] b) 상기 화학식 IIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 트라이플루오로아세트산, 및 다이클로로메탄을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염을 제조하는 단계:

[0577] [화학식 Ib]

[0578]  ; 및

[0579] c) 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염, 수산화나트륨, 에탄올, 및 물을 포함하는 제9 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 상기 화학식 Ib의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

[0580] 일부 실시 형태에서, 화학식 Vb 또는 Vb-1의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 a2)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IVb-1 또는 IVb-2의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 a1)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IIIb 또는 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 a)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Vb 또는 Vb-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 IVb-1 또는 IVb-2의 화합물 또는 이의 염, 및 화학식 IIIb 또는 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염은 각각 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 상기 후속 단계에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Vb 또는 Vb-1의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 후속 단계 a2)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IVb-1 또는 IVb-2의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 후속 단계 a1)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IIIb 또는 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 후속 단계 a)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Vb 또는 Vb-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 IVb-1 또는 IVb-2의 화합물 또는 이의 염, 및 화학식 IIIb 또는 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염은 각각 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 상기 후속 단계에서 사용될 수

있다.

[0581] 일부 실시 형태에서, 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 a2)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 a1)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 a)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염, 및 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염은 각각 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 상기 후속 단계에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 후속 단계 a2)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 후속 단계 a1)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 후속 단계 a)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염, 및 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염은 각각 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 상기 후속 단계에서 사용될 수 있다.

[0582] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIb 또는 VIIb-1의 화합물 또는 이의 염은 계내에서 형성되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 a3)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIb 또는 VIIb-1의 화합물 또는 이의 염은 계내에서 형성되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 후속 단계 a3)에서 사용될 수 있다.

[0583] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염은 계내에서 형성되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 a3)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염은 계내에서 형성되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 후속 단계 a3)에서 사용될 수 있다.

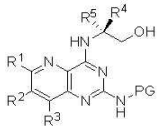
[0584] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIb 또는 VIIb-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 Vb 또는 Vb-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 IVb-1 또는 IVb-2의 화합물 또는 이의 염, 및 화학식 IIIb 또는 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염은 각각 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 상기 후속 단계에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIb 또는 VIIb-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 Vb 또는 Vb-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 IVb-1 또는 IVb-2의 화합물 또는 이의 염, 및 화학식 IIIb 또는 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염은 각각 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 상기 후속 단계에서 사용될 수 있다.

[0585] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염, 및 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염은 각각 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 정제 및/또는 제거하지 않고서 상기 후속 단계에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염, 및 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염은 각각 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 제거하지 않고서 상기 후속 단계에서 사용될 수 있다.

[0586] **B. 화학식 V로부터 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법**

[0587] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[0588] [화학식 II]

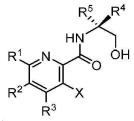
[0589] 

;

[0590] 상기 방법은

[0591] a) 화학식 V의 화합물 또는 이의 염, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 전이금속 촉매, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함하며:

[0592] [화학식 V]

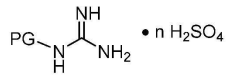
[0593] 

,

[0594] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있고; PG는 아미노 보호기일 수 있다.

[0595] 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 이의 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 또는 아세테이트 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 화학식 IX의 화합물일 수 있다:

[0596] [화학식 IX]

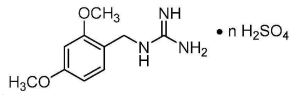
[0597] 

[0598] (상기 식에서, n은 0 내지 1일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음), 설페이트 염(여기서, n은 1일 수 있음), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음)일 수 있다.

[0599] 일부 실시 형태에서, PG는 아미노 보호기일 수 있다. 적합한 아미노 보호기는 카르보벤질옥시(Cbz) 기, p-메톡시벤질 카르보닐(Moz 또는 MeOZ) 기, *tert*-부틸옥시카르보닐(BOC) 기, 2-트라이메틸실릴에톡시메틸(SEM) 기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 기, 아세틸(Ac) 기, 벤조일(Bz) 기, 벤질(Bn) 기, 카르바메이트 기, p-메톡시벤질(PMB) 기, 2,4-다이메톡시벤질 기(DMB), 1-(2,4-다이메톡시페닐)에틸, 3,4-다이메톡시벤질(DMPB) 기, p-메톡시페닐(PMP) 기, 토실(Ts) 기, Troc(트라이클로로에틸 클로로포르메이트) 기, 및 다른 설폰아미드(노실 및 Nps) 기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, PG는 2,4-다이메톡시벤질일 수 있다.

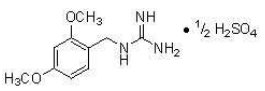
[0600] 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 화학식 IXa의 화합물일 수 있다:

[0601] [화학식 IXa]

[0602] 

[0603] (상기 식에서, n은 0 내지 1일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음), 설페이트 염(여기서, n은 1일 수 있음), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 화학식 IXb를 갖는 헤미설페이트 염일 수 있다:

[0604] [화학식 IXb]

[0605] 

.

[0606] 일부 실시 형태에서, X는 Br일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Vb의 화합물일 수 있다.

[0607] 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 하나 이상의 전이금속 또는 전이금속 양이온을 포함하는 화합물일 수 있다. 적합한 전이금속은 Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg 및 Ac를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 전이금속 양이온은 Cd^{2+}, Co^{2+}, Co^{+}, Cr^{2+}, Cr^{+}, Cu^{+}(즉, Cu(I)), Cu^{2+}(즉, Cu(II)), Fe^{2+}, Fe^{+}, Mn^{2+}, Mn^{+}, Ni^{2+}, Ni^{+}, Pd^{2+}(즉, Pd(II)), 및 Zn^{2+}를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리 금속, 산화구리, 구리(I) 염, 구리(II) 염, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리(I) 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리(I) 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리(II) 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 구리(II) 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 요오드화구리(I), 브롬화구리(I), 염화구리(I), 구리(I) 아세테이트, 탄산구리(I), 질산구리(I), 황산구리(I), 인산구리(I), 구리(I) 3-메틸살리실레이트, 구리(I) 티오펜-2-카르복실레이트, 산화구리(I), 요오드화구리(II), 브롬화구리(II), 염화구리(II), 구리(II) 아세테이트, 탄산구리(II), 질산구리(II), 황산구리(II), 피로인산구리(II), 인산구리(II), 구리(II) 타르트레이트, 산화구리(II), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 요오드화구리(II), 브롬화구리(II), 염화구리(II), 구리(II) 아세테이트, 탄산구리(II), 질산구리(II), 황산구리(II), 피로인산구리(II), 인산구리(II), 구리(II) 타르트레이트, 산화구리(II), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 요오드화구리(I)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 요오드화구리(I)일 수 있다.

[0608] 제1 염기는 알칼리 탄산염, 알칼리 중탄산염, 삼염기성 알칼리 인산염, 카르복실레이트, 아미딘계 화합물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 적합한 알칼리 탄산염은 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산세슘을 포함한다. 적합한 알칼리 중탄산염은 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼륨을 포함한다. 적합한 삼염기성 알칼리 인산염은 삼염기성 인산나트륨 및 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 적합한 카르복실레이트는 리튬 아세테이트, 소듐 아세테이트, 포타슘 아세테이트, 세슘 아세테이트, 포타슘 트라이메틸아세테이트, 및 테트라부틸포스포늄 말로네이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 아미딘계 화합물은 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 및 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산나트륨, 삼염기성 인산칼륨, 포타슘 아세테이트, 포타슘 트라이메틸아세테이트, 테트라부틸포스포늄 말로네이트, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 삼염기성 인산칼륨일 수 있다.

[0609] 제1 용매는 임의의 적합한 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리디논, 다이메틸설폭사이드, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 아이소프로판올, 2-메틸부탄-2-올, 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소부틸 케톤, 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 자일렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아세토니트릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아세토니트릴일 수 있다.

[0610] 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 제1 리간드를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 아미노산, 폴리피리딜 리간드, 또는 3차 아민일 수 있다. 적합한 아미노산은 천연 발생 및 합성 아미노산뿐만 아니라, 천연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 유사체를 포함한다. 적합한 폴리피리딜 리간드는 2,2'-바이피리딘, 1,10-페난트롤린, 4,4'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 6,6'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 4,4'-다이-*tert*-부틸-2,2-바이피리딘, 2,2'-바이피리딘-4,4'-다이카르복실산 및 2,2':6'2"-터피리딘을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 3차 아민은 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, *N*-메틸모르폴린, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥탄, 및 *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌다이아민을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 아르기닌, 히스티딘, 라이신, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 셀레노시스테인, 글리신, 프롤린, 알라닌, 발린, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, α-(메틸아미노)아이소부티르산, (4-메틸-1-피페라지닐)아세트산, *N*-아세틸-시스테인, 2,2'-바이피리딘, 1,10-페난트롤린, 4,4'-다이메틸-

2,2'-바이피리딘, 6,6'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 4,4'-다이-*tert*-부틸-2,2-바이피리딘, 2,2'-바이피리딘-4,4'-다이카르복실산, *N,N,N′,N′*-테트라메틸에틸렌다이아민, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 2,2'-바이피리딘, 1,10-페난트롤린, 4,4'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 6,6'-다이메틸-2,2'-바이피리딘, 4,4'-다이-*tert*-부틸-2,2-바이피리딘, 2,2'-바이피리딘-4,4'-다이카르복실산 및 2,2':6'2"-터피리딘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 2,2'-바이피리딘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 2,2'-바이피리딘일 수 있다.

[0611] 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 탈수제 또는 첨가제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈수제 또는 첨가제는 3Å 체, 4Å 체, 5Å 체, 또는 실리카 겔일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 탈수제 또는 첨가제는 3Å 체일 수 있다.

[0612] 일반적으로, 제1 반응(즉, 단계 a))은 주위 온도 내지 승온에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 반응 혼합물은 30℃ 내지 110℃의 온도에 있을 수 있거나, 가열 환류될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 40℃ 내지 100℃, 50℃ 내지 100℃, 50℃ 내지 90℃, 60℃ 내지 90℃, 70℃ 내지 90℃, 또는 약 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 50℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

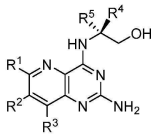
[0613] 일단 제1 반응이 완료되면, 제1 전이금속 촉매는 제2 리간드, 예를 들어 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA) 또는 EDTA 이나트륨 염에 의해 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응의 완료 시에, 제1 전이금속 촉매는 제2 리간드를 사용하여 제1 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 리간드는 에틸렌다이아민테트라아세트산 또는 이의 염을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응의 완료 시에, 제1 전이금속 촉매는 에틸렌다이아민테트라아세트산 또는 이의 염을 사용하여 제1 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응의 완료 시에, Cu(I)은 에틸렌다이아민테트라아세트산 이나트륨 염을 사용하여 제1 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다.

[0614] 화학식 II의 화합물은 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 탈보호되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공할 수 있다. PG가 2,4-다이메톡시벤질인 경우, 화학식 II의 화합물은 섹션-A 아래의 섹션-1에 기재된 바와 같이, 다양한 방법에 의해, 예를 들어 산성, 환원성(가수소분해), 또는 산화성 조건 하에서 탈보호되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공할 수 있다.

[0615] **C. 비보호된 구아니딘을 통해 화학식 III으로부터 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법**

[0616] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

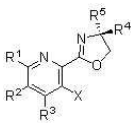
[0617] [화학식 I]

[0618] 

[0619] 상기 방법은

[0620] a) 화학식 III의 화합물, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계를 포함하며:

[0621] [화학식 III]

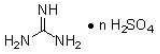
[0622] ,

[0623] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있다.

[0624] 일부 실시 형태에서, X는 F일 수 있다.

[0625] 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 이의 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 또는 아세테이트 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 화학식 XIV의 화합물일 수 있다:

[0626] [화학식 XIV]

[0627] 

[0628] (상기 식에서, n은 0 내지 1일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 화학식 XIV의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음), 설페이트 염(여기서, n은 1일 수 있음), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 XIV의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음)일 수 있다.

[0629] 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 부재하거나 존재할 수 있다. 존재하는 경우, 제1 염기는 탄산염(예를 들어, 탄산세슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산루비듐, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산스트론튬, 탄산바륨, 또는 탄산암모늄), 금속 산화물(예를 들어, 산화마그네슘), 수산화물(예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘, 수산화바륨, 수산화암모늄, 또는 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드록사이드), 리튬 페녹사이드, 실란올레이트(예를 들어, 포타슘 트라이메틸실란올레이트, 소듐 트라이메틸실란올레이트, 리튬 실란올레이트, 또는 소듐 다이메틸페닐실란올레이트), 인산염(예를 들어 삼염기성 인산칼륨, 삼염기성 인산칼슘, 삼염기성 인산마그네슘, 삼염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 또는 이염기성 인산칼륨), 수소화물(예를 들어, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨), 아민(예를 들어, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 1,8-다이아자[5.4.0] 운데크-7-엔 및 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔 피리딘, 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 4-메틸모르폴린, 2-*tert*-부틸-1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 1,3,4,6,7,8-헥사하이드로-1-메틸-2*H*-피리미도[1,2-*a*]피리미딘, 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌, 또는 *N,N,N′N′*-테트라메틸-1,8-나프탈렌다이아민), 아미드(예를 들어, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드, 소듐 비스(트라이메틸실릴)아미드, 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아미드, 리튬 다이아이소프로필 아미드, 소듐 다이아이소프로필 아미드, 또는 리튬 다이사이클로헥실아미드), 알킬금속(예를 들어, *n*-부틸리튬, *tert*-부틸리튬, 메틸리튬, 페닐리튬, 리튬 나프탈레나이드, 또는 소듐 나프탈레나이드), 알콕사이드(예를 들어, 마그네슘 *tert*-부톡사이드, 포타슘 *tert*-부톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 소듐 *tert*-펜톡사이드, 또는 포타슘 *tert*-펜톡사이드), 포스포란(예를 들어, *tert*-부틸이미노-트라이(피롤리디노)포스포렌, 2-*tert*-부틸이미노-트라이(피롤리디노)포스포렌, 또는 2-*tert*-부틸이미노-2-다이에틸아미노-1,3-다이메틸퍼하이드로-1,3,2-다이아자포렌), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산나트륨, 삼염기성 인산칼륨, 포타슘 아세테이트, 포타슘 트라이메틸아세테이트, 테트라부틸포스포늄 말로네이트, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 존재하고, 탄산세슘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산세슘일 수 있다.

[0630] 제1 용매는 임의의 적합한 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성 용매일 수 있다. 제1 용매는 극성 비양성자성 용매(예를 들어, *N,N′*-다이메틸포름아미드, *N,N′*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리디논, 다이메틸설폭사이드, 설폴란, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 니트로메탄, 또는 니트로에탄), 에테르(테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 다이부틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, *n*-부탄올, 2-부탄올, *tert*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 또는 헥사플루오로-2-프로판올), 케톤(예를 들어, 메틸 아이소부틸 케톤, 또는 메틸 에틸 케톤), 에스테르(예를 들어, 아이소프로필 아세테이트, 또는 *n*-부틸아세테이트), 염소화 용매(예를 들어, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 또는 트라이플루오로톨루엔), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 아니솔), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴, *N,N*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리디논, 다이메틸설폭사이드, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 아이소프로판올, 2-메틸부탄-2-올, 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소부틸 케톤, 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 자일렌, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 *N,N′*-다이메틸아세트아미드를 포함한다. 일부 실시 형태에

서, 제1 용매는 *N,N'*-다이메틸아세트아미드일 수 있다.

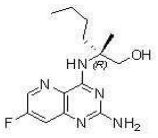
[0631] 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 첨가제를 추가로 포함한다. 첨가제는 4-다이메틸아미노피리딘, 4-피페리디노피리딘, 4-피롤리디노피리딘, 이미다졸, *N*-메틸이미다졸, 또는 9-아자줄롤리딘일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 첨가제는 부재한다.

[0632] 일반적으로, 제1 반응(즉, 단계 a))은 주위 온도 내지 승온에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 반응 혼합물은 20℃ 내지 150℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 30℃ 내지 100℃, 40℃ 내지 100℃, 50℃ 내지 90℃, 50℃ 내지 80℃, 60℃ 내지 80℃, 또는 약 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 60℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 약 80℃의 온도에 있을 수 있다.

[0633] 화학식 III의 화합물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법들 중 어느 하나에 따라 제조될 수 있다. 화학식 I, III, IV, V, VII, 및 VIII의 실시 형태는 섹션-A 아래의 섹션-9에 따라 기재된 바와 같다.

[0634] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

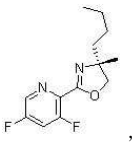
[0635] [화학식 Ib]

[0636] 

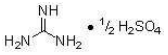
[0637] 상기 방법은

[0638] a) 화학식 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 XIVa의 화합물, 탄산세슘, 및 *N,N'*-다이메틸아세트아미드를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다:

[0639] [화학식 IIIb-1]

[0640] ,

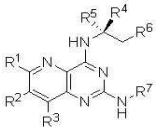
[0641] [화학식 XIVa]

[0642] .

[0643] **D. 구아니딘 염을 통해 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법**

[0644] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XVIII의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[0645] [화학식 XVIII]

[0646] 

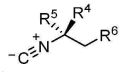
[0647] 상기 방법은

[0648] a) 화학식 XV의 화합물, 화학식 XVI-1의 화합물 또는 이의 염, 화학식 R^7-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물 또는 이의 염, 제1 전이금속 촉매, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 XVIII의 화합물 또는 상기 이의 염을 형성하는 단계를 포함하며:

[0649] [화학식 XV]

[0650] ,

[0651] [화학식 XVI-1]

[0652] ,

[0653] 상기 식에서,

[0654] R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

[0655] R^4는 수소 또는 메틸이고;

[0656] R^5는 C_{1-6} 알킬이고;

[0657] R^6은 수소, OH, 또는 O-PG^1이고;

[0658] R^7은 수소 또는 PG이고;

[0659] X 및 X^1은 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, 또는 OTs이고;

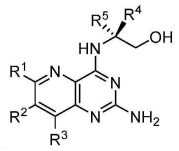
[0660] PG는 아미노 보호기이고;

[0661] PG1은 하이드록시 보호기이다.

[0662] 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 OH일 수 있다.

[0663] 일부 실시 형태에서, 화학식 XVIII의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

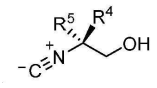
[0664] [화학식 I]

[0665] 

[0666] (상기 식에서, R^5는 C_{3-6} 알킬임).

[0667] 일부 실시 형태에서, 화학식 XVI의 화합물은 화학식 XVIa의 화합물이다:

[0668] [화학식 XVIa]

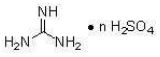
[0669] .

[0670] 일부 실시 형태에서, PG^1은 하이드록시 보호기일 수 있다. 적합한 하이드록시 보호기는 실릴 기(예를 들어, 트라이메틸실릴, 트라이에틸실릴, 트라이아이소프로필실릴, *tert*-부틸다이메틸실릴, 페닐 다이메틸실릴, 다이-*tert*-부틸실릴, [2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸, 또는 2-트라이메틸실릴)에톡시카르보닐), 아실 기(예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 아이소부티릴, 트라이메틸아세틸, 또는 트라이플루오로아세틸), 아릴 기(예를 들어, 페닐, 4-메톡시페닐, 또는 4-브로모페닐), 알킬 또는 헤테로사이클로알킬 기(예를 들어, 알릴, *tert*-부틸, 또는 테트라하이드로피라닐), 아릴알킬 기(예를 들어, 벤질, 파라-메톡시벤질, 또는 2,4-다이메톡시벤질)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, PG^1은 2,4-다이메톡시벤질일 수 있다.

[0671] 일부 실시 형태에서, R^7은 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 R^7-NHC(=NH)NH_2는 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$

일 수 있다. 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 이의 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 또는 아세테이트 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 $H_2NC(=NH)NH_2$를 갖는 화합물은 화학식 XIV의 화합물일 수 있다:

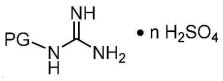
[0672] [화학식 XIV]

[0673] 

[0674] (상기 식에서, n은 0 내지 1일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 화학식 XIV의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음), 설페이트 염(여기서, n은 1일 수 있음), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 XIV의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음)일 수 있다.

[0675] 일부 실시 형태에서, R^7은 PG일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 R^7-NHC(=NH)NH_2는 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2일 수 있다. 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 이의 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 또는 아세테이트 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 PG-NHC(=NH)NH_2를 갖는 화합물은 화학식 IX의 화합물일 수 있다:

[0676] [화학식 IX]

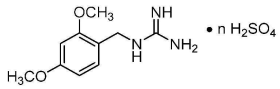
[0677] 

[0678] (상기 식에서, n은 0 내지 1일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음), 설페이트 염(여기서, n은 1일 수 있음), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음)일 수 있다.

[0679] 일부 실시 형태에서, PG는 아미노 보호기일 수 있다. 적합한 아미노 보호기는 *tert*-부틸옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐, 벤질옥실카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 2,2,5,7,8-펜타메틸-크로만-6-설포닐 클로라이드, 파라-톨루엔설포닐, 4-메톡시-2,3,6-트라이메틸벤젠설포닐, 4-메톡시벤질, 2-클로로벤질, 또는 2,4-다이메톡시벤질을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, PG는 2,4-다이메톡시벤질일 수 있다.

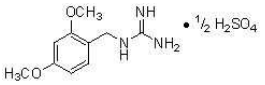
[0680] 일부 실시 형태에서, 화학식 IX의 화합물은 화학식 IXa의 화합물일 수 있다:

[0681] [화학식 IXa]

[0682] 

[0683] (상기 식에서, n은 0 내지 1일 수 있음). 일부 실시 형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 헤미설페이트 염(여기서, n은 1/2일 수 있음), 설페이트 염(여기서, n은 1일 수 있음), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 화학식 IXb를 갖는 헤미설페이트 염일 수 있다:

[0684] [화학식 IXb]

[0685] 

.

[0686] 제1 전이금속 촉매는 하나 이상의 전이금속 또는 전이금속 양이온을 포함하는 화합물일 수 있다. 적합한 전이금속은 Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, La, Hf, Ta, W,

Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg 및 Ac를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 전이금속 양이온은 Cd^{2+}, Co^{2+}, Co^{+}, Cr^{2+}, Cr^{+}, Cu^{+}(즉, Cu(I)), Cu^{2+}(즉, Cu(II)), Fe^{2+}, Fe^{+}, Mn^{2+}, Mn^{+}, Ni^{2+}, Ni^{+}, Pd^{2+}(즉, Pd(II)), 및 Zn^{2+}를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 Pd 촉매를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 Pd 촉매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 Pd(II) 촉매를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 Pd(II) 촉매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, Pd(II) 촉매는 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 피볼레이트, 팔라듐(II) 프로피오네이트, 팔라듐(II) 트라이플루오로아세테이트, 브롬화팔라듐(II), 염화팔라듐(II), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0); 비스(아세토니트릴)팔라듐(II) 다이클로라이드, (2-다이사이클로헥실포스피노-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, (2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, [(2-다이-*tert*-부틸포스피노-3,6-다이메톡시-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)-2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, (2-다이사이클로헥실포스피노-2′,6′-다이메톡시바이페닐) [2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, [(다이(1-아다만틸)-부틸포스핀)-2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, [(2-다이-사이클로헥실포스피노-3,6-다이메톡시-2′,4′,6′- 트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)-2-(2′-아미노-1,1′ -바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, [(2-다이-*tert*-부틸포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)-2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포네이트, [(1,3,5,7-테트라메틸-6-페닐-2,4,6-트라이옥사-6-포스파아다만탄)-2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, [(2-{비스[3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]포스핀}-3,6-다이메톡시- 2′,4′,6′ - 트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)-2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, (2-다이사이클로헥실포스피노-2′,6′-다이아이소프로폭시-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, [(2-다이-*tert*-부틸포스피노-3-메톡시-6-메틸-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)-2-(2-아미노바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, [2-(다이-1-아다만틸포스피노)-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-3,6-다이메톡시바이페닐][2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, [(다이-tert-부틸네오펜틸포스핀)-2-(2-아미노바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트, 메실(2-(다이-*tert*-부틸포스피노)-1,1′-바이나프틸)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II), 메탄설포네이토 (다이-tert-부틸) 메틸포스피노 (2′-아미노-1,1′-바이페닐-2-일) 팔라듐(II), 메탄설포네이토 2-다이사이클로헥실포스피노-2-(*N*,*N*-다이메틸아미노)바이페닐(2′-아미노-1,1′-바이페닐-2-일) 팔라듐(II), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 팔라듐(II) 아세테이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 전이금속 촉매는 팔라듐(II) 아세테이트일 수 있다.

[0687] 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 임의의 적합한 무기 또는 유기 염기일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산염(예를 들어, 탄산세슘, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산스트론튬, 탄산바륨, 또는 탄산암모늄), 수산화물(예를 들어, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화세슘, 수산화바륨, 수산화암모늄, 또는 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드록사이드), 실란올레이트(예를 들어, 포타슘 트라이메틸실란올레이트, 소듐 트라이메틸실란올레이트, 리튬 실란올레이트, 또는 소듐 다이메틸페닐실란올레이트), 인산염(예를 들어, 삼염기성 인산칼륨, 삼염기성 인산칼슘, 삼염기성 인산마그네슘, 삼염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 또는 이염기성 인산칼륨), 카르복실레이트(예를 들어, 소듐 아세테이트, 포타슘 아세테이트, 포타슘 트라이메틸아세테이트, 또는 포타슘 프로피오네이트), 알콕사이드(예를 들어, 소듐 *tert*-부톡사이드, 포타슘 *tert*-부톡사이드, 또는 소듐 *tert*-펜톡사이드), 아민(예를 들어, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸 아민, 트라이에틸아민, *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌다이아민, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 1-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 1,8-다이아자[5.4.0] 운데크-7-엔 및 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔 피리딘, 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 4-메틸모르폴린, 2-*tert*-부틸-1,1,3,3-테트라메틸구아니딘, 1,3,4,6,7,8-헥사하이드로-1-메틸-2*H*-피리미도[1,2-*a*]피리미딘, 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌, 또는 *N*,*N*,*N*′*N*′-테트라메틸-1,8-나프탈렌다이아민), 아미드(예를 들어, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드, 소듐 비스(트라이메틸실릴)아미드, 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아미드, 리튬 다이아이소프로필 아미드, 소듐 다이아이소프로필 아미드, 리튬 다이사이클로헥실아미드), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산세슘, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산스트론튬, 탄산바륨, 또는 탄산암모늄, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산세슘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산세슘일 수 있다.

[0688] 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 임의의 적합한 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성 용매일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 제1 용매는 극성 비양성자성 용매(예를 들어, *N,N'*-다이메틸포름아미드, *N,N'*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸피롤리디논, 다이메틸설폭사이드, 설폴란, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 니트로메탄, 또는 니트로에탄), 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 다이부틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 알코올(예를 들어, 2-프로판올, 2-부탄올, *tert*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 또는 헥사플루오로-2-프로판올), 케톤(메틸 아이소부틸 케톤, 또는 메틸 에틸 케톤), 에스테르(예를 들어, 아이소프로필 아세테이트, 또는 *n*-부틸아세테이트), 염소화 용매(1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 또는 트라이플루오로톨루엔), 방향족 용매(톨루엔, 자일렌, 또는 아니솔), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 클로로벤젠, 자일렌, 아니솔, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 톨루엔을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 톨루엔일 수 있다.

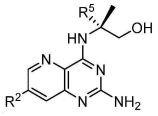
[0689] 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 제1 리간드를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 1,3-비스(다이사이클로헥실포스피노)프로판, 1,2-비스(다이메틸포스피노)에탄, 비스(다이페닐포스피노)메탄, 다이(1-아다만틸)-*n*-부틸포스핀, 2-(다이사이클로헥실포스피노)바이페닐, 트라이페닐포스핀, 트라이-오르토-톨릴포스핀, 트라이-tert-부틸포스핀, 다이-tert-부틸-(메틸)포스핀, 다이-tert-부틸(페닐)포스핀, 트라이사이클로헥실포스핀, 트라이-아이소프로필포스핀, *n*-부틸다이아다만틸포스핀, 2,2′-비스(다이페닐포스피노)-1,1′-바이나프틸, 4,5-비스(다이페닐포스피노)-9,9-다이메틸잔텐, 비스[(2-다이페닐포스피노)페닐] 에테르, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센, (2*R*)-1-[(1*R*)-1-[비스(1,1-다이메틸에틸)포스피노]에틸]-2-(다이사이클로헥실포스피노)페로센, 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판, 5-(다이-*tert*-부틸포스피노)-1′, 3′, 5′-트라이페닐-1′*H*-[1,4′]바이피라졸, 다이(1-아다만틸)-2-모르폴리노페닐포스핀, *N,N*′-(2,6-다이아이소프로필페닐)다이하이드로이미다졸륨 클로라이드, (2-바이페닐)다이-*tert*-부틸포스핀, (2-바이페닐릴)다이-*tert*-부틸포스핀, 2-(다이-*tert*-부틸포스피노)바이페닐, (2-바이페닐)다이사이클로헥실포스핀, 2-다이사이클로헥실포스피노-2′-(*N,N*-다이메틸아미노)바이페닐, 2-다이사이클로헥실포스피노-2′,6′-다이아이소프로폭시바이페닐, 2-다이사이클로헥실포스피노-2′,6′-다이메톡시바이페닐, 2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필바이페닐, 2-(다이사이클로헥실포스피노)3,6-다이메톡시-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐, 2-다이-*tert*-부틸포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필바이페닐, 2-(다이-*tert*-부틸포스피노)-2′,4′,6′- 트라이아이소프로필-3,6-다이메톡시-1,1′-바이페닐, 2-다이-*tert*-부틸포스피노-3,4,5,6-테트라메틸-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐, 또는 이의 테트라플루오로보레이트 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 1,3-비스(다이사이클로헥실포스피노)프로판을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 1,3-비스(다이사이클로헥실포스피노)프로판일 수 있다.

[0690] 일반적으로, 제1 반응(즉, 단계 a))은 주위 온도 내지 승온에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 반응 혼합물은 50℃ 내지 120℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 40℃ 내지 120℃, 50℃ 내지 120℃, 60℃ 내지 120℃, 60℃ 내지 110℃, 70℃ 내지 110℃, 또는 약 90℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 70℃ 내지 110℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 약 90℃에 있을 수 있다.

