



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0057797
(43) 공개일자 2020년05월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 11/02 (2006.01) A61K 38/15 (2006.01)
C07K 5/097 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 11/02 (2013.01)
A61K 38/15 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7014187(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년05월27일
심사청구일자 2020년05월18일
(62) 원출원 특허 10-2016-7036444
원출원일자(국제) 2015년05월27일
(85) 번역문제출일자 2020년05월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/032590
(87) 국제공개번호 WO 2015/183897
국제공개일자 2015년12월03일
(30) 우선권주장
62/003,369 2014년05월27일 미국(US)

(71) 출원인
은쿠레 인코포레이티드
미국, 콜로라도 80501, 롱먼트, 사우스 호버 스트리트 1067. 유닛 이, 피엠비 스위트 204
(72) 발명자
피스코피오, 안토니 디
미국, 콜로라도 80501, 롱먼트 사우스 호버 스트리트 1067
후, 샤오영
중국, 상하이 200129, 푸동 디스트릭트 창다오 로드, 빌딩 10, 유닛 202
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인원전

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **사이클릭헵시펩타이드의 제조 방법**

(57) 요약

일반식(1) 및 일반식(2)의 화합물을 제조하는 방법이 기재되어 있고, 여기서 X, Y, Z, R₁-R₇, L 및 n은 본 명세서에 정의되어 있다. 또한, 일반식(1) 및 일반식(2)의 화합물을 제조함에 있어서 유용한 중간체들도 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류
C07K 5/0821 (2013.01)

(72) 발명자

쉬, 평

중국, 상하이 푸둥 디스트릭트, 윤계 로드, 빌딩
18, 룸 201, #42층

리우, 화암

중국, 상하이 양푸 디스트릭트, 카이루 3 쿤, 빌딩
39, 룸 603

리, 즈평

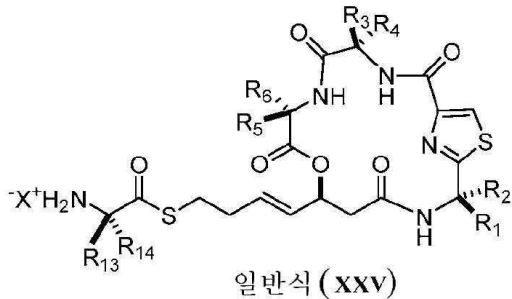
중국, 상하이 홍코우 디스트릭트, 바오 덩 로드 넘
버 20, 빌딩 40, 룸 1102

명세서

청구범위

청구항 1

일반식(XXV)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염으로서,



여기서,

R₁ 및 R₂는 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁ 및 R₂는 R₁ 및 R₂가 결합된 탄소원자와 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, 및 -C(O)NR₈R₉로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R₃ 및 R₄는 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₃ 및 R₄는 R₃ 및 R₄가 결합된 탄소원자와 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, 및 -C(O)NR₈R₉로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R₅ 및 R₆은 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₅ 및 R₆은 R₅ 및 R₆이 결합된 탄소원자와 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, 및 -C(O)NR₈R₉로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R₈ 및 R₉는 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₈ 및 R₉는 함께 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)OR₁₁, 및 -C(O)NR₁₀R₁₁로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R₁₀ 및 R₁₁은 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁₀ 및 R₁₁은 함께, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고; 그리고

R₁₃ 및 R₁₄는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

R₁₃ 및 R₁₄는 H 및 C₁-C₁₀ 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 화합물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

R₁₃은 H이고, R₁₄는 C₁-C₁₀ 알킬이거나 R₁₃은 C₁-C₁₀ 알킬이고, R₁₄는 H인 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

R₁₃ 및 R₁₄는 모두 C₁-C₁₀ 알킬인 화합물.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재하는 화합물.

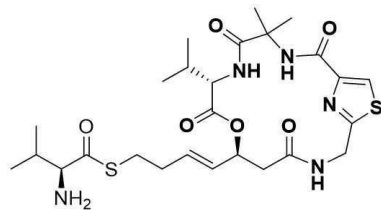
청구항 6

청구항 5에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염은 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 알콕사이드, 설펜네이트, 포스페이트, 또는 카복실레이트 염인 화합물.

청구항 7

하기 일반식을 가지는 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염.



청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 화합물이 약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재하는 화합물.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염이 염산염인 화합물.

청구항 10

청구항 8에 있어서,

약학적으로 허용 가능한 염이 벤젠설포산 염인 화합물.

청구항 11

암, 염증성 질환, 자기면역 질환, 알레르기성 질환 및 중추 신경계의 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환의 치료를 위한 청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

발명의 배경

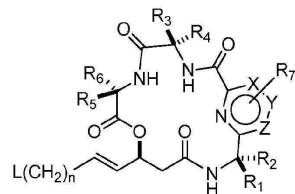
본 발명은 치환된 사이클릭펩티드(cyclic depsipeptides)의 제조 및 그 제조에 유용한 중간체에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 사이클릭펩티드는 WO/2011/150283에 개시되어 있고, 그 전체가 참고에 의해 인용된다.

본 발명에 따라 제조된 사이클릭펩티드는 예를 들면, U.S. 20130203681호에 개시된 바와 같이 히스톤 탈아세틸화효소(Histone deacetylase, HDAC)인 것으로 알려져 있고 암, 염증성 질환, 자기면역 질환, 알레르기성 질환 및 중추 신경계의 질환 등의 HDAC 조절이상(disregulation)에 의해 매개되는 질환의 치료에 유용한 것으로 알려져 있다.

발명의 내용

발명의 개요

본 발명의 형태는 일반식(1)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서,



일반식 (1)

여기서,

X, Y 및 Z는 독립적으로 탄소 또는 질소이거나, 또는 대안적으로는, Y는 직접 결합(direct bond)이고, X 및 Z는 독립적으로 탄소, 질소, 산소 또는 황이고;

R₁ 및 R₂는 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁ 및 R₂는 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, NR₈C(O)OR₉, -NR₈CO₂R₉, 및 -C(O)NR₈R₉로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R₃ 및 R₄는 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₃ 및 R₄는 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, NR₈C(O)OR₉, -NR₈CO₂R₉, 및 -C(O)NR₈R₉로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R₅ 및 R₆는 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₅ 및

R₆은 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, NR₈C(O)OR₉, -NR₈CO₂R₉, 및 -C(O)NR₈R₉로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0012] R₇은 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, NR₈C(O)OR₉, -NR₈CO₂R₉, 및 -C(O)NR₈R₉로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0013] R₈ 및 R₉는 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₈ 및 R₉는 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀의 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)OR₁₁, 및 -C(O)NR₁₀R₁₁로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0014] R₁₀ 및 R₁₁은 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁₀ 및 R₁₁은 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0015] L은 C1 또는 SR₁₂이고;

[0016] R₁₂는 H, 트리페닐메틸, C(O)R₁₃, CO₂R₁₃, C(O)NR₁₃R₁₄, C(O)CR₁₃R₁₄NR₁₃R₁₄, 아미노산, P(O)(OR₁₅)₂ 및 SR₁₆으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

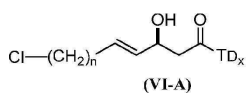
[0017] R₁₃ 및 R₁₄는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁₃과 R₁₄는 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₁₀R₁₁ 및 -NR₁₀C(O)R₁₁로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R₁₀과 R₁₁은 상기와 같이 정의되고;

[0018] R₁₅는 tert-부틸 또는 -(CH₂)₂Si(CH₃)₃이고;

[0019] R₁₆은 C₁-C₁₀ 알킬 또는 C₃-C₇ 사이클로알킬이고;

[0020] n은 2 또는 3이고, 이하의 단계를 포함하는 제조 방법에 관한 것이다:

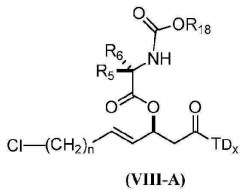
[0021] 알코올(VI-A)을



[0022]

[0023] 여기서 TDx는 키랄 보조제(chiral auxiliary)이고,

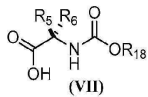
[0024] 카바메이트(VIII-A)로 변환하고,



[0025]

[0026] 여기서, R₁₈은 -CH₂CH₂Si(CH₃)₃, (9H-플루오렌-9-일)메틸 및 tert-부틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고; n, R₅, R₆ 및 TDx는 상기와 같이 정의되고;

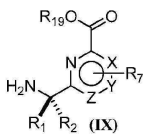
[0027] 알코올(VI-A)과 보호 아미노산(VII)을 반응시킴으로써,



[0028]

[0029] 여기서, R₅, R₆ 및 R₁₈은 상기 정의된 바와 같고,

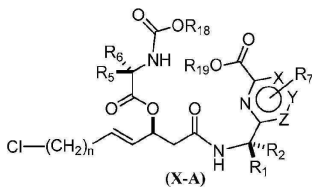
[0030] 카바메이트(VIII-A)를 헤테로사이클릭 화합물(IX)과 반응시켜,



[0031]

[0032] 여기서, R₁₉는 -CH₂CH₂Si(CH₃)₃, (9H-플루오렌-9-일)메틸 및 tert-부틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고; n, X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고,

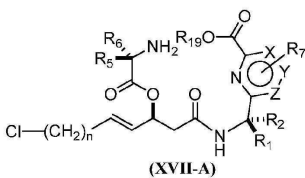
[0033] 화합물(X-A)을 제공하고,



[0034]

[0035] 여기서, n, R₁, R₂, R₅, R₆, R₇, R₁₈, R₁₉, X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고,

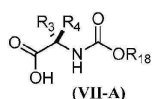
[0036] 이어서, 화합물(X-A)로부터 카바메이트 보호기를 선택적으로 제거하여 아민(XVII-A)을 제공하고,



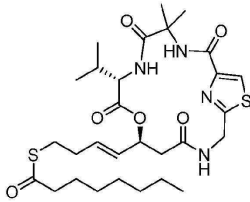
[0037]

[0038] 여기서, n, R₁, R₂, R₅, R₆, R₇, R₁₉, X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고,

[0039] 이어서, 화합물(XVII-A)을 보호 아미노산(VII-A)과 반응시켜,

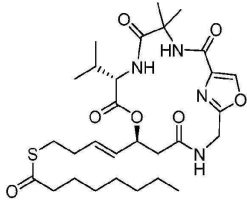


[0040]



[0059] 이다.

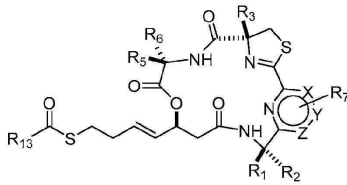
[0060] 본 발명의 하나의 형태에 있어서, 일반식(1)의 화합물은



[0061] 이다.

[0062] 본 발명의 하나의 형태에 있어서, R_{12} 는 $C(O)CR_{13}R_{14}NR_{13}R_{14}$ 이다.

[0063] 본 발명의 하나의 형태는 일반식(2)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서,



일반식 (2)

[0064]

[0065] 여기서,

[0066] X, Y 및 Z는 독립적으로 탄소 또는 질소이거나, 또는 대안적으로는, Y는 직접 결합이고, X 및 Z는 독립적으로 탄소, 질소, 산소 또는 황이고;

[0067] R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_{10} 알킬 및 C_3-C_7 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_1 및 R_2 는 함께, C_3-C_7 사이클로알킬 또는 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬 및 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬은 C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, $-CN$, $-COOH$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OC_1-C_{10}$ 알킬, $-O$ -아릴, $-O$ -헤테로아릴, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, 및 $-C(O)NR_8R_9$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0068] R_3 은 H, C_1-C_{10} 알킬 및 C_3-C_7 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나, 또는 R_3 및 R_4 는 함께, C_3-C_7 사이클로알킬 또는 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬 및 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬은 C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, $-CN$, $-COOH$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OC_1-C_{10}$ 알킬, $-O$ -아릴, $-O$ -헤테로아릴, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, 및 $-C(O)NR_8R_9$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0069] R_5 및 R_6 은 H, C_1-C_{10} 알킬 및 C_3-C_7 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_5 및 R_6 은 함께, C_3-C_7 사이클로알킬 또는 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬 및 C_3-C_7 헤테로사이클로알킬은 C_1-C_{10} 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, $-CN$, $-COOH$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OC_1-C_{10}$ 알킬, $-O$ -아릴, $-O$ -헤테로아릴, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, 및 $-C(O)NR_8R_9$ 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택

적으로 치환되고;

[0070] R₇은 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, NR₈C(O)OR₉, -NR₈CO₂R₉, 및 -C(O)NR₈R₉로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

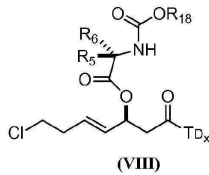
[0071] R₈ 및 R₉는 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₈ 및 R₉는 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, NR₁₀C(O)OR₁₁, 및 -C(O)NR₁₀R₁₁로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0072] R₁₀ 및 R₁₁은 H, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁₀ 및 R₁₁은 함께, C₃-C₇ 사이클로알킬 또는 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0073] R₁₃은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, -CN, -COOH, -CF₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OC₁-C₁₀ 알킬, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -NR₁₀R₁₁ 및 -NR₁₀C(O)R₁₁로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 여기서 R₁₀과 R₁₁은 상기와 같이 정의되고,

[0074] 이하의 단계를 포함하는 제조 방법에 관한 것이다:

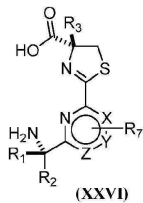
[0075] 카바메이트(VIII)를



[0076]

[0077] 여기서, R₁₈은 -CH₂CH₂Si(CH₃)₃, (9H-플루오렌-9-일)메틸 및 tert-부틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고; TD_x는 키랄 보조제이고; R₅ 및 R₆은 상기와 같이 정의되고,

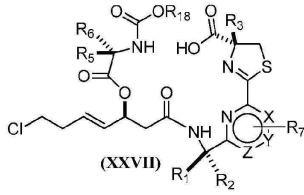
[0078] 헤테로사이클릭 화합물(XXVI)과 반응시켜,



[0079]

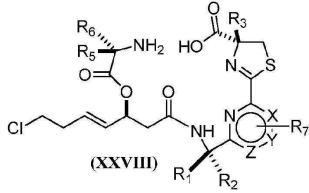
[0080] 여기서, R₁, R₂, R₃, R₇, X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고,

[0081] 화합물(XXVII)을 제공하고,



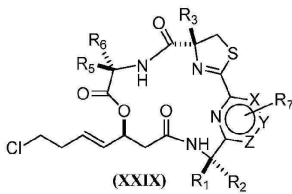
[0082] 여기서, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, R₁₈, X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고,

[0084] 이어서, 화합물(XXVII)로부터 카바메이트 보호기를 제거하여 아민(XXVIII)을 제공하고,



[0085] 여기서, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고,

[0087] 이어서, 고리 닫힘을 하여 아미드(XXIX)를 제공하고,



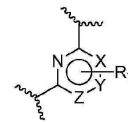
[0088] 여기서, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, R₇, X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고,

[0090] 이어서, (XXIX)와 R₁₃-SH(XXI)를 반응시켜,



[0091] 여기서, R₁₃은 상기 정의된 바와 같고,

[0093] 일반식(2)의 화합물을 제공한다.



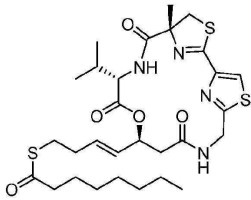
[0094] 일반식(2)의 화합물을 제조하기 위한 본 발명의 하나의 형태에 있어서, 는 티아졸이다.

[0095] 일반식(2)의 화합물을 제조하기 위한 본 발명의 하나의 형태에 있어서, R₅는 H이고, R₆은 이소프로필이다.

[0096] 일반식(2)의 화합물을 제조하기 위한 본 발명의 하나의 형태에 있어서, R₁₃은 -(CH₂)₆CH₃이다.

