	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0034012 (43) 공개일자 2013년04월04일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 51/487 (2006.01) C07C 61/06 (2006.01) C07C 69/74 (2006.01) C07C 235/40 (2006.01)		(71) 출원인 얀센 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 미국 뉴저지 08560 타이터스빌 트랜턴-하버튼 로드 1125
(21) 출원번호 10-2012-7024789	(22) 출원일자(국제) 2011년03월16일 심사청구일자 없음	(72) 발명자 오메로드 도미니크 존 벨기에 베-2320 호그슈트라텐 얀 반 쿠크슈트라트 24
(85) 번역문제출일자 2012년09월21일	(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/053957	드프레 도미니크 폴 미셸 벨기에 베-1320 하메-밀레 뒤 르네 메나다 81
(87) 국제공개번호 WO 2011/113859 국제공개일자 2011년09월22일	(30) 우선권주장 10156681.8 2010년03월16일 유럽특허청(EPO)(EP)	호바쓰 안드라스 벨기에 베-2300 투른호우트 도크터 파울 얀센란
전체 청구항 수 : 총 18 항		(74) 대리인 최규팔

(54) 발명의 명칭 **H C V의 마크로사이클릭 프로테아제 저해제를 제조하기 위한 방법 및 중간체**

(57) 요약

(a) 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (V)을 브루신 또는 (1R,2S)-(-)-에페드린과 반응시켜 (V)의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 제조하는 단계; (b) [(1S,2S)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 용액중에 남기면서, (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (II)의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 선택적으로 침전시키는 단계; 및 (c) 상기 단계 (b)에서 수득한 침전된 염으로부터 브루신 또는 (1R,2S)-(-)-에페드린을 제거하여 산 (II)를 유리시키는 단계를 포함하는, 라세미 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (V)를 분할하여 [(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (II)]를 제조하는 방법이 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

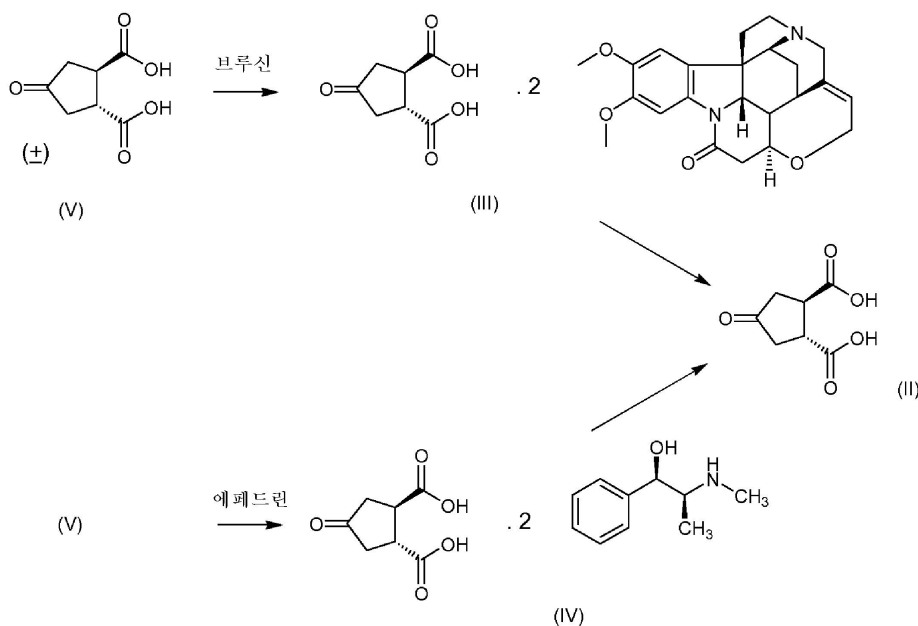
하기 반응식에 나타난 바와 같이,

(a) 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (V)를 브루신(brucine) 또는 (1R,2S)-(-)-에페드린과 반응시켜 (V)의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 제조하는 단계;

(b) [(1S,2S)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 용액중에 남기면서, (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (II)의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 선택적으로 침전시키는 단계; 및

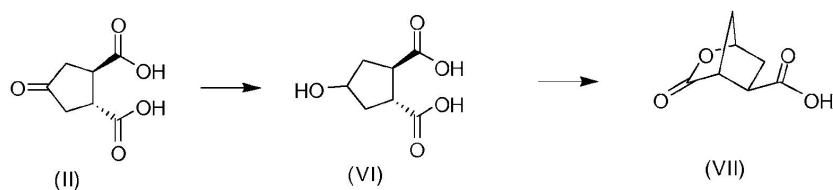
(c) 상기 단계 (b)에서 수득한 침전된 염으로부터 브루신 또는 (1R,2S)-(-)-에페드린을 제거하여 산 (II)를 유리시키는 단계를 포함하는,

라세미 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (V)를 분할(resolution)하여 [(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (II)를 제조하는 방법:



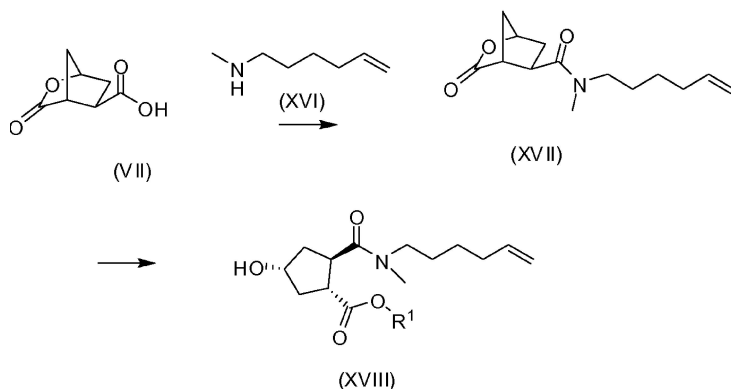
청구항 2

하기 반응식에 나타난 바와 같이, 제 1 항의 방법에 따라 제조된 4-케토사이클로펜탄디카복실산 (II) 또는 그의 염을 4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (VI)로 환원시킨 후 락톤 (VII)로 폐환시키는 단계를 포함하는, 바이사이클릭 락톤 (VII)의 제조방법:



청구항 3

하기 반응식에 나타난 바와 같이, 바이사이클릭 락톤 (VII)을 N-메틸헥센아민 (NMHA) (XVI)과 아미드-형성 반응으로 반응시켜 바이사이클릭 락톤 아미드 (XVII)를 제공하고, 락톤 그룹을 개환하여 목적하는 생성물 (XVIII)을 제공하는 단계를 포함하는, 사이클로펜탄 유도체 (XVIII)의 제조방법:



상기 반응식에서,

R^1 은 C_{1-4} 알킬, 특히 메틸이다.

청구항 4

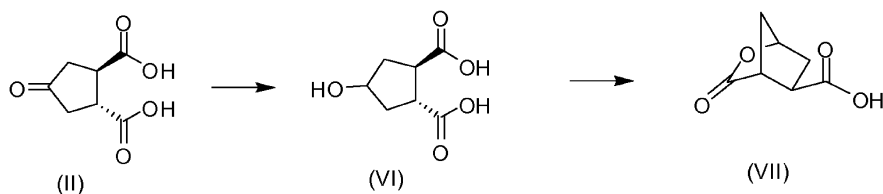
구조식 (III)을 가지는 [(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 브루신과의 염 (1:2).

청구항 5

구조식 (IV)를 가지는 [(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 (1R,2S)-(-)-에페드린과의 염 (1:2).

청구항 6

제 1 항에 있어서, (II)를 수중에서 환원시키고, 중간체 (VI)를 분리없이 (VII)로 폐환시키거나, 또는 유기 용매를 첨가하거나 첨가하지 않고 트리아진 유도체를 사용하여 물을 제거하는 것을 포함하는 방법:

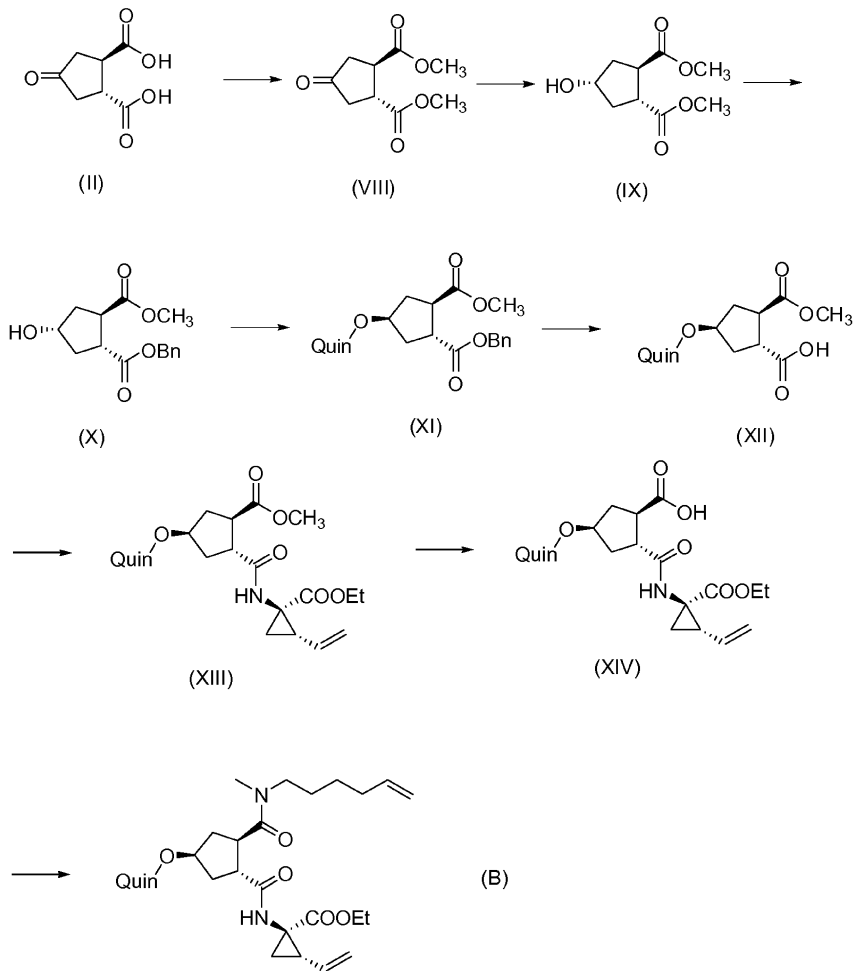


청구항 7

제 6 항에 있어서, 유기 용매가 아세톤, 메틸에틸케톤(MEK), 테트라하이드로푸란(THF), MeTHF, CPME(사이클로펜틸 메틸 에테르), C_{1-4} 알킬 아세테이트, C_{1-4} 알킬 프로피오네이트, C_{1-4} 알킬 부티레이트 또는 톨루엔이고, 트리아진이 2,4,6-트리카로로-1,3,5-트리아진(TCT), 클로로디메톡시트리아진(CDMT), 디클로로메톡시트리아진(DCMT) 또는 N-(3,5-디메톡시트리아지닐)-N-메틸모르폴리늄 클로라이드(DMTMM)인 방법.

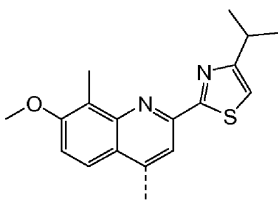
청구항 8

하기 반응식에 나타낸 바와 같이, 중간체 (II)를 디메틸 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트 에스테르 (VIII)로 전환시키는 단계; (VIII)의 케토 그룹을 환원시켜 중간체 (IX)를 얻고, 이를 하이드록시-보조 트랜스에스테르화 반응으로 (X)로 전환시키는 단계; (X)의 하이드록시-작용기를, 하이드록시를 가지는 탄소원자에서 반전을 수반하는 미츠노부 반응으로 (XI)의 퀴놀리닐 에테르 그룹으로 전환시키는 단계; (XI)의 벤질 그룹을 제거하여 중간체 (XII)를 제공하는 단계; 후자를 사이클로프로필 아미노산 에스테르와 커플링하여 (XIII)을 얻은 뒤, 메틸 에스테르를 가수분해하여 (XIV)를 수득하는 단계; (XIV)를 N-메틸헥센아민과 커플링하여 중간체 (B)를 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 (B)의 중간체의 제조방법:



상기 반응식에서,

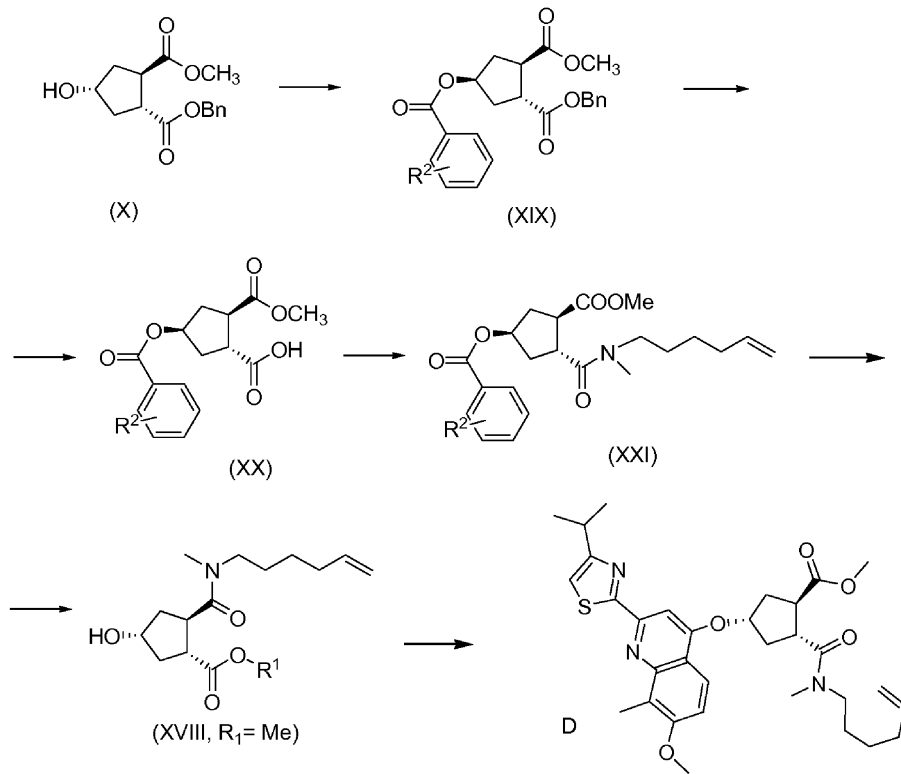
Quin은 화학식



의 퀴놀린 그룹을 나타낸다.

청구항 9

하기 반응식에 나타난 바와 같이, 화합물 (X)를 방향족 산, 아조디카복실레이트 및 포스핀과 미츠노부 반응으로 반응시켜 (XIX)를 제공하는 단계; (XIX)를 팔라듐 아세테이트 및 소듐 포르메이트와 반응시켜 (XX)를 제공하는 단계; (XX)를 N-메틸-5-헥센-1-아민 (XVI)과 커플링하여 (XXI)를 제공하는 단계; (XXI)를 메탄올중에서 염기로 처리하여 (XVIII) ($R^1 = Me$)를 제공하는 단계; (XVIII)를 화학식 Quin-OH의 화합물(여기에서, Quin은 제 8 항에 정의된 바와 같다)로 미츠노부 반응으로 처리하여 중간체 (D)를 제공하는 단계를 포함하는, 화학식 (D)의 중간체의 제조방법:

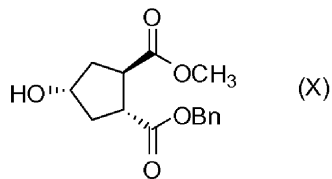


상기 반응식에서,

R²는 수소, C₁₋₄알킬, 아릴, 할로젠, -SO₂-C₁₋₄알킬, CN 또는 NO₂이다.

