



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0077324
(43) 공개일자 2018년07월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/12 (2006.01) C07C 209/62 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/12 (2013.01)
C07C 209/62 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7018487(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년04월01일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2017-7009970
원출원일자(국제) 2010년04월01일
심사청구일자 2017년04월12일
(85) 번역문제출일자 2018년06월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/029633
(87) 국제공개번호 WO 2010/115000
국제공개일자 2010년10월07일
(30) 우선권주장
61/166,498 2009년04월03일 미국(US)

(71) 출원인
길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
폴니아셰, 리차드
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
파이퍼, 스티븐
미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(74) 대리인
양영준, 김영

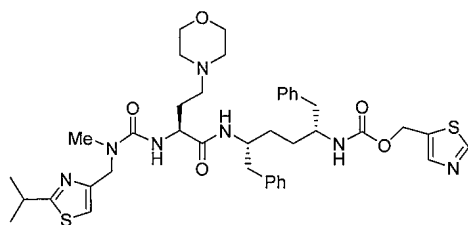
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 시토크롬 P 450 모노옥시게나아제 억제제의 제조 방법 및 관련 중간체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 데에 유용한 방법들 및 중간체들을 제공한다.

<화학식 I>



(52) CPC특허분류

C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

유, 리차드

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

쿨렌, 아론

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

다우디, 에릭

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

췌, 즈엉

캐나다 티6에스 1에이1 앨버타 에드먼턴 헤이터 로
드 1021

켄트, 케네스

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

저우, 종신

캐나다 티6에스 1에이1 앨버타 에드먼턴 헤이터 로
드 1021

코르도, 더그

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

이스턴, 레아

미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드
드라이브 333

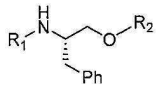
명세서

청구범위

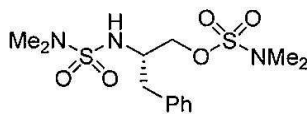
청구항 1

화학식 IV, IVa, V, Va, XIV, 또는 XVI의 화합물 또는 그의 염:

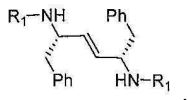
<화학식 IV>



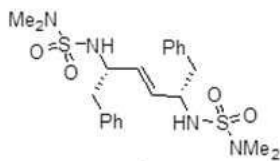
<화학식 IVa>



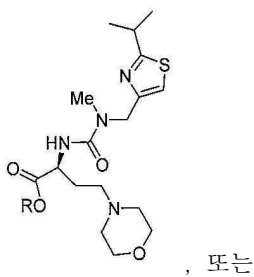
<화학식 V>



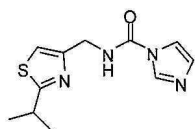
<화학식 Va>



<화학식 XIV>



<화학식 XVI>



(여기서

R은 (C₂-C₈)알킬이고;

R₁은 -S(=O)₂NR_aR_b이며, 여기서 각각의 R_a 및 R_b는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬이거나; 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 3원 또는 4원 포화 고리 또는 5원, 6원, 또는 7원 포화 또는

는 부분 불포화 고리를 형성하고; 및
R₂ 는 적절한 보호기임).

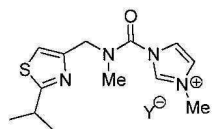
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 XIV 화합물의 옥살산염인, 화합물.

청구항 3

화학식 XVIII를 가지는 화합물:

<화학식 XVIII>

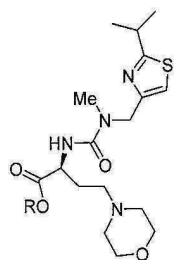


(여기서 Y⁻은 적절한 상대이온임).

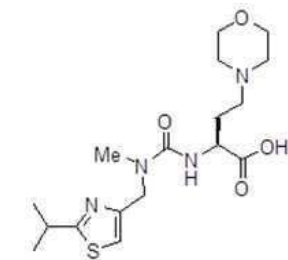
청구항 4

a) 하기 화학식 XIV의 에스테르:

<화학식 XIV>



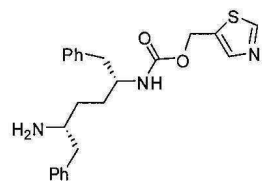
(여기서 R은 에틸) 또는 그의 염을 가수분해시켜서 하기 화학식 Xa의 산:



또는 그의 염을 제공하는 단계; 및

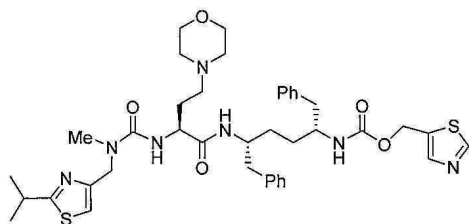
b) 화학식 Xa의 산 또는 그의 염과 하기 화학식 IX:

<화학식 IX>



또는 그의 염을 커플링시켜서 하기 화학식 I 화합물:

<화학식 I>

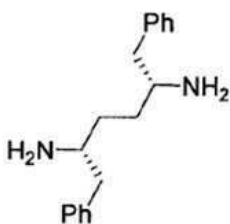


을 제공하는 단계를 포함하는, 화학식 I 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법.

청구항 5

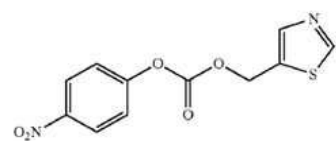
제4항에 있어서, 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염이 하기 화학식 VII의 화합물:

<화학식 VII>



또는 그의 염을 하기 화학식 VIII의 탄산염:

<화학식 VIII>

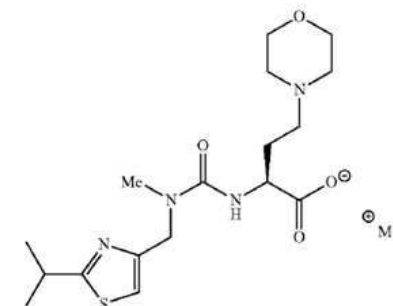


으로 처리해서 제조된 것인, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 화학식 Xa의 화합물이 하기 화학식 X의 염인 것인, 방법:

<화학식 X>



(여기서 M⁺는 K⁺임).

청구항 7

제4항에 있어서, 화학식 XIV의 에스테르 또는 그의 염이 수성 용매에서 약 -10℃ 내지 약 28℃의 온도에서 가수

분해되는 것인, 방법.

청구항 8

제4항에 있어서, 화학식 XIV의 에스테르 또는 그의 염이 수산화 칼륨 또는 수산화 리튬의 존재 하에서 가수분해되는 것인, 방법.

청구항 9

제4항에 있어서, 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염이 적절한 유기 용매에서 적절한 커플링제의 존재 하에서 화학식 Xa의 산 또는 그의 염과 커플링되는 것인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 유기 용매가 디클로로메탄 또는 톨루엔을 포함하는 것인, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 적절한 커플링제가 EDC · HCl 및 HOBt인 것인, 방법.

청구항 12

제4항에 있어서, 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염이 약 -30°C 내지 약 20°C 의 온도에서 화학식 Xa의 산 또는 그의 염과 커플링되는 것인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

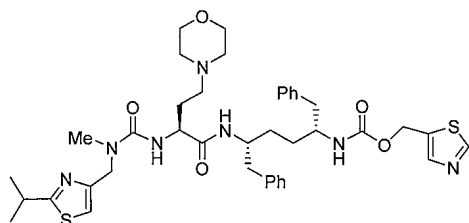
[0001] 발명의 우선권

[0002] 본 출원은 2009년 4월 3일 제출된 미국 가특허 출원 번호 61/166,498에 대한 우선권을 주장한다. 이 출원의 전 문은 이로써 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 국제특허출원 공개번호 WO 2008/010921 및 국제특허출원 공개번호 WO 2008/103949에서는, 예를 들면 시토크롬 P450 모노옥시게나아제를 억제함으로써, 동시 투여된 약물의 약동학을 변형시키는 데에 유용한 것으로 보고된 특정 화합물들을 개시하고 있다. 거기에 언급된 하나의 특정한 화합물이 하기 화학식 I의 화합물이다:

[0004] <화학식 I>



[0005]

[0006] 현재 상기 화학식 I의 화합물 및 그의 염을 제조하기 위해 이용할 수 있는 개선된 합성법들과 중간체들에 대한 요구가 있는 실정이다. 또한 상기 화학식 I의 화합물 및 그의 염을 제조하기 위해 사용 가능한 중간체 화합물들을 제조하기 위한 개선된 방법들에 대한 요구가 있다. 상기 개선된 방법들과 중간체들에 의하면 상기 화학식 I의 화합물 및 그의 염을 제조하기 위해 현존하는 방법들과 연관되는 비용, 시간, 및/또는 폐기물 양을 줄일 수도 있다.

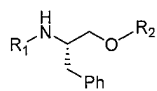
발명의 내용

[0007] 화학식 I의 화합물 및 그의 염을 제조하기 위한 개선된 합성 경로를 발견하였다. 이 개선된 합성 경로에서는 여기 아래에서 밝힌 것처럼 화학식 IV, V, XIV, XVI, XVII 및 XVIII의 신규한 중간체들을 활용한다.

[0008] 이 경로에 의하면 상기 화학식 I의 화합물 및 그의 염의 제조와 연관되는 비용, 시간, 및 폐기물 양을 줄인다.

[0009] 이에, 하나의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 IV의 화합물:

[0010] <화학식 IV>

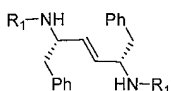


[0011]

[0012] (여기서 R₁ 및 R₂ 는 각각 독립적으로 적절한 보호기임), 또는 그의 염을 제공한다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 V의 화합물:

[0014] <화학식 V>

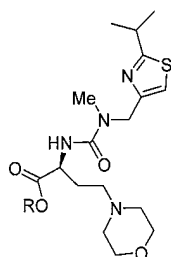


[0015]

[0016] (여기서 각각의 R₁은 *tert*-부틸술포닐 이외의 적절한 보호기임), 또는 그의 염을 제공한다.

[0017] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 XIV의 화합물:

[0018] <화학식 XIV>

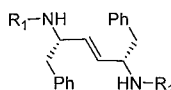


[0019]

[0020] (여기서 R은 (C₂-C₈)알킬임), 또는 그의 염을 제공한다.

[0021] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물:

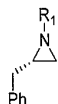
[0022] <화학식 V>



[0023]

[0024] (여기서 각각의 R₁은 *tert*-부틸술포닐 이외의 적절한 보호기임), 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법으로서, 이에 대응하는 화학식 II의 화합물을 이합체화해서:

[0025] <화학식 II>

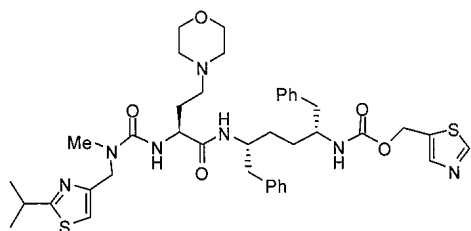


[0026]

[0027] 상기 화학식 V의 화합물, 또는 그의 염을 제공하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:

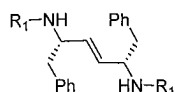
[0029] <화학식 I>



[0030]

[0031] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법을 제공하되, 여기서 하기 화학식 V의 화합물:

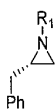
[0033] <화학식 V>



[0034]

[0035] (여기서 R₁은 적절한 보호기임), 또는 그의 염이 제조되고 이는 화학식 I의 화합물로 전환되며, 이 방법은, 상기 화학식 V의 화합물이 이에 대응하는 화학식 II의 화합물:

[0036] <화학식 II>

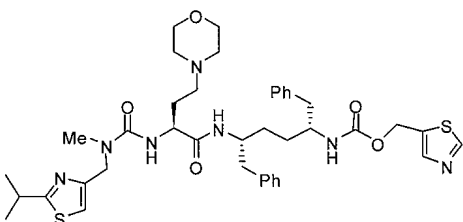


[0037]

[0038] 또는 그의 염으로부터, 상기 화학식 II의 화합물을 이합체화함에 의해서 제조되는 것을 특징으로 한다.