[0097] 일반식(2)의 화합물을 제조하기 위한 본 발명의 하나의 형태에 있어서, R₁ 및 R₂는 H이다.

[0098] 일반식(2)의 화합물을 제조하기 위한 본 발명의 하나의 형태에 있어서, 일반식(2)의 화합물은



[0099] 이다.

도면의 간단한 설명

[0100] 도 1은 라가졸(largazole) 및 라가졸의 몇 개의 유사체들의 화학구조를 나타 낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0101] 상세한 설명

[0102] "모이어티(moiety)" 또는 "기(group)"는 화학식, 화학명, 또는 구조에 의해 지정된 어떠한 형태의 분자 배열이다. 특정의 실시형태의 문맥 중에서, 컨주게이트(conjugate)는 1개 이상의 모이어티 또는 화학기(chemical group)를 포함한다고 할 수 있다. 이는, 모이어티를 갖는 화학식이 결합(join)되어 컨주게이트의 분자 배열의 일부가 되도록 하기 위해 일부 자리에서 치환된다는 것을 의미한다. 모이어티들이 직접 공유적으로 결합되어도 되지만, 2개 이상의 모이어티의 결합은 서로 직접 이루어져야 한다는 것을 의도하는 것은 아니다. 연결기(linking group), 가교기(crosslinking group), 또는 결합기(joining group)는, 모이어티들을 결합시킬 수도 있는 하나 이상의 아미드기에 한정되지 않지만 이러한 하나 이상의 아미드기와 같은 공유결합에 의해 모이어티들을 연결할 수 있는 어떠한 분자 배열을 의미한다. 추가적으로는, 컨주게이트가 비치환되어도 되지만, 그 컨주게이트는 연결기에 연결되고 및/또는 모이어티들에 연결되는 여러 가지의 추가 치환기를 가져도 된다.

[0103] "폴리머(polymer)" 또는 "폴리머기(polymer group)" 는 반복적으로 연결된 모이어티들로 이루어지는 화학종 또는 화학기를 의미한다. 특정의 실시형태에 있어서, 모이어티의 반복수(the number of repeating)가 3 이상 또는 10 초과인 것이 바람직하다. 연결된 모이어티들은 구조가 동일해도 되고 또는 모이어티 구조가 변경되어도 된다. "모노머성 폴리머(monomeric polymer)" 또는 "호모폴리머(homopolymer)"는 동일한 반복 비대칭 소단위체(repeating, asymmetric subunit)를 포함하는 폴리머이다. "코폴리머(copolymer)"는 2개 이상의 모노머성 화학종(monomeric species), 즉 2개 이상의 상이한 화학적 비대칭 소단위체로부터 유도되는 폴리머이다. "블록 코폴리머(block copolymer)"는 공유결합에 의해 연결되는 2개 이상의 폴리머 소단위체의 화학종으로 이루어지는 폴리머이다.

[0104] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "치환된" 이라는 용어는 분자 배열의 적어도 하나의 수소 원자를 치환기로 치환한 것을 의미한다. 옥소 치환기(=O)의 경우에는, 2개의 수소 원자가 치환된다. 치환된 경우, 이하의 하나 이상의 기는 "치환기"라고 한다. 치환기로는, 할로젠, 하이드록시, 옥소, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클릴, 및 헤테로사이클알킬 뿐만 아니라, 및 -NRaRb, -NRaC(O)Rb, -NRaC(O)NRaRb, -NRaC(=O)ORb, -NRaSO₂Rb, -C(=O)Ra, -C(=O)ORa, -C(=O)NRaRb, -OC(=O)NRaRb, -ORa, -SRa, -SORa, -S(=O)₂Ra, -OS(=O)₂Ra 및 -S(=O)ORa를 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기한 치환기들은, 치환기가 치환된 알킬, 치환된 아릴, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로사이클, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 포함하도록, 하나 이상의 상기 치환기로 더 치환되어도 된다. 이 문맥에서, Ra 및 Rb는 동일하거나 상이해도 되고, 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이어도 된다.

[0105] 본 명세서 중에서 사용된 바와 같이, "비치환된" 이라는 용어는, 화합물에 부착되는 여분의 치환기를 함유하지 않는 임의의 화합물을 의미합니다. 비치환된 화합물은 여분의 치환기 없이 화합물의 화학 구성을 의미하는 것으로, 예를 들면, 화합물은 보호기를 함유하지 않는다. 예를 들면, 프롤린의 아미노기가 알킬기로 이치환(disubstituted)된 것이라고 고려될 수 있더라도, 비치환된 프롤린은 프롤린 아미노산이다.

[0106] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "알킬"이라는 용어는, 1~10개의 탄소 원자를 함유하는 임의의 직쇄 또는 분지형의 비사이클릭 또는 사이클릭 불포화 또는 포화 지방족 탄화수소를 의미하는 반면, "저급 알킬"이라는 용어는, 알킬과 동일한 의미를 가지고 있지만 1~6개의 탄소 원자를 함유한다. "고급 알킬"이라는 용어는, 알킬과

동일한 의미를 가지고 있지만 7~10개의 탄소 원자를 함유한다. 대표적인 포화된 직쇄 알킬로는, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 등을 들 수 있지만 이들에 한정되는 것은 아니다; 포화된 분지형 알킬로는, 이소프로필, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 이소펜틸 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사이클릭알킬은 동일한 원자에 결합된 2개의 알킬기를 결합하거나, 또는 각각 인접하는 원자들에 결합된 2개의 알킬기를 결합함으로써 얻어질 수도 있다. 대표적인 포화된 사이클릭알킬로는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다; 반면에, 불포화된 사이클릭알킬로는, 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 사이클릭알킬은, 본 명세서에서는 "호모사이클" 또는 "호모사이클릭 고리"이라고 불리워지기도 한다. 불포화 알킬은 인접하는 탄소 원자들 사이에 적어도 하나의 이중결합 또는 삼중결합을 함유한다(각각, "알케닐" 또는 "알키닐"이라고 한다). 대표적인 직쇄 및 분지형 알케닐로는, 에틸레닐, 프로필레닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부테닐레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다; 대표적인 직쇄 및 분지형 알키닐로는, 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

- [0107] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "아릴"이라는 용어는, 임의의 방향족 카보사이클릭 모이어티를 의미하는 것으로, 페닐 또는 나프틸을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0108] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "아릴알킬" 또는 "아랄킬"이라는 용어는, 아릴 모이어티로 치환된 적어도 하나의 알킬 수소 원자를 가지는 임의의 알킬기를 의미하는 것으로, 벤질, $-(CH_2)_2$ -페닐, $-(CH_2)_3$ -페닐, $-CH(페닐)_2$ 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0109] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "할로젠"이라는 용어는, 임의의 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오드 모이어티를 의미한다.
- [0110] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "할로알킬"이라는 용어는, 할로젠으로 치환된 적어도 하나의 수소 원자를 가지는 임의의 알킬을 의미하는 것으로, 트리플루오로메틸 등을 들 수 있다.
- [0111] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"이라는 용어는, 5~10원자의 임의의 방향족 헤테로사이클 고리로서, 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지며 모노사이클릭 및 바이사이클릭 고리계를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 적어도 하나의 탄소 원자를 함유하는 임의의 방향족 헤테로사이클 고리를 의미한다. 대표적인 헤테로아릴로는, 푸릴, 벤조푸라닐, 티오펜, 벤조티오펜, 피롤릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 아자인돌릴, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 벤조옥사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 또는 퀴나졸리닐을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0112] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"이라는 용어는, 헤테로아릴 모이어티로 치환된 적어도 하나의 알킬 수소 원자를 가지는 임의의 알킬을 의미하는 것으로, $-CH$ 피리디닐, $-CH_2$ 피리미디닐 등을 들 수 있다.
- [0113] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭 고리"이라는 용어는, 포화, 불포화, 또는 방향족 중의 어느 하나이고 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 4~7원 모노사이클릭 또는 임의의 7~10원 바이사이클릭 헤테로사이클릭 고리를 의미하고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로(optionally) 산화되어도 되고, 질소 헤테로원자는 상기 헤테로사이클들 중 임의의 헤테로사이클이 벤젠 고리에 융합(fused)되는 바이사이클릭 고리를 포함하여 선택적으로 4차화(quaternize d)되어도 된다. 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 부착되어 있어도 된다. 헤테로사이클은 상기에 정의한 바와 같은 것으로 예시된 헤테로아릴을 포함해도 된다. 따라서, 상기에 열거한 헤테로아릴에 더하여, 헤테로사이클은 또한, 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로티오피리미디닐, 테트라하이드로티오피리디닐, 테트라하이드로티오피라닐 등을 들 수도 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0114] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "헤테로사이클로알킬"이라는 용어는, 헤테로사이클로 치환된 적어도 하나의 알킬 수소 원자를 가지는 임의의 알킬을 의미하는 것으로, $-CH_2$ -모르폴리닐 등을 들 수 있다.
- [0115] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "호모사이클" 또는 "사이클로알킬"이라는 용어는, 3~7개의 탄소 원자들을 함유하는 임의의 포화 또는 불포화된(그러나 방향족이 아닌)카보사이클릭 고리를 의미하는 것으로, 사이클로프로

판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로헵탄, 사이클로헥센 등을 들 수 있다.

- [0116] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "알킬아미노"이라는 용어는, 질소 브릿지(bridge)를 통해 부착된 적어도 하나의 알킬 모이어티를 의미하는 것으로(예를 들면, -N-알킬 또는 N-(알킬)-N-), 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0117] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "알킬옥시" 또는 "알콕시"이라는 용어는, 산소 브릿지를 통해 부착된 임의의 알킬 모이어티를 의미하는 것으로(예를 들면, -O-알킬), 메톡시, 에톡시 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0118] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "알킬티오"이라는 용어는, 황 브릿지를 통해 부착된 임의의 알킬 모이어티를 의미하는 것으로(예를 들면, -S-알킬), 메틸티오, 에틸티오 등을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0119] "알케닐"이라는 용어는, 그 안에 하나 이상의 이중결합들을 갖는, 비분지형 또는 분지형 탄화수소쇄를 의미한다. 알케닐기의 이중결합은 다른 불포화된 기에 대하여 비컨쥬게이트(unconjugated)되거나 쥬게이트(conjugated)될 수 있다. 적절한 알케닐기로는, 비닐, 알릴, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐, 2-에틸헥세닐, 2-프로필-2-부테닐, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜테닐을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 알케닐기는 비치환되거나 또는 1개 또는 2개의 적절한 치환기들로 치환될 수 있다.
- [0120] "알킬닐"이라는 용어는, 그 안에 하나 이상의 삼중결합들을 가지는 비분지되거나 또는 분지된 탄화수소쇄를 의미한다. 알킬닐기의 삼중결합은 다른 불포화기에 대하여 비컨쥬게이트되거나 쥬게이트될 수 있다. 적절한 알킬닐기로는, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 메틸프로피닐, 4-메틸-1-부티닐, 4-프로필-2-펜티닐, 및 4-부티닐-2-헥시닐을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 알킬닐기는 비치환되거나 또는 1개 또는 2개의 적절한 치환기들로 치환될 수 있다.
- [0121] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "염들(salts)"이라는 용어는, 여기에 포함되는 확인된 화합물들과 착물(complex)을 형성하는, 약학적으로 허용가능한 임의의 염을 의미한다. 이러한 염들의 예로는, 무기산들(예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등)과 함께 형성되는 산부가 염들(acid addition salts), 및 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 석신산, 말산, 푸마르산, 말레산, 아스코르빈산, 벤조산, 탄닌산, 파모인산(pamoic acid), 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설포산, 나프탈렌디설포산, 및 폴리갈락투론산과 같은 유기산과 함께 형성된 염들을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 염 화합물들은 해당 기술분야의 숙련자에게 알려진 약학적으로 허용 가능한 4차 염들(quaternary salts)로서 투여될 수도 있고, 구체적으로는 화학식-NR,R',R"⁺Z⁻의 4차 암모늄염들을 들 수 있으며, 여기서 R, R', R"은 독립적으로 수소, 알킬, 또는 벤질이고, Z는 반대이온(counter ion)으로서, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 알콕사이드, 툴루엔설포네이트, 메틸설포네이트, 설포네이트, 포스페이트, 또는 카복실레이트(예컨대, 벤조에이트, 석시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말리에이트, 말레이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 및 디페닐아세테이트)를 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 염 화합물들은 치환 또는 비치환된 일부 화학식을 가지는 약학적으로 허용 가능한 피리딘 양이온 염들로서 투여될 수도 있으며: 여기에서 Z는 반대이온으로, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 알콕사이드, 툴루엔설포네이트, 메틸설포네이트, 설포네이트, 포스페이트, 또는 카복실레이트(예컨대, 벤조에이트, 석시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말리에이트, 말레이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 및 디페닐아세테이트)를 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0122] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "프로드러그"이라는 용어는, 가수분해하고, 산화, 또 다르게는 생물학적 조건(생체외(in vitro)또는 생체내(in vivo)) 하에서 반응하여 본 발명의 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드러그들은 생물학적 조건들 하에서 일부 반응에 대해서만 활성이 될 수 있으나, 이들은 미반응된 형태로 활성을 가질 수도 있다. 본 명세서에서 고려된 프로드러그들의 예로는, 한정됨이 없이, 본 발명의 화합물들의 유사체들 또는 유도체들, 및/또는 염 형성이 가능한 경우 그들의 염들을 들 수 있지만, 특히 티올 모이어티에 결합되는 아연 유도체들을 들 수 있다. 프로드러그 모이어티들의 예로는, 치환 및 비치환된, 분지형 또는 비분지형 저급 알킬 에스테르 모이어티들(예를 들면, 프로피온산 에스테르), 저급 알케닐 에스테르들, 디(di)-저급알킬-아미노 저급-알킬 에스테르들(예를 들면, 디메틸아미노에틸 에스테르), 아실아미노 저급알킬 에스테르들(예를 들면, 아세틸옥시메틸 에스테르), 아실옥시 저급알킬 에스테르들(예를 들면, 피발로일옥시메틸 에스테르), 아릴에스테르들(페닐에스테르), 아릴-저급알킬 에스테르들(예를 들면, 벤질에스테르), 헤테로아릴에스테르들(니코티네이트에스테르), 치환된(예를 들면, 메틸, 할로 또는 메톡시 치환기들로) 아릴 및 아릴-저급알킬 에스테르들, 아미드류, 저급-알킬 아미드들, 디-저급알킬 아미드들, 및 하이드록시아미드들을 들 수 있다.

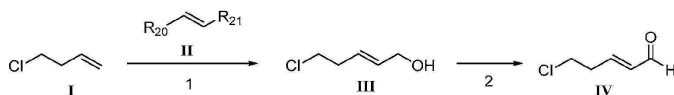
자연 발생적으로 생기는 아미노산 에스테르들 또는 그들의 거울상 이성질체들, 디펩타이드 에스테르들, 포스페이트 에스테르들, 메톡시포스페이트 에스테르들, 디설파이드들 및 디설파이드 이합체들은. 프로드러그들 및 이들의 용도는 해당 기술분야에서 공지되어 있다(예를 들면, Berge al., *Pharmaceutical SaltS*, J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977) 참조). 프로드러그들은 대표적으로는, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery(Manfred E. Wolff ed.1995) 및 (Rautio, *Nat. Rev. Drug Discov.* 7, 255-270 (2008))에 기재된 것 등의 공지의 방법들을 이용하여 제조될 수 있다.