청구항 10

화학식 (X)의 화합물:

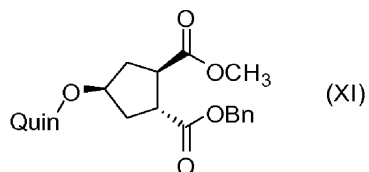


상기 식에서,

Bn은 벤질이다.

청구항 11

화학식 (XI)의 화합물:



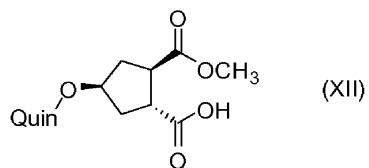
상기 식에서,

Bn은 벤질이고,

Quin은 제 8 항에 정의된 바와 같다.

청구항 12

화학식 (XII)의 화합물:

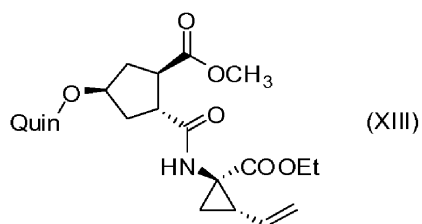


상기 식에서,

Quin은 제 8 항에 정의된 바와 같다.

청구항 13

화학식 (XIII)의 화합물:

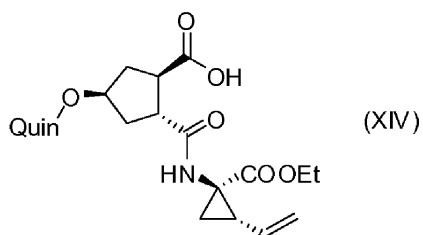


상기 식에서,

Quin은 제 8 항에 정의된 바와 같다.

청구항 14

화학식 (XIV)의 화합물:

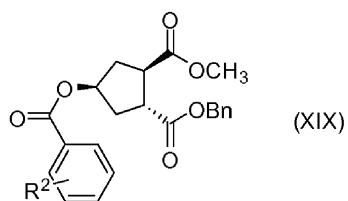


상기 식에서,

Quin은 제 8 항에 정의된 바와 같다.

청구항 15

화학식 (XIX)의 화합물:

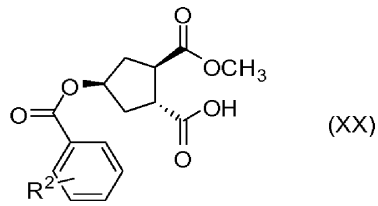


상기 식에서,

R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 할로젠, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, CN 또는 NO_2 이다.

청구항 16

화학식 (XX)의 화합물:

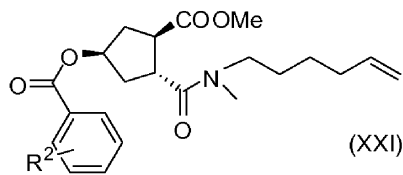


상기 식에서,

R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 할로젠, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, CN 또는 NO_2 이다.

청구항 17

화학식 (XXI)의 화합물:



상기 식에서,

R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 할로젠, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, CN 또는 NO_2 이다.

청구항 18

제 15 항 내지 제 17 항중 어느 한항에 있어서, 화학식 (XIX), (XX) 또는 (XXI)에서 R^2 가 각각 4- NO_2 인 화합물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 C형 간염 바이러스(HCV)의 마크로사이클릭 프로테아제 저해제를 합성하는 방법 및 합성 중간체에 관한 것이다.

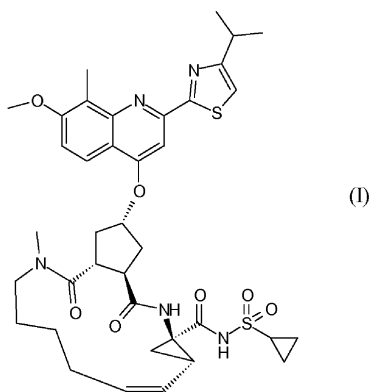
배경기술

[0002] C형 간염 바이러스(HCV)는 만성 간염의 주요 원인으로, 간 섬유증으로 진행하여 간 경화, 말기 간 질환 및 HCC (간세포 암종)를 일으킴으로써 간 이식을 초래할 수 있다. (페길화된) 인터페론-알파(IFN- α)를 리바비린(ribavirin)과 병용하는 것에 기초하는 현재의 항-HCV 치료법은 한정된 효능, 심각한 부작용에 직면해 있으며, 많은 환자들이 견디기 힘들어 한다. 이 때문에 보다 효과적이고 편리하며 허용성이 개선된 치료법에 대한 연구가 촉구되고 있다.

[0003] HCV의 게놈 복제는 많은 효소에 의해 매개되며, HCV NS3 세린 프로테아제와 그의 관련 보조인자, NS4A도 그중 하나이다. 이 효소를 저해하는 다양한 제제들이 기술되고 있다. WO 05/073195호는 중심에 치환된 프롤린 부분을 가지는 선형 및 마크로사이클릭 NS3 세린 프로테아제 저해제를 기술하고 있고, WO 05/073216호는 중심에 사이클로펜틸 부분을 가지는 저해제를 기술하고 있다. 이들 중에서 마크로사이클릭 유도체는 HCV에 대한 뚜렷한 활성과 흥미로운 약물동태 프로파일로 주목받고 있다.

[0004] WO 2007/014926호는 이하에 나타내는 구조를 가지는 화학식 (I)의 화합물을 비롯한 마크로사이클릭 사이클로펜탄 및 프롤린 유도체를 기술하였다. 화학식 (I)의 화합물은 HCV 세린 프로테아제의 매우 효과적인 저해제이며, 그의 약물동태학 면에서 특히 매력적이다. 그의 유리한 특성으로 인하여 이는 항-HCV 약물 개발을 위한 강력한

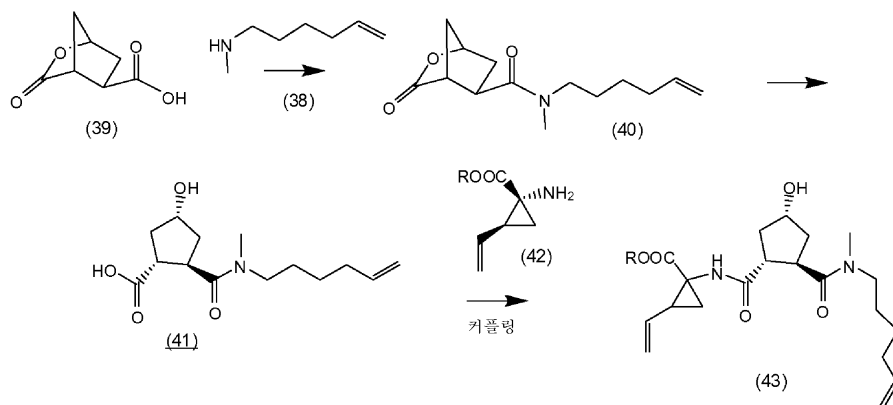
후보물질로 선택되고 있다. 결론적으로, 이러한 활성 성분을 고수율 및 고순도로 제공하는 방법에 기초하여 대량 생산하는 것이 필요하다. WO 2008/092955호는 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 기술하고 있다.



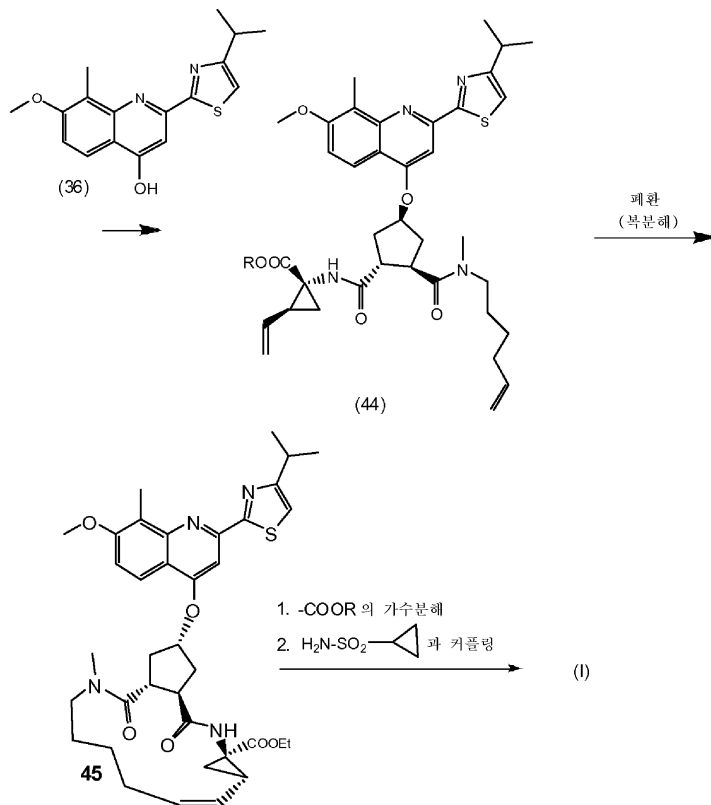
[0005]

[0006]

WO 2007/014926호에 따르면, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 4에서 화합물 (39), 또는 일반적인 설명에서 화합물 (17b), 또는 명세서 및 청구범위에서 화합물 (VII)로 언급된 바이사이클릭 락톤 카복실산으로부터 출발하여 제조될 수 있다. 바이사이클릭 락톤 카복실산의 카복실산을 N-메틸헥스-5-에닐아민 (38)과 커플링한 후, 락톤을 개환하여 4-하이드록시사이클로펜탄 유도체 (41)을 얻는다. 후자 유도체 (41)을 아미노사이클로-프로필카복실산 에스테르와 커플링하여 사이클로펜탄 디카복실산 디아미드 (43)을 얻고, 이를 퀴놀린 (36)과 미츠노부 (Mitsunobu) 에테르-형성 반응으로 커플링하는데, 하이드록시를 가지는 탄소에서 반전이 수반된다. 생성된 중간체 (44)를 복분해(metathesis) 반응으로 마크로사이클릭 유도체로 폐환시키고, 에스테르 그룹을 가수분해한 후, 사이클로프로필설폰아미드와 커플링하여 목적하는 화학식 (I)의 최종 생성물을 수득한다. 이들 반응은 하기 반응식에 예시되었으며, 여기서, R은 C₁₋₄알킬을 나타내고, 실시예 4에서, R은 에틸이다.



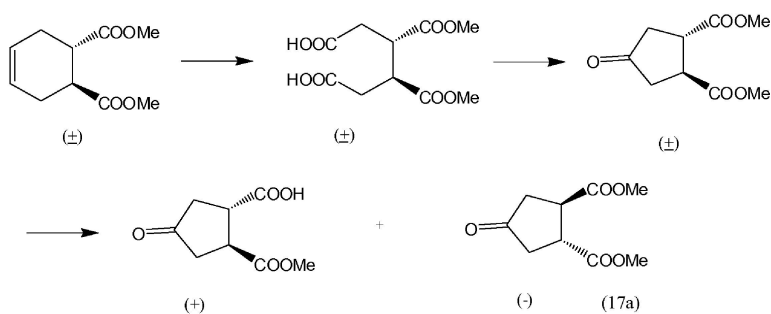
[0007]



[0008]

[0009]

WO 2007/014926호에서 (17a)로 언급된 3,4-비스(메톡시카보닐)사이클로페타논의 거울상이성체로부터 출발하여 거울상이성체적으로 순수한 바이사이클릭 락톤 (39)을 제조하였다. 상기 (17a)는 로젠퀴스트(Rosenquist) 등에 의한 [Acta Chemica Scandinavica 46 (1992) 1127-1129]에 기술된 바와 같이 제조된다. 3-설펀 및 4-디메틸푸마레이트의 딜스-알더(Diels-Alder) 반응 후, 이중결합의 산화 절단, 폐환 및 탈카복실화로 (+) 4-케토사이클로펜탄 디카복실산 디메틸 에스테르를 수득함으로써 라세미 사이클로헥센 디카복실산 메틸 에스테르를 합성하였다. (+) 4-케토사이클로펜탄 디카복실산 디메틸 에스테르를 돼지간 에스테라제를 사용하여 가수분해로 분할(resolution)하여 WO 2007/014926호의 중간체 (17a)인 상응하는 (+)-모노산 및 (-) 디에스테르를 수득하였다.



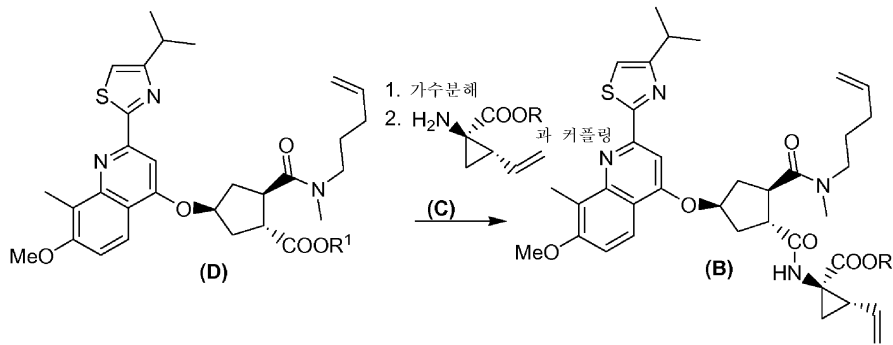
[0010]

[0011]

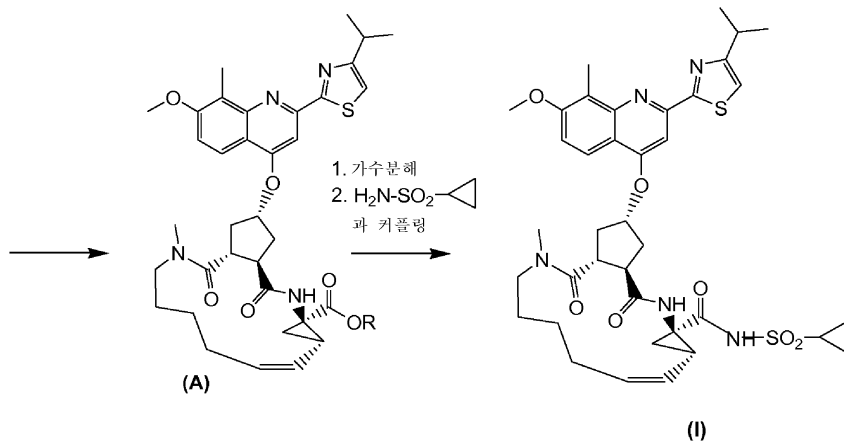
(+)-모노산 제거 후, 먼저 케토로 알콜 환원시키고, 에스테르의 가수분해 후, 락톤을 형성하여 트랜스 (3R,4R)-3,4-비스(메톡시카보닐)사이클로페타논 디에스테르 (17a)를 바이사이클릭 락톤 17b (화합물 (VII))로도 언급됨, 상기 참조)로 전환시킨다.