[0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:

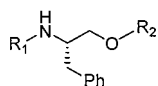
[0040] <화학식 I>



[0041]

[0042] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법을 제공하되, 여기서 하기 화학식 IV의 화합물:

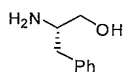
[0043] <화학식 IV>



[0044]

[0045] (여기서 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 적절한 보호기임), 또는 그의 염이 제조되고 이는 화학식 I의 화합물로 전환되며, 이 방법은, 상기 화학식 IV의 화합물이 하기 화학식 III의 화합물:

[0046] <화학식 III>

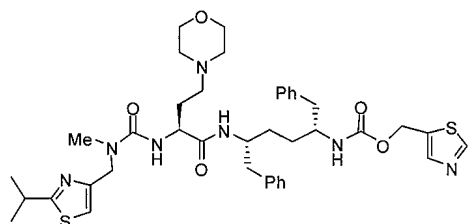


[0047]

[0048] 또는 그의 염으로부터, 상기 화학식 III의 화합물을 보호하는 것에 의해서 제조되는 것을 특징으로 한다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:

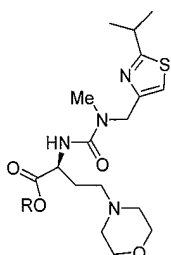
[0050] <화학식 I>



[0051]

[0052] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법을 제공하되, 여기서 하기 화학식 XIV의 화합물:

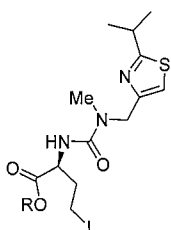
[0053] <화학식 XIV>



[0054]

[0055] (여기서 R은 H 또는 (C₁-C₈)알킬임), 또는 그의 염이 제조되고 이는 화학식 I의 화합물로 전환되며, 이 방법은, 상기 화학식 XIV의 화합물 또는 그 염이 하기 화학식 XIII의 화합물:

[0056] <화학식 XIII>

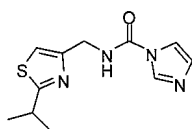


[0057]

[0058] (여기서 R은 H 또는 (C₁-C₈)알킬임) 또는 그의 염으로부터, 상기 요오드화물을 적절한 모폴린 시약으로 변경함에 의해서 제조되는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 이 방법의 추가 실시양태에서, 화학식 XIII 및 XIV의 화합물에서 R은 (C₂-C₈)알킬이다.

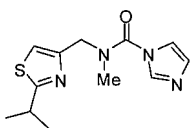
[0059] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVI 또는 XVII의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0060] <화학식 XVI>



[0061]

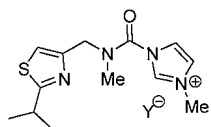
[0062] <화학식 XVII>



[0063]

[0064] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 XVIII의 염을 제공하는데:

[0065] <화학식 XVIII>

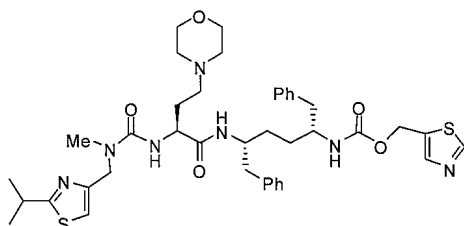


[0066]

[0067] 여기서 Y^- 은 적절한 상대이온이다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:

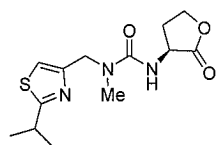
[0069] <화학식 I>



[0070]

[0071] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법을 제공하는데, 여기서 하기 화학식 XII의 화합물:

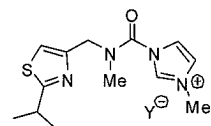
[0072] <화학식 XII>



[0073]

[0074] 또는 그의 염이 제조되고 이는 상기 화학식 I의 화합물로 전환되며, 이 방법은, 상기 화학식 XII의 화합물이 하기 화학식 XI의 화합물로 처리하는 것에 의해서 대응하는 화학식 XVIII의 화합물:

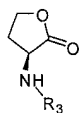
[0075] <화학식 XVIII>



[0076]

[0077] (여기서 Y^- 는 적절한 상대이온임)로부터 제조되는 것을 특징으로 하며,

[0078] <화학식 XI>

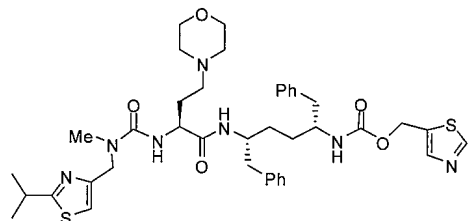


[0079]

[0080] 여기서 R_3 은 염기 존재 하에서 H 또는 보호기이며, 선택적으로 R_3 이 보호기인 경우에는 그것을 제거해서, 상기 화학식 XII의 화합물을 제공한다.

[0081] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:

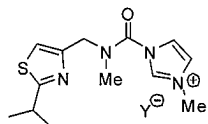
[0082] <화학식 I>



[0083]

[0084] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법을 제공하되, 여기서 하기 화학식 XVIII의 염:

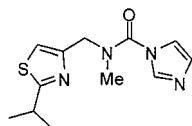
[0085] <화학식 XVIII>



[0086]

[0087] (여기서 Y^- 은 적절한 상대이온임)이 제조되고 이는 상기 화학식 I의 화합물로 전환되며, 이 방법은, 상기 화학식 XVIII의 염이 메틸화제로 처리하는 것에 의해서 하기 화학식 XVII의 화합물:

[0088] <화학식 XVII>

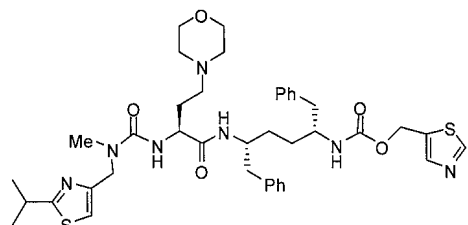


[0089]

[0090] 또는 그의 염으로부터 제조되어서 상기 화학식 XVIII 화합물의 염을 제공하는 것을 특징으로 한다.

[0091] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:

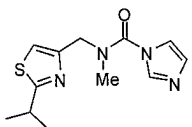
[0092] <화학식 I>



[0093]

[0094] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법을 제공하되, 여기서 하기 화학식 XVII의 화합물:

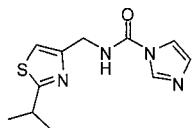
[0095] <화학식 XVII>



[0096]

[0097] 또는 그의 염이 제조되고 이는 상기 화학식 I의 화합물로 전환되며, 이 방법은, 상기 화학식 XVII의 화합물이 메틸화제로 처리하는 것에 의해서 이에 대응하는 하기 화학식 XVI의 화합물:

[0098] <화학식 XVI>

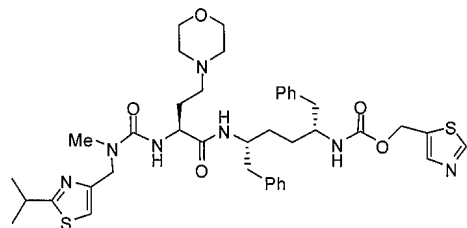


[0099]

[0100] 또는 그의 염으로부터 제조되어서, 상기 화학식 XVII 화합물 또는 그의 염을 제공하는 것을 특징으로 한다.

[0101] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:

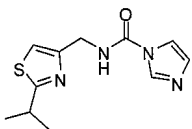
[0102] <화학식 I>



[0103]

[0104] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법을 제공하되, 여기서 하기 화학식 XVI의 화합물:

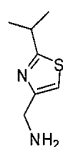
[0105] <화학식 XVI>



[0106]

[0107] 또는 그의 염이 제조되고 이는 상기 화학식 I의 화합물로 전환되며, 이 방법은, 화학식 XVI의 화합물이 염기 존재 하에서 카르보닐디이미다졸로 처리하는 것에 의해서 이에 대응하는 화학식 XV의 화합물:

[0109] <화학식 XV>

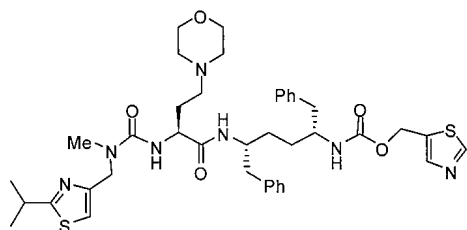


[0110]

[0111] 또는 그의 염으로부터 제조되어서 상기 화학식 XVI의 화합물을 제공하는 것을 특징으로 한다.

[0112] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물:

[0113] <화학식 I>



[0114]

[0115] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법(방법 A)을 제공하되, 이 방법은,

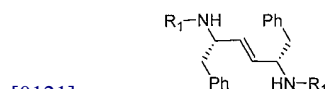
[0116] a) 그것에 대응하는 화학식 II의 화합물을:

[0117] <화학식 II>



[0119] (여기서 R₁은 적절한 보호기임) 이합체화해서, 대응하는 화학식 V의 화합물:

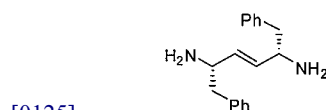
[0120] <화학식 V>



[0122] 또는 그의 염을 제공하는 단계,

[0123] b) 상기 화학식 V의 화합물 또는 그의 염을 탈보호해서 하기 화학식 VI의 화합물:

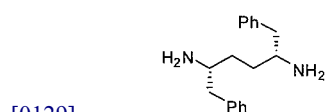
[0124] <화학식 VI>



[0126] 또는 그의 염을 제공하는 단계,

[0127] c) 상기 화학식 VI의 화합물 또는 그의 염을 하기 화학식 VII의 화합물:

[0128] <화학식 VII>

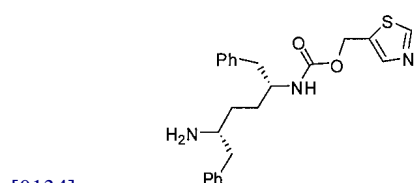


[0130] 또는 그의 염으로 환원시키는 단계,

[0131] d) 상기 화학식 VII의 화합물을 유기 용매 중에서 산 처리함으로써 이에 대응하는 염으로 전환시키는 단계,

[0132] e) d) 단계로부터의 상기 대응하는 염을 하기 화학식 IX의 화합물:

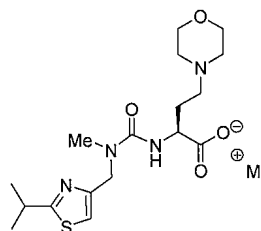
[0133] <화학식 IX>



[0135] 또는 그의 염(예, HCl 염 등의 무기산 염)으로 전환시키는 단계, 및

[0136] f) 상기 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염을 하기 화학식 X의 염:

[0137] <화학식 X>



[0139]

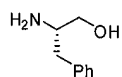
[0140] (여기서 M^+ 은 적절한 상대이온임)과 커플링시켜서 상기 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 본 발명의 하나의 특정 실시양태에서 상기 화학식 IX의 화합물의 염(예, HCl 염)은 화학식 X의 염과 커플링해서 상기 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0141] 또 다른 실시양태에서, 방법 A는 (S)-2-벤질아지리딘을 대응하는 화합물 R_1 -X와 반응시켜서 상기 화학식 II의 화합물을 제조하는 단계를 더욱 포함할 수 있는데, 여기서 X는 상기 화학식 II의 화합물을 제공하기 위한 이탈기(예, Cl)이다.

[0142] 또 다른 실시양태에서, 방법 A는 하기에 의해서 상기 화학식 II의 화합물을 제조하는 단계를 더욱 포함할 수 있다:

[0143] a) 하기 화학식 III의 화합물:

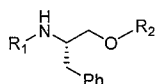
[0144] <화학식 III>



[0145]

[0146] 또는 그의 염을 보호해서 이에 대응하는 화학식 IV의 화합물:

[0147] <화학식 IV>



[0148]

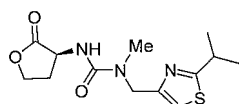
[0149] (여기서 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 적절한 보호기임), 또는 그의 염을 제공하는 단계, 및

[0150] b) 상기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 염을 적절한 염기로 처리해서 상기 화학식 II의 화합물을 제공하는 단계.

[0151] 또 다른 실시양태에서, 방법 A는 하기에 의해서 화학식 X의 염을 제조하는 단계를 더욱 포함할 수 있다:

[0152] a) 하기 화학식 XII의 화합물:

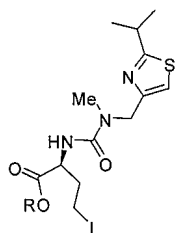
[0153] <화학식 XII>



[0154]

[0155] 또는 그의 염을 알코올 ROH의 존재 하에서 적절한 요오드화물 공급원으로 처리해서 하기 화학식 XIII의 화합물:

[0156] <화학식 XIII>

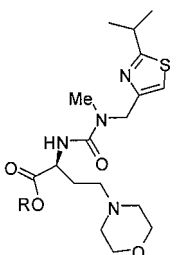


[0157]

[0158] (여기서 R은 (C₁-C₈)알킬임), 또는 그의 염을 제공하는 단계,

[0159] b) 상기 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 염을 모폴린으로 처리해서 하기 화학식 XIV의 에스테르:

[0160] <화학식 XIV>



[0161]

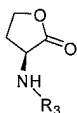
[0162] 또는 그의 염을 제공하는 단계 및,

[0163] c) 상기 화학식 XIV의 에스테르를 가수분해시켜서 상기 화학식 X의 염을 제공하는 단계.