[0123] "반응성 기(reactive group)"이라는 용어는, 친핵체, 친전자체, 또는 라디칼 활성기(radically active group), 즉 라디칼의 존재 하에 반응하는 기를 의미한다. 친핵체는 두 결합 전자들을 공여함으로써 그 반응 파트너(reaction partner)(친전자체)에 화학 결합을 형성하는 모이어티이다. 친전자체들은 이들 전자들을 수용한다. 친핵체들은 친핵성 치환에 참여할 수 있으며, 이에 의하여 친핵체가 성분 상에 완전한 또는 부분적인 양의 하전에 이끌리게 되어, 그가 결합되는 기를 치환시킨다. 대안적으로는, 친핵체들은 카보닐기의 치환에 참여할 수도 있다. 카복실산들은 석시닐에스테르들을 생성하고, 이들 에스테르들을 아미노알킬들과 반응시켜 아미드를 형성함으로써 종종 친전자성으로 된다. 다른 일반적인 친핵성 기들로는 티오알킬, 하이드록시알킬, 1차 및 2차 아민들, 및 엔올(enols) 및 알킬 금속 착물들과 같은 탄소 친핵체들이 있다. 반응성 기들을 이용한 단백질들, 올리고사카라이드들 및 세포들을 결합하는 다른 바람직한 방법들이 기재되어 있고(Lemieux and Bertozzi 1998), 이는 본 명세서에서 참고문헌으로서 인용된다. 또 다른 바람직한 방법은, 스타우딩거 결합(Staudinger ligation)을 위한 반응성 기들, 즉 "클릭 화학(click chemistry)"에 아지드 포함 모이어티 및 알킬 반응성 기들을 제공하여 트리아졸들을 형성한다. 친전자성 카보닐을 이용한 탄소 친핵체 엔올레이트의 마이클 부가(Michael additions), 또는 알데하이드 또는 케톤을 이용한 친핵성 1차 또는 2차 아민의 슈프염기(schiff base) 형성도 이용될 수 있다. 생체접합(bioconjugation)의 다른 방법들은 (Hang and Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* 123, 1242-1243 (2001)) 및 (Kiick et al. (2002))에 제공되어 있고, 이들 모두 본 명세서에 참고문헌으로서 인용된다.

[0124] 일반식(1) 및 일반식(2)의 것과 같이, 본 발명의 화합물들을 제조하는 데 사용되는 본 발명의 프로세스는 다음의 도식(scheme)들에 설명되어 있다. 달리 나타내지 않는 한, 변수 R₁-R₂₁, X, Y, Z, M, TD_x 및 n은 상기에 정의된 바와 같다. 특히, 하기의 도식 및 논의는 일반식 I~XXIX로 나타내는 화합물들의 제조를 기재하고 있다.

[0125] 도식 1의 단계 1에 기재된 반응은 화합물 III를 생성하기 위해 화합물 I과 화합물 II 사이의 루테늄 카벤 촉매화 교차 올레핀 메타세시스 반응(ruthenium carbene-catalyzed cross olefin metathesis reaction)을 수반하며, Voigtritter, K. et al., *J. Org. Chem.* 76, 4697-4702 (2011)에 기재된 것과 유사한 조건 하에서 실시된다.

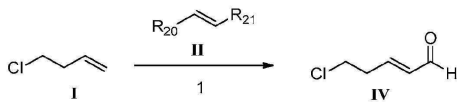
[0126] **도식 1**



[0127] 특히, 화합물 I과 화합물 II(알릴알코올, 여기서 R₂₀은 H이고, R₂₁은 CH₂OH이고, 또는 R₂₀ 및 R₂₁은 모두 CH₂OH)를, 벤질리덴-비스(트리사이클로헥실포스핀)디클로로루테늄(그럽스 1세대 촉매(Grubbs first generation catalyst)), (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리사이클로헥실포스핀)루테늄(그럽스 2세대 촉매), (1,3-비스-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(o-이소프로폭시페닐메틸렌)루테늄(호베이다-그럽스 촉매(Hoveyda-Grubbs catalyst)), 또는 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-4,5-디하이드로이미다졸-2-일리덴[2-(i-프로폭시)-5-(N,N-디메틸아미노설포닐)페닐]메틸렌루테늄(II)디클로라이드(잔 촉매(Zhan catalyst) 1B)와 같은, 이들에 한정되지 않는 약 0.1mol%~약 5mol% 범위의 양, 바람직하게는 0.5mol% 양의 루테늄 카벤 촉매의 존재 하에, 약 0°C~약 100°C의 온도 범위에서, 바람직하게는 실온(약 25°C)에서 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 디에틸에테르, 메틸tert-부틸에테르, 디이소프로필에테르, 디-n-부틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 톨루엔, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 약 1mol%~약 20mol% 범위의 양, 바람직하게는 약 6mol%의 양의 요오드화구리(I)와 조합하여 반응시켰을 때에, 화합물 III((E)-5-클로로펜트-2-엔-1-올)을 수득하여 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0130] 도식 1의 단계 2에 기재한 바와 같이, 화합물 III((E)-5-클로로펜트-2-엔-1-올)을 대응하는 알데하이드에 산화시키고, 산화망간(IV), 망간산바륨, 1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디하이드로-1,2-벤조요오독솔-3-(1H)-온(데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)) 또는 촉매 과루테늄산테트라부틸암모늄(catalytic tetrabutylammonium peruthenate(TPAP))과 같은, 이들에 한정되지 않는 산화제의 처리에 의한 화합물 IV((E)-5-클로로펜트-2-엔알)는 약 0°C~약 100°C의 온도 범위, 바람직하게는 실온(약 25°C)에서 디클로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 톨루엔, 바람직하게는 디클로로에탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 과요오드산나트륨과 같은, 이들에 한정되지 않는 화학양론적 산화제(stoichiometric oxidant)와 조합하거나, 또는 차아염소산나트륨 또는 산화망간(IV), 바람직하게는 산화망간(IV)과 같은, 이들에 한정되지 않는 화학양론적 산화제와 조합하였다. 여과(예를 들면, 등록상표 셀라이트(Celite™)의 패드를 통하여) 및 용매 증발 후에, 이렇게 얻어진 생성물을 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 통하여 분석적으로 순수한 샘플의 화합물 IV를 얻었다.

[0131] **도식 2**

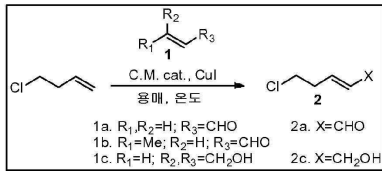


[0132]

[0134] 도식 2에 나타난 바와 같은 화합물 IV를 제조하기 위한 대안적이고 바람직한 방법에 있어서, 화합물 I과 화합물 II(여기서, R₂₀은 수소 또는 저급 알킬기이고 R₂₁은 CHO이고, 바람직하게는 R₂₀은 CH₃(크로톤알데하이드)이다)를, 벤질리텐-비스(트리사이클로헥실포스핀)디클로로루테늄(그룹스 1세대 촉매), (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리사이클로헥실포스핀)루테늄(그룹스 2세대 촉매), (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(o-이소프로폭시페닐메틸렌)루테늄(호베이다-그룹스 촉매), 또는 1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-4,5-디하이드로이미다졸-2-일리덴[2-(i-프로폭시)-5-(N,N-디메틸아미노설포닐)페닐]메틸렌루테늄(II)디클로라이드(잔 촉매 1B), 바람직하게는 (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리사이클로헥실포스핀)루테늄(그룹스 2세대 촉매)과 같은, 이들에 한정되지 않는 약 0.1mol%~약 5mol% 범위의 양, 바람직하게는 0.5mol% 양의 루테늄 카벤 촉매의 존재 하에, 약 0°C~약 100°C의 온도 범위에서, 바람직하게는 약 40°C에서 약 1mol%~약 20mol% 범위의 양, 바람직하게는 약 6mol%의 양의 요오드화구리(I)와 조합하여 반응시켰다. 완료 후에, 이 반응 혼합물을 냉각, 여과하고, 대표적으로 미반응된 4-클로로-1-펜텐, 미반응된 크로톤알데하이드 및 디클로로메탄을 포함하는 휘발성 성분을 감압 및 가열(예컨대, 약 30°C이고 이들에 한정되지 않는다) 하에서 증류에 의해 제거한 후, 잔여 생성물(residual product)(대표적으로 소량의 출발물질 포함)을 재구성하고(대표적으로, 예컨대 디클로로메탄으로 이들에 한정되지 않는 용매 중에), 다음으로 감압 및 가열(예컨대, 약 30°C이고 이들에 한정되지 않는다) 하에 다시 농축하여 화합물 IV로서 (E)-5-클로로펜트-2-엔알을 수득하였고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 통하여 분석적으로 순수한 샘플의 화합물 IV를 얻었다.

[0135] 본 명세서에 기재한 루테늄 카벤 촉매화 교차 올레핀 메타세시스 반응을 이용한 화합물 III의 합성은 추가적인 합성 단계를 필요로 하고 또한 알루미늄과 인 산화물을 포함하는 폐기물 스트림(waste stream)을 유발시키는, (디알콕시포스포릴)아세테이트("Horner-Wadsworth-Emmonds" 시약) 또는 2-(트리페닐포스포라닐리덴)아세트알데하이드와 같은 유기인계 시약(organophosphorous reagent)의 사용을 수반하는 전통적인 보다 평범한 합성 경로에 비해 상당한 이점을 나타낸다. 예를 들면, 본 발명의 합성에 있어서, 폐기물 스트림은 생성물로부터 증류되어 리사이클(Recycle)될 수 있는 비교적 휘발성의 미반응 출발물질(예컨대, 4-클로로-2-펜텐 및 크로톤알데하이드)과 용매, 회수 및 리사이클될 수 있는 루테늄 화학종의 촉매량, 여과 및 리사이클될 수 있는 산화망간, 및 프로펜 가스를 포함한다.

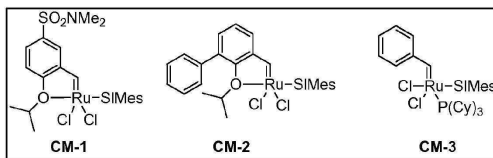
[0136] 이하의 표 1은 화합물 III(화합물 2c로 표시) 또는 화합물 IV(화합물 2a로 표시)를 제조하기 위해 도식 1에 기재한 반응에서의 변환율(conversion rate)이 화합물 II(화합물 1로 표시되고, 여기서 R₁, R₂ 및 R₃은 1a, 1b 및 1c 각각에 나타난 값들을 가진다), 용매, 온도, 첨가물, 촉매, 촉매 담지(catalyst loading), 및 시간의 선택에 따라 변화되는 방법을 나타낸 것이다.



[0137]

표 1

기입 번호	촉매	촉매 충전량 (mol %)	CuI (mol %)	체적 1: (equiv) (용매)	용매	온도 (°C)	생성물	변환 (%)	
1	CM-1	1	3	1a; 2	20	DCM	24	2a	18
2	CM-1	3	3	1a; 5	10	DCM	24	2a	28
3	CM-1	1	3	1b; 2	20	DCM	24	2a	65
4	CM-1	1	3	1b; 2	30	DCM	24	2a	70
5	CM-2	1	3	1b; 2	30	DCM	24	2a	54
6	CM-3	1	3	1b; 2	30	DCM	24	2a	75
7	CM-3	1	6	1b; 1.5	20	DCM	24	2a	66
8	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	DCM	24	2a	62
9	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	DCM	40	2a	75
10	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	THF	40	2a	50
11	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	MTBE	40	2a	56
12	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	DIE	40	2a	56
13	CM-3	0.5	6	1b; 1.5	20	Toluene	40	2a	50
14	CM-3	0.5	6	1c; 1.5	20	DCM	40	2c	82

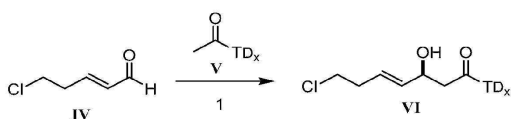


DCM = 디클로로메탄
 THF = 테트라하이드푸란
 MTBE = 메틸tert-부틸에테르
 DIE = 디에틸에테르

[0138]

[0139] 도식 3에 기재한 합성 반응은 화합물 IV의 알데하이드와 화합물 V의 티아졸리딘 티온(티아졸리딘thione) 사이의 비대칭 알돌 반응(asymmetric aldol reaction, 나가오-알돌 반응(Nagao-Aldol reaction))을 수반하며 Ren, Q. et al., Synlett 2008, No. 15, 2379-2383에 기재된 것과 유사한 조건 하에서 실시되었다.

[0141] **도식 3**



[0142]

- [0144] 나가고 알돌 반응은 키랄 보조제(chiral auxiliary)를 가지는 카보닐기에 대한 알파 탄소의 수소 이외의 치환기를 함유하지 않는, 화학양론적으로 강화된 β-하이드록시카보닐 화합물을 제조하는 데 특히 유용하다. 또한, 보다 전통적인 "에반스(Evans)" 키랄 옥사졸리딘은 키랄 보조제와는 달리, 티아졸리딘 티온 보조제는 아민 화합물, 특히 1차 아민에 의해 친핵성 첨가반응 쪽으로 부착되는 카보닐기를 활성화시키는 역할을 하여, 추가 활성화를 필요로 함이 없이 대응하는 아미드를 직접 얻는다. 특히, 도식 3(여기서, TDx는 (R)-4-이소프로필티아졸리딘-2-티온, (R)-4-벤질티아졸리딘-2-티온, (R)-4-페닐티아졸리딘-2-티온 또는 (R)-4-(tert-부틸)티아졸리딘-2-티온)의 아세틸화 키랄 보조제는 루이스산, 염기 및 화합물 IV의 알데하이드로 처리되어 높은 수준의 부분 입체 이성질 선택성(diastereoselectivity)을 갖는 화합물 VI를 산출한다. 화합물 VI는 도식 XIII 및 IX에 기재된 바와 같이 티오 S-산(thioic S-acid)의 염을 포함하는 친핵 치환 반응(nucleophilic displacement reaction)에 의해 티오에스테르기(thioester group)를 도입하기 위한 이탈기(leaving group)를 제공하는 5위치의 염소기로 치환되어 있다. 나가고-알돌 반응은 Largazole의 천연물(natural product) 라가졸(Largazole)의 합성에 이용된, 도식 3의 화합물 VI에 관련된 중간체를 합성하기 위해 이전에 사용되었다 (Taori, K. et al., J. Am. Chem. Soc., (2008), 130, 1806; Leusch, H. et al., Nat. Prod. Rep., (2012), 29, 449). 대부분의 보고된 합성에 있어서는, 그 트리페닐메틸 유도체로서 보호된 티올은 천연 생성물 라가졸과 그 합성 유사체에 통합된 티오에스테르기를 최종적으로 전달하는 데 사용되었다 (Ying, Y. et al., J. Am. Chem. Soc. (2008), 130, 8457; Bower S.A. et al., J. Am. Chem. Soc., (2008), 130, 11221; Xiao, Q. et al., Journal of Asian Natural Products Research, (2010), 12:11, 940; Benelkebir, H. et al., Bioorg. Med. Chem. (2011), 19, 3650; Bhansali, P. et al., J. Med. Chem. (2011), 54, 7453). 트리페닐메틸 티오에테르처럼 티올을 마스킹(masking)하는 것에 더하여, 트리알킬실릴에테르의 용도도 보고되었다(Ren, Q. et al., Synlett (2008), No. 15, 2379-2383).
- [0145] 이 경우에, 보호기는 합성의 후반부에 디실콰이드기에 대한 보호기 교환을 필요로 한 계획된 화학분야(planned chemistry)와는 상용(compatible)되지 않았다. 그 밖의 보고에 있어서는, 필요로 하는 티오에스테르기는 교환 올레핀 메타세시스 반응을 이용하여 최종 단계에서 도입되었다(Nasveschuk, C. G. et al., J., Org. Lett. (2008), 10, 3595; Seiser, T. et al., Angew. Chem. Int. Ed. (2008), 47, 6483; Souto, J. A. et al., J. Med. Chem. (2010), 53, 4654). 이렇게 공개된 예들에서는, 이 변환(transformation)을 위해 기재된 화학적 수율(chemical yield)은 한결같이 낮았고, 촉매 충전량은 한결같이 높았다. 따라서, 이 특징의 결합 구조는 대규모 합성을 위한 매력적인 선택사항이 아니었다.
- [0146] 본 발명은 화합물 IV와 V 사이의 나가고-알돌 반응에 의하여 제조되는 도식 3의 화합물 VI을 통하여 라가졸에 관련된 텡시펩타이드 유도체를 제조하기 위한 트리페닐메틸티오기에 대한 저분자량의 "원자 경제적인(atom-economical)" 대용물(surrogate)로서의 염소 원자의 용도를 보여주고 있다. 알돌 생성물인 화합물 VI을 제조하기 위해서는, 키랄 티아졸리딘티온, 바람직하게는 (R)-1-(4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)에탄온 또는 (R)-1-(4-이소프로필-2-티옥스티아졸리딘-3-일)에탄온을 포함하는 N-아실화 키랄 보조제인 화합물 V를, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 톨루엔, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 비프로톤성 용매(aprotic solvent) 중에서, 약 30분의 기간에 걸쳐 약 -78℃~약 0℃, 바람직하게는 약 -5℃에서 할로겐화티탄(IV), 바람직하게는 사염화티탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 루이스 산으로 처리하고, 이어서 얻어진 용액을 -90℃~-40℃, 바람직하게는 -78℃로 냉각하는 약 2시간 동안 교반하면서 약 -78℃~약 0℃, 바람직하게는 약 -40℃의 온도에서, 트리에틸아민, (-)-스파르테인(sparteine) 또는 디이소프로필에틸아민, 바람직하게는 디이소프로필에틸아민과 같은, 이들에 한정되지 않는 3차 아민 염기로 처리하고, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 톨루엔, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 비프로톤성 용매 중에 화합물 IV의 알데하이드의 용액을 첨가한다.