[0691] 일부 실시 형태에서, 제1 반응이 완료되면, 제1 전이금속 촉매는 실리카 겔을 통한 여과에 의해 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다.

[0692] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

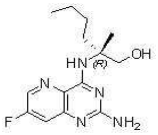
[0693] [화학식 Ia]

[0694] 

[0695] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0696] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0697] [화학식 Ib]

[0698]  .

[0699] 일부 실시 형태에서, 화학식 XV의 화합물은 화학식 XVa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0700] [화학식 XVa]

[0701] 

[0702] (상기 식에서, R^2 및 X는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

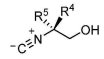
[0703] 일부 실시 형태에서, 화학식 XV의 화합물은 화학식 XVb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0704] [화학식 XVb]

[0705]  .

[0706] 일부 실시 형태에서, 화학식 XVI-1 또는 XVI-2의 화합물은 화학식 XVIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

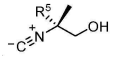
[0707] [화학식 XVIa]

[0708] 

[0709] (상기 식에서, R^4 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0710] 일부 실시 형태에서, 화학식 XVI-1 또는 XVI-2의 화합물은 화학식 XVIb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

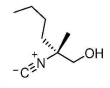
[0711] [화학식 XVIb]

[0712] 

[0713] (상기 식에서, R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

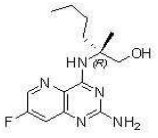
[0714] 일부 실시 형태에서, 화학식 XVI-1 또는 XVI-2의 화합물은 화학식 XVIc의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0715] [화학식 XVIc]

[0716]  .

[0717] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[0718] [화학식 Ib]

[0719] 

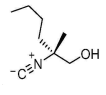
[0720] 상기 방법은

[0721] a) 화학식 XIb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 XVIc의 화합물 또는 이의 염, 화학식 XIVa의 화합물, 팔라듐(II) 아세테이트, 탄산세슘, 1,3-비스(다이사이클로헥실포스피노)프로판, 및 톨루엔을 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다:

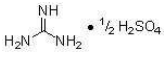
[0722] [화학식 XVb]

[0723]  ,

[0724] [화학식 XVIc]

[0725]  ,

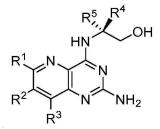
[0726] [화학식 XIVa]

[0727]  .

[0728] **E. 화학식 XI로부터 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법**

[0729] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

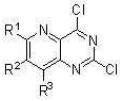
[0730] [화학식 I]

[0731] 

[0732] 상기 방법은

[0733] a) 화학식 XI의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VI의 화합물 또는 이의 염, 제1 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 X의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

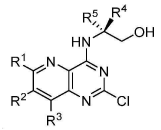
[0734] [화학식 XI]

[0735]  ,

[0736] [화학식 VI]

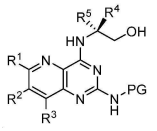
[0737]  ,

[0738] [화학식 X]

[0739]  ;

[0740] b) 상기 화학식 X의 화합물 또는 상기 이의 염, PG-NH_2의 화합물 또는 이의 염, 제2 염기, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0741] [화학식 II]

[0742]  ;

[0743] 및

[0744] c) 상기 화학식 II의 화합물 또는 상기 이의 염, 탈보호제, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0745] 상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고;

R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; PG는 아미노 보호기일 수 있다.

[0746] 화학식 VI의 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 이의 토실레이트 염일 수 있다.

[0747] 제1 염기는 3차 아민, 방향족 아민 염기, 아미딘계 화합물, 알칼리 탄산염, 알칼리 중탄산염, 삼염기성 알칼리 인산염, 이염기성 알칼리 인산염, 또는 이들의 조합일 수 있다. 적합한 3차 아민은 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌다이아민, *N*-메틸모르폴린, *N*-메틸피페리딘, 퀴누클리딘, 및 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥탄을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 방향족 아민 염기는 피리딘, 루티딘(예를 들어, 2,6-루티딘, 3,5-루티딘, 및 2,3-루티딘), 콜리딘(예를 들어, 2,3,4-콜리딘, 2,3,5-콜리딘, 2,3,6-콜리딘, 2,4,5-콜리딘, 2,4,6-콜리딘, 및 3,4,5-콜리딘), 4-다이메틸아미노피리딘, 이미다졸, 및 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 아미딘계 화합물은 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 및 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 알칼리 탄산염은 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산세슘을 포함한다. 적합한 알칼리 중탄산염은 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼륨을 포함한다. 적합한 삼염기성 알칼리 인산염은 삼염기성 인산나트륨 및 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 적합한 이염기성 알칼리 인산염은 이염기성 인산나트륨 및 이염기성 인산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌다이아민, *N*-메틸모르폴린, *N*-메틸피페리딘, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥탄, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-다이아자바이사이클로-4.3.0]논-5-엔, 피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 이미다졸, 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 삼염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 삼염기성 인산칼륨, 이염기성 인산칼륨, 탄산세슘, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민일 수 있다.

[0748] 제1 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소부틸 아세테이트, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 톨루엔, 벤젠, 자일렌, 트라이플루오로톨루엔, *N*,*N*-다이메틸포름아미드, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리돈, 다이메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아이소프로필 아세테이트 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아이소프로필 아세테이트 및 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0749] PG-NH_2의 화합물은 임의의 적합한 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, PG-NH_2의 화합물은 중성 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, PG-NH_2의 화합물은 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, PG-NH_2의 화합물은 이의 헤미설페이트, 설페이트, 클로라이드, 브로마이드, 카르보네이트, 니트레이트, 또는 아세테이트 염일 수 있다.

[0750] PG는 아미노 보호기일 수 있다. 적합한 아미노 보호기는 카르보벤질옥시(Cbz) 기, p-메톡시벤질 카르보닐(Moz 또는 MeOZ) 기, *tert*-부틸옥시카르보닐(BOC) 기, 2-트라이메틸실릴에톡시메틸(SEM) 기, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 기, 아세틸(Ac) 기, 벤조일(Bz) 기, 벤질(Bn) 기, 카르바메이트 기, p-메톡시벤질(PMB) 기, 2,4-다이메톡시벤질 기(DMB), 1-(2,4-다이메톡시페닐)에틸, 3,4-다이메톡시벤질(DMPB) 기, p-메톡시페닐(PMP) 기, 토실(Ts) 기, Troc(트라이클로로에틸 클로로포르메이트) 기, 및 다른 설폰아미드(노실 및 Nps) 기를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, PG는 2,4-다이메톡시벤질일 수 있다.

[0751] 일부 실시 형태에서, PG-NH_2의 화합물은 2,4-다이메톡시벤질아민일 수 있다.

[0752] 제2 염기는 3차 아민, 방향족 아민 염기, 아미딘계 화합물, 알칼리 탄산염, 알칼리 중탄산염, 삼염기성 알칼리 인산염, 이염기성 알칼리 인산염, 또는 이들의 조합일 수 있다. 적합한 3차 아민은 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌다이아민, *N*-메틸모르폴린, *N*-메틸피페리딘, 퀴누클리딘, 및 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥탄을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 방향족 아민 염기는 피리딘, 루티딘(예를 들어, 2,6-루티딘, 3,5-루티딘, 및 2,3-루티딘), 콜리딘(예를 들어,

2,3,4-콜리딘, 2,3,5-콜리딘, 2,3,6-콜리딘, 2,4,5-콜리딘, 2,4,6-콜리딘, 및 3,4,5-콜리딘), 4-다이메틸아미노피리딘, 이미다졸, 및 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 아미딘계 화합물은 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU) 및 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 적합한 알칼리 탄산염은 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 및 탄산세슘을 포함한다. 적합한 알칼리 중탄산염은 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼륨을 포함한다. 적합한 삼염기성 알칼리 인산염은 삼염기성 인산나트륨 및 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 적합한 이염기성 알칼리 인산염은 이염기성 인산나트륨 및 이염기성 인산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*,*N*,*N*′,*N*′-테트라메틸에틸렌다이아민, N-메틸모르폴린, N-메틸피페리딘, 1,4-다이아자바이사이클로[2.2.2]-옥탄, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔, 1,5-다이아자바이사이클로-4.3.0]논-5-엔, 피리딘, 2,6-루티딘, 2,4,6-콜리딘, 4-다이메틸아미노피리딘, 이미다졸, 1,8-비스(다이메틸아미노)나프탈렌, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 삼염기성 인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 중탄산칼륨, 탄산칼륨, 삼염기성 인산칼륨, 이염기성 인산칼륨, 탄산세슘, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 탄산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 탄산칼륨일 수 있다.

[0753] 제2 용매는 임의의 적합한 극성 비양성자성 용매 및/또는 비극성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소부틸 아세테이트, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 톨루엔, 벤젠, 자일렌, 트라이플루오로톨루엔, *N*,*N*-다이메틸포름아미드, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, *N*-메틸-2-피롤리돈, 다이메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 아이소프로필 아세테이트 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 아이소프로필 아세테이트 및 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0754] 일반적으로, 제1 반응(즉, 단계 a))은 주위 온도 내지 승온에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 반응 혼합물은 20℃ 내지 100℃의 온도에 있을 수 있거나, 가열 환류될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 30℃ 내지 100℃, 40℃ 내지 100℃, 50℃ 내지 100℃, 60℃ 내지 90℃, 70℃ 내지 90℃, 또는 약 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 50℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 약 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

[0755] 일반적으로, 제2 반응(즉, 단계 b))은 주위 온도 내지 승온에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제2 반응 혼합물은 20℃ 내지 100℃의 온도에 있을 수 있거나, 가열 환류될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 30℃ 내지 100℃, 40℃ 내지 100℃, 50℃ 내지 100℃, 60℃ 내지 90℃, 60℃ 내지 80℃, 또는 약 70℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 50℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 약 70℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

[0756] 화학식 II의 화합물 또는 이의 염은 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 탈보호되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공할 수 있다. PG가 2,4-다이메톡시벤질인 경우, 화학식 II의 화합물은 다양한 방법에 의해, 예를 들어 산성, 환원성(가수소분해), 또는 산화성 조건 하에서 탈보호되어 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공할 수 있다.

[0757] 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 트라이플루오로아세트산, 트라이클로로아세트산, 아세트산, 포름산, 염산, 황산, 인산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 트라이플루오로아세트산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 트라이플루오로아세트산일 수 있다.

[0758] 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 수소 공급원일 수 있고, 제3 반응 혼합물은 전이금속 촉매를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산암모늄, 포름산, 수소 가스, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 수소 가스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산암모늄을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전이금속 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 전이금속 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전이금속 촉매는 탄소 상의 팔라듐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전이금속 촉매는 산화백금을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 수소 가스일 수 있고, 제3 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태

에서, 탈보호제는 포름산암모늄을 포함하고, 제3 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산을 포함하고, 제3 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다.

[0759] 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산암모늄일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 포름산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 전이금속 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 전이금속 촉매는 탄소 상의 팔라듐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 전이금속 촉매는 산화백금일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산암모늄일 수 있고, 제3 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산일 수 있고, 제3 반응 혼합물은 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금을 추가로 포함한다.

[0760] 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 삼브롬화붕소, 2,3-다이클로로-5,6-다이시아노-1,4-벤조퀴논, 질산제2세륨암모늄, 또는 트라이플루오로메탄설폰산과 1,3-다이메톡시벤젠의 조합일 수 있다.

[0761] 제3 용매는 임의의 적합한 극성 또는 비극성, 양성자성 또는 비양성자성 용매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소부틸 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 톨루엔, 벤젠, 자일렌, 트라이플루오로톨루엔, 아니솔, 다이메틸설폭사이드, 프로피오니트릴, 부티로니트릴, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 물, 포름산, 아세트산, 트라이클로로아세트산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 포름산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈보호제는 포름산일 수 있고, 제3 용매는 포름산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 다이클로로메탄을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 다이클로로메탄일 수 있다.

[0762] 일반적으로, 제3 반응(즉, 단계 c))은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -10℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 -10℃ 내지 80℃, 0℃ 내지 50℃, 10℃ 내지 50℃, 20℃ 내지 50℃, 또는 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 약 30℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 약 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 다이클로로메탄을 포함할 수 있고, 제3 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

[0763] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 d) 상기 화학식 I의 화합물의 염, 제3 염기, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 상기 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 추가로 포함한다.

[0764] 제3 염기는 알칼리 탄산염 또는 알칼리 수산화물일 수 있다. 적합한 알칼리 탄산염은 탄산나트륨 및 탄산칼륨을 포함한다. 적합한 알칼리 수산화물은 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수산화나트륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수산화나트륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수산화나트륨의 수용액일 수 있다.

[0765] 제4 용매는 임의의 적합한 알코올 용매, 에스테르 용매, 및/또는 물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 i) 에탄올 및 물 또는 ii) 에틸 아세테이트 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 에탄올 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 에틸 아세테이트 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 i) 에탄올 및 물 또는 ii) 에틸 아세테이트 및 물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 에탄올 및 물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 에틸 아세테이트 및 물일 수 있다.

[0766] 제4 용매가 에스테르 용매(예를 들어, 에틸 아세테이트 또는 아이소프로필 아세테이트)를 포함하는 경우, 반응의 완료 시에, 분배 후의 반응 혼합물은 중탄산나트륨의 수용액으로 추가로 처리될 수 있다.

[0767] 일반적으로, 제4 반응(즉, 단계 d))은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제4 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 0℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 60℃, 10℃ 내지 50℃, 또는 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 약 20℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 반응 혼합물은 약 40℃의 온도에 있을 수 있다.

[0768] 화학식 I, II, X, 및 XI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있다. C_{1-3} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 아이소프로필일 수 있다. C_{1-3} 알콕시는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 화학식 I, II, X, 및 X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 화학식 I, II, X, 및 XI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다. 화학식 I, II, X, 및 XI 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^2는 F일 수 있고, R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다.

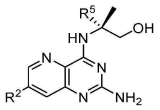
[0769] 화학식 I, II, VI, 및 X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 수소일 수 있다. 화학식 I, II, VI, 및 X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있다.

[0770] 화학식 I, II, VI, 및 X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 화학식 I, II, VI, 및 X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[0771] 화학식 화학식 I, II, VI, 및 X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 화학식 I, II, VI, 및 X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 화학식 I, II, VI, 및 X 중 어느 하나의 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[0772] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

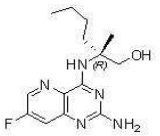
[0773] [화학식 Ia]

[0774] 

[0775] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

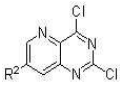
[0776] 일부 실시 형태에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0777] [화학식 Ib]

[0778] .

[0779] 일부 실시 형태에서, 화학식 XI의 화합물은 화학식 XIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

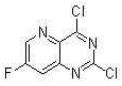
[0780] [화학식 XIb]

[0781] 

[0782] (상기 식에서, R^2는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

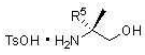
[0783] 일부 실시 형태에서, 화학식 XI의 화합물은 화학식 Xb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0784] [화학식 XIb]

[0785] .

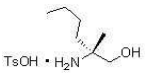
[0786] 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VIa의 화합물일 수 있다:

[0787] [화학식 VIa]

[0788] 

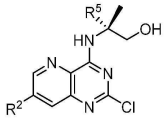
[0789] (상기 식에서, R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[0790] 일부 실시 형태에서, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VIb의 화합물일 수 있다:

[0791] .

[0792] 일부 실시 형태에서, 화학식 X의 화합물은 화학식 IXa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

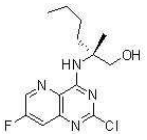
[0793] [화학식 Xa]

[0794] 

[0795] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

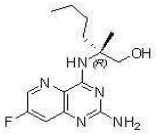
[0796] 일부 실시 형태에서, 화학식 X의 화합물은 화학식 IXb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[0797] [화학식 Xb]

[0798] .

[0799] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

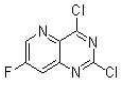
[0800] [화학식 Ib]

[0801] 

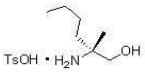
[0802] 상기 방법은

[0803] a) 화학식 XIb의 화합물 또는 이의 염, 화학식 VIb의 화합물, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 아이소프로필 아세테이트를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 화학식 Xb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

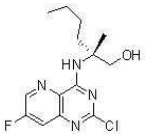
[0804] [화학식 XIb]

[0805] ,

[0806] [화학식 VIb]

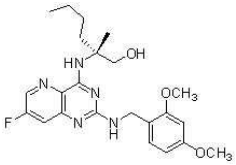
[0807]  ,

[0808] [화학식 Xb]

[0809]  ;

[0810] b) 상기 화학식 Xb의 화합물 또는 상기 이의 염, 2,4-다이메톡시벤질아민, 탄산칼륨, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 아이소프로필 아세테이트를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

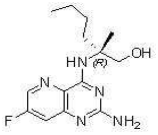
[0811] [화학식 IIb]

[0812]  ;

[0813] 및

[0814] c) 상기 화학식 IIb의 화합물 또는 상기 이의 염, 트라이플루오로아세트산, 및 다이클로로메탄을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염을 제조하는 단계:

[0815] [화학식 Ib]

[0816]  ; 및

[0817] d) 상기 화학식 Ib의 화합물의 트라이플루오로아세트산 염, 수산화나트륨, 에탄올, 및 물을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 염-유리 형태의 상기 화학식 Ib의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다.

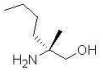
[0818] 일부 실시 형태에서, 화학식 Xb의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아이소프로필 아세테이트를 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아이소프로필 아세테이트를 정제 및/또는 제거하지 않고서 후속 단계 b)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Xb의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아이소프로필 아세테이트를 포함하는 용액 상태로 단리되고, 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아이소프로필 아세테이트를 제거하지 않고서 후속 단계 b)에서 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Xb의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아이소프로필 아세테이트를 포함하는 용액에 대한 *n*-헵탄의 첨가 후에 정제에 의해 고체 상태로 단리될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 Xb의 화합물 또는 이의 염은 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아이소프로필 아세테이트를 포함하는 용액에 대한 *n*-헵탄의 첨가 후에 정제에 의해 고체 상태로 단리되고, 정제 없이 후속 단계 b)에서 사용될 수 있다.

[0819] **F. 중간체의 제조 방법**

[0820] 본 발명의 방법에 사용되는 중간체는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

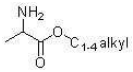
[0821] **1. (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조, 경로 1**

[0822] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조 방법을 제공하며,

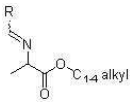
[0823] 

[0824] 상기 방법은

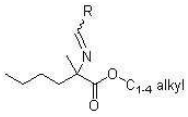
[0825] 1) 하기 화학식을 갖는 C_{1-4} 알킬 알라니네이트 또는 이의 염, 알데하이드, 제1 염기, 건조제, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여:

[0826] 

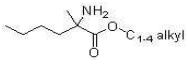
[0827] 하기 화학식을 갖는 C_{1-4} 알킬 알라네이트의 이민을 형성하는 단계:

[0828]  ;

[0829] 2a) C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민, 친전자체, 제2 염기, 및 제2 용매를 포함하는 제2 혼합물을 형성하여 하기 화학식을 갖는 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민을 형성하는 단계:

[0830]  ;

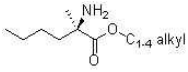
[0831] 2b) C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민, 제1 산 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염을 형성하는 단계:

[0832]  ;

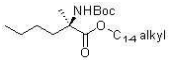
[0833] 2c) C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 제3 염기, 제4 용매, 및 물을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트를 형성하는 단계;

[0834] 3) C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트, 제2 산, 및 제5 용매를 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성하여 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염을 형성하는 단계;

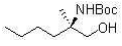
[0835] 4) C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염, 효소, 제4 염기, 및 제6 용매를 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트 또는 이의 염을 제공하는 단계:

[0836]  ;

[0837] 5) C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트 또는 이의 염, BOC 보호 시약, 및 제7 용매를 포함하는 제7 반응 혼합물을 형성하여 C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트를 형성하는 단계:

[0838]  ;

[0839] 6) C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트, 환원제, 촉진제, 및 제8 용매를 포함하는 제8 반응 혼합물을 형성하여 *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트를 형성하는 단계:

[0840]  ; 및

[0841] 7) *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트, 제3 산, 및 제9 용매를 포함하는 제9 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0842] 상기 식에서, R은 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 아릴-CH=CH-일 수 있다.

[0843] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 도 3a의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 1 내지 단계 7에 따라 제조될 수 있다.

[0844] 일부 실시 형태에서, 단계 1, 단계 2a, 단계 2b, 단계 2c, 및 단계 3 내지 단계 6에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 단계 1, 단계 2a, 단계 2b, 단계 2c, 및 단계 3 내지 단계 6에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 아이소프로필일 수 있다.

[0845] 단계 1과 관련하여, C_{1-4} 알킬 알라니네이트 또는 이의 염, 알데하이드, 제1 염기, 건조제, 제1 용매, C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0846] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트는 C_{1-4} 알킬 *L*-알라니네이트, C_{1-4} 알킬 *D*-알라니네이트, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트는 메틸 알라니네이트, 에틸 알라니네이트, *n*-프로필 알라니네이트, 아이소프로필 알라니네이트, *n*-부틸 알라니네이트, *sec*-부틸 알라니네이트, 또는 *tert*-부틸 알라니네이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트는 아이소프로필 알라니네이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트는 아이소프로필 *L*-알라니네이트일 수 있다. 아이소프로필 *L*-알라니네이트는 임의의 적합한 형태, 예를 들어 중성 형태 또는 염 형태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 *L*-알라니네이트는 이의 HCl 염일 수 있다.

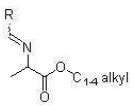
[0847] 알데하이드는 아민과 함께 이민을 형성할 수 있는 임의의 적합한 알데하이드일 수 있다. 예를 들어, 알데하이드는 벤즈알데하이드, 2-클로로벤즈알데하이드, 4-클로로벤즈알데하이드, 3-하이드록시벤즈알데하이드, 4-하이드록시벤즈알데하이드, 3-페닐프로프-2-에날, 3-(4-메틸페닐)프로프-2-에날, 3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)프로프-2-에날, 2-메틸벤즈알데하이드, 4-메틸벤즈알데하이드, 또는 4-메톡시벤즈알데하이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알데하이드는 벤즈알데하이드일 수 있다.

[0848] 제1 염기는 3차 아민(예를 들어, 트라이메틸아민, 트라이에틸아민, *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피페리딘, 또는 트라이-*n*-부틸아민), 카르복실레이트(예를 들어, 소듐 아세테이트 또는 포타슘 아세테이트), 또는 무기 염기(예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨; 탄산세슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산나트륨, 또는 삼염기성 인산칼륨)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 트라이메틸아민을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 트라이메틸아민일 수 있다.

[0849] 건조제는 축합으로부터 형성된 물을 제거할 수 있는 임의의 적합한 작용제 또는 방법일 수 있다. 예를 들어, 건조제는 황산나트륨, 황산마그네슘, 트라이알킬 오르토포르메이트(예를 들어, 트라이메틸 오르토포르메이트), 분자체, 또는 물의 공비 제거(예를 들어, 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩을 사용함)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 건조제는 황산나트륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 건조제는 황산나트륨일 수 있다.

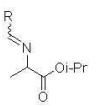
[0850] 제1 용매는 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 클로로벤젠, 플루오로벤젠, 또는 트라이플루오로톨루엔), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 또는 아이소프로판올), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 톨루엔을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 톨루엔일 수 있다.

[0851] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민은 하기 화학식을 갖는다:

[0852] 

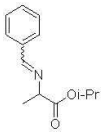
,

[0853] 상기 식에서, R은 페닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-페닐비닐, 2-(4-메틸페닐)비닐, 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)비닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민은 하기 화학식을 갖는 아이소프로필 알라니네이트의 이민일 수 있다:

[0854] 

,

[0855] 상기 식에서, R은 페닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-페닐비닐, 2-(4-메틸페닐)비닐, 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)비닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 알라니네이트의 이민은 아이소프로필 2-(벤질리덴아미노)프로파노에이트일 수 있다:

[0856] 

.

[0857] 아이소프로필 알라니네이트의 이민은 축합 반응에 사용될 수 있는 제1 용매의 용액 상태로 단리될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-(벤질리덴아미노)프로파노에이트는 톨루엔 중 용액으로서 단리되고, 용매의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[0858] 일반적으로, 축합 반응(즉, 단계 1)은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 축합 반응 혼합물은 0℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 축합 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[0859] 단계 2는 단계 2a, 단계 2b, 및 단계 2c에 기재된 바와 같이 3개의 단계를 포함한다.

[0860] 단계 2a와 관련하여, C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민, 친전자체, 제2 염기, 제2 용매, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

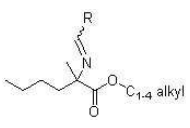
[0861] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민은 아이소프로필 알라니네이트의 이민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 알라니네이트의 이민은 아이소프로필 2-(벤질리덴아미노)프로파노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 알라니네이트의 이민은 톨루엔 중 아이소프로필 2-(벤질리덴아미노)프로파노에이트의 용액일 수 있다.

[0862] 일부 실시 형태에서, 친전자체는 *n*-부틸 브로마이드, *n*-부틸 요오다이드, *n*-부틸 메탄설포네이트, *n*-부틸 4-메틸벤젠설포네이트, 또는 *n*-부틸 설페이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 친전자체는 *n*-부틸 브로마이드일 수 있다.

[0863] 제2 염기는 알칼리 알콕사이드(예를 들어, 소듐 아이소프로폭사이드, 소듐 메톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 포타슘 *tert*-부톡사이드, 또는 포타슘 아이소프로폭사이드), 상이동 촉매의 존재 하의 알칼리 수산화물(예를 들어, 테트라-*n*-부틸암모늄 브로마이드 또는 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드록사이드와 조합된 수산화나트륨 또는 수산화칼륨), 알칼리 아미드(예를 들어, 리튬 다이아이소프로필아미드, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드, 포타슘 비스(트라이메틸실릴)-아미드, 또는 리튬 2,2,6,6,-테트라메틸피페리다이드), 알칼리 탄산염(예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 탄산세슘), 또는 수소화나트륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 소듐 아이소프로폭사이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 소듐 아이소프로폭사이드일 수 있다.

[0864] 제2 용매는 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 클로로벤젠, 또는 플루오로벤젠), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 극성 비양성자성 용매(예를 들어, 다이메틸설폭사이드, N-메틸-2-피롤리돈, 또는 설폴란), 알코올(예를 들어, 아이소프로판올, *tert*-부탄올, 또는 2-메틸부탄-2-올), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 또는 클로로벤젠), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 테트라하이드로푸란 및 톨루엔을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 테트라하이드로푸란 및 톨루엔일 수 있다.

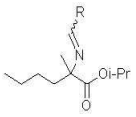
[0865] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민은 하기 화학식을 갖는다:

[0866] 

,

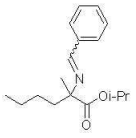
[0867] 상기 식에서, R은 페닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-페닐비닐, 2-(4-메틸페닐)비닐, 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)비닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민

은 하기 화학식을 갖는 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민일 수 있다:

[0868] 

,

[0869] 상기 식에서, R은 페닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-페닐비닐, 2-(4-메틸페닐)비닐, 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)비닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민은 아이소프로필 2-(벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트일 수 있다:

[0870] 

.

[0871] 완료 후의 제2 반응 혼합물은 제2 용매의 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬화 반응의 완료 후에, 아이소프로필 2-(벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트, 테트라하이드로푸란, 및 톨루엔을 포함하는 제2 반응 혼합물은 용매의 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[0872] 일반적으로, 알킬화 반응(즉, 단계 2a)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬화 반응의 반응 혼합물은 40℃ 내지 50℃의 온도에 있을 수 있다.

[0873] 단계 2b와 관련하여, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민, 제1 산, 제3 용매, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0874] 일부 실시 형태에서, 이민은 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이민은 아이소프로필 2-(벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이민은 아이소프로필 2-(벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트, 테트라하이드로푸란, 및 톨루엔을 포함하는 단계 2a로부터의 반응 혼합물일 수 있다.

[0875] 제1 산은 광산(예를 들어, 황산, 염산 또는 인산) 또는 유기산(예를 들어, 메탄설폰산, 푸마르산, 아세트산, 포름산, 또는 아스코르브산)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 황산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 황산의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 황산의 수용액일 수 있다.

[0876] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 이의 황산 염일 수 있다.

[0877] 제3 용매는 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 클로로벤젠, 또는 플루오로벤젠), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 극성 비양성자성 용매(예를 들어, 다이메틸설폭사이드, N-메틸-2-피롤리돈, 또는 설폴란), 알코올(예를 들어, 아이소프로판올, *tert*-부탄올, 또는 2-메틸부탄-2-올), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 또는 클로로벤젠), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 및 물을 포함한다. 그러한 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 2상 반응 혼합물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 및 물일 수 있다.

[0878] 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 수용액 상태로 단리되고, 물의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 황산 염은 수용액 상태로 단리되고, 물의 정제 및 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[0879] 일반적으로, 가수분해 반응(즉, 단계 2b)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 가수분해 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[0880] 단계 2a 및 단계 2b는 원-포트(one-pot) 반응으로 수행될 수 있으며, 여기서는 완료 후의 제2 반응 혼합물을 제

1 산의 수용액으로 직접 처리하여 제3 반응 혼합물을 형성할 수 있다.

[0881] 단계 2c와 관련하여, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 제3 염기, 제4 용매, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0882] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 이의 황산 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 이의 황산 염의 수용액일 수 있다.

[0883] 제3 염기는 무기 염기(예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산나트륨, 또는 삼염기성 인산칼륨) 또는 유기 염기(예를 들어, 소듐 아세테이트, 포타슘 아세테이트, 소듐 메톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 또는 포타슘 *tert*-부톡사이드)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수산화나트륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 염기는 수산화나트륨의 수용액일 수 있다.

[0884] 제4 용매는 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 트라이플루오로톨루엔); 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 중화 반응(즉, 단계 2c)은 추출에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0885] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 제4 용매 중 용액으로서 단리될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 2-메틸테트라하이드로푸란 중 용액으로서 단리되고, 용매의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[0886] 일반적으로, 중화 반응(즉, 단계 2c)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 40℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 중화 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[0887] 단계 3과 관련하여, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트, 제2 산, 제5 용매, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0888] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 2-메틸테트라하이드로푸란 중 이의 용액일 수 있다.

[0889] 제2 산은 인산, 황산, 4-니트로벤조산, 푸마르산, 석신산, 또는 타르타르산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 인산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 인산의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 인산의 수용액일 수 있다.