[0164] 또 다른 실시양태에서, 방법 A는 하기에 의해서 화학식 XII의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계를 더욱 포함할 수 있다:

[0165] a) L-메티오닌을 알킬화제로 처리하고, 선택적으로, 생성된 아민을 보호해서 하기 화학식 XI의 아민:

[0166] <화학식 XI>

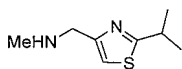


[0167]

[0168] (여기서 R₃은 H 또는 보호기임), 또는 그의 염을 제공하는 단계 및

[0169] b) 상기 화학식 XI의 아민 또는 그의 염을 하기 화학식 XIX의 화합물:

[0170] <화학식 XIX>



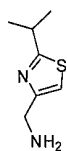
[0171]

[0172] 또는 그의 염으로 처리해서 상기 화학식 XII의 화합물 또는 그의 염을 제공하는 단계.

[0173] 또 다른 실시양태에서, 방법 A는 하기에 의해서 화학식 XII의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계를 더욱 포함할 수 있다:

[0174] a) 하기 화학식 XV의 화합물:

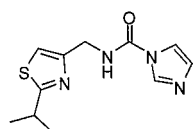
[0175] <화학식 XV>



[0176]

[0177] 또는 그의 염을 염기 존재 하에서 카르보닐디이미다졸로 처리해서 하기 화학식 XVI의 화합물:

[0178] <화학식 XVI>

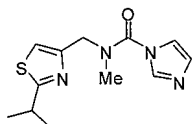


[0179]

[0180] 또는 그의 염을 제공하는 단계,

[0181] b) 상기 화학식 XVI의 화합물 또는 그의 염을 염기 존재 하에서 적절한 메틸화제로 처리해서 하기 화학식 XVII의 화합물:

[0182] <화학식 XVII>

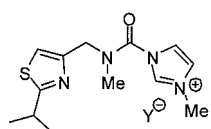


[0183]

[0184] 또는 그의 염을 제공하는 단계,

[0185] c) 상기 화학식 XVII의 화합물 또는 그의 염을 메틸화시켜서 하기 화학식 XVIII의 염을 제공하는 단계:

[0186] <화학식 XVIII>

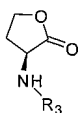


[0187]

[0188] (여기서 Y^- 는 적절한 상대이온임), 및

[0189] d) 상기 화학식 XVIII의 염을 하기 화학식 XI의 아민:

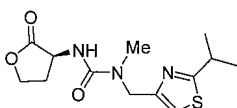
[0190] <화학식 XI>



[0191]

[0192] (여기서 R_3 은 H 또는 보호기임), 또는 그의 염으로 적절한 염기와 함께 처리하고, R_3 이 보호기인 경우에는 탈보호해서 R_3 을 제거해서, 상기 화학식 XII의 화합물 또는 그의 염을 제공하는 단계.

[0193] <화학식 XII>



[0194]

[0195] 또한 본 발명은 여기에서 설명한 신규한 합성 중간체들을 제공할 뿐만 아니라 그 중간체들을 제조하기 위한 방

법들을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0196] 발명의 상세한 설명

[0197] 본원에서 사용되는 바, 알킬, 알콕시 등은 직쇄 및 측쇄기 모두를 의미한다. 하지만 프로필 등의 개별적인 라디칼을 지칭하는 경우 직쇄 라디칼 만을 의미하게 되며, 이소프로필 등의 측쇄 이성질체는 특별히 가리키게 된다. 할로알킬은 하나 이상(예, 1, 2, 3, 4, 등)의 할로기로 치환된 알킬기를 의미한다. 아릴은 최소한 하나의 고리가 방향족인 고리 원소 약 9 내지 10개를 가진 페닐 라디칼 또는 오르쏘-융합 바이사이클릭 탄소환 라디칼을 의미한다.

[0198] 라디칼, 치환체 및 범위에 대해 아래에 나열한 특정 값들은, 단지 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며, 상기 라디칼 및 치환체에 대한 다른 정의 값들 또는 정의된 범위 이내에서의 다른 값들을 배제하는 것이 아니다.

[0199] 구체적으로, (C₁-C₈)알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 펜틸, 3-펜틸, 헥실, 헵틸, 또는 옥틸일 수 있고, (C₁-C₈)알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, 펜톡시, 헥실옥시, 헵틸옥시, 또는 옥틸옥시일 수 있고, 할로(C₁-C₈)알킬은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸일 수 있고, 아릴-(C₁-C₈)알콕시는 벤질옥시일 수 있고, 아릴은 페닐, 인데닐(indenyl), 또는 나프틸일 수 있다.

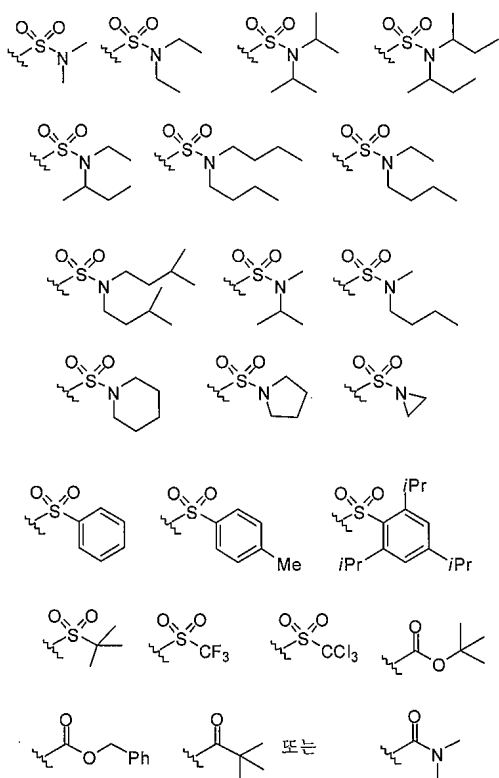
[0200] R₁에 대한 특정 값은 N,N-이치환 아미노술포닐기이다.

[0201] R₁에 대한 또 다른 특정 값은 N,N-디알킬 아미노술포닐기이다.

[0202] R₁에 대한 또 다른 특정 값은 -S(=O)₂NR_aR_b, -S(=O)₂R_c, -C(=O)R_c, 또는 -C(=O)NR_aR_b이며, 여기서 각각의 R_a 및 R_b는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 3원 또는 4원 포화 고리 또는 5원, 6원, 또는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리(예, 아지리딘, 아제티딘, 피페리딘, 모폴린, 티오모폴린, 피롤리딘, 호모피페라진, 호모피페리딘 또는 피페라진)를 형성하고, R_c는 아릴, (C₁-C₈)알킬, 할로(C₁-C₈)알킬 (C₁-C₈)알콕시, 또는 아릴-(C₁-C₈)알콕시이며, 여기서 임의의 아릴은 선택적으로 하나 이상의 (C₁-C₈)알킬로 치환될 수 있다. 본 발명의 하나의 실시양태에서 R₁은 tert-부틸술포닐이 아니다(예, 화학식 V의 화합물 경우).

[0203] R₁에 대한 또 다른 특정 값은 -S(=O)₂NR_aR_b이며, 여기서 각각의 R_a 및 R_b는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 3원 또는 4원 포화 고리 또는 5원, 6원, 또는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리(예, 아지리딘, 아제티딘, 피페리딘, 모폴린, 티오모폴린, 피롤리딘, 호모피페라진, 호모피페리딘 또는 피페라진)를 형성한다.

[0204] R₁에 대한 또 다른 특정 값은 다음과 같다:



[0205]

[0206] R₁에 대한 또 다른 특정 값은 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 이다.

[0207] R₁에 대한 또 다른 특정 값은 벤질옥시카르보닐이다.

[0208] R₂에 대한 또 다른 특정 값은 *N,N*-이치환 아미노술포닐기이다.

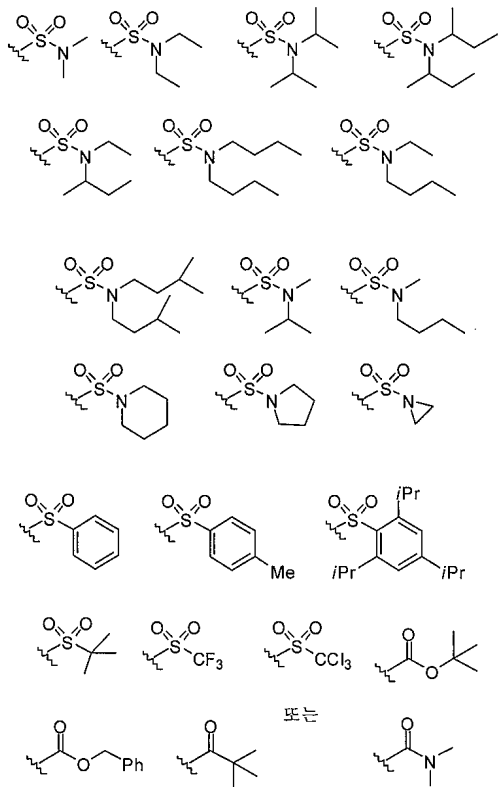
[0209] R₂에 대한 또 다른 특정 값은 *N,N*-디알킬 아미노술포닐기이다.

[0210] R₂에 대한 또 다른 특정 값은 $-S(=O)_2NR_aR_b$, $-S(=O)_2R_c$, $-C(=O)R_c$, 또는 $-C(=O)NR_aR_b$ 이며, 여기서 각각의 R_a 및 R_b는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b는 이들이 결합된 질소와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 3원 또는 4원 포화 고리 또는 5원, 6원, 또는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리(예, 아지리딘, 아제티딘, 피페리딘, 모폴린, 티오모폴린, 피롤리딘, 호모피페라진, 호모피페리딘 또는 피페라진)를 형성하고, R_c는 아릴, (C₁-C₈)알킬, 할로(C₁-C₈)알킬 (C₁-C₈)알콕시, 또는 아릴-(C₁-C₈)알콕시이며, 여기서 임의의 아릴은 선택적으로 하나 이상의 (C₁-C₈)알킬로 치환될 수 있다.

[0211] R₂에 대한 또 다른 특정 값은 $-S(=O)_2NR_dR_e$ 이며, 여기서 각각의 R_d 및 R_e는 독립적으로 (C₁-C₈)알킬이고, 또는 R_d 및 R_e는 이들이 결합된 질소와 함께, 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 3원 또는 4원 포화 고리 또는 5원, 6원, 또는 7원 포화 또는 부분 불포화 고리(예, 아지리딘, 아제티딘, 피페리딘, 모폴린, 티오모폴린, 피롤리딘, 호모피페라진, 호모피페리딘 또는 피페라진)를 형성한다.

[0212] R₂에 대한 또 다른 특정 값은 4-메틸페닐-술포닐, 메틸술포닐, 트리플루오로메틸술포닐 등의 이탈기이다.

[0213] R_2 에 대한 또 다른 특정 값은 다음과 같다.

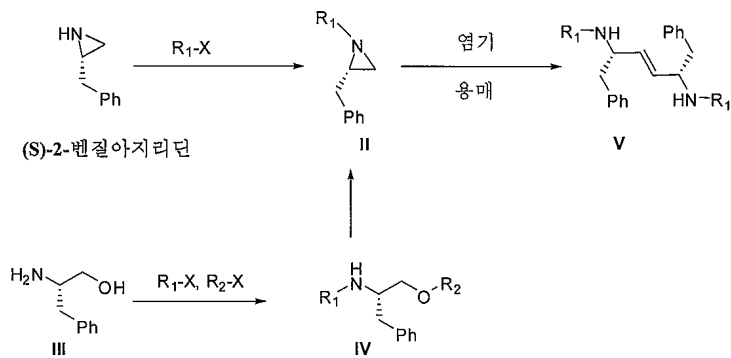


[0214]

[0215] R^3 에 대한 특정 값은 H이다.