표 2

R	X=H; Y=OH (1)	X=OH; Y=H (2)	단리된 수율	정제방법
VI-A: (CH ₃) ₂ CH- 크로마토그래피	9	1	80	컬럼
VI-B: PhCH ₂ -	5	1	71	재결정

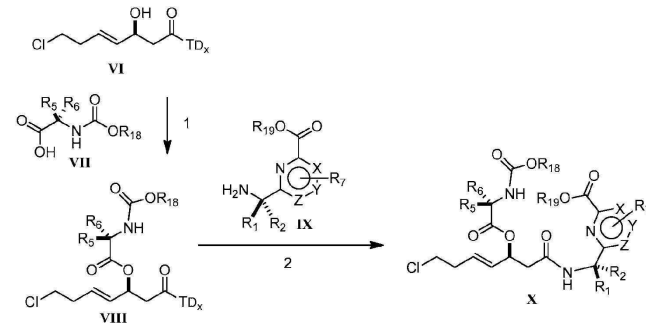
[0147]

[0148]

도식 4는 화합물 X의 합성을 기재하고 있다. 단계 1에서, 화합물 VI의 2차 하이드록실기를 보호된 아미노산 유도체로 아실화하고, 여기서 보호기는 예를 들면, tert-부틸옥시카보닐(Boc), (9H-플루오렌-9-일)메틸옥시카보닐(Fmoc), 또는 2-(트리메틸실릴)에틸옥시카보닐, 바람직하게는 tert-부틸옥시카보닐이다.

[0150]

도식 4



[0151]

[0153]

도식 4의 단계 1은 화합물 VIII를 제공하기 위해 화합물 VI과 화합물 VII 간의 에스테르 형성을 기재하고 있으며, 여기서 화합물 VII의 R₁₈은 -CH₂CH₂Si(CH₃)₃, (9H-플루오렌-9-일)메틸(Fmoc) 또는 tert-부틸(Boc), 바람직하게는 tert-부틸을 포함하지만 이들에 한정되지 않으며, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI), 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), 카보닐디이미다졸(CDI), 2,4,6-트리클로로벤조일클로라이드, 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI)와 같은, 이들에 한정되지 않는 활성화제(activating agent)를 이용하여, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 헵탄, 메틸tert-부틸에테르, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리딘, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에서, 약 0°C~약 40°C의 온도, 바람직하게는 실온(약 25°C)에서 디메틸아미노피리딘 또는 4-피롤리디노피리딘, 바람직하게는 4-디메틸아미노피리딘과 같은, 이들에 한정되지 않는 약 5mol%~약 30mol%, 바람직하게는 10mol%의 아미노피리딘 촉매 하에, 실시하였다.

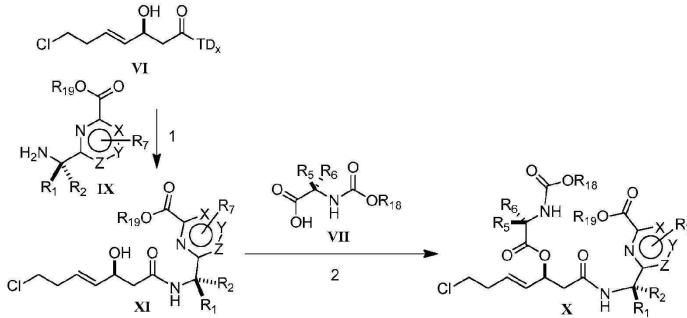
[0154]

도식 4의 단계 2는 아미드 형성 반응이며, 여기서 화합물 VIII의 키랄 티아졸리딘티온기는 앞서 설명한 바와 같이 1차 아민에 의해 친핵성 치환반응 쪽으로 부착되는 카보닐을 활성화시키는 역할을 한다. 이 반응에서, 화합물 IX는 질소 원자와 같은 탄소에 부착되어 적절하게는 에스테르로서 보호되는 카복실레이트기 및 질소가 부착되는 다른 탄소 원자에 부착된 치환 또는 비치환된 메틸아미노기를 가지는, 헤테로사이클릭 고리 중의 적어도 1개의 질소를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 모이어티이다. 따라서, 각각의 기인 에스테르 및 치환 또는 비치환된 메틸아미노는 헤테로사이클릭 고리 중 질소 원자에 오르토(ortho) 위치로 있고, 서로에 대하여 메타(meta) 위치로 있다. 화합물 IX의 5원 및 6원 헤테로사이클릭 모이어티로는, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 옥사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 또는 티아디아졸을 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 예시적인 실시형태에 있어서, 이 모이어티는 티아졸 또는 tert-부틸2-(아미노메틸)티아졸-4-카복실레이트이다. 이 반응을, 전형적으로는, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 헵탄, 메틸tert-

부틸에테르, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리딘은, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 비프로톤성 용매 중에서, 화합물 VIII을 용해시키고, 이어서 화합물 VI을 첨가하고 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)의 온도에서 약 1시간~약 48시간, 바람직하게는 약 24시간 교반하는 것으로 실시하였다.

[0155] 도식 5는 화합물 X의 대안적이고 보다 바람직한 합성을 기재하고 있다.

[0157] **도식 5**



[0158]

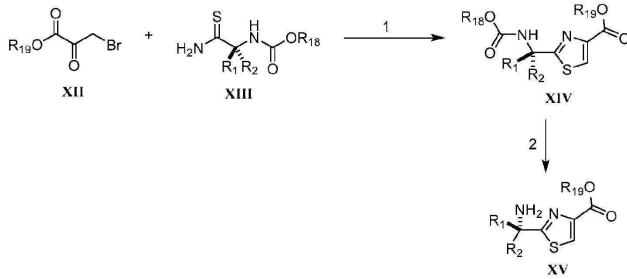
[0160] 도식 5의 단계 1에서, 화합물 VI의 나가고-알돌 생성물을, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 헵탄, 메틸tert-부틸에테르, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리딘은, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 비프로톤성 용매 중에 용해시키고, 화합물 IX(여기서, R19는 예를 들면, tert-부틸 또는 CH2CH2Si(CH3)3, 바람직하게는 t-부틸)로 처리하여, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서, 약 1시간~약 48시간, 바람직하게는 약 24시간 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기층을 분리하여 수성층(aqueous layer)을 디클로로메탄으로 1회 추출하였다. 유기층들을 합치고, 식염수(brine)로 세정하여 진공 하에서 농축하였다. 에틸아세테이트로 분쇄(trituration)하여, 70-80% 수율의 화합물 XI를 제공하였다. 모액(mother liquor)을 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표 2에 나타난 바와 같이 화합물 X를 합성하기 위해 재사용할 수 있는 회수된 키랄 보조제에 따라 추가적인 화합물 XI를 제공하였다.

[0161] 도식 5의 단계 2에서, 화합물 XI의 2차 하이드록실기를 화합물 VII의 보호된 아미노산 유도체로 아실화하여(여기서, 보호기는 예를 들면, tert-부틸옥시카보닐(Boc), (9H-플루오렌-9-일)메틸옥시카보닐(Fmoc) 또는 2-(트리메틸실릴)에틸옥시카보닐, 바람직하게는 tert-부틸옥시카보닐이다), 화합물 X를 제공하였다. 이 반응을 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI), 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI)와 같은, 이들에 한정되지 않는 활성제를 이용하여, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 헵탄, 메틸 tert-부틸에테르, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리딘은, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에서, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 디메틸아미노피리딘 또는 4-피롤리디노피리딘, 바람직하게는 4-디메틸아미노피리딘과 같은, 이들에 한정되지 않는 약 5mol%~약 30mol%, 바람직하게는 약 10mol%의 아미노피리딘 촉매 하에 실시하였다. 이 반응 혼합물에 물을 첨가하고 유기층을 분리하여 물로 1회 세정하였다. 유기층을 건조, 농축하여 화합물 X를 제공하였고, 이것을 더 정제하지 않고 사용하였다.

[0162] 도식 6은 도식 4 및 도식 5의 화합물 IX를 예시하고 있는 화합물 XV의 헤테로사이클릭 아미노산 유도체의 제조를 기재하고 있다.

[0164]

도식 6



[0165]

[0167]

화합물 XII과 화합물 XIII을, 1,2-디메톡시에탄(DME), 테트라하이드로푸란(THF), 1,4-디옥산, 바람직하게는 1,2-디메톡시에탄(DME)과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에 합치고, 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨, 바람직하게는 탄산수소칼륨과 같은, 이들에 한정되지 않는 염기를 약 -40℃~약 25℃의 온도, 바람직하게는 약 -10℃에서 첨가하였다. 약 10분~약 24시간, 바람직하게는 약 1시간 교반한 후에, 1,2-디메톡시에탄(DME), 테트라하이드로푸란(THF) 또는 1,4-디옥산, 바람직하게는 1,2-디메톡시에탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 피리딘, 2-메틸피리딘, 2,6-디메틸피리딘, 2,3,5-트리메틸피리딘 또는 2,4,6-트리메틸피리딘, 바람직하게는 2,6-디메틸피리딘과 같은, 이들에 한정되지 않는 염기와 트리플루오로아세트산 무수물(trifluoroacetic anhydride)의 용액을 약 -40℃~약 25℃의 온도, 바람직하게는 -20℃에서 첨가하였다. 약 10분~약 24시간, 바람직하게는 2시간 교반한 후에, 이 혼합물을 물에 붓고 후속의 추출 처리(extractive workup)를 실시하여 화합물 XIV를 고체로서 제공하였다.

[0168]

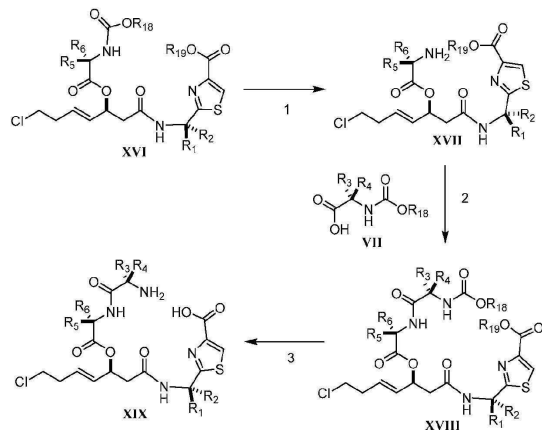
도식 6의 화합물 XV를 제조하기 위한 대안적이고 바람직한 방법에 있어서, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, sec-부탄올, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 헵탄, 메틸tert-부틸에테르, 디이소프로필에테르, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈, 바람직하게는 이소프로판올과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 도식 6의 화합물 XII을 도식 6의 화합물 XIII과 합치고, 수산화나트륨 수용액, 수산화칼륨 수용액, 수산화리튬 수용액, 또는 탄산칼슘, 바람직하게는 수산화나트륨 수용액과 같은, 이들에 한정되지 않는 염기의 존재 또는 부존재 하에 약 0℃~100℃의 온도, 바람직하게는 약 25℃에서 약 1시간~약 72시간, 바람직하게는 약 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 희석하고 후속의 추출 처리 후에 화합물 XIV를 수득하였다.

[0169]

도식 7a는 R19를 가지는 에스테르기의 존재 하에, 화합물 XVI 내에 R18을 가지는 카바메이트 보호기를 선택적으로 제거하여, 화합물 XVII를 제공하는 과정을 기재하고 있다.

[0171]

도식 7a

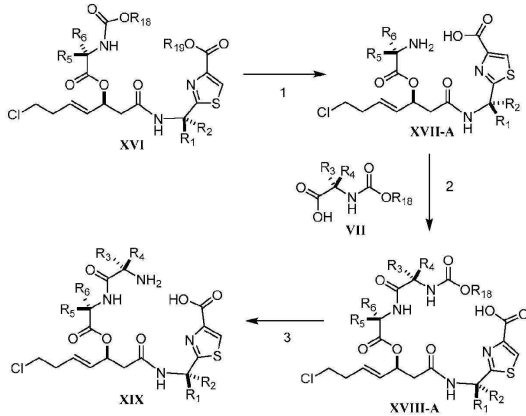


[0172]