[0890] 제5 용매는 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 케톤(예를 들어, 아세톤 또는 메틸 아이소부틸 케톤), 알코올(예를 들어, 에탄올 또는 아이소프로판올), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 탄화수소(예를 들어, *n*-헵탄, 헥산, 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란 및 물일 수 있다.

[0891] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염은 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염은 이의 포스페이트 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 포스페이트 염은 정제 없이 직접 사용될 수 있다.

[0892] 일반적으로, 염 형성 반응(즉, 단계 3)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 40℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염 형성의 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[0893] 단계 4와 관련하여, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염, 효소, 제4 염기, 제6 용매, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트 또는 이의 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0894] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염은 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제2 염은 이의 포스페이트 염일 수 있다.

[0895] 단계 4)의 효소는 세린 엔도펩티다제 서브틸리신 A(예를 들어, Alcalase® 또는 이의 다른 제형), 또는 다른 프로테아제 및 가수분해효소(예를 들어, 아스페르길루스 오리자이(*Aspergillus oryzae*) 유래 프로테아제, 아스페르길루스 니게르(*Aspergillus niger*) 유래 아마노 리가제 A, 또는 칸디다 리폴리티카(*Candida lipolytica*) 유래 리파제)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 효소는 세린 엔도펩티다제 서브틸리신 A를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 효소는 Alcalase®를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 효소는 세린 엔도펩티다제 서브틸리신 A일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 효소는 Alcalase®일 수 있다.

[0896] 제4 염기는 무기 염기(예를 들어, 삼염기성 인산나트륨, 삼염기성 인산칼륨, 이염기성 인산나트륨, 이염기성 인산칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 또는 중탄산칼륨) 또는 유기 염기(예를 들어, 소듐 아세테이트 또는 포타슘 아세테이트)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 염기는 삼염기성 인산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 염기는 삼염기성 인산칼륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 염기는 삼염기성 인산칼륨의 수용액일 수 있다.

[0897] 제6 용매는 물과 수혼화성 유기 공용매(예를 들어, 아세톤, 다이메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 또는 *tert*-부탄올)의 혼합물, 물과 수불혼화성 유기 공용매(예를 들어, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 에틸 아세테이트, 또는 메틸 아이소부틸 케톤)의 혼합물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 아세톤 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 아세톤 및 물일 수 있다.

[0898] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 제6 반응 혼합물에 사용될 수 있는 수불혼화성 유기 공용매의 용액 상태로 단리될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 용액으로서 단리되고, 용매의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[0899] 일반적으로, 효소적 분할 반응(즉, 단계 4)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 50℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 효소적 분할 반응의 반응 혼합물은 30℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다.

[0900] 단계 5와 관련하여, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트 또는 이의 염, BOC 보호 시약, 제7 용매, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0901] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 이의 용액일 수 있다.

[0902] 일부 실시 형태에서, BOC 보호 시약은 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트, 다이-*tert*-부틸-이미노다이카르복실레이트, 또는 *tert*-부틸 클로로포르메이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, BOC 보호 시약은 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, BOC 보호 시약은 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트일 수 있다.

[0903] 제7 용매는 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 케톤(예를 들어, 아세톤 또는 메틸 아이소부틸 케톤 등), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔 또는 자일렌), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제7 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제7 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르일 수 있다.

[0904] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트는 아이소프로필 (*R*)-

2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트는 제7 용매 중에 있는 상태로 단리될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트는 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 용액으로서 단리되고, 메틸 *tert*-부틸 에테르의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[0905] 일반적으로, BOC-보호 반응(즉, 단계 5)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 100℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, BOC-보호 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[0906] 단계 6과 관련하여, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트, 환원제, 촉진제, 제8 용매, *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트의 단리, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0907] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트는 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트는 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 이의 용액일 수 있다.

[0908] 환원제는 에스테르 기(예를 들어, 아이소프로필 에스테르)를 상응하는 $-CH_2OH$로 환원시킬 수 있는 임의의 적합한 환원제일 수 있다. 예를 들어, 환원제는 보로하이드라이드 시약(예를 들어, 붕수소화리튬, 붕수소화칼륨, 리튬트라이에틸보로하이드라이드, 또는 붕수소화나트륨/요오드), 알루미늄 하이드라이드 시약(예를 들어, 수소화알루미늄리튬 또는 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 붕수소화리튬을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 테트라하이드로푸란 중 붕수소화리튬의 용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 붕수소화리튬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 테트라하이드로푸란 중 붕수소화리튬의 용액일 수 있다.

[0909] 촉진제는 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 아이소프로판올, 또는 *tert*-부탄올)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 촉진제는 메탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 촉진제는 메탄올일 수 있다.

[0910] 제8 용매는 에테르(다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 또는 1,2-다이메톡시에탄 등), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔 또는 자일렌), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르 및 테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제8 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르 및 테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0911] *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트는 제8 용매 중에 있는 상태로 단리될 수 있다. 일부 실시 형태에서, *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트는 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 용액으로서 단리되고, 메틸 *tert*-부틸 에테르의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[0912] 일반적으로, 환원 반응(즉, 단계 6)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 60℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[0913] 단계 7과 관련하여, *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트, 제3 산, 제9 용매, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

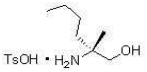
[0914] 일부 실시 형태에서, *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트는 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 이의 용액일 수 있다.

[0915] 제3 산은 설폰산(예를 들어, *p*-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 또는 벤젠설폰산), 광산(예를 들어, 염산 또는 황산), 또는 유기산(예를 들어, 트라이플루오로아세트산)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 산은 *p*-톨루엔설폰산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 산은 *p*-톨루엔설폰산일 수 있다.

[0916] 제9 용매는 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아이소프로판올, 또는 n-부탄올), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 또는 1,2 다이메톡시에탄), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔 또는 자일렌), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄), 케톤 용매(예를 들어, 아세톤 또는 메틸 아이소부틸 케톤), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 아이소프로판올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제9 용매는 아이소프로판올일 수 있다.

[0917] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 화학식 VIb의 화합물일 수 있다:

[0918] [화학식 VIb]

[0919] 

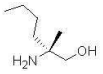
.

[0920] 일반적으로, BOC-탈보호 반응(즉, 단계 7)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 100℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, BOC-탈보호 반응의 반응 혼합물은 40℃ 내지 60℃의 온도에 있을 수 있다.

[0921] **2. (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조, 경로 2**

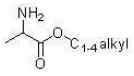
[0922] 일부 실시 형태에서, 상기 단계 3, 단계 4, 및 단계 5는 도 3b의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 8 및 단계 9로 대체되어 Boc-보호된 아이소프로필을 제공할 수 있다.

[0923] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조 방법을 제공하며,

[0924] 

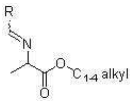
[0925] 상기 방법은

[0926] 1) C_{1-4} 알킬 알라니네이트 또는 이의 염, 알데하이드, 제1 염기, 건조제, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여:

[0927] 

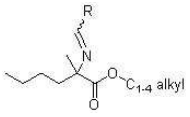
,

[0928] 하기 화학식을 갖는 C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민을 형성하는 단계:

[0929] 

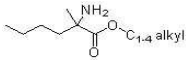
;

[0930] 2a) C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민, 친전자체, 제2 염기, 및 제2 용매를 포함하는 제2 혼합물을 형성하여 하기 화학식을 갖는 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민을 형성하는 단계:

[0931] 

;

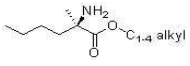
[0932] 2b) C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민, 제1 산 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염을 형성하는 단계:

[0933] 

;

[0934] 2c) C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염, 제3 염기, 제4 용매, 및 물을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트를 형성하는 단계;

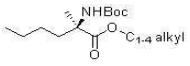
[0935] 8) C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트, 제-2 산, 및 제5 용매를 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성하여 C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염을 형성하는 단계;

[0936] 

;

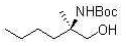
[0937] 9) C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, BOC-보호 시약, 제4 염기, 및 제6 용매를 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트를 형성하는

단계:

[0938] 

;

[0939] 6) C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트, 환원제, 촉진제, 및 제8 용매를 포함하는 제8 반응 혼합물을 형성하여 *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트를 형성하는 단계:

[0940] 

; 및

[0941] 7) *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트, 제3 산, 및 제9 용매를 포함하는 제9 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[0942] 상기 식에서, R은 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 아릴-CH=CH-일 수 있다.

[0943] 일부 실시 형태에서, 단계 1, 단계 2a, 단계 2b, 단계 2c, 단계 8 및 단계 9, 및 단계 6에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 단계 1, 단계 2a, 단계 2b, 단계 2c, 단계 8 및 단계 9, 및 단계 6에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 아이소프로필일 수 있다.

[0944] 단계 1, 단계 2a, 단계 2b, 단계 3c, 단계 6, 및 단계 7은 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염, 경로 1의 제조에 전술되어 있다.

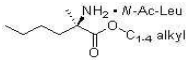
[0945] 단계 8과 관련하여, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트, 제2 산, 제5 용매, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0946] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 2-메틸테트라하이드로푸란 중 이의 용액일 수 있다.

[0947] 제2 산은 아미노산(예를 들어, *N*-아세틸-*L*-류신, *N*-아세틸-*L*-아스파르트산, 또는 *N*-아세틸-*L*-페닐알라닌), 타르타르산 또는 이의 유도체(예를 들어, 다이벤조일-*D*-타르타르산, 다이-*p*-톨루오일-*D*-타르타르산, *L*-만델산, 또는 *O*-아세틸-*D*-만델산)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 *N*-아세틸-*L*-류신을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 *N*-아세틸-*L*-류신일 수 있다.

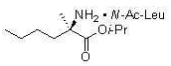
[0948] 제5 용매는 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 또는 1,2 다이메톡시에탄), 케톤(예를 들어, 아세톤 또는 메틸 아이소부틸 케톤), 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 또는 아이소프로판올), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 탄화수소 용매(예를 들어, 헥산, n-헵탄, 사이클로헥산, 또는 메틸사이클로헥산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0949] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 하기 화학식의 *N*-아세틸-*L*-류신 염일 수 있다:

[0950] 

.

[0951] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 하기 화학식의 *N*-아세틸-*L*-류신 염일 수 있다:

[0952] 

.

[0953] 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 정제 없이 후속 단계 9에서 직접 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 *N*-아세틸-*L*-류신 염은 정제 없이 후속

단계 9에서 직접 사용될 수 있다.

[0954] 일반적으로, 염 형성 반응 및 분할 반응(즉, 단계 8)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염 형성 및 분할 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 50℃의 온도에 있을 수 있다.

[0955] 단계 9와 관련하여, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, BOC-보호 시약, 제4 염기, 제6 용매, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0956] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 (R)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 *N*-아세틸-*L*-류신 염일 수 있다.

[0957] 일부 실시 형태에서, BOC 보호 시약은 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트, 다이-*tert*-부틸-이미노다이카르복실레이트, 또는 *tert*-부틸 클로로포르메이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, BOC 보호 시약은 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, BOC 보호 시약은 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트일 수 있다.

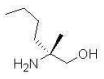
[0958] 제6 용매는 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 또는 1,2-다이메톡시에탄), 케톤(예를 들어, 아세톤 또는 메틸 아이소부틸 케톤), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔 또는 자일렌), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄), 알코올(예를 들어, 에탄올, n-부탄올, 또는 2 프로판올), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 물일 수 있다.

[0959] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트는 아이소프로필 (*R*)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트는 제5 용매 중에 있는 상태로 단리될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트는 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 용액으로서 단리되고, 메틸 *tert*-부틸 에테르의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[0960] 일반적으로, BOC-보호 반응(즉, 단계 9)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 100℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, BOC-보호 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

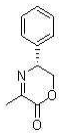
[0961] **3. (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조, 경로 3**

[0962] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조 방법을 제공하며,

[0963] 

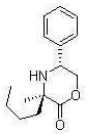
[0964] 상기 방법은

[0965] 10) (*R*)-2-아미노-2-페닐에탄-1-올 또는 이의 염, 기질, 탈수제 또는 첨가제, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-3-메틸-5-페닐-5,6-다이하이드로-2H-1,4-옥사진-2-온을 형성하는 단계:

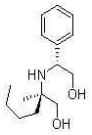
[0966] 

;

[0967] 11) (*R*)-3-메틸-5-페닐-5,6-다이하이드로-2H-1,4-옥사진-2-온, 루이스 산, 친핵체, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 (3*R*,5*R*)-3-부틸-3-메틸-5-페닐모르폴린-2-온을 형성하는 단계:

[0968]  ;

[0969] 12) (3*R*,5*R*)-3-부틸-3-메틸-5-페닐모르폴린-2-온, 환원제, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-(((*R*)-2-하이드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-메틸헥산-1-올을 형성하는 단계:

[0970]  ; 및

[0971] 13) (*R*)-2-(((*R*)-2-하이드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-메틸헥산-1-올, 수소 공급원, 촉매, 산, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염을 제공하는 단계를 포함한다.

[0972] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 도 4의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 10 내지 단계 13에 따라 제조될 수 있다.

[0973] 단계 10과 관련하여, 기질, 탈수제 또는 첨가제, 제1 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0974] 기질은 알킬 피루베이트(예를 들어, 메틸 피루베이트 또는 에틸 피루베이트), 피루브산, 또는 2,2-다이에톡시프로피온산 에틸 에스테르일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 기질은 에틸 피루베이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 기질은 에틸 피루베이트일 수 있다.

[0975] 탈수제 또는 첨가제는 유기산(예를 들어, 파라-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 메탄설폰산, 트라이플루오로메탄설폰산, 트라이플루오로아세트산, 또는 트라이클로로아세트산), 금속 할로겐화물(염화리튬, 염화마그네슘, 또는 염화아연), 황산마그네슘, 황산나트륨, 물의 공비 제거(예를 들어, 딘 스타크 트랩), 또는 4 Å 분자체일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 탈수제 또는 첨가제는 4 Å 분자체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 탈수제 또는 첨가제는 4 Å 분자체일 수 있다.

[0976] 제1 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 또는 메틸 *tert*-부틸 에테르), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 벤젠, 또는 자일렌), 탄화수소 용매(예를 들어, *n*-헵탄, 사이클로헥산, 또는 메틸사이클로헥산), 알코올 용매(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-부탄올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 또는 헥사플루오로-아이소프로판올), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 또는 클로로포름), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2,2,2-트라이플루오로에탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2,2,2-트라이플루오로에탄올일 수 있다.

[0977] 일반적으로, 축합환화 반응(즉, 단계 10)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 110℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 축합환화 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 축합환화 반응의 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

[0978] 단계 11과 관련하여, 루이스 산, 친핵체, 제2 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0979] 루이스 산은 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트, 염화리튬, 염화아연, 사염화티타늄, 사염화규소, 염화알루미늄, 요오드화사마륨(II), 염화세륨(III), 또는 염화란탄(III) 염화리튬 착물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 루이스 산은 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 루이스 산은 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트일 수 있다.

[0980] 친핵체는 *n*-부틸마그네슘 클로라이드, *n*-부틸 리튬, 또는 *n*-부틸아연 브로마이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 친핵체는 *n*-부틸마그네슘 클로라이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 친핵체는 *n*-부틸마그네슘 클로라이드일 수 있다.

[0981] 제2 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 다이에틸 에테르), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔 또는 트라이플루오로톨루엔), 탄화수소 용매(*n*-헥산, *n*-헵탄, 사이클로헥산, 또는 메틸사이클로헥산), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 클로로벤젠), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 테트라하이드

로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0982] 일반적으로, 친핵성 부가 반응(즉, 단계 11)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -78℃ 내지 -40℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0983] 단계 12와 관련하여, 환원제, 제3 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0984] 환원제는 붕수소화리튬, 수소화알루미늄리튬, 수소화알루미늄, 소듐 비스(2-메톡시에톡시)알루미늄 하이드라이드, 테트라하이드로푸란 및 다이메틸 설파이드의 보란 착물, 리튬 트라이에틸보로하이드라이드, 붕수소화나트륨 염화알루미늄 착물, 리튬 9-보라타바이사이클로[3.3.1]노난, 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드, 리튬 트라이-*tert*-부톡시알루미늄 하이드라이드, 또는 붕수소화칼륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 붕수소화리튬을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 붕수소화리튬일 수 있다.

[0985] 제3 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 다이에틸 에테르), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 트라이플루오로톨루엔), 탄화수소 용매(예를 들어, *n*-헥산, *n*-헵탄, 또는 사이클로헥산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 테트라하이드로푸란일 수 있다.

[0986] 환원 반응 혼합물(즉, 단계 12)은 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 첨가제는 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, *n*-부탄올, 아이소프로판올, 또는 *tert*-부탄올)일 수 있다.

[0987] 일반적으로, 환원 반응(즉, 단계 12)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -40℃ 내지 50℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원 반응의 반응 혼합물은 0℃ 내지 20℃의 온도에 있을 수 있다.

[0988] 단계 13과 관련하여, 수소 공급원, 촉매, 산, 제4 용매, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[0989] 수소 공급원은 수소 가스, 포름산, 포름산암모늄, 사이클로헥센, 하이드라진, 또는 차아인산나트륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 수소 가스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 수소 공급원은 수소 가스일 수 있다.

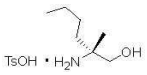
[0990] 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 또는 산화백금일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐일 수 있다.

[0991] 산은 설폰산(예를 들어, *p*-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 또는 벤젠설폰산), 광산(예를 들어, 염산 또는 황산), 또는 유기산(예를 들어, 트라이플루오로아세트산)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 *p*-톨루엔설폰산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 *p*-톨루엔설폰산일 수 있다.

[0992] 제4 용매는 알코올 용매(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 또는 아이소프로판올), 유기산 용매(예를 들어, 아세트산 또는 포름산), 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 또는 *tert*-부틸 메틸 에테르), 극성 비양성자성 용매(예를 들어, *N*-메틸-2-피롤리돈, *N*,*N*-다이메틸포름아미드, 또는 *N*,*N*-다이메틸아세트아미드), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 에탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 에탄올일 수 있다.

[0993] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 화학식 VIb의 화합물일 수 있다:

[0994] [화학식 VIb]

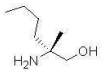
[0995] 

.

[0996] 일반적으로, 수소화 반응(즉, 단계 13)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 85℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수소화 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 수소화 반응의 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

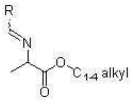
[0997] **4. (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조, 경로 4**

[0998] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조 방법을 제공하며,

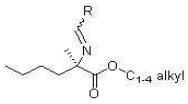
[0999] 

[1000] 상기 방법은

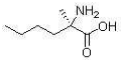
[1001] 1) 하기 화학식을 갖는 C_{1-4} 알킬 알라니네이트, 친전자체, 제1 염기, 제1 촉매, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여:

[1002] ,

[1003] 하기 화학식을 갖는 C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민을 형성하는 단계:

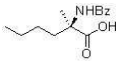
[1004] ;

[1005] 2a) C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민, 제1 산 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 조(crude) 제1 염을 형성하는 단계:

[1006] ;

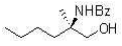
[1007] 2b) 제2 용매 중에서 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 조 제1 염을 분쇄(triturating)하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염을 제공하는 단계;

[1008] 3a) (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 벤질 클로라이드, 제2 염기, 제3 용매, 및 물을 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 하기 화학식을 갖는 (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산의 염을 형성하는 단계:

[1009] ;

[1010] 3b) (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산의 염, 제2 산, 제4 용매, 및 물을 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산을 형성하는 단계;

[1011] 4a) (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산, 제1 환원제, 및 제5 용매를 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성하여 하기 화학식을 갖는 (*R*)-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)벤즈아미드 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1012] ;

[1013] 4b) (*R*)-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)벤즈아미드 또는 이의 염, 제2 환원제, 제2 촉매, 제3 산, 및 제6 용매를 포함하는 제6 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[1014] 상기 식에서, R은 비치환 또는 치환된 아릴 또는 비치환 또는 치환된 아릴-CH=CH-일 수 있다.

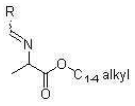
[1015] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 도 14의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 1 내지 단계 4에 따라 제조될 수 있다.

[1016] 일부 실시 형태에서, 단계 1에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 단계 1에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 아이소프로필을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 단계 1에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 아이소프로필일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 단계 1에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 *tert*-부틸을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 단계 1에서의 화학식들 또는 화합물들 중 어느 하나에서의 C_{1-4} 알킬은 *tert*-부틸일 수 있다.

[1017] 단계 1에서의 C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민은 본 명세서에, 예를 들어 섹션 F 아래의 섹션 1에, 그리고 실시예 8에 기재된 바와 같은 방법에 따라 제조될 수 있다.

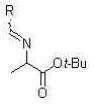
[1018] 단계 1과 관련하여, C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민, 친전자체, 제1 염기, 제1 촉매, 제1 용매, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1019] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민은 하기 화학식을 갖는다:

[1020] 

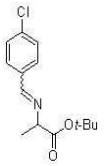
,

[1021] 상기 식에서, R은 페닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-페닐비닐, 2-(4-메틸페닐)비닐, 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)비닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 4-클로로페닐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알라니네이트의 이민은 하기 화학식을 갖는 *tert*-부틸 알라니네이트의 이민일 수 있다:

[1022] 

,

[1023] 상기 식에서, R은 페닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-페닐비닐, 2-(4-메틸페닐)비닐, 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)비닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 4-클로로페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, *tert*-부틸 알라니네이트의 이민은 *tert*-부틸 2-((4-클로로벤질리덴)아미노)프로파노에이트일 수 있다:

[1024] 

.

[1025] 일부 실시 형태에서, *tert*-부틸 알라니네이트의 이민은 톨루엔 중 *tert*-부틸 2-((4-클로로벤질리덴)아미노)프로파노에이트의 용액일 수 있다.

[1026] 일부 실시 형태에서, 친전자체는 *n*-부틸 브로마이드, *n*-부틸 요오다이드, *n*-부틸 메탄설포네이트, *n*-부틸 4-메틸벤젠설포네이트, 또는 *n*-부틸 설페이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 친전자체는 *n*-부틸 브로마이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 친전자체는 *n*-부틸 브로마이드일 수 있다.

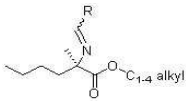
[1027] 제1 염기는 수산화물(예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화세슘, 수산화루비듐, 수산화바륨, 수산화칼슘, 또는 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드록사이드), 알콕사이드(예를 들어, 소듐 메톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 포타슘 *tert*-부톡사이드, 포타슘 아이소프로폭사이드, 또는 소듐 *tert*-펜톡사이드), 탄산염(예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산루비듐, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산스트론튬, 탄산바륨, 또는 탄산암모늄), 수소화물(예를 들어, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 수산화칼륨 및 탄산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 수산화칼륨 및 탄산칼륨일 수 있다.

[1028] 일부 실시 형태에서, 제1 촉매는 키랄 보조제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 촉매는 *N*-벤질신코니디늄클로라이드, *N*-벤질신코니디늄브로마이드, *N*-[4-(트라이플루오로메틸)벤질]신코니늄 브로마이드, *N*-(9-안트라세닐메틸)신코니늄 클로라이드, (11b*S*)-(+)-4,4-다이부틸-4,5-다이하이드로-2,6-비스(3,4,5-트라이플루오로페닐)-3*H*-다이나프트[2,1-*c*:1′,2′-*e*]아제피늄 브로마이드, (11b*S*)-4,4-다이부틸-4,5-다이하이드로-2,6-비스[3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐]-3*H*-다이나프토[2,1-*c*:1′,2′-*e*]포스페피늄 브로마이드, 또는 O-알릴-N-(9-안트라세닐메틸)신코니디늄브로마이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 촉매는 *N*-벤질신코늄 클로라이드(BCNC)를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 촉매는 *N*-벤질신코늄 클로라이드(BCNC)일 수 있다.

[1029] 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 다이부틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 염소화 용매(예를 들어, 다

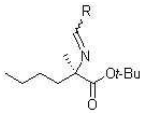
이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 또는 클로로벤젠), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 아니솔, 또는 트라이플루오로톨루엔), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 톨루엔을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 톨루엔일 수 있다.

[1030] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민은 하기 화학식을 갖는다:

[1031] 

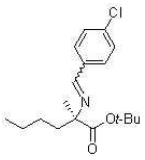
,

[1032] 상기 식에서, R은 페닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-페닐비닐, 2-(4-메틸페닐)비닐, 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)비닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 4-클로로페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민은 하기 화학식을 갖는 *tert*-부틸 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민일 수 있다:

[1033] 

,

[1034] 상기 식에서, R은 페닐, 2-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2-페닐비닐, 2-(4-메틸페닐)비닐, 2-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)비닐, 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 또는 4-메톡시페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R은 4-클로로페닐일 수 있다. 일부 실시 형태에서, *tert*-부틸 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민은 *tert*-부틸 (*R*)-2-(클로로벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트일 수 있다:

[1035] 

.

[1036] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민은 제1 용매의 제거 후에 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬화 반응의 완료 후에, *tert*-부틸 (*R*)-2-(클로로벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트는 제1 용매의 제거 후에 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[1037] 일부 실시 형태에서, 완료 후의 제1 반응 혼합물은 제1 용매의 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬화 반응의 완료 후에, *tert*-부틸 (*R*)-2-(클로로벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트 및 톨루엔을 포함하는 제2 반응 혼합물은 용매의 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[1038] 일반적으로, 알킬화 반응(즉, 단계 1)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -10℃ 내지 40℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬화 반응의 반응 혼합물은 0℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[1039] 일부 실시 형태에서, 단계 2는 단계 2a 및 단계 2b에 기재된 바와 같이 2개의 단계를 포함한다.

[1040] 일부 실시 형태에서, 단계 2a 및 단계 2b와 관련하여, C_{1-4} 알킬 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민, 제1 산, 제2 용매, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1041] 일부 실시 형태에서, 이민은 *tert*-부틸 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 이민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이민은 *tert*-부틸 (*R*)-2-(클로로벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 이민은 *tert*-부틸 (*R*)-2-(클로로벤질리덴아미노)-2-메틸헥사노에이트 및 톨루엔을 포함하는 단계 1로부터의 반응 혼합물일 수 있다.

[1042] 일부 실시 형태에서, 제1 산은 광산(예를 들어, 염산, 인산, 황산, 클로로황산, 또는 올레움), 유기산(예를 들어, 메탄설폰산, 푸마르산, 아세트산, 포름산, 또는 아스코르브산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 염산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 염산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 염산의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 산은 염산의 수용액일 수 있다.

[1043] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 이의 염산 염일 수 있다.

[1044] 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 방향족 용매(톨루엔, 자일렌, 또는 트라이플루오로톨루엔), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄), 알코올(예를 들어, 에탄올, 2-프로판올, 1-부탄올, *tert*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 또는 트라이플루오로에탄올), 탄화수소 용매(예를 들어, *n*-헵탄, 헥산, 사이클로헥산, 또는 메틸사이클로헥산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 2-프로판올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 2-프로판올일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 톨루엔 및 2-프로판올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 톨루엔 및 2-프로판올일 수 있다.

[1045] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 조 제1 염은 제2 용매로 분쇄하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염을 제공할 수 있다. 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 조 제1 염은 톨루엔으로 분쇄하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염을 제공할 수 있다. 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 조 염산 염은 톨루엔으로 분쇄하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염산 염을 제공할 수 있다. 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염산 염은 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[1046] 일반적으로, 가수분해 반응(즉, 단계 2a)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 가수분해 반응의 반응 혼합물은 50℃ 내지 70℃의 온도에 있을 수 있다. 일반적으로, 분쇄(즉, 단계 2b)는 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 10℃ 내지 40℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 분쇄는 실온에서 수행될 수 있다.

[1047] 일부 실시 형태에서, 단계 3은 단계 3a 및 단계 3b에 기재된 바와 같이 2개의 단계를 포함한다.

[1048] 일부 실시 형태에서, 단계 3a와 관련하여, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 제2 염기, 제3 용매, (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산의 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1049] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 이의 염산 염이다.

[1050] 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 수산화물(예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화세슘, 또는 테트라-*n*-부틸암모늄 하이드록사이드), 알콕사이드(예를 들어, 소듐 메톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 포타슘 *tert*-부톡사이드, 또는 소듐 *tert*-펜톡사이드), 탄산염(예를 들어, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨), 수소화물(예를 들어, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨), 아민(예를 들어, 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N,N'*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, *N*-메틸모르폴린, 피리딘, 2,6-루티딘, 콜리딘, 또는 4-다이메틸아미노피리딘), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 수산화나트륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 수산화나트륨의 수용액일 수 있다.

[1051] 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 다이부틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 또는 클로로벤젠), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 아니솔, 또는 트라이플루오로톨루엔), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 물일 수 있다.

[1052] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산의 염은 이의 나트륨 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산의 나트륨 염은 정제 없이 직접 사용될 수 있다.

[1053] 일반적으로, 보호 반응(즉, 단계 3a)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -10℃ 내지 50℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 보호 반응의 반응 혼합물은 0℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[1054] 일부 실시 형태에서, 단계 3b와 관련하여, (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산의 염, 제2 산, 제4 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1055] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산의 염은 이의 나트륨 염이다.

[1056] 일부 실시 형태에서, 제2 산은 광산 (염산, 브롬화수소산, 인산, 또는 황산), 유기산(예를 들어, 트라이클로로아세트산 또는 포름산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 수용액 상태일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 제2 산은 염산의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 염산의 수용액일 수 있다.

[1057] 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 다이부틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 또는 클로로벤젠), 방향족 용매(톨루엔, 자일렌, 아니솔, 또는 트라이플루오로톨루엔), 알코올(예를 들어, 2-프로판올, 2-부탄올, *tert*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 또는 헥사플루오로-2-프로판올), 케톤 (메틸 아이소부틸 케톤, 또는 메틸 에틸 케톤), 에스테르(예를 들어, 아이소프로필 아세테이트, 또는 *n*-부틸아세테이트), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 물일 수 있다.

[1058] 일반적으로, 산성화 반응(즉, 단계 3b)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -10℃ 내지 50℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산성화 반응의 반응 혼합물은 0℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[1059] 일부 실시 형태에서, 단계 4는 단계 4a 및 단계 4b에 기재된 바와 같이 2개의 단계를 포함한다.