[0012]

WO 2008/092955 호에 기술된 (I)의 합성 방법은 중간체 D로부터 출발하는데, 여기에서는 에스테르 작용기 가수분해 후, 사이클로프로필 아미노산 에스테르 C와 커플링된다. 생성된 중간체 (B)를 올레핀 복분해 반응으로 마크로사이클릭 에스테르 A로 전환시키고, 가수분해한 뒤, 사이클로프로필설폰아미드와 커플링하여 최종 생성물 (I)을 수득한다. 이들 반응은 하기 반응식에 예시하였다. 상기 및 이후 반응식에서 R은 C₁₋₄알킬, 특히 에틸이다. R¹은 C₁₋₄알킬, 특히 메틸 또는 에틸이다.



[0013]



[0014]

[0015]

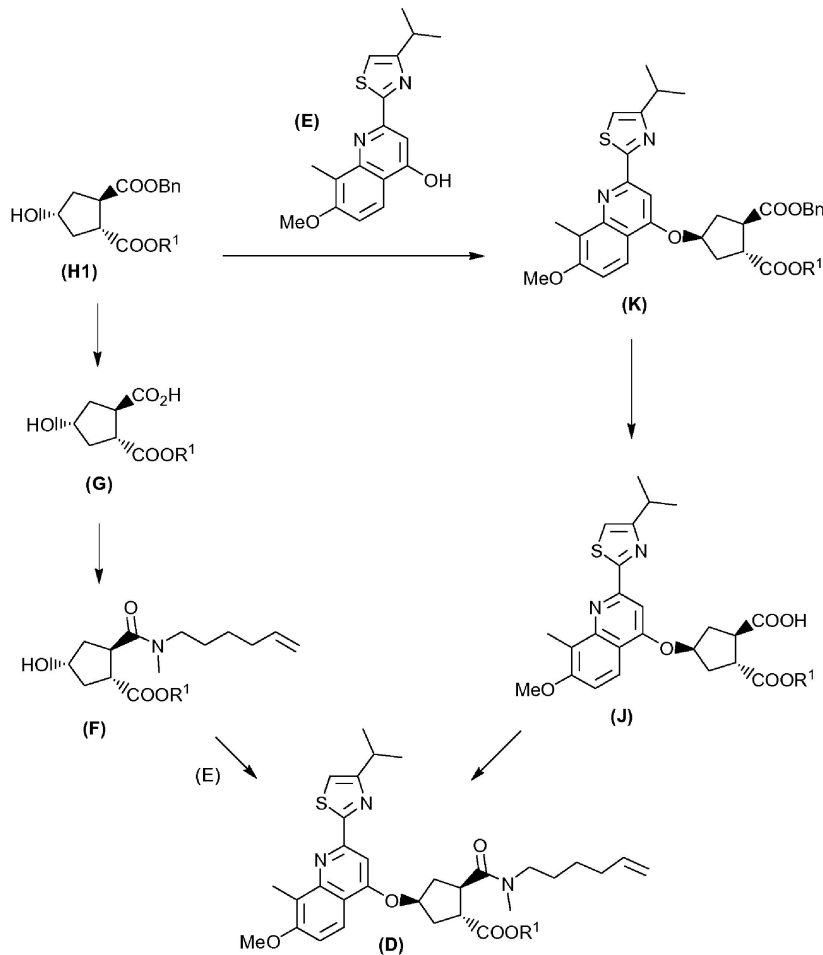
이어, 중간체 D가 하기 반응식에 나타낸 바와 같이, H1의 하이드록시사이클로펜틸 비스-에스테르로부터 출발하여 하기 방법중 하나에 의해 제조될 수 있다.

[0016]

(a) H1을 티아졸릴 치환된 퀴놀리놀 E와 반응시켜 화학식 K의 퀴놀리닐옥시사이클로펜틸 비스-에스테르를 형성한 후, 벤질 에스테르 그룹을 절단하여 모노-카복실산 J를 얻고, 이를 N-메틸 헥센아민과 커플링하여 중간체 D를 수득하는 방법; 또는

[0017]

(b) H1의 벤질 에스테르를 절단하여 모노-카복실산 G를 얻고, 후자를 N-메틸 헥센아민과 커플링하여 하이드록시사이클로펜틸아미드 F를 형성한 후, 이를 E와 반응시켜 D를 수득하는 방법:

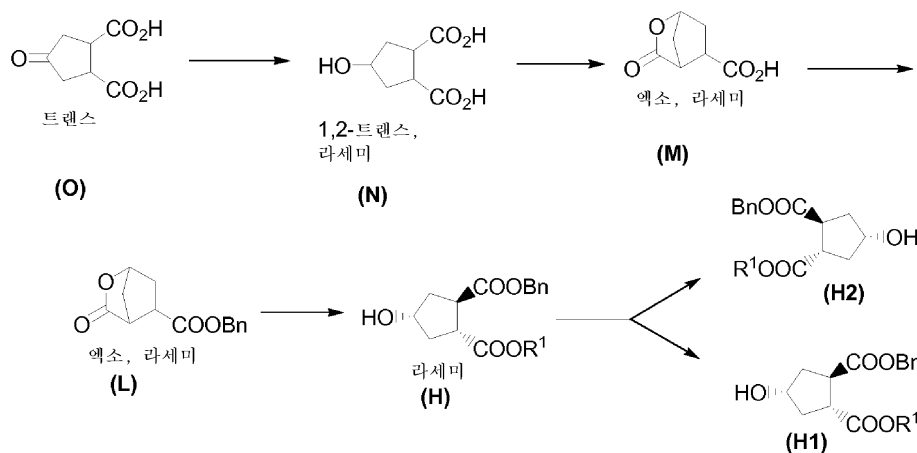


[0018]

[0019] 상기 반응식에서 각 R¹은 상술된 바와 같고, Bn은 벤질을 나타낸다.

[0020]

WO 2008/092955호는 중간체 H1을 제조하는 방법을 기술하고 있으며, 이 방법에서는 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 O에서 출발하여 케토를 알콜로 환원하여 4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실산 N을 얻은 다음, 폐환시켜 바이사이클릭 락톤 M을 얻는다. 후자의 카복실산 그룹을 에스테르화하여 락톤 벤질 에스테르 L을 얻고, 락톤을 C₁₋₄알칸올의 존재하에서 트랜스에스테르화 반응으로 개환하여 중간체 H를 얻은 다음, 그의 거울상이성체 H1 및 H2로 분할한다. 이 과정을 이하 반응식에 요약하여 나타내었다:



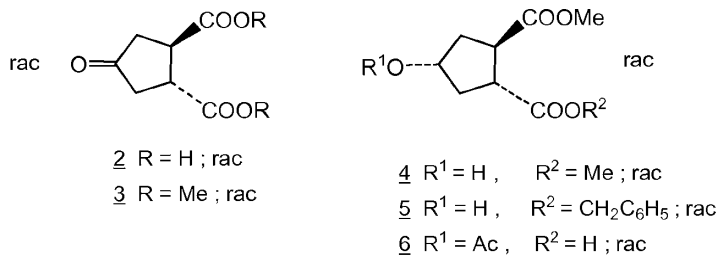
[0021]

[0022]

상기한 방법의 단점은 H의 거울상이성체를 키랄 칼럼 크로마토그래피로 분리함으로써 대량 생산의 적용이 어려운 길고 복잡한 과정의 공정을 포함하고 있다는 것이다. 또 다른 단점은 분할이 합성 후기에 일어나 빌딩 블록 H의 절반이 버려진다는 것이다. 화학식 (I)의 화합물 및 그의 전구체에 다양한 키랄 중심이 존재하면 생성물이

치료적 용도에 허용가능한 거울상이성체 순도를 가지는 것이 필수적이라는 특수 과제를 가지게 된다. 따라서, D의 제조공정은 원치않는 입체이성체가 다량 손실되는 복잡하고 긴 정제 공정없이 허용가능한 거울상이성체 순도를 가지는 생성물로 이어져야만 한다.

[0023] 혼다 등(Honda et al., Tetrahedron Letters, vol. 22, no. 28, pp 2679-2682, 1981)은 다음과 같은 출발물질을 사용하여 (±)-브레펠딘(brefeldin) A를 합성하는 것에 대해 기술하였다:



[0024]

[0025] 혼다 등의 합성은 *dl*-트랜스-4-옥소-사이클로펜탄-1,2-디카복실산 2에서 출발하여, 상응하는 메틸 에스테르 3로 에스테르화시키고, 라니-Ni를 사용하여 알콜 4로 환원시켰다. 4를 모노카복실산으로 부분 가수분해하고 벤질 브로마이드로 벤질화하여 부분입체이성체 5, 즉 하이드록시와 벤질 에스테르 그룹이 시스 위치에 있는 부분입체이성체를 주로 얻었다. 혼다 등의 방법에서 후자의 에스테르 5와 화합물 H는 모두 라세미체이지만, 서로의 부분입체이성체이며, 보다 구체적으로 하이드록시 그룹을 가지는 4번 탄소 상에서 에피머이다. 화합물 H1은 라세믹 화합물 H로부터의 분리로 얻어진 2개의 거울상이성체 중 하나이다. 다른 거울상이성체는 화합물 H2이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0026] 바이사이클릭 락톤 (17b)은 화학식 (I)의 화합물을 합성하는데 유용한 빌딩 블록이다. 이러한 락톤을 우수한 수율 및 거울상이성체적으로 높은 순도로 제공하는 합성 경로를 찾는 것이 목적이다.

과제의 해결 수단

[0027] 본 발명은 바이사이클릭 락톤 (17b)로 용이하게 전환될 수 있는 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄기카복실산의 제조방법을 제공한다.

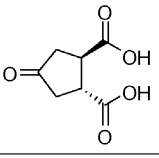
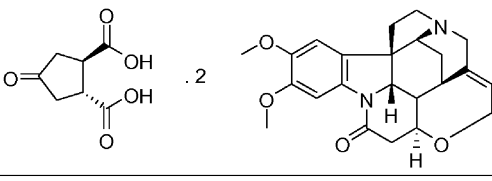
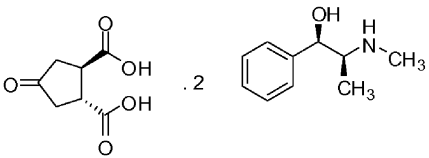
발명의 효과

[0028] 본 발명의 방법은 대량 생산에 적합하다는 이점이 있다. 길고 복잡한 정제 단계, 특히 크로마토그래피를 포함하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 발명의 설명

[0030] 상세한 설명 및 청구범위에 기술된 구조식의 개요

화합물 번호	구조
II	
III	
IV	

[0031]

화합물 번호	구조
V	
VI	
VII	
VIII	
IX	
X	
Quin	
XI	

[0032]

화합물 번호	구조
XII	
XIII	
XIV	
XV	
XVI	
XVII	
XVIII	

[0033]

화합물 번호	구조
XIX	
XX	
XXI	
XXII	

	TCT 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진 시아누르 클로라이드
	CDMT 클로로-디메톡시트리아진
	DCMT 디클로로메톡시트리아진
	DMTMM N-(3,5-디메톡시트리아지닐)-N- 메틸모르폴리늄 클로라이드

[0034]

[0035]

일 측면에 있어서, 본 발명은

[0036]

(a) 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (V)을 브루신(brucine) 또는 (1R,2S)-(-)-에페드린과 반응시켜 (V)의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 제조하고,

[0037]

(b) [(1S,2S)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 용액중에 남기면서, (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (II)의 비스-브루신 또는 비스-(1R,2S)-(-)-에페드린 염을 선택적으로 침전시키고;

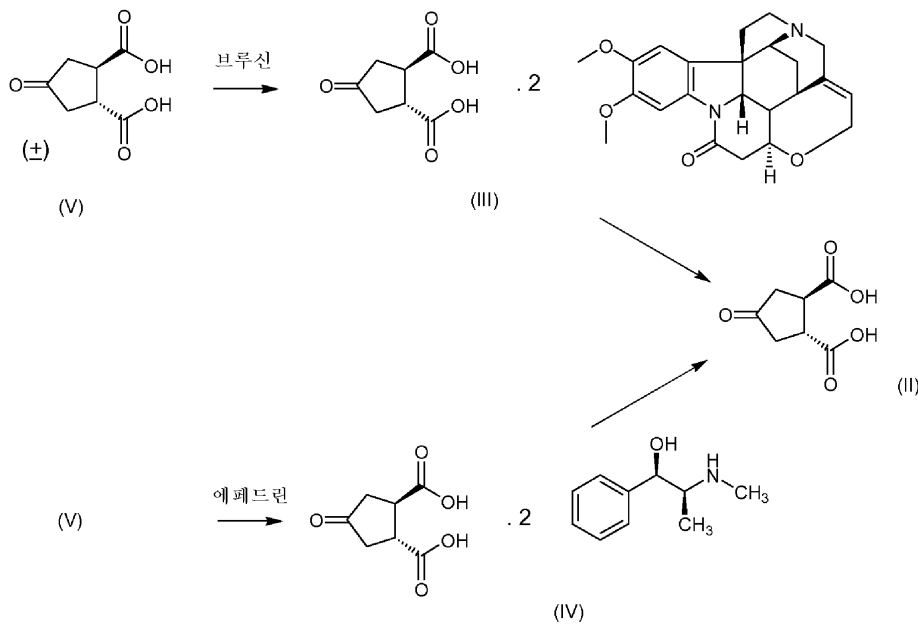
[0038]

(c) 상기 단계 (b)에서 수득한 침전된 염으로부터 브루신 또는 (1R,2S)-(-)-에페드린을 제거하여 산 (II)를 유리시키는 단계를 포함하여,

[0039]

라세미 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (V)를 분할하여 [(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (II)]를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0040] 상기 공정은 하기 반응식으로 요약될 수 있다:



[0041]

[0042] 본 발명은 또한 하기 구조식 (III)을 가지는 중간체 [(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 브루신과의 염 (1:2), 및 하기 구조식 (IV)를 가지는 [(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 (1R,2S)-(-)-에페드린과의 염 (1:2)에 관한 것이다.

[0043] 브루신 염 (III)은 브루신 및 트랜스-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산을 용매의 존재하에 혼합하고, 혼합물을 모든 고체가 용해될 때까지 가열한 후, 혼합물을 냉각하여 브루신 염을 결정화함으로써 수득할 수 있다.

[0044] 용매는 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜 및 수성 메탄올 또는 에탄올과 같은 수성 알콜을 포함한다. 소량의 물, 예를 들면 물 함량이 약 2% 내지 약 20%, 또는 약 5% 내지 약 10% (w/w) 범위인 알콜/물 혼합물이 유용하다. 특히, 물 함량이 약 5% 내지 약 10% 범위, 예를 들면 약 5% (w/w)인 물/메탄올의 혼합물이 사용될 수 있다. 일 구체에 있어서, 수성 알콜 및 브루신의 혼합물을 만들어 약 30 °C 내지 약 50 °C 범위의 온도, 예를 들면 약 40 °C로 약간 가열하면서 트랜스-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 용액을 첨가한다. 생성된 혼합물을 특히 환류 온도로 가열하여 모든 고체가 용해될 때까지 가열한다. 이어, 혼합물을 바람직하게는 실온으로 냉각한다. 형성된 고체를 여과한다. 이들은 예를 들어 물로 재결정될 수 있다.