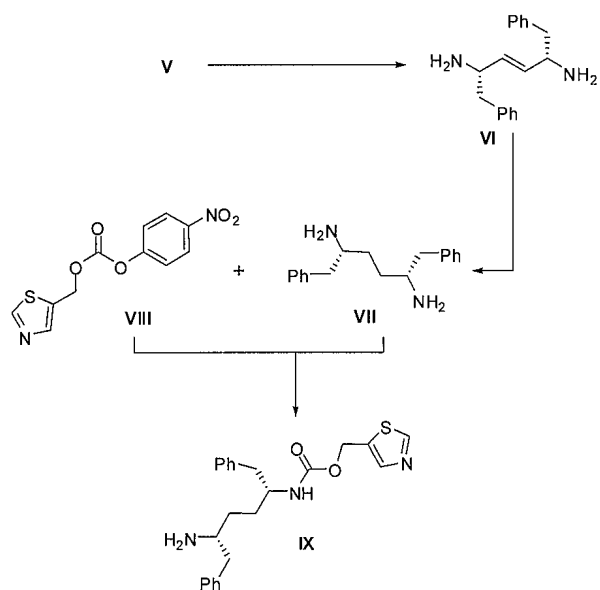
[0216] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 하기 반응식 1-4에 설명된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0217] 반응식 1



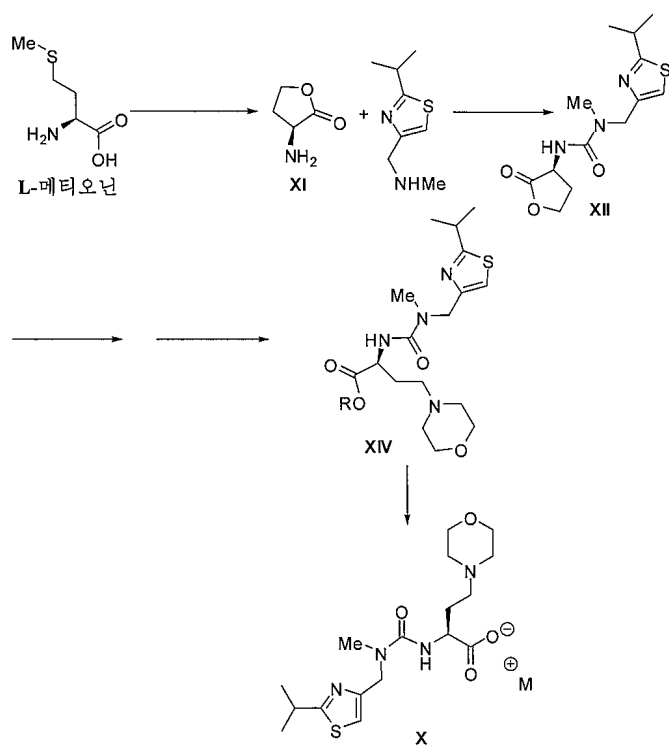
[0218]

[0220] 반응식 2



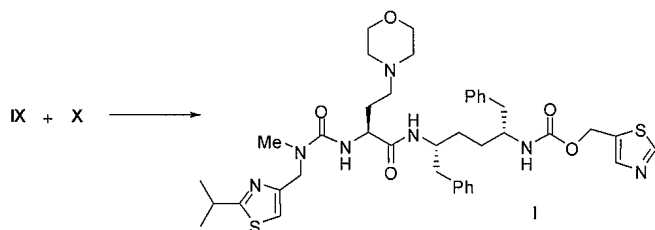
[0221]

[0223] 반응식 3



[0224]

[0226] 반응식 4



[0227]

[0229] 화학식 IV의 화합물의 제조

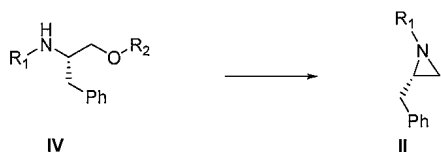


[0230]

[0231] 화학식 III의 화합물은 표준 조건들 하에서 임의의 적절한 보호기(R_1 및 R_2 , 이들은 동일할 수도 상이할 수도 있음)로 보호될 수 있어서, 대응하는 화학식 IV의 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들면, 반응(들)은 염기 존재 하에서 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적절한 용매로는, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란 및 2-메틸테트라하이드로푸란 등의 비양성자성 용매 뿐만 아니라, 기타 비양성자성 유기 용매, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 적절한 염기로는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 및 N-메틸 모폴린 등의 트리알킬아민 뿐만 아니라, 수소화나트륨 등의 수소화물 염기가 포함된다. 반응은 편의상 약 -20°C 내지 40°C 범위 온도에서 수행 가능하다.

[0232] 적절한 보호기로는 *tert*-부틸술포닐(Bus)기, *N,N*-디이소프로필술파모일 등의 *N,N*-디알킬술파모일기, *N*-아지리디닐술파모일 및 *N*-헤테로사이클(피롤리딘 또는 피페리딘 등) 함유 기타 술파모일기 뿐만 아니라, *N*-에틸 및 *N*-메틸술파모일기 및 기타 혼합된 *N*-알킬술파모일기가 포함된다.

[0233] 화학식 II의 화합물의 제조



[0234]

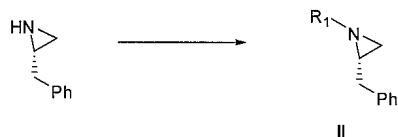
[0235] 화학식 II의 화합물은 적절한 용매에서 염기 처리에 의해서 화학식 IV의 화합물로부터 제조될 수 있다. 적절한 염기에는 수소화나트륨 및 수소화칼륨 등의 금속 수소화물, 리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리다이드, 나트륨 *tert*-부톡사이드 또는 리튬 *tert*-부톡사이드 등의 알콕사이드류, 리튬 헥사메틸디실라자이드 등의 헥사메틸디실라자이드류, 및 탄산 칼륨 또는 탄산 세슘 등의 탄산염 염기가 포함된다.

[0236] 적절한 용매로는, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 및 2-메틸테트라하이드로푸란 등의 비양성자성 용매 뿐만 아니라, 기타 비양성자성 유기 용매, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 반응은 편의상 약 0°C 내지 22°C 범위 온도에서 수행 가능하다.

[0237] 적정 R_1 기로는 *tert*-부틸술포닐(Bus)기, *N,N*-디이소프로필술파모일 등의 *N,N*-디알킬술파모일기, *N*-아지리디닐술파모일 및 *N*-헤테로사이클(피롤리딘 또는 피페리딘 등) 함유 기타 술파모일기 뿐만 아니라, *N*-에틸 및 *N*-메틸술파모일기 및 기타 혼합된 *N*-알킬술파모일기가 포함된다.

[0238] 생성된 화학식 II의 화합물은 적절한 용매 또는 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 정제될 수 있다. 예를 들면, 에테르 유사(ethereal) 용매와 비극성 용매의 조합, 예를 들어 이소프로필 에테르/헵탄, 이뿐 아니라 *tert*-부틸 메틸 에테르 등의 순수 에테르 유사 용매의 농축액으로부터 결정화가 수행될 수 있다.

[0239] 또 다른 화학식 II의 화합물의 제조

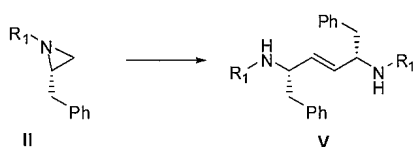


[0240]

[0241] 출발물질인 아지리딘(aziridine)은 임의의 적절한 보호기 (R_1)에 의해 보호될 수 있는데, 예를 들면 표준 조건들 하에서 R_1 -X 화합물(여기서 X는 이탈기임) 처리로 보호되어서, 대응하는 화학식 II의 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들면, 이 반응은 적절한 용매에서 염기 존재 하에서 수행 가능하다. 적절한 용매로는 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 에틸 에테르, *tert*-부틸 메틸 에테르, 테트라하이드로피란(tetrahydropyran), 1,4-디옥산, 1,2-디클로로에탄 및 이들의 혼합물 등의 비양성자성 용매가 포함된다. 적절한 염기에는 트리에틸아민, *N*-메틸 모폴린, 퀴누클리딘(quinuclidine), *N*-메틸피페리딘, *N,N*-디이소프로필에틸아민, 및 *N*-메틸 피롤리딘 등의 트리알킬아민, 뿐만 아니라 기타 탄산칼륨 및 중탄산나트륨 등의 비친핵성 약(weak)염기가 포함된다. 반응은 편의상 약 -10°C 내지 40°C 범위 온도에서 수행 가능하다.

[0242] 생성된 화학식 II의 화합물은 적절한 용매 또는 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 정제될 수 있다. 예를 들면 에틸 에테르, *n*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 1,2-디메톡시에탄, 헥산, *tert*-부틸 메틸 에테르, 헵탄, 펜탄, 사이클로헥산, 톨루엔 등의 에테르 유사 및 비극성 용매의 조합이 사용될 수 있다.

[0243] 화학식 V의 화합물 제조



[0244]

[0245] 출발물질인 아지리딘은 적절한 용매에서 비친핵성 아마이드 염기로 처리해서 이합체화될 수 있다. 적절한 용매에는 에틸 에테르, *tert*-부틸 메틸 에테르, *n*-부틸 에테르, 테트라하이드로피란, 및 테트라하이드로푸란 등의 에테르 뿐만 아니라, 헥산 및 헵탄 등의 탄화수소, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 적절한 비친핵성 아마이드 염기에는 리튬 디이소프로필아마이드, 리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리다이드, 리튬 헥사메틸디실라자이드, 나트륨 헥사메틸디실라자이드, 칼륨 헥사메틸디실라자이드, 리튬 디-*t*-부틸아마이드, 및 리튬 이소프로필사이클로헥실아마이드가 포함된다. 반응은 편의상 약 -78°C 내지 22°C 범위 온도에서 수행 가능하다.

[0246] 생성된 화학식 V의 화합물은 적절한 용매 또는 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 정제될 수 있다. 예를 들면 에틸 에테르, *n*-부틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 1,2-디메톡시에탄, 및 *tert*-부틸 메틸 에테르 등의 에테르 유사 및 비극성 용매의 조합이 사용될 수 있다.

[0247] 화학식 VI의 화합물 제조:



[0248]

[0249] 출발물질인 화학식 V의 화합물은 표준 조건들 하에서 탈보호되어서 대응하는 화학식 VI의 화합물을 제공할 수 있다. 이 반응은 아민, 예를 들면, 에탄올아민 등의 모노아민, 1,3-디아미노프로판, 에틸렌디아민, 1,2-디아미노사이클로헥산, 1,2-페닐렌디아민, 푸트레신(putrescine), 또는 카다베린(cadaverine) 등의 디아민, 또는 디에틸렌트리아민, 트리에틸렌트리아민, 또는 폴리에틸렌아민 등의 폴리아민을 포함하는 용매에서 수행 가능하다. 상기 용매로는 톨루엔, 아니솔 등, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수도 있다. 이 반응은 편의상 약 100°C 내지 약 140°C 범위 온도에서 수행 가능하다.

[0250] 화학식 VII의 화합물을 제공하기 위한 수소첨가

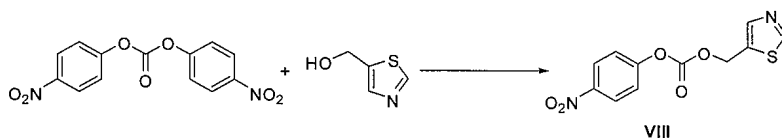


[0251]

[0252] 출발물질 알켄 VI는 표준 조건들 하에서 수소첨가될 수 있다. 예를 들면 수소첨가는 알코올성 용매에서 촉매 함유 금속을 이용해서 수행될 수 있다. 적절한 용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, *n*-프로판올, 부탄올, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 디옥산, 및 아니솔, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 적절한 촉매로는 탄소 상 팔라듐, 탄소 상 플래티늄, 라니 니켈(Raney nickel), 윌킨슨 촉매(Wilkinson's catalyst), 및 수산화 팔라듐(palladium hydroxide)이 있다. 이 반응은 편의상 대략 주위 압력 내지 약 60 psi 범위의 압력에서 수행 가능하다.

[0253] 상기 화학식 VII의 화합물은 편의상 유기 용매 중에서 산 처리에 의해 분리되어, 이에 대응하는 염을 제공할 수 있다. 적절한 산으로는 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 및 황산이 있다. 적절한 용매에는 디클로로메탄, 에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, *tert*-부틸 메틸 에테르, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, 톨루엔, 및 아니솔, 및 이들의 혼합물이 있다. 상기 염으로의 전환반응은 편의상 약 -10℃ 내지 약 40℃ 범위 온도에서 수행 가능하다.