[1060] 일부 실시 형태에서, 단계 4a와 관련하여, 제1 환원제, 제5 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1061] 일부 실시 형태에서, 제1 환원제는 에스테르 기(예를 들어, 아이소프로필 에스테르)를 상응하는 $-CH_2OH$로 환원시킬 수 있는 임의의 적합한 환원제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 환원제는 다이보란, 보란 테트라하이드로푸란 복합체, 보란 다이메틸 설파이드 복합체, 보란 도데실 메틸 설파이드 복합체, 보란 다이메틸아민 복합체, 보란 암모니아 복합체, 보란 피리딘 복합체, 보란 트라이메틸아민 복합체, 보란 *N,N*-다이에틸아닐린 복합체, 보란 모르폴린 복합체, 보란 메틸 6-모르폴리노헥실 설파이드 복합체, 보란 다이페닐포스핀 복합체, 붕수소화나트륨/삼불화붕소, 수소화알루미늄리튬, 수소화알루미늄, 또는 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 환원제는 보란 테트라하이드로푸란 복합체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 환원제는 보란 테트라하이드로푸란 복합체일 수 있다.

[1062] 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 다이에틸 에테르), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 트라이플루오로톨루엔), 탄화수소 용매(예를 들어, *n*-헥산, *n*-헵탄, 또는 사이클로헥산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 테트라하이드로푸란일 수 있다.

[1063] 일반적으로, 환원 반응(즉, 단계 4a)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -40℃ 내지 80℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원 반응의 반응 혼합물은 25℃ 내지 65℃의 온도에 있을 수 있다.

[1064] 일부 실시 형태에서, 단계 4b와 관련하여, 제2 환원제, 제2 촉매, 제3 산, 제6 용매, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1065] 일부 실시 형태에서, 제2 환원제는 수소 가스, 포름산, 포름산암모늄, 사이클로헥센, 하이드라진, 차아인산나트륨, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 환원제는 수소 가스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 환원제는 수소 가스일 수 있다.

[1066] 일부 실시 형태에서, 제2 촉매는 팔라듐 촉매일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐, 탄소 상의 팔라듐, 탄소 상의 백금, 또는 산화백금일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 촉매는 탄소 상의 수산화팔라듐일 수 있다.

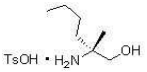
[1067] 일부 실시 형태에서, 제3 산은 설폰산(예를 들어, 파라-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 또는 벤젠설폰산), 광산(예를 들어, 염산 또는 황산), 유기산(예를 들어, 트라이플루오로아세트산)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 산은 파라-톨루엔설폰산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 산은 파라-톨루엔설폰산일 수 있다.

[1068] 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 다이부틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 또는 클로로벤젠), 방향족 용매(톨루엔, 자일렌, 아니솔, 또는 트라이플루오로톨루엔), 알코올(예를 들어, 에탄올, 2-프로판올, 2-부탄올, *tert*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 또는 헥사플루오로-2-프로판올), 케톤(예를 들어, 메틸 아이소부틸 케톤, 또는 메틸 에틸 케톤), 에스테르(예를 들어, 아이소프로필 아세테이트 또는 *n*-부틸아세테이트), 또는 이들의 조합일 수 있다.

일부 실시 형태에서, 제6 용매는 에탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제6 용매는 에탄올일 수 있다.

[1069] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 화학식 VIb의 화합물일 수 있다:

[1070] [화학식 VIb]

[1071] 

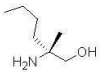
.

[1072] 일반적으로, Bz-탈보호 반응(즉, 단계 4b)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 85℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, Bz-탈보호 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다.

[1073] 대안적으로, 일부 실시 형태에서, 단계 4b의 Bz-탈보호 반응은 브롬과 함께 과요오드산나트륨 또는 납 테트라아세테이트를 사용하여 달성될 수 있다.

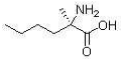
[1074] **5. (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조, 경로 5**

[1075] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조 방법을 제공하며,

[1076] 

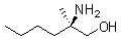
[1077] 상기 방법은

[1078] 1) (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 환원제, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여:

[1079] 

,

[1080] 하기 화학식을 갖는 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올을 형성하는 단계:

[1081] 

;

[1082] 2) (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올, 산, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염을 제공하는 단계를 포함한다.

[1083] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 도 15의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 1 및 단계 2에 따라 제조될 수 있다.

[1084] 일부 실시 형태에서, 단계 1과 관련하여, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염, 환원제, 제1 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1085] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제1 염은 이의 염산 염이다.

[1086] 일부 실시 형태에서, 환원제는 에스테르 기(예를 들어, 아이소프로필 에스테르)를 상응하는 $-CH_2OH$로 환원시킬 수 있는 임의의 적합한 환원제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 다이보란, 보란 다이메틸 설파이드 복합체, 보란 도데실 메틸 설파이드 복합체, 보란 다이메틸아민 복합체, 보란 암모니아 복합체, 보란 피리딘 복합체, 보란 트라이메틸 아민 복합체, 보란 *N,N*-다이에틸아닐린 복합체, 보란 모르폴린 복합체, 보란 메틸 6-모르폴리노헥실 설파이드 복합체, 붕수소화나트륨/삼불화붕소, 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드, 또는 수소화알루미늄리튬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 수소화알루미늄리튬을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환원제는 수소화알루미늄리튬일 수 있다.

[1087] 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 다이에틸 에테르), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 트라이플루오로톨루엔), 탄화수소 용매(예를 들어, *n*-헥산, *n*-헵탄, 또는 사이클로헥산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 테트라하이드로푸란일 수 있다.

[1088] 일반적으로, 환원 반응(즉, 단계 1)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 40℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환원 반응의 반응 혼합물은 10℃ 내지 20℃의 온도에 있을 수 있다.

[1089] 일부 실시 형태에서, 단계 2와 관련하여, 산, 제2 용매, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염, 및 반응 온도는

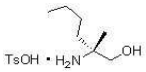
본 명세서에 기재되어 있다.

[1090] 일부 실시 형태에서, 산은 설폰산(예를 들어, 파라-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 또는 벤젠설폰산), 광산(예를 들어, 염산 또는 황산), 유기산(예를 들어, 트라이플루오로아세트산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 파라-톨루엔설폰산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 파라-톨루엔설폰산일 수 있다.

[1091] 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 알코올 (메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 또는 *n*-부탄올), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 또는 1,2-다이메톡시에탄), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 플루오로벤젠, 또는 트라이플루오로톨루엔), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄), 케톤(예를 들어, 아세톤 또는 메틸 아이소부틸 케톤), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 에탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 에탄올일 수 있다.

[1092] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 화학식 VIb의 화합물일 수 있다:

[1093] [화학식 VIb]

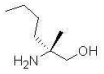
[1094] 

.

[1095] 일반적으로, 산성화 반응(즉, 단계 2)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 100℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산성화 반응의 반응 혼합물은 15℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

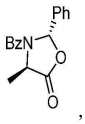
[1096] **6. (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조, 경로 6**

[1097] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염의 제조 방법을 제공하며,

[1098] 

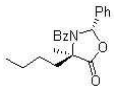
[1099] 상기 방법은

[1100] 1) 하기 화학식을 갖는 (*2S,4R*)-3-벤조일-4-메틸-2-페닐옥사졸리딘-5-온 또는 이의 염, 친전자체, 염기, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여:

[1101] 

,

[1102] 하기 화학식을 갖는 (2S,4R)-3-벤조일-4-부틸-4-메틸-2-페닐옥사졸리딘-5-온 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1103] 

;

[1104] 및

[1105] 2) (2S,4R)-3-벤조일-4-부틸-4-메틸-2-페닐옥사졸리딘-5-온 또는 이의 염, 산, 및 선택적인 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염을 형성하는 단계를 포함한다.

[1106] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 도 16의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 1 및 단계 2에 따라 제조될 수 있다.

[1107] 일부 실시 형태에서, 단계 1과 관련하여, 친전자체, 염기, 제1 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1108] 일부 실시 형태에서, 친전자체는 *n*-부틸 브로마이드, *n*-부틸 요오다이드, *n*-부틸 메탄설포네이트, *n*-부틸 4-메틸벤젠설포네이트, 또는 *n*-부틸 설페이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 친전자체는 *n*-부틸 요오다이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 친전자체는 *n*-부틸 요오다이드일 수 있다.

[1109] 일부 실시 형태에서, 염기는 리튬 다이아이소프로필아미드, 리튬 다이에틸아미드, 리튬 다이사이클로헥실아미드, 리튬 다이메틸아미드, 리튬 2,2,6,6, -테트라메틸피페리다이드, 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드, 소듐 비스(트라이메틸실릴)아미드, 포타슘 비스(트라이메틸실릴)아미드), 또는 수소화나트륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염기는 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 염기는 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드일 수 있다.

[1110] 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 클로로벤젠, 플루오로벤젠, 또는 트라이플루오로톨루엔), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 또는 클로로벤젠), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 테트라하이드로푸란일 수 있다.

[1111] 일반적으로, 알킬화 반응(즉, 단계 1)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -100℃ 내지 0℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 알킬화 반응의 반응 혼합물은 -78℃ 내지 -50℃의 온도에 있을 수 있다.

[1112] 일부 실시 형태에서, 단계 1의 알킬화 반응은 또한 첨가제를 포함할 수 있다. 적합한 첨가제는 헥사메틸포스포르아미드, 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미디논, 및 1,3-다이메틸-2-이미다졸리디논을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

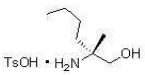
[1113] 일부 실시 형태에서, 단계 2와 관련하여, 산, 제2 용매, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1114] 일부 실시 형태에서, 산은 광산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 또는 인산), 설폰산(예를 들어, 파라-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 또는 벤젠설폰산), 유기산(예를 들어, 트라이플루오로아세트산)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 염산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 염산의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 염산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 염산의 수용액일 수 있다.

[1115] 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 부재한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는, 존재하는 경우, 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 또는 2-프로판올), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 또는 1,2-다이메톡시에탄), 방향족 용매(톨루엔, 자일렌, 플루오로벤젠, 또는 트라이플루오로톨루엔), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 1,2-다이클로로에탄), 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 물일 수 있다.

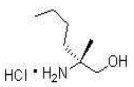
[1116] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 화학식 VIb의 화합물일 수 있다:

[1117] [화학식 VIb]

[1118] 

.

[1119] 일부 실시 형태에서, (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올의 염은 하기 화학식의 화합물일 수 있다:

[1120] 

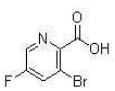
.

[1121] 일반적으로, 가수분해 반응(즉, 단계 2)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 0℃ 내지 120℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 가수분해 반응의 반응 혼합물은 60℃ 내지 100℃의 온도에 있을 수 있다.

[1122] **7. 화학식 VIIIb의 화합물의 제조, 경로 1**

[1123] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[1124] [화학식 VIIIb]

[1125] 

[1126] 상기 방법은

[1127] 14) 2,3-다이브로모-5-플루오로피리딘 또는 이의 염, 제1 요오드화 시약, 첨가제, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1128]  ;

[1129] 또는

[1130] 17) 2,3-다이브로모-5-플루오로피리딘 또는 이의 염, 제2 요오드화 시약, 촉매, 제1 리간드, 및 제2 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘 또는 이의 염을 형성하는 단계;

[1131] 15) 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘 또는 이의 염, 시안화 시약, 제2 리간드, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 3-브로모-5-플루오로피콜리노니트릴 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1132]  ;

[1133] 및

[1134] 16) 3-브로모-5-플루오로피콜리노니트릴 또는 이의 염, 산, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염을 제공하거나, 또는

[1135] 3-브로모-5-플루오로피콜리노니트릴 또는 이의 염, 효소, 및 제5 용매를 포함하는 제5 반응 혼합물을 형성하여 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염을 제공하는 단계를 포함한다.

[1136] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물은 도 5a의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 14 내지 단계 16에 따라 제조될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물은 도 5b의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 17에 따라 그리고 도 5a의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 15 및 단계 16에 따라 제조될 수 있다.

[1137] 단계 14와 관련하여, 제1 요오드화 시약, 첨가제, 제1 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1138] 제1 요오드화 시약은 요오드화나트륨, 요오드화리튬, 요오드화칼륨, 요오드화세슘, 요오드화아연, 요오드화마그네슘, 요오드화구리(I), 요오드화수소산, 트라이메틸실릴 요오다이드, 또는 요오드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 요오드화 시약은 요오드화나트륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 요오드화 시약은 요오드화나트륨일 수 있다.

[1139] 첨가제는 물, 트라이메틸실릴 클로라이드, 암모늄 염(예를 들어, 테트라-*n*-부틸암모늄 요오다이드), 2,6-다이-*tert*-부틸피리딘, 2,6-다이-*tert*-부틸-4-메틸페놀, 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트, 유기산(예를 들어, 아세트산, 포름산, 트라이클로로아세트산, 트라이플루오로아세트산, 트라이플루오로메탄설폰산, 또는 메탄설폰산), 광산(예를 들어, 염산 또는 황산), 탈수제(예를 들어, 비스(트라이메틸실릴)아세트아미드, 아세틸 클로라이드, 또는 트라이에틸 오르토포르메이트), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 첨가제는 트라이메틸실릴 클로라이드 및 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 첨가제는 트라이메틸실릴 클로라이드 및 물일 수 있다.

[1140] 제1 용매는 에스테르(예를 들어, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트), 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2 메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 또는 메틸 *tert*-부틸 에테르), 극성 비양성자성 용매(예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 벤조니트릴, *N*,*N* 다이메틸포름아미드, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드, *N*-메틸-2-피롤리돈, 또는 설폴란), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 벤젠, 또는 자일렌), 유기산 용매(예를 들어, 아세트산 또는 포름산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아세토니트릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 아세토니트릴일 수 있다.

[1141] 일반적으로, 할로겐 교환 반응(즉, 단계 14)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 110℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 할로겐 교환 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 할로겐 교환 반응의 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

[1142] 일부 실시 형태에서, 단계 14의 할로겐 교환 반응은 단계 17의 할로겐 교환 반응으로 대체될 수 있다. 단계 17과 관련하여, 제2 요오드화 시약, 촉매, 제1 리간드, 제2 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1143] 제2 요오드화 시약은 요오드화나트륨, 요오드화리튬, 요오드화칼륨, 요오드화세슘, 요오드화아연, 또는 요오드화마그네슘일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 요오드화 시약은 요오드화나트륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 요오드화 시약은 요오드화나트륨일 수 있다.

[1144] 촉매는 요오드화구리(I), 요오드화구리(II), 브롬화구리(I), 또는 브롬화구리(II)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 요오드화구리(I)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 요오드화구리(I)일 수 있다.

[1145] 제1 리간드는 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(DMCHDA), *N,N,N',N'*-테트라메틸에틸렌다이아민, 또는 *N,N'*-다이메틸에틸렌다이아민일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 리간드는 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민일 수 있다.

[1146] 제2 용매는 에테르(예를 들어, 1,4-다이옥산 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 알코올 용매(예를 들어, *n*-부탄올, 1-헥산올, 2-메틸부탄-2-올, 또는 아이소프로판올), 극성 비양성자성 용매(예를 들어, 벤조니트릴, *N,N*-다이메틸포름아미드, *N,N*-다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드, *N*-메틸-2-피롤리돈, 또는 설폴란), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 트라이플루오로톨루엔, 벤젠, 또는 자일렌), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 *n*-부탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 *n*-부탄올일 수 있다.

[1147] 일반적으로, 할로겐 교환 반응(즉, 단계 17)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 50℃ 내지 150℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 가수분해 반응의 반응 혼합물은 80℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다.

[1148] 단계 15와 관련하여, 시안화 시약, 제2 리간드, 제3 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1149] 시안화 시약은 시안화구리(I), 시안화나트륨, 시안화칼륨, 또는 트라이메틸실릴 시아나이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시안화 시약은 시안화구리(I)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 시안화 시약은 시안화구리(I)일 수 있다.

[1150] 제2 리간드는 부재하거나 존재할 수 있다. 제2 리간드가 존재하는 경우, 제2 리간드는 1,10-페난트롤린, 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린, 4,7-다이클로로-1,10-페난트롤린, 4,7-다이메톡시-1,10-페난트롤린, 트랜스-1,2-다이아미노사이클로헥산, *N,N'*-다이메틸-1,2-사이클로헥산다이아민, 4-다이메틸아미노피리딘, 8-하이드록시퀴놀린, 테트라메틸에틸렌다이아민, 1-프롤린, 1-부틸이미다졸, 또는 2-아이소부틸사이클로헥사논일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 리간드는 부재할 수 있다.

[1151] 제3 용매는 에스테르(예를 들어, 부틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 또는 아이소부틸 아세테이트,) 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 알코올 용매(예를 들어, *n*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 또는 아이소프로판올), 극성 비양성자성 용매(예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 벤조니트릴, *N,N*-다이메틸포름아미드, *N,N*-다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드, *N*-메틸-2-피롤리돈, 또는 설폴란), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 벤젠, 자일렌, 또는 트라이플루오로톨루엔), 염소화 용매(다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 또는 클로로포름), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 아세토니트릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 아세토니트릴일 수 있다.

[1152] 일반적으로, 시안화 반응(즉, 단계 15)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 120℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시안화 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 환류 온도의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시안화 반응의 반응 혼합물은 가열 환류될 수 있다.

[1153] 단계 16과 관련하여, 산, 제4 용매, 효소, 및 제5 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1154] 산은 황산, 인산, 염산, 브롬화수소산, 염소산, 과염소산, 질산, 트라이플루오로아세트산, 트라이플루오로메탄설폰산, 메탄설폰산, 또는 프탈산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 황산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 황산일 수 있다.

[1155] 제4 용매는 물, 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 또는 아이소프로판올), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 물을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제4 용매는 물일 수 있다.

[1156] 단계 16에서의 산에 의한 가수분해 반응은 효소적 가수분해 반응으로 대체될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 효소는 니트릴라제 효소를 포함한다. 효소적 가수분해 반응은 유기 공용매의 첨가 하에서 그리고 이의 첨가 없이

완충 수용액 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 완충 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 완충 수용액 및 유기 공용매를 포함한다. 유기 공용매는 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 또는 아이소프로판올)일 수 있다.

[1157] 일부 실시 형태에서, 효소는 니트릴라제 효소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 완충 수용액일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제5 용매는 완충 수용액 및 유기 공용매일 수 있다. 유기 공용매는 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 또는 아이소프로판올)일 수 있다.

[1158] 일반적으로, 가수분해 반응(즉, 단계 16)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 120℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 가수분해 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 100℃의 온도에 있을 수 있다.

[1159] **8. 화학식 VIIIb의 화합물의 제조, 경로 2**

[1160] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[1161] [화학식 VIIIb]

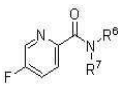
[1162]  ,

[1163] 상기 방법은

[1164] 18a) 5-플루오로피콜린산 또는 이의 염, 활성화제, 촉진제, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 5-플루오로피콜린산의 -C(O)OH 기를 활성화시키고, 그럼으로써 5-플루오로피콜린산 또는 이의 염의 활성화된 형태를 형성하는 단계;

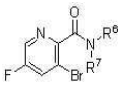
[1165] 18b) 5-플루오로피콜린산 또는 이의 염의 활성화된 형태, R^6R^7NH의 아민, 제1 염기, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1166] [화학식 XIII]

[1167]  ;

[1168] 19) 화학식 XIII의 화합물 또는 이의 염, 브롬화제, 제2 염기, 첨가제, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 화학식 XIIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1169] [화학식 XIIb]

[1170]  ;

[1171] 및

[1172] 20) 화학식 XIIb의 화합물 또는 이의 염, 산, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염을 제공하는 단계를 포함하며,

[1173] 상기 식에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이거나, R^6과 R^7은 결합하여, O 및 S로부터 선택되는 추가의 1개 또는 2개의 헤테로원자를 선택적으로 갖는 3원 내지 6원 *N*-연결 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[1174] 일부 실시 형태에서, 화학식 VIIIb의 화합물 또는 이의 염은 도 6의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 18 내지 단계 20에 따라 제조될 수 있다.

[1175] 단계 18은 단계 18a 및 단계 18b를 포함한다.

[1176] 단계 18a와 관련하여, 활성화제, 촉진제, 제1 용매, 5-플루오로피콜린산의 활성화된 형태, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다. 단계 18b와 관련하여, R^6R^7NH의 아민, 제1 염기, 제2 용매, 화학식 XIII의 화합물, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1177] 활성화제는 염소화제일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염소화제는 염화옥살릴, 염화티오닐, 옥시염화인(V), 오염화인(V), 또는 (클로로메틸렌)다이메틸이미늄 클로라이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성화제(또는 염소화제)는 염화옥살릴을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 5-플루오로피콜린산의 활성화된 형태는 5-플루오로피콜리노일 클로라이드일 수 있다.

[1178] 활성화제는 산 기(예를 들어, 5-플루오로피콜린산의 산 기)를 활성화시킴으로써, 아민(예를 들어, 단계 18b에서의 아민)과 반응하여 아미드 결합(예를 들어, 화학식 XIII의 아미드 기)을 형성할 수 있는 임의의 펩티드 커플링 시약일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 활성화제는 1,1'-카르보닐다이이미다졸 또는 아이소부틸 클로로포르메이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 5-플루오로피콜린산의 활성화된 형태는 (5-플루오로피리딘-2-일)(1H-이미다졸-1-일)메타논 또는 5-플루오로피콜린산 (아이소부틸 카르본산) 무수물일 수 있다.

[1179] 촉진제는 *N,N*-다이메틸포름아미드, *N,N*-다이메틸아세트아미드, 또는 다이클로로메틸렌-다이메틸이미늄 클로라이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 촉진제는 *N,N*-다이메틸포름아미드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 촉진제는 *N,N*-다이메틸포름아미드일 수 있다.

[1180] R^6R^7NH의 아민은 1차 아민(예를 들어, 에틸 아민, 아이소프로필아민, *tert*-부틸아민, 또는 사이클로헥실아민) 또는 2차 아민(예를 들어, 다이에틸 아민 또는 모르폴린)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6R^7NH의 아민은 *tert*-부틸아민일 수 있다.

[1181] 제1 염기는 부재하거나 존재할 수 있다. 염기가 존재하는 경우, 염기는 3차 아민(예를 들어, 트라이에틸아민, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민, *N*-메틸피롤리딘, 또는 *N*-메틸모르폴린), 방향족 아민 염기(예를 들어, 피리딘), 또는 무기 염기(예를 들어, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 또는 삼염기성 인산칼륨)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 부재할 수 있다.

[1182] 제1 및 제2 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 또는 1,4-다이옥산), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 클로로포름, 또는 1,2-다이클로로에탄 등), 방향족 용매(예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 또는 자일렌), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 제2 반응 혼합물(즉, 단계 18b)은 물을 추가로 포함하여 2상 반응을 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다. 제2 반응 혼합물(즉, 단계 18b)은 물을 추가로 포함하여 2상 반응을 가질 수 있다.

[1183] R^6R^7NH의 아민 또는 화학식 XIII의 화합물과 관련하여, R^6 및 R^7은 본 명세서에 정의되고 기재된 바와 같다.

[1184] 일부 실시 형태에서, R^6은 수소 또는 C_{1-4} 알킬일 수 있다. C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소 또는 에틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 에틸일 수 있다.

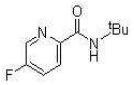
[1185] 일부 실시 형태에서, R^7은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *tert*-부틸일 수 있다. C_{3-6} 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 에틸, 아이소프로필, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 *tert*-부틸일 수 있다.

[1186] 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고; R^7은 C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고; R^7은 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고; R^7은 에틸, 아이소프로필, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고, R^7은 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 에틸일 수 있고; R^7은 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6 및 R^7은 각각 에틸일 수 있

다.

[1187] 일부 실시 형태에서, R^6과 R^7은 결합하여 *N*-연결 모르폴리닐을 형성할 수 있다.

[1188] 일부 실시 형태에서, 화학식 XIII의 화합물은 하기 화학식을 갖는 *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드 또는 이의 염일 수 있다:

[1189] 

.

[1190] 일부 실시 형태에서, *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드는 메틸사이클로헥산 중 용액으로서 단리되고, 메틸사이클로헥산의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드는 1,4-다이옥산 중 용액으로서 단리되고, 1,4-다이옥산의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드는 메틸 사이클로펜틸 에테르 중 용액으로서 단리되고, 메틸 사이클로펜틸 에테르의 정제 및/또는 제거 없이 후속 단계에서 직접 사용될 수 있다.

[1191] 일반적으로, 단계 18a 및 단계 18b의 반응은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 5℃ 내지 60℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 단계 18a 및 단계 18b 둘 모두의 반응 혼합물은 15℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[1192] 단계 19는 단계 19a 및 단계 19b를 포함한다. 단계 19a는 금속화(metalation) 단계를 포함하고, 단계 19b는 브롬화 단계를 포함한다.

[1193] 단계 19와 관련하여, 브롬화제, 제2 염기, 첨가제, 제3 용매, 화학식 XIIb의 화합물, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1194] 일부 실시 형태에서, 화학식 XIII의 화합물은 *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드 또는 이의 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드 또는 이의 염은 메틸사이클로헥산 중 이의 용액일 수 있다. 일부 실시 형태에서, *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드 또는 이의 염은 1,4-다이옥산 중 이의 용액일 수 있다. 일부 실시 형태에서, *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드 또는 이의 염은 메틸사이클로펜틸 에테르 중 이의 용액일 수 있다.

[1195] 브롬화제는 브롬, *N*-브로모석신이미드, 트라이페닐포스핀 다이브로마이드, 테트라부틸암모늄 트라이브로마이드, 트라이메틸페닐암모늄 트라이브로마이드, *N*-브로모아세트아미드, 피리디늄 트라이브로마이드, 다이브로모다이메틸하이단토인, 트라이브로모아이소시아누르산, *N*-브로모사카린, 또는 1,2-다이브로모-1,1,2,2-테트라클로로에탄일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 브롬화제는 브롬을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 브롬화제는 브롬일 수 있다.

[1196] 제2 염기는 금속 아미드 염기(예를 들어, 리튬 다이아이소프로필아미드, 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐마그네슘 클로라이드, 리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리다이드, 비스(2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐)마그네슘, 또는 다이-*n*-부틸리튬(2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐)마그네세이트), 알킬- 및 알케닐금속(*n*-부틸리튬, 아이소프로필마그네슘 클로라이드, 트라이-*n*-부틸리튬 마그네세이트, 다이-*n*-부틸마그네슘, 에틸 *n*-부틸마그네슘, 또는 다이-sec-부틸마그네슘)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염기는 다이-*n*-부틸마그네슘을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 염기는 다이-*n*-부틸마그네슘일 수 있다.

[1197] 첨가제는 부재하거나 존재할 수 있다. 첨가제가 존재하는 경우, 첨가제는 염화리튬, 염화란탄(III), *N,N′*-다이메틸프로필렌우레아, *N,N,N′,N′*-테트라메틸에틸렌다이아민, 또는 헥사메틸포스포르아미드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 첨가제는 부재할 수 있다.

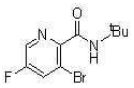
[1198] 제3 용매는 에테르(테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 메틸 사이클로펜틸 에테르, 또는 1,4-다이옥산), 비극성 용매(예를 들어, 사이클로헥산, 메틸사이클로헥산, 또는 *n*-헵탄), 방향족 용매(예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 또는 자일렌), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 또는 클로로벤젠), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 메틸사이클로헥산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 메틸사이클로헥산일 수 있다.

[1199] 화학식 XIIb의 화합물과 관련하여, R^6 및 R^7은 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있다(또한 섹션 IV, 화학식

XII의 화합물 참조). 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고; R^7은 에틸, 아이소프로필, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고, R^7은 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 에틸일 수 있고; R^7은 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6 및 R^7은 각각 에틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6과 R^7은 결합하여 *N*-연결 모르폴리닐을 형성할 수 있다.

[1200] 일부 실시 형태에서, 화학식 XIIb의 화합물은 화학식 XIIc의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1201] [화학식 XIIc]

[1202] 

[1203] 일반적으로, 브롬화 반응(즉, 단계 19)에서의 금속화 단계(즉, 단계 19a)는 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 실온 내지 환류 온도의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 브롬화 반응에서의 금속화 단계의 반응 혼합물은 30℃ 내지 80℃의 온도에 있을 수 있다. 일반적으로, 브롬화 반응(즉, 단계 19)에서의 브롬화 단계(즉, 단계 19b)는 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 -40℃ 내지 0℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 브롬화 반응에서의 브롬화 단계의 반응 혼합물은 -40℃ 내지 -15℃의 온도에 있을 수 있다.

[1204] 단계 20과 관련하여, 산, 제4 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1205] 산은 황산, 인산, 염산, 브롬화수소산, 염소산, 과염소산, 질산, 트라이플루오로아세트산, 트라이플루오로메탄설폰산, 메탄설폰산, 또는 프탈산일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 황산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 황산일 수 있다.

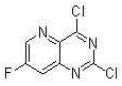
[1206] 제4 용매는 물일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용매는 물을 포함한다.

[1207] 일반적으로, 가수분해 반응(즉, 단계 20)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 100℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 가수분해 반응의 반응 혼합물은 50℃ 내지 100℃의 온도에 있을 수 있다.

[1208] **9. 화학식 XIb의 화합물의 제조, 경로 1**

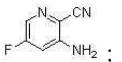
[1209] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XIb의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[1210] [화학식 XIb]

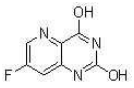
[1211] 

[1212] 상기 방법은

[1213] 21) 2-브로모-5-플루오로피리딘-3-아민 또는 이의 염, 시아나이드 공급원, 촉매, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1214]  ;

[1215] 22) 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴 또는 이의 염, 이산화탄소, 제1 염기, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1216]  ;

[1217] 및

[1218] 23) 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올, 염소화제, 제2 염기, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 화학식 XIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다.

[1219] 일부 실시 형태에서, 화학식 XIb의 화합물은 도 7a의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 21 내지 단계 23에 따

라 제조될 수 있다.

[1220] 단계 21과 관련하여, 시아나이드 공급원, 촉매, 제1 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1221] 시아나이드 공급원은 시안화아연, 페리시안화칼륨, 시안화구리(I), 시안화칼륨, 시안화나트륨, 트라이메틸실릴 시아나이드, 아세톤 시아노하이드린, 헥사메틸렌테트라민, 또는 에틸 시아노아세테이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시아나이드 공급원은 시안화아연을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 시아나이드 공급원은 시안화아연일 수 있다.