[0045] 수성 알콜 대신 수성 아세톤과 같은 수성 케톤을 사용하여 (1R,2S)-(-)-에페드린 염 (IV)를 유사하게 수득할 수 있다. 소량의 물, 예를 들면 물 함량이 약 2% 내지 약 25%, 또는 약 10% 내지 약 20% (w/w)의 범위, 예를 들면 약 16% (w/w)인 아세톤/물 혼합물이 유용하다.

[0046] 분할을 또한 (1S,2R)-(+)-에페드린으로 수행하여 (1S,2S)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (1S,2R)-(+)-에페드린 (2:1) 염을 백색 고체로 수득할 수 있다.

[0047] 트랜스-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 분할을 또한 신코니딘으로 시도하여 [(1S,2S)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 신코니딘 (1:2)] 염을 고체로 분리한다.

[0048] 분할을 또한 신코닌으로 시도하였으나 라세미 형태의 염만을 광택성 고체로 분리할 수 있었다.

[0049] 분할을 또한 니코틴으로 시도하였으나 이 경우도 트랜스-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 염이 오일로 분리되었기 때문에, 성공적이지 않았다.

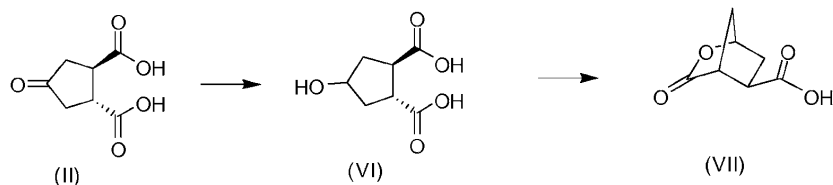
[0050] (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 브루신 및 (1R,2S)-(-)-에페드린 염을 화학식 (II)의 자유산으로 전환시킬 수 있다. 제1 단계에서, 염의 수성 현탁액을 염기, 예를 들면 수산화암모늄으로 처리하여 브루신 및 (1R,2S)-(-)-에페드린을 제거한다. 이는 바람직하게는 승온, 예를 들어 60 °C 내지 100 °C 범위, 예를 들면 80 °C의 온도에서 수행될 수 있다. 실온으로의 냉각으로 고체 브루신이 결정화되고, 이를 여과하여 분리할 수 있다. 남은 용액의 후처리로서 증발 건조시키고, 잔사를 물에 재용해시킬 수 있다. 이 용액에, 산, 예를 들면 HCl을 첨가하여 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산을 침전시킨다. 생성된 고체를 여과하고, 냉수로 세

적할 수 있다.

[0051] 또한, (II)의 비스알칼리 금속 염 형태가 제조되고 분리될 수 있다.

[0052] 회수한 브루신을 건조시키고, 물 - 에탄올 (50:50)로 재결정하여 브루신을 정제한 뒤 분할에 재사용할 수 있다.

[0053] 다른 측면에 있어서, 상기 공정으로 수득한 (R,R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (II), 또는 브루신 염 (III) 또는 (1R,2S)-(-)-에페드린 염 (IV)은 바이사이클릭 락톤 (VII)의 제조방법에 출발물질로 사용되는데, 케토 작용기를 알콜로 환원시켜 4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (VI)을 얻고, 락톤 (VII)로 폐환시킨다.



[0054]

[0055] 라세미 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (V) 출발물질은 발명의 배경 부분에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 반응 불활성 용매, 예를 들면 물과 같은 수성 매질중에서, 염기, 예를 들면 NaOH, KOH, 또는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, N-메틸모르폴린 또는 휘니히(Hunig) 염기 (디이소프로필에틸아민)의 존재하에서 적합한 환원제, 특히 금속 촉매, 예를 들면 탄소 또는 알루미늄상 로듐 또는 라니 Ni 존재하에 수소를 사용하여 (II)의 케토를 하이드록시로 환원하여 (VI)로 전환시킬 수 있다.

[0056] 생성된 4-하이드록시사이클로펜탄-1,2-디카복실산 (VI)를 염, 예를 들면 비스-삼차 아민 염, 예컨대 비스-트리에틸아민 염, 또는 비스알칼리 금속 염, 예컨대 비스 소듐 또는 비스 포타슘 염으로 전환시킬 수 있다.

[0057] 중간체 (VI)를 클로로포르메이트, 예를 들면 에틸 또는 메틸 클로로 포르메이트와 반응시켜 폐환시킴으로써 락톤 (VII)을 형성할 수 있다. 이 반응은 반응-불활성 용매, 예컨대 케톤, 특히 아세톤, 또는 에테르, 예컨대 THF 또는 MeTHF, 또는 아세토니트릴중에서 수행될 수 있다. 염기, 예를 들면 삼차 아민, 예컨대 트리에틸아민 또는 N-메틸모르폴린(NMM)이 첨가될 수 있다. 또 다른 구체예에 있어서, 락톤-형성제는 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진 (TCT) 또는 그의 유도체이다.

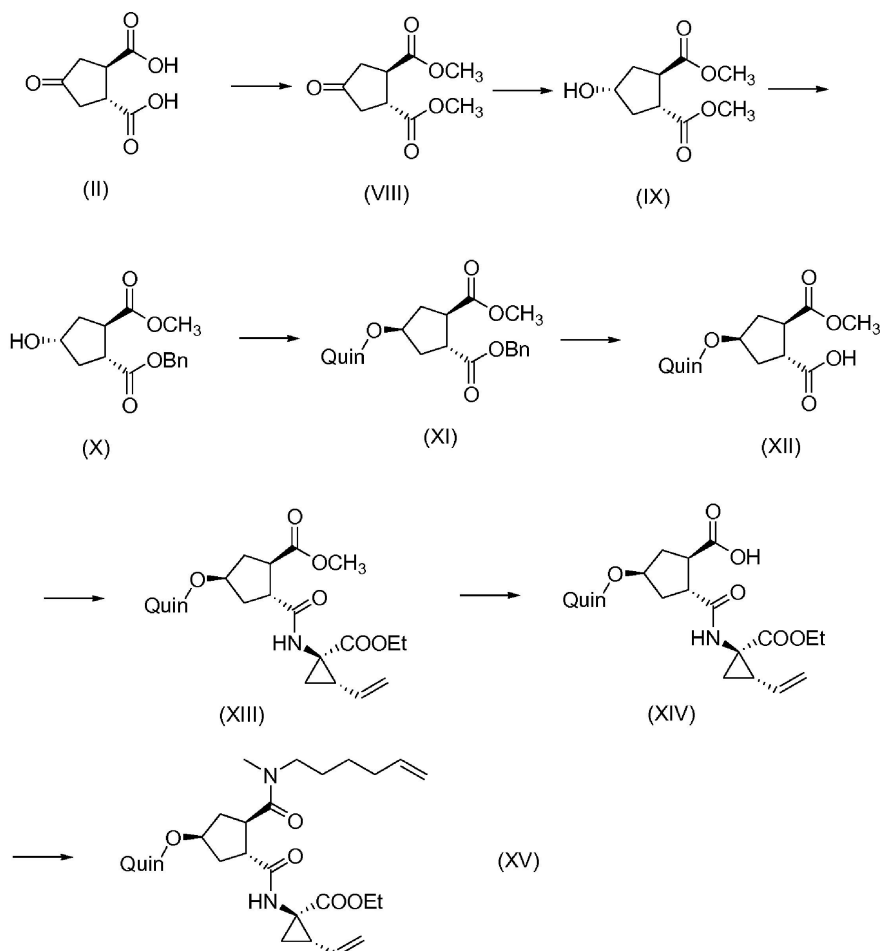
[0058] 특정 구체예에 있어서, 중간체 (II)를 상술된 환원 반응으로 4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (VI)로 전환시키고 트리아진 유도체를 사용하여 락톤 (VII)로 폐환시키는데, 이 공정은 중간 생성물의 분리없이 단일-용기 공정으로 일어난다. 환원 단계 후 (VI)를 수중에서 수득하며, 제2 단계에서 유기 공용매, 예를 들어 아세톤, 메틸에틸케톤 (MEK), 테트라하이드로푸란 (THF) 또는 2-메틸테트라하이드로푸란 (MeTHF)이 첨가될 수 있다. 상기 반응을 위한 트리아진 유도체는 예컨대 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진 (TCT), 클로로디메톡시트리아진 (CDMT), N-(3,5-디메톡시트리아지닐)-N-메틸모르폴리늄클로라이드 (DMTMM) 또는 디클로로메톡시트리아진 (DCMT)을 포함한다. 상기 반응 순서는 락톤 (VII)을 고수율 및 순도로 제공하기에 간단하고, 짧으며, 경제적인 공정이다. 환원 단계에서 용매로 사용된 물은 제거할 필요가 없으며, 중간체 4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (VI)의 분리가 필요없다.

[0059] (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (III) 또는 (IV)의 브루신 및 (1R,2S)-(-)-에페드린 염을 디메틸 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트 에스테르로 직접 전환시킬 수 있다. 제1 단계에서 브루신 및 (1R,2S)-(-)-에페드린을 상술한 바와 같이 제거하고, 고체 브루신 및 (1R,2S)-(-)-에페드린을 분리한다. 브루신 및 (-)-에페드린 회수 후 모액을 증발시켜 거울상이성체적으로 순수한 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산을 수득한다. 이를 사용하여 WO 2007/014926호에 기술된 바와 같이 (I)를 제조할 수 있다. 즉, 증발 후 수득한 잔사를 메탄올/톨루엔 혼합물에 취한 후, 강산, 예를 들면 황산을 첨가한다. 반응 혼합물을 바람직하게는 환류될 때까지 가열하고 용매를 반응 혼합물로부터 내부 온도가 >70 °C에 도달할 때까지 증류시킨다. 이어, 혼합물을 약 30 °C로 냉각하고, 물을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하고, 형성된 유기층을 분리하여 추가로 후처리한다. 증발로 목적하는 디메틸 에스테르를 수득한다.

[0060] 후자를 상술한 바와 같이 디메틸 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트 에스테르 (VIII)로 전환시키고, 화학식 (I)의 화합물을 합성하는데 또 다른 중간체로 전환시킬 수 있다. (VIII)의 케토 그룹을 환원시켜 중간체 (IX)를 얻고, 하이드록시-보조 트랜스에스테르화 반응으로 (X)로 전환시킨다. (X)의 하이드록시-작용기를

하이드록시를 가지는 탄소원자에서 반전을 수반하는 미즈노부 반응으로 (XI)의 퀴놀리닐 에테르 그룹으로 전환시킨다. (XI)의 벤질 그룹을 제거한 후, 중간체 (XII)를 얻고, 후자를 사이클로프로필 아미노산 에스테르 (XXII)와 커플링하여 (XIII)을 얻은 뒤, 메틸 에스테르를 가수분해하여 (XIV)를 수득한다. 후자를 N-메틸-5-헥센-1-아민 (XVI)와 상술한 바와 같이 커플링하여 중간체 (XV)를 얻은 후 마크로사이클릭 중간체 (A)로 폐환시키고, 최종 생성물 (I)로 전환시킬 수 있다.

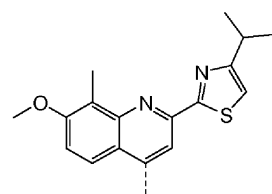
[0061] 상기 반응 순서를 하기 반응식에 나타내었다:



[0062]

[0063] 상기 반응식에서,

[0064] Quin은 화학식



[0065]

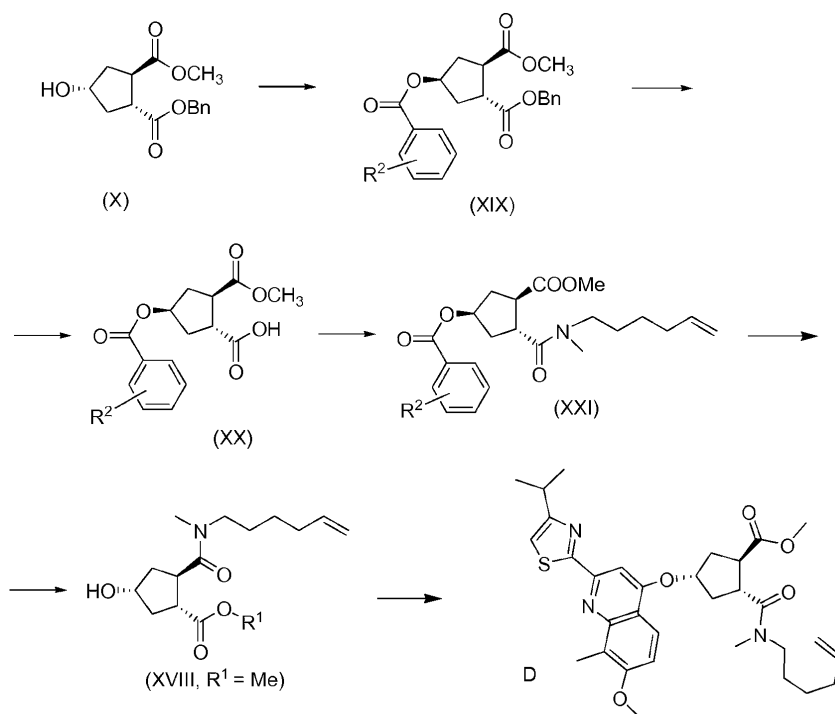
의 퀴놀린 그룹을 나타낸다:

[0066]

상기 합성 방법은 수개의 중간체가 결정화되어 불순물을 제거토록 할 수 있다는 이점을 제공한다. 최종 생성물은 고수율 및 순도, 특히 높은 입체화학적 순도로 수득된다. 고체로 분리될 수 있는 중간체는 중간체 (XI), (XII), (XIII) 및 (XIV)이다.

[0067]

다른 측면에 있어서, (I)를 제조하는데 유용한 중간체인 화합물 (XVIII)은 후술하는 경로를 통해 중간체 (X)로부터 얻어진다:



[0068]

[0069]

상기 반응식 및 이후에, R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, 아릴, 할로젠, $-SO_2-C_{1-4}$ 알킬, CN, 또는 NO_2 이다. R^2 는 o, m, 또는 특히 p-위치에서 치환될 수 있다. NO_2 , 특히 p- NO_2 (4- NO_2)가 유용하다. R^1 은 상술한 바와 같고, 특히 메틸이다.

[0070]

화합물 (X)를 방향족 산, 아조디카복실레이트 및 포스핀과 미츠노부 반응으로 반응시켜 (XIX)를 제공하고, 이는 반응 혼합물로부터 결정성 고체로 분리되는데, 이에 따라 (X)의 불순물 및 미츠노부 반응으로부터의 불순물 모두가 효율적으로 정제된다. (XIX)를 팔라듐 아세테이트 및 소듐 포르메이트로 처리하여 (XX)를 얻고, 이를 N-메틸-5-헥센-1-아민 (XVI)와 커플링하여 (XXI)를 제공한 후, 메탄올중에 염기로 처리하여 (XVIII) ($R^1 = Me$)를 제공한다.