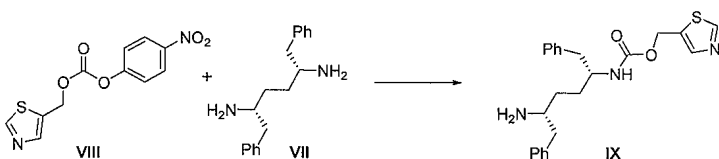
[0254] 화학식 VIII의 화합물 제조:



[0255]

[0256] 혼합된 탄산염인 화학식 VIII은 5-하이드록시메틸티아졸을 염기 존재 하에서 적절한 탄산염이나, 카르보닐 탄소 에 인접한 이탈기를 갖는 동급 탄산염, 예를 들면 포스젠(phosgene)으로 처리해서 제조될 수 있다. 예를 들면, 적절한 탄산염으로는 비스-(4-니트로페닐)카보네이트 및 디숙신이미딜 카보네이트가 있다. 이 반응은 편의상 적절한 비양성자성 유기 용매, 예를 들면 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 1,2-디클로로에탄, 또는 디에틸에테르, 또는 이들의 혼합물에서 수행될 수 있다. 적절한 염기로는 트리알킬아민 염기, 예를 들면 디이소프로필에틸아민, *N*-메틸 모폴린, 및 트리에틸아민이 있다.

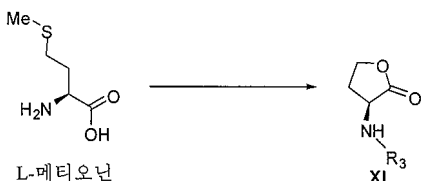
[0257] 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염의 제조



[0258]

[0259] 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염은 적절한 용매 중에서 적절한 염기의 존재 하에서 화학식 VIII의 탄산염 또는 그의 염으로 처리함에 의해서 화학식 VII의 화합물 또는 그의 염으로부터 제조될 수 있다. 적절한 염기에는 탄산염 염기(예, 탄산 칼륨) 및 트리알킬아민(예, 디이소프로필에틸아민, 또는 *N*-메틸 모폴린)이 있다. 적절한 용매에는 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 1,2-디클로로에탄, 이소프로필아세테이트, 및 디에틸에테르, 및 이들의 혼합물이 있다.

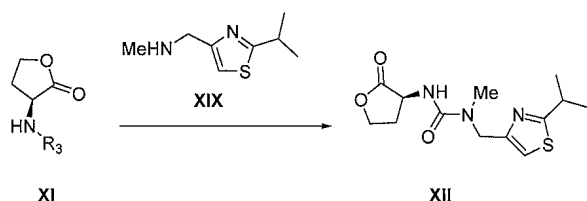
[0260] 화학식 XI의 화합물의 제조:



[0261]

[0262] 화학식 XI의 화합물(여기서 R₃은 H임) 또는 그의 염은 L-메티오닌을 물과 아세트산 존재 하에서 알킬화제로 처리하는 것에 의해서 제조될 수 있다. 적절한 알킬화제에는 알킬 브롬화물(브로모아세트산), 알킬 요오드화물, 알킬 염화물 및 디메틸 황산염이 있다. 반응은 편의상 알코올(예, 이소프로판올), 물, 및 아세트산을 포함하는 용매에서 수행될 수 있다. 반응은 약 22℃ 내지 약 90℃의 온도에서 수행 가능하다. 화학식 XI의 화합물(여기서 R₃는 보호기(예, 카바메이트, 아마이드 또는 벤질 보호기)임) 또는 그의 염은 상기 화학식 XI의 화합물(여기서 R₃은 보호기임) 또는 그의 염을 제공하도록 대응하는 화학식 XI의 화합물(여기서 R₃은 수소임)을 보호해서 제조할 수 있다.

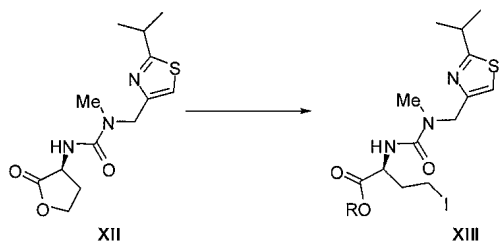
[0263] 화학식 XII의 화합물 제조:



[0264]

[0265] 화학식 XII의 화합물은 적절한 염기 및 카르보닐 공급원, 예를 들면 CDI 존재 하에서 약 0℃ 내지 약 30℃의 온도에서 비양성자성 용매에서, 화학식 XI의 화합물(여기서 R₃은 H 또는 보호기(예, 카바메이트, 아마이드 또는 벤질 보호기)임), 또는 그의 염을 화학식 XIX의 화합물 또는 그의 염으로 처리함으로써 제조될 수 있다. R₃이 보호기일 때에는, 후속적으로 그것을 제거하여 상기 화학식 XII의 화합물 또는 그의 염을 제공할 수 있다. 적절한 염기에는 금속 수소화물(예, 수소화나트륨), 및 트리알킬아민(예, 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, *N*-메틸 모폴린 또는 DBU)이 있다. 적절한 비양성자성 용매에는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 및 디클로로메탄, 및 이들의 혼합물이 있다.

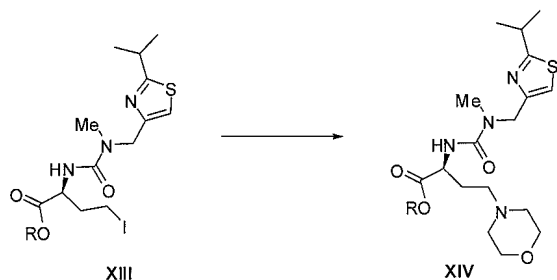
[0266] 화학식 XIII의 화합물 제조:



[0267]

[0268] 화학식 XIII의 화합물은 화학식 XII의 화합물 또는 그의 염을 적절한 요오드화물 공급원(예, 트리메틸실릴 요오드화물, 수소 요오드화물, 또는 나트륨 요오드화물 및 트리메틸실릴 염화물)로 비양성자성 용매에서 알코올 ROH 존재 하에서 처리해서 상기 화학식 XIII의 화합물(여기서 R은 (C₁-C₈)알킬임)을 제공함으로써 제조될 수 있다. 적절한 비양성자성 용매에는 테트라하이드로푸란, 2-메틸테트라하이드로푸란, 디클로로메탄 및 아세토니트릴 및 이들의 혼합물이 있다. 반응은 일반적으로 약 0℃ 내지 약 22℃의 온도에서 수행 가능하다.

[0269] 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 염의 제조:

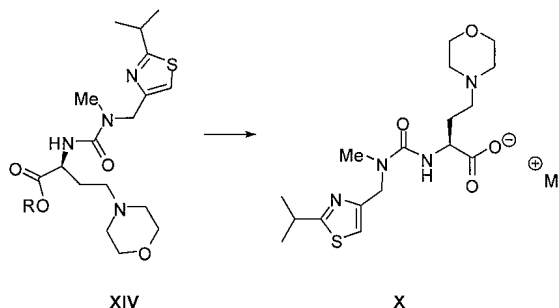


[0270]

[0271] 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 염은 화학식 XIII의 화합물(여기서 R은 (C₁-C₈)알킬임)을 모폴린으로 처리해서 상기 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 염을 제공함으로써 제조될 수 있다. 생성된 화학식 XIV의 화합물은 유기

용매에서 산(예, 옥살산, 시트르산, 또는 푸마르산 등의 유기산 또는 무기산)으로 처리함에 의해서 이에 대응하는 염으로 전환될 수 있다. 적절한 용매에는 *tert*-부틸 메틸 에테르, 메틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 헵탄, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트 및 알코올 및 이들의 혼합물이 있다. 상기 염 형성은 일반적으로 약 22℃ 내지 약 60℃의 온도에서 수행 가능하다.

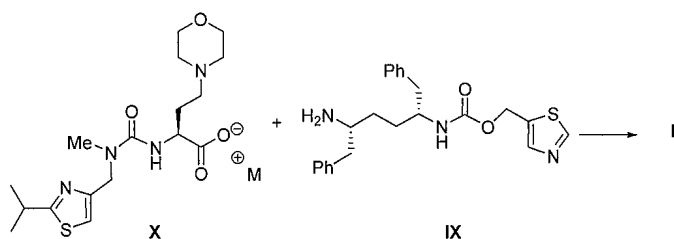
[0272] 화학식 X의 화합물 제조:



[0273]

[0274] 화학식 X의 화합물(여기서 M^+ 은 상대이온임), 또는 그의 염은, 화학식 XIV의 에스테르(여기서 R은 (C_1 - C_8)알킬임) 또는 그의 염을 표준 조건들 하에서 가수분해시켜서 제조 가능하다. 예를 들면, 가수분해는 수성 용매(예, 물 및 디클로로메탄)에서 염기(예, 수산화 칼륨 또는 수산화 리튬) 존재 하에서 약 -10℃ 내지 약 28℃의 온도에서 수행 가능하다.

[0275] 화학식 I의 화합물 제조:



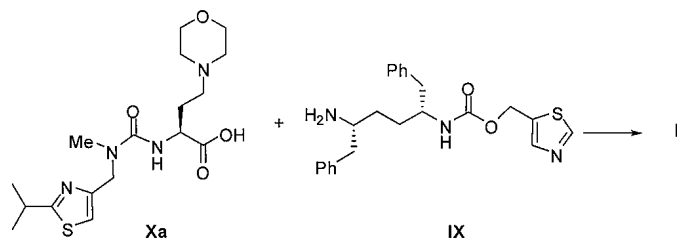
[0276]

[0277] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 화학식 X의 산염(여기서 M^+ 는 상대이온임)을 화학식 IX의 아민과 커플링시켜서 이에 대응하는 아마이드를 형성시켜서 제조할 수 있다. 이 아마이드 형성 반응은 표준 조건들 하에서 수행 가능하다. 예를 들면, 적절한 유기 용매(예, 디클로로메탄)에서 적절한 커플링제(예, EDC·HCl 및 HOBt) 존재 하에서 수행 가능하다. 기타 적절한 아마이드 커플링제 및 조건들은 당 기술분야에 공지되어 있다. 이 반응은 일반적으로 약 -30℃ 내지 약 20℃의 온도에서 수행 가능하다.

[0278] 디클로로메탄 또는 톨루엔 또는 이들의 혼합물에서 수행되는 경우, 국제특허출원 공개번호 WO 2008/103949의 254 페이지에서 설명하는 테트라하이드로푸란에서의 커플링에 비해서, 본 커플링 반응은 뜻밖에 개선된 결과를 제공한다. 이에 따라, 하나의 실시양태에서, 본 발명은 디클로로메탄 또는 톨루엔 또는 이들의 혼합물에서 화학식 X의 산 염을 화학식 IX의 아민 또는 그의 염과 커플링시키는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물 제조 공정을 제공한다. 이 반응은 편의상 커플링제(예, EDC·HCl 및 HOBt) 존재 하에서 약 -30℃ 내지 약 20℃의 온도에서 수행 가능하다.

[0279] 생성된 화학식 I의 화합물은 표준 기법들을 이용해서 분리 가능하다. 상기 화학식 I의 화합물은 국제특허출원 공개번호 WO 2009/135179에서 설명하는 것처럼 고체 지지 물질을 이용해서 분리 가능하다.

[0280] 화학식 I의 화합물의 또 다른 제조:



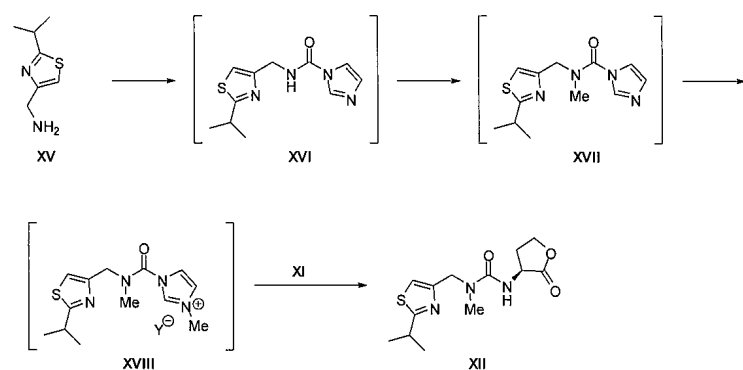
[0281]

[0282] 화학식 I의 화합물 또는 그의 염은 화학식 Xa의 산 또는 그의 염을 화학식 IX의 아민 또는 그의 염과 커플링시켜서 대응하는 아마이드를 형성시키는 것에 의해서 제조 가능하다. 이 아마이드 형성 반응은 표준 조건들 하에서 수행 가능하다. 예를 들면, 적절한 유기 용매(예, 디클로로메탄)에서 적절한 커플링제(예, EDC·HCl 및 HOBT) 존재 하에서 수행 가능하다. 기타 적절한 아마이드 커플링제 및 조건들은 당 기술분야에 공지되어 있다. 이 반응은 일반적으로 약 -30℃ 내지 약 20℃의 온도에서 수행 가능하다.