- [0174] 따라서, 화합물 XVI 내에 R₁₈을 가지는 카바메이트 보호기와 R₁₉를 가지는 에스테르기는 그 구조 또는 반응성에 대하여 직교성 보호기(orthogonal protecting group)이다.
- [0175] 화합물 XVI의 R₁₈로는, -CH₂CH₂Si(CH₃)₃, (9H-플루오렌-9-일)메틸(Fmoc) 또는 tert-부틸(Boc)를 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 화합물 XVI의 R₁₉로는, -CH₂CH₂Si(CH₃)₃ 또는 tert-부틸(Boc)를 들 수 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 화합물 XVI의 R₁₈이 -CH₂CH₂Si(CH₃)₃인 경우, 도식 7a의 단계 1은 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸폼아미드, N-메틸피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 또는 디메틸설포사이드, 바람직하게는 테트라하이드로푸란과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 불화칼륨, 불화세슘, 불화테트라부틸암모늄 또는 테크라플루오로 붕소산리튬, 바람직하게는 불화테트라부틸암모늄과 같은, 이들에 한정되지 않는 불소원(fluoride source)으로, 약 0℃~약 65℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 화합물 XVI를 처리함으로써 실시되었다.
- [0176] 화합물 XVI의 R₁₈이 (9H-플루오렌-9-일)메틸(Fmoc)인 경우, 도식 7a의 단계 1은 예를 들면, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 디메틸폼아미드, N-메틸피롤리돈, 또는 N,N-디메틸아세트아미드, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 모르폴린, 피페리딘, 피페라진, 1,4-비스-(3-아미노프로필)피페라진, 디사이클로헥실아민, 디이소프로필에틸아민, 4-디메틸피롤리딘, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데카-7-엔, 피롤리딘, 사이클로헥실아민, 에탄올아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 암모니아, 트리부틸아민 또는 트리에틸렌디아민, 바람직하게는 피페리딘과 같은, 이들에 한정되지 않는 아민 염기로, 약 -20℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 화합물 XVI를 처리함으로써 실시되었다.
- [0177] 화합물 XVI의 R₁₈이 tert-부틸(Boc)인 경우, 도식 7a의 단계 1은 예를 들면 디클로로메탄, 톨루엔, 에틸아세테이트, THF, DME, MTBE, 또는 디옥산 등의 유기용매 중에 용해된 예를 들면 테트라플루오로아세트산 또는 HCl 등의 산으로, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 화합물을 처리함으로써 실시되었다. 바람직하게는, 화합물 XVI의 R₁₈은 tert-부틸이고 단계 1은 디옥산 중에 바람직하게 HCl로, 보다 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 실시된다. 이 반응 혼합물을 약 pH 8-9에서 중탄산나트륨의 냉각된 포화용액에 붓고, 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트로 2회 추출하고, 식염수로 1회 하고, 건조, 농축 건조(濃縮乾固, concentrate to dryness)하여 약 95% 수율의 화합물 XVII를 제공하였고, 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에서 직접 사용하였다.
- [0178] 도식 7a의 단계 2에서는, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 헵탄, 메틸tert-부틸에테르, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 또는 1-하이드록시, 7-아자벤조트리아졸인, 바람직하게는 하이드록시벤조트리아졸(HOBt)과 같은, 이들에 한정되지 않는 첨가제의 존재 하에 또는 그 자체로, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI), 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI)와 같은, 이들에 한정되지 않는 활성화제 및 화합물 VII로, 약 -20℃~약 60℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 처리함으로써, 화합물 XVII를 화합물 XVIII로 변환시켰다.
- [0179] 도식 7a의 단계 3에서는, 화합물 XVIII 내에서 각각 R₁₈과 R₁₉를 가지는 에스테르기 및 카바메이트의 동시 가수분해에 의해 화합물 XIX를 생성하였다. 따라서, 예를 들면, R₁₈과 R₁₉가 모두-CH₂CH₂Si(CH₃)₃인 경우, 단계 3은 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸폼아미드, N-메틸피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 또는 디메틸설포사이드, 바람직하게는 테트라하이드로푸란과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 예를 들면, 불화칼륨, 불화세슘, 불화테트라부틸암모늄, 테크라플루오로 붕소산리튬, 또는 트리플루오로아세트산, 바람직하게는 불화테트라부틸암모늄으로, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 처리함으로써 실시되었다.
- [0180] 대안적이고 바람직하게는, R₁₈과 R₁₉가 모두 tert-부틸인 경우, 도식 7a의 단계 3은 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 트리플루오로아세트산 또는 HCl과 같은, 이들에 한정되지 않는 산으로, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 처리함으로써 실시되었다.
- [0181] 도식 7b는 화합물 XVI 내에 R₁₈을 가지는 카바메이트 보호기, 및 R₁₉를 가지는 에스테르기를 동시에 제거하여 화

합물 XVII-A를 제공하는 과정을 기재하고 있다. 바람직하게는, 바람직하게는, R₁₈과 R₁₉가 모두 tert-부틸인 경우, 도식 7b의 단계 1은 디클로로메탄, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 트리플루오로아세트산 또는 HCl, 바람직하게는 트리플루오로아세트산과 같은, 이들에 한정되지 않는 산으로, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 화합물 XVI를 처리함으로써 실시되었다.

[0183] **도식 7b**



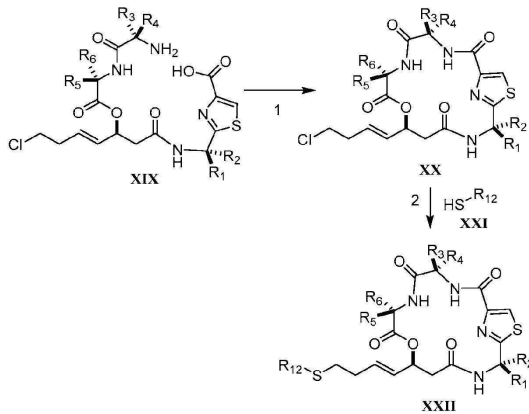
[0184]

[0186] 도식 7b의 단계 2에서는, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 헵탄, 메틸tert-부틸에테르, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리돈, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 또는 1-하이드록시, 7-아자벤조트리아졸인, 바람직하게는 하이드록시벤조트리아졸(HOBt)과 같은, 이들에 한정되지 않는 첨가제의 존재 하에 또는 그 자체로, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI), 바람직하게는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI)와 같은, 이들에 한정되지 않는 활성화제 및 화합물 VII로, 약 -20℃~약 60℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 처리함으로써, 화합물 XVII-A를 화합물 XVIII-A로 변환시켰다.

[0187] 도식 7b의 단계 3에서는, 화합물 XVIII-A 내에서 R₁₈을 가지는 에스테르기 및 카바메이트의 가수분해에 의해 화합물 XIX를 생성하였다. 따라서, 예를 들면, R₁₈이 tert-부틸인 경우, 도식 7b의 단계 3은 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 또는 톨루엔, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 트리플루오로아세트산 또는 HCl, 바람직하게는 트리플루오로아세트산과 같은, 이들에 한정되지 않는 산으로, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 화합물 XVIII-A를 처리함으로써 실시되었다.

[0188] 도식 8의 단계 1은 매크로락탐 반응(macrolactamization reaction)이며, 여기서 화합물 XIX의 아미노기는 화합물 XIX에서 카르복실산기에 의해 분자내 방식(intramolecular fashion)으로 아실화됨으로써, 화합물 XX를 제공한다.

[0190] **도식 8**



[0192]

[0194]

단계 1은 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 헵탄, 메틸tert-부틸 에테르, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리딘은, 바람직하게는 화합물 XIX에 대하여 약 5체적~약 50체적, 바람직하게는 10체적의 농도로 20:1~약 1:1의 비율, 바람직하게는 약 10:1의 비율의 디클로로메탄과 디메틸폼아미드의 조합과 같은, 이에 한정되지 않는 용매 중에, (HoSuc), (HODhbt), (HOT), (HOCT), (Oxama), (6-CF₃-HOBt), (6-NO₂-HOBt), 하이드록시-1,2,3-트리아졸, 하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 또는 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸인(HOAt), 바람직하게는 하이드록시벤조트리아졸(HOBt)과 같은, 이들에 한정되지 않는 첨가제의 존재 하에 또는 그 자체로, N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄암모늄헥사플루오로포스페이트N-옥사이드(HATU), (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-비스(테트라메틸렌)우라늄헥사플루오로포스페이트)(HBTU), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄헥사플루오로포스페이트, O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트, DCC, DIC, EDCI, BDDC, BOP, PyBOP, BOMP, AOP, PyAOP, PyDOP, PyNOP, PyFOP, PyNFOP, NOP, NSBt, N-NSBt, N-HBTU, N-HATU 또는 (HAPyU), 바람직하게는 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄헥사플루오로포스페이트N-옥사이드(HATU)과 같은, 이들에 한정되지 않는 활성제로, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 화합물 XIX를 처리함으로써 실시되었다.

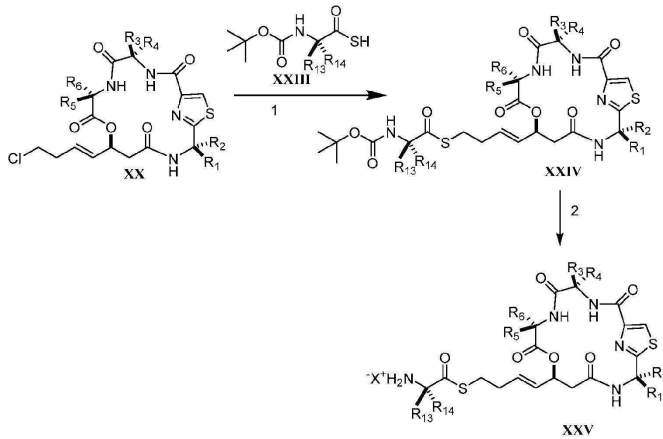
[0195]

도식 8의 단계 2에서는, 화합물 XX를 화합물 XXII로 변환시켰다. 이 반응은 아세톤, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 디이소프로필에테르, 메틸tert-부틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 톨루엔, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 메탄올, 에탄올, 물, 디메틸폼아미드, N-메틸피롤리딘은, N,N-디메틸아세트아미드 또는 디메틸설폭사이드, 바람직하게는 아세트니트릴과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨, 나트륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데카-7-엔, 바람직하게는 탄산칼륨과 같은, 이들에 한정되지 않는 염기로 화합물 XXI를 처리하여 제조된 티오에이트 친핵체(thioate nucleophile)로, 약 -10℃~약 100℃의 온도, 바람직하게는 약 60℃에서 화합물 XX를 처리함으로써 실시되었다. 이 티오에이트 중간체는, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨의 존재 또는 부존재 하에, 바람직하게는 요오드화칼륨의 존재 하에, 약 5mol%~약 300mol%, 바람직하게는 약 100mol%의 양으로, 그 자체로 형성되어 반응 혼합물에 첨가되든지, 또는 현장에서(in situ) 형성되든지 어느 한 쪽에 의하고, 바람직하게는 현장에서 형성되었다.

[0196]

도식 9의 단계 1에서는, 화합물 XX를 XXIV로 변환시킨다.

[0198] 도식 9



[0199]

[0201]

이 반응은 아세톤, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 디이소프로필에테르, 메틸tert-부틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 톨루엔, 디클로메탄, 1,2-디클로로에탄, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 메탄올, 에탄올, 물, 디메틸폼아미드, N-메틸피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드 또는 디메틸설폭사이드, 바람직하게는 아세트니트릴과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨, 나트륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데카-7-엔, 바람직하게는 탄산칼륨과 같은, 이들에 한정되지 않는 염기로 화합물 XXIII를 처리하여 제조된 티오에이트 친핵체로, 약 -10℃~약 100℃의 온도, 바람직하게는 약 60℃에서 화합물 XX를 처리함으로써 실시되었다. 이 티오에이트 중간체는, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨의 존재 또는 부존재 하에, 바람직하게는 요오드화칼륨의 존재 하에, 약 5mol%~약 300mol%, 바람직하게는 약 100mol%의 양으로, 그 자체로 형성되어 반응 혼합물에 첨가되든지, 또는 현장에서(in situ) 형성되든지 어느 한쪽에 의하고, 바람직하게는 현장에서 형성되었다.

[0202]

도식 9의 단계 2에서는, 화합물 XXIV를 화합물 XXV로 변환시켰다. 이 반응은 화합물 XXIV를 산처리함으로써 실시되었다.

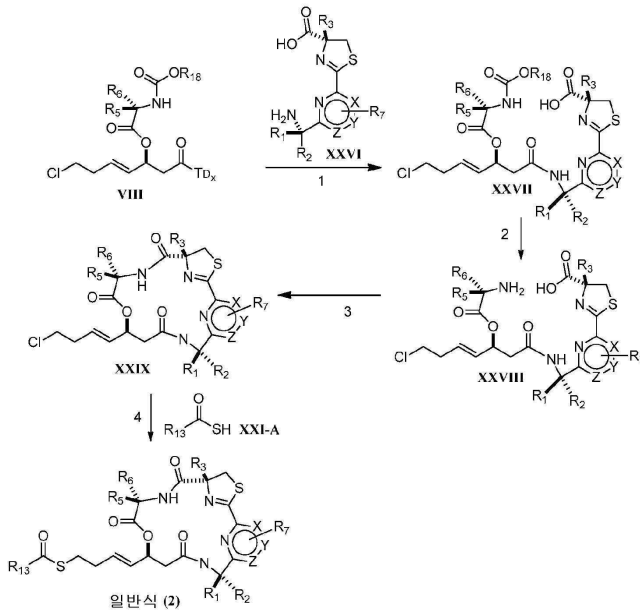
[0203]

일반식(1)의 치료제를 제조함에 있어서 유용성을 가지는 것에 더하여, 도식 10의 화합물 VIII(여기서, R¹⁸은 상기에 기재되어 있다)은 예를 들면, 윌리엄스 등(Williams et al.)의 미국 특허공개 출원번호 제20100029731호에 기재된 라가졸 및 라가졸 유사체의 제조에 유용하다.

[0204]

도식 10의 단계 1에 나타낸 바와 같이, 화합물 VIII를 씨에 등(Xie et al.)의 Journal of Asian Nat. Prod. Res. (2010), 12, 940-949에 기재된 조건과 유사한 방식으로 화합물 XXVI로 처리하여 화합물 XXVII를 제공하였다.

[0206] 도식 10



[0207]

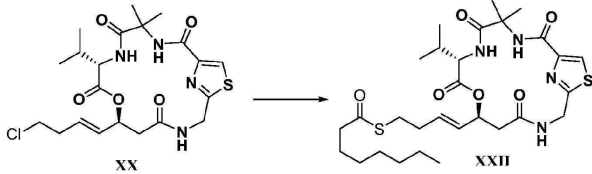
[0209] 도식 10의 단계 2에서는, 화합물 XXVII를 Boc기 탈보호를 통하여 대응하는 아미노산으로 변환시켜 화합물 XXVIII를 제공하였다.

[0210] 도식 10의 단계 3에서는, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 헵탄, 메틸tert-부틸에테르, 디이소프로필에테르, 에틸아세테이트 또는 이소프로필아세테이트, 디메틸폼아미드, 디메틸아세트아미드 또는 N-메틸피롤리딘온, 바람직하게는 화합물 XIX에 대하여 약 5체적~약 50체적, 바람직하게는 10체적의 농도로 20:1~약 1:1의 비율, 바람직하게는 약 10:1의 비율의 디클로로메탄과 디메틸폼아미드의 조합과 같은, 이에 한정되지 않는 용매 중에, (HoSuc), (HODhbt), (HOt), (HOct), (Oxama), (6-CF₃-HOBt), (6-NO₂-HOBt), 하이드록시-1,2,3-트리아졸, 하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 또는 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸인(HOAt), 바람직하게는 하이드록시벤조트리아졸(HOBt)과 같은, 이들에 한정되지 않는 첨가제의 존재 하에 또는 그 자체로, N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄암모늄헥사플루오로포스페이트N-옥사이드(HATU), (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-비스(테트라메틸렌)우라늄헥사플루오로포스페이트)(HBTU), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄헥사플루오로포스페이트, O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트, DCC, DIC, EDCI, BDDC, BOP, PyBOP, BOMP, AOP, PyAOP, PyDOP, PyNOP, PyFOP, PyNFOP, NOP, NSBt, N-NSBt, N-HBTU, N-HATU 또는 (HAPyU), 바람직하게는 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄헥사플루오로포스페이트N-옥사이드(HATU)과 같은, 이들에 한정되지 않는 활성화제로, 약 0℃~약 40℃의 온도, 바람직하게는 실온(약 25℃)에서 처리함으로써 마크로라탐 반응을 통하여 화합물 XXVIII를 화합물 XXIX로 변환시켰다.

[0211] 도식 10의 단계 4에서는, 화합물 XXIX를 일반식(2)의 화합물로 변환시켰다. 이 반응은 아세톤, 아세트니트릴, 테트라하이드로푸란, 디이소프로필에테르, 메틸tert-부틸에테르, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 톨루엔, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 메탄올, 에탄올, 물, 디메틸폼아미드, N-메틸피롤리딘온, N,N-디메틸아세트아미드 또는 디메틸설포사이드, 바람직하게는 아세트니트릴과 같은, 이들에 한정되지 않는 용매 중에, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 탄산세슘, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산리튬, 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨, 나트륨메톡사이드, 칼륨tert-부톡사이드, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데카-7-엔, 바람직하게는 탄산칼륨과 같은, 이들에 한정되지 않는 염기로 화합물 XXI-A를 처리하여 제조된 티오에이트 친핵체로, 약 -10℃~약 100℃의 온도, 바람직하게는 약 60℃에서 화합물 XXIX를 처리함으로써 실시되었다. 이 티오에이트 중간체는, 요오드화나트륨 또는 요오드화칼륨의 존재 또는 부존재 하에, 바람직하게는 요오드화칼륨의 존재 하에, 약 5mol%~약 300mol%, 바람직하게는 약 100mol%의 양으로, 그 자체로 형성되어 반응 혼합물에 첨가되든지, 또는 현장에서 형성되든지 어느 한쪽에 의하고, 바람직하게는 현장에서 형성되었다.