[0071]

본 발명의 합성 방법은 키랄 크로마토그래피의 사용없이 사이클로펜탄 부분에서 적절한 입체화학이 얻어지는 이 점을 제공한다. 브루신 염 (III) 및 에페드린 염 (IV)는 높은 부분입체이성체 순도(높은 거울상이성체 순도로 산 (II) 함유)로 선택적으로 결정화하는 것으로 밝혀졌다.

[0072]

염 (III) 및 (IV)가 결정화로 분리될 수 있는 결과, (R,R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (II) 및 최종적으로는 바이사이클릭 락톤 (VII)을 높은 거울상이성체 순도로 수득하기 위한 간결한 방식을 제공하게 되었다. 재결정화 또는 재슬러리화로 이들 염을 추가 정제할 수 있다. 염 (III) 및 (IV)는 상술한 바와 같이 산 (VI)를 추가 합성하는데 출발물질로 사용될 수 있다. 이어, 후자는 화학식 (I)의 화합물의 제조에 중요한 빌딩 블록인 락톤 (VII)로 전환될 수 있다.

[0073]

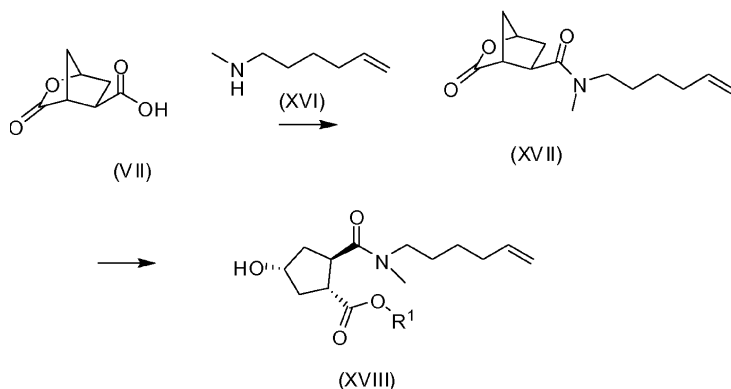
다른 구체예에 있어서, 본 발명은 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물 자체에 관한 것이다.

[0074]

사이클릭 락톤 산 (VII)은 산 또는 그의 염으로 분리될 수 있으나, 상술된 반응 과정에서 수득한 (VII)의 수성-유기 용액은 아마이드 (XVII)을 제공하기 위해 아민 (XVI)와의 커플링 반응에 직접 사용될 수 있다.

[0075]

또 다른 측면에 있어서, 분리 또는 비분리된 바이사이클릭 락톤 산 (VII) 또는 그의 염이 사이클로펜탄 유도체 (XVIII)의 제조공정에 출발물질로 사용되는데, 바이사이클릭 락톤 (VII)을 N-메틸-5-헥센-1-아민 (NMHA) (XVI)와 아마이드-형성 반응으로 반응시켜 바이사이클릭 락톤 아마이드 (XVII)을 제공하고, 락톤 그룹을 개환하여 목적하는 생성물 (XVIII)을 수득한다. 이들 반응은 하기 반응식에 나타내었으며, 여기서 R^1 은 상술한 바와 같다.



[0076]

[0077]

화학식 (I)의 최종 생성물을 수득하기 위해 화학식 (XVIII)의 화합물을 추가 처리하는 것에 대해서는 상기 반응식에 예시되었으며, 특히 WO 2008/092955호에 기술되어 있다. 바이사이클릭 락톤 (VII)과 N-메틸-5-헥센-1-아민 (XVI)의 반응은 아마이드 형성 반응이며, WO 05/073195 및 WO 2007/014926호에 기술된 바와 같이, 출발물질을 용매중에, 임의로 염기의 존재하에서 아마이드-커플링 시약과 반응시키는 것을 포함한다. 상기 반응은 예를 들어, 용매로서 디클로로메탄 (DCM), 테트라하이드로푸란 (THF) 또는 2-메틸테트라하이드로푸란 (MeTHF) 중에서 커플링제로서 N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ)을 사용하여 수행될 수 있거나, 또는 TCT 또는 그의 유도체 (CDMT, DCMT, DMTMM)를 물 또는 물 및 유기 용매의 혼합물중에서 사용하여 수행될 수 있다. 이를 위한 유기 용매는 아세톤, 메틸에틸케톤 (MEK), 테트라하이드로푸란 (THF), MeTHF, CPME (사이클로펜틸 메틸 에테르), C₁₋₄알킬 아세테이트, C₁₋₄알킬 프로피오네이트, C₁₋₄알킬 부티레이트 및 톨루엔을 포함한다.

[0078]

상기 및 이후에 사용된 정의들은 달리 언급되지 않으면 다음과 같이 적용된다. 용어 "C₁₋₄알킬"은 탄소원자수 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼, 예를 들어 메틸 및 에틸; 및 또한 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-부틸, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필 등을 의미한다.

[0079]

입체화학적 화합물을 나타내기 위해 일반적으로 받아들여지는 관례는 다음과 같으며, 이는 본 원에서도 적용된다:

[0080]

- 입체결합 없이 나타내어지는 화합물은 라세미체이거나, 또는 입체중심(들)의 배위는 한정되지 않는다.

[0081]

- 입체결합 및 "(±)", "rel" 또는 "rac"의 기술어중 어느 하나로 나타내어지는 화합물은 라세미체이고 입체화학은 상대적이다.

[0082]

- 입체결합이 표시되고 "(±)", "rel", 또는 "rac"의 기술어가 없는 화합물은 라세미체가 아닌 화합물(비라세미 물질) 또는 엔란티오가 풍부한 화합물(enantio-enriched)을 가리킨다.

[0083]

예를 들면, 혼다 등의 참조문헌에서 "(±)" 표기가 논문의 표제에 사용되었으며, 이는 라세미체 중간체로 라세미체 합성을 기술하였음을 의미한다. 그러나, 상기 관례가 모든 문헌에서 반드시 사용되는 것은 아니다.

[0084]

거울상이성체 순도는 거울상이성체 비율(e.r.)로서 주어진다. 염의 경우, e.r. 값은 부분입체이성체 염의 혼합물에서 산의 두 거울상이성체의 비율을 가리킨다

[0085]

실시예

[0086]

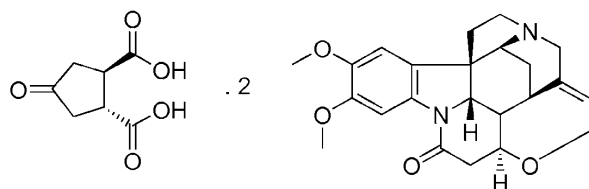
다음 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석하여서는 안된다.

[0087]

실시예 1: 브루신을 갖는 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 분할

[0088]

4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 비스 브루신 염, 즉 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 브루신과의 염 (1:2)의 제조



[0089]

[0090]

브루신 (288.7 g, 0.73 mol)을 메탄올 (1653 ml) 중 물 (87 ml)의 용액에 첨가하였다. 혼합물 40 ℃로 가열하고, 메탄올 (665 ml) 및 물 (35 ml) 중의 rac-트랜스-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (60 g, 0.35 mol)의 용액을 15 분간 적가하였다. 생성된 현탁액을 모든 고체가 용해될 때까지 가열 환류시켰다. 혼합물을 22 ℃ 까지 서냉시켰다. 고체를 여과하고, 소량의 물로 세척하였다. 고체 물질을 50 ℃에서 16 시간동안 진공하에 건조시켜 265 g의 브루신 염 (대략 부분입체이성체의 1:1 혼합물)을 수득하였다. 이어, 이 염을 물 (1026 ml)에서 재결정하여 건조 후 120.6 g (36%)의 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 화합물 (브루신 함유 (1:2))을 회백색 결정성 고체로 수득하였다.

[0091]

[α]_D: -91.4.

[0092]

실시예 2: (-)-에페드린을 함유하는 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 분할

[0093]

4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 비스 에페드린 염, 즉 (1R,2S)-(-)-에페드린 [(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 화합물 ((1R,2S)-(-)-에페드린 함유 (1:2))]의 제조

[0094]

(1R,2S)-(-)-에페드린 (20.16 g, 0.12 mol)을 아세톤 (200 ml) 및 물 (26 ml) 중의 트랜스-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (10 g, 58 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 균질 용액이 형성될 때까지 가열 환류시켰다. 혼합물을 22 ℃ 까지 서냉시켰다. 고체를 여과하고, 아세톤으로 세척하였다. 고체 물질을 50 ℃에서 진공하에 건조시켜 10.3 g (35%)의 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 화합물 ((1R,2S)-(-)-에페드린 함유 (1:2))을 백색 고체로 수득하였다.

[0095]

[α]_D: -69.1

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 6H) 2.29 – 2.39 (m, 1H) 2.39 – 2.47 (m, 1H) 2.49 (s, 6H) 2.96 – 3.12 (m, 4H) 4.89 (d, J = 3.3 Hz, 2H) 7.19 – 7.32 (m, 2H) 7.33 – 7.54 (m, 8H). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆) 11.17, 31.81, 42.12, 44.06, 59.55, 71.08, 125.97, 126.92, 127.93, 142.17, 175.74, 176.47, 215.40.

[0096]

분할을 (1S,2R)-(+)-에페드린으로도 수행하여 (1S,2S)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 화합물 ((1S,2R)-(+)-에페드린 함유 (1:2))을 32% 수율로 백색 고체로 수득하였다.

[0098]

[α]_D: +66.3

[0099]

실시예 3: (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 및 에페드린 회수

[0100]

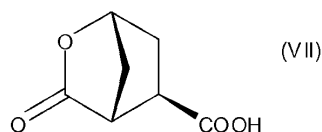
(1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산의 (1R,2S)-(-)-에페드린 (1:2) 과의 염 (251 g, 0.5 mol)의 용액에 8N 수성 KOH (199.21 g, 1.10 mole)를 첨가하고, 혼합물을 5 분동안 교반하였다. 2-메틸테트라하이드로푸란 (688 ml)을 첨가하고, 혼합물을 20 분간 격렬히 교반하였다. 두 층을 분리한 후, 수성상을 HCl로 산성화하였다. 2-메틸테트라하이드로푸란 유기상은 상기 상으로부터 재이용될 수 있는 에페드린을 함유하였다. 이어, 수성상을 회전 증발기상에서 증발 건조시키고, 잔사를 물 (50 ml)에서 재결정하여 55.15 g (64% 수율)의 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산을 회백색 고체로 수득하였다.

[0101]

에페드린의 2-메틸테트라하이드로푸란 용액을 회전 증발기상에서 증발 건조시켜 조 에페드린을 3 일동안 방치시 고화되는 황색 오일로 얻었다. 조 에페드린을 2-메틸테트라하이드로푸란 (400 ml)에 용해시키고, 혼합물 이소프로판올중의 HCl로 산성화하였다. 고체 물질을 여과하고, 2-메틸테트라하이드로푸란 (50 ml)으로 세척하였다. 고체 에페드린 하이드로클로라이드를 진공하에 50 ℃에서 건조시킨 다음, 40 ℃ 물 (300 ml)에 용해시켰다. 따듯

한 수용액에 충분한 탄산칼륨을 1상 시스템이 얻어질 때까지 조금씩 첨가하였다. 2-메틸테트라하이드로푸란 (200 ml)을 첨가하고, 혼합물을 5 분동안 격렬히 교반하였다. 두 층을 분리한 후, 수성상을 2-메틸테트라하이드로푸란 (200 ml)로 추출하였다. 유기층을 모아 Na_2SO_4 에서 건조시키고, 여과한 후, 증발 건조시켜 124.7 g (75% 수율)의 에페드린을 백색 고체로 회수하였다.

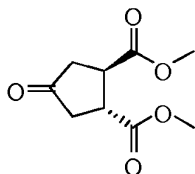
[0102] 실시예 4: 바이사이클릭 락톤 카복실산 (VII)의 제조



[0103]

[0104] 237.5 ml 물 중의 32.7 g (0.19 mol)의 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (중간체 II) 현탁액에 1.0 ml (0.019 mol) 50% wt/wt 수성 NaOH를 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 60 °C로 가온하고, 2.5 g Rh/C (5%) wt/wt)를 첨가하였다. 이어, 반응 플라스크를 수소로 퍼징한 후, 수소 분위기하에서 전환이 완료될 때까지 교반하면서 유지하였다. 따뜻한 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 필터 케이크를 10 ml 물로 2회 세척하였다. 트리에틸아민 (55.61 ml, 0.40 mol)을 첨가하고, 용매 부피중 80%를 30 mbar의 압력하에 증류시켰다. 반응 플라스크에 2-메틸테트라하이드로푸란이 채워진 딥-스타크(Dean-Stark) 트랩을 설치하고, 2-메틸테트라하이드로푸란 (100 ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 4 시간동안 환류시켜 잔류하는 물을 제거하였다. 이어, 용매 부피중 80%를 주변 압하에서 증류시켰다. 혼합물을 50 °C로 냉각하고, 아세톤 (380 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 22 °C로 더 냉각하고, 추가의 아세톤 (760 ml)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 질소 분위기하에서 -5 °C로 냉각하고, 트리에틸아민 (27.8 ml, 20.24 g, 0.2 mol)을 첨가하였다. 이어, 에틸 클로로포르메이트 (22.68 g, 0.21 mol)를 적가하고, 혼합물을 0 °C에서 3 시간동안 교반한 다음, 22 °C에서 12 시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 디칼라이트에서 여과하고, 고체를 아세톤 (100 ml)으로 세척하였다. 생성된 아세톤중의 VII 용액은 중간체 (XVII)를 제조하기 위한 추가 공정에 사용될 수 있다.

[0105] 실시예 5: VIII, 디메틸 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트의 합성



[0106]

[0107] 물 (750 ml) 중의 4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실산 비스 브루신 염 (144 g, 0.15 mol)의 현탁액을 80 °C로 가열하였다. 수산화암모늄 (물중 50% 용액, 11.8 ml, 0.32 mol)을 적가하고, 생성된 혼합물을 80 °C에서 30 분 동안 교반하였다. 현탁액을 22 °C로 냉각하고, 여과한 뒤, 고체 물질을 물 (37 ml)로 세척하였다. 여액을 모으고, 세척물을 회전 증발기상에서 증발 건조시켰다. 잔사에 메탄올 (300 ml) 및 톨루엔 (750 ml)을 첨가하였다. 황산 (4.3 ml)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간동안 가열 환류시켰다. 용매를 반응 혼합물로부터 반응 내부 온도가 >70 °C에 도달할 때까지 증류시켰다. 혼합물을 30 °C로 냉각하고, 물 (150 ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 22 °C에서 60 분동안 교반하였다. 두 층을 분리한 후, 유기상을 Na_2SO_4 에서 건조시키고, 여과한 다음, 증발 건조시켜 27 g의 디메틸 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트를 방치시 고화되는 담황색 오일로 수득하였다.

GC-MS: m/z = 200 (M+). ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.35 – 2.40 (m, 2H) 2.50 – 2.56 (m, 2H) 3.25 – 3.31 (m, 2H) 3.75 (s, 6H)). ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) 40.56, 43.23, 52.09, 172.87, 212.03.