[0283] 화학식 XII의 화합물의 또 다른 제조

[0284] 상기 반응식 III에서 보여진 화학식 XII의 화합물은 하기 반응식 V에서 설명되는 것처럼 제조될 수도 있다.

[0285] 반응식 V



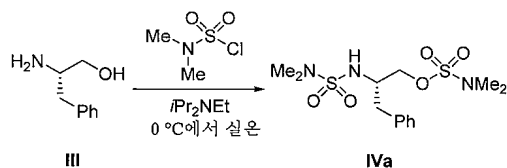
[0286]

[0287] 화학식 XII의 화합물의 제조

[0288] 화학식 XV의 아민 또는 그의 염은 적절한 염기(예, 트리알킬아민, 예를 들면 트리에틸아민, N-메틸 모폴린, 디이소프로필에틸아민, 또는 DBU, 수소화물 염기, 예를 들면 수소화나트륨, 또는 아마이드 염기, 예를 들면 LiHMDS) 존재 하에서 비양성자성 용매(예, 테트라하이드로푸란, 또는 2-메틸테트라하이드로푸란) 중에서 카르보닐디이미다졸로 처리해서, 화학식 XVI의 우레아를 제공할 수 있다. 상기 화학식 XVI의 우레아를 염기 존재 하에서 비양성자성 용매 중에서 적절한 메틸화제(예, 메틸 요오드화물)로 알킬화하면 화학식 XVII의 화합물이 제공된다. 적절한 메틸화제(예, 메틸 요오드화물)로 추가 알킬화하면 화학식 XVIII의 염이 제공된다. 상기 화학식 XVIII의 염을 적절한 비양성자성 용매(예, 테트라하이드로푸란, 또는 2-메틸테트라하이드로푸란) 중에서 적절한 염기(예, 트리알킬아민, 예를 들면 트리에틸아민, N-메틸 모폴린, 디이소프로필에틸아민, 또는 DBU)의 존재 하에서 화학식 XI의 N-비보호 아미노 γ-락톤 또는 이에 대응하는 N-보호 아미노 γ-락톤(예, 카바메이트, 아마이드 또는 벤질아민)으로 처리함으로써 화학식 XII의 화합물이 제공된다. 만약 N-보호 아미노 γ-락톤이 전술한 단계(즉, R₃이 보호기임)에서 활용된다면, 생성된 보호된 생성물은 탈보호되어서 화학식 XII의 화합물을 제공할 수 있다.

[0289] 이하 본 발명을 다음과 같은 비한정적인 실시예로 설명할 것이다.

[0290] 실시예 1. 보호된 (L)-페닐알라닌을 IVa의 제조:

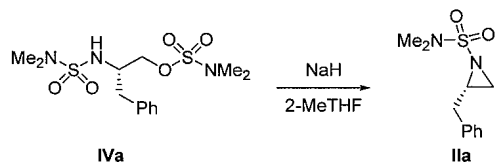


[0291]

[0292] L-페닐알라닌을 III(5.0 g)을 디클로로메탄(150 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 0℃까지 냉각시키고, 디이소프로필에틸아민(21.4 g)을 반응 혼합물에 충전시킨 후, N,N-디메틸술폰과모일 클로라이드(10 g)를 충전시켰다. 반응물을 실온까지 가온시키고, 교반하였다. 20 시간 후, 반응물을 포화 수성 염화 암모늄(100 mL) 및 물(50 mL)로 켄칭시켰다(quenched). 그 다음, 층들을 분리시키고, 유기 상을 1 M HCl(2 x 10배 부피) 및 물(2 x 50 mL)로 세척하였다. 그 다음, 유기물들을 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 고체들을 여과시키고, 리커(liquor)를 진공 하에서 농축시켜서 97%의 화합물 IVa를 황색-주황색 오일로서 수득하였다. 그 다음, 화합물 IVa를 전형적으로 추가 정제없이 사용하였다.

[0293]

[0294] 실시예 2. (S)-2-벤질-N,N-디메틸아지리딘-1-설폰아마이드 IIa의 제조

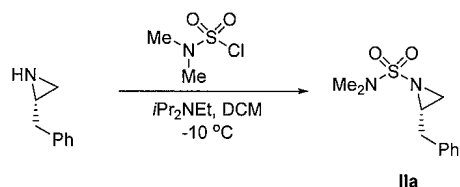


[0295]

[0296] 보호된 아미노 알코올 IVa (10 g)를 2-MeTHF (300 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 그 다음, 수소화 나트륨(2.0 g)을 적가하였다. 그 다음, 반응물을 실온까지 가온시키고, 교반하였다. 4.5 시간 후, 반응물을 0℃까지 냉각시키고, 포화 염화 암모늄 수용액(150 mL) 및 물(100 mL)로 켄칭시켰다. 층들을 분리시키고, 유기 층을 1M HCl(150 mL) 및 이어서 포화 수성 NaCl(150 mL)로 세척하였다. 유기물들을 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 고체들을 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 100% 디클로로메탄을 사용하여 용출시키는 칼럼 크로마토그래피, 또는 MTBE/헥산으로부터의 재결정화에 의해 추가 정제를 실시할 수 있으며, 궁극적으로 64%의 화합물 IIa이 백색 고체로서 수득되었다.

[0297]

[0298] 실시예 3. (S)-2-벤질-N,N-디메틸아지리딘-1-설폰아마이드 IIa의 대안적 제조:



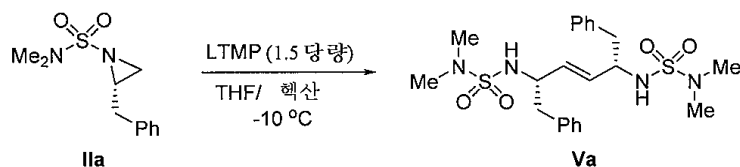
[0299]

[0300] 디클로로메탄(100 mL) 중의 (S)-2-벤질아지리딘(100 g, 0.751 몰)과 N,N-디메틸술폰과모일 클로라이드(84.5 mL, 0.787 몰)의 냉각된(-10℃) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(131 mL, 0.751 몰)을 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 -10℃에서 최소 16 시간 동안 교반하였다. 이 기간 후, 시트르산의 0.5M 용액(500 mL)을 첨가하고, 상들을 분리시켰다. 그 다음, 유기 상을 1.0 M 중탄산 나트륨 용액(500 mL)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 상을 tert-부틸 메틸 에테르(500 mL) 중에 용매 교환시켰다. 그 다음, 용액을 0℃까지 냉각시키고, 헵탄(100 mL)을 2 시간에 걸쳐 적가하였다. 그 다음, 혼합물을 2 시간 더 0℃에서 숙성시킨 후, 냉각시켜서(-10℃), 화합물 IIa를 백색 결정성 고체로서 침전시켰다(27.8 g, 77%). TLC 시험: R_f: 0.53 (SiO₂; 1:1 헵탄:에틸 아세테이

트, KMnO_4).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20-7.29 (m, 5H), 2.94 (dd, $J = 14, 5$ Hz, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 14, 7$ Hz, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.56 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 137.4, 129.3, 128.9, 127.2, 40.6, 38.3, 38.1, 33.0.

실시예 4. 보호된 디아민 **Va**의 제조:

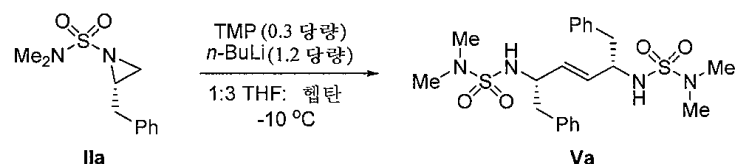


테트라하이드로푸란(14 mL) 중의 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(5.5 mL)의 냉각된(0°C) 용액에 *n*-부틸리튬(헥산 중 10M, 3.1 mL)을 첨가하였다. 생성된 흐린 황색 용액을 22°C 까지 가온시키고, 20분 동안 상기 온도에서 교반하였다.

테트라하이드로푸란(7 mL) 중의 IIa(5.0 g)의 냉각된(-10°C) 흐린 용액에 주사기 펌프에 의해 미리 형성된 리튬 테트라메틸피페리다이드(LTMP)를 적가하였다(첨가 속도: 40 mL/시, LTMP 온도: 22°C). 첨가 도중, 반응물은 점진적으로 보라색-갈색 용액으로 변한다. 그 다음, 반응물을 45 분에 걸쳐 0°C 까지 서서히 가온시켰다. 그 다음, 시트르산의 10%(w/v) 용액(15 mL)을 차가운 반응물에 첨가하고, 생성된 밝은 황색 용액을 격렬하게 0°C 에서 수분 동안 교반하였다. 그 다음, 2상(biphasic) 혼합물을 에틸 아세테이트(75 mL)로 희석시키고, 상들을 분리시켰다. 유기 상을 10%(w/v) 시트르산(1 x 15 mL), 포화 중탄산 나트륨(2 x 15 mL) 및 염수(1 x 15 mL)로 세척하였다. 후속적으로, 유기 상을 황산 나트륨 상에 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜서 밝은 황색 고체를 수득하였다. 조질의(crude) 혼합물을 고온의 *t*-부틸 메틸 에테르 중에 현탁시키고, -16°C 까지 냉각시키고, 여과시켜서 Va를 백색 분말로서 수득하였다(3.2 g, 64%).

Tlc 시험: R_f : 0.32(SiO_2 , 1:1 헵탄:에틸 아세테이트, KMnO_4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.35(m, 10H), 5.59(s, 2H), 3.95-4.10(m, 4H), 2.80(ddd, $J = 22, 13, 6$ Hz, 4H), 2.59 (s, 12H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 136.7, 132.0, 129.9, 128.9, 127.2, 57.0, 42.4, 38.1.

실시예 5. 보호된 디아민 **Va**의 대안적 제조:

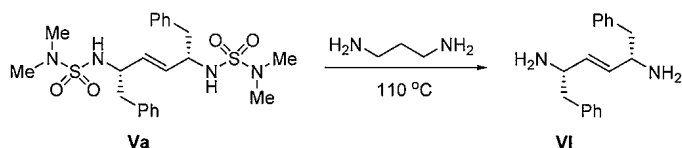


1:3 테트라하이드로푸란:헵탄 (30 mL) 중의 IIa(10.0 g)와 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(2.1 mL)의 냉각된(-10°C) 슬러리에 3 시간에 걸쳐 서서히 *n*-부틸리튬(헥산 중 2.6M, 19 mL)을 첨가하였다. 첨가 도중, 반응물은 점진적으로 보라색-갈색 용액으로 전환되며, 완료시, 생성물을 20 분 더 상기 온도에서 교반하였다.

그 다음, 빙초산(4.0 mL)을 차가운 반응물에 첨가하고, 생성된 밝은 황색 현탁액을 격렬하게 5°C 에서 수분 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 여과시키고, 고체 물질을 3:1 *t*-부틸 메틸 에테르 : 헵탄(2 x 30 mL), 물(3 x 30 mL)로 세척하고, 다시 3:1 *t*-부틸 메틸 에테르 : 헵탄(2 x 30 mL)으로 세척하였다. 그 다음, 젖은 케이크를 완전히 건조시켜서 Va를 백색 분말로서 수득하였다(7.22 g, 72%).

Tlc 시험: R_f : 0.32 (SiO_2 , 1:1 헵탄:에틸 아세테이트, KMnO_4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.35 (m, 10H), 5.59 (s, 2H), 3.95-4.10 (m, 4H), 2.80 (ddd, $J = 22, 13, 6$ Hz, 4H), 2.59 (s, 12H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 136.7, 132.0, 129.9, 128.9, 127.2, 57.0, 42.4, 38.1.

실시예 6. 불포화 디아민 **VI**의 제조:



[0314]

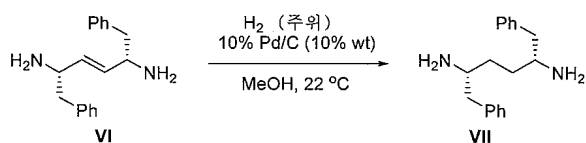
[0315]

1,3-디아미노프로판 (4 mL) 중의 보호된 디아민 Va(2.0 g)의 용액을 110℃까지 가열하고, 상기 온도에서 90 분 동안 교반하였다. 황색 용액을 22℃까지 냉각시킨 후, 물(16 mL)을 첨가한 후, 디클로로메탄(20 mL)을 첨가하였다. 상들을 분리시키고, 수성 상을 디클로로메탄(1 x 10 mL)으로 추가로 세척하였다. 합쳐진 유기 상들을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜서 VI를 진한 황색 오일로서 수득하였다(1.1 g, 100%). 이 물질을 다음 반응에 추가 정제없이 직접 사용하였다.