[0213] 실시예

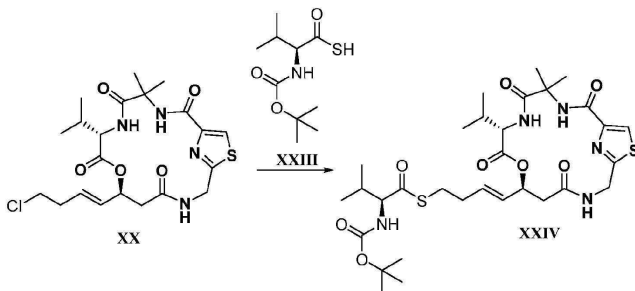
[0214] 실시예 1: ((7S, 10S)-10-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-7-이소프로필-4,4-디메틸-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-2,5,8,12-테트라온)(화합물 XX)로부터 S-((E)-4-((7S, 10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)옥탄티오에이트(화합물 XXII)의 제조



[0215]

[0216] ((7S, 10S)-10-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-7-이소프로필-4,4-디메틸-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-2,5,8,12-테트라온)(1.0g, 2.07mmol), 옥탄티오 S-산(octanethioic S-acid)(0.66g, 4.13mmol), 탄산칼륨(0.57g, 4.13mmol) 및 요오드화칼륨(0.067g, 0.41mmol)을 아세트니트릴(20mL) 중에 실온에서 용해시켰다. 이 혼합물을 질소 하에 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 여과, 농축하고 실리카 겔(석유 에테르/에틸아세테이트/메탄올 20/20/1) 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 S-((E)-4-((7S, 10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)옥탄티오에이트 1.13g(90%)을 황갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 8.02(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.63(d, J=9.6Hz, 1H), 6.46(m, 1H), 5.79-5.73(m, 2H), 5.60(m, 1H), 5.15(dd, J=17.6, 8.2Hz, 1H), 4.63(m, 1H), 4.36(dd, J=17.2, 4.0Hz, 1H), 2.86(t, J=7.2Hz, 2H), 2.71(m, 2H), 2.51(t, J=7.6Hz, 2H), 2.30(m, 3H), 1.89(s, 3H), 1.61(s, 3H), 1.28(bs, 10H), 0.88(m, 6H), 0.69(d, J=6.8Hz, 3H).

[0218] 실시예 2: (7S, 10S)-10-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-7-이소프로필-4,4-디메틸-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-2,5,8,12-테트라온)(화합물 XX) 및 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄티오 S-산(methylbutanethioic S-acid)(화합물 XXIII)로부터 (S)-S-((E)-4-((7S, 10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄티오에이트(화합물 XXIV)의 제조

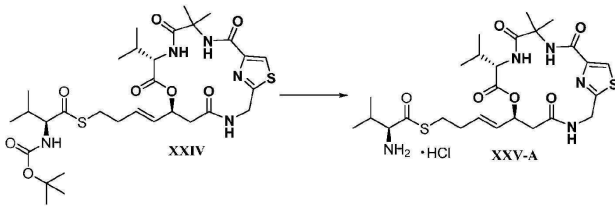


[0219]

[0220] (7S, 10S)-10-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-7-이소프로필-4,4-디메틸-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-2,5,8,12-테트라온)(15g, 0.031mmol), (S)-2-((tert-부틸부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄티오 S-산(Boc-(D)Val-SH)(12.5g, 0.054mmol), 탄산칼륨(11.2g, 0.081), 및 요오드화칼륨(0.50g, 0.003mmol)을 10mL의 아세트니트릴 중에 용해시키고 얻어진 혼합물을 60-65℃로 가온하여 질소 하에 18시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(50mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(50mL)로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 40mL의 물로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조, 농축하고, 실리카 겔(석유 에테르/에틸아세테이트 80/20) 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-S-((E)-4-((7S, 10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄티오에이트

트 16.90g(80%)을 발포성 고체(foamy solid)로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.02(s, 1H), 7.64(s, 1H), 6.62(bs, 1H), 6.50(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.70-5.69(m, 3H), 5.18(dd, $J=17.6$, 8.0Hz, 1H), 5.06(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.63(m, 1H), 4.38(dd, $J=9.6\text{Hz}$, 6Hz, 1H), 4.24(dd, $J=9.2$, 4.8Hz, 1H), 2.92(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.70-2.65(m, 2H), 2.31(m, 4H), 2.30(m, 3H), 1.90(s, 3H), 1.61(s, 3H), 1.45(s, 9H), 0.99(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.89(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.86(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.69(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

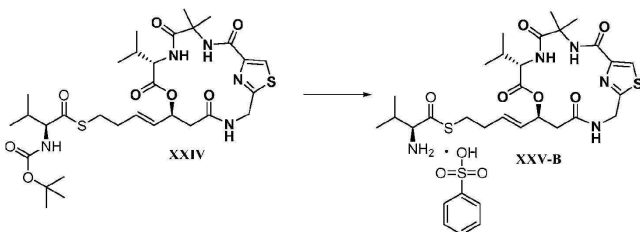
[0222] **실시예 3a:** ((S)-S-((E)-4-((7S,10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄티오에이트)(화합물 XXIV)로부터 (S)-S-((E)-4-((7S,10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-아미노-3-메틸부탄티오에이트 염산염(화합물 XXV-A)의 제조



[0223]

[0224] ((S)-S-((E)-4-((7S,10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄티오에이트)(8.0g, 11.7mmol)를 160mL의 디클로로메탄 중에 용해시키고 트리플루오로아세트산(24ml)을 질소 하에 10°C에서 첨가하였다. 첨가 후에, 이 혼합물 5시간 동안 실온에서 교반하고, 그 시점에서 농축 건고하였다. 잔류물을 에틸아세테이트(50ml) 중에 용해시키고, 에틸아세테이트(10.0ml, 4.0M) 중 HCl의 용액을 서서히 적하하면서 첨가하고, 첨가 완료 후에 얻어진 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 다음으로, 석유 에테르(50ml)를 첨가하고 침전된 고형물을 여과에 의해 회수하고 진공 하에 건조시켜 (S)-S-((E)-4-((7S,10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-아미노-3-메틸부탄티오에이트 염산염 6.88g(95%)을 백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$: (DMSO-d_6 , 400MHz): δ 8.55(bs, 4H), 8.16(s, 1H), 7.90(m, 2H), 5.63(m, 3H), 4.97(dd, $J=17.6$, 8.2Hz, 1H), 4.34-4.30(m, 2H), 4.08(m, 1H), 3.04(m, 1H), 2.96(m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.20-2.08(m, 4H), 1.71(s, 3H), 1.46(s, 3H), 0.99(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.96(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.78(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.57(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

[0226] **실시예 3b:** ((S)-S-((E)-4-((7S,10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄티오에이트(화합물 XXIV)로부터 (S)-S-((E)-4-((7S,10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-아미노-3-메틸부탄티오에이트벤젠설포네이트(화합물 XXV-B)의 제조

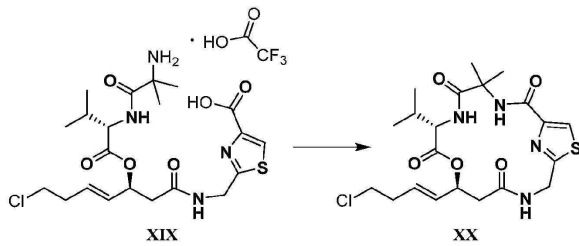


[0227]

[0228] 50mL의 아세토니트릴 중 ((S)-S-((E)-4-((7S,10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄티오에이트(3.0g, 4.41mmol)의 용액에, 실온에서 벤젠설포닉산(2.70g, 17.10mmol)을

첨가하고 얻어진 혼합물을 5시간 동안 교반하고, 그 시점에서 농축 건조하였다. 잔류물을 헵탄(100ml) 중에 현탁하고, 30분 동안 교반하고, 그 시점에서 헵탄을 디캔테이션(decantation)에 의해 제거하였다. 다음으로, 유상(油狀)의 잔류물을 THF(5ml)로 처리하고 16시간 동안 실온에서 교반하여 (S)-S-((E)-4-((7S,10S)-7-이소프로필-4,4-디메틸-2,5,8,12-테트라옥소-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-10-일)부트-3-엔-1-일)2-아미노-3-메틸부탄티오에이트벤젠설포네이트 1.6g(50%)을 백색 고체로서 제공하였다.

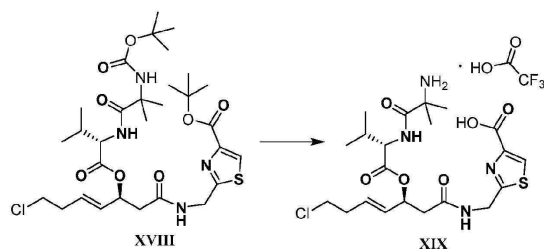
[0230] **실시예 4:** (7S,10S)-10-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-7-이소프로필-4,4-디메틸-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-2,5,8,12-테트라온)(화합물 XIX)로부터 (7S,10S)-10-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-7-이소프로필-4,4-디메틸-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-2,5,8,12-테트라온)(화합물 XX)의 제조



[0231]

[0232] HATU(26g, 0.067mol)를 아세트니트릴(300mL) 중에 용해시키고, 0~5℃로 냉각하였다. 디클로로메탄(600mL) 중 2-(((S,E)-3-(((S)-2-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)-3-메틸부타노일)옥시)-7-클로로헵트-4-엔아미도)메틸)티아졸-4-카복실산트리플루오로아세테이트(실시예 5로부터 미정제(crude)된 28g) 및 디이소프로필에틸아민(40ml, 0.225mol)의 용액을 5~6시간에 걸쳐 0~5℃에서 HATU 용액에 서서히 적하하였다. 그 첨가 후에, 혼합물을 추가 2시간 동안 0~5℃에서 교반하였고, 그 시점에서 물(600ml)을 첨가하였다. 층 분리 후에, 수성층을 에틸아세테이트(200mL)로 2회 추출하고, 합친 유기층을 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조, 농축하였다. 실리카 겔(석유 에테르/에틸아세테이트 50/50)을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 14.5g((7S,10S)-1-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-7-이소프로필-4,4-디메틸-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-2,5,8,12-테트라온)의 tert-부틸 2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-11,11,15,15-테트라메틸-3,7,10,13-테트라옥소-6,14-디옥사-2,9,12-트리아자헥사데실)티아졸-4-카복실레이트(실시예 5로부터)로부터 전체의 75%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 8.05(s, 1H), 7.69(s, 1H), 6.61(d, J=9.6Hz, 1H), 6.41(m, 1H), 5.83-5.73(m, 3H), 5.19(dd, J=17.2, 8.0Hz, 1H), 4.67(dd, J=9.6, 4.2Hz, 1H), 4.36(dd, J=17.6, 4.0Hz, 1H), 3.56(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.52(m, 2H), 2.34(m, 1H), 1.91(s, 3H), 1.64(s, 3H), 0.93(d, J=6.8Hz, 3H), 0.75(d, J=6.8Hz, 3H).

[0234] **실시예 5:** 2-(((S,E)-3-(((S)-2-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)-3-메틸부타노일)옥시)-7-클로로헵트-4-엔아미도)메틸)티아졸-4-카복실산트리플루오로아세테이트(화합물 XVIII)로부터 (7S,10S)-10-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-7-이소프로필-4,4-디메틸-9-옥사-16-티아-3,6,13,18-테트라아자비사이클로[13.2.1]옥타데카-1(17),15(18)-디엔-2,5,8,12-테트라온)(화합물 XIX)의 제조

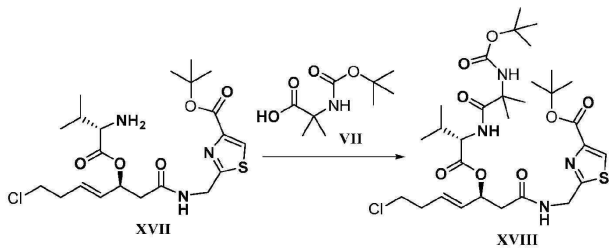


[0235]

[0236] tert-부틸 2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-11,11,15,15-테트라메틸-3,7,10,13-테트

라옥소-6,14-디옥사-2,9,12-트리아자헥사데실)티아졸-4-카복실레이트(28g, 0.04mol)를 디클로로메탄(300ml) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(150mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하고, 다음으로, 농축 건조하였다. 이렇게 얻어진 미정제물인 2-(((S,E)-3-(((S)-2-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)-3-메틸부타노일)옥시)-7-클로로헵트-4-엔아미도)메틸)티아졸-4-카복실산트리플루오로아세테이트를 정제하지 않고 다음 단계(실시예 4)에서 직접 사용하였다.

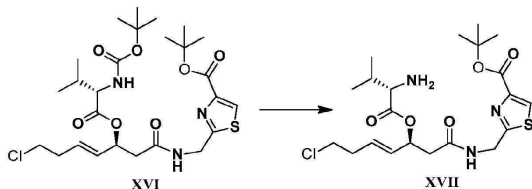
[0238] **실시예 6:** tert-부틸2-(((S,E)-3-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-7-클로로헵트-4-엔아미도)메틸)티아졸-4-카복실레이트(화합물 XVII) 및 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로판산(화합물 VII)으로부터 tert-부틸2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-11,11,15,15-테트라메틸-3,7,10,13-테트라옥소-6,14-디옥사-2,9,12-트리아자헥사데실)티아졸-4-카복실레이트산트리플루오로아세테이트(화합물 XVIII)의 제조



[0240]

[0241] tert-부틸2-(((S,E)-3-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-7-클로로헵트-4-엔아미도)메틸)티아졸-4-카복실레이트(20.0g, 0.045mol) 및 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로판산(8.4g, 0.010mol)을 디클로로메탄(200mL) 중에 용해시켰다. HATU(17.6g, 0.048mol) 및 디이소프로필에틸아민(12g, 0.096mol)을 10-15°C에서 1시간 동안 계속 교반하면서 상기 용액에 연속하여 첨가하였다. 다음으로, 100mL의 물을 이 반응 혼합물에 첨가하였다. 상(phase)들을 분리하고 수성층을 100mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합친 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 농축하여 2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-11,11,15,15-테트라메틸-3,7,10,13-테트라옥소-6,14-디옥사-2,9,12-트리아자헥사데실)티아졸-4-카복실레이트산트리플루오로아세테이트 26.7g(90%)을 제공하였고, 이것을 더 정제하지 않고 사용하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 7.99(s, 1H), 7.34(bs, 1H), 7.15(bs, 1H), 6.00(bs, 1H), 5.80(m, 1H), 5.65(m, 1H), 이 영역에서 1개의 여분의 프로톤, 1개의 프로톤 제거 4.94(s, 1H), 4.75(d, J=6.0Hz, 2H), 4.23(t, J=6.7Hz, 1H), 3.50(t, J=6.7Hz, 2H), 2.65(bs, 2H), 2.48(q, J=6.7Hz, 2H), 2.11(m, 1H), 1.58(s, 9H), 1.48-1.39(m, 15H), 0.94(d, J=6.8Hz, 3H), 0.89(d, J=6.8Hz, 3H).