[1222] 촉매는 3차 포스핀 리간드를 갖거나 갖지 않는 팔라듐 촉매(예를 들어, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0), 팔라듐(II) 아세테이트, 염화팔라듐(II), 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드; 비스(아세토니트릴)팔라듐(II) 다이클로라이드, (1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 다이클로라이드, 팔라듐(π-신나밀) 클로라이드 이량체, 또는 (2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트), 다이아민 또는 아미노산 리간드를 갖거나 갖지 않는 구리(I) 촉매(예를 들어, 시안화구리(I), 요오드화구리(I), 브롬화구리(I), 또는 염화구리(I)), 또는 니켈(II) 촉매(예를 들어, (*N,N,N′N′*-테트라메틸에틸렌다이아민)NiCl(*o*-톨릴) 또는 트랜스-클로로-(2-나프틸)-비스(트라이페닐포스핀)니켈(II))일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 촉매는 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)일 수 있다.

[1223] 제1 용매는 극성 비양성자성 용매(예를 들어, *N,N*-다이메틸포름아미드, *N*-메틸-2-피롤리돈, 또는 *N*,N-다이메틸아세트아미드), 에테르(예를 들어, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,2-다이메톡시에탄), 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-부탄올, 또는 2 프로판올), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 아니솔), 또는 이들의 조합일 수 있다. 제1 용매는 물을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 *N,N*-다이메틸포름아미드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 *N,N*-다이메틸포름아미드일 수 있다.

[1224] 일반적으로, 시안화 반응(즉, 단계 21)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 40℃ 내지 140℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시안화 반응의 반응 혼합물은 80℃ 내지 110℃의 온도에 있을 수 있다.

[1225] 단계 22와 관련하여, 제1 염기, 제2 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1226] 제1 염기는 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU), 1,5-다이아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 테트라메틸구아니딘, 1,5,7-트라이아자바이사이클로[4.4.0]데크-5-엔(TBD), 7-메틸-1,5,7-트라이아자바이사이클로[4.4.0]데크-5-엔(MTBD), 또는 *tert*-부틸이미노-트라이(피롤리디노)포스포렌일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔일 수 있다.

[1227] 제2 용매는 극성 비양성자성 용매(예를 들어, *N,N*-다이메틸포름아미드, *N*-메틸-2-피롤리돈, *N,N*-다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드, 또는 설폴란), 방향족 아민 염기(예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 또는 콜리딘), 에테르(예를 들어, 1,4-다이옥산 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르), 염소화 용매(예를 들어, 1,2-다이클로로에탄 또는 클로로벤젠), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 트라이플루오로톨루엔 등), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 *N,N*-다이메틸포름아미드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 *N,N*-다이메틸포름아미드일 수 있다.

[1228] 일반적으로, 환화 반응(즉, 단계 22)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 40℃ 내지 150℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환화 반응의 반응 혼합물은 40℃ 내지 60℃의 온도에 있을 수 있다.

[1229] 단계 23과 관련하여, 염소화제, 제2 염기, 제3 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1230] 염소화제는 옥시염화인, 염화인(V), 또는 트라이페닐포스핀 다이클로라이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염소화제는 옥시염화인을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 염소화제는 옥시염화인일 수 있다.

[1231] 제2 염기는 존재하거나 부재할 수 있다. 제2 염기가 존재하는 경우, 제2 염기는 3차 아민(예를 들어, 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, *N,N*-다이아이소프로필에틸아민, 다이메틸아닐린, 또는 다이에틸아닐린), 또는 방향족 아민 염기(예를 들어, 피리딘, 2,6-루티딘, 또는 콜리딘)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 염기는 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민일 수

있다.

[1232] 제3 용매는 부재할 수 있고, 염소화 반응은 순수(neat) 옥시염화인 중에서 수행될 수 있다. 제3 용매가 존재하는 경우, 제3 용매는 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔 또는 자일렌), 방향족 아민 용매(예를 들어, 다이에틸아닐린), 염소화 용매(예를 들어, 클로로벤젠), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 톨루엔을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 톨루엔일 수 있다.

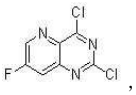
[1233] 일반적으로, 염소화 반응(즉, 단계 23)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 50℃ 내지 140℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염소화 반응의 반응 혼합물은 80℃ 내지 120℃의 온도에 있을 수 있다.

[1234] **10. 화학식 XIb의 화합물의 제조, 경로 2**

[1235] 일부 실시 형태에서, 상기 단계 22는 도 7b의 반응도식에 나타낸 바와 같이 단계 24 및 단계 25로 대체될 수 있다.

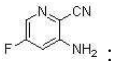
[1236] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XIb의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[1237] [화학식 XIb]

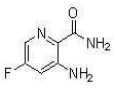
[1238] ,

[1239] 상기 방법은

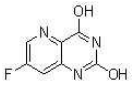
[1240] 21) 2-브로모-5-플루오로피리딘-3-아민 또는 이의 염, 시아나이드 공급원, 촉매, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1241] ;

[1242] 24) 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴 또는 이의 염, 산화제, 제1 염기, 및 제2 용매를 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 3-아미노-5-플루오로피콜린아미드 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1243] ;

[1244] 25) 3-아미노-5-플루오로피콜린아미드 또는 이의 염, 환화 시약, 및 제3 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[1245] ;

[1246] 및

[1247] 23) 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올 또는 이의 염, 염소화제, 제2 염기, 및 제4 용매를 포함하는 제4 반응 혼합물을 형성하여 화학식 XIb의 화합물 또는 이의 염을 형성하는 단계를 포함한다.

[1248] 단계 21 및 단계 23은 화학식 XIb의 화합물, 경로 1의 제조에 전술되어 있다.

[1249] 단계 24와 관련하여, 산화제, 제1 염기, 제2 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1250] 산화제는 과산화수소, 과산화수소 우레아 부가물, 과산화리튬, 벤조일 퍼옥사이드, 또는 *tert*-부틸 퍼옥사이드일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산화제는 과산화수소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산화제는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산화제는 과산화수소의 수용액일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산화제는 과산화수소일 수 있다.

[1251] 제1 염기는 알칼리 탄산염(예를 들어, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 또는 탄산세슘); 또는 알칼리 수산화물(예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 수산화암모늄)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산칼륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 염기는 탄산칼륨일 수 있다.

[1252] 제2 용매는 극성 비양성자성 용매(예를 들어, *N*-메틸-2-피롤리돈, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, 또는 다이메틸설

폭사이드), 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 또는 *tert*-부탄올), 1,4-다이옥산, 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 다이메틸설폭사이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 다이메틸설폭사이드일 수 있다.

[1253] 일반적으로, 산화 반응(즉, 단계 24)은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 120℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산화 반응의 반응 혼합물은 20℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다.

[1254] 단계 24의 산화 반응은 광산을 사용하는 가수분해 반응으로 대체될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴 또는 이의 염은 광산, 예를 들어 황산에 의한 가수분해를 거쳐서 3-아미노-5-플루오로피콜린아미드 또는 이의 염을 형성할 수 있다.

[1255] 단계 25와 관련하여, 환화 시약, 제3 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1256] 환화 시약은 트라이포스겐, 1,1'-카르보닐다이이미다졸, 포스겐, 다이포스겐, 다이페닐카르보네이트, 또는 시안화나트륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환화 시약은 트라이포스겐을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환화 시약은 트라이포스겐일 수 있다.

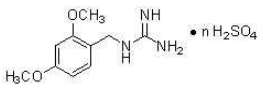
[1257] 제3 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산); 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔 또는 자일렌), 극성 비양성자성 용매(예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 또는 *n*-부틸니트릴), 유기산(예를 들어, 아세트산 또는 클로로아세트산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 1,4-다이옥산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제3 용매는 1,4-다이옥산일 수 있다.

[1258] 일반적으로, 단계 25의 환화 반응은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 150℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 환화 반응의 반응 혼합물은 90℃ 내지 110℃의 온도에 있을 수 있다.

[1259] **11. 화학식 IXa의 제조**

[1260] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XIa의 화합물의 제조 방법을 제공하며,

[1261] [화학식 IXa]

[1262] 

[1263] 상기 방법은 구아닐화 시약, (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민, 염기, 첨가제, 및 용매를 포함하는 구아닐화 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IXb의 화합물(여기서, n은 0 내지 1일 수 있음)을 형성하는 단계를 포함한다.

[1264] 구아닐화 시약은 티오우레아, 1*H*-피라졸-1-카르복스아미딘 하이드로클로라이드, 시안아미드, *N*,*N*-다이-*tert*-부틸옥시카르보닐-1*H*-피라졸-1-카르복스아미딘, *N*,*N*-다이-*tert*-부틸옥시카르보닐-티오우레아, *S*-C_{1-6} 알킬 아이소티오우레아(예를 들어, *S*-메틸아이소티오우레아, *S*-에틸아이소티오우레아, *S*-부틸아이소티오우레아, *S*-*tert*-부틸-아이소티오우레아, 또는 *S*-헥실아이소티오우레아), 또는 이의 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 구아닐화 시약은 *S*-C_{1-6} 알킬 아이소티오우레아를 포함한다. 실시 형태에서, 구아닐화 시약은 *S*-메틸아이소티오우레아를 포함한다. 실시 형태에서, 구아닐화 시약은 *S*-메틸아이소티오우레아 헤미설페이트를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 구아닐화 시약은 *S*-C_{1-6} 알킬 아이소티오우레아일 수 있다. 실시 형태에서, 구아닐화 시약은 *S*-메틸아이소티오우레아일 수 있다. 실시 형태에서, 구아닐화 시약은 *S*-메틸아이소티오우레아 헤미설페이트일 수 있다.

[1265] 염기는 부재하거나 존재할 수 있다. 염기가 존재하는 경우, 염기는 3차 아민(예를 들어, 트라이에틸아민, 트라이-*n*-부틸아민, 또는 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염기는 부재할 수 있다.

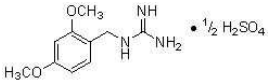
[1266] 첨가제는 부재하거나 존재할 수 있다. 첨가제가 존재하는 경우, 첨가제는 루이스 산(예를 들어, 트리스-다이메틸아미노-알루미늄 이량체 또는 스칸듐 트라이플레이트)일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 첨가제는 부재할 수 있다.

[1267] 용매는 에테르(예를 들어, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 또는 사이클로펜틸 메틸 에테르 등), 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, *n*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 또는 아이소프로판올), 물, 극성 비양성자성 용매(*N*-메틸-2-피롤리돈, *N*,*N*-다이메틸포름아미드, *N*,*N*-다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드, 또는 설폴란), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 클로로벤젠, 또는 클로로포름) 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 용매는 *N*-메틸-2-피롤리돈을 포함한다. 일부 실시 형

태에서, 용매는 *N*-메틸-2-피롤리돈일 수 있다.

[1268] 일부 실시 형태에서, 화학식 IXa의 화합물은 화학식 IXb의 화합물일 수 있다:

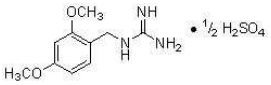
[1269] [화학식 IXb]

[1270] 

.

[1271] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XIb의 화합물의 제조 방법을 제공하며,

[1272] [화학식 IXb]

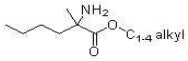
[1273] 

[1274] 상기 방법은 *S*-메틸아이소티오우레아 헤미설페이트, (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민, 및 *N*-메틸-2-피롤리돈을 포함하는 구아닐화 반응 혼합물을 형성하여 화학식 IXb의 화합물을 형성한다.

[1275] 일반적으로, 구아닐화 반응은 임의의 적합한 온도에서, 예를 들어 20℃ 내지 130℃의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 구아닐화 반응의 반응 혼합물은 50℃ 내지 110℃의 온도에 있을 수 있다.

[1276] **12. 2-아미노-2-메틸헥산니트릴을 통한 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제조**

[1277] 일부 실시 형태에서, 본 발명은 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며,

[1278] 

[1279] 상기 방법은

[1280] 1) 하기 화학식을 갖는 헥산-2-온, 시아나이드, 선택적으로 제1 산, 건조제, 선택적으로 첨가제, 및 제1 용매를 포함하는 제1 반응 혼합물을 형성하여:

[1281] 

,

[1282] 하기 화학식을 갖는 2-아미노-2-메틸헥산니트릴 또는 이의 염을 형성하는 단계:

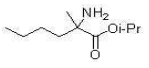
[1283] 

;

[1284] 2a) 2-아미노-2-메틸헥산니트릴 또는 이의 염, C_{1-4} 알킬 알코올, 제2 산, 및 물을 포함하는 제2 반응 혼합물을 형성하여 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염을 형성하는 단계; 및

[1285] 2b) C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염, 염기, 및 제2 용매를 포함하는 제3 반응 혼합물을 형성하여 중성 형태의 C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트를 형성하는 단계를 포함한다.

[1286] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 하기 화학식을 갖는 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트일 수 있다:

[1287] 

.

[1288] 일부 실시 형태에서, 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트는 도 13의 반응도식에 나타낸 바와 같은 단계들에 따라 제조될 수 있다.

[1289] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트 또는 이의 염에서의 C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트 또는 이의 염에서의 C_{1-4} 알킬은 아이소프로필일 수 있다.

[1290] 일부 실시 형태에서, 단계 1과 관련하여, 시아나이드, 제1 산, 건조제, 첨가제, 제1 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1291] 일부 실시 형태에서, 시아나이드는 시안화수소, 시안화나트륨, 시안화칼륨, 시안화암모늄, 트라이메틸실릴 시아나이드, *tert*-부틸다이메틸실릴 시아나이드, 헥사시아노철(III)산칼륨, 헥사시아노철(II)산칼륨, 페로시안화나트륨, 아세톤 시아노하이드린, 트라이페닐 아세토니트릴, 에틸 시아노포르메이트, 다이에틸 시아노포스페이트, 아세틸 시아나이드, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 시아나이드는 시안화나트륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 시아나이드는 시안화나트륨일 수 있다.

[1292] 일부 실시 형태에서, 제1 산은 부재한다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 제1 산을 추가로 포함한다. 제1 산은 염화암모늄, 파라-톨루엔설폰산, 옥살산, 포름산, 아세트산, 구아니딘 염산, 시아누르산, 염산, 황산, 인산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 산은 염화암모늄을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 산은 염화암모늄일 수 있다.

[1293] 일부 실시 형태에서, 건조제는 황산마그네슘, 황산나트륨, 트라이알킬 오르토포르메이트(예를 들어, 트라이메틸 오르토포르메이트), 물의 공비 제거(예를 들어, 딘 스타크 트랩), 또는 분자체일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 건조제는 황산마그네슘을 포함한다.

[1294] 일부 실시 형태에서, 첨가제는 부재한다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 첨가제를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 첨가제는 스칸듐(III) 트라이플라이트, 삼불화붕소 에테레이트, 요오드화아연, 아염소산리튬, 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트, 염화비스무트, 브롬화마그네슘, 염화루테늄(II), 또는 이들의 조합을 포함한 루이스 산일 수 있다.

[1295] 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 알코올(예를 들어, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 1-부탄올, *tert*-부탄올, 2-메틸부탄-2-올, 또는 트라이플루오로에탄올), 탄화수소 용매(예를 들어, *n*-헵탄, 헥산, 사이클로헥산, 또는 메틸사이클로헥산), 극성 비양성자성 용매(예를 들어, 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 또는 부티로니트릴), 유기산(예를 들어, 아세트산, 포름산, 또는 트라이플루오로아세트산), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄 또는 클로로벤젠), 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 니트로벤젠, 트라이플루오로톨루엔, 또는 플루오로벤젠), 물, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 메탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제1 용매는 메탄올일 수 있다.

[1296] 일반적으로, 제1 반응(즉, 단계 1)은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제1 반응 혼합물은 0℃ 내지 70℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제1 반응 혼합물은 0℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다.

[1297] 일부 실시 형태에서, 단계 2는 단계 2a 및 단계 2b에 기재된 바와 같이 2개의 단계를 포함한다.

[1298] 일부 실시 형태에서, 단계 2a와 관련하여, C_{1-4} 알킬 알코올, 제2 산, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1299] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알코올은 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올, 아이소프로판올, *n*-부탄올, *sec*-부탄올, 또는 *tert*-부탄올일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알코올은 메탄올을 포함한다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 알코올은 메탄올일 수 있다.

[1300] 일부 실시 형태에서, 제2 산은 광산(예를 들어, 황산, 염산, 인산, 클로로황산, 올레움, 플루오로황산, 또는 플루오로안티몬산), 유기산(예를 들어, 메탄설폰산 또는 트라이플산), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 황산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 산은 황산일 수 있다.

[1301] 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염은 황산 염, 염산 염, 인산 염, 클로로황산 염, 올레움 염, 플루오로황산 염, 플루오로안티몬산 염, 메탄설폰산 염, 또는 트라이플산 염일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염은 설페이트일 수 있다. 일부 실시 형태에서, C_{1-4} 알킬 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 염은 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트 설페이트일 수 있다.

[1302] 일반적으로, 제2 반응(즉, 단계 2a)은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제2 반응 혼합물은 50℃ 내지 150℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 반응 혼합물은 70℃ 내지 100℃의 온도에 있을 수 있다.

[1303] 일부 실시 형태에서, 단계 2b와 관련하여, 염기, 제2 용매, 및 반응 온도는 본 명세서에 기재되어 있다.

[1304] 일부 실시 형태에서, 염기는 무기 염기(예를 들어, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 삼염기성 인산나트륨, 또는 삼염기성 인산칼륨), 유기 염기(예를 들어, 소듐 아세테이트, 포타슘 아세테이트, 소듐 메톡사이드, 소듐 *tert*-부톡사이드, 또는 포타슘 *tert*-부톡사이드), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화나트륨을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화나트륨일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수용액 상태일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화나트륨의 수용액을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 염기는 수산화나트륨의 수용액일 수 있다.

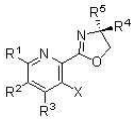
[1305] 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 방향족 용매(예를 들어, 톨루엔, 자일렌, 또는 트라이플루오로톨루엔), 에테르(예를 들어, 다이에틸 에테르, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 또는 1,4-다이옥산), 염소화 용매(예를 들어, 다이클로로메탄, 또는 1,2-다이클로로에탄), 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 제2 용매는 2-메틸테트라하이드로푸란일 수 있다.

[1306] 일반적으로, 제3 반응(즉, 단계 2b)은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 제3 반응 혼합물은 0℃ 내지 40℃의 온도에 있을 수 있다. 일부 실시 형태에서, 제3 반응 혼합물은 20℃ 내지 30℃의 온도에 있을 수 있다.

[1307] **IV. 화합물**

[1308] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

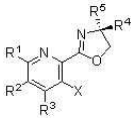
[1309] [화학식 III]

[1310] 

[1311] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있음).

[1312] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[1313] [화학식 III]

[1314] 

[1315] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있음).

[1316] 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있다. C_{1-3} 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 아이소프로필일 수 있다. C_{1-3} 알콕시는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소-프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은

각각 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 F일 수 있고, R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다.

[1317] 일부 실시 형태에서, R^4는 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있다.

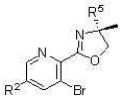
[1318] 일부 실시 형태에서, R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[1319] 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[1320] 일부 실시 형태에서, X는 F, Br, I, 또는 OTs일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 Br, I, 또는 OTs일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 Br일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 F일 수 있다.

[1321] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1322] [화학식 IIIa]

[1323] 

[1324] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[1325] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIa-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

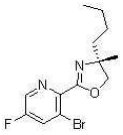
[1326] [화학식 IIIa-1]

[1327] 

[1328] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

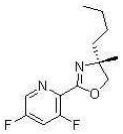
[1329] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1330] [화학식 IIIb]

[1331]  .

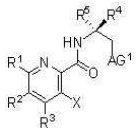
[1332] 일부 실시 형태에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIb-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1333] [화학식 IIIb-1]

[1334]  .

[1335] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[1336] [화학식 IV]

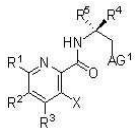


[1337]

[1338] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있고; AG^1은 Cl, Br, OSO_3H, OSO_3^-, OMs, OTs, 또는 OTf일 수 있음).

[1339] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[1340] [화학식 IV]



[1341]

[1342] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있고; AG^1은 Cl, Br, OMs, OTs, 또는 OTf일 수 있음).

[1343] 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있다. C_{1-3} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 아이소프로필일 수 있다. C_{1-3} 알콕시는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 F일 수 있고, R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다.

[1344] 일부 실시 형태에서, R^4는 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있다.

[1345] 일부 실시 형태에서, R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[1346] 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

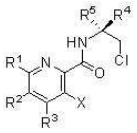
[1347] 일부 실시 형태에서, X는 F, Br, I, 또는 OTs일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 Br, I, 또는 OTs일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 Br일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 F일 수 있다.

[1348] 일부 실시 형태에서, AG^1은 Cl일 수 있다. 일부 실시 형태에서, AG^1은 Br일 수 있다. 일부 실시 형태에서, AG^1

은 OMs, OTs, 또는 OTf일 수 있다. 일부 실시 형태에서, AG^1은 OSO_3H 또는 OSO_3^-일 수 있다.

[1349] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IV-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

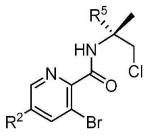
[1350] [화학식 IV-1]

[1351] 

[1352] (상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, 및 X는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[1353] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV-1의 화합물은 화학식 IVa-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

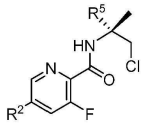
[1354] [화학식 IVa-1]

[1355] 

[1356] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[1357] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV-1의 화합물은 화학식 IVa-2의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

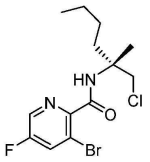
[1358] [화학식 IVa-2]

[1359] 

[1360] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

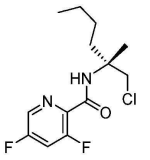
[1361] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV-1의 화합물은 화학식 IVb-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1362] [화학식 IVb-1]

[1363] .

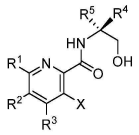
[1364] 일부 실시 형태에서, 화학식 IV-1의 화합물은 화학식 IVb-2의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1365] [화학식 IVb-2]

[1366] .

[1367] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

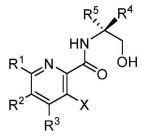
[1368] [화학식 V]

[1369] 

[1370] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 F, Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있음).

[1371] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[1372] [화학식 V]

[1373] 

[1374] (상기 식에서, R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^4는 수소 또는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있고; X는 Cl, Br, I, 또는 OTs일 수 있음).

[1375] 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있다. C_{1-3} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 아이소프로필일 수 있다. C_{1-3} 알콕시는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소-프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 F일 수 있고, R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다.

[1376] 일부 실시 형태에서, R^4는 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있다.

[1377] 일부 실시 형태에서, R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[1378] 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 C_{3-6} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, 아이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 아이소펜틸, 또는 헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^4는 메틸일 수 있고; R^5는 *n*-부틸일 수 있다.

[1379] 일부 실시 형태에서, X는 F, Br, I, 또는 OTs일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 Br, I, 또는 OTs일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 Br일 수 있다. 일부 실시 형태에서, X는 F일 수 있다.

[1380] 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 하기가 아니다:

[1381] 3-브로모-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드,

[1382] 3-브로모-N-(1-하이드록시-3,3-다이메틸부탄-2-일)피콜린아미드,

[1383] 3-브로모-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드,

[1384] 3-브로모-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드,

[1385] 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드,

[1386] 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드,

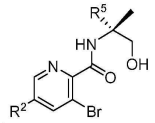
[1387] 3,4,5-트라이클로로-N-(1-하이드록시-3-메틸부탄-2-일)피콜린아미드,

[1388] 3,6-다이클로로-N-(1-하이드록시-4,4-다이메틸펜탄-2-일)피콜린아미드, 또는

[1389] 3,4,5-트라이클로로-N-(1-하이드록시-4-메틸펜탄-2-일)피콜린아미드.

[1390] 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Va의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

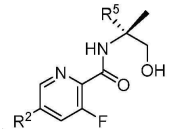
[1391] [화학식 Va]

[1392] 

[1393] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

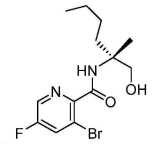
[1394] 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Va-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1395] [화학식 Va-1]

[1396] 

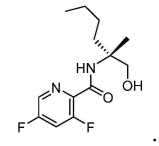
[1397] (상기 식에서, R^2 및 R^5는 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Vb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1398] [화학식 Vb]

[1399] .

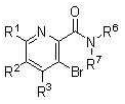
[1400] 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Vb-1의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1401] [화학식 Vb-1]

[1402] .

[1403] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 XII의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[1404] [화학식 XII]

[1405] 

[1406] (상기 식에서,

[1407] R^1, R^2, 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

[1408] R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이거나, 또는

[1409] R^6과 R^7은 결합하여, 선택적으로 O 및 S로부터 선택되는 추가의 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 6원 *N*-연결된 헤테로사이클로알킬을 형성하되,

[1410] 단, R^1, R^2, 및 R^3 중 적어도 하나는 F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있음).

[1411] 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시일 수 있다. C_{1-3} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 또는 아이소프로필일 수 있다. C_{1-3} 알콕시는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 독립적으로 수소, F, Cl, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^2는 Cl, F, CN, CF_3, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, 또는 아이소프로폭시일 수 있고; R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있고, R^2는 F일 수 있다.

[1412] 일부 실시 형태에서, R^6은 수소 또는 C_{1-4} 알킬일 수 있다. C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소 또는 에틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 에틸일 수 있다.

[1413] 일부 실시 형태에서, R^7은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 또는 *tert*-부틸일 수 있다. C_{3-6} 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 에틸, 아이소프로필, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^7은 *tert*-부틸일 수 있다.

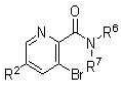
[1414] 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고; R^7은 C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-6} 사이클로알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고; R^7은 에틸, *n*-프로필, 아이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고; R^7은 에틸, 아이소프로필, *tert*-부틸, 또는 사이클로헥실일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 수소일 수 있고, R^7은 *tert*-부틸일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6은 에틸일 수 있고; R^7은 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 일부 실시 형태에서, R^6 및 R^7은 각각 에틸일 수 있다.

[1415] 일부 실시 형태에서, R^6과 R^7은 결합하여 *N*-연결 모르폴리닐을 형성할 수 있다.

[1416] 일부 실시 형태에서, R^1 및 R^3은 각각 수소일 수 있고; R^2는 F일 수 있고; R^6은 수소일 수 있고; R^7은 *tert*-부틸일 수 있다.

[1417] 일부 실시 형태에서, 화학식 XII의 화합물은 화학식 XIIa의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

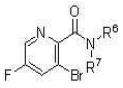
[1418] [화학식 XIIa]

[1419] 

[1420] (상기 식에서, R^2, R^6, 및 R^7은 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

[1421] 일부 실시 형태에서, 화학식 XII의 화합물은 화학식 XIIb의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

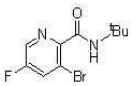
[1422] [화학식 XIIb]

[1423] 

[1424] (상기 식에서, R^6 및 R^7은 본 명세서에 정의되어 있고 기재되어 있음).

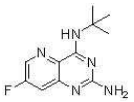
[1425] 일부 실시 형태에서, 화학식 XII의 화합물은 화학식 XIIc의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1426] [화학식 XIIc]

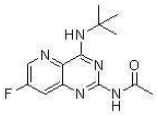
[1427] .

[1428] 일부 실시 형태에서, 화학식 XII의 화합물은 3-브로모-*N*-(*tert*-부틸)피콜린아미드 또는 3,5-다이브로모-*N*-(*tert*-부틸)피콜린아미드가 아니다.

[1429] 일부 실시 형태에서, 화학식 XVIII의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

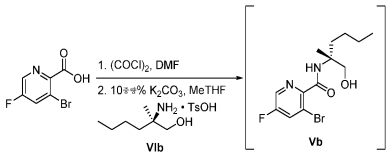
[1430] .

[1431] 일부 실시 형태에서, 화학식 XVIII의 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 염일 수 있다:

[1432] .

[1433] **V. 실시예**

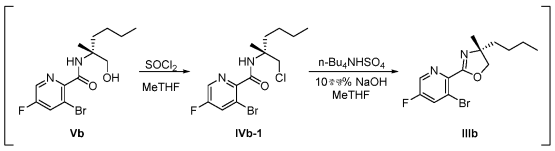
[1434] **실시예 1: (*R*)-3-브로모-5-플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드(화학식 Vb의 화합물)의 제조**

[1435] 

[1436] 염화옥살릴(1.1 당량)을 2-메틸테트라하이드로푸란(10 부피) 중 3-브로모-5-플루오로피콜린산(계수 인자(scaling factor), 1.00 당량) 및 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(0.1 당량)가 담긴 반응 베셀(reaction vessel)에 약 15분에 걸쳐 투입하였다. 혼합물을 약 20℃에서 에이징(aging)하였다. 산 클로라이드 혼합물을 물(10 부피) 중 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 4-메틸벤젠설포네이트 염(1.0 당량) 및 탄산칼륨(3.0 당량)이 담긴 제2 반응기에 대략 30분에 걸쳐 옮겼다. 반응 혼합물을 약 20℃에서 에이징하였다. 교반을 정지하고, 상들이 분리되게 하였다. 수성 층을 배출하고, 유기물을 물(5 부피)로 세척하였다. 최종 유기 층을 공비 건조시키고, 2-메틸테트라하이드로푸란을 첨가함으로써 부피를 약 10 부피로 조정하였다. 이어서, 화학식 Vb의 화합물이 단리되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 4.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.7, 5.6

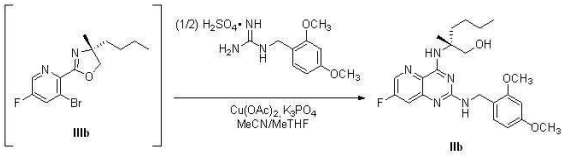
Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 0.88 (m, 3H).