$[\alpha]_D$: - 192.2

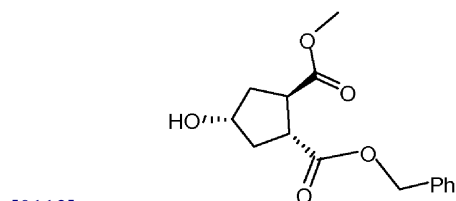
[0108]

[0109] 실시예 6: IX, 디메틸 (1R,2R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트의 합성

[0110] 알루미늄 나트륨 (5% 습윤, 25 g)을 테트라하이드로푸란 (1000 ml) 중의 디메틸 (1R,2R)-4-옥소-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트 (100 g, 0.5 mol)의 용액에 첨가하였다. 반응 용기를 수소로 퍼징한 후, 수소 분위기에 전환이 완료될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 디칼라이트에서 여과하고, 필터 케이크를 테트라하이드로푸란 (10 ml)로 세척하였다. 여액을 모으고, 세척물을 증발 건조시켜 95.9 g의 디메틸 (1R,2R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트를 무색 오일로 수득하였다.

[0111] 상기 환원은 또한 촉매로 라니-Ni을 6 바 압력의 수소하에 사용하여 수행될 수 있다.

[0112] 실시예 7: 중간체 (X), 벤질 메틸 (1R,2R,4R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트의 합성



[0113]

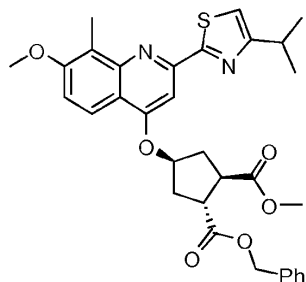
[0114] 톨루엔 (435 ml), 탄산나트륨 (23.6 g, 0.22 mol) 및 벤질 알콜 (48.13 g, 0.45 mol)을 딥-스탁 트랩이 장착된 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 90 분간 가열 환류시켜 미량의 물을 제거하였다. 혼합물을 80 °C로 냉각하고, 반응 플라스크를 질소로 퍼징하였다. 디메틸 (1R,2R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실산 (30 g, 0.15 mol)을 첨가하고, 반응 혼합물에 질소를 약간 흘려 6 시간동안 가열 환류시켰다. 물 (56 ml) 중의 HCl (42 ml, 0.46 mol) 용액을 적가하고, 혼합물을 22 °C에서 15 분동안 교반하였다. 두 층을 분리한 후, 수성상을 톨루엔 (30 ml) 및 디클로로메탄 (30 ml)으로 추출하였다. 유기층을 모아 Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과한 후, 회전증발기상에서 증발 건조시켜 조 중간체 X를 수득하였다.

[0115] 잔사를 실리카겔상에서 CH₂Cl₂/에틸 아세테이트 (85:15)로 용출하면서 크로마토그래피에 의해 정제하여 23.9 g (58% 분리 수율)의 벤질 메틸 (1R,2R,4R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트를 무색 오일로 수득하였다.

GC-MS: m/z = 278 (M⁺). ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90 – 2.02 (m, 2H) 2.10 – 2.16 (m, 1H) 2.26 (ddd, 1H) 2.37 (d, J = 4.91 Hz, 1H) 3.25 – 3.29 (m, 1H) 3.45 (q, J = 4.9 Hz, 1H) 3.66 (s, 3H) 4.37 – 4.40 (m, 1H) 5.15 (s, 2H) 7.30 – 7.37 (m, 5H).
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) 38.59, 39.82, 45.21, 45.49, 52.12, 66.91, 72.86, 128.05, 128.28, 128.58, 135.73, 175.21

[0116]

[0117] 실시예 8: XI, 벤질 메틸 (1R,2R,4S)-4-([2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시)-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트의 합성



[0118]

[0119] 톨루엔 (74 ml) 중의 벤질 메틸 (1R,2R,4R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트 (중간체 X, 4.1 g,

14.7 mmole), 2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4(1H)-퀴놀리논 (Quin-OH, 4.40 g, 14.0 mmole) 및 트리페닐포스핀 (5.80 g, 22.1 mmole)의 용액을 단-스탁 조건하에서 90 분동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 -5 °C로 냉각하고, 디이소프로필 아조디카복실레이트 (4.47 g, 22.1 mmole)를 온도가 5 °C 아래로 유지되는 속도로 적가하였다. 반응 혼합물을 0-5 °C에서 3 시간동안 교반한 후, 22 °C로 서서히 가온하고, 16 시간동안 교반하였다. 물 (14.7 ml)을 첨가하고, 혼합물을 10 분동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 소량의 톨루엔으로 세척하였다. 2상 여액을 분리한 후, 유기상을 증발 건조시켰다. 잔사에 1-부탄올 (74 ml)을 첨가하고, 생성된 용액을 22 °C에서 2 시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 1-부탄올 (5 ml)로 세척한 다음, 건조 후 6.8 g의 벤질 메틸 (1R,2R,4S)-4-([2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시)-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트를 백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H) 1.68 2.26 – 2.31 (m, 1H) 2.47 – 2.49 (m, 1H) 2.56 – 2.64 (m, 2H) 2.69 (s, 3H) 3.19 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H) 3.35 – 3.39 (m, 1H) 3.57 (s, 3H) 3.68 – 3.72 (m, 1H) 3.97 (s, 3H) 5.18 (AB, *J* = 12.5 Hz, 2H) 5.27 – 5.34 (m, 1H) 7.01 (s, 1H) 7.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H) 7.30 – 7.39 (m, 5H) 7.44 – 7.49 (m, 1H) 7.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H) ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) 9.89, 22.50, 31.11, 35.92, 36.79, 45.32, 45.73, 52.21, 56.25, 66.86, 78.26, 95.70, 112.34, 114.20, 116.81, 120.28, 121.92, 128.16, 128.34, 128.48, 132.08, 135.71, 148.71, 151.80, 158.13, 160.57, 164.97, 169.93, 174.06.

mp: 112.4°C

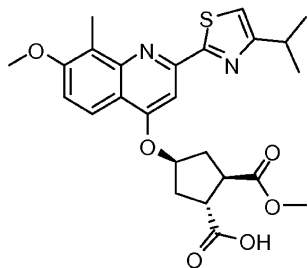
[α]_D: - 19.6

[0120]

[0121] HRMS: 575.22095 - 질량은 화학식 C₃₂H₃₅N₂O₆S의 것에 부합한다

[0122] 이론 질량: 575.22158.

[0123] 실시예 9: XII, (1R,2R,4R)-4-([2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시)-2-(메톡시카보닐)사이클로펜탄카복실산의 합성



[0124]

[0125] 질소 분위기하에서 팔라듐 (II) 아세테이트 (152 mg, 0.68 mmol)를 2-메틸테트라하이드로푸란 (27 ml) 중의 벤질 메틸 (1R,2R,4S)-4-([2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시)-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트 (XI, 7.8 g 13.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 45 °C로 가온하고, 트리에틸실란 (6.52 ml, 40.7 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물 60 °C로 가열하고, 16 시간동안 교반하였다. 염산 (115 mg, 1.1 mmol), 활성탄 (0.4 g) 및 Celite® (0.4 g)을 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 60 분 더 교반하였다. 반응 혼합물을 따뜻한 상태로 여과한 후, 고체를 2-메틸테트라하이드로푸란 (6.8 ml)으로 세척하였다. 여액을 모으고, 세척물을 증발 건조시켰다. 잔사를 메탄올에 용해시키고, 가열 환류시켰다. 물 (13.6 g)을 첨가하고, 혼합물을 다시 환류시켰다. 혼합물을 22 °C 까지 서냉시키고, 고체 물질을 여과한 후, 냉 메탄올 (5.5 ml)로 세척하였다. 고체를 50 °C에서 진공하에 건조시켜 5.6 g의 (1R,2R,4R)-4-([2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시)-2-(메톡시카보닐)사이클로펜탄카복실산을 백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) 2.30 – 2.39 (m, 1H) 2.48 – 2.69 (m, 2H) 2.70 (s, 3H) 3.16 – 3.29 (m, 1H) 3.36 – 3.44 (m, 1H) 3.64 (s, 3H) 3.69 – 3.77 (m, 1H) 3.99 (s, 3H) 5.32 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H) 7.03 (d, *J* = 0.76 Hz, 1H) 7.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H) 10.03 (br.s., 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 9.85, 22.42, 22.53, 30.90, 35.92, 36.57, 45.01, 45.55, 52.31, 56.22, 78.25, 95.69, 112.46, 114.27, 116.77, 120.24, 121.95, 148.70, 151.49, 158.16, 160.63, 164.89, 170.36, 174.10, 178.76.

mp: 134.8°C

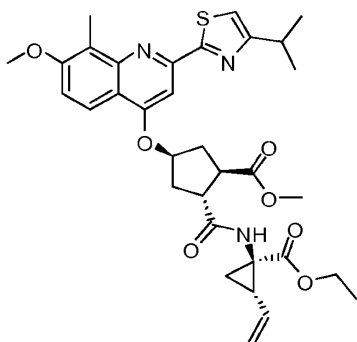
[α]_D: - 13.8

[0126]

[0127] HRMS: 485.17776 - 질량은 화학식 C₂₅H₂₉N₂O₆S의 것에 부합한다

[0128] 이론 질량 485.17463.

[0129] 실시예 10: XIII, 메틸 (1R,2R,4R)-2-[[[(1R,2S)-1-(에톡시카보닐)-2-비닐사이클로프로필]카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜탄카복실레이트의 합성



[0130]

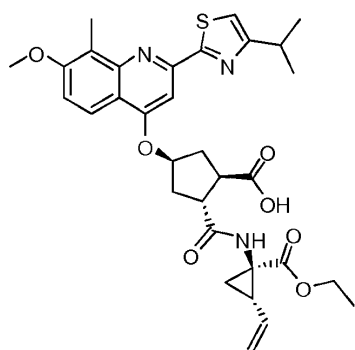
[0131] THF (31 ml) 중의 (1R,2R,4R)-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]-2-(메톡시카보닐)사이클로펜탄카복실산 (XII, 3 g, 6.19 mmol)의 용액에 NaHCO₃ (6.0 ml) 1M 수용액을 첨가하고, 생성된 용액을 22 °C에서 15 분동안 교반하였다. 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (1.61 g, 6.50 mmol) 및 에틸 (1R,2S)-1-아미노-2-비닐사이클로프로판카복실레이트.4-메틸벤젠설포네이트 (XXII.TsOH, 2.03 g, 6.19 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 22 °C에서 16 시간동안 교반하였다. 1M 수성 HCl (12.4 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 수 분동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2-메틸테트라하이드로푸란 (31 ml)을 첨가하고, 2상을 분리하였다. 유기층을 1M 수성 NaOH (12.4 ml) 및 물 (9.3 ml)로 세척한 뒤, Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과한 후, 여액을 증발 건조시켰다. 잔사를 이소프로판올 (18.6 ml)에서 재결정하고, 건조 후 2.2 g의 메틸 (1R,2R,4R)-2-[[[(1R,2S)-1-(에톡시카보닐)-2-비닐사이클로프로필]카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜탄카복실레이트 (XIII)를 회백색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 1.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H) 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) 1.36 (dd, $J = 9.44, 5.29$ Hz, 1H) 1.72 (dd, $J = 7.93, 5.29$ Hz, 1H) 2.01 – 2.06 (m, 1H) 2.25 – 2.34 (m, 2H) 2.34 – 2.39 (m, 1H) 2.50 – 2.55 (m, 1H) 2.56 (s, 3H) 3.04 – 3.12 (m, 1H) 3.14 – 3.19 (m, 1H) 3.29 – 3.34 (m, 1H) 3.53 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.96 – 4.07 (m, 2H) 5.02 (dd, $J = 10.39, 1.70$ Hz, 1H) 5.17 – 5.23 (m, 2H) (m, 2H) 5.61 – 5.69 (m, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.96 (d, $J = 0.76$ Hz, 1H) 7.15 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.83 (d, $J = 9.06$ Hz, 1H) $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2) 10.17 14.52 22.75 23.50 31.69 33.99 36.22 36.32 40.77 46.25 46.73 52.79 56.68 61.91 79.45 96.27 112.76 114.80 117.34 117.93 120.70 122.12 134.41 149.15 152.41 158.76 161.25 165.59 170.18 170.53 174.58 175.65.
 $[\alpha]_{\text{D}}$: - 6.5
 mp: 155.4°C

[0132]

[0133]

실시예 11: XIV, (1R,2R,4R)-2-[[[(1R,2S)-1-(에톡시카보닐)-2-비닐-사이클로프로필]카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜탄카복실산의 합성



[0134]

[0135]

THF (6 ml) 중의 메틸 (1R,2R,4R)-2-[[[(1R,2S)-1-(에톡시카보닐)-2-비닐-사이클로프로필]카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜탄카복실레이트 (XIII, 0.97 g, 1.5 mmol)의 용액에 물 (1.5 ml) 중의 LiOH (66 mg, 1.57 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 22 °C에서 16 시간동안 교반하였다. 물 (6 ml) 및 2-메틸테트라하이드로푸란 (10 ml)을 첨가하고, 2층을 분리하였다. 수성상을 2-메틸테트라하이드로푸란 (5 ml)로 추출하였다. 유기층을 모아 1N 수성 HCl (5 ml)로 세척하고, Na_2SO_4 에서 건조시킨 후, 여과하고, 증발 건조시켜 0.74 g의 (1R,2R,4R)-2-[[[(1R,2S)-1-(에톡시카보닐)-2-비닐-사이클로프로필]카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜탄카복실산 (XIV)을 황색 고체로 수득하였다. 분석에 따르면 이는 >90% 순수한 것으로 나타났으며, 추가 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[0136]

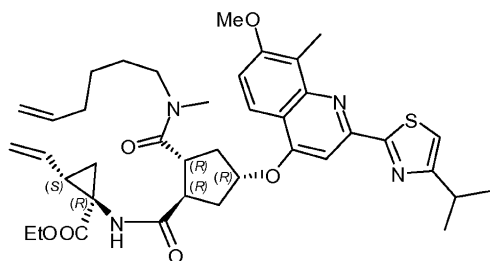
HRMS 608.24262

[0137]

이론 질량 608.24304

[0138]

실시예 12: XV, 에틸 (1R,2S)-1-[[[(1R,2R,4R)-2-[헥스-5-엔-1-일(메틸)-카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸퀴놀린-4-일]옥시]사이클로펜틸]카보닐]아미노)-2-비닐-사이클로프로판카복실레이트의 합성



[0139]

[0140]

THF (10 ml) 중의 (1R,2R,4R)-2-[[[(1R,2S)-1-(에톡시카보닐)-2-비닐사이클로프로필]-카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜탄카복실산 (XIV, 0.64 g, 1 mmol) 및 N-메틸-5-헥센-1-아민 (131 mg, 1.2 mmol)의 용액에 1-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (300 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4 시간동안 가열 환류시켰다. 용액을 22 °C로 냉각시키고, 2-메틸테트라하이드로푸란 (10 ml)을 첨가하였다. 유기 용액을 1N 수성 HCl (4.2 ml, 4.2 mmol) 및 물 (2.1 ml)로 세척한 뒤, Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과한 후, 증발 건조시켜 480 mg의 에틸 (1R,2S)-1-([[(1R,2R,4R)-2-[헥스-5-엔-1-일(메틸)카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸퀴놀린-4-일]옥시]사이클로펜틸]카보닐]아미노)-2-비닐사이클로프로판카복실레이트를 점성 오일로 얻고, LC 및 NMR 분석에 따라 >90% 순도임을 확인하였다.