[0243] **실시예 7:** tert-부틸2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)티아졸-4-카복실레이트(화합물 XVI)로부터 tert-부틸2-(((S,E)-3-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-7-클로로헵트-4-엔아미도)메틸)티아졸-4-카복실레이트(화합물 XVII)의 제조

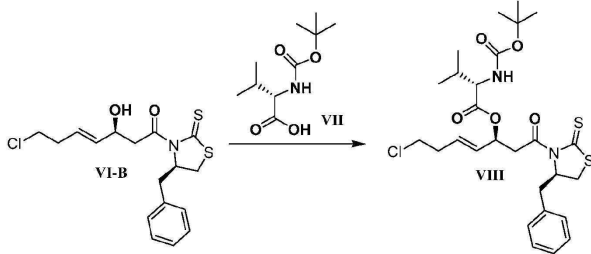


[0244]

[0245] 디옥산(20mL) 중 tert-부틸2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)티아졸-4-카복실레이트(27.0g, 8mmol)의 용액에, 5-10°C에서 디옥산(20mL) 중 4M HCl을 첨가하였다. 이 혼합물을 3시간 동안 5-10°C에서 교반하고, 냉각된 포화 탄산나트륨 용액에 서서히 부었다. 얻어진 혼합물을 100mL의 에틸아세테이트로 2회 추출하고, 합친 유기층을 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축하여 tert-부틸2-(((S,E)-3-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-7-클로로헵트-4-엔아미도)메틸)티아졸-4-카복실레이트 22.3g(100%)를 담황색 오일(oil)로서 제공하였고, 이것을 더 정

제하지 않고 다음 단계(실시예 6)에서 직접 사용하였다.

[0247] **실시예 8:** (S,E)-tert-부틸2-((7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔아미도)메틸)티아졸-4-카복실레이트(화합물 VI-B) 및 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-메틸프로판산(화합물 VII)으로부터 tert-부틸2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)티아졸-4-카복실레이트(화합물 VIII)의 제조

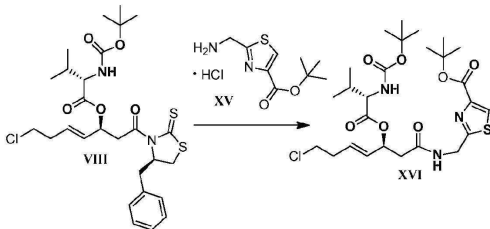


[0248]

[0249] 디클로로메탄(20mL) 중 (S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(2.0g, 5.4mmol)의 용액에, 3시간 동안 10-15°C에서 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄산(1.41g; 6.5mmol), 디사이클로헥실카보디이미드(1.34g; 6.5mmol) 및 디메틸아미노피리딘(66mg; 0.54mmol)을 첨가하였다. 다음으로, 이 반응물을 여과하여 고형물을 제거하고 여과액을 물(10mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 미정제 생성물(crude product)을 실리카 겔(석유 에테르/에틸아세테이트 25/1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-(S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)-7-클로로-1-옥소헵트-4-엔-3-일-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부타노에이트 1.8g(59%)를 황색 고체로서 제공하였다.

[0250] ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 7.37-7.27(m, 5H), 5.93-5.83(m, 2H), 5.62(dd, J=15.8, 8.6Hz, 1H), 5.37(m, 1H), 5.04(d, J=9.1Hz, 1H), 4.19(dd, J=9.0, 4.5Hz, 1H), 3.68(dd, J=17.4, 8.6Hz, 1H), 3.57(dd, J=18.8, 4.7Hz, 1H), 3.54(t, J=6.8Hz, 2H), 3.45(dd, J=11.5, 7.2Hz, 1H), 3.21(dd, J=13.1, 3.5Hz, 1H), 3.02(dd, J=13.0, 10.7Hz, 1H), 2.89(d, J=11.6Hz, 1H), 2.51(q, J=6.8Hz, 2H), 2.12(m, 1H), 1.42(s, 9H), 0.95(d, J=6.8Hz, 3H), 0.85(d, J=6.9Hz, 3H).

[0252] **실시예 9:** tert-부틸2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)티아졸-4-카복실레이트(화합물 VIII) 및 tert-부틸2-(아미노메틸)티아졸-4-카복실레이트(화합물 XV)로부터 (S)-(S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)-7-클로로-1-옥소헵트-4-엔-3-일-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부타노에이트(화합물 XVI)의 제조

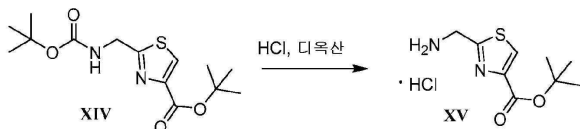


[0253]

[0254] DMF(5mL) 중 (S)-(S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)-7-클로로-1-옥소헵트-4-엔-3-일-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부타노에이트(0.5g, 0.88mmol)의 용액에, tert-부틸2-(아미노메틸)티아졸-4-카복실레이트 염산염(0.19g, 0.88mmol) 및 디이소프로필에틸아민(340mg, 2.64mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 3시간 10-15°C에서 교반하였다. 다음으로, H₂O(20mL)를 첨가하고 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트(50mL)로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔(석유 에테르/에틸아세테이트 2/1)을 이용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)티아졸-4-

카복실레이트 0.40g(80%)을 발포성 백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.98(s, 1H), 7.48(bs, 1H), 7.13(bs, 1H), 5.80(m, 1H), 5.62(m, 2H), 4.97(s, 1H), 4.75(d, J=5.9Hz, 2H), 4.24(t, J=6.7Hz, 1H), 3.49(t, J=6.7Hz, 2H), 2.65(d, J=4.9Hz, 2H), 2.47(q, J=6.7Hz, 2H), 2.08(m, 1H), 1.57(s, 9H), 1.41(s, 9H), 0.92(d, J=6.8Hz, 3H), 0.87(d, J=6.8Hz, 3H).

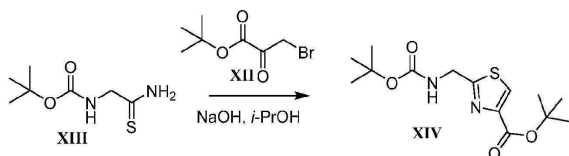
[0256] **실시예 10:** tert-부틸2-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)티아졸-4-카복실레이트(화합물 XIV)로부터 tert-부틸2-(아미노)메틸)티아졸-4-카복실레이트(화합물 XV)의 제조



[0257]

[0258] 디옥산(160mL) 중 tert-부틸2-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)티아졸-4-카복실레이트의 용액에, 실온에서 디옥산 중 120ml의 4M HCl를 첨가하였다. 실온에서 하룻밤 교반한 후에, 160ml의 석유 에테르를 첨가하고 얻어진 침전물을 여과하고, 헵탄으로 세정하고, 진공하에서 건조시켜 tert-부틸2-(아미노)메틸)티아졸-4-카복실레이트 염산염 15.9g(100%)을 제공하였고, 이것을 더 정제하지 않고 사용하였다. $^1\text{H NMR}$: (CD_3OD , 400MHz): δ 8.20(s, 9H), 4.84(bs, 1H), 4.13(s, 2H), 1.61(s, 9H).

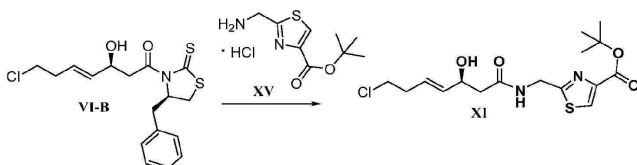
[0260] **실시예 11:** tert-부틸브로모피루베이트(화합물 XII) 및 tert-부틸(2-아미노-2-티옥소에틸)카바메이트(화합물 XIII)로부터 tert-부틸2-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)티아졸-4-카복실레이트(화합물 XIV)의 제조



[0261]

[0262] 에틸브로모피루베이트 28.0g(0.126mol) 및 tert-부틸(2-아미노-2-티옥소에틸)카바메이트 25.0g(0.131mol)을 이소프로판올(250mL) 중에 합쳤다. 이 혼합물을 16시간 동안 교반하였고, 그 시점에서, 20%의 수산화나트륨 수용액 28.6g을 첨가하고 나서 500mL의 H_2O 를 첨가하였다. 이 생성물을 EA(500mL, 250mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 용액으로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 건조시켰다. 실리카 겔(석유 에테르/에틸아세테이트 85/15)을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 tert-부틸2-(((tert-부톡시카보닐)아미노)메틸)티아졸-4-카복실레이트 32g(72%)을 백색 고체로서 제공하였다. $^1\text{H NMR}$: (CD_2Cl_2 , 400MHz): δ 7.92(s, 1H), 5.23(bs, 1H), 1.37(s, 9H), 1.53(s, 9H).

[0264] **실시예 12:** (S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥소티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(화합물 VI-B) 및 tert-부틸2-(아미노)메틸)티아졸-4-카복실레이트(화합물 XV)로부터 (S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥소티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(화합물 XI)의 제조



[0265]

[0266] 디클로로메탄(80mL) 중 (S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥소티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(10.0g, 0.027mol)의 용액에, tert-부틸2-(아미노)메틸)티아졸-4-카복실레이트(8.0g, 0.032mol)를 첨가하였다. 다음으로, 온도를 20-30°C 범위로 유지하면서, 디이소프로필에틸아민(9.0g, 0.07mol)을 적하 방식(dropwise)으

로 첨가하였다. 첨가 후, 얻어진 용액을 8시간 동안 실온에서 교반하였고, 그 시점에서, 물(80mL)을 첨가하였다. 층들을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(40mL)으로 1회 추출하였다. 합친 유기층을 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켜 농축하였다. 잔류물을 에틸아세테이트(20mL) 중에 용해시키고, 침전된 고형물을 여과하였다. 모액(mother liquor)을 농축하고, 잔류물을 에틸아세테이트(20mL) 중에 용해시키고, 침전된 고형물을 여과하였다. 합친 고체를 진공 하에 건조시켜 (S,E)-tert-부틸2-((7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-아미도)메틸)티아졸-4-카복실레이트 7.8g(77%)을 제공하였다. 최종 모액을 농축하고 실리카 겔(석유 에테르/디클로로메탄: 80/20~50/50)을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제함으로써 추가적인 생성물 1.3g을 수득하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 7.98(s, 1H), 7.38(bt, J=5.7Hz, 1H), 5.72(dt, J=15.6, 5.6Hz, 1H), 5.61(dd, J=15.6, 5.8Hz, 1H), 4.75(dq, J=15.6, 6.0Hz, 2H), 4.54(bs, 1H), 3.93(s, 1H), 3.50(t, J=6.8Hz, 2H), 2.57-2.43(m, 4H), 1.57(s, 9H).

[0268] **실시예 13:** (S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(화합물 XI) 및 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)아세트산(화합물 VII)으로부터 (S)-(S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)-7-클로로-1-옥소헵트-4-엔-3-일2-((tert-부톡시카보닐)아미노)3-메틸부타노에이트(화합물 XVI)의 제조



[0270] (S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(17.0g, 0.045mol) 및 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄산(11.8, 0.045mol)을 디클로로메탄(250mL) 중에 용해시키고, 이 혼합물을 0-5℃로 냉각하고 디메틸아미노피리딘(0.55g, 4.5mmol) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(17.3g, 0.054mol)를 첨가하였다. 이 반응물을 20시간 동안 0-5℃에서 교반하였고, 그 시점에서 디클로로메탄(100mL) 및 물(200mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하여 물(150mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여 (S)-(S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥스티아졸리딘-3-일)-7-클로로-1-옥소헵트-4-엔-3-일2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부타노에이트 25.8g(100%)을 발포성 고체로서 제공하였고, 이것을 더 정제하지 않고 사용하였다. ¹H NMR: (CD₂Cl₂, 400MHz): δ 7.98(s, 1H), 7.49(bs, 1H), 7.13(bs, 1H), 5.78(m, 1H), 5.65(m, 1H), 4.98(s, 1H), 4.75(d, J=2.8Hz, 2H), 4.25(t, J=6.4Hz, 1H), 3.49(t, J=6.8Hz, 2H), 2.65(d, J=6.8Hz, 2H), 2.47(q, J=6.4Hz, 4H), 1.57(s, 9H), 1.41(s, 9H), 0.92(d, J=6.8Hz, 3H), 0.88(d, J=6.8Hz, 3H).

[0272] **실시예 14a:** (E)-5-클로로헵트-2-엔알(화합물 IV) 및 (R)-1-(4-이소프로필-2-티옥스티아졸리딘-3-일)에탄온(화합물 V-A; 표 2)(도식 3으로부터)으로부터 (S,E)-7-클로로-3-하이드록시-1-((R)-4-이소프로필-2-티옥스티아졸리딘-3-일)헵트-4-엔-1-온(화합물 VI-A-1, 표 2)의 제조

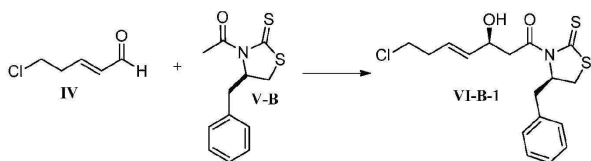


[0274] (R)-1-(4-이소프로필-2-티옥스티아졸리딘-3-일)에탄온(4.0g, 19.6mmol)을 디클로로메탄(150mL) 중에 용해시키고 -40℃로 냉각하였다. 반응 온도를 -40℃ 미만으로 유지하면서, TiCl₄(6.0g, 31.62mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응 온도를 -40~-50℃ 범위로 유지하면서, 디이소프로필에틸아민(4.1g, 31.62mmol)을 서서히 적하 방식을 첨가하였다. 첨가 후에, 이 혼합물을 2시간 동안 -40℃에서 교반하였고, 그 시점에서, 반응물을 -78℃로 냉각하고 반응 온도를 -65℃ 미만으로 유지하면서, 디클로로메탄(10mL) 중 (E)-5-클로로헵트-2-엔알(2.21g, 18.6mmol)을 적하 방식으로 서서히 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 -70~-65℃에서 교반하였고, 다음으로, 포화 염화암모늄 수용액(100mL) 및 포화 염화나트륨 수용액(100mL)의 혼합물에 부었다, 얻어진 혼합물을 디클로로메탄(400mL)으로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(100mL)으로

로 세정하고, 농축 건고하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S,E)-클로로-3-하이드록시-1-((R)-4-이소프로필-2-티옥소티아졸리딘-3-일)헵트-4-엔-1-온(화합물 VI-A, 표 2) 4.8g(80%)을 제공하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 5.76(dt, J=15.6, 6.5Hz, 1H), 5.66(dd, J=15.6, 5.6Hz, 1H), 5.15(t, J=7.0Hz, 1H), 4.65(m, 1H), 3.64(dd, J=17.6, 3.0Hz, 1H), 3.56-3.50(m, 3H), 3.29(dd, J=17.7, 8.8Hz, 1H), 3.03(d, J=11.5Hz, 1H), 2.90(bs, 1H), 2.51(q, J=6.8Hz, 2H), 2.36(m, 1H), 1.06(d, J=6.8Hz, 3H), 0.98(d, J=6.9Hz, 3H).