[1437] **실시예 2: (*R*)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸(화학식 IIIb의 화합물)의 제조**

[1438] 

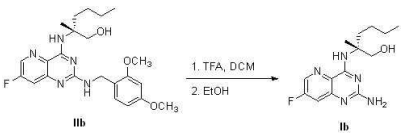
[1439] 염화티오닐(1.2 당량)을 2-메틸테트라하이드로푸란(10 부피) 중 화학식 Vb의 화합물(1.0 당량, 실시예 1로부터 제조됨)의 용액이 담긴 반응 베셀에 대략 15분에 걸쳐 투입하였다. 혼합물을 약 50℃에서 에이징하였다. 내용물을 약 10℃로 조정하고, 반응 혼합물을 10 중량% 수산화나트륨 수용액 및 물로 세척하였다. 화학식 IVb-1의 화합물의 유기 용액에 *n*-Bu_4HSO_4(0.1 당량)를 투입한 후, 물 중 10 중량% 수산화나트륨 용액(3.5 부피)을 투입하였다. 내용물을 약 35℃로 조정하고, 이 온도에서 에이징하였다. 내용물을 약 20℃로 조정하고, 교반을 정지하고, 층들을 분리되게 하였다. 수성 층을 배출하고, 유기 층을 물로 세척하였다. 공비 건조 후에, 화학식 IIIb의 화합물이 단리되었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.69-1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1440] **실시예 3: (*R*)-2-((2-((2,4-다이메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(화학식 IIb의 화합물)의 제조**

[1441] 

[1442] 반응 베셀에 DMB-NHC(=NH)NH_2 · 1/2 H_2SO_4(1.2 당량), 구리(II) 아세테이트(0.15 당량), 삼염기성 인산칼륨(4 당량), 및 아세토니트릴(6.6 부피)을 투입하고, 약 20℃에서 교반하였다. 2-메틸테트라하이드로푸란(3.3 부피) 중 화학식 IIIb의 화합물(1.0 당량, 계수 인자)의 용액을 반응기에 투입하였다. 반응 혼합물을 대략 4시간 동안 가열 환류하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 2-메틸테트라하이드로푸란(5 부피) 및 5 중량% 에틸렌다이아민테트라아세트산 이나트륨 염 2수화물의 수용액(10 부피)을 투입하고, 혼합물을 대략 30분 동안 교반하였다. 상들을 분리되게 하고, 수성 상을 분배하였다. 유기물을 5 중량% 에틸렌다이아민테트라아세트산 이나트륨 염 2수화물 수용액, 10 중량% 탄산칼륨, 및 물로 추가로 세척하였다. 용매를 아세토니트릴로 교환하고, 내용물을 가열 환류하였다. 혼합물을 대략 3시간에 걸쳐 약 45℃로 냉각시키고, 이어서 대략 5시간에 걸쳐 약 0℃로 냉각시키고, 약 0℃에서 대략 7시간 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 케이크를 아세토니트릴(2.5 부피)로 세척하고, 건조시켜 화학식 IIb의 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.53 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.75 (dt, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 1.47-1.29 (m, 7H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

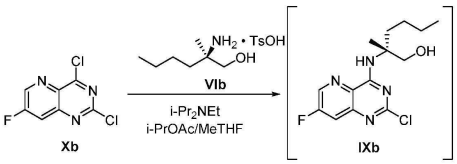
[1443] **실시예 4: (*R*)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(화학식 Ib의 화합물)의 제조**

[1444] 

[1445] 반응 베셀에 화학식 IIb의 화합물(1.0 당량, 계수 인자) 및 다이클로로메탄(2 부피)을 투입하고, 내용물을 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(7.8 당량)을 내부 온도를 약 30℃로 유지하는 속도로 베셀에 투입하였다. 반응 혼합물을 약 30℃로 가열하고, 대략 8시간 동안 에이징하였다. 내용물을 20℃로 냉각시켰다. 에탄올(3.2

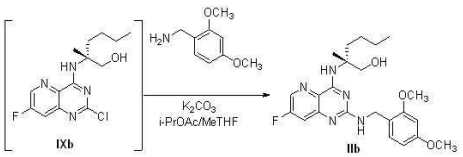
부피)을 투입하고, 내용물을 대략 14시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 잔류물을 에탄올로 세척하였다. 여과액을 반응 베셀에 투입하고, 대략 3 부피로 농축시켰다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 에탄올(1.3 부피) 및 물(1.0 부피)을 반응 베셀에 투입하였다. 50 중량% 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 약 12로 조정하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 물(3 부피)을 약 30분에 걸쳐 투입하였다. 내용물을 대략 2시간에 걸쳐 약 0℃로 추가로 냉각시키고, 이 온도에서 약 2시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 에탄올 및 물의 혼합물로 세척하고, 건조시켜 화학식 Ib의 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.23 (d, J = 2.5 ㎐, 1H), 7.25 (dd, J = 10.0, 2.5 ㎐, 1H), 3.92 (d, J = 11.5 ㎐, 1H), 3.74 (d, J = 11.5 ㎐, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.0 ㎐, 3H).

[1446] **실시예 5: (*R*)-2-((2-클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(화학식 IXb의 화합물)의 제조**

[1447] 

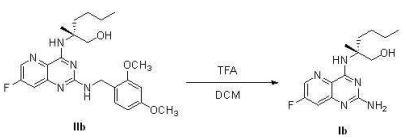
[1448] 반응 베셀에 화학식 Xb의 화합물(계수 인자, 1.0 당량), 화학식 VIb의 화합물(1.0 당량), 2-메틸테트라하이드로푸란(3 부피), 아이소프로필 아세테이트(7 부피), 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(2.2 당량)을 투입하였다. 반응 혼합물을 교반하고, 대략 6시간 동안 약 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 약 40℃로 냉각시키고, 이어서 10 중량% 탄산칼륨 수용액(12 부피) 및 물(10 부피)로 세척하였다. 화학식 IXb의 화합물이 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.82 (d, J = 2.6 ㎐, 1H), 7.97 (dd, J = 9.6 ㎐, 2.6 ㎐, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.06 (br s, 1H), 3.72 (d, J = 10.9 ㎐, 1H), 3.50 (d, J = 10.9 ㎐, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.31-1.16 (m, 4H), 0.89-0.78 (m, 3H).

[1449] **실시예 6: (R)-2-((2-((2,4-다이메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(화학식 IIb의 화합물)의 제조**

[1450] 

[1451] 반응 베셀에 2-메틸테트라하이드로푸란 및 아이소프로필 아세테이트 중 용액으로서 화학식 IXb의 화합물(1.0 당량, 실시예 5로부터 제조됨)을 투입하였다. 탄산칼륨(1.4 당량) 및 2,4-다이메톡시벤질아민(2.0 당량)을 반응 베셀에 투입하였다. 반응 혼합물을 대략 16시간 동안 약 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을o 약 35℃로 냉각시키고, 물(10 부피), 5 중량% 아세트산 수용액(10 부피), 10 중량% 탄산칼륨 수용액(10 부피), 및 물(10 부피)로 세척하였다. 유기 층을 약 7 부피로 농축시키고, 화학식 IIb의 조 화합물(0.5 중량%)을 투입하고, 혼합물을 대략 1시간 동안 교반하였다. *n*-헵탄(17 부피)을 대략 2시간에 걸쳐 투입하고, 이어서 슬러리를 대략 1시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시키고, 대략 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 *n*-헵탄(2.1 부피) 및 아이소프로필 아세테이트(0.85 부피)의 혼합물로 세척하고, 건조시켜 화학식 IIb의 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 ㎐, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.41-1.27 (m, 7H), 0.90 (t, J = 7.0 ㎐, 3H).

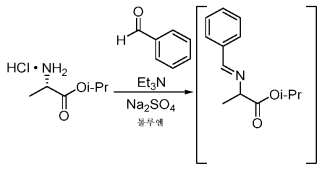
[1452] **실시예 7: (*R*)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(화학식 Ib의 화합물)의 제조**

[1453] 

[1454] 반응 베셀에 화학식 IIb의 화합물(1.0 당량, 계수 인자) 및 다이클로로메탄(13 부피)을 투입하고, 내용물을 교반하였다. 트라이플루오로아세트산(9.7 당량)을 내부 온도를 약 40℃로 유지하는 속도로 베셀에 투입하였다. 반응 혼합물을 약 40℃로 가열하고, 대략 3시간 동안 에이징하였다. 내용물을 25℃로 냉각시켰다. 에탄올(4.0 부피)을 투입하고, 내용물을 대략 24시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 다이클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 반응 베셀에 투입하고, 물(6.8 부피), 에틸 아세테이트(13.5 부피) 및 30 중량% 수산화나트륨 수용액(3.2 부피)을 투입하고, 내용물을 교반하면서 약 40℃로 가열하였다. 수성 층을 분배하고, 유기 층을 4.5 중량% 중탄산나트륨 수용액(5.0 부피) 및 물(5.0 부피)로 세척하였다. 에틸 아세테이트로부터 공비 건조시킨 후, 내용물을 약 80℃로 가열하고, 대략 30분 동안 에이징하였다. 내용물을 대략 1시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시켰다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 에틸 아세테이트(5 부피)로 세척하여 화학식 Ib의 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.23 (d, J = 2.5 ㎐, 1H), 7.25 (dd, J = 10.0, 2.5 ㎐, 1H), 3.92 (d, J = 11.5 ㎐, 1H), 3.74 (d, J = 11.5 ㎐, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.0 ㎐, 3H).

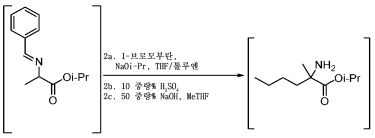
[1455] **실시예 8: 도 3a에 따른 (R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 p-톨루엔설폰산 염(화학식 VIb의 화합물)의 제조**

[1456] **단계-1: 아이소프로필 (E)-2-(벤질리덴아미노)프로파노에이트의 제조**

[1457] 

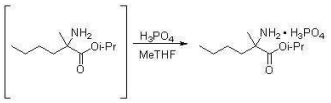
[1458] 반응 베셀에 아이소프로필 L-알라니네이트의 HCl 염(1.0 당량, 계수 인자) 및 톨루엔(5 부피)을 투입하고, 내용물을 약 20℃에서 교반하였다. 트라이에틸아민(1.5 당량), 황산나트륨(0.6 당량) 및 벤즈알데하이드(1.01 당량)를 반응 베셀에 투입하였다. 슬러리를 약 20℃에서 대략 20시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 톨루엔(2 부피)으로 세척하였다. 이어서, 아이소프로필 (*E*)-2-(벤질리덴아미노)프로파노에이트가 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 4.93 (hept, J = 6.2 ㎐, 1H), 4.14 (q, J = 6.7 ㎐, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 ㎐, 3H), 1.17 (dd, J = 12.3, 6.2 ㎐, 6H).

[1459] **단계 2: 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제조**

[1460] 

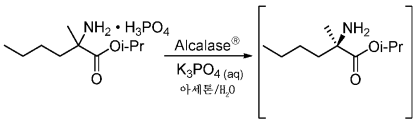
[1461] 반응 베셀에 톨루엔(7 부피) 중 아이소프로필 (*E*)-2-(벤질리덴아미노)프로파노에이트(1.0 당량, 실시예 8로부터 제조됨)를 투입하였다. 1-브로모부탄(1.2 당량)을 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 약 40℃로 가열하였다. 소듐 아이소프로폭사이드(1.2 당량, 테트라하이드로푸란 중 20% 중량/중량)를 반응 베셀에 투입하고, 반응 혼합물을 대략 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 15℃로 냉각시키고, 10 중량% 황산 수용액(1.2 당량)을 반응 베셀에 투입하였다. 혼합물을 약 20℃에서 대략 1시간 동안 교반하였다. 상들을 분리되게 하고, 수성 층을 분배하였다. 유기 층을 물(2 부피)로 세척하였다. 합한 수성 층을 별도의 반응 베셀에 투입하고, 2-메틸테트라하이드로푸란(5 부피) 및 50 중량% 수산화나트륨 수용액(2.5 당량)으로 추출하였다. 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트가 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 4.86 (hept, J = 6.3 ㎐, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6.3 ㎐, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.83 (t, J = 7.1 ㎐, 3H).

[1462] **단계-3: 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트 포스페이트 염의 제조**

[1463] 

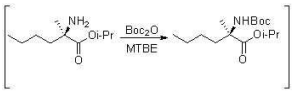
[1464] 2-메틸테트라하이드로푸란(8 부피) 중 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트(1.0 당량, 계수 인자)가 담긴 반응 베셀에 85 중량% 인산 수용액(1.05 당량) 및 2-메틸테트라하이드로푸란(2 부피)의 혼합물을 투입하였다. 생성된 슬러리를 약 20℃에서 대략 15시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 이어서 케이크를 2-메틸테트라하이드로푸란으로 세척하고, 건조시켰다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.02 (br s, 5H), 4.88 (hept, J = 6.2 ㎐, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.34 - 1.08 (m, 3H), 1.16 (d, J = 6.3 ㎐, 6H), 1.08 - 0.95 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.2 ㎐, 3H).

[1465] **단계-4: 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제조**

[1466] 

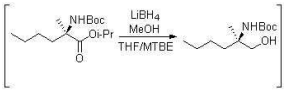
[1467] 반응 베셀에 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 포스페이트 염(1.0 당량, 계수 인자), 물(24 부피) 중 삼염기성 인산칼륨(1.37 당량)의 용액, 및 아세톤(6 부피)을 투입하였다. 혼합물을 교반하고, 약 30℃로 가열하였다. Alcalase®(2 부피)를 반응 베셀에 투입하고, 혼합물을 약 30℃에서 대략 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 20℃로 냉각시키고, 메틸 *tert*-부틸 에테르(20 부피) 및 45 중량% 수산화칼륨 수용액(2.0 당량)을 투입하고, 대략 30분 동안 교반하였다. 상들을 분리되게 하고, 수성 층을 분배하였다. 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트가 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 4.86 (hept, J = 6.3 ㎐, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6.3 ㎐, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.83 (t, J = 7.1 ㎐, 3H).

[1468] **단계-5: 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트의 제조**

[1469] 

[1470] 반응 베셀에 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피) 중 용액으로서의 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트(1.0 당량, 계수 인자)를 투입하였다. 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트(1.2 당량)를 반응 베셀에 투입하고, 혼합물을 약 20℃에서 대략 24시간 동안 교반하였다. 아이소프로필 (R)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트가 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.00 (br s, 1H), 4.86 (hept, J = 6.3 ㎐, 1H), 1.69 (ddd, J = 16.1, 11.7, 4.9 ㎐, 1H), 1.57 (ddd, J = 13.3, 10.8, 5.3 ㎐, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.30 - 1.06 (m, 4H), 1.14 (d, J = 6.3 ㎐, 6H), 0.84 (t, J = 7.1 ㎐, 3H).

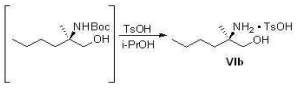
[1471] **단계-6: *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트의 제조**

[1472] 

[1473] 반응 베셀에 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피) 중 아이소프로필 (R)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트(1.0 당량, 계수 인자)의 용액을 투입하였다. 붕수소화리튬 용액(2.2 당량, 테트라하이드로푸란 중 5% 중량/중량)을 베셀에 서서히 투입하고, 반응 혼합물을 약 20℃에서 교반하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(1.5 부피) 중 용액으로서의 메탄올(2.2 당량)을 반응 베셀에 투입하였다. 반응 혼합물을 약 20℃에서 대략 1시간 동안 교반하였다. 별도의 베셀에 시트르산 1수화물(2.5 당량) 및 물(10 부피)을 투입하였다. 반응 베셀의 내용물을 물 중 시트르산이 담긴 베셀에 옮기고, 이어서 혼합물을 대략 15분 동안 교반하였다. 상들을 분리되게 하고, 수성 층을 분배하였다. 유기 층을 물로 세척하였으며, *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카

르바메이트가 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 6.02 (br s, 1H), 4.62 (t, J = 5.8 ㎐, 1H), 3.35 (dd, J = 10.6, 5.8 ㎐, 1H), 3.27 (dd, J = 10.6, 5.8 ㎐, 1H), 1.60 (dt, J = 15.2, 8.1 ㎐, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 - 1.11 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.85 (t, J = 7.1 ㎐, 3H).

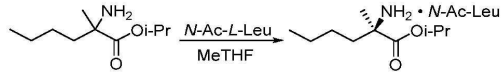
[1474] **단계-7: (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 *p*-톨루엔설폰산 염(화학식 VIb의 화합물)의 제조**

[1475] 

[1476] 반응 베셀에 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 *tert*-부틸 (*R*)-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)카르바메이트 (1.0 당량, 계수 인자)의 용액을 투입하고, 용매를 아이소프로판올로 교환하여 약 6부피의 용액을 얻었다. 온도를 약 50℃로 조정하고, 아이소프로판올(4 부피) 중 *p*-톨루엔설폰산(2 당량)의 용액을 반응 베셀에 투입하였다. 내용물을 약 50℃에서 대략 15시간 동안 교반하였다. 용매를 메틸 *tert*-부틸 에테르로 교환하여 약 40℃에서 약 15 부피의 혼합물을 얻었다. 조 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 p-톨루엔설폰산 염(약 0.01 중량%)을 반응 베셀에 투입하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(5 부피)를 반응 베셀에 투입하고, 생성된 슬러리를 약 40℃에서 대략 2시간 동안 교반하였다. 슬러리를 약 5℃로 냉각시키고, 대략 12시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 이어서 케이크를 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 아이소프로판올의 용액(메틸 *tert*-부틸 에테르 중 1% 중량/중량 아이소프로판올)으로 세척하고, 건조시켜 화학식 VIb의 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.66 (br s, 3H), 7.49 (d, J = 8.1 ㎐, 2H), 7.12 (d, J = 7.4 ㎐, 2H), 5.43 (t, J = 4.9 ㎐, 1H), 3.38 (dd, J = 11.2, 4.6 ㎐, 1H), 3.33 (dd, J = 11.2, 4.8 ㎐, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (t, J = 6.8 ㎐, 3H).

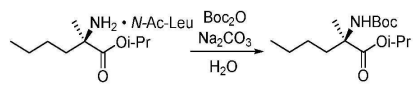
[1477] **실시예 9: 도 3b의 반응도식에 따른 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트의 제조(대안적인 방법)**

[1478] **단계-8: 아이소프로필 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트 *N*-Ac-Leu 염의 제조**

[1479] 

[1480] 반응 베셀에 *N*-아세틸-l-류신(0.8 당량) 및 2-메틸테트라하이드로푸란(10 부피)을 투입하고, 반응 혼합물을 약 50℃에서 교반하였다. 반응 베셀에 2-메틸테트라하이드로푸란(10 부피) 중 용액으로서의 2-아미노-2-메틸헥사노에이트(1.0 당량, 계수 인자)를 투입하고, 추가의 2-메틸테트라하이드로푸란을 사용하여 반응 혼합물의 총 부피를 약 25 부피로 조정하였다. 반응 혼합물을 약 50℃에서 대략 5시간 동안 교반하고, 생성된 슬러리를 대략 3시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시키고, 약 20℃에서 대략 12시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 이어서 케이크를 메틸 *tert*-부틸 에테르 및 2-메틸테트라하이드로푸란의 혼합물로 세척하고, 건조시켰다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 8.1 ㎐, 1H), 4.89 (hept, J = 6.2 ㎐, 1H), 4.16 (td, J = 8.2, 6.2 ㎐, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.67 - 1.40 (m, 5H), 1.31 - 1.21 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 ㎐, 6H), 1.15 - 0.99 (m, 1H), 0.93 - 0.80 (m, 9H).

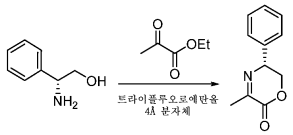
[1481] **단계-9: 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트의 제조**

[1482] 

[1483] 반응 베셀에 아이소프로필 (R)-2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 N-Ac-Leu 염(1.0 당량, 계수 인자), 물(5 부피) 중 용액으로서의 탄산나트륨(1.1 당량), 및 다이-*tert*-부틸 다이카르보네이트(1.05 당량)를 투입하였다. 반응 혼합물을 약 20℃에서 대략 15시간 동안 교반하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피)를 투입하고, 혼합물을 대략 15분 동안 교반하였다. 상들을 분리되게 하고, 수성 층을 분배하였다. 아이소프로필 (*R*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)아미노)-2-메틸헥사노에이트가 메틸 *tert*-부틸 에테르 중 용액으로서 단리되었다.

[1484] **실시예 10: 도 4에서의 반응도식에 따른 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 *p*-톨루엔설폰산 염(화학식 VIb의 화합물)의 제조**

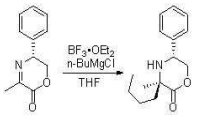
[1485] **단계-10: (*R*)-3-메틸-5-페닐-5,6-다이하이드로-2H-1,4-옥사진-2-온의 제조**



[1486]

[1487] 반응 베셀에 (*R*)-2-아미노-2-페닐에탄-1-올(계수 인자, 1.0 당량), 분자체(1.5 중량/중량) 및 2,2,2-트라이플루오로에탄올(10 부피)에 이어서, 에틸 피루베이트(1.05 당량)를 투입하였다. 혼합물을 교반하고, 대략 9시간 동안 약 80℃로 가열하였다. 내용물을 약 25℃로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하였다. 케이크를 아이소프로필 아세테이트(3 부피)로 세척하였다. 여과액을 약 9 부피로 농축시키고, 용매를 대략 9 부피를 목표로 아이소프로판올로 교환한다. 내용물을 약 40℃로 가열하고, 이어서 아이소프로판올(3 부피) 및 *n*-헵탄(2 부피)을 투입하였다. 이어서, 내용물을 대략 1.5시간에 걸쳐 약 0℃로 냉각시키고, 이 온도에서 대략 16시간 동안 에이징하였다. 잔류물을 수집하고, *n*-헵탄(1 부피)으로 세척하고, 건조시켜 (*R*)-3-메틸-5-페닐-5,6-다이하이드로-2H-1,4-옥사진-2-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 7.43-7.33 (m, 5H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.57 (dd, *J* = 11.6, 4.5 ㎐, 1H), 4.31 (t, *J* = 11.6 ㎐, 1H), 2.41 (s, 3H).

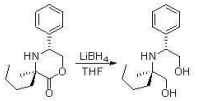
[1488] **단계-11: (3*R*,5*R*)-3-부틸-3-메틸-5-페닐모르폴린-2-온의 제조**



[1489]

[1490] 반응 베셀에 (*R*)-3-메틸-5-페닐-5,6-다이하이드로-2H-1,4-옥사진-2-온(계수 인자, 1.0 당량) 및 테트라하이드로푸란(5 부피)을 투입하고, 내용물을 약 -78℃로 냉각시켰다. 삼불화붕소 다이에틸 에테레이트(2.3 당량)를 대략 2시간에 걸쳐 투입하고, 내용물을 이들 조건 하에서 대략 1시간 동안 교반하였다. *n*-부틸마그네슘 클로라이드(2.3 당량)를 대략 4시간에 걸쳐 반응 혼합물에 투입하였다. 반응 혼합물을 대략 1시간 동안 에이징하고, 이어서 약 -55℃로 가온하고, 대략 1시간 동안 에이징하였다. 물(10 부피)을 반응 베셀에 투입하고, 혼합물을 약 10℃로 가온하였다. 반응 베셀에 10 중량% 탄산나트륨 수용액(10 부피) 및 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피)를 투입하였다. 혼합물을 교반하고, 이어서 수성 층을 분배하였다. 유기 층을 물(5 부피) 및 20 중량% 염화나트륨 수용액(5 부피)으로 세척하였다. 용매를 대략 7 부피를 목표로 *n*-헵탄으로 교환하였다. 이어서, 내용물을 약 10℃에서 대략 5시간 동안 에이징하였다. 혼합물을 대략 2시간에 걸쳐 약 0℃로 냉각시키고, 슬러리를 이 온도에서 대략 2시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고; 이어서 케이크를 *n*-헵탄(2 부피)으로 세척하고, 건조시켜 (3*R*,5*R*)-3-부틸-3-메틸-5-페닐모르폴린-2-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6): δ 7.46-7.28 (m, 5H), 4.42 (dd, *J* = 9.9, 3.4 ㎐, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 7.2 ㎐, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 7H), 1.32 (t, *J* = 6.9 ㎐, 3H).

[1491] **단계-12: (*R*)-2-(((*R*)-2-하이드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-메틸헥산-1-올의 제조**

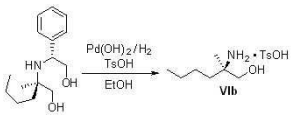


[1492]

[1493] 반응 베셀에 (3*R*,5*R*)-3-부틸-3-메틸-5-페닐모르폴린-2-온(계수 인자, 1.0 당량) 및 테트라하이드로푸란(16 부피)을 투입하고, 내용물을 약 0℃로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란 중 붕수소화리튬의 용액(2.2 당량, 테트라하이드로푸란 중 2.0 M)을 대략 3시간에 걸쳐 투입하고, 반응 혼합물을 대략 30분 동안 에이징하였다. 이어서, 반응 혼합물을 약 25℃로 가온하고, 대략 9시간 동안 에이징하였다. 혼합물을 약 0℃로 냉각시키고, 15 중량% 수산화나트륨 수용액(6 부피)을 대략 4시간에 걸쳐 투입하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고, 이 온도에서 대략 2시간 동안 에이징하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(6.6 부피)를 반응 베셀에 투입하고, 혼합물을 교반하고, 수성 층을 분배하였다. 유기 층을 물(6.6 부피) 및 20 중량% 염화나트륨 수용액(6.6 부피)으로 세척하였다. 용매를 대략 3 부피를 목표로 *n*-헵탄으로 교환하였다. 슬러리를 약 15℃에서 대략 1시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 *n*-헵탄(1 부피)으로 세척하고, 건조시켜 (*R*)-2-(((*R*)-2-하이드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-메틸헥산-1-올을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6): δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.25 (t, *J* =

7.4 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.77 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 10.6, 6.3 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.18-1.12 (m, 3H) 1.08-1.02 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.73-0.70 (m, 6H).

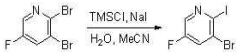
[1494] **단계-13: (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 *p*-톨루엔설폰산 염(화학식 VIb의 화합물)의 제조**

[1495] 

[1496] 반응 베셀에 (*R*)-2-(((*R*)-2-하이드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-메틸헥산-1-올(계수 인자, 1.0 당량), 에탄올(10 부피) 및 *p*-톨루엔설폰산(1.50 당량)을 투입하고, 혼합물을 교반하였다. 수산화팔라듐(탄소 상의 20% 중량/중량, (*R*)-2-(((R)-2-하이드록시-1-페닐에틸)아미노)-2-메틸헥산-1-올에 대해 0.7% 중량/중량)을 투입하였다. 반응 베셀을 질소로 퍼지하고, 수소를 투입하였다. 반응 혼합물을 약 75℃로 가열하고, 대략 48시간 동안 에이징하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에탄올로 세척하였다. 여과액을 약 1 부피로 농축시켰다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(15 부피)를 투입하고, 내용물을 대략 2시간 동안 약 60℃로 가열하고, 이어서 대략 3시간에 걸쳐 약 0℃로 냉각시켰다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 메틸 *tert*-부틸 에테르(6 부피)로 세척하고, 건조시켜 화학식 VIb의 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.66 (br s, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.43 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

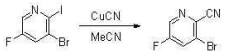
[1497] **실시예 11: 도 5a 및 도 5b에서의 반응도식에 따른 3-브로모-5-플루오로피콜린산(화학식 VIIIb의 화합물)의 제조**

[1498] **단계-14: 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘의 제조**

[1499] 

[1500] 요오드화나트륨(4.4 당량) 및 아세토니트릴(15 부피)을 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 교반하였다. 혼합물을 아세토니트릴을 사용하여 공비 건조시켰다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 2,3-다이브로모-5-플루오로피리딘(1.0 당량, 계수 인자), 물(0.3 당량) 및 트라이메틸실릴 클로라이드(1.5 당량)를 반응 베셀에 투입하였다. 내용물을 주위 온도에서 교반하였다. 반응 베셀에 5 중량% 수산화나트륨 수용액(5 부피) 및 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피)를 투입하고, 혼합물을 교반하고, 수성 층을 분배하였다. 유기 용액을 15% 아황산나트륨 수용액, 5 중량% 염화나트륨, 및 물로 세척하였다. 유기 스트림을 대략 3 부피로 농축시켰다. 내용물을 약 60℃로 가열하고, 물(5 부피)을 대략 30분에 걸쳐 투입하였다. 혼합물을 약 60℃에서 대략 1시간 동안 에이징하고, 대략 1시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 물 및 아세토니트릴의 혼합물로 세척하고, 케이크를 건조시켜 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H).

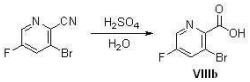
[1501] **단계-15: 3-브로모-5-플루오로피콜리노니트릴의 제조**

[1502] 

[1503] 시안화구리(I)1.2 당량), 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘(1.0 당량, 계수 인자) 및 아세토니트릴(10 부피)을 반응 베셀에 투입하였다. 내용물을 교반하고, 대략 12시간 동안 가열 환류하였다. 내용물을 주위 온도로 냉각시키고, 티오황산나트륨 수용액(10 부피)을 투입하였다. 내용물을 대략 2시간 동안 에이징하고, 이어서 규조토를 통해 여과하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르로 헹구었다. 합한 여과액을 반응 베셀에 투입하고, 수성 층을 분배하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르(5 부피)로 추출하였다. 유기 층을 5 중량% 염화나트륨 수용액으로 세척하였다. 용매를 아이소프로판올로 교환하고, 대략 3 부피로 농축시켰다. 내용물을 약 60℃로 가열하고, 물(7 부피)을 대략 1시간에 걸쳐 투입한다. 혼합물을 약 60℃에서 대략 30분 동안 에이징하고, 대략 1시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 케이크를 아이소프로판올 및 물의 혼합물로 세척하고, 건조시켜 3-브로모-5-플루오로피콜리노니트릴을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H),

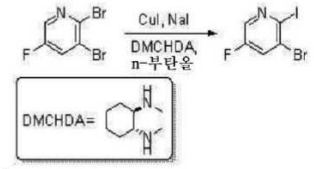
7.78 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H).