LC-MS: m/z = 703 ([M + H]⁺).

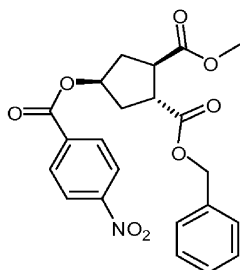
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆ - 로타머의 혼합물) δ ppm 0.87 (t, J=7.30 Hz, 1H) 1.06 - 1.19 (m, 3 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H) 1.33 (d, J=6.80 Hz, 6 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.46 - 1.66 (m, 2 H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 2.00 - 2.18 (m, 3 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.80 (s, 3H - 하나의 로타머) 3.00 (s, 3 H - 하나의 로타머) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.34 - 3.52 (m, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 3.98 - 4.12 (m, 2 H) 4.82 - 5.13 (m, 3 H) 5.18 - 5.37 (m, 2 H) 5.55 - 5.86 (m, 2 H) 7.39 - 7.50 (m, 3 H) 8.06 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1H - 하나의 로타머) 8.73 (s, 1H - 하나의 로타머).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆ - 로타머의 혼합물) δ ppm 9.79, 13.80, 13.96, 13.99, 14.12, 14.53, 18.59, 22.21, 22.30, 25.25, 25.32, 26.02, 27.64, 30.40, 32.07, 32.14, 32.81, 33.19, 34.64, 34.68, 36.31, 36.76, 36.95, 36.98, 42.28, 46.01, 46.43, 46.74, 48.74, 56.10, 60.33, 60.51, 60.59, 78.73, 78.80, 95.34, 95.38, 112.67, 112.76, 114.67, 114.88, 115.47, 116.20, 116.23, 117.34, 120.03, 120.05, 120.59, 120.62, 134.13, 134.18, 138.41, 138.49, 147.85, 151.22, 157.98, 158.0, 160.75, 164.25, 168.66, 168.69, 169.82, 169.85, 172.48, 172.51, 173.66, 173.83

[0141]

[0142]

실시예 13: XIX (R² = p-NO₂), 벤질 메틸 (1R,2R,4S)-4-[(4-니트로벤조일)옥시]-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트의 합성



[0143]

[0144]

딘-스탁 트랩이 장착된 용기에서 톨루엔 (1380 ml) 중의 벤질 메틸 (1R,2R,4R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트 (X, 96 g, 0.34 mol), 4-니트로벤조산 (69.2 g, 0.41 mol) 및 트리페닐포스핀 (120.3 g, 0.46 mol)의 현탁액을 30 분동안 가열 환류시켜 마량의 물을 전부 제거하였다. 혼합물을 -5 °C로 냉각하고, 디이소프

로필 아조디카복실레이트 (92.8 g, 0.46 mol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 60 분 더 교반한 뒤, 22 °C로 서서히 가온하여 12 시간동안 교반하였다. 물 (345 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 10 분동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 톨루엔 (86 ml)으로 세척하였다. 여액으로부터 용매 1200 ml를 증류시켰다. 혼합물을 70 °C로 냉각하고, 이소프로판올 (1380 ml)을 첨가하였다. 용매 1460 ml를 증류시키고, 혼합물을 70 °C로 냉각하였다. 이소프로판올 (690 ml)을 첨가하고, 혼합물을 가열 환류시켰다. 혼합물을 22 °C 까지 서냉시키고, 2 시간 더 교반하였다. 고체를 여과하고, 이소프로판올 (69 ml)로 세척하였다. 고체 물질을 진공하에 건조시켜 80.2 g의 벤질 메틸 (1R,2R,4S)-4-[(4-니트로벤조일)옥시]-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트를 회백색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.15 – 2.36 (m, 2H) 2.36 – 2.46 (m, 1H) 2.46 – 2.59 (m, 1H) 3.28 – 3.38 (m, 1H) 3.57 – 3.64 (m, 1H) 3.65 (s, 3H) 5.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H) 5.49 – 5.53 (m, 1H) 7.33 – 7.39 (m, 5H) 8.15 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H) 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H)
[α]_D: - 16.3
mp: 79.5°C

HRMS 428.13632

이론 질량 428.13454

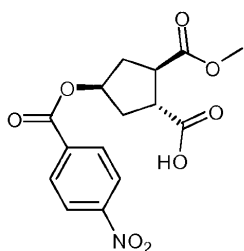
실시예 14: 산화에 의해 조 중간체 (X)로부터 벤질 알콜 제거

벤질 알콜 (12.5 ml, 0.12 mol) 중의 실시예 7에서 수득한 조 중간체 X, 벤질 메틸 (1R,2R,4R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트 (3.1 g, 11.1 mmole)를 톨루엔 (246 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 2,2'-[1,2-에탄디일비스(이미노메탄디일)]디페놀 구리²⁺ 염 (참조: Velusamy, S.; Punniyamurthy, T., Eur. J. Org. Chem, 2003, 3913) (2.05 g, 6.15 mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-N-옥사이드 (0.96 g, 6.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80 °C로 가열하고, 용액을 통해 대기를 3 시간 버블링시켰다. 혼합물을 22 °C로 냉각하고, 디칼라이트에서 여과하였다. 필터 케이크를 톨루엔으로 세척하였다. 물 (246 ml)을 여액에 첨가하고, 혼합물을 5 분동안 교반하였다. 층을 분리한 후, 유기상에 물 (123 ml) 및 메타중아황산나트륨 (46.76 g, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 22 °C에서 10 분동안 교반한 후, 디칼라이트에서 여과하였다. 2층 여액을 분리한 후, 유기상을 물 (123 ml)에 이어 2M 수성 HCl (240 ml)로 세척하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과한 후, 회전 증발기상에서 증발 건조시켜 2.7 g의 벤질 메틸 (1R,2R,4R)-4-하이드록시-1,2-사이클로펜탄디카복실레이트를 연갈색 오일로 얻고 다음 반응에 직접 사용하였다.

생성물 분석에 따라 95% 벤질 알콜이 제거된 것으로 나타났다.

주석: 상기 반응은 또한 대기 대신 95% 질소중 5% 산소를 버블링하여 수행될 수도 있다. 이는 반응을 좀 더 안전하게 하지만, 반응을 완전 전환시키는데 필요한 시간을 늘리기도 한다.

실시예 15: XX (R² = p-NO₂), (1R,2R,4R)-2-(메톡시카보닐)-4-[(4-니트로벤조일)옥시]사이클로펜탄디카복실산의 합성



질소 분위기하에서 DMF (204 ml) 중의 벤질 메틸 (1R,2R,4S)-4-[(4-니트로벤조일)옥시]-1,2-사이클로펜탄디카복

실레이트 (XIX, 29 g, 67.8 mmol) 및 소듐 포르메이트 (6.92 g, 102 mmol)의 현탁액에 팔라듐 (II) 아세테이트 (762 mg, 3.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3 시간동안 100 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 냉각하고, Celite®을 통해 여과하였다. 필터 케이크를 DMF (10 ml)로 세척하였다. 여액을 모으고, 세척물을 HClcp로 pH1로 산성화하고, 생성된 용액을 물 (610 ml)에 부었다. 생성된 혼합물을 22 °C에서 10-15 분동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 물 (14 ml)로 세척한 다음, 건조 후 18.4 g의 (1R,2R,4R)-2-(메톡시카보닐)-4-[(4-니트로벤조일)옥시]사이클로펜탄카복실산을 적/갈색 고체로 수득하였다.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.24 – 2.36 (m, 2H) 2.40 – 2.45 (m, 1H) 2.50 – 2.55 (m, 1H) 3.34 – 3.38 (m, 1H) 3.59 – 3.64 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) 5.51 – 5.54 (m, 1H) 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H) ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) 36.06, 36.65, 45.11, 45.11, 52.41, 77.02, 123.58, 130.77, 135.47, 150.62, 164.02, 174.40, 177.64.

[α]_D: - 22.6

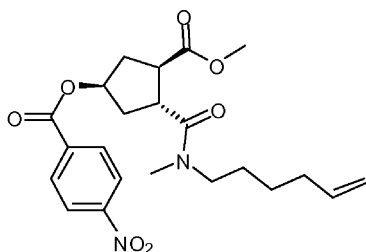
mp: 111°C

HRMS: 338.08726

[0154]

[0155] 이론 질량: 338.08759

[0156] 실시예 16: XXI (*R*² = *p*-NO₂), (1R,3R,4R)-3-[5-헥센-1-일(메틸)카바모일]-4-(메톡시카보닐)사이클로펜틸 4-니트로벤조에이트의 합성



[0157]

[0158] THF (78 ml) 중의 (1R,2R,4R)-2-(메톡시카보닐)-4-[(4-니트로벤조일)옥시]사이클로펜탄카복실산 (XX, 15.3 g, 39.0 mmol) 및 N-메틸-5-헥센-1-아민 (5.30 g, 46.8 mmol)의 용액에 1-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린 (12.06 g, 48.76 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 8 시간동안 50 °C로 가열하였다. 혼합물을 22 °C로 냉각하고, 5N 수성 HCl (23.4 ml, 117.0 mmol)을 첨가한 뒤, 혼합물을 2 분동안 격렬히 교반하였다. 2-메틸테트라하이드로푸란 (78 ml)을 첨가하고, 두 층을 분리하였다. 유기층을 1M 수성 중탄산나트륨 (57 ml) 및 물 (29 ml)로 세척한 뒤, Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과한 다음, 증발 건조시켰다. 조 물질을 실리카겔상에서 헵탄/에틸 아세테이트 (1:1)로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 11.5 g의 (1R,3R,4R)-3-[5-헥센-1-일(메틸)카바모일]-4-(메톡시카보닐)사이클로펜틸 4-니트로벤조에이트를 담황색 오일로 수득하였다.

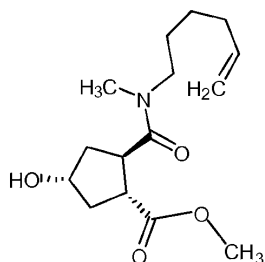
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃ – 로타머의 혼합물) δ ppm 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H) 1.36 – 1.44 (m, 2H) 1.52 – 1.57 (m, 1H) 1.6 – 1.67 (m, 1H) 2.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H) 2.17 – 2.24 (m, 1H) 2.27 – 2.32 (m, 1H) 2.54 – 2.61 (m, 1H) 2.96 (s, 3H – 하나의 로타머) 3.10 (s, 3H – 하나의 로타머) 3.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H) 3.44 – 3.50 (m, 1H) 3.66 (s, 3H) 3.68 – 3.72 (m, 1H) 3.76 – 3.80 (m, 1H) 4.94 – 5.02 (m, 2H) 5.53 – 5.59 (m, 1H) 5.72 – 5.81 (m, 1H) 8.16 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H) 8.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H) ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃ – 로타머의 혼합물) 25.86, 26.53, 28.13, 33.41, 34.08, 35.40, 36.22, 37.16, 37.83, 41.64, 42.17, 46.01, 48.04, 49.86, 52.18, 77.88, 114.74, 115.14, 123.59, 130.71, 135.61, 137.96, 138.48, 150.57, 164.02, 173.12, 173.38, 175.07.

HRMS: 433.19708

[0159]

[0160] 이론 질량: 433.19748

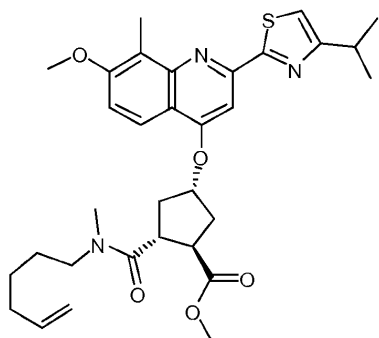
[0161] 실시예 17: XVIII ($R = Me$), 메틸 (1R,2R,4R)-2-[5-헥센-1-일-(메틸)카바모일]-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트의 합성



[0162]

[0163] 탄산나트륨 (980 mg, 9.25 mmol)을 메탄올 (46 ml) 중의 (1R,3R,4R)-3-[5-헥센-1-일(메틸)카바모일]-4-(메톡시카보닐)사이클로펜탄 4-니트로벤조에이트 (XXI, 4.0 g, 9.25 mmol)의 용액에 첨가하고, 균질 혼합물을 22 °C에서 90 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 메탄올 (20 ml)로 세척하였다. 메탄올 용액을 모아 증발 건조시켰다. 잔사를 메탄올 (9 ml)에서 연마하고, 고체를 여과하였다. 여액을 증발 건조시켜 방치시 고화되는 2.7 g의 황색 오일을 수득하였다. LC 분석으로 분리된 물질은 메틸 (1R,2R,4R)-2-[5-헥센-1-일(메틸)카바모일]-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트 (52 wt/wt%) 및 메틸-4-니트로벤조에이트의 혼합물인 것으로 확인되었다. 이 물질은 추가 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[0164] 실시예 18: D, 메틸 (1R,2R,4S)-2-[5-헥센-1-일(메틸)카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜탄카복실레이트의 합성



[0165]

[0166] 2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4(1H)-퀴놀린 (Quin-OH, 1.27 g, 4.0 mmol)을 톨루엔 (28 ml) 중의 메틸 (1R,2R,4R)-2-[5-헥센-1-일(메틸)카바모일]-4-하이드록시사이클로펜탄카복실레이트 (XVIII, 2.2 g, 4.0 mmol)의 조 용액에 첨가하였다. 트리페닐포스핀 (1.11 g, 4.25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 -5 °C로 냉각하였다. 디이소프로필 아조디카복실레이트 (860 mg, 4.25 mmol)를 온도가 5 °C 아래로 유지되는 속도로 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 60 분 더 교반한 후, 22 °C로 가온하고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 톨루엔으로 세척하였다. 톨루엔 용액을 모아 증발 건조시키고, 잔사를 실리카겔상에서 헵탄/에틸 아세테이트 (7:3)를 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 1.6 g의 메틸 (1R,2R,4S)-2-[5-헥센-1-일(메틸)카바모일]-4-[[2-(4-이소프로필-1,3-티아졸-2-일)-7-메톡시-8-메틸-4-퀴놀리닐]옥시]사이클로펜탄카복실레이트를 베이지색 고체로 수득하였다.

[0167] LC, MS 및 NMR 분석 결과는 이미 보고된 것과 동일하였다.

[0168] 본 원에서 사용된 용액중 염의 중량% (w/w%)는 용액중 모 산의 w/w%를 가리킨다. 예를 들어, 용매중 25 w/w% VI.2NMM 용액 (VI.2NMM은 화합물 VI의 (2:1) N-모르폴린염을 나타낸다)이란 25 g의 모 산 VI가 100 g의 용액중에 존재하는 VI.2NMM의 용액을 가리킨다.

[0169] 실시예 19:

[0170] VI, 비스-포타슘 염의 23.7 w/w% 수용액 (1 mmol) 735 mg을 4 ml 물로 희석하고, 364 μ L의 NMM (3.3 mmol)과 혼합하였다. 203 mg (1.1 mmol) TCT를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 뒤, 최종 부피 10 ml로 희석하여 VII의 63 mM 수용액을 수득하였다 (수율: 63%).