[0276]

실시예 14b: (E)-5-클로로헵트-2-에날(화합물 IV) 및 (R)-1-(4-벤질-2-티옥소티아졸리딘-3-일)에탄온(화합물 V-B)(도식 3으로부터)으로부터 (S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥소티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(화합물 VI-B-1; 표 2)의 제조



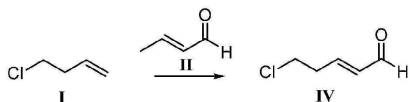
[0277]

[0278]

(R)-1-(4-벤질-2-티옥소티아졸리딘-3-일)에탄온(36g, 0.143mol)을 디클로로메탄(1L) 중에 용해시키고 -40℃로 냉각하였다. 반응 온도를 -40℃ 미만으로 유지하면서, TiCl₄(29g, 0.153mol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응 온도를 -40~-50℃로 유지하면서, 디이소프로필에틸아민(20g, 0.153mol)을 적하 방식으로 첨가하였다. 첨가 후에, 이 혼합물을 2시간 동안 -40℃에서 교반하였고, 그 시점에서, 반응물을 -78℃로 냉각하고 반응 온도를 -65℃ 미만으로 유지하면서, 디클로로메탄(40ml) 중 (E)-5-클로로헵트-2-에날(10.0g, 0.084mol)을 적하 방식으로 서서히 첨가하였다. 첨가 후에, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 -70~-65℃에서 교반하였고, 다음으로, 포화 염화암모늄 수용액(500ml) 및 포화 염화나트륨 수용액(500ml)의 혼합물에 부었다. 얻어진 혼합물을 디클로로메탄(400ml)으로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(500mL)으로 세정하고, 농축 건고하였다. 에틸아세테이트(50mL)를 잔류물에 첨가하고, 이어서 석유 에테르(150mL)를 서서히 첨가하였다. 침전된 고형물을 여과에 의해 회수하고 모액을 농축하였다. 에틸아세테이트(50mL)을 잔류물에 첨가하고, 이어서 석유 에테르(150mL)를 서서히 첨가하였다. 침전된 고형물을 여과에 의해 회수하고, 회수된 고형물의 제1 로트(lot)와 합치고 진공 하에서 건조시켜 부생 부분입체이성질체(minor diastereomer)인 (R,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥소티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(화합물 VI-B, 표 2) 20%를 함유하는 (S,E)-1-((R)-4-벤질-2-티옥소티아졸리딘-3-일)-7-클로로-3-하이드록시헵트-4-엔-1-온(화합물 VI-B-1, 표 2) 22g(71%)을 제공하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 7.38-7.27(m, 5H), 5.78(dt, 1H, J=16.1, 6.3Hz, 1H), 5.69(dd, J=15.5, 5.6Hz, 1H), 5.39(ddd, J=10.4, 6.9, 3.8Hz, 1H), 4.68(m, 1H), 3.65(dd, J=17.7, 2.9Hz, 1H), 3.57(t, J=6.8Hz, 2H), 3.41(dd, J=11.5, 7.2Hz, 1H), 3.31(dd, J=17.7, 8.9Hz, 1H), 3.23(dd, J=13.2, 3.9Hz, 1H), 3.05(dd, J=13.2, 10.5Hz, 1H), 2.91(d, J=11.6Hz, 1H), 2.81(d, J=4.4Hz, 1H), 2.54(q, J=6.7Hz, 2H).

[0280]

실시예 15: 4-클로로-부트-1-엔(화합물 I) 및 크로톤알데하이드(화합물 II)로부터 (E)-5-클로로헵트-2-에날(화합물 IV)의 제조



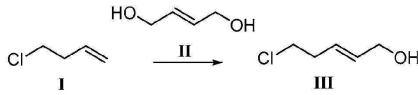
[0281]

[0282]

4-클로로-부트-1-엔(20g, 0.22mol), 크로톤알데하이드(24g, 1.5eq) 및 CuI(2.5g, 0.06eq)을 디클로로메탄(400mL) 중에 합치고 질소로 퍼지(purge)하면서 (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리사이클로헥실포스핀)루테튬(그럽스 2세대 올레핀 메타세시스 촉매)(0.011mol, 0.93g, 0.5mol%)을 일부분으로 첨가하였다. 이 혼합물을 교반하면서 16시간 동안 40℃에서 가열 환류하고, 그 시점에서, ¹HNMR에 의한 반응 분석은 65-70%의 변환을 나타냈다. 다음으로, 이 반응 혼합물을 냉각, 여과, 농축 하였다. 잔류물을 디클로로메탄(150ml) 중에 용해시키고 디클로로메탄을 진공 하에서 증발시켜 미반응의 출발물

질을 제거하였다. 이것을 4회 반복하였다. 이와 같이 제조된 생성물을 더 정제하지 않고 후속의 알돌 축합반응에 사용하였다. 분석적으로 순수한 샘플을, 실리카 겔(석유 에테르/디클로로메탄 50/50)을 이용한 플래시 크로마토그래피를 통하여 수득하였다. $^1\text{H NMR}$: (CD_2Cl_2 , 400MHz): δ 9.51(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.82(dt, $J=15.6$, 6.8Hz, 1H), 6.16(ddt, $J=15.6$, 6.8, 1.6Hz, 1H), 3.68(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.78(qd, $J=5.2$, 1.2Hz, 2H).

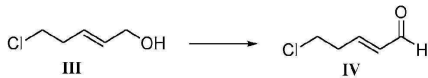
[0284] **실시예 16:** 4-클로로-부트-1-엔(화합물 I)과 (E)-부트-2-엔-1,4-디올(도식 1로부터의 화합물 II)로부터 (E)-5-클로로펜트-2-엔-1-올(화합물 III)의 제조



[0285]

[0286] 4-클로로-부트-1-엔(3.4g, 0.037mol), (E)-부트-2-엔-1,4-디올(5.0g, 0.055mol) 및 CuI(0.42g, 2.22mmol)를 디클로로메탄(70mL) 중에 합치고 질소를 퍼지하면서 (1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴)디클로로(페닐메틸렌)(트리사이클로헥실포스핀)루테튬 그림스 2세대 올레핀 메타세시스 촉매(0.185mmol, 0.157g)를 한 부분으로 첨가하였다. 이 혼합물을 교반하면서 16시간 동안 40°C에서 가열 환류하였고, 그 시점에서, $^1\text{H NMR}$ 에 의한 반응 분석은 82%의 변환을 나타냈다. 다음으로, 이 반응 혼합물을 냉각, 여과, 농축하여 미정제물인 (E)-5-클로로펜트-2-엔-1-올을 제공하였고, 이것을 다음의 반응에 직접 사용하였다. $^1\text{H NMR}$: ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 5.69-5.52(m, 2H), 4.70(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.91(m, 2H), 3.64(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.54(m, 2H).

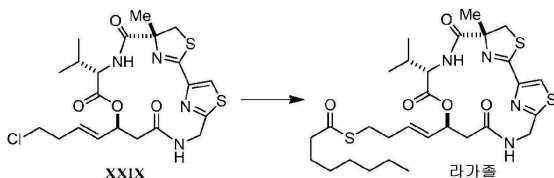
[0288] **실시예 17:** (E)-5-클로로펜트-2-엔-1-올(화합물 III)로부터 (E)-5-클로로펜트-2-엔-1-알(화합물 IV)의 제조



[0289]

[0290] 디클로로메탄(5mL) 중 (E)-5-클로로펜트-2-엔-1-올(0.40g, 3.33mmol)의 용액에, 이산화망간(0.87g, 10.0mmol)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 다음으로, 이 혼합물을 여과, 농축하여 (E)-5-클로로펜트-2-엔-1-알($^1\text{H NMR}$ 에 근거하여 90%의 변환율)을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$: (CD_2Cl_2 , 400MHz): δ 9.51(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.82(dt, $J=15.6$, 6.8Hz, 1H), 6.16(ddt, $J=15.6$, 6.8, 1.6Hz, 1H), 3.68(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.78(qd, $J=5.2$, 1.2Hz, 2H).

[0292] **실시예 18:** ((5R,8S,11S)-11-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-5-메틸-10-옥사-3,17-디티아-7,14,19,20-테트라아자트리사이클로[14.2.1.12,5]이코사-1(18),2(20),16(19)-트리엔-6,9,13-트리온(화합물 XXIX)으로부터 S-((E)-4-((5R,8S,11S)-8-이소프로필-5-메틸-6,9,13-트리옥소-10-옥사-3,17-디티아-7,14,19,20-테트라아자트리사이클로[14.2.1.12,5]이코사-1(18),2(20),16(19)-트리엔-11-일)부트-3-엔-1-일)옥탄티오에이트(라가졸, 일반식(2)의 화합물)의 제조

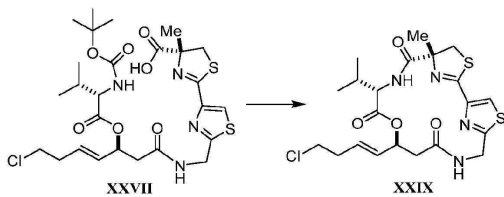


[0293]

[0294] ((5R,8S,11S)-11-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-5-메틸-10-옥사-3,17-디티아-7,14,19,20-테트라아자트리사이클로[14.2.1.12,5]이코사-1(18),2(20),16(19)-트리엔-6,9,13-트리온(화합물 XXIX)(0.23g, 0.46mmol), 옥탄티오 S산(0.44g, 2.75mmol), 탄산칼륨(0.40g, 2.90mmol) 및 요오드화칼륨(0.067g, 0.41mmol)을 실온에서 아세트니트릴(20mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 16시간 동안 질소 하에 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 여과, 농축하고 분취 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 50/1)에 의해 정제하여 S-((E)-

4-((5R, 8S, 11S)-8-이소프로필-5-메틸-6,9,13-트리옥소-10-옥사-3,17-디티아-7,14,19,20-테트라아자트리사이클로-[14.2.1.12,5]-이코사-1(18),2(20),16(19)-트리엔-11-일)부트-3-엔-1-일)옥탄티오에이트 0.12g(42%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 7.76(s,1H), 7.16(d, J=9.4Hz, 1H), 6.43(d, J=10.4Hz, 1H), 5.83(dt, J=15.8, 7.3Hz, 1H), 5.66(m, 1H), 5.51(dd, J=15.5, 6.9Hz, 1H), 5.29(dd, J=17.7, 9.3Hz, 1H), 4.60(dd, J=9.4, 3.3Hz, 1H), 4.27(dd, J=17.6, 3.0Hz, 1H), 4.04(d, J=11.4Hz, 1H), 3.28(d, J=11.4Hz, 1H), 2.90(t, J=7.2Hz, 2H), 2.87(dd, J=16.4, 10.4Hz, 1H), 2.68(dd, J=16.3, 2.7Hz, 1H), 2.53(t, J=7.5Hz, 1H), 2.31(q, J=7.0Hz, 2H), 2.11(m, 1H), 1.87(s,3H), 1.62(m, 2H), 1.27(m, 8H), 0.87(m, 3H), 0.69(d, J=6.7Hz, 3H), 0.51(d, J=6.8Hz, 3H).

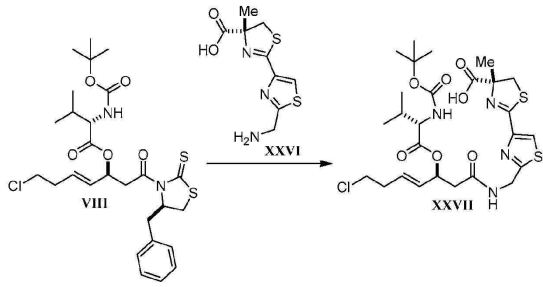
[0296] **실시예 19:** (R)-2'-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7-10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)-4-메틸-4,5-디하이드로-[2,4'-비티아졸]-4-카복실산(화합물 XXVII)으로부터 (5R,8S,11S)-11-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-5-메틸-10-옥사-3,17-디티아-7,14,19,20-테트라아자트리사이클로[14.2.1.12,5]이코사-1(18),2(20),16(19)-트리엔-6,9,13-트리온(화합물 XXIX)의 제조



[0297]

[0298] (R)-2'-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)-4-메틸-4,5-디하이드로-[2,4'-비티아졸]-4-카복실산(화합물 XXVII)(1.5g, 2.4mmol)을 디클로로메탄(20ml) 중에 용해시키고, 20-25℃에서 교반하면서 트리플루오로아세트산(2.9g, 25.4mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 20-25℃에서 교반한 후에, 추가적인 앨리퀀트(aliquot)의 트리플루오로아세트산(0.80g, 7.0mmol)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 추가 3.5시간 동안 교반하였고, 그 시점에서, 반응을 결정하여 HPLC에 의해 완료하였다. (R)-2'-(((S,E)-3-(((S)-2-아미노-3-메틸부타노일)옥시)-7-클로로헵트-4-엔아미도)메틸)-4-메틸-4,5-디하이드로-[2,4'-비티아졸]-4-카복실산트리플루오로아세트산염(화합물 XXVIII)을 함유하는 미정제 반응 혼합물에, 디이소프로필에틸아민(4.7g, 41.2mmol)을 첨가하였다. 다음으로, 얻어진 혼합물을, 0-5℃에서 아세트니트릴(50mL)에 용해시킨 HATU(2.9g, 7.63mmol)의 미리 형성한 용액(prefomed solution)에 5-6시간에 걸쳐 서서히 적하 방식으로 첨가하였다. 첨가 후에, 이 혼합물을 추가 2시간 동안 0~5℃에서 교반하였고, 그 시점에서, 물(100mL)을 첨가하였다. 층 분리 후에, 수성층을 에틸아세테이트(50mL)로 2회 추출하고, 합친 유기층을 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여 농축하였다. 실리카 겔을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 (5R,8S,11S)-11-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-5-메틸-10-옥사-3,17-디티아-7,14,19,20-테트라아자트리사이클로[14.2.1.12,5]이코사-1(18),2(20),16(19)-트리엔-6,9,13-트리온(0.26g)을 백색 고체(화합물 XXVII로부터 전체의 23%)로서 제공하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz): δ 7.76(s,1H), 7.19(d, J=7.4Hz, 1H), 6.49(d, J=8.6Hz, 1H), 5.89(dt, J=15.7, 7.3Hz, 1H), 5.70(m, 1H), 5.60(dd, J=15.6, 6.5Hz, 1H), 5.28(dd, J=17.0, 9.1Hz, 1H), 4.61(dd, J=9.0, 3.5Hz, 1H), 4.27(dd, J=17.5, 2.9Hz, 1H), 4.04(d, J=11.2Hz, 1H), 3.54(t, J=6.6Hz, 2H), 3.28(d, J=11.3Hz, 1H), 2.85(m, 1H), 2.72(dd, J=16.3, 2.7Hz, 1H), 2.51(q, J=6.7Hz, 2H), 2.10(m, 1H), 1.86(s,3H), 0.70(d, J=6.9Hz, 3H), 0.53(d, J=6.8Hz, 3H).

[0300] **실시예 20:** tert-부틸2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)티아졸-4-카복실레이트(화합물 VIII) 및 (R)-2'-(아미노메틸)-4-메틸-4,5-디하이드로-[2,4'-비티아졸]-4-카복실산(화합물 XXVI)으로부터 (R)-2'-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)-4-메틸-4,5-디하이드로-[2,4'-비티아졸]-4-카복실산(화합물 XXVII)의 제조



[0301]

[0302]

tert-부틸2-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)티아졸-4-카복실레이트(화합물 VIII)(1.0g, 1.8mmol)를, 디클로로메탄(10mL) 중 (R)-2'-(아미노메틸)-4-메틸-4,5-디하이드로-[2,4'-비티아졸]-4-카복실산트리플루오로아세트산염(화합물 XXVI)(0.51g, 2.0mmol)(Xiao, Q. et al., *Journal of Asian Natural Products Research*, (2010), 12:11, 940)에 기재된 방법의 변경을 통하여 제조됨) 및 디이소프로필에틸아민(2.5g, 0.025mmol)의 미리 형성된 용액에 첨가하였다. 16시간 동안 25℃에서 교반한 후에, H₂O(20mL)를 첨가하고 층들을 분리하였다. 수성상을 디클로로메탄(20mL)으로 1회 추출하고, 합친 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과, 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(디클로로메탄/MeOH=40:1→10:1)에 의해 정제하여 (R)-2'-((5S,8S)-5-((E)-4-클로로부트-1-엔-1-일)-8-이소프로필-12,12-디메틸-3,7,10-트리옥소-6,11-디옥사-2,9-디아자트리데실)-4-메틸-4,5-디하이드로-[2,4'-비티아졸]-4-카복실산 1.6g(88%)을 발포체로서 제공하였다. 질량 분석(Mass Spec)(m/z): 617.9.

[0303]

본 명세서에 인용된 모든 공개문헌(예를 들면, 특허, 잡지 기사, 서적)은 그 전체가 참고로서 원용된다.

도면

도면1