[1504] **단계-16: 3-브로모-5-플루오로피콜린산(화학식 VIIIb의 화합물)의 제조**

[1505] 

[1506] 3-브로모-5-플루오로피콜리노니트릴(1.0 당량, 계수 인자) 및 진한 황산(16.2 당량, 대략 4 부피)을 반응 베셀에 투입하였다. 내용물을 대략 2시간 동안 약 50℃로 가열하였다. 물(12.2 당량, 대략 1 부피)을 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 약 90℃로 가열하고, 이들 조건 하에서 대략 12시간 동안 에이징하였다. 내용물을 주위 온도로 냉각시켰다. 별도의 반응 베셀에 물(20 부피)을 투입하고, 반응 혼합물을 대략 30분에 걸쳐 이 베셀에 옮겼다. 생성된 혼합물을 약 40℃에서 대략 30분에 걸쳐 45 중량% 수산화칼륨 수용액(17 당량)에 투입하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피)를 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 약 40℃로 가열하였다. 수성 층을 메틸 *tert*-부틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 3 부피로 증류시켰다. 추가의 메틸 *tert*-부틸 에테르를 투입하고, 필요에 따라 증류하여 반응 스트림을 공비 건조시켰다. 내용물을 약 50℃로 가열하고, *n*-헵탄(12 부피)을 대략 1시간에 걸쳐 투입하였다. 내용물을 이들 조건 하에서 대략 1시간 동안 에이징하고, 대략 3시간에 걸쳐 약 -20℃로 냉각시키고, 이들 조건 하에서 대략 18시간 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 케이크를 *n*-헵탄으로 세척하고, 건조시켜 3-브로모-5-플루오로피콜린산을 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.34 (br, s, 1H), 8.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H).

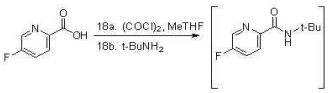
[1507] **단계-17: 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘의 제조(대안적인 방법)**

[1508] 

[1509] 2,3-다이브로모-5-플루오로피리딘(1.0 당량, 계수 인자), 요오드화나트륨(2.0 당량), 요오드화구리(I)(0.05 당량), 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(0.01 당량) 및 1-부탄올(15 부피)을 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 교반하였다. 내용물을 약 115℃에서 대략 20시간 동안 교반하였다. 내용물을 주위 온도로 냉각시키고, 유기물을 15% 아황산나트륨 수용액, 5 중량% 염화나트륨, 및 물로 세척하였다. 유기 층을 규조토를 통해 여과하고, 아세토니트릴로 헹구었다. 합한 여과액을 반응 베셀에 투입하고, 용매를 대략 3 부피의 목표 부피로 아세토니트릴로 교환하였다. 내용물을 약 60℃로 가열하고, 물(5 부피)을 대략 30분에 걸쳐 투입하였다. 혼합물을 약 60℃에서 대략 1시간 동안 에이징하고, 대략 1시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 물 및 아세토니트릴의 혼합물로 세척하고, 케이크를 건조시켜 3-브로모-5-플루오로-2-요오도피리딘을 얻었다.

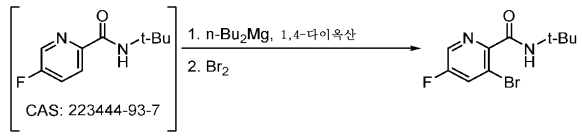
[1510] **실시예 12: 도 6에서의 반응도식에 따른 3-브로모-5-플루오로피콜린산(화학식 VIIIb의 화합물)의 제조**

[1511] **단계-18: *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드의 제조**

[1512] 

[1513] 염화옥살릴(1.1 당량)을 2-메틸테트라하이드로푸란(15 부피) 중 5-플루오로피콜린산(1.0 당량, 계수 인자) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(0.1 당량)가 담긴 반응 베셀에 약 10℃에서 약 15분에 걸쳐 투입하였다. 혼합물을 약 20℃에서 에이징하였다. 온도를 약 10℃로 조정하고, 이어서 *tert*-부틸아민(3.5 당량)을 대략 30분에 걸쳐 투입하였다. 혼합물을 약 20℃에서 2시간 동안 에이징하였다. HCl 수용액(1 M, 7 부피)을 투입하고, 혼합물을 대략 15분 동안 에이징하였다. 수성 층을 제거하고, 유기물을 1N 염산, 인산염 완충 용액(1 M, pH = 7), 및 물로 세척하였다. 유기물을 메틸사이클로헥산 또는 1,4-다이옥산 중으로 교환하였다. 용액을 여과하여 *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 8.7, 4.7, 0.6 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.50 (ddd, J = 8.7, 8.1, 2.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

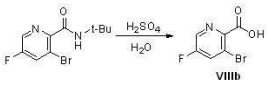
[1514] **단계-19: 3-브로모-N-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드의 제조**

[1515] 

[1516] 1,4-다이옥산(15 부피) 중 *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드(1.0 당량, 계수 인자)의 용액을 반응 베셀에 투입하였다. 다이-*n*-부틸마그네슘(헵탄 중 1 M, 1.3 당량)을 대략 30분에 걸쳐 투입하였다. 내용물을 약 60℃로 가온하고, 이 온도에서 약 30분 동안 에이징하였다. 내용물을 주위 온도로 냉각시켰다. 별도의 반응 베셀에 메틸사이클로헥산(10 부피)을 투입하고, 내용물을 약 -20℃로 냉각시켰다. 이 용액에 브롬(2.8 당량)을 투입하였다. 이어서, 금속화된 *N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드의 용액을 대략 1시간에 걸쳐 메틸사이클로헥산 중 브롬 용액에 투입하고, 약 20℃에서 대략 1시간 동안 에이징하였다. 반응 혼합물을 약 5℃로 냉각시키고, 20% 아황산나트륨 수용액(5 부피)을 투입하고, 내용물을 대략 30분 동안 에이징하였다. 반응 혼합물을 약 20℃로 가온하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(5 부피) 및 1N 중황산나트륨(10 부피)을 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 교반하였다. 수성 층을 분배하고, 유기물을 물로 세척하였다. 이어서, 3-브로모-*N*-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드가 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.34 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 8.34 (dd, *J* = 7.7, 2.5 ㎐, 1H), 7.52 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H).

[1517] 상기 단계-19 반응은 또한 메틸사이클로헥산(19 부피) 중에서 수행될 수 있다.

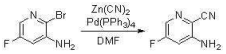
[1518] **단계-20: 3-브로모-5-플루오로피콜린산(화학식 VIIIb의 화합물)의 제조**

[1519] 

[1520] 3-브로모-N-(*tert*-부틸)-5-플루오로피콜린아미드(1.0 당량, 계수 인자), 황산(4 부피) 및 물(2 부피)을 반응 베셀에 투입하였다. 내용물을 약 90℃로 가열하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 물(20 부피)이 담긴 제2 베셀에 옮겼다. 생성된 혼합물을 약 40℃에서 대략 30분에 걸쳐 45 중량% 수산화칼륨 수용액(17 당량)에 투입하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피)를 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 약 40℃로 가열하였다. 수성 층을 메틸 *tert*-부틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 3 부피로 증류시켰다. 추가의 메틸 *tert*-부틸 에테르를 투입하고, 필요에 따라 증류하여 반응 스트림을 공비 건조시켰다. 내용물을 약 50℃로 가열하고, *n*-헵탄(12 부피)을 대략 1시간에 걸쳐 투입하였다. 내용물을 이들 조건 하에서 대략 1시간 동안 에이징하고, 대략 3시간에 걸쳐 약 -20℃로 냉각시키고, 이들 조건 하에서 대략 18시간 동안 유지하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 케이크를 *n*-헵탄으로 세척하고, 건조시켜 3-브로모-5-플루오로피콜린산을 얻었다.

[1521] **실시예 13: 도 7a에서의 반응도식에 따른 2,4-다이클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘(화학식 Xb의 화합물)의 제조**

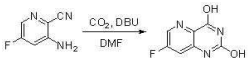
[1522] **단계-21: 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴**

[1523] 

[1524] 반응 베셀에 2-브로모-5-플루오로피리딘-3-아민(계수 인자, 1.0 당량), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(0.015 당량), *N*,*N*-다이메틸포름아미드(5 부피) 및 시안화아연(0.80 당량)을 투입하였다. 내용물을 대략 3시간 동안 약 100℃로 가열하였다. 혼합물을 약 25℃로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하였다. 케이크를 *N*,*N*-다이메틸포름아미드(1.3 부피)로 헹구고, 이어서 여과액을 대략 30분에 걸쳐 에틸렌다이아민테트라아세트산 사나트륨 염(1.5 당량) 및 물(10 부피)의 용액이 담긴 베셀에 투입하였다. 혼합물을 약 40℃로 가열하고, 대략 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 약 20℃로 냉각시키고, 대략 2시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 물(1.7 부피)로 세척하였다. 케이크를 THF(10 부피) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 여과액을 약 1 부피로 농축시키고, 톨루엔(5 부피) 및 DCM(1 부피)을 투입하였다. 내용물을 대략 30분 동안 에이징하였다. 내용물을 여과하고, 이어서 케이크를 톨루엔(2 부피)으로 세척하고, 건조시켜 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6): δ 7.85 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.0, 2.5 ㎐, 1H),

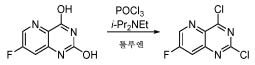
6.59 (*br* s, 2H).

[1525] **단계-22: 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올**

[1526] 

[1527] 반응 베셀에 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴(계수 인자, 1.0 당량), *N*,*N*-다이메틸포름아미드(10 부피) 및 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(2.2 당량)을 투입하였다. 반응 베셀을 이산화탄소 분위기로 충전하고, 내용물을 대략 24시간 동안 약 50℃로 가열하였다. 혼합물을 약 40℃로 냉각시키고, 이어서 대략 1시간에 걸쳐 2 N 염산(10 부피)이 담긴 베셀에 투입하였다. 혼합물을 약 20℃로 냉각시키고, 대략 1시간 동안 에이징하였다. 혼합물을 여과하고, 케이크를 물(5 부피), 아이소프로판올(5 부피) 및 톨루엔(5 부피)으로 연속적으로 세척하였다. 케이크를 건조시켜 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6): δ 11.54 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.3, 2.5 ㎐, 1H).

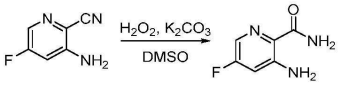
[1528] **단계-23: 2,4-다이클로로-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘(화학식 Xb의 화합물)**

[1529] 

[1530] 반응 베셀에 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올(계수 인자, 1.0 당량), 톨루엔(10 부피), 및 *N*,*N*-다이아이소프로필에틸아민(2.2 당량)을 투입하였다. 내용물을 약 35℃ 미만으로 유지하면서 옥시염화인(2.5 당량)을 반응 혼합물에 투입하였다. 반응 혼합물을 대략 2시간에 걸쳐 약 110℃로 가열하고, 이어서 이 온도에서 대략 18시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 약 20℃로 냉각시키고, 다이클로로메탄(3 부피)을 투입하였다. 내용물을 약 35℃ 미만으로 유지하면서, 혼합물을 이염기성 인산칼륨의 20 중량% 수용액(10 부피)이 담긴 베셀에 투입하였다. 45 중량% 수산화칼륨의 용액을 동시-투입함으로써, 내용물의 pH를 4 내지 7로 유지하였다. 혼합물을 약 20℃에서 대략 30분 동안 교반하고, 이어서 수성 상을 분배하였다. 유기 층을 규조토를 통해 여과하고, 여과 케이크를 톨루엔(2 부피)으로 헹구었다. 수성 층을 분배하고, 유기 층을 실리카 겔을 통해 여과하고, 케이크를 톨루엔(10 부피)으로 세척하였다. 유기 층을 농축시키고, 용매를 약 5 부피의 최종 부피를 목표로 *n*-헵탄으로 교환하였다. *n*-헵탄(4 부피) 및 아이소프로필 아세테이트(0.74 부피)를 투입하고, 내용물을 약 85℃로 가열하고, 이어서 약 70℃로 냉각시켰다. 화학식 Xb의 조 화합물(0.02 중량%)을 투입하고, 이어서 혼합물을 대략 45분 동안 에이징하였다. 혼합물을 대략 5시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시키고, 대략 18시간 동안 에이징하였다. 혼합물을 여과하고, *n*-헵탄(5 부피)으로 세척하고, 건조시켜 화학식 Xb의 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, *J* = 2.6 ㎐, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.8 ㎐, 2.4 ㎐, 1H).

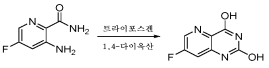
[1531] **실시예 14: 도 7b의 반응도식에 따른 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올의 제조(대안적인 방법)**

[1532] **단계-24: 3-아미노-5-플루오로피콜린아미드**

[1533] 

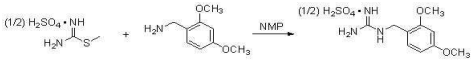
[1534] 반응 베셀에 3-아미노-5-플루오로피콜리노니트릴(계수 인자, 1.0 당량), 탄산칼륨(0.2 당량) 및 다이메틸설폭사이드(4 부피)를 투입하였다. 내부 온도를 약 40℃ 미만으로 유지하면서, 혼합물에 30 중량% 과산화수소 수용액(1.2 당량)을 투입하고, 내용물을 약 20℃에서 대략 1시간 동안 교반하였다. 내부 온도를 약 40℃ 미만으로 유지하면서 물(4 부피)을 투입하였다. 혼합물을 약 20℃로 냉각시키고, 대략 1시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 물(2 부피)로 세척하고, 건조시켜 3-아미노-5-플루오로피콜린아미드를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 7.45-7.28 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 11.3, 2.5 ㎐, 1H).

[1535] **단계-25: 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올**

[1536] 

[1537] 반응 베셀에 3-아미노-5-플루오로피콜린아미드(계수 인자, 1.0 당량) 및 1,4-다이옥산(5 부피)을 투입하고, 내용물을 약 100℃로 가열하였다. 혼합물에 대략 1시간에 걸쳐 1,4-다이옥산(5 부피) 중 트라이포스겐(1 당량)의 용액을 투입하였다. 혼합물을 약 100℃에서 대략 3시간 동안 에이징하였다. 혼합물을 약 20℃로 냉각시켰다. 내용물을 약 35℃ 미만으로 유지하면서, 혼합물에 물(15 부피)을 투입하였다. 혼합물을 약 20℃에서 대략 1시간 동안 에이징하고, 여과하고, 이어서 케이크를 물(1 부피)로 세척하고, 건조시켜 7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2,4-다이올을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6): δ 11.54 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.5 ㎐, 1H), 7.34 (dd, J = 9.3, 2.5 ㎐, 1H).

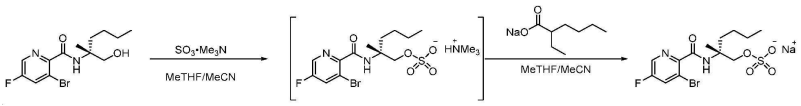
[1538] **실시예 15: 1-(2,4-다이메톡시벤질)구아니딘 헤미설페이트 염**

[1539] 

[1540] 메틸 카르밤이미도티오에이트 헤미설페이트 염(1.0 당량) 및 *N*-메틸-2-피롤리돈(4.4 부피)을 반응 베셀에 투입하였다. 내용물을 교반하고, (2,4-다이메톡시페닐)메탄아민(1.0 당량, 계수 인자)을 반응 베셀에 투입하였다. 반응 혼합물을 약 90℃로 가열하고, 이 온도에서 대략 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 대략 5시간에 걸쳐 약 0℃로 냉각시키고, 이들 조건 하에서 대략 2시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 물(3 부피)로 세척하였다. 습윤 케이크를 에탄올(1.5 부피) 및 물(1.5 부피)과 합하고, 이 혼합물을 약 20℃에서 대략 2시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 케이크를 에탄올 및 물의 혼합물로 세척하고, 건조시켜 1-(2,4-다이메톡시벤질)구아니딘 헤미설페이트 염을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, 아세토니트릴-d_3) δ 7.61 (t, J = 5.0 ㎐, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 ㎐, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.5 ㎐, 1H), 6.62 (d, J = 2.5 ㎐, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (m, 2H).

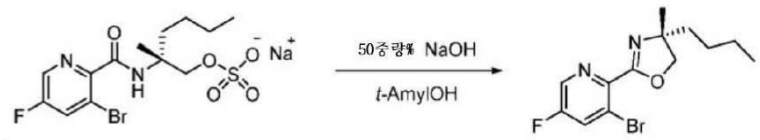
[1541] **실시예 16: (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸의 제조**

[1542] **단계-1: 소듐 (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피콜린아미도)-2-메틸헥실 설페이트**

[1543] 

[1544] 2-메틸테트라하이드로푸란(10 부피) 중 (*R*)-3-브로모-5-플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드(1.0 당량, 계수 인자)의 용액이 담긴 반응 베셀에 아세토니트릴(5 부피) 및 삼산화황 트라이메틸아민 복합체(2.0 당량)를 투입하였다. 내용물을 약 70℃로 가열하였다. 내용물을 이 온도에서 약 15시간 동안 에이징하였다. 일단 반응이 완료되었다고 여겨지면, 반응 내용물을 약 20℃로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과액을 다른 반응 베셀에 옮겼다. 용액에 소듐 (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피콜린아미도)-2-메틸헥실 설페이트를 시딩(seeding)하고, 2-메틸테트라하이드로푸란/아세토니트릴의 2:1 혼합물(4 부피) 중 소듐 에틸헥사노에이트(1.0 당량)의 용액을 약 30분에 걸쳐 투입하였다. 약 20℃에서 첨가한 후에, 혼합물을 약 2.5시간 동안 에이징하였다. 내용물을 여과하고, 생성된 고체를 2-메틸테트라하이드로푸란/아세토니트릴의 2:1 혼합물(5 부피)로 세척하고, 약 50℃에서 건조시켜 소듐 (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피콜린아미도)-2-메틸헥실 설페이트를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6): δ 8.60 (d, J = 2.5 ㎐, 1H), 8.26 (dd, J = 8.5, 2.5 ㎐, 1H), 8.05 (br s, 1H), 3.90 (d, J = 10.0 ㎐, 1H), 3.82 (d, J = 10.0 ㎐, 1H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.0 ㎐, 3H).

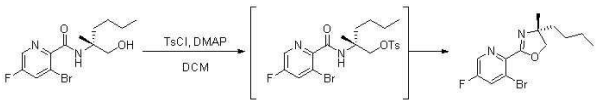
[1545] **단계-2: (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸**

[1546] 

[1547] 반응 베셀에 소듐 (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피콜린아미도)-2-메틸헥실 설페이트(1.0 당량, 계수 인자), 2-메틸-2-부탄올(15 부피)을 투입하였다. 온도를 약 20℃로 조정하고, 이어서 50 중량% 수산화나트륨 수용액(1.5 당량)을 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 약 20℃에서 약 18시간 동안 에이징하였다. 일단 반응이 완료되었다

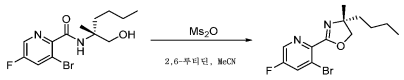
고 여겨지면, 내용물을 2-메틸테트라하이드로푸란(10 부피) 중에 희석시키고, 이어서 물(10 부피)로 세척한 후, 5중량% 염화나트륨 수용액(10 부피)으로 세척하였다. 내용물을 약 5 부피로 농축시키고, 폴리싱 여과하여 2-메틸-2-부탄올/2-메틸테트라하이드로푸란의 혼합물 중 용액으로서 (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, *J* = 2.0 ㎐, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.5, 2.5 ㎐, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.0 ㎐, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.5 ㎐, 1H), 1.69-1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

[1548] **실시예 17: (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸의 제조**

[1549] 

[1550] 반응 베셀에 (R)-3-브로모-5-플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드(1.0 당량, 계수 인자)에 이어서, 다이클로로메탄(2.6 부피) 및 4-다이메틸아미노피리딘(1.2 당량)을 투입하였다. 내용물을 약 0℃로 냉각시키고, 파라-톨루엔설포닐 클로라이드(1.05 당량)를 약 5분에 걸쳐 다이클로로메탄(3.5 부피) 중 슬러리로서 첨가하였다. 첨가 후에, 내용물을 약 1시간에 걸쳐 약 25℃로 가열하였다. 내용물을 이 온도에서 약 5시간 동안 에이징하였다. 이어서, 4-다이메틸아미노피리딘(1.0 당량)을 반응 베셀에 투입하고, 내용물을 약 25℃에서 약 17시간 동안 에이징하였다. 내용물을 10 중량% 수산화나트륨 수용액(5 부피)으로 2회 세척하였다. 이어서, 내용물을 20 중량% 염화암모늄 수용액(5 부피)으로 2회 세척하고, 마지막으로 물(5 부피)로 세척하였다. 용매를 증류를 통해 다이클로로메탄에서 2-메틸테트라하이드로푸란으로 교체하였다. (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸이 2-메틸테트라하이드로푸란 중 용액으로서 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, *J* = 2.0 ㎐, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.5, 2.5 ㎐, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.0 ㎐, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.5 ㎐, 1H), 1.69-1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

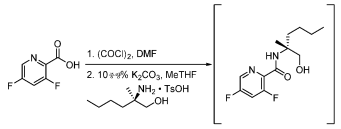
[1551] **실시예 18: (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸의 제조**

[1552] 

[1553] 아세토니트릴(10 부피) 중 (R)-3-브로모-5-플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드(1.0 당량, 계수 인자)의 용액이 담긴 반응 베셀에 2,6-루티딘(2.6 당량)을 투입하였다. 내용물을 약 20℃에서 교반하였다. 별도의 베셀에 아세토니트릴(5 부피) 중 용액으로서의 메탄설폰산 무수물(1.3 당량)을 투입하였다. 메탄설폰산 무수물의 용액을 약 30분에 걸쳐 (R)-3-브로모-5-플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드 및 2,6-루티딘의 용액에 투입하였다. 첨가 후에, 내용물을 약 15분 동안 에이징하였다. 내용물을 약 50℃로 가열하고, 약 4시간 동안 에이징하였다. 반응이 완료되었다고 여겨질 때, 용매를 2-메틸테트라하이드로푸란(약 10 부피를 목표로 함)으로 교환하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 유기 용액을 20 중량% 염화암모늄 수용액(10 부피)에 이어서, 물(10 부피)로 2회 세척하였다. 내용물을 약 5 부피로 농축시키고, 폴리싱 여과하여 2-메틸테트라하이드로푸란 중 용액으로서 (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, *J* = 2.0 ㎐, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.5, 2.5 ㎐, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.0 ㎐, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.5 ㎐, 1H), 1.69-1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.36-1.34 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

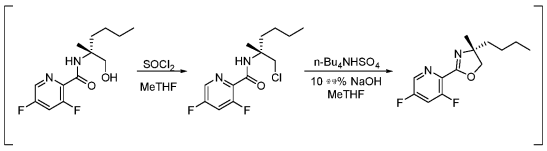
[1554] **실시예 19: (R)-2-((2-((2,4-다이메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올의 제조**

[1555] **단계-1 및 단계-2: (R)-3,5-다이플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드**

[1556] 

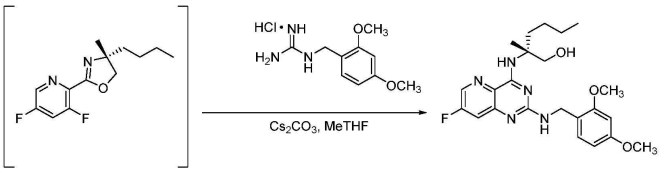
[1557] 염화옥살릴(1.1 당량)을 2-메틸테트라하이드로푸란(10 부피) 중 3,5-다이플루오로피콜린산(계수 인자, 1.00 당량) 및 *N,N*-다이메틸포름아미드(0.1 당량)가 담긴 반응 베셀에 약 30분에 걸쳐 투입하였다. 혼합물을 약 20℃에서 에이징하였다. 일단 반응이 완료되었다고 여겨지면, 산 클로라이드 혼합물을 물(10 부피) 중 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 4-메틸벤젠설포네이트 염(1.0 당량) 및 탄산칼륨(3.0 당량)이 담긴 제2 반응기에 약 30분에 걸쳐 옮겼다. 2상 반응 혼합물을 약 20℃에서 에이징하였다. 일단 반응이 완료되었다고 여겨지면, 층들을 분리하고, 유기 층을 물(5 부피)로 세척하였다. 유기 층을 증류를 통해 2-메틸테트라하이드로푸란으로 용매 교환하고, 부피를 약 10 부피로 조정하였다. 이어서, (R)-3,5-다이플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드가 2-메틸테트라하이드로푸란 중 용액으로서 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.31 - 8.26 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 3.73 (d, *J* = 11.8 ㎐, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.47 - 1.21 (m, 7H), 0.99 - 0.84 (m, 3H).

[1558] **단계-3 및 단계-4: (R)-4-부틸-2-(3,5-다이플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸**

[1559] 

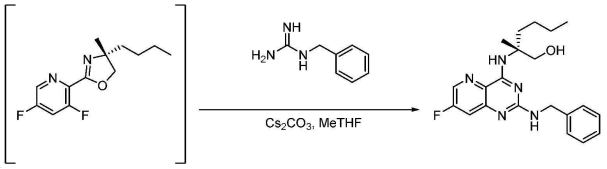
[1560] 염화티오닐(1.2 당량)을 2-메틸테트라하이드로푸란(10 부피) 중 (R)-3,5-다이플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드(1.0 당량, 계수 인자)의 용액이 담긴 반응 베셀에 약 1시간에 걸쳐 투입하였다. 반응이 완료되었다고 여겨질 때까지, 혼합물을 약 60℃에서 에이징하였다. 내용물을 약 0℃로 조정하고, 반응 혼합물을 10 중량% 수산화나트륨 수용액(5 부피) 및 물(5 부피)로 순차적으로 세척하였다. (1-클로로-2-메틸헥산-2-일)-3,5-다이플루오로피콜린아미드의 유기 용액에 *n*-Bu_4HSO_4(0.1 당량)에 이어서, 10 중량% 수산화나트륨 수용액(2.5 부피)을 투입하였다. 내용물을 약 20℃로 조정하고, 반응이 완료되었다고 여겨질 때까지 이 온도에서 에이징하였다. 반응 완료 후에, 층들을 분리하고, 유기 층을 물(5 부피)로 세척하였다. (R)-4-부틸-2-(3,5-다이플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸이 2-메틸테트라하이드로푸란 중 용액으로서 단리되었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.47 - 8.41 (m, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 9.7, 8.0, 2.4 ㎐, 1H), 4.26 (d, *J* = 8.3 ㎐, 1H), 4.09 (d, *J* = 8.3 ㎐, 1H), 1.44 - 1.20 (m, 7H), 0.94 - 0.85 (m, 3H).

[1561] **단계-5: (R)-2-((2-((2,4-다이메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올**

[1562] 

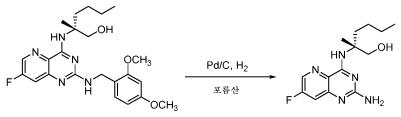
[1563] 반응 베셀에 2,4-다이메톡시벤질 구아니딘 하이드로클로라이드(1.5 당량) 및 탄산세슘(4.0 당량)을 투입하였다. 2-메틸테트라하이드로푸란(7.5 부피) 중 (R)-4-부틸-2-(3,5-다이플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸(1.0 당량, 계수 인자)의 용액을 반응기에 투입하였다. 반응 혼합물을 약 80℃로 가열하였다. 일단 반응이 완료되었다고 여겨지면, 내용물을 약 35℃로 냉각시키고, 물(10 부피)을 투입하였다. 층들을 분리하고, 유기물을 5 중량% 아세트산 수용액(10 부피) 및 물(10 부피)로 순차적으로 세척하였다. 내용물을 약 2 부피로 농축시켰다. 아이소프로필 아세테이트(10 부피)를 투입하고, 내용물을 약 5 부피로 농축시켰다. 내용물을 약 35℃로 조정하였다. 생성된 슬러리를 약 35℃에서 약 1시간 동안 에이징하고, 이어서 약 1.5시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시켰다. 내용물을 약 20℃에서 약 1시간 동안 에이징하였다. 내용물을 여과하고, *n*-헵탄 및 아이소프로필 아세테이트의 혼합물로 세척하고, 건조시켜 (R)-2-((2-((2,4-다이메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.53 ㎐, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.2, 2.4 ㎐, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.75 (dt, *J* = 13.3, 6.8 ㎐, 1H), 1.47-1.29 (m, 7H), 0.92 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

[1564] **실시예 20: (R)-2-((2-(벤질아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올의 제조**

[1565] 

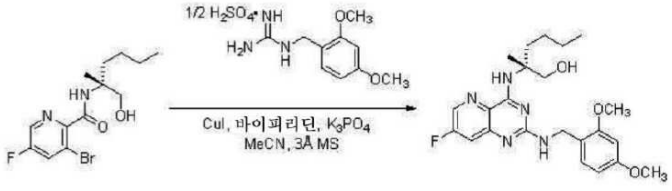
[1566] 반응 베셀에 1-벤질구아니딘 (1.5 당량) 및 탄산세슘(2.0 당량)을 투입하였다. 2-메틸테트라하이드로푸란(7.5 부피) 중 2,4-다이메톡시벤질 구아니딘 하이드로클로라이드(1.0 당량, 계수 인자)의 용액을 반응기에 투입하였다. 반응 혼합물을 약 80℃로 가열하였다. 일단 반응이 완료되었다고 여겨지면, 내용물을 약 35℃로 냉각시키고, 물(10 부피)을 투입하고, 내용물을 교반하였다. 상들을 분리하고, 유기물을 5 중량% 아세트산 수용액(10 부피) 및 물(10 부피)로 순차적으로 세척하였다. 내용물을 약 2 부피로 농축시켰다. 아이소프로필 아세테이트(10 부피)를 투입하고, 내용물을 약 5 부피로 농축시켰다. 내용물을 약 35℃로 조정하였다. 생성된 슬러리를 약 35℃에서 약 1시간 동안 에이징하고, 이어서 약 1.5시간에 걸쳐 약 20℃로 냉각시켰다. 내용물을 약 20℃에서 약 1시간 동안 에이징하였다. 내용물을 여과하고, *n*-헵탄 및 아이소프로필 아세테이트의 혼합물로 세척하고, 건조시켜 (R)-2-((2-(벤질아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 7.13 (br s, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.48 - 1.19 (m, 7H), 0.91 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

[1567] **실시예 21: (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올의 제조**

[1568] 

[1569] 압력 오토클레이브 반응 베셀에 (R)-2-((2-((2,4-다이메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올(1.0 당량, 계수 인자), 10% 탄소 상의 건성 팔라듐(0.125 g/g) 및 포름산(5 부피)을 투입하였다. 베셀을 밀봉하고, 수소로 3회 플러싱하였다. 수소 압력을 약 85 psi로 조정하고, 내용물을 약 85℃로 가열하고, 약 18시간 동안 에이징하였다. 이어서, 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 베셀을 통기시키고, 질소로 3회 플러싱하였다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트 패드(0.5 g/g)를 통해 여과하고, 반응 베셀을 포름산(1 부피)으로 헹구었다. 여과액을 다른 반응 베셀에 옮겼다. 물(5 부피) 및 에탄올(2.5 부피)을 내용물에 투입하였다. 온도를 약 20℃로 조정하고, 내부 온도를 약 35℃로 유지하도록 50 중량% 수산화나트륨 수용액(14.5 부피)을 서서히 첨가하였다. 내용물을 약 20℃에서 약 16시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 에탄올 및 물의 혼합물로 세척하고, 건조시켜 (R)-2-(3-브로모-5-플루오로피리딘-2-일)-4-부틸-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.23 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 7.25 (dd, *J* = 10.0, 2.5 ㎐, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.5 ㎐, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.5 ㎐, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

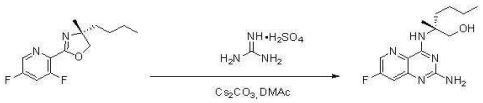
[1570] **실시예 22: (R)-2-((2-((2,4-다이메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올의 제조**

[1571] 

[1572] 반응 베셀에 (R)-3-브로모-5-플루오로-N-(1-하이드록시-2-메틸헥산-2-일)피콜린아미드(1.0 당량, 계수 인자), 3 Å 분자체(1 g/g) 및 아세토니트릴(6.7 부피)을 투입하였다. 이어서, 1-(2,4-다이메톡시벤질)구아니딘 헤미설페이트 염(1.5 당량), 요오드화구리(I)(0.10 당량), 2,2'-바이피리딘(0.20 당량), 삼염기성 인산칼륨(3.5 당량) 및 3 Å 분자체(1 g/g)를 베셀에 투입하였다. 혼합물을 약 3시간 동안 가열 환류하였다. 내용물을 약 20℃로

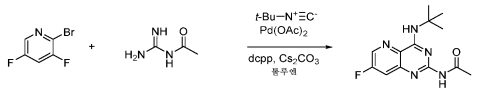
냉각시키고, 2-메틸테트라하이드로푸란(5 부피)에 이어서, 물(5 부피)을 투입하였다. 상들을 분리하고, 유기물을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 (R)-2-((2-((2,4-다이메톡시벤질)아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.53 ㎐, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.2, 2.4 ㎐, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.75 (dt, *J* = 13.3, 6.8 ㎐, 1H), 1.47-1.29 (m, 7H), 0.92 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

[1573] **실시예 23: (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올의 제조**

[1574] 

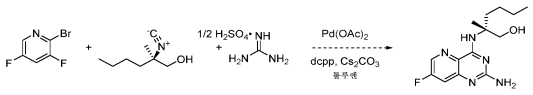
[1575] 반응 베셀에 구아니딘 설페이트(1.5 당량), 탄산세슘(2.0 당량)을 투입하였다. 다이메틸아세트아미드(5 부피) 중 (R)-4-부틸-2-(3,5-다이플루오로피리딘-2-일)-4-메틸-4,5-다이하이드로옥사졸(1.0 당량, 계수 인자)의 용액을 반응기에 투입하였다. 반응 혼합물을 약 80℃로 가열하였다. 일단 반응이 완료되었다고 여겨지면, 내용물을 약 35℃로 냉각시키고, 물 및 2-메틸테트라하이드로푸란을 투입하였다. 상들을 분리하고, 유기물을 농축시키고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올을 얻었다. ^{1}H NMR (500 ㎒, 메탄올-d_4) δ 8.23 (d, *J* = 2.5 ㎐, 1H), 7.25 (dd, *J* = 10.0, 2.5 ㎐, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.5 ㎐, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.5 ㎐, 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 7.0 ㎐, 3H).