[0171] 실시예 20:

[0172] VI, 비스-포타슘 염의 23.7 w/w% 수용액 (1 mmol) 735 mg을 4 ml 물로 희석하고, 728 μ L의 NMM (6.6 mmol)과 혼합하였다. 406 mg (2.2 mmol) TCT를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 뒤, 최종 부피 10 ml로 희석하여 VII의 78 mM 수용액을 수득하였다 (수율: 78%).

[0173] 실시예 21:

[0174] 728 μ L의 NMM (6.6 mmol)을 4 ml 물과 혼합하고, 406 mg (2.2 mmol) TCT를 첨가하였다. 혼합물을 수 분간 교반한 뒤, VI, 비스-포타슘 염의 23.7 w/w% 수용액 (1 mmol) 735 mg을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 더 교반한 뒤, 최종 부피 10 ml로 희석하여 VII의 57 mM 수용액을 수득하였다 (수율: 57%).

[0175] 실시예 22:

[0176] VI, 비스-포타슘 염의 23.7 w/w% 수용액 (1 mmol) 735 mg을 4 ml 물로 희석하고, 221 μ L의 NMM (2 mmol)과 혼합하였다. 648 mg (2.2 mmol) DMTMM.H₂O를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 뒤, 최종 부피 10 ml로 희석하여 VII의 54 mM 수용액을 수득하였다 (수율: 54%).

[0177] 실시예 23:

[0178] 386 mg (2.2 mmol) CDMT를 4 ml 아세톤에 용해시키고, 463 μ L (4.2 mmol) NMMR을 첨가하였다. 혼합물을 수 분간 교반한 뒤, VI, 비스-포타슘 염의 23.7 w/w% 수용액 735 mg을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 더 교반한 뒤, 최종 부피 10 ml로 희석하여 VII의 69 mM 용액을 수득하였다 (수율: 69%).

[0179] 실시예 24:

[0180] 386 mg (2.2 mmol) CDMT를 4 ml MeTHF에 용해시키고, 463 μ L (4.2 mmol) NMM을 첨가하였다. 혼합물을 수 분간 교반한 뒤, VI, 비스-포타슘 염의 23.7 w/w% 수용액 735 mg을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 더 교반한 뒤, 최종 부피 10 ml로 희석하여 VII의 54 mM 용액을 수득하였다 (수율: 54%).

[0181] 실시예 25:

[0182] 5.66 g (32.2 mmol) CDMT를 59 ml MeTHF에 용해시켰다. 3.7 ml (33.7 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 1 시간동안 교반하였다. VI.2NMM의 25.5 w/w% 수용액 (14.6 mmol) 10.0 g을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 °C에서 수 시간 더 교반하였다. 15 ml 물 및 3 ml 진한 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 수 분간 교반한 뒤, 불용 물질을 여과하고, 여액을 경사분리하여 수층을 15 ml MeTHF로 추출하였다. 유기층을 모으고, 7 ml 염수로 세척하여 MeTHF중 2.59 w/w% VII 용액과 0.23 w/w% VI를 함유하는 53.1 g을 수득하였다 (수율: 60%).

[0183] 실시예 26:

[0184] 5.66 g (32.2 mmol) CDMT를 59 ml 이소프로필 아세테이트에 용해시켰다. 3.7 ml (33.7 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 1 시간동안 교반하였다. VI의 비스 N-메틸모르폴린염 25.5 w/w% 수용액 (14.6 mmol) 10.0

g을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 °C에서 수 시간 더 교반하였다. 15 ml 물 및 3 ml 진한 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 수 분간 교반한 뒤, 불용 물질을 여과하고, 여액을 경사분리하여 수층을 15 ml 이소프로필 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 모으고, 7 ml 염수로 세척하여 이소프로필 아세테이트중 1.3 w/w% VII 용액과 0.18 w/w% VI를 함유하는 56.6 g을 수득하였다 (수율: 32%).

[0185] **실시예 27:**

[0186] 5.66 g (32.2 mmol) CDMT를 59 ml 아세톤에 용해시켰다. 3.7 ml (33.7 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 1 시간동안 교반하였다. VI의 비스 N-메틸모르폴린염 25.5 w/w% 수용액 (14.6 mmol) 10.0 g을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25 °C에서 수 시간 더 교반하였다. 불용 물질을 여과하고, 여액에 1 ml의 진한 HCl을 첨가한 다음, 여액을 경사분리하였다. 유기층을 7 ml 염수로 세척하여 MeTHF중 1.44 w/w% VII 용액과 0.04 w/w% VI를 함유하는 44.4 g을 수득하였다 (수율: 28%).

[0187] **실시예 28:**

[0188] 19.80 g (113 mmol) CDMT를 205 ml MeTHF에 용해시켰다. 13 ml (118 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 2 시간동안 교반하였다. VI의 비스 N-메틸모르폴린염 25.5 w/w% 수용액 (51.3 mmol) 35 g을 첨가하고, 반응 혼합물을 25 °C에서 밤새 교반하였다. 51 ml 물 및 10.6 ml 진한 HCl을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 수 분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 여액을 경사분리하였다. 유기층을 51 ml 물 및 26 ml 염수로 세척하여 MeTHF중 2.13 w/w% VII 용액 181.7 g을 수득하였다 (수율: 48%).

[0189] **실시예 29:**

[0190] 19.80 g (113 mmol) CDMT를 205 ml MeTHF에 용해시켰다. 13 ml (118 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 2 시간동안 교반하였다. VI의 비스 N-메틸모르폴린염 25.5 w/w% 수용액 (51.3 mmol) 35 g을 14.3 ml (102.5 mmol) 트리에틸아민과 혼합한 후, CDMT 및 VI의 비스 N-메틸모르폴린염 (NMM)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 25 °C에서 밤새 교반하였다. 51 ml 물 및 19.9 ml 진한 HCl을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 수 분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 여액을 경사분리하였다. 유기층을 51 ml 물 및 26 ml 염수로 세척하여 MeTHF중 2.56 w/w% VII 용액 163.6 g을 수득하였다 (수율: 52%).

[0191] **실시예 30:**

[0192] 2.83 g (16 mmol) CDMT를 29 ml MeTHF에 용해시켰다. 1.9 ml (18 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 1 시간동안 교반하였다. MeTHF중 VII의 2.59 w/w% 용액 (8.7 mmol) [실시예 25로부터 수득] 52.01 g을 1.82 g NMHA 및 232 μ L (2.9 mmol) NMM과 혼합하고, 생성된 용액을 MeTHF중 CDMT-NMM의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 밤새 교반하였다. 14.6 ml 물 및 1 ml 진한 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 경사분리하고, 유기층을 14.6 ml 물, 150 mg NaOH 함유 14.6 ml 물 및 7.3 ml 물로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시켰다. 불용 물질을 여과하여 MeTHF중 2.51 w/w% XVII 용액 83.1 g을 수득하였다 (수율: 96% - 57% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0193] **실시예 31:**

[0194] 2.83 g (16 mmol) CDMT를 29 ml 이소프로필 아세테이트에 용해시켰다. 1.9 ml (18 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 이소프로필 아세테이트중 1.3 w/w% VII 용액 (4.7 mmol) [실시예 26로부터 수득] 55.5 g을 1.82 g N-메틸-5-헥센-1-아민 (NMHA) 및 232 μ L (2.9 mmol) NMM과 혼합하고, 생성된 용액을 이소프로필 아세테이트중의 CDMT-NMM의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 밤새 교반하였다. 14.6 ml 물 및 1 ml 진한 HCl을 첨가하였다. 혼합물을 경사분리하고, 유기층을 14.6 ml 물, 150 mg NaOH 함유 14.6 ml 물 및 7.3 ml 물로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시켰다. 불용 물질을 여과하여 이소프로필 아세테이트중 1.43 w/w% XVII 용액 82.51 g을 수득하였다 (수율: 정량적 - 33% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에

의한 것)).

[0195] 실시예 32:

[0196] 2.83 g (16 mmol) CDMT를 29 ml 아세톤에 용해시켰다. 1.9 ml (18 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 20 °C에서 1 시간동안 교반하였다. 아세톤중 1.44 w/w% VII 용액 (4.7 mmol) [실시예 27로부터 수득] 43.3 g을 1.82 g NMHA 및 232 μ L (2.9 mmol) NMM과 혼합하고, 생성된 용액을 아세톤중의 CDMT-NMM의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 밤새 교반하였다. 아세톤을 진공하에 제거하고, 잔사를 톨루엔 (59 ml) - 물 (14.6 ml) - 진한 HCl (1ml) 혼합물중에 분배하였다. 층을 분리한 후, 유기층을 14.6 ml 물, 150 mg NaOH 함유 14.6 ml 물 및 7.3 ml 물로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시켰다. 불용 물질을 여과하여 톨루엔중 1.41 w/w% XVII 용액 74.27 g을 수득하였다 (수율: 정량적 - 29% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0197] 실시예 33:

[0198] 9.90 g (56.4 mmol) CDMT를 103 ml MeTHF에 용해시켰다. 6.8 ml (61.5 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 2 시간동안 교반하였다. MeTHF중 2.13 w/w% VII 용액 [실시예 28로부터 수득] 162.2 g을 0.71 ml (5.1 mmol) 트리에틸아민 및 6.38 g (56.4 mmol) NMHA와 혼합한 후, CDMT-NMM의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 3 시간동안 교반하였다. 51 ml 물 및 3 ml 진한 HCl을 첨가하고, 혼합물을 수 분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 여액을 경사분리하였다. 유기층을 26 ml 물, 0.6 g NaOH 함유 51 ml 물 및 26 ml 물로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시켰다. 불용 물질을 여과하여 MeTHF중 2.51 w/w% XVII 용액 265.4 g을 수득하였다 (수율: 정량적 - 54% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0199] 실시예 34:

[0200] 9.90 g (56.4 mmol) CDMT를 103 ml MeTHF에 용해시켰다. 6.8 ml (61.5 mmol) NMM을 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 2 시간동안 교반하였다. MeTHF중 2.56 w/w% VII 용액 [실시예 29로부터 수득] 180.2 g을 0.71 ml (5.1 mmol) 트리에틸아민 및 6.38 g (56.4 mmol) NMHA와 혼합한 후, CDMT-NMM의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 3 시간동안 교반하였다. 51 ml 물 및 3 ml 진한 HCl을 첨가하고, 혼합물을 수 분간 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 여액을 경사분리하였다. 유기층을 26 ml 물, 0.6 g NaOH 함유 51 ml 물 및 26 ml 물로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시켰다. 불용 물질을 여과하여 MeTHF중 2.91 w/w% XVII 용액 255.4 g을 수득하였다 (수율: 정량적 - 58% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0201] 실시예 35:

[0202] MeTHF중 2.51 w/w% XVII 용액 [실시예 30으로부터 수득] 82.1 g에 14.6 ml 메탄올 및 76 μ L 메탄설폰산을 첨가하였다. 용액을 밤새 환류시켰다. 125 mg 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 환류시켰다. 51 ml 용매를 증류시키고 (메탄올 제거), 농축물을 7.3 ml 물 및 3.5 ml 염수로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하여 MeTHF중 5.3 w/w% XVIII ($R^1 = Me$) 용액 31.1 g을 수득하였다 (수율: 71% - 41% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0203] 실시예 36:

[0204] 이소프로필 아세테이트중 1.43 w/w% XVII 용액 [실시예 31로부터 수득] 81.4 g을 진공하에 농축하고, 잔사를 59 ml 톨루엔에 재용해시켰다. 14.6 ml 메탄올 및 76 μ L 메탄설폰산을 첨가하고, 용액을 밤새 환류시켰다. 125 mg 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 환류시켰다. 38 ml 용매를 증류시키고 (메탄올 제거), 농축물을 7.3 ml 물 및 3.5 ml 염수로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하여 톨루엔중 3.9 w/w% XVIII ($R^1 = Me$) 용액 28.9 g을 수득하였다 (수율: 86% - 28% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0205] 실시예 37:

[0206] 메틸 이소프로필케톤 (MIK) 중 1.45 w/w% XVII 용액 [실시예 31로부터 수득] 85.4 g을 진공하에 농축하고, 잔사를 59 ml 톨루엔에 재용해시켰다. 14.6 ml 메탄올 및 76 μ L 메탄설폰산을 첨가하고, 용액을 밤새 환류시켰다. 125 mg 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 환류시켰다. 28 ml 용매를 증류시키고 (메탄올 제거), 농축물을 7.3 ml 물 및 3.5 ml 염수로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하여 톨루엔중 3.2 w/w% XVIII ($R^1 = \text{Me}$) 용액 38.0 g을 수득하였다 (수율: 86% - 30% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0207] 실시예 38:

[0208] 톨루엔중 1.41 w/w% XVII 용액 [실시예 32로부터 수득] 73 g에 14.6 ml 메탄올 및 76 μ L 메탄설폰산을 첨가하였다. 용액을 밤새 환류시켰다. 125 mg 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 환류시켰다. 31 ml 용매를 증류시키고 (메탄올 제거), 농축물을 7.3 ml 물 및 3.5 ml 염수로 연속 세척한 다음, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하여 톨루엔중 1.75 w/w% XVIII ($R^1 = \text{Me}$) 용액 63.0 g을 수득하였다 (수율: 95% - 28% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0209] 실시예 39:

[0210] MeTHF중 2.51 w/w% XVII 용액 [실시예 33으로부터 수득] 135 g에 26 ml 메탄올 및 84 μ L 메탄설폰산을 첨가하였다. 용액을 밤새 환류시켰다. 136 mg 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 환류시켰다. 약 52 ml 용매를 증류시키고 (메탄올 제거), 농축물을 26 ml 물로 세척한 후, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하여 MeTHF중 5.30 w/w% XVIII ($R^1 = \text{Me}$) 용액 55.16 g을 수득하였다 (수율: 76% - 41% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0211] 실시예 40:

[0212] MeTHF중 2.51 w/w% XVII 용액 [실시예 33으로부터 수득] 135 g에 154 ml 톨루엔을 첨가하였다. 32 ml 용매를 증류시키고, 농축물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 26 ml 메탄올 및 84 μ L 메탄설폰산을 첨가하고, 용액을 밤새 환류시켰다. 136 mg 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 환류시켰다. 약 52 ml 용매를 증류시키고 (메탄올 제거), 농축물을 26 ml 물로 세척한 후, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하여 MeTHF중 5.21 w/w% XVIII ($R^1 = \text{Me}$) 용액 88.74 g을 수득하였다 (수율: 정량적 - 65% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).

[0213] 실시예 41:

[0214] MeTHF중 2.91 w/w% XVII 용액 [실시예 34로부터 수득] 126 g에 154 ml 톨루엔을 첨가하였다. 190 ml 용매를 증류시키고, 농축물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 26 ml 메탄올 및 84 μ L 메탄설폰산을 첨가하고, 용액을 밤새 환류시켰다. 136 mg 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 더 환류시켰다. 20 ml 용매를 증류시키고 (메탄올 제거), 농축물을 26 ml 물로 세척한 후, 황산마그네슘에서 건조시키고, 여과하여 MeTHF중 2.20 w/w% XVIII ($R^1 = \text{Me}$) 용액 92.6 g을 수득하였다 (수율: 49% - 29% (VI의 비스 N-메틸모르폴린염에 의한 것)).