[0316]

[0317]

실시예 7. 화합물 VII의 제조:



[0318]

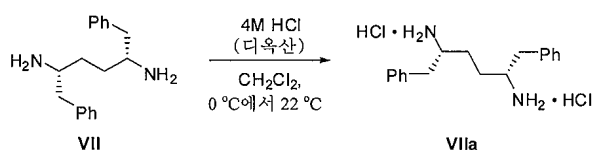
[0319]

메탄올(8.2 mL) 중의 불포화 디아민 VI(1.1g)의 용액에 탄소 상의 10% 팔라듐(110 mg, 10 중량%)을 첨가하였다. 생성된 흑색 현탁액을 수소 기체로 퍼징하고, 수소 분위기(풍선) 하에서 16 시간 동안 유지시켰다. 그 다음, 반응물을 셀라이트(celite)를 통해 여과시키고, 감압 하에서 농축시켜서 VII를 진한 황색 오일로서 수득하였다(1.11 g, 100%). 이 물질을 다음 반응에 추가 정제없이 전달하였다.

[0320]

[0321]

실시예 8. 디아민-디하이드로젠 클로라이드 VIIa의 제조:



[0322]

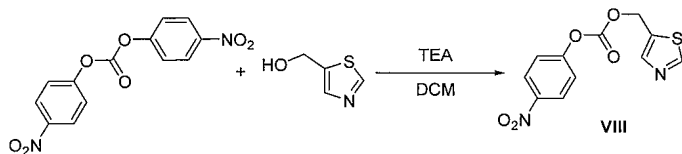
[0323]

디클로로메탄(14 mL) 중의 VII(1.11 g)의 냉각된(0℃) 용액에 디옥산(2.6 mL) 중의 4M 염산의 용액을 첨가하였다. 생성된 흐린 분홍색 현탁액을 22℃까지 가온시키고, 상기 온도에서 90 분 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 여과시키고, 침전물을 다량의 디클로로메탄으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜서 VIIa를 흐린 분홍색 분말로서 수득하였다(1.32 g, V로부터의 94%).

[0324]

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.10-7.35 (m, 10H), 3.38-3.48 (m, 2H), 2.92 (dd, J = 14, 7 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 14, 8 Hz, 2H), 1.58-1.74 (m, 4H).

[0325] 실시예 9. 탄산염 VIII의 제조.

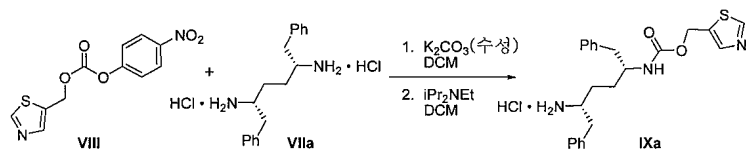


[0326]

[0327] 5-하이드록시메틸티아졸(5 kg)을 디클로로메탄(210 kg) 중에 용해시켰다. 이 용액에 비스-(4-니트로페닐)카보네이트(15 kg) 및 트리에틸아민(7.5 kg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새도록 교반하였다. 반응 완료시, 반응 혼합물을 1.0 M K₂CO₃ 수용액(50 kg)으로 세척하여서 4-니트로페놀을 완전하게 제거하였다. 그 다음, 유기 층을 상기 유기 용액의 pH가 8 미만일 때까지 1.0 M 수성 시트르산으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 그 다음, 고체들을 여과시키고, 유기 층을 이소프로필 아세테이트 중으로 용매 교환시키고, 약 4 배 부피까지 농축시켰다. 이 용액에 n-헵탄(100 L)을 서서히 첨가하고, 5 시간 이상 기간에 걸쳐 숙성시켰다. 이로 인해 VIII를 고체로서 수득하였으며, 이는 후속적으로 여과에 의해 분리될 수 있다.

[0328] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 5.51 (s, 2H).

[0329] 실시예 10a. 모노-카바메이트 하이드로클로라이드 IXa의 제조.



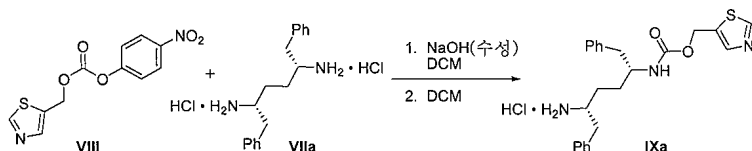
[0330]

[0331] 디아민-디하이드로클로라이드 VIIa(2.37 kg), 수성 탄산칼륨(1M, 27 kg), 및 디클로로메탄(68 kg)을 1 시간 동안 20℃에서 진탕시켰다. 디클로로메탄 층을 분리시키고, 황산 나트륨(7.1 kg) 상에서 건조시키고, 여과시켜서 디아민 프리베이스(freebase)를 수득하였다. 이 용액에 추가의 디클로로메탄(66 kg) 및 혼합 탄산염 VIII(1.95 kg)을 충전시켰다. 일단 모든 고체들이 용해되면, 디이소프로필에틸아민(1.1 kg, 8.3 몰)을 첨가하고, 반응을 TLC 시험에 의해 모니터링하였다(SiO₂, 용리제로서 메탄올 중의 80% 에틸 디클로로메탄, 생성물 R_f = 0.73, UV 에 의한 가시화). 반응물의 내용물을 잔류 VIII 및 4-니트로페놀의 존재가 TLC 시험에 의해 검출되지 않을 때까지 0.25N 수성 NaOH로 세척하였다. 유기 층을 물로 세척하고, 황산 나트륨(7 kg) 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 이소프로필 아세테이트(약 50 L) 중에 용해시키고, 디클로로메탄(47 kg)으로 희석시켰다. 이 용액에 HCl(디옥산 중의 1.88 kg 4N HCl, 약 8.2 몰 HCl)을 충전시켜서 침전을 유도하였다. 생성물 IXa를 여과시키고, 이소프로필 아세테이트(21 kg)로 행구고, 진공 하에서 건조시켜서 백색 분말을 수득하였다(2.57 kg, 83% 수율).

[0332] ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.4-7.14 (m, 10H), 5.2 (d, 1H), 4.8 (s, 5 H) 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.3 (s, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 1.8-1.4 (m, 4H). ¹³C NMR (CD₃OD) δ 154.4, 143.2, 129.6, 128.0, 126.0, 58.0, 52.4, 44.3, 41.6, 33.8, 30.5.

[0333]

[0333] 실시예 10b. 모노-카바메이트 하이드로클로라이드 IXa의 제조.



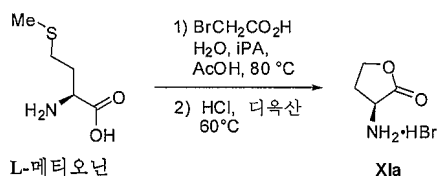
[0334]

[0335] 디아민-디하이드로클로라이드 VIIa(2.0 g), 수성 수산화 나트륨(3M, 4.1 g), 및 디클로로메탄(13.3 g)을 1 시간 동안 20℃에서 진탕시켰다. 디클로로메탄 층을 분리시키고, 후속적으로 물(10 g)로 세척하여서 디아민 프리베이스를 수득하였다. 이 용액에 추가의 디클로로메탄(26.6 g) 및 혼합 탄산염 VIII(1.72 g)를 충전시켰다. 생성된 용액을 40℃까지 가열하고, 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 간주될 때까지 상기 온도에서 유지시켰다. 그 다음, 용매를 진공 하에서 제거하고, 테트라하이드로푸란(17.8 g)으로 동시 증류시킨 후, 테트라하이드로푸

란(35.6 g)으로 재회석시켰다. 그 다음, 이 용액에 농축 염화수소산(12M, 0.588 g)을 첨가하여서 침전을 유도하였다. 생성물 IXa를 여과시키고, 1:1 THF:CH₂Cl₂ 중의 1% H₂O로 행구고(2 x 40mL), 진공 하에서 건조시켜서 백색 분말을 수득하였다(2.15 g, 82% 수율).

¹H NMR (CD₃OD) δ 9.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.4-7.14 (m, 10H), 5.2 (d, 1H), 4.8 (s, 5 H) 3.7 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.3 (s, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 1.8-1.4 (m, 4H). ¹³C NMR (CD₃OD) δ 154.4, 143.2, 129.6, 128.0, 126.0, 58.0, 52.4, 44.3, 41.6, 33.8, 30.5.

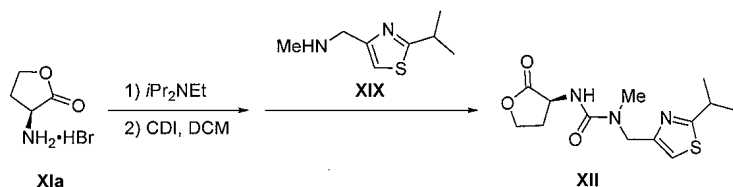
실시예 11. 아미노 락톤 XIa의 제조:



물(69 kg) 중의 L-메티오닌(46 kg)의 용액에 주변 온도에서 브로모아세트산(46.0 kg), 2-프로판올(69.0 kg) 및 아세트산(69.0 kg)을 충전시켰다. 생성된 혼합물을 가열 환류시키고(85℃ 내지 95℃), 반응이 ¹H NMR에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 이 온도에서 진탕시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 2-프로판올로 동시 증발시켰다. 2-프로판올(161.0 kg)을 농축된 혼합물에 충전시킨 후, 10 중량% HCl/디옥산 용액(102 kg)을 주변 온도에서 서서히 첨가하였다. 생성된 슬러리를 약 60℃까지 가열시키고, 약 4 시간 동안 진탕시켰다. 포트 온도를 약 22℃까지 조정하고, 약 2 시간 동안 진탕시켰다. 생성물 XIa를 여과시키고, 2회 분량의 2-프로판올(각각 28 kg)로 세척하고, 진공 하에서 40℃에서 건조시켜서 백색 내지 회백색 고체를 수득하였다(39.3 kg, 70% 수율).

¹H NMR (D₂O) δ 4.79 (s, 2H), 4.61 (dd, 1H), 4.49-4.41 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.42 (m, 1H).

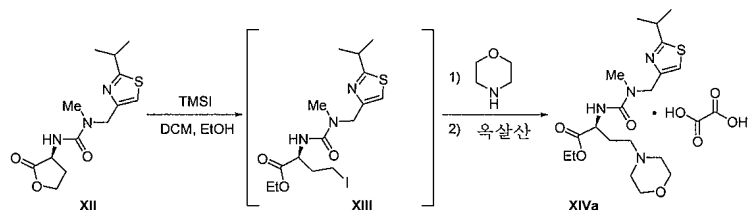
실시예 12. 우레아 XII의 제조:



디클로로메탄 (105 kg) 중의 (L)-아미노 락톤 XIa (31.5 kg)의 슬러리에 디이소프로필에틸아민(28.8 kg)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 10℃까지 냉각시키고, 카보닐디이미다졸(27.1 kg)을 적가하면서, 내용물의 온도는 25℃ 이하로 유지시켰다. 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 생성된 혼합물을 진탕시켰다. 메틸 아미노메틸 티아졸 XIX(21.0 kg)를 충전시키면서, 내용물 온도를 25℃ 이하로 유지시키고, 진탕시켰다. 일단 완료되면, 반응 혼합물을 물(63.0 kg)로 세척한 후, 20 중량% 시트르산 수용액(63.0 kg)으로 2회 세척하였다. 모든 수성 층들을 합치고, 디클로로메탄(63.0 kg)으로 추출하였다. 유기 층들을 합치고, 8중량% 중탄산 나트륨 수용액(63.0 kg)으로 1회 및 물(63.0 kg)로 1회 세척하였다. 유기 층을 감압 하에서 3배 부피까지 농축시키고, 디클로로메탄으로 동시 증발시켰다. 생성물 XII를 디클로로메탄(33.4 kg, 91% 수율) 중의 모액(stock solution)으로서 방출시켰다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.02 (s, 1H), 4.55-4.41 (m, 4H), 4.27 (m, 1H), 3.29 (침중선, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.38 (d, 6H).