[1576] **실시예 24: N-(4-(tert-부틸아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드의 제조**

[1577] 

[1578] 반응 베셀에 팔라듐(II) 아세테이트(0.10 당량)를 투입한 후, 톨루엔(5 부피) 중 1,3-비스(다이사이클로헥실포스피노)프로판(0.2 당량)의 용액을 투입하였다. 베셀에 2-브로모-3,5-다이플루오로피리딘(1.0 당량, 계수 인자) 및 *tert*-부틸아이소시아나이드(1.1 당량)를 투입하였다. 이어서, *N*-아세틸 구아니딘(2.0 당량)을 반응 베셀에 투입한 후, 탄산세슘(2.6 당량)을 투입하였다. 내용물을 약 90℃로 가열하고, 약 24시간 동안 에이징하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 내용물을 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하였다. 조 생성물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 *N*-(4-(tert-부틸아미노)-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-2-일)아세트아미드를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$): δ 8.32 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.4, 2.6 ㎐, 1H), 7.12 (br s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

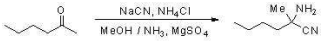
[1579] **실시예 25: (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올의 제조**

[1580] 

[1581] 반응 베셀에 팔라듐(II) 아세테이트(0.10 당량)를 투입한 후, 톨루엔(5 부피) 중 1,3-비스(다이사이클로헥실포스피노)프로판(0.2 당량)의 용액을 투입한다. 베셀에 2-브로모-3,5-다이플루오로피리딘(1.0 당량, 계수 인자) 및 (*R*)-아이소시아노-2-메틸헥산-1-올(1.1 당량)을 투입한다. 이어서, 구아니딘 헤미설페이트(2.0 당량)를 반응 베셀에 투입한 후, 탄산세슘(3.6 당량)을 투입한다. 내용물을 약 90℃로 가열하고, 약 24시간 동안 교반한다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 내용물을 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 겔의 플러그를 통해 여과한다. 조 생성물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 (R)-2-((2-아미노-7-플루오로피리도[3,2-d]피리미딘-4-일)아미노)-2-메틸헥산-1-올을 얻는다.

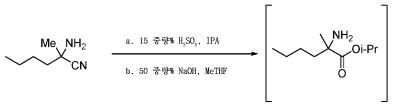
[1582] **실시예 26: 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트의 제조**

[1583] **단계 1: 2-아미노-2-메틸헥산니트릴**

[1584] 

[1585] 반응 베셀에 시안화나트륨(1.0 당량, 계수 인자), 황산마그네슘(1.8 당량), 염화암모늄(0.5 당량) 및 메탄올 중 암모니아(7 M, 3.0 당량, 9 부피)를 투입하였다. 내용물을 약 0℃로 냉각시키고, 2-헥사논(1.1당량)을 혼합물에 투입하였다. 내용물을 이 온도에서 약 30분 동안 에이징하였다. 이어서, 내용물을 약 35℃로 가온하였다. 일단 내부 온도가 약 35℃에 도달하면, 내용물을 이 온도에서 약 4시간 동안 에이징하였다. 이어서, 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 메틸 *tert*-부틸 에테르(5 부피)로 희석시키고, 내용물을 농축시켰다. 잔류물을 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피) 중에 현탁시키고, 다시 한번 농축시켰다. 이 과정을 1회 더 반복하였다. 내용물을 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피) 중에 현탁시키고, 여과하였다. 여과 케이크를 메틸 *tert*-부틸 에테르(2 부피)로 세척하고, 여과액을 오일로 농축시켰다. 오일을 진공 증류를 통해 정제하여 2-아미노-2-메틸헥산니트릴을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 1.65-1.57 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.2 ㎐, 3H).

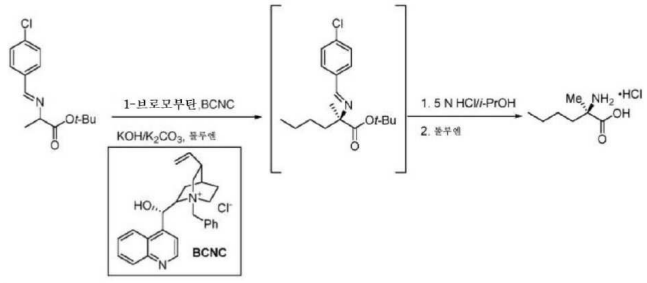
[1586] **단계 2: 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트**

[1587] 

[1588] 반응 베셀에 2-아미노-2-메틸헥산니트릴(1. 0 당량, 계수 인자) 및 2-프로판올(10 부피)을 투입하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시켰다. 이 용액에 15 중량% 황산 수용액(10 당량)을 투입하였다. 내용물을 약 80℃로 가열하고, 이 온도에서 약 36시간 동안 에이징하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 2-메틸테트라하이드로푸란(20 부피)을 투입하였다. 내용물에 50 중량% 수산화나트륨 수용액(약 15 당량)을, 그 수용액의 pH가 염기성이 될 때까지 투입하였다. 수성 층을 분배하였다. 유기 층을 물(2 부피)로 2회 세척하고, 내용물을 증류시켜, 2-메틸테트라하이드로푸란 중 용액으로서 아이소프로필 2-아미노-2-메틸헥사노에이트를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 4.86 (hept, *J* = 6.3 ㎐, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.3 ㎐, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.1 ㎐, 3H).

[1589] **실시예 27: (R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 4-메틸벤젠설포네이트의 제조**

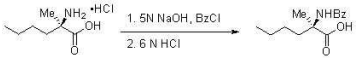
[1590] **단계-1 및 단계-2: (R)-2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드**

[1591] 

[1592] 반응 베셀에 *tert*-부틸-2-(4-클로로벤질리덴)아미노)프로파노에이트(1.0 당량, 계수 인자) 및 톨루엔(10 부피)을 투입하였다. 이 용액에 1-브로모부탄(1.33 당량) 및 *N*-벤질신코니늄 클로라이드(0.10 당량)에 이어서, 수산화칼륨(2.4 당량) 및 탄산칼륨(0.97 당량)을 투입하였다. 혼합물을 약 20℃에서 약 17시간 동안 에이징하였다. 이어서, 유기 용액을 물로 2회(4 부피 × 2) 세척한 후, 포화 염화나트륨 수용액(4 부피)으로 세척하였다. 유기 층을 농축시켰다. 이 조 물질에 2-프로판올(12 부피)을 투입하고, 내용물을 1회 다시 농축시켰다. 이 혼합물에 2-프로판올 중 5 N 염산(3 부피) 및 물(1.2 당량)을 투입하였다. 내용물을 약 60℃에서 약 4시간 동안 에이징하였다. 내용물을 약 2 부피로 농축시켰다. 이 혼합물에 2-프로판올(1 부피) 및 메틸 *tert*-부틸 에테르(1 부피)를 투입하고, 내용물을 약 4시간에 걸쳐 약 20℃로 서서히 냉각시켰다. 이 슬러리에 메틸 *tert*-부틸 에테르(3 부피)를 투입하고, 내용물을 약 20℃에서 약 18시간 동안 에이징하였다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 2-프로판올(1 부피) 및 메틸 *tert*-부틸 에테르(2 부피)의 혼합물로 헹구었다. 생성된 고체를 톨루엔(10 부피)으로 분쇄하였다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 톨루엔(10 부피)으로 세척하고, 이어서 건조시켜 (*R*)-

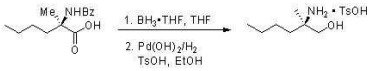
2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.55 (br s, 3H), 2.50-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41-1.14 (m, 5H), 0.83 (t, J = 6.8 ㎐, 3H).

[1593] **단계-3: (R)-2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드**

[1594] 

[1595] 반응 베셀에 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드(1.0 당량, 계수 인자), 물(5 부피) 및 5 N 수산화나트륨 수용액(3.5 당량)을 투입하였다. 내용물을 약 5℃로 냉각시키고, 이어서 용액에 벤조일 클로라이드(2.5 당량)를 투입하였다. 내용물을 약 15℃로 가온하고, 약 6시간 동안 에이징하였다. 수성 혼합물을 다이클로로메탄으로 2회(10 부피 × 2) 세척하였다. 용액의 pH가 산성(약 pH 2)이 될 때까지 수성 층에 6 N 염산 수용액을 투입하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 0.1 N 염산 수용액(6 부피)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 건조시켜 (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 12.25 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 15.8, 7.0 ㎐, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.34-1.18 (m, 4H), 0.78 (t, J = 6.9 ㎐, 2H).

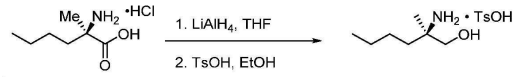
[1596] **단계-4: (R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 4-메틸벤젠설포네이트**

[1597] 

[1598] 반응 베셀에 (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산(1.0 당량, 계수 인자) 및 테트라하이드로푸란(5 부피)을 투입하고, 이어서 내용물을 약 0℃로 냉각시켰다. 일단 이 온도가 되면, 테트라하이드로푸란 중 1 M 보란 테트라하이드로푸란 복합체(5 당량)를 약 5분에 걸쳐 투입하였다. 내용물을 약 25℃로 가온하고, 이 온도에서 10분 동안 에이징하였다. 이어서, 내용물을 약 50℃로 가열하고, 이 온도에서 약 21시간 동안 에이징하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 메탄올(5 부피)을 투입하였다. 내용물을 약 100℃로 가열하고, 내용물을 약 8 부피로 농축시켰다. 이러한 메탄올과의 동시증발 과정을 2회 더 반복하였다. 내용물을 환류되도록 설정하고, 1 M 수산화나트륨 수용액(12 부피)을 투입하였다. 내용물을 약 4시간 동안 환류하였다. 이어서, 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 메틸 *tert*-부틸 에테르(15 부피)를 투입하였다. 층들을 분리하고, 유기 층을 5 중량% 염화나트륨 수용액(15 부피)으로 세척하였다. 층들을 분리하고, 유기 층을 농축시켜 조 벤질아민 중간체를 얻었으며, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1599] 조 벤질아민 중간체에 에탄올(10 부피) 및 4-메틸벤젠설폰산(1.50 당량)에 이어서, 수산화팔라듐(탄소 상의 20% 중량/중량, (*R*)-2-벤즈아미도-2-메틸헥산산에 대해 0.7% 중량/중량)을 투입하였다. 반응 베셀을 질소로 퍼지하고, 수소를 투입하였다. 반응 혼합물을 약 75℃로 가열하고, 약 48시간 동안 에이징하였다. 반응이 완료되었다고 여겨질 때, 반응 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에탄올로 세척하였다. 여과액을 약 1 부피로 농축시켰다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(15 부피)를 투입하고, 내용물을 약 2시간 동안 약 60℃로 가열하고, 이어서 약 3시간에 걸쳐 약 0℃로 냉각시켰다. 슬러리를 여과하고, 고체를 메틸 *tert*-부틸 에테르(6 부피)로 세척하고, 건조시켜 (R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 4-메틸벤젠설포네이트를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.66 (br s, 3H), 7.49 (d, J = 8.1 ㎐, 2H), 7.12 (d, J = 7.4 ㎐, 2H), 5.43 (t, J = 4.9 ㎐, 1H), 3.38 (dd, J = 11.2, 4.6 ㎐, 1H), 3.33 (dd, J = 11.2, 4.8 ㎐, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (t, J = 6.8 ㎐, 3H).

[1600] **실시예 28: (R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 4-메틸벤젠설포네이트의 제조**

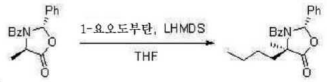
[1601] 

[1602] 반응 베셀에 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드(1.0 당량, 계수 인자) 및 테트라하이드로푸란(7 부피)을 투입하였다. 내용물을 약 0℃로 냉각시키고, 수소화알루미늄리튬(4 당량)을 투입하였다. 내용물을 약 60℃로 가열하고, 이 온도에서 약 3시간 동안 에이징하였다. 이 시간 후에, 내용물을 약 0℃로 냉각시키고, 물(5 부피)을 투입하였다. 내용물을 이 온도에서 30분 동안 에이징하고, 약 20℃로 가온하였다. 내용물에 15 중량% 수산화나트륨 수용액(3 부피)을 투입하고, 내용물을 추가 30분 동안 에이징하였다. 수성 층을 다이클로로

메탄(10 부피)으로 추출하였다. 이것을 3회 더 반복하였다. 합한 유기 층을 농축 건조시켰다. 조 (R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 4-메틸벤젠설포네이트를 에탄올(10 부피) 중에 희석시키고, 다른 반응 베셀 내로 여과하였다. 이 여과액에 4-메틸벤젠설폰산(1 당량)을 투입하고, 내용물을 약 25℃에서 약 30분 동안 에이징하였다. 내용물을 농축 건조시키고, 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 부피)와 동시증발시켰다. 이 과정을 1회 더 반복하였다. 생성된 고체를 여과하고, 고체를 메틸 *tert*-부틸 에테르(2 부피)로 세척하고, 건조시켜 (R)-2-아미노-2-메틸헥산-1-올 4-메틸벤젠설포네이트를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 7.66 (br s, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.43 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.57 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

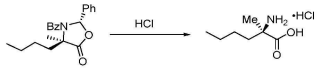
[1603] **실시예 29:(R)-2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드의 제조**

[1604] **단계-1: (2S,4R)-3-벤조일-4-부틸-4-메틸-2-페닐옥사졸리딘-5-온**

[1605] 

[1606] 반응 베셀에 (2*S*,4*R*)-3-벤조일-4-메틸-2-페닐옥사졸리딘-5-온(1.0 당량, 계수 인자) 및 테트라하이드로푸란(8 부피)에 이어서, 헥사메틸포스포르아미드(4 부피)를 투입하였다. 이어서, 내용물을 -78℃로 냉각시켰다. 이 용액에 테트라하이드로푸란 중 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드의 1 M 용액(1.1 당량)을 투입하고, 내용물을 이 온도에서 약 15분 동안 에이징하였다. 이어서, 1-요오도부탄(1.5 당량)을 테트라하이드로푸란(2 부피) 중 용액으로서 투입하였다. 내용물을 약 -78℃에서 약 3시간 동안 에이징하였다. 이어서, 내용물을 약 25℃로 가온하고, 이 온도에서 약 21시간 동안 에이징하였다. 이 시간 후에, 내용물을 포화 염화암모늄 수용액(5 부피)으로 켄칭(quenching)하였다. 내용물을 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 다이클로로메탄(10 부피)을 투입하고, 수성 층을 추출하였다. 이 과정을 2회 더 반복하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (2*S*,4*R*)-3-벤조일-4-부틸-4-메틸-2-페닐옥사졸리딘-5-온을 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, $CDCl_3$) δ 7.56-6.88 (m, 10H), 6.74 (s, 1H), 1.97-1.75 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.32-1.18 (m, 5H), 0.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

[1607] **단계-2: (R)-2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드**

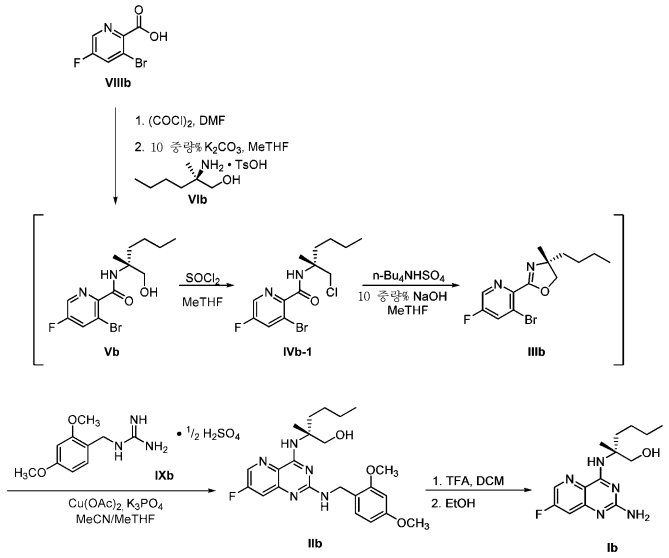
[1608] 

[1609] 반응 베셀에 (2*S*,4*R*)-3-벤조일-4-부틸-4-메틸-2-페닐옥사졸리딘-5-온(1.0 당량, 계수 인자)에 이어서, 진한 염산(7 부피)을 투입하였다. 내용물을 약 90℃로 가열하고, 이 온도에서 약 4시간 동안 에이징하였다. 내용물을 약 20℃로 냉각시키고, 물(10 부피)로 희석시켰다. 용매를 진공 하에서 톨루엔으로 교환하였다(대략 1 부피를 목표로 함). 이어서, 내용물을 2-프로판올(1 부피) 및 메틸 *tert*-부틸 에테르(2 부피)를 사용하여 현탁시키고, 여과하였다. 생성된 고체를 톨루엔(10 부피)으로 분쇄하였다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 톨루엔(10 부피)으로 세척하고, 건조시켜 (*R*)-2-아미노-2-메틸헥산산 하이드로클로라이드를 얻었다. ^{1}H NMR (400 ㎒, DMSO-d_6) δ 8.55 (br s, 3H), 2.50-1.74 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.41-1.14 (m, 5H), 0.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

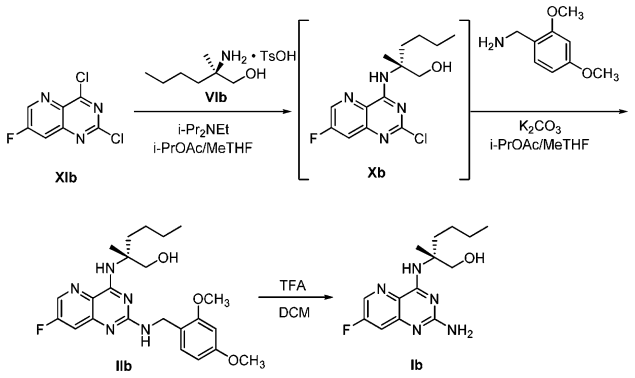
[1610] 전술한 개시내용은 명확한 이해를 위해 예시 및 실시예로서 어느 정도 상세히 기술되었지만, 당업자는 특정 변경 및 수정이 첨부된 청구범위의 범주 내에서 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본 명세서에 제공된 각각의 참고문헌은, 마치 각각의 참고문헌이 개별적으로 참고로 포함되는 것처럼 그와 동일한 정도로 전체적으로 참고로 포함된다. 본 출원과 본 명세서에 제공된 참고문헌 사이에 불일치가 존재하는 경우, 본 출원이 우선할 것이다.

도면

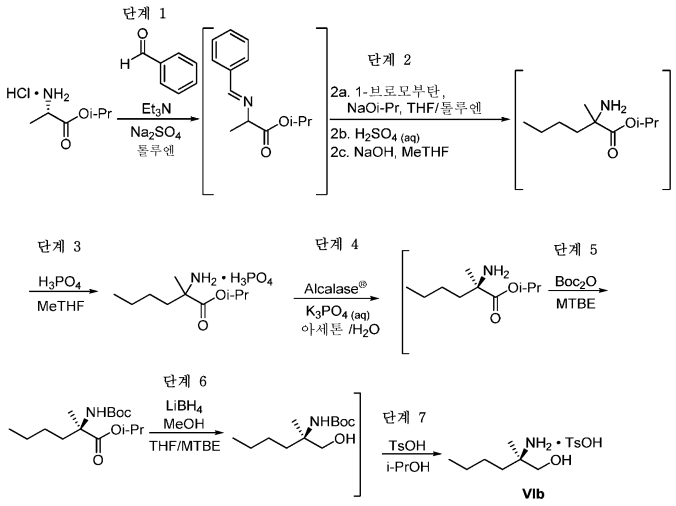
도면1



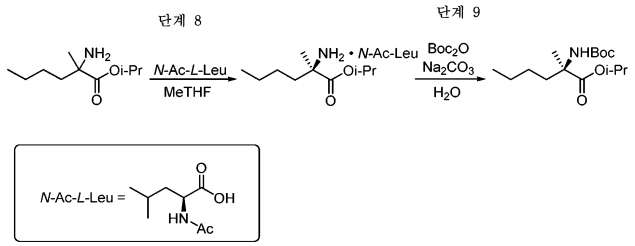
도면2



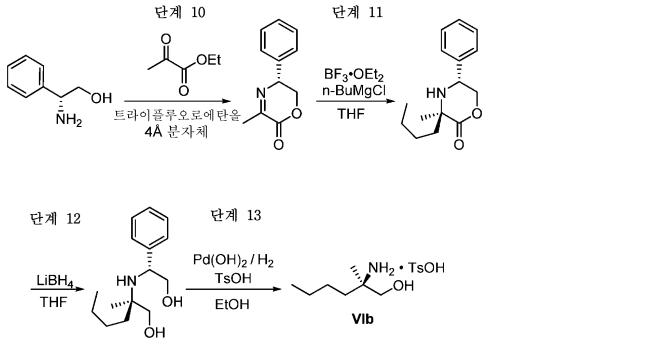
도면3a



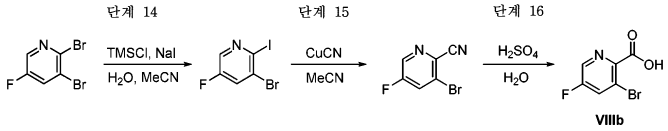
도면3b



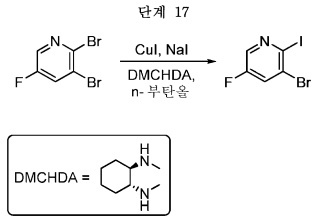
도면4



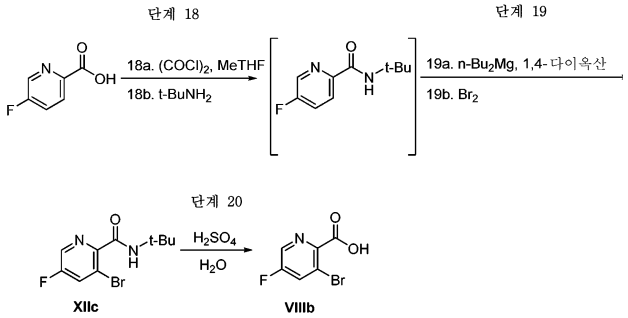
도면5a



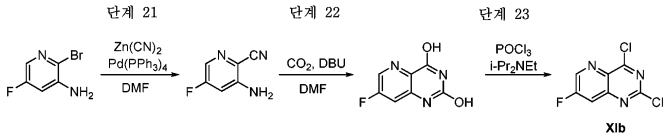
도면5b



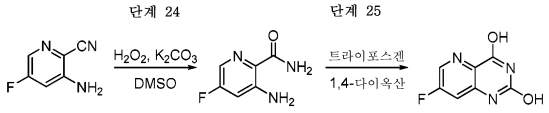
도면6



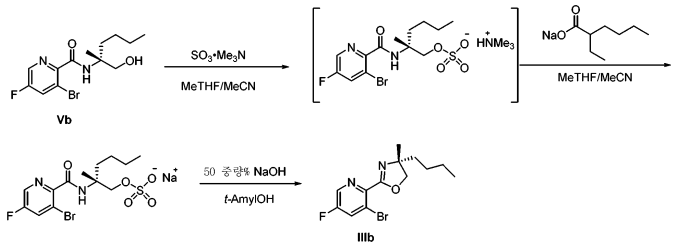
도면7a



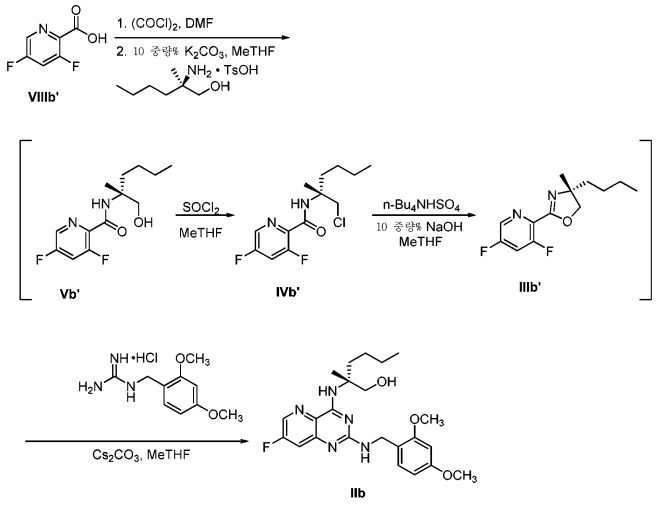
도면7b



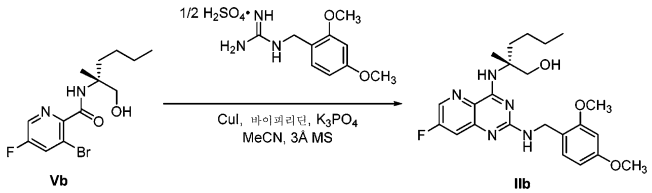
도면8



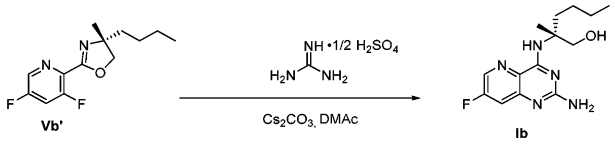
도면9



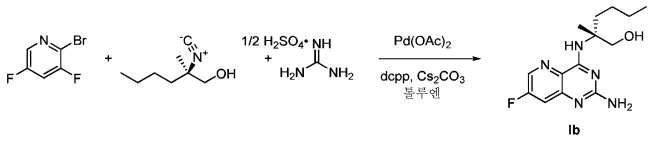
도면10



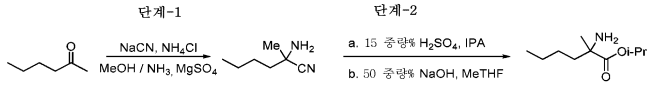
도면11



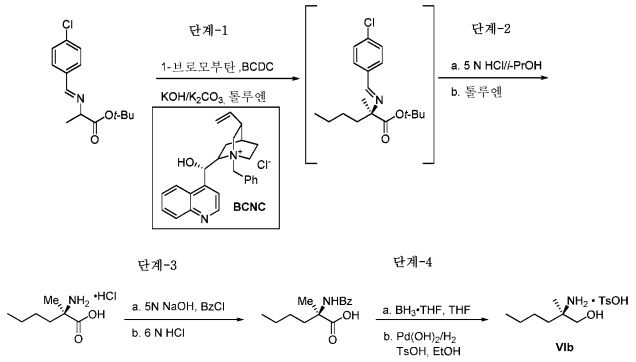
도면12



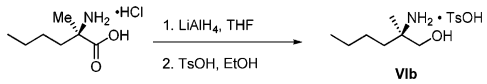
도면13



도면14



도면15



도면16