[0345] 실시예 13. *L*-티아졸 모폴린 에틸 에스테르 옥살레이트 염 XIVa의 제조:



[0346]

[0347]

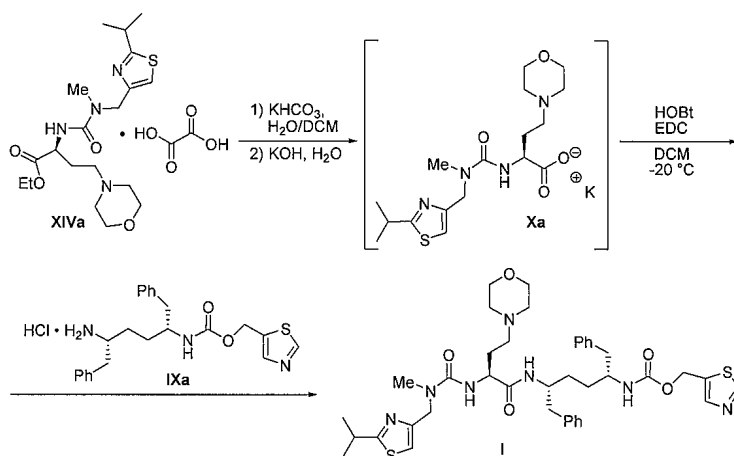
디클로로메탄(89.5 kg) 중의 (*L*)-티아졸 아미노 락톤 XII(33.4 kg)의 용액에 디클로로메탄(150 kg) 및 무수 에탄올(33.4 kg)을 충전시켰다. 그 다음, 내용물 온도를 약 10℃까지로 조정 한 후, TMSI(78.8 kg)를 서서히 첨가 하면서, 내용물 온도를 22℃ 이하에서 유지시키고, 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 진탕시켰다. 내용물 온도를 약 10℃까지로 조정 한 후, 모폴린(49.1 kg) 를 서서히 첨가하면서, 내용물 온도를 22℃ 이하에서 유지시켰다. 일단 완료되면, 반응 혼합물을 여과시켜 모폴린·HI 염을 제거하고, 필터 케이크를 2회 분량의 디클로로메탄(33.4 kg)으로 행켰다. 여과액을 물(100 kg)로 2회 세척하였다. 유기 층을 진공 하에서 농축 건조시켰다. 그 다음, 아세톤(100 kg)을 농축물에 충전시키고, 용액을 감압 하에서 농축 건조시켰다. 아세톤(233.8 kg)을 농축물에 충전시킨 후, 아세톤(100 kg) 중의 옥살산(10 kg)의 용액을 서서히 첨가하였다. 생성된 슬러리를 약 1 시간 동안 환류시킨 후, 단리를 위해 약 3℃까지 냉각시켰다. 생성물 XIVa를 여과시키고, 아세톤(66.8 kg)으로 행구고, 진공 하에서 40℃에서 건조시켜서 백색 내지 회백색 고체를 수득하였다(40 kg, 71% 수율).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H), 6.35 (broad s, 1H), 4.60-4.40 (m, 3H), 4.19 (사중선, 2H), 4.00-3.90 (m, 4H), 3.35-3.10 (m, 7H), 3.00 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.38 (d, 6H), 1.25 (삼중선, 3H).

[0348]

[0349]

실시예 14. 화합물 I의 제조:



[0350]

[0351]

물(66.0 kg) 중의 *L*-티아졸 모폴린 에틸 에스테르 옥살레이트 염 XIVa(35.6 kg)의 용액에 디클로로메탄(264 kg)을 충전시킨 후, 15 중량% KHCO₃ 용액(184.8 kg)을 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 약 1 시간 동안 진탕시켰다. 층들을 분리시키고, 유기 층을 물(132 kg)로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에서 농축 건조시켰다. 물(26.5 kg)을 충전시키고, 내용물 온도를 약 10℃까지 조정 한 후, 45% KOH 용액(9.8 kg)을 서서히 첨가하면서, 내용물 온도를 20℃ 이하에서 유지시켰다. HPLC에 의해 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 혼합물을 20℃ 이하에서 진탕시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축 건조시키고, 디클로로메탄(각회 132 kg)으로 감압 하에서 5회 동시 증발 건조시켰다. 물 함량이 칼 피셔 적정(Karl Fischer titration)에 의해 < 4%일 때까지 디클로로메탄(132 kg)으로 계속적으로 동시 증발시켰다. 추가의 디클로로메탄(264 kg)을 충전시키고, 내용물 온도를 -18℃ 내지 -20℃까지 조정 한 후, 모노카바메이트·HCl 염 IXa(26.4 kg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -18℃ 내지 -20℃에서 약 1 시간 동안 진탕시켰다. HOBt(11.4 kg)를 충전시키고, 반응 혼합물을 다시 -18℃ 내지 20℃에서 약 1 시간 동안 진탕시켰다. 디클로로메탄(396 kg) 중의 EDC·HCl(21.4 kg)의 미리 냉각된 용액(-20℃)을 반응 혼합물에 첨가하면서, 내용물 온도를 -20℃ 이하에서 유지시켰다. 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 반응 혼합물을 -18℃ 내지 -20℃에서 진탕시켰다. 내용물 온도를 약 3℃까지 조정하고, 반응 혼합물을 10

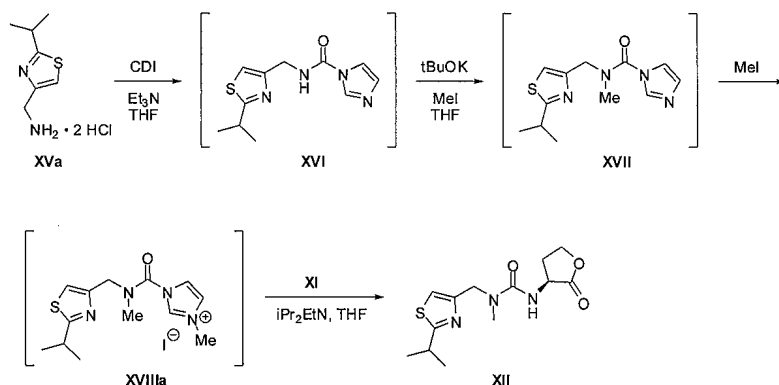
중량% 시트르산 수용액(290 kg)으로 켄칭시켰다. 층들을 분리시키고, 유기 층을 15 중량% 중탄산 칼륨 용액(467 kg) 및 물(132 kg)로 1회 세척하였다. 유기 층을 감압 하에서 농축시킨 후, 무수 에탄올로 동시 증발시켰다. 생성물 I를 에탄올 중의 모액으로서 단리시켰다(생성물 35.0 kg, 76.1% 수율).

^1H NMR (d_6 DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.25-7.02 (m, 12H), 6.60 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 4H), 3.22 (칠중선, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.35-2.10 (m, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.32 (d, 6H). ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 180.54, 174., 160.1, 157.7, 156.9, 153.8, 143.8, 140.1, 140.0, 136.0, 130.53, 130.49, 129.4, 127.4, 127.3, 115.5, 67.7, 58.8, 56.9, 55.9, 54.9, 53.9, 51.6, 49.8, 42.7, 42.0, 35.4, 34.5, 32.4, 32.1, 29.1, 23.7.

[0352]

[0353]

실시예 15. 우레아 XII의 대안적 제조:



[0354]

[0355]

화학식 XII의 우레아를 하기 단계 a 내지 d에서 기재된 바와 같이 제조할 수도 있다.

[0356]

a. 테트라하이드로푸란(100 g) 중의 카르보닐디이미다졸(8.5 g, 0.052 몰, 1.2 당량)의 슬러리에 약 10° C에서 트리에틸아민(6.6 g, 0.065 몰, 1.5 당량)을 충전시키면서, 반응 온도를 약 10° C에서 유지시켰다. 생성된 슬러리에 출발물질인 아미노 이소프로필티아졸 디HCl(XVa, 10 g, 0.044 몰)을 소량씩 충전시키면서, 포트 온도를 약 10° C에서 유지시켰다. 일단 첨가가 완료되면, 포트 온도를 주변 온도까지 가온시키고, HPLC에 의해 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 반응 혼합물을 이 온도에서 진탕시켰다(목표: 출발 물질 $\leq$ 1%). 일단 완료되면, 트리에틸아민 HCl 염을 여과시켰다. 젖은 필터 케이크를 THF(80 kg)로 세척하고, 여과액을 진공 하에서 약 40° C에서 농축시키고, 에틸 아세테이트(50 kg)로 동시 증발시켰다. 생성된 슬러리에 에틸 아세테이트(20 kg)로 충전시킨 후, 약 0° C까지 냉각시키고, 이 온도에서 약 1 시간 동안 진탕시켰다. 생성물을 여과시키고, 헵탄(20 kg)으로 세척하였다. 필터 케이크를 필터 내에 진공 하에서 건조 상태로 꺼냈다.

[0357]

b. 상기 젖은 필터 케이크를 테트라하이드로푸란(80 g) 중에서 슬러리화시키고, 포트 온도를 약 0° C까지 조정하였다. 이 슬러리에 *tert*-BuOK(6.9 g, 0.061 몰, 1.4 당량)를 서서히 충전시키면서, 반응 온도를 약 0° C에서 유지시킨 후, 메틸 요오드화물(8.7 g, 0.061 몰, 1.4 당량)을 약 0° C에서 첨가하였다. 이 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 주변 온도까지 가온시키고, HPLC에 의해 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 이 온도에서 진탕시켰다(목표: 생성물 $\geq$ 70%). 일단 완료되면, 반응 혼합물을 약 3° C까지 조정하고, 이 온도에서 약 1 시간 동안 진탕시켰다. 요오도화 칼륨 염을 여과시키고, 필터 케이크를 THF(20 g)로 세척하였다. 모액-함유 생성물을 수거하고, 다음 단계로 전달하였다.

[0358]

c. 상기 모액에, 메틸 요오드화물을 충전시키고(18.6 g, 0.131 몰, 3 당량), 반응 혼합물을 약 35° C까지 가온시키고, HPLC에 의해 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 이 온도에서 진탕시켰다(목표: 출발 물질 $\leq$ 1%, 대략 24 시간). 일단 완료되면, 반응 혼합물을 주변 온도까지 조정하고, 여과시켰다. 생성물 필터 케이크를 THF(20 g)로 세척하였다. 필터 케이크를 필터 내에 진공 하에서 건조 상태로 꺼냈다.

[0359]

d. 상기 젖은 필터 케이크에 THF(80 g)를 충전시킨 후, L-아미노 락톤, XI(7 g, 0.038 몰, 0.9 당량)를 소량씩 첨가하였다. 생성된 혼합물에 디이소프로필에틸아민(8.5 g, 0.066 몰, 1.5 당량)을 서서히 충전시키면서, 반응 온도를 30° C 미만으로 유지시켰다. 일단 첨가가 완료되면, 반응 온도를 주변 온도까지 조정하고, HPLC에 의해 반응이 완료되었다고 판단될 때까지 진탕시켰다(목표: 출발 물질 $\leq$ 1%, 대략 48 시간). 일단 완료되면, 반응

혼합물을 진공 하에서 대략 3배 부피까지 농축시키면서, 조 온도를 최대로 세팅하였다(40℃). 그 다음, 농축물을 주변 온도까지 조정하고, 메틸렌 클로라이드(50 g)로 충전시켰다. 생성된 유기 용액을 20% 시트르산 용액(30 g) 및 이어서 물(30 g)로 세척하였다. 수성 층들을 합치고, 메틸렌 클로라이드(50 g)로 역추출하였다. 유기 층들을 합치고, 감압 하에서 약 3배 부피까지 농축시키면서, 조 온도를 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ 로 세팅하였다. KF 한계에 도달할 때까지 반복적으로 농축시켰다(목표: KF $\leq 0.5\%$). 일단 KF 한계에 도달하면, 생성물 XII를 메틸렌 클로라이드 중의 모액으로서 방출시켰다(5.8 g, 45% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.02 (s, 1H), 4.55-4.41 (m, 4H), 4.27 (m, 1H), 3.29 (칠중선, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.38 (d, 6H).

[0360]

[0361]

모든 공개물, 특허, 및 특허 문헌들은 개별적으로 참고로 병합된 것처럼 여기에서 참고로 포함된다. 본 발명은 다양한 특정하고 바람직한 실시양태들 및 기술들을 언급하면서 설명되었다. 하지만, 본 발명의 사상 및 범주 내에서 유지되면서도 다수의 변화들과 변형예들이 이루어질 수도 있음을 이해해야 한다.